

(資料4) 医療機関アンケート (愛知県)

## モワットウィルソン症候群アンケート

1. Mowat Wilson 症候群という疾患名を聞いたことがありますか？
  1. ある
  2. ない
  
2. Mowat Wilson 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)
  1. ある (約 例) 2. ない
  
  2. 疾患を疑うきっかけとなった所見を教えてください
  
3. Mowat Wilson 症候群の遺伝子検査を依頼したことがありますか？
  1. ある
  2. ない
  
3. Mowat Wilson 症候群は、本邦における報告が少なく情報が不足しております。  
より詳細な情報をお聞かせいただくため、当方よりお問い合わせをしても  
よろしいでしょうか？  
  
 可                       不可

ご芳名 \_\_\_\_\_ お電話番号 \_\_\_\_\_ (内線 \_\_\_\_\_ )

ご所属 \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

ご協力ありがとうございました。

FAX : 0568-88-0828 (心身障害者コロニー中央病院 水野 誠司)

(資料5)

アンケート結果集計

送付機関	回答	質問 1	質問 2-1	質問 2-2	質問 2-3
青い鳥医療福祉センター	○	1	1 (2例)	hirshsprung	1
愛知県立第二青い鳥学園	-				
あいち小児保健医療総合センター	○	1	2		2
名古屋大学医学部附属病院	○	1	1 (1例)	ヒルシュ、顔	1
名古屋市立大学病院	○	1	1 (1例)	hirshsprung 病、てんかん、 尿道下裂、顔貌	2
名古屋第一赤十字病院	○	1	1 (2例)	ヒルシュスプリング病、 MR、てんかん	2
名古屋第二赤十字病院	○	2	2		
安城更生病院	○	1	2		2
岡崎市民病院	○	1	2		2
トヨタ記念病院	○	2	2		2
半田市立半田病院	-				
豊田厚生病院	-				
江南厚生病院	○	2	2		
豊橋市民病院	○	2	2		2
一宮市民病院	-				
名古屋北部療育センター	○	2	2		2
名古屋南部療育センター	○	2	2		2
名古屋西部療育センター	○	1	1 (1例)	細長い手指、特徴的顔つき→ コロニーで精査診断された例	2
名古屋市児童福祉センター	○	1	1 (1例)	コロニーで遺伝子検査を受けて 確定診断されている	2

愛知県心身障害者コロニー中央病院の集計は別

## (資料6)

### 疾患詳説

#### 【概念】

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。

本邦では1992年に愛知県心身障害者コロニー中央病院の山中 勲、長屋昌宏らが「精神遅滞、てんかん、特異な顔貌を呈する4症例」として、初めて学会発表し、その後1998年の*J Med Genet*誌にMowatらが症候群として報告した。愛知県コロニー発達障害研究所の若松らが2001年に染色体2q22のZFHX1B遺伝子のハプロ不全が原因であることを示した。

正確な発生頻度は不明であるが、原因遺伝子確定後にコロニー中央病院通院中の方だけでも約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。胎生期の神経板および神経堤細胞の形成に参与するZFHX1B (ZEB2) 遺伝子の片側のアレルの機能不全により、中枢神経系、腸管神経節細胞、頭部と体節の形成異常が起こり、先天性心疾患、脳梁欠損(低形成)、尿道下裂などの多様な臨床症状を合併することが知られている。

#### 【症状と検査所見】

下記のさまざまな大奇形、小奇形を合併する。

##### 〔発達発育〕

出生時の身長体重は正常範囲。その後低身長を示す例が約半数。始歩は3~4歳。精神遅滞は重度であるが、周りの人とコミュニケーションを楽しめる子が多い。

##### 〔頭部顔面〕

眼間開離、細くて目立つ顎、深くて目立つ眼、目立つ鼻尖、持ち上がった目立つ耳朶(耳朶の特徴は本症に特異的であるが表現に難しい、彫りの深い耳介、折れ曲がった耳朶、変形した大きめの耳朶、赤血球様耳朶などの表現がある)、後方に回転した耳介、離れた薄い眉毛(眉毛の正中内側寄りが上方に向かって生え、内側が濃く見えるため平安美人の眉毛のように見える)、比較的大きな口。

##### 〔四肢、体格〕

やせ形の体型、低身長、細長い手指、目立つ指骨間関節、第5指短小。

##### 〔中枢神経系〕

てんかんを約7割に認める。発作型は多様。小頭症、脳梁低形成。

#### [感覚器]

斜視、眼振、反復性中耳炎

#### [循環器]

約半数に先天性心疾患を合併。肺動脈狭窄、動脈管開存症、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、ファロー四徴症など多様。

#### [腎泌尿器系]

腎泌尿器奇形を約半数に認める。尿道下裂、陰茎彎曲、二分陰囊、停留精巣、水腎症、膀胱尿管逆流など。

#### [消化器系]

30～50%にヒルシュスプルング病が見られ、難治性便秘の合併も多い。

#### 【時に見られる症状】

口蓋垂裂、粘膜下口蓋裂、気管狭窄、幽門狭窄、小眼球症、虹彩欠損、側弯、歯列不整、膈中隔、嘔吐発作

#### 【頻度】

正確な頻度は不明である。国内で遺伝子変異確定例が35例、同一知的障害者施設で複数例の報告がある。コロニー中央病院に通院中の子どもの中から10人近くが診断されたことから、実際には診断されていない例が多いと思われる。ヒルシュスプルング病患儿の数%とされる。

#### 【遺伝子の機能】

ZFH1B (SIP1) は標的遺伝子 (CDH1 など) のプロモーター領域にある AGCCT(G) に結合し、転写を抑制する。

#### 【遺伝様式・病因】

常染色体優性遺伝。染色体 2q22 の ZFH1B 遺伝子のハプロ不全による。ZFH1B 遺伝子単一の変異例が約8割、ZFH1B を含む欠失領域を持つ欠失例が約2割。変異型の遺伝子型表現型相関は明らかではないが3塩基欠失の軽症例、スプライシング領域変異例や眼球異常の見られるミスセンス変異例など非典型的な表現型が報告されている。欠失例は染色体分染法で診断可能なものから FISH 解析可能サイズ以下のものまで様々で、共通の欠失領域は報告されていない。ZFH1B を含む欠失では、テロメア側に数 Mb 以上の欠失が見られる重症例が報告されている (文献 5)。生殖腺モザイクによると考えられる同胞例の報告もある (文献 6)。男女比はほぼ 1 : 1。

#### 【次子再発率】

患儿のほとんどは de novo (新生変異) であり両親は遺伝子変異を持っていない。生殖腺モザイクによると考えられる同胞例が存在する。次子再発率は生殖腺モザイクの可能性の

ために一般集団の罹患率より高くなり 1～2%と推定される。

### 【経過・治療】

診断後は種々の内部奇形の検索が必要である。ヒルシュスプルング病合併例は新生児期から乳児期に根治手術を行う。てんかん合併例は抗てんかん薬で治療。熱性痙攣の合併も多く、痙攣重積例も少なくない。精神運動発達遅滞に対して適切な時期から療育を行い、必要に応じて装具を作成する。運動発達が比較的緩徐なのに対して人への関心やコミュニケーションの意欲が高く、笑いや人との関わりを楽しめる明るい子が多い。遺伝科、小児神経科、眼科、耳鼻科、整形外科、リハビリ科、小児外科など複数科での包括的なフォローアップが必要である。

### 【鑑別診断】

Goldberg-Shprintzen megacolon 症候群は常染色体劣性遺伝で異なる疾患である。1p36 欠失症候群、Angelman 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、Smith-Lemli-Opitz 症候群など。ヒルシュスプルング病が無い場合は難治性便秘が多い。小頭症と顔頭部では眼周囲、尖った下顎と耳介下部の変形が診断の参考になる。耳介の変形（耳介下部の折れ曲がり、耳袋の前方への膨らみ）は特に本症に特異的であり診断の手がかりとなる。

### 参考文献

- 1) Mowat DR, Croaker GDH, Wilson MJ 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.
- 2) Wakamatsu N, Yamada Y, Nagaya M et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nature Genet* 27: 369-370, 2001.
- 3) Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet* 40: 305-310, 2003.
- 4) Zweier C, Temple IK, Beemer F, et al. Characterisation of deletions of the ZFH1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet* 40: 601-605, 2003.
- 5) Ishihara N, Yamada K, Wakamatsu N 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.
- 6) Ohtsuka M, Oguni H, Matsuo M et al. Mowat Wilson Syndrome affecting 3 siblings. *J Child Neurol* 23: 274-278, 2008.

[V]

ホームページ

モワット・ウィルソン症候群の理解のために - Windows Internet Explorer  
 http://www.mowat-wilson.jp/index.html  
 お気に入り おおまけサイト Web スライス キャラ... HMV.co... 東京五輪新エンゲル  
 モワット・ウィルソン症候群の理解のために ツール(0) ▼

モワット・ウィルソン(Mowat Wilson)症候群の理解のために  
 -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に関する研究班-  
 厚生労働科学研究費補助金(難治性難病研究推進事業)

モワット・ウィルソン症候群 (Mowat Wilson Syndrome) について  
 患者の皆様、研究者、先生方と共に理解を深めるための場として、ウェブサイトを開設しました。

モワット・ウィルソン症候群とは

2010/02/12 「モワット・ウィルソン症候群の理解のために」ホームページを公開しました。

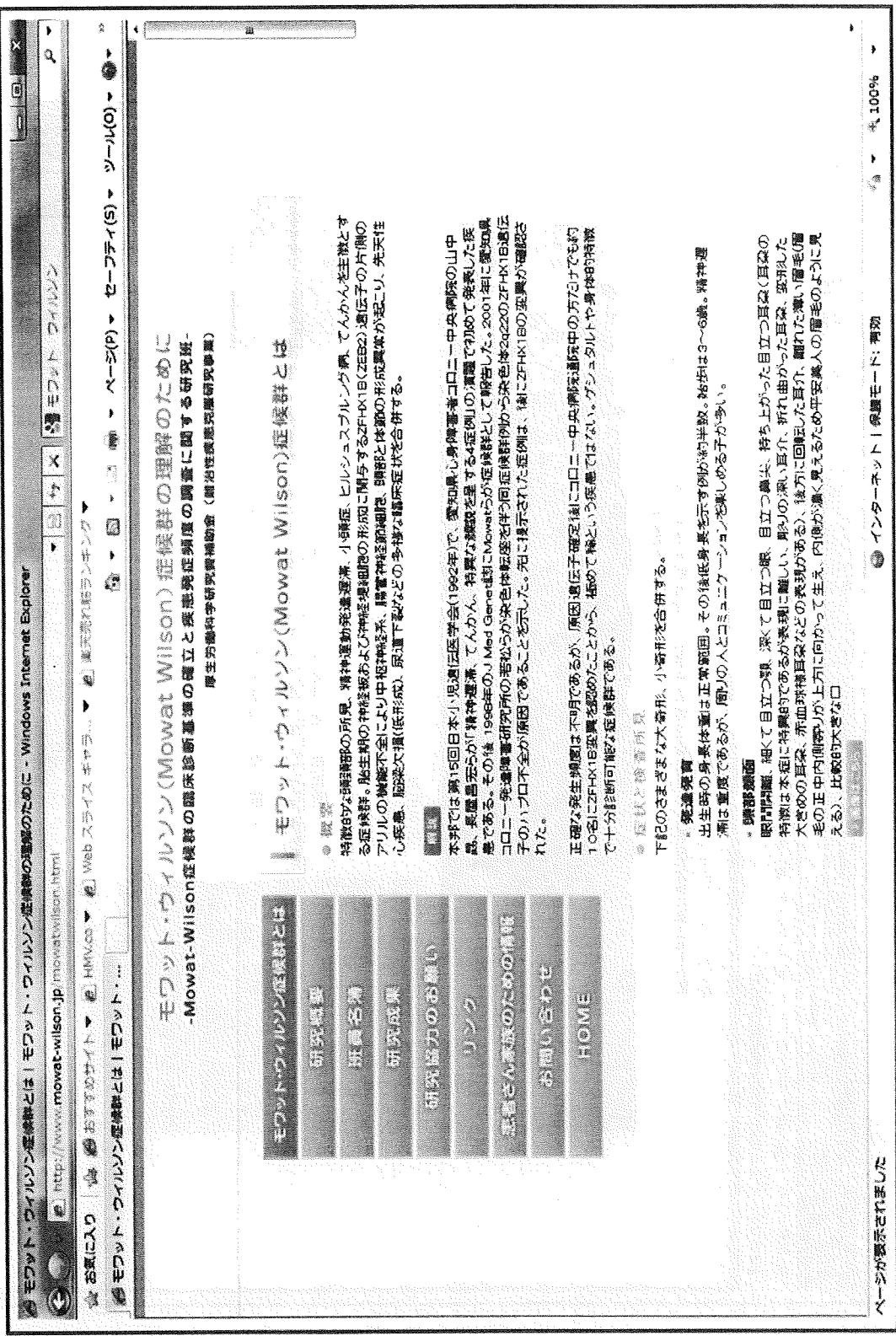
最新情報

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所  
 愛知県心身障害者コロニー中央病院

モワット・ウィルソン症候群とは  
 研究概要  
 班員名簿  
 研究成果  
 研究協力のお願い  
 リンク  
 患者さん家族のための情報  
 お問い合わせ

モワット・ウィルソン症候群とは | 研究概要 | 班員名簿 | 研究成果 | 研究協力のお願い  
 リンク | 患者さん家族のための情報 | お問い合わせ

インターネット | 保護モード | 閉



モワット・ウィルソン症候群とは
研究概要
班員名簿
研究成果
研究協力のお礼
リンク
患者さん家族のための情報
お問い合わせ
HOME

## モワット・ウィルソン(Mowat Wilson)症候群の理解のために -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に関する研究班- 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

### 概要

特徴的な顔容部の所見、精神運動発達遅滞、小脳症、ヒルシュブルンダ病、てんかんを主徴とする症候群。胎生期の神経胚および神経発達細胞の形成に関与するZFX1B(ZEB2)遺伝子の片側のアレルの機能不全により中枢神経系、腸管神経系、腸管神経系細胞、腸管と体節の形成異常が起こり、先天性心疾患、脳梁欠損(低形成)、尿道下裂などの多様な臨床症状を合併する。

### 症候

本邦では第15回日本小児遺伝学会(1992年)で、愛知県心身障害者コロニー中央病院の山中 誠、斎藤昌宏らから「精神遅滞、てんかん、特異な顔容を呈する4症例」の項で初めて発表された疾患である。その後、1998年の「Med Genet」にMowatらが症候群として報告した。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った症候群例から染色体2q22のZFX1B遺伝子のハプロ不全が原因であることを示した。殆ど提示された症候は、後にZFX1Bの突異が確認された。

正確な発症頻度は不明であるが、原因遺伝子確立後にコロニー中央病院通院中の万721人でも約10名にZFX1B突異を認められたことから、極めて稀といつ疾患ではない。クシエンタルトや身体的特徴で十分診断可能な症候群である。

### 症候と検査所見

下記のさまざまな大奇形、小奇形を合併する。  
 ・発達遅滞  
 ・出生時の身長体重は正常範囲。その後低身長を示す例が約半数。始発は3〜6歳。精神遅滞は重度であるが、周りの人とコミュニケーションを築き始める子が多い。

### 顔容特徴

眼内閉鎖、細くて自立つ頭、深く自立つ眼、目立つ鼻尖、持ち上がった自立つ耳袋(耳袋の特徴は本症に特徴的であるが表現に難しい、彫刻の深い眉介、折れ曲がった耳袋、変形した大さめの耳袋、赤血球性耳袋などの表現がある)、後方に回旋した耳介、翻れた薄い眉毛(眉毛の正中内側部が上列に向かって生え、内側が濃く見えるため平坦鼻人の眉毛のように見える)、比較的大きな口



# [VI]

平成 21 年度研究成果に関する刊行物一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小崎里華 訳	Hirshsprung 病	福嶋義光	トンプソン& トンプソン遺 伝医学	メディカル・サ イエンス・イン ターナショナル	東京	2009	288
岡本伸彦 訳	Beckwith- Wiedemann 症候群 片親性ダイソミー およびインプリン ティング異常	福嶋義光	トンプソン& トンプソン遺 伝医学	メディカル・サ イエンス・イン ターナショナル	東京	2009	256-7
岡本伸彦 訳	血栓傾向	福嶋義光	トンプソン& トンプソン遺 伝医学	メディカル・サ イエンス・イン ターナショナル	東京	2009	332-3

雑誌 (英文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki K, Yamada Y, <u>Mizuno S</u> , <u>Wakamatsu N</u>	Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation	<i>Am J Med Genet A</i>		in press	2010
Yamada Y, Yamada K, Nomura N, Yamano A, Kimura R, Tomida S, Naiki M, <u>Wakamatsu N</u>	Molecular analysis of two enzyme genes, <i>HPRT1</i> and <i>PRPS1</i> , causing X-linked inborn errors of purine metabolism.	<i>Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids</i>	29	in press	2010
Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, <u>Okamoto N</u> , Inui K, Ozono K, Sakai N.	Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation.	<i>J Hum Genet</i>	54	145-51	2009
Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, Ito S, Tanaka Y, Masuno M, Chiyo H, <u>Kurosawa K</u>	Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature.	<i>Cong Anom</i>	49	8-14	2009
Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, <u>Kurosawa K</u> , Tonoki H, Nagai T, <u>Okamoto N</u> , Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N	Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome.	<i>J Hum Genet</i>	54	304-9	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujita K, Aida N, Asakura Y, <u>Kurosawa K</u> , Niwa T, Muroya K, Adachi M, Nishimura G, Inoue T	Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome.	<i>Am J Neuroradiol</i>	30	629-34	2009
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, <u>Kurosawa K</u> , Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype.	<i>J Pediatr</i>	155	900-3	2009
Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, <u>Kurosawa K</u>	Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients.	<i>Am J Med Genet Part A</i>		in press	
Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, <u>Kurosawa K</u> , Errami A, Gibson KM, Salomons GS, Jakobs C, Osaka H	A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy.	<i>J Inherit Metab Dis</i>		in press	
Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, <u>Kurosawa K</u> , Yamashita S	Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation.	<i>Brain Dev</i>		in press	
Yagihashi T, Kato M, Izumi K, <u>Kosaki R</u> , Yago K, Tsubota K, Sato Y, Okubo M, Watanabe G, Takahashi T, Kosaki K	Adult phenotype of Muvihill-Smith syndrome	<i>Am J Med Genet</i>	149	496-500	2009
<u>Kosaki R</u> , Migita O, Takahashi T, Kosaki K.	Two distinctive classic genetic syndromes, 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome, occurring within the same family.	<i>Am J Med Genet</i>	149	702-5	2009
Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, <u>Kosaki R</u> , Nakagawa A.	Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib.	<i>Liver Transpl</i>	15	1867-71	2009
Hilton E, Johnston J, Whalen S, <u>Okamoto N</u> , Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, <u>Mizuno S</u> , Torii C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-Le-Moal F, Gerard M, Martin J, Bitoun P, Goossens M, Verloes A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M, Belmont JW, Biesecker LG, Giurgea I, Black G.	BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects.	<i>Eur J Hum Genet</i>	17	1325-35	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, <u>Okamoto N</u>	A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and <i>NIPBL</i> gene mutation	<i>Congenit Anom (Kyoto)</i> .		in press	2010
Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, <u>Okamoto N</u> , Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wicczorek D, <u>Kurosawa K</u> , <u>Mizuno S</u> , Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	<i>Hum Mutat</i>		in press	2010

雑誌 (和文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>小崎里華</u>	Waardenburg synd	小児内科	41	228-229	2009
<u>小崎里華</u>	Smith-Magenis synd	小児内科	41	309-311	2009
<u>小崎里華</u>	Goldenhar 症候群	小児内科	41	301-303	2009
<u>小崎里華</u>	Poly X 症候群	小児科診療	72	77	2009
<u>小崎里華</u>	Tunrer 症候群	小児科診療	72	94	2009
<u>岡本伸彦</u>	遺伝学的検査アップデート	小児科	50	834-841	2009
<u>岡本伸彦</u>	EEC症候群	小児内科	41	295-297	2009
<u>岡本伸彦</u>	胎児ヒダントイン症候群 胎児バルプロ酸症候群	小児内科	41	312-314	2009

