

マリネスコ・シェーグレン症候群

研究分担者：氏名 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、知的障害、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に続き、今年度、再度追跡調査を実施した。その結果 15 例の情報が得られ、その内訳は *SIL1* 変異確定例 5 例、変異未確定 7 例、受診中止が 3 例であった。また、70 歳代でも心・呼吸障害はなく本疾患の生命予後の良いことが裏付けられた。今後、軽症例の存在も視野に診断基準の見直しも検討していく。

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、知的障害、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、再度、患者追跡調査を実施し、長期経過の更なる情報を得ることを目的とする。

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で臨床

情報の得られている、あるいは得られる可能性のある 13 例、ならびに本研究班で新たに判明した 2 例の主治医に平成 29 年度追跡調査で実施したものと同一質問用紙に追記する形で追跡調査を実施した。

（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・病理学的データは匿名化の上、解析を行った。

C：研究結果

調査用紙発送 15 例のうち、12 例について

情報を得ることが出来たが、すでに 3 例は受審終了（理由不明）となっており、前（々）回調査以降の経過は不明となった。12 例のうち、5 例は *SIL1* 変異確定例、7 例は遺伝子解析未実施例であるが、診断基準では「疑い例」に合致するものであった。

これまでの調査結果をまとめると、*SIL1* 変異確定例では、全例で幼小児期発症の両側急性進行性の白内障で手術を受けていた。頭部画像検査では、虫部に強い小脳萎縮、ならびに幼小児期に筋生検が実施されている場合、縁取り空胞が全例に認められ、診断的価値が極めて高いことが裏付けられた。また、知的障害は軽度から中等度に認められるが、成人期以降も正常例があること、筋力低下は緩徐進行性であり、30 歳までに車椅子となることが多いが、成人期以降も筋力低下の認められない例があること、70 歳を過ぎても呼吸障害や心障害が認められず、生命予後の良い疾患であること、などの特徴を有することが明らかとなった。

D : 考察

代諾者のいない成人 MSS 疑い例の場合、知的障害のために遺伝子解析に対する十分なインフォームドコンセントが取得できず、遺伝子変異に基づく確定診断は困難な場合が多い。

症例の蓄積に伴い、知的障害や筋力低下の認められない軽症例が存在することが明らかとなり、今後、診断基準の見直しを検討していく必要があると考える。

E : 結論

MSS は経過の長い難治性疾患であり、今回の追跡調査により 70 歳代の患者情報も得る

ことができた。今後も、定期的に追跡調査を実施していく必要がある。また、非典型軽症例の存在も加味した診断基準の見直しが必要である。

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

- Ono H, Suzuki N, Kanno S, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, Aoki M. AMPK complex activation promotes sarcolemmal repair in dysferlinopathy. *Mol Ther* 2020;28:1133-1153.
- Ueta Y, Akiba Y, Yamazaki J, Okubo Y, Taguchi T, Terashi H, Hayashi YK, Aizawa H. Cerebral infarction and myalgia in a 75-year-old man with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Intern Med* 2020; 59: 3089-3092.

2 : 学会発表

- 林由起子：成人でみられる先天性ミオパチーの診断と治療へのアプローチ。第 61 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 2020.8.31-9.2 (8/31) 岡山 (オンライン)

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