

マリネスコ-シェーグレン症候群

研究分担者：林 由起子

東京医科大学病態生理学分野

研究要旨

マリネスコ-シェーグレン症候群(MSS)は、小脳失調、精神遅滞、先天性白内障、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。平成 23 年度、本事業において実施した全国調査、ならびに平成 28 年度に長期経過についての情報を得ることを目的に実施した患者追跡調査の結果と既報論文での臨床情報を集積し、診断の手引きを作成していたが、今年度新たな症例が 1 例見いだされ、これまでの報告例の中で最軽症例であった。今後、診断基準の見直しも含め、検討が必要であることが明らかとなった。

A：研究目的

マリネスコ-シェーグレン症候群(MSS)は、先天性白内障、小脳失調、精神遅滞、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。常染色体劣性の遺伝形式をとり、原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。我々は平成 23 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに平成 28 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。

本年度は、MSS 症例の集積の継続、ならびに診断におけるキーポイントを明らかにすることを目的とする。また、診療ガイドラインの作成を進める。

B：研究方法

これまでの調査研究の結果ならびに既報告例を集積し、診断の手引きを作成する。また、症例の集積を継続する。*SIL1* 遺伝子解析は末梢血リンパ球より DNA を抽出し、サンガー法にて行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、東京医科大学医学倫理委員会で承認を受けて行っている。研究を実施するに当たり、プライバシーに十分配慮し、本研究で用いた臨床・病理学的データの解析ならびに遺伝子解析は連結可能匿名化の上、実施した。

C : 研究結果

新たに MSS 疑い症例 1 例の紹介を受けた。遺伝子解析の結果、日本人に認められる好発変異ではなく、これまでに 1 例のみで報告のある欠失変異をホモ接合性に有していた。臨床的には知能低下、筋力低下がなく、小児期発症の白内障と小脳失調を認めるのみであり、これまでの報告例の中で最軽症例であった。

D : 考察

新規 MSS 症例を見出した。この症例はこれまでの診断基準に該当しないことが明らかとなり、今後診断基準の見直しと、それを反映した診断手引きの作成が必要であると考えられた。

E : 結論

SIL1 変異による MSS の臨床的重症度の幅を考える上で貴重な症例を見出した。継続的な症例集積の重要性を示唆するものであった。また、今後患者登録システムの早期構築が必要である。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

林由起子 . マリネスコ・シェーグレン症候群 [指定難病 112]. 指定難病ペディア 2019 障害教育シリー96 日本医師会雑誌 2019; 148: 127.

林由起子 . ネマリンミオパチー . 脳神経内科医のための末梢神経・筋疾患診断トレーニング . 楠進 , 園生雅弘 , 清水順 (編) pp 171-173,

2019.

Kawahara G, Nakayashiki MS, Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K, Hayashi YK. Antagonists for serotonin receptors ameliorate rhabdomyolysis induced by 25D-NBOMe, a psychoactive designer drug. Forensic Toxicology. First Online: 19 August 2019.

Wada E, Kato M, Yamashita K, Kokuba H, Liang W-C, Bonne G, Hayashi YK. Deficiency of emerin contributes differently to the pathogenesis of skeletal and cardiac muscle in *Lmna*^{H222P/H222P} mutant mice. PLoS One. 2019; Aug 20;14(8):e0221512.

Wada E, Hamano T, Matsui I, Yoshida M, Hayashi YK, Matsuda R. Renal involvement in the pathogenesis of mineral and bone disorder in dystrophin-deficient *mdx* mouse . J Physiol Sci 2019; 69: 661–671.

2 : 学会発表

Kawahara G, Nakayashiki M, Hayashi YK. Generation of a transgenic zebrafish for monitoring *murfl* expression. 9th FAOPS Congress Kobe 2019/3/28 (3/28-31)

Wada E, Kato M, Yamashita K, Hayashi YK. Emerin deficiency exacerbates skeletal muscle pathology in *Lmna*^{H222P/H222P} mutant mice. 9th FAOPS Congress Kobe 2019/3/29 (3/28-31)

Kato M, Kojima M, Yamashita K, Wada E, Hayashi YK. IL-6 may have protective roles in *Lmna*-related cardiomyopathy. 9th FAOPS Congress Kobe 2019/3/29 (3/28-31)
林由起子. 骨格筋研究から見える生命現象の

不思議. 教育講演13. 第61回日本小児神経学会 名古屋 2019/6/2 (5/31-6/2)

川原玄理、中屋敷真未、林由起子. murf1トランスジェニックゼブラフィッシュを用いたドラッグスクリーニング. 第5回日本筋学会学術集会 東京 2019/8/2 (2019.8.2-3)

和田英治、華藤 恵美, 山下 香, 國場 寛子, 林 由起子. エメリン欠損は *Lmna*^{H222P/H222P}マウスの骨格筋と心筋に異なる影響を与える. 第5回日本筋学会学術集会 東京 2019/8/2 (2019.8.2-3)

川幡由希香、川原 玄理, 井上 道雄, 西野一三, 林 由起子. HSPB8ミオパチーにおけるタンパク質凝集体の解析. 第5回日本筋学会学術集会 東京 2019/8/2 (2019.8.2-3)

Wada E, Yamashita K, Kato M, Hayashi YK. Different Impact of Emerin in Skeletal and Cardiac Muscles from *Lmna*^{H222P/H222P} Double Mutant Mice. 2019 ASCB Washington, DC. 2019/12/8 (2019.12.7-11)

H: 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1: 特許取得

なし

2: 実用新案登録

なし

3: その他

なし