

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目： 基盤研究（C）  
 研究期間： 2007～2008  
 課題番号： 19591232  
 研究課題名（和文） マリネスコーシェーグレン症候群の分子病態解明を目指した研究  
 研究課題名（英文） *Pathomechanism of SIL1-mutated Marinesco-Sjögren syndrome*  
 研究代表者  
 岡田 麻里（OKADA MARI）  
 東邦大学・医学部・研究員  
 研究者番号：80328046

研究成果の概要：臨床的に小脳失調，精神発達遅滞，先天性白内障があり，マリネスコーシェーグレン症候群と診断され，骨格筋症状を有し，筋生検が施行されていた患者 13 例全例に *SIL1* のホモ接合型変異を認めた。MSS は日本で 3 番目に多い先天性筋ジストロフィーであった。筋病理学的には，全例縁取り空胞を認め，nonspecific esterase 染色では筋核で活性が上昇し，電顕観察では核膜の異常が認められた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・小児科学

キーワード： 小児神経学・筋病理学

## 1. 研究開始当初の背景

マリネスコーシェーグレン症候群

(Marinesco-Sjögren syndrome = MSS) は，常染色体劣性遺伝の全身性疾患であり，臨床的に，小脳失調（萎縮），精神発達遅滞，先天性白内障の三徴を呈し，筋病理学的には，縁取り空胞（RV）と，少量ではあるが壊死再生線維を伴う筋原性変化を認め，先天性筋ジストロフィーに分類される。

2005 年に MSS の原因遺伝子が小胞体（ER）シャペロン蛋白 BiP の ATP/ADP 交換因子である BAP/SIL1 をコードする *SIL1* であることが報告された。

MSS に関する研究は，国内外ともに，殆ど

行われていない。これは，患者数が少ないこと，患者検体が限られた施設でしか入手できないことに原因があると考えられている。

## 2. 研究の目的

小児で筋病理学的に RV がみられる疾患は MSS だけである。

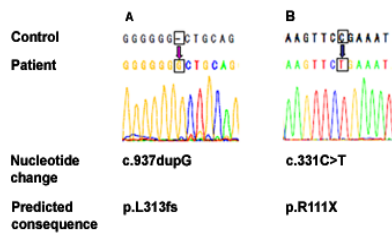
MSS では乳幼児期に（平均 3 歳頃）に急速に進む白内障が特徴的である。遺伝子診断が早期にできることで，臨床医に注意を促し，定期的な眼科的検索ができ，白内障が進行し，弱視となるのを防ぐことができる。患者の生活の質（QOL）の向上に結びつくために，非常に有用な研究である。

### 3. 研究の方法

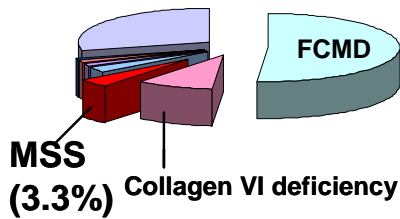
1978～2006年までに、国立精神・神経センターに筋病理診断を依頼された、臨床的に MSS と診断された 13 例を対象とした。詳細な臨床症状、血液または筋肉から DNA を抽出し、*SIL1* の全エクソンとエクソンイントロン近傍領域の遺伝子解析を行った。また、病理組織学的観察、電顕観察、ライソゾーム関連膜蛋白抗体 (LAMP-2) を用い免疫組織学的検討を行った。

### 4. 研究成果

13 例全例に *SIL1* にホモ接合型変異を認めた。1 塩基置換によるナンセンス変異が 1 例、1 塩基の重複によるフレームシフト変異が 12 例であった。

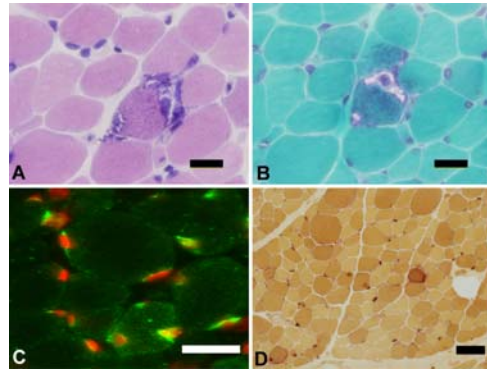


1978～2004年までで換算すると MSS は 362 例中 12 例 (3.3%) を占めており、日本で、福山型先天性筋ジストロフィー、コラーゲン VI 欠損症に次いで、3 番目に多い、先天性筋ジストロフィーである。



*SIL1* に変異を認めた 13 例全例で核の近傍に縁取り空胞 (RV) がみられた。筋核は Nonspecific esterase 染色で濃染、または核周囲の濃染が認められた。LAMP-2 免疫染色では核周囲の濃染を認めた。

### 組織学染色、免疫組織学的染色



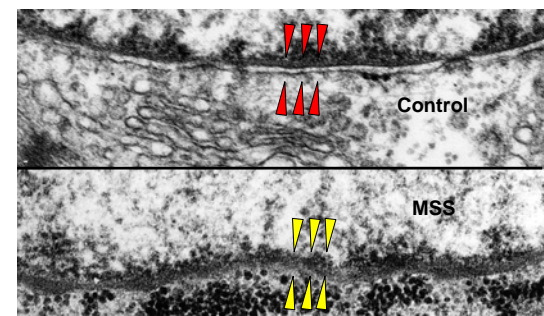
A:ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色  
 B:ゴモリトリクローム変法 (mGT) 染色  
 C:LAMP-2 抗体, 免疫染色  
 (赤-核, 緑-LAMP-2 抗体)  
 D:Nonspecific esterase 染色  
 (A-C: Bars=20 μm, D=50 μm)

電顕所見では様々な筋核の変化: 核外膜と内膜の境目がはっきりとせず、核近傍、核内に自己貪食空胞が見られた。

### 電顕所見



矢印: 自己貪食空胞  
 N: 筋核  
 M: 筋線維



上段: コントロール  
 下段: MSS  
 矢印: 核膜 (内膜と外膜)

ライソゾーム関連の蛋白の染色性の亢進と自己食空胞の存在は、筋細胞内でオートファジーが引き起こされていることを示唆している。SIL1がERシャペロン蛋白質BiPのATP/ADP交換因子であるBAP/SIL1をコードする遺伝子であることをふまえると、病変の首座はERである。電顕で核外膜の異常を認めたが、核外膜は機能的にERと同等であり、病理学的には核膜が病変の首座であると推察された。

現在はERストレスによって本疾患が引き起こされているか、各種免疫染色、BiP mRNAの発現応答、XBP1スプライシングなどERストレス応答について、更なる検討を行っている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7件)

① Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model, Nat med, 査読あり, 15巻, 2009年, 690-695

② Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, Noguchi S, Chen LH, Jong YJ, Nishino I. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, Neuromuscul Disord, 査読あり, 19巻, 2009年, 212-216

③ Ohkuma A, Noguchi S, Sugie H, Malicdan MC, Fukuda T, Shimazu K, López LC, Hirano M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Clinical and genetic analysis of lipid storage myopathies, Muscle Nerve, 査読あり, 39巻, 2009年, 333-342

④ Kawahara G, Ogawa M, Okada M, Malicdan MC, Goto Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I. Diminished binding of mutated collagen VI to the extracellular matrix surrounding myocytes, Muscle Nerve, 査読あり, 38巻, 2008年, 1192-1195

⑤ Ohkuma A, Nonaka I, Malicdan MC, Noguchi S, Ohji S, Nomura K, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I. Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation, 査読あり, 18巻,

2008年, Neuromuscul Disord, 671-674

⑥ Okada M, Kawahara G, Noguchi S, Sugie K, Murayama K, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan, Neurology, 査読あり, 69巻, 2007年, 1035-1042

⑦ Kawahara G, Okada M, Morone N, Ibarra CA, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I. Reduced cell anchorage may cause sarcolemma-specific collagen VI deficiency in Ullrich disease, Neurology, 査読あり, 69巻, 2007年, 1043-1049

[学会発表] (計 4件)

① Mari Okada et al, Pathomechanism of *SIL1* mutated Marinesco-Sjögren syndrome. 13th International World Muscle Society Congress, 2008年10月1日, Newcastle, UK

② 岡田麻里, 他, *SIL1* 変異を持つ Marinesco-Sjögren症候群の病理学的解析, 第50回小児神経学会, 2008年5月29日, 東京

③ Mari Okada et al, Rimmed vacuoles in children: highly specific indication for *SIL1* mutation in Marinesco-Sjögren syndrome. 12<sup>th</sup> International World Muscle Society Congress, 2007年10月19日, Sicily, Italy

④ 岡田麻里, 他, *SIL1* 変異による本邦 Marinesco-Sjögren症候群14例の臨床病理学的特徴, 第49回小児神経学会, 2007年7月6日, 大阪

[図書] (計 3件)

① 岡田麻里, 医歯薬出版(株), 医学のあゆみ, 2008年, 4ページ

② 岡田麻里, 診断と治療社, 小児神経学, 2008年, 4ページ

③ 岡田麻里, 診断と治療社, 小児神経科専門医をめざすためのケースレビュー60, 2008年, 19ページ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 麻里 (OKADA MARI)  
東邦大学・医学部・研究員  
研究者番号：80328046

(2) 研究分担者

西野 一三 (NISHINO ICHIZO)  
国立精神・神経センター・神経研究所疾病  
研究第一部・部長  
研究者番号：00332388

林 由起子 (HAYASHI YUKIKO)

国立精神・神経センター・神経研究所疾病  
研究第一部・室長  
研究者番号：50238135

野口 悟 (NOGUCHI SATORU)

国立精神・神経センター・神経研究所疾病  
研究第一部・室長  
研究者番号：00370982

(3) 連携研究者

なし