

図4. 症例4: 10歳 女児, H.M.

症例5 (図5)

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、耳輪下行部のラインと非連続で盛り上がり円形前向きの耳朶を形成している。耳朶の平面は前方を向き、舟状窩の延長の溝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5. 症例5: 9歳 男児, J.Y.

症例6 (図6)

耳輪は上行起始部から巻き込みが強く、舟状窩のそこが見えないほどの強い巻き込みが耳朶に至るまでつづいている。舟状窩が深く、下行部の端で一旦前上方に持ち上がる。耳朶は大きく円形で耳朶の平面は前方を向き中心部が陥凹して見え、赤血球形態に類似している。対耳輪の後脚は認識できない。耳輪脚は短く、耳甲介舟、耳甲介腔が一つになり深い腔を形成している。

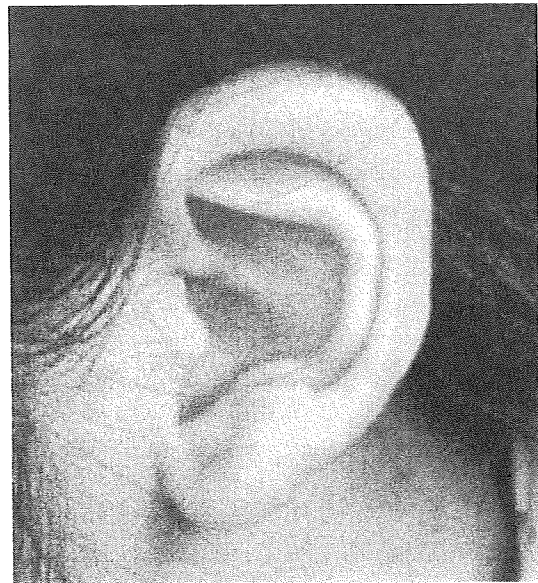


図6. 症例6: 15歳 女児, M.H

症例7 (図7)

耳輪は起始部から巻き込みが強く下行部では舟状窩を覆うほどである。対耳輪は後脚の隆起が少ないが三角窩は形成している。耳朶は円形で前向きであり中心部の陥凹がみられる。耳輪脚の隆起は細く長く対耳輪に接している。



図7. 症例7: 9歳 女児, Y.O.

D. 考察

全例に共通に見られるのは耳輪の強い巻き込みである。起始部、横行部から下行して耳朶との接着部まで全集にわたり巻き込みが強い。しかし、耳輪の強い巻き込みは、必ずしも本症だけに特徴的な所見ではなく、むしろ耳朶の形態が本症に特異的と言える。それは比較的大きい円形の耳朶であり、全例において中心部に陥凹が見られる。赤血球の形態に類似している。通常Y字型にみえる対耳輪は、本症では、その後脚は症例7を除きいずれも認識できない。対耳輪幹部の隆起は強いため舟状窩の溝が深い。耳朶の陥凹はこの舟状窩の延長上にある。

これらの複数の所見は本症に特異的であり、この特徴の認識が診断に有用と考えられる。

E. 結論

Mowat-Wilson 症候群の耳介には、下記の特徴が見られ、本症の臨床診断に有効であると考えられた。

1. 耳朶が大きく前方を向き、耳朶の中央部に陥凹があることが多い。
2. 耳輪の巻き込みは強く、耳輪起始部から横

行部、耳輪下行部から耳朶につながる部位まで全集にわたり強い巻き込みが見られる。

3. 対耳輪は幹部の隆起が強く舟状窩は深い、前脚が目立つのに比して後脚の形成は小さい。

参考文献

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. *Nature Genet* 27: 369-370, 2001.

Hunter A, Frias JL, Gillessen-Kaesbach G et al. Elements of morphology: standard terminology for the ear *Am J Med Genet* 149A: 40-60, 2009.

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 症候群と遺伝子診断した 2 家系 4 症例

研究分担者 齋藤加代子

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究要旨

精神運動発達遅滞、てんかんにより Mowat-Wilson 症候群と臨床診断した同胞 3 例発症の 1 家系を含み 2 家系 4 症例に *ZFH1B* 遺伝子変異を認めた。同胞発症例は生殖細胞モザイクによると考えた。同胞発症例の顔貌の特徴は共通であったが、てんかんと発達遅滞は同一家系でも軽重があった。2 家系ともナンセンス変異であった。小頭症、Hirschsprung 病は認められなかった。

共同研究者

浦野 真理

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

インフォームドコンセントの後、患者の末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。ゲノム DNA を、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所に郵送して *ZFH1B* 遺伝子領域における変異の分析を行った。

（倫理面への配慮）

対象者が重度の精神発達遅滞を示している未成年であるため、代諾者（保護者）に対して遺伝子医療センターの外来において説明文書を用いて概要の説明を行い、理解を求め、文書により同意を得た。

A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群は特異な顔貌、精神運動発達遅滞、てんかんなどを特徴とする症候群である。*Smad-interacting protein 1 (SIP1)* をコードし、胎生期の神経板および神経堤細胞の形成に関与する染色体 2q22 に存在する *ZFH1B (ZEB2)* 遺伝子の片側のアレルの機能不全により生じ、Hirschsprung 病の合併例も同じ原因遺伝子である。Mowat-Wilson 症候群の臨床と遺伝子変異の関連を明らかにするために、臨床的に Mowat-Wilson 症候群と診断された症例の臨床像と遺伝子解析結果を呈示する。

B. 研究方法

小児神経専門医が、臨床的に Mowat-Wilson 症候群と診断した症例において、代諾者への

C. 研究結果

症例 1、2、3 は、同胞発症¹⁾。

症例 1 5 歳 10 カ月 女児

症例 2 4 歳 8 カ月 女児

症例 3 2 歳 1 カ月 男児

3 症例とも特徴的な顔貌を示していた。共通して四角い顔つき、細い三角の顎、両眼間開離、奥まった目、広い鼻根部、鞍鼻、丸い鼻尖部、後方に回旋した耳、大きく上に耳朶、幅広い眉毛、M 字型の上口唇が認められた。症例 1 は 37 週、2734 g で出生。5 歳 8 か月で

独歩可能。母親の認識が可能だが、有意語はない。診察上、深部腱反射亢進、筋緊張は低下。生後 11 か月に発熱時けいれん、2 歳 2 か月で無熱性けいれん。その後、Lennox-Gastaut 症候群と診断された。頭部 MRI にて両側海馬の形成異常を示す。症例 2 は 37 週、2484 g にて出生。定頸 4 か月、独座 2 歳 2 か月、支持歩行 4 歳 6 か月、理解あり、バイバイ可能、この家系で最も発達遅滞が軽症だが、有意語はなし。診察上、深部腱反射亢進、筋緊張は低下。生後 11 か月に発熱時けいれん、3 歳 3 カ月で無熱性けいれん。症例 3 は、39 週、3480g にて出生。定頸 4 か月、追視なし。11 か月に点頭発作、West 症候群と診断。同胞中最も発達遅滞が重症。3 例ともに Mowat-Wilson 症候群と臨床診断し、遺伝子解析を行い、ZFHX1B 遺伝子変異 (c.259G>T, E87X) を認めた。

症例 4 2 歳 10 か月 男児

家族歴なし。37 週、2676g にて出生。心室中隔欠損、心房中隔欠損を指摘。定頸 5 か月、7 カ月になっても座位、寝返りが不可能なため、他院で経過観察。独座 9 カ月、寝返り 1 歳、支持歩行 2 歳 6 カ月。独歩未獲得。有意語なし。発熱、脱水の既往があるが、けいれんなし。深部腱反射亢進、筋緊張低下。小頭症なし。

四角い顔貌、細い三角の下顎、両眼間開離、奥まった目、広い鼻根部、鞍鼻、丸い鼻尖部、後方に回旋した耳、大きく上に耳朶、幅広い眉毛、M 字型の上口唇が認められた。口蓋裂なし。Mowat-Wilson 症候群と診断し、遺伝子解析を行い ZFHX1B 遺伝子変異 (c.276C>T, R921X) を認めた。

D. 考察

Mowat-Wilson 症候群は特異顔貌、精神運動発達遅滞、小頭症、Hirschsprung 病、先天性

心疾患、てんかん、脳奇形などを示す症候群である。ZFHX1B 遺伝子解析にてナンセンス変異型を示した 2 家系を報告した。本症は de novo 変異によると考えられるが、同胞発症例も 2 家系報告がある。症例 1～3 は同胞発症であり、生殖細胞モザイクによると考えられる。同胞間では、顔貌の特徴は共通であったが、てんかんは同胞間でも型は異なった。てんかんが軽症な例は発達遅滞も軽症であった。ナンセンス変異型でも、症例 1～3 と症例 4 では、心奇形の有無、てんかんの有無の違があった。全例で深部腱反射亢進を示し筋緊張低下を認めた。いずれの家系にも小頭症、Hirschsprung 病は見られなかった。

E. 結論

特異顔貌、精神運動発達遅滞、てんかんにより Mowat-Wilson 症候群と臨床診断した同胞 3 例発症の 1 家系を含み 4 例 2 家系に ZFHX1B 遺伝子変異を認め、確定診断に至った。同胞発症例は生殖細胞モザイクによると考えた。同胞発症例の顔貌の特徴は共通であったが、てんかんと発達遅滞は同一家系でも軽重があった。小頭症、Hirschsprung 病は見られなかった。

文献

- 1) Ohtsuka M, Oguni H, Matsuo M, Osawa , Saito K, Yamada Y, Wakamatsu N. Mowat Wilson syndrome affecting 3 siblings. *J Child Neurol* 23(3): 274-278, 2008.

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-Wilsons 症候群 3 例の遺伝子変異と臨床的所見に関して

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

研究要旨

臨床所見より Mowat-Wilson 症候群が疑われた患者 3 名について ZFH1B 遺伝子解析を行い、3 例それぞれで遺伝子の変異を確認した。いずれも過去に報告のない ZFH1B 遺伝子のエクソン内の変異であるが、フレームシフトを起こしており、病因となる変異と考えられた。臨床像では、従来から指摘されている重度発達遅滞、小頭症、脳梁低形成、顔貌の特徴がほぼ全例に共通して認められた他、先天性心疾患、Hirschsprung 病、てんかんなども認められ、従来から言われている Mowat-Wilson 症候群の特徴と合致しており、診断基準に利用可能と考えられた。性格・行動の特徴にも共通点が見られ、今後症例の蓄積により、疾患克服に有用と思われた。

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 症候群は比較的新しく提唱された症候群であり、疾患概念は十分に確立・衆知されていない部分がある。診断されていない症例も多いと考えられ、診断を可能にするためには診断基準作成が有益である。診断基準作成のためには、遺伝子変異の確認された確定診断例を増やし、それらにおける症状を正確に記録することが必要である。本分担研究内では Mowat-Wilson 症候群 3 例の遺伝子変異と合併症状を明らかにして、本邦における Mowat-Wilson 症候群の病像の輪郭を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

神奈川県立こども医療センター遺伝科外来へ通院している Mowat-Wilson 症候群疑いの患者に

対し、遺伝子解析を行い、過去の病歴記録から臨床症状・合併症の確認を行った。患者はいずれも幼児であるため、代理人として両親に説明を行い、同意が得られた例に対し解析を行った。遺伝子解析は共同研究施設で行ったので、検体に対して連結可能匿名化を行い、個人情報が出ないようにした。

C. 研究結果

3 例全てでこれまでに報告のない ZFH1B 遺伝子変異が見つかった。いずれもフレームシフトを起こし、停止コドンを本来より短い位置で形成するため、病因となる変異と考えられる。以下に各症例の病像に関して記載する。

症例 1 女児

ZFH1B 遺伝子変異、1338ins C。2 才 9 ヶ月までに有熱性痙攣 4 回、無熱性痙攣 1 回を起こし、てんかんとして管理されている。5 才 2 ヶ月で頭囲 45.1cm (-3.1 SD) で、MRI 上軽度の脳梁低形成を認める。心房中隔欠損、肺動脈狭窄あり。3 才

で心房中隔欠損閉鎖術、肺静脈形成術を受けている。経過は良好である。運動発達遅滞を認め、独歩は3才頃。5才4カ月の時点で発語は見られていない。眼間解離、薄い頭髪、耳介の切れ込みなど Mowat-Wilson 症候群に特徴的な顔貌が見られる。良く笑い、人懐こいが、家族や親しい人を抓る。思い通りに行かないと、かんしゃくを起こす。

症例2 女児

ZFH1B 遺伝子変異、1270delAGCC。独歩は2才8カ月、発語は2才11カ月の時点で見られておらず、重度精神運動発達遅滞あり。2才11カ月で頭囲44.8 cm (-2.3SD) で、MRI 上脳梁低形成を認める。房室中隔欠損症を合併していたが、心室中隔欠損は自然閉鎖し、心房中隔欠損に対して内服なしで経過観察されている。薄く細い頭髪、眼窩上縁の突出、眼間解離、尖った顎など Mowat-Wilson 症候群に特徴的な顔貌が見られる。耳介下部の切れ込みは年齢が上がるにつれ目立たなくなった。良く笑い、人懐こいが、家族や親しい人を抓る。

症例2 女児

ZFH1B 遺伝子変異、1427insC。独歩は2才5カ月で見られたが、発語は3才の時点で見られていない。2才10カ月の時点で頭囲47.1 cm (-0.7SD) で軽度の脳梁低形成がある。内臓奇形としては肺動脈狭窄がある他、右のコロボーマ（網脈絡膜欠損）がある。頭髪色が薄く、眼間解離が見られるなど Mowat-Wilson 症候群に特徴的な顔貌がある。乳幼児期に便秘と腸ガス貯留（大きなオナラ）が繰り返された。

D. 考察

当院担当の3例は全て ZFH1B 遺伝子エクソン内の変異によりフレームシフトを起こす例だった。3例とも重度の精神運動発達遅滞を認め、

小頭症と脳梁低形成も程度に差はあるが3例とも認められた。顔貌の特徴も共通点が多い。全例ではないが、先天性心疾患、Hirschsprung 病、てんかんなども認められ、従来から言われている Mowat-Wilson 症候群の特徴と合致している。性格・行動の特徴にも共通点が見られ、これらは家族が患者と生活するための指針としても有益と思われるが、これまで余り指摘されておらず、今後検討が必要と思われる。

E. 結論

ZFH1B 遺伝子のフレームシフトによる Mowat-Wilson 症候群は重度発達遅滞、小頭症(脳梁低形成)などをほぼ全例で発症し、眼間解離、耳介形態異常、薄い頭髪などの顔貌上の共通点も多い。先天性心疾患、Hirschsprung 病、てんかんなども高率に合併する。

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 症候群の臨床診断基準の確立と疾患発症頻度の調査

研究分担者 小崎 里華

国立成育医療センター 遺伝診療科

研究要旨

本研究の今年度の目的は、従来報告されている Mowat-Wilson 症候群の症状とわが国の症例の症状スペクトラムを比較検討し、本症候群の診断基準の確立を目指すことである。本分担研究では自施設の症例の主たる臨床所見を抽出し、詳細に検討した結果、重度精神遅滞・特異な顔貌・小頭症等の特徴的な臨床像が明らかになった。早期診断により、早期介入、療育の開始など慢性難治疾患としての対策を講じうると期待される。今後、他施設の症例と比較検討を通じて、原因遺伝子と臨床症状の関連を解明するとともに、共通の特徴を抽出し、わが国の医療・療育機関に対する本疾患の周知を図る。

A. 研究目的

本研究の今年度の目的は、従来報告されている Mowat-Wilson 症候群の症状とわが国の症例の症状スペクトラムを比較検討し、本症候群の診断基準の確立を目指すことである。併せて疫学調査により、本症候群の発症頻度と認知度を明らかにする。

B. 研究方法

Mowat-Wilson 症候群患者の臨床症状を呈し、病因遺伝子である *ZFX1B* 遺伝子 (*ZFX1B*) の変異解析で確定診断された当施設の症例の臨床所見をまとめた。

遺伝子解析では、抹消血リンパ球から抽出した DNA を鋳型とし、*ZFX1B* 遺伝子 (GenBank accession no NN_014795) の翻訳領域を PCR 法で増幅し、増幅産物をダイレクトシーケンシングした。

C. 研究結果

今年度、当施設においては Mowat-Wilson 症候群を 1 例経験した。

症例は、5 才女児。在胎 39w 3314g で出生。生後 8 ヶ月、発達遅滞を認めた為、当センターを受診し、フォローされていた。1 才 5 ヶ月時、原因精査のため、遺伝診療科を紹介され受診となった。身長 50% tile、体重 10% tile、頭囲 < 10% tile、大泉門開大、筋緊張低下、色白な皮膚、Square face, prominent chin, lateral sparse eyebrow, uplifted ear lobes, inner epicanthus folds, frontal bossing などの特徴的な顔貌を呈した。熱性痙攣複合型 5 回、睡眠障害、右内斜視、反復する中耳炎を認めた。原因精査のため、遺伝学的検査を行った。染色体 (G 分染) 正常核型、FISH (D15S10) 欠失なし、SNRPN メチル化テスト: 正常、サブテロメア解析等で異常を認めなかった。

2 才 3 ヶ月時、*ZFX1B* 遺伝子解析を行い、遺伝子異常を認めたため、Mowat-Wilson 症候群と確定診断された。合併症: 外斜視 (2 才手術)、

反復性中耳炎（チュービング）、very small VSD、PFO 1.1mm、epilepsy：デパケン、エグセクラン、マイスタン内服、EEG：P4O2 small spike、アトピー性皮膚炎。乳幼児期は呼吸器感染、胃腸炎のため、入退院を繰り返す。便性は軟らかく、便秘を認めない。発達：5才、坐位未。寝返りや crawling で移動。表情は笑顔多く、情緒穏やか。社会福祉：障害児童福祉手当、身体障害者（肢体不自由、体幹1級）療育：地元の発達センター。検査結果：ZFHX1B 遺伝子解析、フレームシフト変異 R 473 fs 486 X。

D. 考察

Mowat-Wilson 症候群は、重度精神遅滞、特異な顔貌、小頭症を主徴とする先天性多発奇形症候群である。無神経節性巨大結腸症や先天性心疾患などの内臓奇形を伴うこともある。

ZFHX1B (zink finger homeobox protein 1b) は2番染色体 q22 に位置する。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）の形成に関わるため、小頭症、無神経節性巨大結腸症、脳梁欠損、腎・泌尿器系、先天性心疾患、小眼球などの構造異常をおこす。また、機能障害では、痙攣、精神運動発達遅滞、成長障害、慢性便秘などの症状を呈すると考えられる。

本症例では ZFHX1B の変異が同定されており Mowat-Wilson 症候群と確定診断された。変異は第8エクソン内で一塩基欠失によるフレームシフトから終止コドンへと変化する変異が認められており、ZFHX1B 遺伝子のハプロ不全により発症したと考えられる。

本症例では、Mowat-Wilson 症候群に特徴的な重度精神遅滞、特徴的顔貌、小頭症（3主徴候）を認めた。しかし、明かな外表奇形を認めなかったこと、また乳児期は発達遅滞

の程度の評価が難しかったことなどから、確定診断がついたのは2歳過ぎであった。

重度精神運動発達遅滞、痙攣、睡眠障害などは、アンジェルマン症候群にも共通する所見であり、特に Hirschsprung 病などの多発奇形を伴わない症例では、両者の鑑別が重要である。実際、本症例においても、当初はアンジェルマン症候群を疑い、確定診断のために SNRPN メチル化テストを行い、除外している。一般に奇形症候群の特徴的顔貌は民族的特徴により修飾されるため、海外文献に掲載された顔貌写真が参考になりにくい事が多い。今後、日本人の Mowat-Wilson 症候群の特徴的顔貌について一般小児科医に周知を図っていく必要がある。本症例は遺伝子診断により確定された症例であるが、無神経節性巨大結腸症や便秘など、典型例に高頻度に認められる合併症が無かった。症例の積み重ねにより、わが国の Mowat-Wilson 症候群患者における表現型と遺伝子型の関連が解明されること期待される。

ご両親の遺伝子解析は施行していないが、多くの場合は突然変異が考えられ、次子再発率は極めて低いことが予想される。ただし、性腺モザイクの可能性もあることを家族に伝えることは遺伝カウンセリング上、重要である。

また、比較的、新しい疾患であるため、国内では Mowat-Wilson 症候群の疾患情報は少なく、家族はインターネットで海外のサイトを検索・自動翻訳し、疾患の情報を入手している。本症例の如く、確定診断がつけがたい場合、両親への情報が少なく、周囲からの理解や協力も得にくい。家族は孤立し、育児不安の原因となりうる。確定診断を通じて、疾患の合併症・予後・次子再罹患率などの情報が家族に提供できるようになり、併せて、心理・社会支援が可能となる。今後、本症候群につ

いて医療・療育機関での疾患の周知を進め、早期診断により、早期介入、療育の開始など慢性難治疾患としての対策を講じることが早急の課題であると考える。

E. 結論

Mowat-Wilson 症候群の臨床症状を呈し、病因遺伝子である *ZFX1B* 遺伝子 (ZFHX1B) の変異解析で確定診断された症例の臨床所見をまとめた。今後、医療・療育機関での本疾患の周知が必要である。また、早期診断により、早期介入、療育の開始など慢性難治疾患としての対策を講じることが早急の課題であると考える。

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

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

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

研究要旨

若松らは Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長 of 患者において、*SMAD11* (*ZFX11*) 遺伝子異常を報告した (Wakamatsu et al. 2001)。この遺伝子は胎児の神経系に発現し、神経堤細胞の発達に重要である。その後、世界各地から報告がみられ、Mowat-Wilson 症候群と呼ばれるようになった。先天異常症候群の中では重要な位置をしめる疾患である。遺伝子診断は確立し、ミスセンス変異、ナンセンス変異などの各種遺伝子異常の他、染色体 2q22-2q24.1 の欠失例も同様の臨床所見を呈する。本症候群は特徴的顔貌と合併症状から疑いを持つことができる。特徴的顔貌は、内側が太い眉、眼間開離、広い鼻根部、斜視、下顎突出、耳介後方回転、耳朶挙上などである。精神運動発達遅滞はほぼ必発である。小頭症、てんかん、先天性心疾患、Hirschsprung 病、脳梁欠損ないし低形成を合併する例もある。特徴的顔貌から臨床的に本症候群を疑い、遺伝子解析で確定した 2 例、および染色体部分欠失の 2 例の臨床像をまとめた。

共同研究者

松田 圭子、秋丸 憲子

大阪府立母子保健総合医療センター
遺伝診療科

若松 延昭、山田 裕一

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

どの遺伝子異常の他、遺伝子欠失、染色体 2q22-2q24.1 の欠失例も同様の所見を呈する。

本研究は、Mowat-Wilson 症候群患者の自験例の病態解析と臨床像の検討が目的である。解析方法としてシーケンスやマイクロアレイによる解析を用いた。正確な診断により、病態を把握し、治療方法を検討し、予後を予測することができる。遺伝カウンセリングにも重要な情報を提供することができる。大阪府立母子保健総合医療センター受診患者において臨床経過や特徴的顔貌から本症候群を疑った症例について検討を行った。

A. 研究目的

若松らは Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長 of 患者において、*SMAD11* (*ZFX11*) 遺伝子異常を報告した (Wakamatsu et al. 2001)。日本で臨床概念が確立し、原因遺伝子が同定された貴重な例である。その後、世界各地から報告がみられ、Mowat-Wilson 症候群と呼ばれるようになった。*ZFX11* 遺伝子は胎児の神経系、神経堤細胞の発達に重要である。ミスセンス変異、ナンセンス変異な

B. 研究方法

臨床経過については、カルテの記載を整理した。遺伝子診断には末梢血リンパ球から抽出した DNA を用いた。*ZFX11* (*SMAD11* : *SIP1*)

遺伝子のエクソンと近傍のイントロンの含む領域を PCR で増幅し、シークエンサーで塩基配列決定を行った。この遺伝子は 2q22 に座位し、70 kb の範囲を持ち、10 エクソンからなる (Wakamatsu et al. 2001)。

定量的 PCR は神戸大学医学部西尾久英先生、マイクロアレイ解析 (Agilent 社 44 k アレイなど) は東京女子医科大学国際統合医科学、山本俊至先生に依頼した。

倫理面への配慮) 遺伝子解析にあたり、遺伝カウンセリングを行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

症例 1 6歳女児

両親とも 40 歳前後で高齢。乳児期早期より、筋緊張低く、運動発達は遅れる。39 週出生体重 3220g、身長 49.5 cm、頭囲 31.5 cm で出生。健康な両親の第 8 子、家族歴に特記事項なし。原因精査のために受診。染色体 G-band は 46,XX であった。心エコーで PDA あり。頭部 MRI で大脳前後径短縮、脳梁低形成を認めた。慢性便秘あり小児外科で精査したが、Hirschsprung 病は否定された。しかし、1 歳を過ぎても便秘は持続した。後述した Mowat-Wilson 症候群の特徴的顔貌あり、臨床的に診断した。全般けいれんあり、抗てんかん薬の投与を開始した。現在 6 歳で独歩不可、有意語なし。身長 100.5 cm (-2.8 SD)、体重 14.5 kg (-1.9 SD)、頭囲 47.5 cm (-1.9 SD) と発育の遅れを認めた。

症例 2 4歳女児

健康な両親の第 1 子。胎内で水腎症と診断。38 週、体重 2892 g、身長 49cm、頭囲 31.5cm、Apgar 8/8 点にて出生。右水腎症、smallVSD と診断。定頸 3 ヶ月、寝返り 8 ヶ月、お座り 11 ヶ月。運動発達の遅れで精査となる。染色体 G-band は 46,XX であった。特異顔貌、中等度精神運動発達遅滞を伴う多奇

形症候群と診断し、療育を開始した。独歩 3 歳、言語は理解に比べ、発語でまだ確実なものはなく、少しジェスチャーで表現する。3 歳 9 ヶ月時の DQ26。1 歳で熱性けいれん、3 歳よりてんかんで服薬。睡眠 EEG で棘徐波出現。便秘がちであった。後述する特徴的顔貌から Mowat-Wilson 症候群を疑って遺伝子解析を行った。

症例 3 新生児男児

子宮内発育遅滞、両大血管右室起始、動脈管開存症、先天性水腎症、Hirschsprung 病を合併。特徴的顔貌あり。生後著しい体重増加不良。頭部 CT で脳萎縮、白質減少。染色体 G-分染法で 46,XY,del(2)(q21q23)。重度精神運動発達遅滞。

症例 4 2歳男児

近親婚はなく、健康な両親の第 1 子、家族歴に特記事項なし。在胎 39 週出生体重 2700 g、身長 48 cm、頭囲 31.5 cm で出生。生後胎便排出遅延あり、造影検査で Hirschsprung 病の診断が確定し、小児外科で手術を受けた。乳児期早期より筋緊張低く、運動発達は遅れる。頸定 6 ヶ月、寝返りは 2 歳の現在でも不可。身体発育も遅れた。頭部 MRI で大脳前後径短縮、脳梁欠損を認めた。他科より症候群の検索目的で紹介受診。Mowat-Wilson 症候群の特徴的顔貌あり、臨床的に診断した。G-band 46,XY であった。全般けいれんあり、抗てんかん薬の投与を開始した。2 歳で身長 77.4 cm (-2.8 SD)、体重 9.1 kg (-2.0 SD)、頭囲 45 cm (-2.8 SD) であった。重度精神運動発達遅滞。

症例 5 3歳男児

子宮内発育は良好。近親婚はなく、健康な両親の第 1 子、家族歴に特記事項なし。41 週出生体重 3430g、身長 51.3 cm、頭囲 34 cm で出生。心疾患や Hirschsprung 病はなかった。乳児期早期より筋緊張低く、運動発達は遅れた。頸定 6 ヶ月、寝返り 8 ヶ月。3 歳の現在も座位不可で、ずりばい可能。有意語なし。頭部 MRI で脳梁低形成を認めた。他科より症候群診断目的で紹介

受診。

Mowat-Wilson 症候群の特徴的顔貌を認め、臨床的に診断した。G-band 46,XY であった。身長 90 cm (-2.3 SD)、体重 11.1 kg (-2.1 SD)、頭囲 47.5 cm (-1.7 SD) であった。てんかん治療中。



図1 症例1の挙上した耳介が特徴的である。

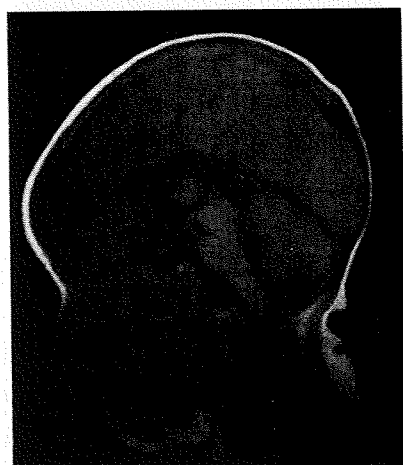


図2 症例4のMRI画像、脳梁欠損を示す。

遺伝子診断

症例1は、エクソン8に1822delG (608fs 620X) 変異を見出した。1822番目のGが1塩基欠失し、608番目のコドンからフレームシフトがおき、620番目のコドンが翻訳停止コドン (TGA) となり、たんぱくの合成が停止する変異であった。

症例2においては、エクソン8の1534delG (512fs515X)であった。1534番目あるいは1535番目のGが1塩基欠失し、512番目のコドンから

フレームシフトがおき、異なった3アミノ酸が続いた後、515番目のコドンが翻訳停止コドン (TGA) となり、たんぱくの合成が停止する変異であった。

症例3はG-bandで検出可能な2番染色体部分欠失であった。重度先天性心疾患を合併した。

症例4はPCR、シーケンス解析では異常なかったが、定量的PCRとマイクロアレイ解析でZFX1B遺伝子全体が欠失していた (別途報告予定)。症例3と4の変異ではZFX1B遺伝子ハプロ不全が生じ、Mowat-Wilson 症候群を発症すると考えられた。

症例5は解析未実施である。

D. 考察

Mowat-Wilson 症候群は特徴的顔貌と合併症状から疑いを持つことができる。遺伝子解析で変異を同定して確定診断することになる。

1医療機関で5症例を経験したが、ここ数年で見ると、ほぼ1年に1例の患者数である。大阪府の出生数が年間8万人程度であり、大阪府立母子保健総合医療センターには大阪府の先天異常症例が集積するので、Mowat-Wilson 症候群の有病率は最低でも数万人に1人以上と推測された。

本症候群の特徴的顔貌は、内側が太い眉、眼間開離、広い鼻根部、斜視、下顎突出、耳介後方回転、耳朶挙上などである。精神運動発達遅滞は必発である。通常、子宮内発育は問題ないが、生後は発育障害を認め、-2 SD以下の小頭が多い。てんかん、先天性心疾患、ヒルシュスブルグ病、脳梁欠損ないし低形成を合併する例もある。常染色体性優性遺伝で、新生突然変異による。過去の例はナンセンス変異やフレームシフトによる truncated protein が多い。遺伝子の部分的あるいは全体的な欠失も報告されている。症例4のように、シーケンス解析では欠失は同定できないので、注意が必要である。臨床的

に疑ったが、変異のない症例では、マイクロアレイや MLPA、定量的 PCR による解析が必要である。

Zfhx1b (SIP1)はアフリカツメガエルで Smad1 分子 C 末端に結合する転写制御因子として単離された。R-Smad と呼ばれる Smad1、2、3、5 と結合する。中央部分にホメオドメイン、N 端および C 端に zinc finger クラスタが存在する。ZFHX1B は、zinc finger クラスタによってカドヘリンなどの下流制御因子のプロモーター領域に結合する。プロモーター領域には、CACCT という配列が 2ヶ所存在し、ここに結合して転写を抑制する。

ZFHX1B は、中枢神経、神経堤細胞由来組織、正中構造の発生に重要な役割を持つ。マウス初期胚では、ZFHX1B は主に神経上皮細胞と神経幹細胞で発現している。ノックアウトマウスでは、神経管閉鎖不全や神経堤細胞由来組織等に異常が見られることが、マーカー遺伝子 (Sox2、AP-2、E-cadherin など) の発現を調べることにより確かめられた。

若松らは、Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長 of の患者において初めて SMAD1P1 (SIP1 : ZFHX1B) 遺伝子異常を報告した (Wakamatsu et al. 2001)。機能喪失変異であり、ハプロ不全で発症していた。この遺伝子は胎児の神経系、神経堤細胞の発達に重要であると考えた。

山田らは Hirschsprung 病以外にも多彩な症状を呈する 6 例の ZFHX1B 遺伝子を解析し、3 例に R695X 変異、他の 3 例に新規変異を同定した。すべて突然変異であり、常染色体優性遺伝に従う neurocristopathy であると報告した (Yamada et al. 2001)。

Amiel ら (2001) は、Hirschsprung 病と精神遅滞を合併した 19 例中 8 例において ZFHX1B 欠失、あるいは truncating 変異を同定した。脳梁欠損や尿道下裂の合併例もあることから、ZFHX1B 遺

伝子は体の正中構造の発生にも関与すると考えた。

Zweier ら (2002) は 5 例で遺伝子変異を認めた。うち 3 例では Hirschsprung 病があり、1 例は特徴的顔貌を欠いていた。また、特徴的顔貌、精神遅滞、各種先天異常を合併した場合、Mowat-Wilson 症候群と呼ぶことを提唱した。Zweier ら (2003) は、遺伝子異常と表現型の関連を調査した。

石原らは、5 例の新規変異を報告し、ZFHX1B 異常 27 例をまとめた (Ishihara et al. 2004)。欠失はすべて父親由来であった。欠失が 5 Mb までの症例は遺伝子変異の症例と重症度に大差なかったが、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心奇形を合併した。

Mainerdi ら (2004) は 47 例の遺伝子変異を次のようにまとめ報告した。成長・発達：出生体重はほぼ正常範囲である。新生児期は筋緊張が低く、哺乳力が弱いことが多い。このため、体重増加不良である。身長。体重とも小さめである。運動発達が遅れ、歩行開始は 3 - 6 歳と遅い。知的障害は必発で、報告では IQ 25-60 の幅がある。機嫌はよく、よく笑う傾向がある。顔貌：小頭である。顎の発育が小さめ。下顎はどがっている。頭髪は細く、少ない。眉毛の内側部ほど太い (100%)。眼間開離。眼瞼下垂で、瞼裂斜下。虹彩の色に変化がみられる。眼窩は深い (100%)。鼻先は丸く、大きい。高口蓋で、口唇口蓋裂・粘膜下口蓋裂の合併がみられる (37%)。耳介は低位で後方に回転気味で耳朶が挙上した形態が特徴的 (100%)。(耳朶の形態は赤血球様、Red blood cell-shape d と表現される)。先天性心疾患：心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存、肺動脈狭窄、ファロー徴症などの合併例がある (47%)。症例 3 のように 2q22-23 欠失例では重症心疾患の例がある。消化管疾患：Hirschsprung 病の合併例が多い (64%)。便秘が

続く場合、注意が必要である。逆に、Hirschsprung病で発達遅滞合併の場合、本症候群を疑ってみる必要がある。腎臓疾患：腎臓の形の異常、水腎症、膀胱尿管逆流症などがある。四肢関節：指は細い。踵の変形がみられる場合がある。頭部CT、MRI：大脳萎縮、脳梁欠損・低形成(45%)、脳室拡大など。脳波異常、てんかんの合併例(76%)もある。定期的な脳波検査が必要である。

E. 結論

- 1) Mowat-Wilson syndrome の5例を経験した。2例で ZFHX1B 遺伝子異常を同定した。1例は染色体 2q22-23 の欠失で重症であった。1例は定量的 PCR とマイクロアレイで欠失を同定した。シーケンシングだけでは診断に限界があることが明らかである。
- 2) 本症候群は特徴的顔貌から診断することが可能である。Dysmorphology 的検討が重要である。眉毛と耳朵の形状が特徴的である。
- 3) Hirschsprung 病、てんかんなど予想される合併症について適切な精査を勧める必要がある。
- 4) 突然変異であるので次子リスクは非常に低い。確定診断は遺伝相談にも重要である。
- 5) 大阪府立母子保健総合医療センターでの患者数より、Mowat-Wilson 症候群は数万人に1人以上の有病率と推測された。

謝辞

遺伝子解析をしていただきました、神戸大学医学部西尾久英先生、は東京女子医科大学国際統合医科学山本俊至先生に深謝いたします。

文献

- Amiel J, Espinosa-Parrilla Y, Steffann J et al. Large-scale deletions and SMAD1P1 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.
- Ishihara N, Yamada K, Yamada Y et al. Clinical and molecular analysis of Mowat-Wilson syndrome associated with ZFHX1B mutations and deletions at 2q22-q24.1. *J Med Genet* 41: 387-393, 2004.
- Cerruti Mainardi P, Pastore G et al. Mowat-Wilson syndrome and mutation in the zinc finger homeo box 1B gene: a well defined clinical entity. *J Med Gene.* 41:e16. 2004.
- 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. *Nature Genet* 27: 369-370, 2001.
- Yamada K, Yamada Y, Nomura N et al. Nonsense and frameshift mutations in ZFHX1B, 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.
- Yoneda M, Fujita T, Yamada Y et al. Late infantile Hirschsprung disease-mental retardation syndrome with a 3-bp deletion in ZFHX1B. *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.

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

[IV]

アンケート

資料：送付したアンケート用紙一式とその回答のまとめ
(資料1)

平成21年度 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

Mowat-Wilson (モワット・ウィルソン) 症候群に関する調査ご協力をお願い

Mowat-Wilson症候群は特徴的な顔貌と頭頸部の所見、精神運動発達遅滞、小頭症、ヒルシュプルング病または慢性の便秘、てんかんを主徴とする症候群で、顔貌や身体的特徴で診断可能な先天異常症候群です。2001年に原因遺伝子が特定されて確定診断が可能になりましたが、まだ十分に医療関係者に知られていないために診断されていない症例が多く存在すると思われます。

厚生労働省難治性疾患克服事業の一つとして、疾患について理解していただきその頻度や実態を把握するための調査を行います。お忙しいところ誠に恐縮ですがアンケートにご協力をお願い申し上げます。

今回は、愛知県内の療育施設、知的障害児(者)施設の担当医の先生に協力をお願いしています。

- 次項のMowat-Wilson症候群の疾患概要をご覧ください、ご回答ください
- 調査票の所要時間は約5分です
- 1/10(日)までに同封の返信用封筒またはFAXにてご返送ください

FAX : 0568-88-0828

研究代表者 若松延昭 (E-mail: nwaka@inst-hsc.jp)

研究分担者 水野誠司 (愛知県)、斎藤加代子 (東京都)、小崎里華 (東京都)、
黒澤健司 (神奈川県)、岡本伸彦 (大阪府)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所遺伝学部

厚生労働省科学研究費 難治性疾患克服研究事業

「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」班

〒480-0392 春日井市神屋町713-8

電話 0568-88-0811 Fax 0568-88-0828

(資料2)

疾患概要

特徴的な顔貌と頭頸部の所見、精神運動発達遅滞、小頭症、ヒルシュスプルング病または慢性の便秘、てんかんを主徴とする症候群で、顔貌や身体的特徴で診断可能な先天異常症候群です。

【診断の鍵となる所見】

精神遅滞：精神遅滞は重度であり、多くは有意語はない。

運動発達遅滞：一人歩きは3歳から6歳くらい

顔貌：眼間開離、特徴的な眉毛（正中寄りが濃い）、細長い逆三角形の輪郭

耳介：耳たぶの形が特徴的

（持ち上がった耳たぶ、赤血球様耳たぶ、前向きの耳たぶ）

四肢：細長い手指、細い上下肢

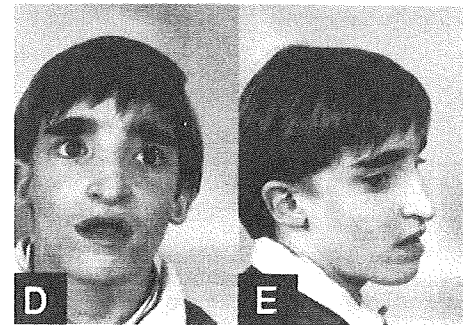
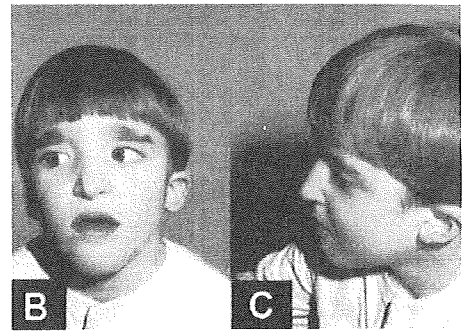
高頻度の合併症として、ヒルシュスプルング病、もしくは難治性の便秘。

高頻度の合併症として、てんかん、先天性心疾患

(資料3)



顔貌：眼間開離、特徴的な眉毛（正中寄りが濃い）、細長い逆三角形の輪郭、尖ったあご



耳介：耳たぶの形が特徴的
（持ち上がった耳たぶ、赤血球
様耳たぶ、前向き耳たぶ）

