

200936238A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服事業

Mowat-Wilson症候群の臨床診断基準の確立と  
疾患発症頻度の調査

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 若松 延昭

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目次

I. 平成 21 年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
Mowat-Wilson 症候群の臨床診断基準の確立と疾患発症頻度の調査	3
研究代表者：若松 延昭	
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 遺伝学部	
III. 分担研究報告	
Mowat-Wilson 症候群の遺伝子診断	7
研究代表者 若松 延昭	
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 遺伝学部 部長	
Mowat-Wilson 症候群の愛知県における認知度と疾患頻度の研究	13
研究分担者 水野 誠司	
愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児内科 臨床第一部長	
Mowat-Wilson 症候群の耳介形態の研究	17
研究分担者 水野 誠司	
愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児内科 臨床第一部長	
Mowat-Wilson 症候群と遺伝子診断した 2 家系 4 症例	21
研究分担者 斎藤 加代子	
東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長 教授	
Mowat-Wilsons 症候群 3 例の遺伝子変異と臨床的所見に関して	25
研究分担者 黒澤 健司	
神奈川県立こども医療センター遺伝科・科長	
Mowat-Wilson 症候群の臨床診断基準の確立と疾患発症頻度の調査	27
研究分担者 小崎 里華	
国立成育医療センター遺伝診療科 医長	
大阪府立母子保健総合医療センターにおける Mowat-Wilson 症候群の状況	31
研究分担者 岡本 伸彦	
大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科 科長 参事	
IV. アンケート	37
V. ホームページ	45
VI. 平成 21 年度研究成果に関する刊行物一覧	47

[ I ]

平成 21 年度構成員名簿

平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業

Mowat-Wilson 症候群の臨床診断基準の確立と疾患発症頻度の調査

構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	若松 延昭	愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・遺伝学部	副所長・部長
研究分担者	水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院・小児内科	臨床第一部長
	斉藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教授
	黒澤 健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科	科長
	小崎 里華	国立成育医療センター遺伝診療科	医長
研究協力者	岡本 伸彦	大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科	科長・参事
	山田 裕一	愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・遺伝学部	室長
	山田憲一郎	愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・遺伝学部	主任研究員

(順不同)

# [ II ]

## 総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

Mowat-Wilson 症候群の臨床診断基準の確立と疾患発症頻度の調査

研究代表者 若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・遺伝学部 副所長・部長

研究要旨

Mowat-Wilson 症候群は、重度精神運動発達遅滞、特徴的な顔貌、小頭症を 3 主徴とする症候群である。本症候群の名称の由来は、Mowat と Wilson らの 6 症例の誌上発表（1998）によるが、愛知県心身障害者コロニー中央病院の医師（山中、長屋ら）は、第 15 回日本小児遺伝医学会（1992）において、「精神遅滞、てんかん、特異な顔貌を呈する 4 症例」を発表しており、両報告の症例は同一疾患である。すなわち、その後、研究代表者の若松らが、本症候群の病因遺伝子（*ZFHX1B*）を同定し報告したが（2001）、上記の中央病院の 4 症例を含め、国内外の多くの本症候群の症例から *ZFHX1B* の loss of function mutation（機能喪失型突然変異）が同定された。

本研究班では、Mowat-Wilson 症候群の診断基準を確立するとともに、疫学調査により本症候群の発症頻度を明らかにした。本年度の本研究班で病因遺伝子である *ZFHX1B* 遺伝子（*ZFHX1B*）の変異解析で診断を確定した本症候群の 5 症例と各班員が以前経験した合計 16 症例の臨床所見をまとめ、過去の報告例と比較した。全 16 症例に重度精神遅滞、運動発達遅滞（独歩開始は 2 歳 5 ヶ月以降）と特徴的な顔貌が見られた。さらに、小頭症 12/16、てんかん 9/16、心奇形 9/16、側彎症 5/12、脳梁形成異常（欠損、低形成）4/12、ヒルシュスプルング病 3/16 が見られた。以上の研究成果により、1）重度精神運動発達遅滞、2）特徴的な顔貌、3）小頭症の 3 主徴（3M）、あるいは、1）、2）の 2M と 3 つ以上の合併症状（3m）があれば、本症候群の確定診断とした。2M + 3m に関しては、小頭症が見られない症例があるので考慮した。さらに、付記として、病因遺伝子である *ZFHX1B* (*ZEB2* とも呼ばれる) のナンセンス変異、フレームシフト変異、欠失などの機能喪失型突然変異が同定されれば、確定とした。

さらに、愛知県下の主たる 20 の療育施設および小児神経疾患対応施設を対象にアンケートによる疾患認知度、経験症例数の調査を行い、本症候群の有病率は約 10 万人に 1.3 人の頻度で全国に約 1,500 人の患者がいると推計された。また、本アンケート調査で、小児科および遺伝科以外の医師における認知度が低く、未診断の本症患者が多数存在すると推測された。そこで、Mowat-Wilson 症候群の患者家族と小児の療育に携わる医師、あるいは遺伝外来を行っている医師を対象に本症候群のホームページ（web サイト）を作成した（資料を参照）。

## 研究分担者

水野 誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院  
小児内科・臨床第一部長

斉藤 加代子

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  
・所長・教授

黒澤 健司

神奈川県立こども医療センター遺伝科・科長

小崎 里華

国立成育医療センター遺伝診療科・医長

岡本 伸彦

大阪府立母子保健総合医療センター  
遺伝診療科・科長・参事

### A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群は、重度精神運動発達遅滞、特異な顔貌、小頭症を3主徴候とする症候群である。本研究班の主たる目的は、従来報告されている Mowat-Wilson 症候群の症状と本研究班の班員の経験した症例の症状を比較検討し、本症候群の診断基準を確立するとともに、疫学調査により本症候群の発症頻度と認知度を明らかにすることである。

### B. 研究方法

本年度の本研究班で病因遺伝子である ZFHX1B 遺伝子 (ZFHX1B) の変異解析で診断を確立した本症候群の5症例と各班員が以前経験した症例の合計16例の臨床所見をまとめた。また、Mowat-Wilson 症候群が疑われる症例で ZFHX1B の変異が同定できなかった2症例について病因を明らかにする目的で、アレイ CGH (Comparative Genomic Hybridization) 解析によるゲノムの微細な欠失、重複を解析した。さらに、愛知県下の主たる20の療育施設および小児神経疾患対応施設を対象にアンケートによる疾患認

知度、経験症例数の調査を行った。

### C. 研究結果の概要

ZFHX1B 遺伝子 (ZFHX1B) の変異解析で診断を確立した16例の臨床所見をまとめた結果、全症例に重度精神遅滞、運動発達遅滞、特徴的顔貌が見られた。独歩開始は2歳5ヵ月以降に見られた。合併症状としては、小頭症 12/16、てんかん 9/16、心奇形 9/16、側彎症 5/12、脳梁形成異常(欠損、低形成) 4/12、ヒルシュスプルング病 3/16、便秘 2/16、尿道下裂 1/16、水腎症 1/16、睡眠障害 1/16 が見られた。また、Mowat-Wilson 症候群が疑われる症例で ZFHX1B の変異が同定できなかった2症例にアレイ CGH 解析を行ったが、両症例ともに ZFHX1B の微小欠失や増幅は同定できなかった。すなわち、ZFHX1B に異常がない類似の症状を呈する疾患が存在する可能性が示唆された。アンケートによる疾患認知度、経験症例数の調査では、回答率は16施設80%であり、当該疾患の診療経験のある施設が7施設であった。経験症例は重複を考慮して12例と判断した。愛知県の小児人口を740万  $\times$  0.15 (構成率) = 111万人とすると、12例  $\times$  1/0.8 / 1,110,000 = 15 / 1,110,000 = 約10万人に1.3人の頻度となり、全国に約1500人の患者がいると推計された。一方で神経科および遺伝科以外の医師における認知度が低く、未診断の本症患者が多数存在すると推測された。そこで、Mowat-Wilson 症候群の患者家族と小児の療育に携わる医師、あるいは遺伝外来を行っている医師を対象に本症候群のホームページ(web サイト)の作成を開始した。

### D. 考察

本年度の本研究班の16症例 (ZFHX1B 変異

あり) のまとめでは、各症例に3主徴候あるいは報告されている合併症を認めた。一方、アレイ CGH 解析の結果より類似症例が存在する可能性が示され、同症例の蓄積により本症候群との違いを明らかにする必要性が考えられた。従って、本研究班で、Mowat-Wilson 症候群の診断としては、3主徴候(3M)と合併症を考慮した(2M+3m)に加えて、ZFHX1B 変異を診断基準として提案したい。また、今回のアンケート調査を基に日本全国には約1500人の患者がいると推定されたが、一方では、未だに本症候群を知らない医師が多数いることも明らかになり、web サイトなどを利用して広く本症候群について紹介することが重要と考えられた。作成した本症候群の web サイトが患者の家族や担当医の疾患理解の指針となる以外に、本症候群の認知度の上昇につながることを期待される。

ZFHX1B の転写産物である SIP1 (転写因子) は、胎生期の様々な器官(脳神経、心臓、頭頸部など)の形成に重要であり、患者では出生時に合併症が見られる場合が多い。しかし、その中でヒルシュスプルング病、先天性心奇形などは、手術により治療が可能である。一方、本症候群は重度精神遅滞を伴っており、生涯介護が必要である。本研究班で得られた本症候群の症状・病因・患者の成長に伴う問題点などの情報を、国(厚生労働省)、医師と患者家族に伝え、1) 本症候群に対する正確な理解、2) 本症候群の親の会の創設、3) 家族が本難病患者と生活するための指針などに貢献することが本研究班の使命と考える。

## E. 結論

1) Mowat-Wilson 症候群の診断基準を確立した。また、類似症例が存在する可能性が示され、本症候群の病因遺伝子である ZFHX1B 遺伝子 (ZFHX1B) の変異解析の

重要性を確認した。

2) アンケート調査により、本症候群の有病率は約10万人に1.3人の頻度で全国に約1500人の患者がいると推計された。

3) Mowat-Wilson 症候群の患者家族と小児の療育に携わる医師、あるいは遺伝外来を行っている医師を対象に本症候群のホームページ(web サイト)を作成した。本症候群を知らない医師の認知度を上げることに期待される。

## 文献

Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. *J Med. Genet* 35: 617-623, 1998.

Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet* 27: 369-370, 2001.

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

### 2. 学会発表

本年度、関連発表なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(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



# Mowat-Wilson 症候群

**診断基準 (案) M3 or M2 (小頭症以外) + m3**

付記：病因遺伝子である *ZFHX1B (ZEB2)* のナンセンス変異、フレームシフト変異、欠失が同定されれば、確診とする。

## Major Criteria

- 1) 重度精神運動遅滞 (必須)
- 2) 特徴的な顔貌 (必須)：下記3項目の内の2項目以上
  - ア) 特徴的耳介形態：前向きに持ち上がった耳朶、中央が陥凹した (赤血球様) 耳朶、
  - イ) 特徴的眼周囲所見 (右の1項目以上)：眼間開離、眉の特徴 (中央部が濃い)
  - ウ) 特徴的頭部形態 (右の2項目以上)：細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱
- 3) 小頭症

## minor criteria

- 1) ヒルシュスプルング病、難治性便秘
- 2) 細長い手指、四肢
- 3) 成長障害
- 4) 脳梁低形成、脳梁欠損
- 5) 心奇形
- 6) てんかん

## 参考所見

- 1) 腎泌尿器奇形 (尿道下裂など)
- 2) 中耳炎
- 3) 側彎症

[Ⅲ]

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Mowat-Wilson 症候群の遺伝子診断

研究代表者 若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 遺伝学部

研究要旨

精神運動発達遅滞と眼間開離などの特異的な顔貌に、ヒルシュスプルング病、てんかん、小頭症、心奇形などを併発し、常染色体優性遺伝形式を呈する Mowat-Wilson 症候群は、2 番染色体に座位する SIP1 (Smad interacting protein 1) をコードする遺伝子 *ZFH1B* の異常により発症する。本年度新たに本症候群が疑われる 5 症例について、*ZFH1B* の全翻訳領域の塩基配列を解析して、全例にこれまでに報告のない 5 種類の新しい原因遺伝子変異 (R791X, 427fs438X, 446fs455X, 476fs481X, 761fs794X) を同定した。これらの新変異を含め、当研究室での遺伝子解析により、典型例 41 例に遺伝子変異を認めたと、ナンセンス変異が 18 例、フレームシフト変異が 23 例で、全例 C 末の Zinc finger domain よりも上流で翻訳が停止している。また、遺伝子の全欠失あるいは部分欠失は 15 症例に同定されている。

共同研究者

山田 裕一、山田憲一郎

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

A. 研究目的

最近 Mowat-Wilson 症候群と呼ばれる SIP1 異常症は、精神運動発達遅滞と眼間開離などの特異的な顔貌に、ヒルシュスプルング病、てんかん、小頭症、心奇形などの合併症が見られる。我々はこの病因遺伝子が 2 番染色体に座位する転写調節因子、smad 結合タンパク 1 (smad interacting protein 1, SIP1) をコードしている *ZFH1B* であり、常染色体優性遺伝で片方の遺伝子のハプロ不全で発症することを明らかにした (Wakamatsu et al. 2001)。これまでに本症候群が疑われる症例で、*ZFH1B* の全翻訳領域の塩基配列を解析して、ナンセンス変異やフレームシフト変異を報告するとともに、遺伝子の全欠失あ

るいは部分欠失が見られる染色体の微少欠失例を報告してきた (Yamada et al. 2001; Ishihara et al. 2004) が、本難治性疾患克服研究事業を開始するにあたり、あらためて臨床症状により典型例を中心に遺伝子解析を行い、病因遺伝子変異を同定した。

B. 研究方法

共同研究者等の施設より照会、遺伝子解析依頼のあった典型症例 5 例の末梢血よりゲノム DNA を抽出し、PCR 法と直接塩基配列決定法により、*ZFH1B* の全翻訳領域とエクソン/イントロン接合部の塩基配列を解析して、原因遺伝子変異を明らかにした。

C. 研究結果

症例 09-01

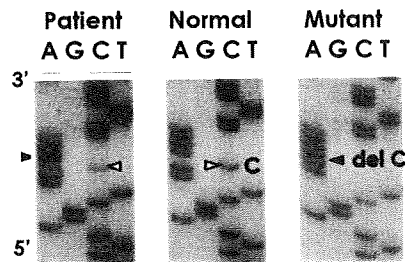
症例 09-01 の遺伝子解析の結果、1 方のアレル

**A. 2282delC (761fs786X)**

Normal                    2282                    exon 8  
 CTC AGG CTA ACA AAA CCT ... TTA  
 Leu Arg Leu Thr Lys Pro Leu

del C  
 CTC AGG CTA A-AA AAC CTT ... TAA  
 Leu Arg Leu Lys Asn Leu stop

Mutant                    761                    786



**B. 2761C>T (R921X)**

Normal                    2761  
 GGG CTA CGA CCA 3'  
 Gly Leu Arg Gln

↓  
 GGG CTA TGA CCA  
 Gly Leu stop

Mutant                    921

Patient  
 A G C T  
 C T



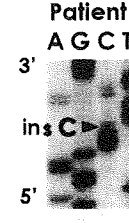
**C. 1338insC (446fs455X)**

Normal                    1338  
 GAA GCC CCT TTA CTT  
 Glu Ala Pro Glu Ile

ins C  
 GAA GCC CCC TTT ...TAG  
 Glu Glu Pro Phe stop

Mutant                    446                    455

Patient  
 A G C T  
 ins C

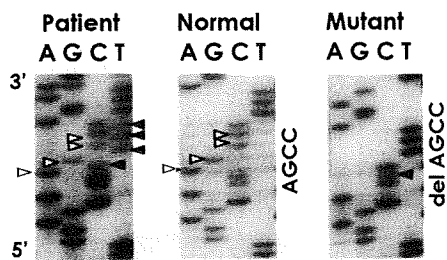


**D. 1270delAGCC (427fs428X)**

Normal                    1270  
 TGG AGC ACC AGC CCT TTA G ...  
 Trp Ser Thr Ser Pro Leu

del AGCC  
 TGG AGC ACC - - - - CTT TAG ...  
 Trp Ser Thr Leu stop

Mutant                    427                    428



**E. 1427insA (476fs481X)**

Normal                    1427  
 AGG CAA AAA ATG GCT GCA ...GAA  
 Arg Gln Lys Met Ala Ala Glu

ins A  
 AGG CAA AAA AAT GGC TGC ...TGA  
 Arg Gln Lys Asn Gly Cys stop

Mutant                    476                    481

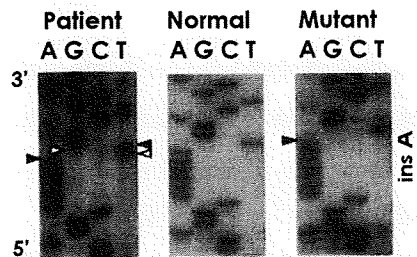


図 1 ZFHX1B の遺伝子解析.

A: 症例09-01, B: 症例09-02, C: 症例09-03, D: 症例09-04, E: 症例09-05.

に1塩基欠失が同定された。すなわち2282番目のC1塩基が欠失しており、761番目のコドンからフレームシフトが起り、異なったアミノ酸が翻訳され、786番目のコドンが翻訳停止コドンとなる(図1A. 2282delC, 761fs786X)。

#### 症例09-02

症例09-02では、片方のアレルで2761番目の塩基CがTに置換しており、921番目のアミノ酸アルギニンが翻訳停止コドンに変わるナンセンス変異(図1B. 2761C>T, R921X)が病因遺伝子変異と考えられた。

#### 症例09-03

症例09-03では、片方のアレルでC1塩基の挿入変異が認められた。正常では1335番目の塩基からCが4個連続するが、変異アレルでは5個連続する。すなわち、1338番目にC1塩基が挿入しており、446番目のコドンからフレームシフトが起り、異なったアミノ酸が翻訳され、455番目のコドンが翻訳停止コドンに変わる(図1C. 1338insC, 446fs455X)。

#### 症例09-04

症例09-04では、一方のアレルに1270番目のAからAGCC4塩基の欠失が認められ、427番目のコドンからフレームシフトが起り、438番目のコドンが翻訳停止コドンに変わる(図1D. 1270delAGCC, 427fs438X)。

#### 症例09-05

症例09-05では、片方のアレルでA1塩基の挿入変異が認められた。正常では1421番目からA6塩基が連続するが、変異アレルではA7塩基連続する。すなわち、476番目のコドンからフレームシフトが起り、481番目のコドンが翻訳停止コドンに変わる(図1E. 1427insA, 476fs481X)。

### D. 考察

Mowat-Wilson症候群の病因遺伝子が、SIP1をコードしているZFHX1Bであることが同定(Wakamatsu et al. 2001)されて以来、当研究室で

変異解析を開始し、原因変異を報告(Yamada et al. 2001, 2005; Yoneda et al. 2002; Ishihara et al. 2004; Otsuka et al. 2008)してきた。また、他の研究機関より多くの報告(Amiel et al. 2001; Cacheux et al. 2001; Zweier et al. 2002, 2003, 2006; Horn et al. 2004; McGaughan et al. 2005; Heinritz et al. 2006; Dastot-Le Moal et al. 2007; Cecconi et al. 2008)がある。

永年、分析を進めてきたが、最近では対象が疑似例に及んだことから、変異の同定される確率が低下する傾向にあった。本年度は、本難治性疾患克服研究事業を開始するにあたり、あらためて臨床症状を厳密に把握して典型例を中心に遺伝子解析を行った結果、3施設から依頼のあった5例すべてに原因遺伝子変異を同定することができ、すべての変異がこれまでに報告のない新しい変異であった。

表1. SIP1 (ZFHX1B) 異常

遺伝子異常	症例数
典型例	
ナンセンス変異	18
フレームシフト変異	23
遺伝子の全欠失, 部分欠失	15
軽度および中等度	
1アミノ酸欠失	1
スプライシング異常	1

表1に当研究室で同定した遺伝子異常をまとめたが、典型例で同定される遺伝子変異はすべて、蛋白の生合成に重大な異常をきたすナンセンス変異、もしくはフレームシフト変異で、全例C末のZinc finger domainよりも上流で翻訳が停止していた。今回同定されたナンセンス変異R921Xは、報告されたなかで最も3'末に近いものであった。また遺伝子の全欠失あるいは部分欠失が見られる15症例が同定されているが、欠失が5Mbまでの症例は遺伝子変異の症例と重症

度に大差がなかったが、10.42 Mb および 8.83 Mb の大きな欠失 2 例では発達遅滞はより重度であった。うち 1 例では口蓋裂と複雑な心奇形を合併していた (Ishihara et al. 2004)。軽症例では 1 アミノ酸欠失例 (Yoneda et al. 2002)、若干の正常 mRNA を発現するスプライシング異常例 (Yamada et al. 2005) が確認されている。欧米では、非典型例にミスセンス変異が認められている (Heinritz et al. 2006)。

本症候群は常染色体優性遺伝で片方の染色体のハプロ不全で発症する。このため症例は孤発例がほとんどであるが、まれに家族例 (兄弟例) の報告がある (Ohtsuka et al. 2008; Cecconi et al. 2008)。

## E. 結論

Mowat-Wilson 症候群の典型例 5 例の遺伝子解析を行い、これまでに報告のない新しいナンセンス変異 1 例 (R791X) とフレームシフト変異 4 例 (427fs438X, 446fs455X, 476fs481X, 761fs794X) を同定した。これまでに典型例でみられたと同様に、すべて蛋白の生合成に重大な異常をきたす遺伝子変異であった。

## 文献

- Amiel J, Espinosa-Parrilla Y, Steffann J et al. Large-scale deletions and SMADIP1 truncating mutations in syndromic Hirschsprung disease with involvement of midline structures. *Am J Hum Genet* 69: 1370-1377, 2001.
- Cacheux V, Dastot-Le Moal F, Kaariainen H et al. Loss-of-function mutations in SIP1 Smad interacting protein 1 result in a syndromic Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet* 10: 1503-1510, 2001.
- Cecconi M, Forzano F, Garavelli L et al. Recurrence of Mowat-Wilson syndrome in siblings with a novel mutation in the ZEB2 gene. *Am J Med Genet* 146A: 3095-3099, 2008.
- Dastot-Le Moal F, Wilson M et al. ZFH1B mutations in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mutat* 28: 313-321, 2007.
- Heinritz W, Zweier C, Froster U et al. A missense mutation in the ZFH1B gene associated with an atypical Mowat-Wilson syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 140A: 1223-1227, 2006.
- Horn D, Weschke B, Zweier C et al. Facial phenotype allows diagnosis of Mowat-Wilson syndrome in the absence of Hirschsprung disease. *Am J Med Genet* 124A: 102-104, 2004.
- Ishihara N, Yamada K, Yamada Y et al. Clinical and molecular analysis of Mowat-Wilson syndrome associated with ZFH1B mutations and deletions at 2q22-q24.1. *J Med Genet* 41: 387-393, 2004.
- Ohtsuka M, Saito K, Wakamatsu N et al. Mowat-Wilson syndrome affecting 3 siblings. *J Child Neurol* 23: 274-278, 2008.
- Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet* 27: 369-370, 2001.
- Yamada K, Yamada Y, Nomura N et al. Nonsense and frameshift mutations in ZFH1B, encoding Smad-interacting protein 1, cause a complex developmental disorder with a great variety of clinical features. *Am J Hum Genet* 69: 1178-1185, 2001.
- Yamada Y, Yamada K, Nomura N et al. Novel mutations of ZFH1B responsible for the Mowat-Wilson syndrome. Abstracts of 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, p399, 2005.
- Yoneda M, Fujita T, Yamada Y et al. Late infantile Hirschsprung disease-mental retardation syndrome with a 3-bp deletion in ZFH1B. *Neurology* 59: 1637-1640, 2002.
- Zweier C, Albrecht B, Mitulla B et al. 'Mowat-Wilson' syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet* 108: 177-181, 2002.



Zweier C, Temple IK, Beemer F et al. Characterisation of deletions of the ZFHX1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet* 40: 601-605, 2003.

Zweier C, Horn D, Kraus C et al. Atypical ZFHX1B mutation associated with a mild Mowat-Wilson syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 140A: 869-872, 2006.

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

##### 2. 学会発表

本年度、関連発表なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Mowat-Wilson 症候群の愛知県における認知度と疾患頻度の研究

研究分担者 水野 誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児科

**研究要旨**

Mowat-Wilson 症候群は精神運動発達遅滞、特異な顔貌と小頭症を呈する先天異常症候群の一つである。本症候群の原因は、染色体 2q22 の ZFHX1B 遺伝子のハプロ不全であり、日本全国から散発例が相次いで報告されている。一方、正確な発生頻度は不明であるが、愛知県心身障害者コロニーなどの一療育施設に複数例が認められることより、極めて稀という疾患ではない。本症はゲシュタルトや身体的特徴で十分診断可能な症候群であり、変異解析により確定できる。そのきわめて特徴的な頭頸部所見から一度症例を経験すると 2 度目からは診断に苦慮しないといっても過言ではない。今回我々は、愛知県下の主療育施設および小児神経疾患対応施設を対象にアンケートによる疾患認知度、経験症例数の調査を行った。回答率は 16 施設 80%であり、当該疾患の診療経験のある施設が 7 施設であった。解析の結果、全国に約 1500 人の患者がいると推計された。一方で神経科および遺伝科以外の医師における認知度が低く、未診断の本症患者が多数存在すると推測された。そこで、Mowat-Wilson 症候群の患者家族と小児の療育に携わる医師、あるいは遺伝外来を行っている医師などを対象に本症候群のホームページ(web サイト)の作成を行った。

**共同研究者**

若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

**A. 研究目的**

Mowat-Wilson 症候群は、若松ら (Wakamatsu et al. 2001) が Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長 of の患者において、ZFHX1B 遺伝子異常を報告した症候群である。本邦で臨床概念が確立して責任遺伝子が同定された数少ない症候群の一つである。

正確な発生頻度は不明であるが、原因遺伝子確定後にコロニー中央病院通院中の症例だ

けでも 10 名に ZFHX1B 変異を認めたことから、極めて稀という疾患ではない。ゲシュタルトや身体的特徴で十分診断可能な症候群である。しかしながら必ずしも臨床医師が疾患について認知しておらず、その頻度すらまだ不明である。今回愛知県の小児年齢の患者を調査することにより頻度の概数の把握を試みた。

**B. 研究方法**

愛知県内の小児人口に占める本症患者の頻度調査を目的として、本症に必発である精神遅滞、成長障害、てんかんなどの神経症状を伴う小児が必ず通院するであろうと考えられる地域の中核病院の小児科、療育施設の担当

医に調査票を送付した。

## C. 研究結果

### 記名自記式質問紙調査

Mowat-Wilson 症候群についての写真付きの詳細な解説文書を添付した上で、本症候群についての認知、本症患者もしくは疑似例の診療経験について記載を求めた。

愛知県下の主たる 20 の療育施設および小児神経疾患対応施設に対してアンケートによる疾患認知度、経験症例数の調査を行った。返答率は 16 施設 80% で、以下の通りであった。

質問紙送付数 20 件中 有効回答 16 件

#### 【質問 1】

モワットウィルソン症候群という疾患名を聞いたことがありますか

- ・知っている 10
- ・知らない 6

#### 【質問 2】

モワットウィルソン症候群ではないかと疑われる患者様の診察をしたことがありますか？（診断されている必要はありません）

- ・ある 7
- ・ない 9

上記施設に問い合わせた重複を除き、12 例を確認した。

### 愛知県の小児期診断例から推計した本症の頻度

愛知県の小児人口を 740 万×0.15 (構成率)=111 万人とすると、12 例×1/0.8 / 1,110,000 = 15 / 1,110,000 = 約 10 万人に 1.3 人の頻度となり、全国に 1,500 人の患者がいると推計される。

一方で神経科および遺伝科以外の医師における認知度が低く、未診断の本症患者が多数存在すると推測される。

## D. 考察

若松らによる Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子の同定 (Wakamatsu et al. 2001) 以来、神経科分野、遺伝学分野で症例報告が相次いでなされている。しかし今回のアンケートで精神遅滞を担当する小児科医師において、約半数しか本症候群を知らないという結果を得て、臨床に携わる小児科医にはまだ本疾患自体が認識されていないことが判明した。本症候群を小児科医に早期に認知させることはその合併症の早期対応の面でも非常に重要であると考える。小児期に診断される本症候群は、その多くが耳介や眉毛などの身体的特徴からの診断が可能であると考えられる。アンケート調査で本症を知らなかった医師でも、添付の資料の読後に本症の診療経験を認識した場合もあり、本症の外見的特徴が周知されれば十分に早期診断が可能であると考えられる。

今回、小児期の診断例から本症の発生頻度を推計し約 10 万人に 1.3 人とした。しかしながら現在診断に至っているのは臨床的特徴が明かな例だけであり、外表的特徴の軽重についての評価は未だ十分ではない。発症頻度の正確な評価は今後のさらなる症例の集積による疾患全体像の理解を待つ必要がある。

## E. 結論

愛知県内の Mowat-Wilson 症候群小児例の把握のために質問紙調査を行った。主に知的障害児を担当する小児科医であっても約 1 / 2 しか本症を知らず、小児科医の本症の認知度は低いと考えられた。回答率は 16 施設 80% であり、当該疾患の診療経験のある施設が 7 施設であった。その結果、全国に約 1500 人の患者がいると推計された。一方で神経科および遺伝科以外の医師における認知度が低く、未診断の本症患者が多数存在すると推測された。その認知度の低さから、今後、臨床医への啓発と本症の全体像を理解する必

要がある。そこで、Mowat-Wilson 症候群の患者家族と小児の療育に携わる医師、あるいは遺伝外来を行っている医師などを対象に本症候群のホームページ(web サイト)の作成を行った。

#### 文献

Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nature Genet* 27: 369-370, 2001.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

##### 2. 学会発表

本年度、関連発表なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Mowat-Wilson 症候群の耳介形態の研究

研究分担者 水野 誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児科

研究要旨

Mowat-Wilson 症候群は精神遅滞、特異な顔貌、小頭症を呈する先天異常症候群の一つである。1998 年の J Med Genet 誌に Mowat らが症候群として報告した後、2001 年に愛知県コロニー発達障害研究所の若松らが染色体転座を伴う同症候群例から染色体 2q22 にある ZFH1B 遺伝子のハプロ不全が本症候群の原因であることを明らかにした。正確な発生頻度は不明であるが、原因遺伝子確定後に全国から散发例が相次いで報告されている。一療育施設に複数例が認められることから、極めて稀という疾患ではないと考えられる。ゲシュタルトや身体的特徴で十分診断可能な症候群である。本症候群の特徴の一つはその特異な耳介形態であり、Dysmorphic な所見の観察で診断が可能であると考えられる。今回我々は、本症候群に見られる耳介形態の特徴について検討した。

-----

共同研究者

若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

本症は耳介形態が特徴的であると言われており、客観的に理解可能な表現で耳介の共通の特徴を表現することを今回の目的とした。

A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群は、若松らがヒルシュスプルング病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長 of の患者において、ZFH1B 遺伝子異常を報告した症候群である。本邦で臨床概念が確立して責任遺伝子が同定された数少ない症候群の一つである。

正確な発生頻度は不明であるが、原因遺伝子確定後にコロニー中央病院通院中の症例だけでも、10 名に ZFH1B 変異を認めたことから、極めて稀という疾患ではない。ゲシュタルトや身体的特徴で十分診断可能な症候群である。

一般臨床医への啓発ためにも、その診断手段をわかりやすく提供することも重要である。

B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院に通院中の Mowat-Wilson 症候群患者の耳介をデジタルカメラで撮影し、耳介の形態、耳輪の巻き込み、耳朶の大きさと形態、耳珠および対耳珠の形態と珠間切痕の形態について検討した。

C. 研究結果

症例 1 (図 1)

耳介は全体的にやや後方に回転し、耳輪はダーウィン結節が大きく同部位から耳朶に至るまでの巻き込みが強い。耳朶は大きく耳朶の平面は前方を向き耳輪と対耳輪の間の舟状窩の延長が耳朶まで続き耳朶の中心部が陥凹して見える。対耳輪の後脚は認識できない。

耳珠は小さく珠間切痕は広い。



図 1. 症例 1 : 13 歳 女児, M.K.

#### 症例 2 (図 2)

耳輪は上行起始部から耳朶に至るまでの巻き込みが強く下行部の端で一旦前上方に持ち上がり耳朶に垂直に接している。耳朶は大きく耳朶の平面は前方を向き、舟状窩の延長が耳朶まで続き耳朶の中心部が陥凹して見える。対耳輪の後脚は認識できないが全脚は大きい。耳珠は小さく珠間切痕は広い。耳甲介舟、耳甲介腔ともに深い。



図 2. 症例 2 : 5 歳 女児, A.T.

#### 症例 3 (図 3)

前耳瘻孔がある。耳輪は上行起始部から耳朶に至るまでの巻き込みが若干強い。本例の特徴は耳輪下行部の端で一旦前上方に持ち上がり耳朶に T 方に垂直に接していることである。耳朶は大きく耳朶の平面は前方を向き中心部が陥凹している。対耳輪の後脚は形成が弱い。



図 3. 症例 3 : 10 歳 女児, S.F.

#### 症例 4 (図 4)

耳輪は上行起始部から巻き込みが強く、耳朶に至るまでつづいている。舟状窩が深い。下行部の端で一旦前上方に持ち上がり耳朶に垂直に接している。耳朶は大きく耳朶の平面は前方を向き、舟状窩の延長が耳朶まで続き耳朶の中心部が陥凹して見える。対耳輪の後脚は認識できないが全脚は大きい。耳珠は小さく珠間切痕は広い。耳甲介舟、耳甲介腔ともに深い。