

## 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患者追跡調査を実施。既報論文での臨床情報の分析を加え、MSS患者登録にむけて必要項目を選定した。また、症例の集積を継続し、2例の新規 *SIL1* 変異例を見出した。診断の手引きの作成中であったが、新規症例がこれまでの報告の中で最軽症例であり、診断基準の見直しも含め、今後の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。

本研究では、臨床調査ならびに既報症例の臨床情報をもとに、Remudyを活用した患者登録に向けた準備を進める。また、MSS症例の集積の継続と診療ガイドラインの作成を進める。

### B：研究方法

平成23年度に実施したMSS患者全国調査、平成29年度実施した患者追跡調査、ならびに既報告論文からMSSの患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出し、既報症例の臨床情報との対比を行う。また、MSS類似例に関する臨床情報や最近の報告をまとめ、*SIL1*変異例との異同を明らかにする。以上の結果をもって診断の手引きを作成する。同時にMSS症例の集積を継続する。

（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・病理学的データは連結可能匿名化の上、解析を行った。

### C：研究結果

本研究事業で患者の集積を継続した結果、2例の新規 *SIL1* 変異例が確認された。

2018年度までに集積した *SIL1* 変異陽性の MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障 100%、小脳萎縮と小脳症状 100%、筋力低下 96%、知的障害 84%と臨床的 4 徴はきわめて高頻度に認められた。また、*SIL1* 変異例で筋生検を実施した場合、縁取り空胞が 100%認められ、診断価値が高い病理変化であった。

一方、2017年に MSS 類似疾患として報告された *INPP5K* 変異例では小脳の萎縮が認められない点が *SIL1* 変異例との最大の違いであった。

以上の結果を持って、患者登録システムの構築に向けた登録基準を本研究事業で作成した診断基準の【確実例】、【疑い例】が適当であると考え登録準備を進め、同時に診断の手引きを作成していたが、2019年度新たに見出された *SIL1* 変異例がこれまでに最も軽症であった。

### D：考察

超希少疾病である MSS は持続的な症例集積により、新規の症例を見出すことが可能となる。これまで比較的臨床的に均一であると考えられた MSS であったが、新規軽症例を経験することにより、臨床的多様性も示唆され、今後、診断基準の見直しの検討も考慮する必要がある。一方、*INPP5K* 変異例は本邦では報告が無く、また報告症例数が少なく、今後の症例の集積が待たれるが、MSS の 4 徴

の 1 つである小脳萎縮が認められないことから、MSS とは異なった疾患として分類する方が望ましいと考えられた。

MSS は希少難病であるが故、持続的な症例の蓄積と経過観察が不可欠である。Remudy の協力を得て今後具体的に患者登録システムの構築を検討していく必要がある。

### E：結論

MSS は経過の長い難病であり、定期的な臨床症状の変化に関する調査が不可欠である。これまでの患者調査研究の結果を有効に活用するためにも患者登録システムの早期構築が必要である。また、調査研究を継続することにより、疾患の新たな側面も見出すことが出来、診断基準や診断のてびきの定期的な見直しも重要である。

### 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

- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuani C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D. Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy. *Eur J Neurol* 25:154-163,2018
- Kawahara G, Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K, Hayashi YK. The psychoactive drug 25B-NBOMe

- recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae. *Forensic Toxicol* 35:369–375,2017
- Miyatake S, Mitsunashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saito H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto N. Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 100,169–178,2017
- Kashimada A, Hasegawa S, Isagai T, Uchiyama T, Matsuo M, Kawai M, Goto M, Morio T, Hayashi YK, Takagi M. Targeting the enhanced ER stress response in Marinesco-Sjögren syndrome. *Journal of the Neurological Science* 2018, 385, 49-56. doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.010
- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuanì C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotto C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D. Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy. *European Journal of Neurology* 2018, 25, 154-63. doi: 10.1111/ene.13478
  - Mori-Yoshimura M, Mitsunashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E. Characteristics of Japanese patients with Becker muscular dystrophy and intermediate muscular dystrophy in a Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy): heterogeneity and clinical variation. *Journal of Neuromuscular Disease* 2018, 5, 193–203. doi: 10.3233/JND-170225
  - 林由起子 . マリネスコ-シェーグレン症候群の原因と症状 . 新薬と臨床 2018, 67, 110-3.
  - 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 障害教育シリーズ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*<sup>H222P/H222P</sup> 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

Yukiko K. Hayashi, Genri Kawahara, Masahide Goto, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino Nationwide survey and clinical follow up study of marinesco-sjögren syndrome and characterization of its zebrafish model. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21

- Satoko Miyatake, Satomi Mitsunashi, Yukiko K. Hayashi, Atsuko Nishikawa, Mikiya Suzuki, Kana Yatabe, Yuzo Tanaka, Katsuhisa Ogata, Satoshi Kuru, Ikuya Nonaka, Ichizo Nishino, Naomichi Matsumoto. Biallelic mutations in *MYPN* cause childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21
  - 林由起子、川原玄理、後藤昌英、小牧宏文、西野一三。マリネスコーシェーグレン症候群の国内臨床調査ならびにモデルフィッシュの解析.日本人類遺伝学会第 62 回大会、神戸、2017.11.15～11.18
  - Pathomechanisms of muscle degeneration in nuclear envelopathy, 林由起子, 和田英治, 第 59 回日本神経学会総会 2018.5.24, 札幌 .
  - 核膜病モデルマウスにおける骨格筋障害機序の解明, 和田英治, 林由起子, 第 4 回日本筋学会 2018.8.10, 岡山 .
  - ゼブラフィッシュモデルを用いた HSPB8
- ミオパチーにおける凝集体タンパク質の解析, 川幡由希香, 川原玄理, 井上道雄, 西野一三, 林由起子, 第 4 回日本筋学会 2018.8.10, 岡山 .
  - 核膜病における筋障害メカニズムの解析, 林由起子, 和田英治, 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.13, 神奈川 .
  - 核膜病関連心筋症におけるインターロイキン 6 の役割, 華藤恵美, 山下香, 小島瑞代, 和田英治, 林由起子, 筋生理の集い, 2018.12.8, 東京 .
  - Generation of a transgenic zebrafish for monitoring murf1 expression. Kawahara G, Nakayashiki MS, Hayashi YK. 9<sup>th</sup> FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸 .
  - Emerin deficiency exacerbates skeletal muscle pathology in LmnaH222P/H222P mutant mice Wada E, Kato M, Yamashita K, Hayashi YK. 9<sup>th</sup> FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸 .
  - IL-6 may have protective roles in Lmna-related cardiomyopathy. Kato M, Kojima M, Yamashita K, Wada E, Hayashi YK. 9<sup>th</sup> FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸 .
  - Kawahara G, Nakayashiki M, Hayashi YK. Generation of a transgenic zebrafish for monitoring murf1 expression. 9<sup>th</sup> FAOPS Congress Kobe 2019/3/28 (3/28-31)
  - Wada E, Kato M, Yamashita K, HayashiYK. Emerin deficiency exacerbates skeletal muscle pathology in LmnaH222P/H222P mutant mice. 9<sup>th</sup>

- |  |               |
|--|---------------|
| FAOPS Congress Kobe 2019/3/29<br>(3/28-31)   | なし            |
| • Kato M, Kojima M, Yamashita K, Wada E, Hayashi YK. IL-6 may have protective roles in Lmna-related cardiomyopathy. 9 <sup>th</sup> FAOPS Congress Kobe 2019/3/29 (3/28-31)  | 3 : その他<br>なし |
| • 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 <sup>H222P/H222P</sup> 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 <i>Lmna</i> <sup>H222P/H222P</sup> 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