

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

SHOX2 の高感度測定法の開発とその臨床応用

研究分担者 橋田 誠一

徳島文理大学・健康科学研究所 生活習慣病部門

研究要旨

モワット・ウイルソン症候群のモデルマウスの胎児の脳 (E15.5) では、Shox2 (short stature homeobox 2) の発現量の増加が見られた (研究代表者報告)。そこで、ヒト SHOX2 の高感度測定法を開発し、モワット・ウイルソン症候群の血清で本タンパク質の値を測定することを目的とする。そのため、入手可能な本抗原とその抗体を用いて、サンドイッチ型の免疫複合体転移測定法 (immune complex transfer enzyme immunoassay; ICT-EIA) を応用した高感度測定法を開発を行った。現時点では、用いた抗体間の立体障害により、有効な測定系は作成出来ていない。今後は、合成ペプチドによる抗体を作成し、ICT-EIA の開発を行う予定である。さらに、モワット・ウイルソン症候群の病因タンパク質である SIP1 に対する抗体を用いて、SIP1 の微量測定法を用いた同症候群の出生時診断への応用研究にも着手した。

A. 研究目的

転写制御因子は細胞質内で翻訳された後、核内へ移行する。この制御因子に変異があると、時には核内への移行に障害となり、細胞質に貯留することとなる。そして、細胞外に漏出または放出されることもある。そのため、ある特定の変異においては、細胞外に検出されることが予想される。

事実、がん抑制遺伝子 p53 の変異体は蛋白分解酵素に抵抗性を示し、細胞外に漏出される。その結果、変異 p53 自己抗体が惹起され、食道・大腸・乳がんでは高頻度で検出される様になって来た。

SHOX2 (short stature homeobox 2) は、ホメオボックス遺伝子ファミリーに属する転写調節因子で、形態形成に関与すると考えられている。主任研究者らは、RT-PCR を用いた解析でモワ

ット・ウイルソン症候群のモデルマウスの胎児脳 (E15.5) の Shox2 の発現量が野生型 (WT) のそれに比べて約 5 倍であることを見出した。SHOX2 は、その染色体上の位置と、マウス相同遺伝子の発生段階における発現パターンから、頭蓋や手足の奇形、骨成熟の遅れなどの症状を呈するコルネリア・デ・ランゲ症候群などの奇形症候群の原因遺伝子の候補と考えられている。本研究では、ヒト SHOX2 の高感度測定法を開発し、モワット・ウイルソン症候群の症例の血清値を測定し、本測定法が同症候群の診断に有効か否かを検討する。橋田らは、既に従来の ELISA の数百倍高感度な超高感度酵素免疫測定法 (ICT-EIA) 法を開発しており、この方法を微量 SHOX2 測定法に応用し、超高感度化を達成する予定である。

B. 研究方法

1) 一般試薬

一般試薬は、ナカライテスク (京都) 及び和光純薬工業 (大阪) より購入した。ウシ血清アルブミン (BSA) は、ナカライテスクより、ストレプトアビジンは、和光純薬工業より購入した。抗ウシ血清アルブミン (BSA) 血清は、シバヤギ (群馬) より購入した。

2) 抗原

標準リコンビナント・ヒト SHOX2 は、Abnova (USA) より購入した。

3) 抗体

モノクローナルマウス抗ヒト SHOX2 [117-205] 抗体 IgG2a およびウサギ抗ヒト SHOX2 [179-228] 抗体は、共に abcom (USA) より購入した。

4) 緩衝液

0.1 M NaCl, 0.1% BSA, 1 mM MgCl₂, 0.1% Na₂SO₄ を含む 0.01 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.0) を緩衝液 A、0.4 M NaCl, 0.1% BSA, 1 mM MgCl₂, 0.1% Na₂SO₄ を含む 0.05 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.0) を緩衝液 B、0.1 M NaCl, 0.01% BSA, 1 mM MgCl₂, 0.1% Na₂SO₄ を含む 0.01 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.0) を緩衝液 C、0.1 M NaCl を含む 0.01 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.0) を緩衝液 D とした。

5) F(ab')₂ の調製

モノクローナルマウス抗ヒト SHOX2 [117-205] 抗体 IgG2a は、0.1 M 塩化ナトリウムを含む 0.1 M 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.2) 1 ml に溶解後、同緩衝液にて一夜透析し、0.5 ml に濃縮する。2% (W/W) になるようにペプシン (Roche) を加え、37°C で 20 時間インキュベートする。インキュベーション後、反応は緩衝液 A で平衡化したウルトロゲル AcA44 (1.5×45cm) (Bio SEPR) カラムに添加し、F(ab')₂ を得て、0.5ml に濃縮した。

6) 標識抗体の調製

ウサギ抗ヒト SHOX2 [179-228] 抗体 IgG に導入した SH 基とマレイミド基を導入した β-D-ガ

ラクトシダーゼと反応させ、4°C で 20 時間インキュベーション後、緩衝液 B で平衡化したウルトロゲル AcA22 カラムに添加し、ヒト SHOX2 検出用標識抗体 (β-D-ガラクトシダーゼ標識ウサギ抗ヒト SHOX2 [179-228] 抗体 IgG) コンジュゲートを調製した。

同様に、モノクローナルマウス抗ヒト SHOX2 [117-205] F(ab')₂ を還元し得られたヒンジ部の SH 基に、マレイミド基を導入した DNP-リジンとビオチンを同時に反応させ、4°C 20 時間インキュベーション後、緩衝液 C で平衡化したウルトロゲル AcA44 カラムに添加し、ヒト SHOX2 捕捉用標識抗体 (DNP 化ビオチン化 BSA 標識モノクローナルマウス抗ヒト SHOX2 [117-205] Fab') コンジュゲートを調製した。

7) 固相の調製

アフィニティー精製した抗 DNP-IgG は、0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.5) に 10 μg/ml の濃度に溶解し、直径 6.4 mm のポリエチレンビーズ (イムノケミカル、岡山) と一夜室温で浸漬後、緩衝液 A で洗浄し、4°C で保存した。

ビオチン化-BSA は、0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.5) に 10 μg/ml の濃度に溶解し、直径 6.4mm のポリエチレンビーズ (イムノケミカル) と一夜室温で浸漬後、0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.5) で洗浄し、さらに同じ緩衝液で溶解したストレプトアビジン溶液 (10 μg/ml) に一夜室温で浸漬後、緩衝液 A で洗浄、4°C で保存した。

8) 免疫複合体転移酵素免疫測定法 (Immune Complex Transfer Enzyme Immunoassay; ICT-EIA)

標準ヒト SHOX2 100 μl または、試料 100 μl を用い、これに酵素標識抗体及び捕捉用標識抗体を緩衝液 B に溶解した混合液 100 μl を加え、16 時間 4°C でインキュベーションし、捕捉用標識抗体・ヒト SHOX2・抽出用標識抗体の 3 者からなる免疫複合体を形成させた。次いで、この反応液にアフィニティー精製した抗 DNP-IgG を不溶

化したポリスチレンビーズ 1 個を加え 0.5 時間反応させた。ビーズを緩衝液 C (2 ml) で 2 回洗浄後、2 mM DNP-L-リジン (150 μ l) と 0.5 時間反応させ、ビーズから免疫複合体を溶出させた。抗 DNP-IgG 不溶化ポリスチレンビーズを除去した後、溶出液にストレプトアビジンを不溶化したポリスチレンビーズ 1 個を加え、さらに 0.5 時間反応させ、このビーズに免疫複合体を転移させた。ビーズとの反応は全て 25°C で 180 回/分の振とう下に行った。再びビーズを緩衝液 C (2 ml) で 3 回洗浄後、ビーズ上に転移された β -D-ガラクトシダーゼ活性は 0.1 mM 4-methylumbelliferyl β -D-galactoside (蛍光基質, 4MUG) (400 μ l) を用いて 30°C でインキュベート後、0.1 M グリシン緩衝液 (pH 10.3) (2 ml) を加え反応を停止後、蛍光分光光度計 (F-2500、日立) を用い測定した。なお、蛍光波長は 360 nm、蛍光測長は 450 nm とし、蛍光強度は 10^{-8} M 4MU を 100 として換算した。

C. 研究結果

今回調製したヒト SHOX2 に対する捕捉用標識抗体と抽出用標識抗体を用いてヒト SHOX2 の標準カーブの作成を検討したが、特異的なシグナルは、検出されなかった。これは、抗体のエピトープが十分に立体的距離を維持できていなかった可能性がある。そこで、現在、サンドイッチ測定 of 可能な抗体の組み合わせの検索を開始している。

D. 考察

今回の 2 点結合法には、抗原としてリコンビナント・ヒト SHOX2、抗体としてモノクローナルマウス抗ヒト SHOX2 [117-205] 抗体 IgG2a およびウサギ抗ヒト SHOX2 [179-228] 抗体を用いた。しかし、特異的シグナルは得られなかった。

この結果から、抗原または抗体のいずれかに問題があるが、おそらく抗体の抗原認識部位 (エピトープ) が近いことによる立体障害により、2 抗体が結合できなかったことが原因ではないかと思われる。そのため、現在、入手可能な抗体による組み合わせの検討を行っている。また、これらを考慮し、合成ペプチドによる抗体の作成も計画している。

一方、研究者代表者より 2 種類の抗 SIP1 抗体の供与を受け、SIP1 の微量測定法を用いたモワット・ウイルソン症候群の出生時診断への応用研究にも着手した。

E. 結論

ヒト SHOX2 のサンドイッチ型の免疫複合体転移測定法を作成したが、標準カーブ作成には至らなかった。

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

モワット・ウイルソン症候群のモデルマウスにおける血中ならびに大脳組織中の
ソマトスタチン含量の検討

研究分担者 片上 秀喜

帝京大学ちば総合医療センター 内科・臨床研究部

研究要旨

モワット・ウイルソン症候群のモデルマウスの胎児の大脳 (E15.5) では、ZFHX1B で転写調節される *Shox2* (short stature homeobox 2) の発現量の増加が見られた。本遺伝子上流域にはソマトスタチン応答性配列が存在し、組織中の SRIF が *Shox2* 産生量を調節し、本症候群の病態に影響している可能性が示唆されている。一方、E17.5 の *Sip1* ヘテロ欠失マウス海馬で *Smt1* 遺伝子が野生型 (WT) の約 2 倍に増加していた。そこで、本モデルマウスの組織中ならびに血中の SRIF (ソマトスタチン) を測定し、野生型 (WT) とヘテロ体 (HT) で比較検討した。新生 (生直後 P1-5) および成熟モデルマウスの、血中ならびに大脳の SRIF 含量を、高感度 RIA を用いて測定した。さらに、大脳皮質中の SRIF 遺伝子発現量を real time-PCR でも併せて検討した。血中ならびに組織中の SRIF 含量と、大脳皮質の SRIF 発現量は WT と HT との間に有意差を認めなかった。従って、末梢ならびに中枢神経系 (大脳) における SRIF 濃度ならびに含量測定は、本疾患モデル動物の定量的簡易診断法にはならない。

A. 研究目的

転写制御因子は細胞質内で翻訳された後、核内へ移行する。この制御因子に変異があると、時には核内への移行に障害となり、細胞質に貯留することとなる。そして、細胞外に漏出または放出されることもある。そのため、ある特定の変異においては、細胞外に検出されることが予想される。

事実、がん抑制遺伝子 *p53* の変異体は蛋白分解酵素に抵抗性を示し、細胞外に漏出される。その結果、変異 *p53* 自己抗体が惹起され、食道・大腸・乳がんでは高頻度で検出される様になって来た。

SHOX2 (short stature homeobox 2) は、ホメオボックス遺伝子ファミリーに属する転写調節因

子で、形態形成に関与すると考えられている。主任研究者らは、RT-PCR を用いた解析でモワット・ウイルソン症候群のモデルマウスの胎児大脳 (E15.5) の *Shox2* の発現量が野生型 (WT) のそれに比べて約 5 倍であることを見出した。本遺伝子上流には SRIF 応答性配列が存在し、本遺伝子の転写活性を調節している可能性が示唆されている。さらに、E17.5 の *Sip1* ヘテロ欠失マウス海馬で *Smt1* 遺伝子が、RT-PCR 法で野生型 (WT) の約 2 倍に増加していた。本研究では、本疾患のヘテロ欠失モデルマウス (HT) を用いて、血中ならびに大脳の SRIF 濃度を検討した。

B. 研究方法

1) SRIF RIA

マウスSRIF						
受領日	ID	No	種類	血中 (pg/ml)	大脳皮質 (pg/mg weight)	SRIF相対定量 vs. Beta-
2010.07.08受	50310	#1	マウスWT脳1 ♂ 8ヶ月	血漿 12.3		
	50311	#2	マウスWT脳2 ♂ 8ヶ月	血漿 10.61		
	50312	#3	マウスWT脳3 ♀ 14ヶ月	血漿 7.81		
	50313	#1	マウスWT脳1 ♂ 8ヶ月	血清 13.23	18.6	4.62E-02
	50314	#2	マウスWT脳2 ♂ 8ヶ月	血清 13.23	22.4	9.34E-02
	50315	#3	マウスWT脳3 ♀ 14ヶ月	血清 12.90	27.1	5.67E-02
2010.12.01受	52040	1	月	血清 10.9	17.2	1.59E-02
	52041	2	WT ♂ 2ヶ月	血清 9.4	11.1	1.58E-02
	52042	3	WT ♂ 2ヶ月	血清 10.1	6.6	2.46E-02
	52043	4	WT ♂ 2ヶ月	血清 8.9	13.3	3.63E-02
	52044	6	ヘテロ ♂ 2ヶ月	血清 9.3	13.7	2.51E-02
	52045	8	ヘテロ ♀ 2ヶ月	血清 8.1	13.1	2.85E-02
	52046	9	ヘテロ ♀ 2ヶ月	血清 8.5	14.4	2.80E-02
	52047	9E		血清 9.4		
	52454	1	WT 不明, 直後	全血・溶血 なし	11.1	8.91E-03
52455	2	ヘテロ 不明, 直後	全血・溶血 なし	10.3	1.56E-02	
52456	3	ヘテロ 不明, 直後	全血・溶血 なし	7.1	1.03E-02	

図 1

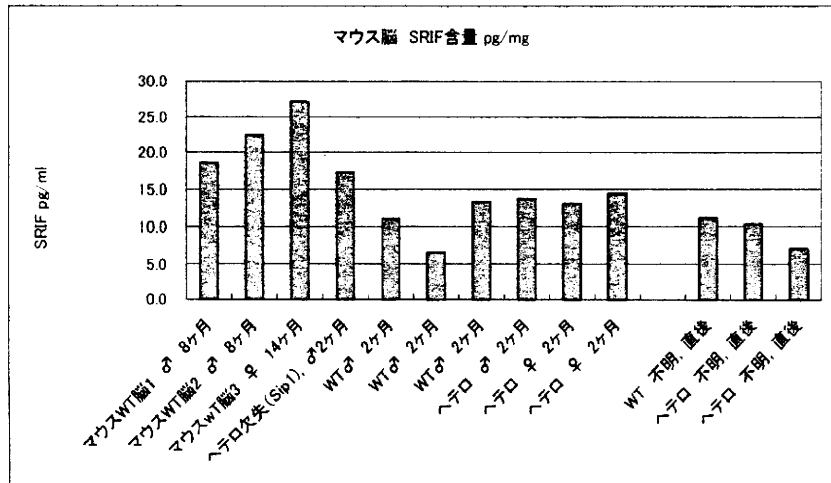


図 2

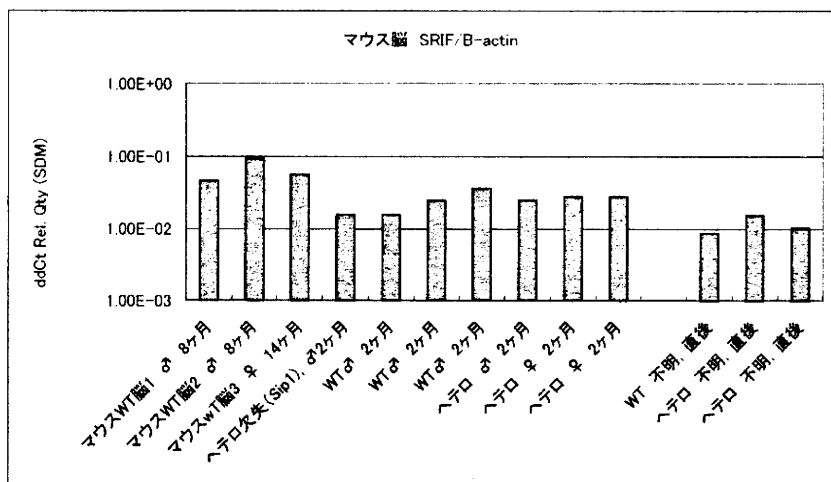


図 3

マウス SRIF アミノ酸配列は、ラット、サルに共通であるため、既報の高感度 SRIF (測定感度 0.5 pg/ml, 非抽出血清 5 µl) を用いた。

2) 大脳皮質からの SRIF 抽出

凍結大脳組織の湿重量 (20-40 mg) の 10 倍量の熱 0.1 N HCL を含む試験管内で 10 分間、煮沸した後、テフロン-ガラスホモゲナイザーでホモゲナイズし、RIA 緩衝液で、10 倍~500 倍に希釈し、それぞれ 30°C に凍結保存した。

3) 大脳皮質 SRIF 遺伝子の定量的発現

凍結大脳皮質 20-40 mg から、Isogen (ニッポンジーン) を用いて、全 RNA を抽出し、RT 反応を行い、4°C で保存した。マウス SRIF と β -actin 特異的 PCR プライマーを用いて、real time-PCR (Takara, TP800) を行い、 β -actin 遺伝子発現量に対して SRIF 遺伝子発現量を相対定量した。

C. 研究結果

今回検討したモデルマウス (HT) での血中ならびに大脳組織中の SRIF 含量 (図 1) と、大脳における SRIF 遺伝子発現量 (図 2,3) は、その野生型 (WT) マウスのそれらに比較して差を認めなかった。ただ、出生マウスの匹数が少なく、今後の解析が必要と考える。

D. 考察

SIP1 は Smad と相互作用する因子として単離され、N 末端および C 末端側に zinc finger モチーフを、その間にホメオドメイン様の配列および Smad 結合領域を有する DNA 結合型の転写因子である。また SIP1 は、そのアミノ酸配列の相同性から deltaEF1 と同じグループのタンパク質である。deltaEF1 は下垂体前葉の lactotrope 細胞に発現し、Growth hormone (GH) 遺伝子上流域の deltaEF1 結合部位に結合し、そこで deltaEF1-CtBP-LSD 転写抑制複合体を形成し同細胞での GH 遺伝子の発現を抑制していると考えられる (Wang et al, 2007)。従って、同じ SIP1/deltaEF1

ファミリータンパク質の SIP1 もホルモンの分泌調整を行っている可能性が考えられる。研究代表者らは、胎生期の海馬において SFIF の発現量が疾患モデルマウスで約 2 倍に増加するのを見出した。しかし、今回の WT と疾患モデルマウスの大脳での SRIF の測定では、両者に優位な差は認められなかった。実際、deltaEF1 の GH 遺伝子の転写抑制も特定の細胞に限られており、今後、SRIF についてもマウス胎児脳を病理学的に解析して、どの領域に SRIF の発現量に違いが見られるかを明らかにしたい。さらに、他のホルモンについても両マウス脳に発現量の違いがあるかどうか、解析する予定である。

E. 結論

血中ならびに大脳皮質の SRIF 発現量は WT と HT との間に有意差を認めなかった。従って、末梢ならびに中枢神経系 (大脳) における SRIF 濃度ならびに含量測定は本疾患モデル動物の定量的簡易診断法にはならないと考えられた。

文献

Wang J, Scully K, Zhu X, Cai L, Zhang J, Prefontaine GG, Kronen A, Ohgi KA, Zhu P, Garcia-Bassets I, Liu F, Taylor H, Lozach J, Jayes FL, Korach KS, Glass CK, Fu XD, Rosenfeld MG: Opposing LSD1 complexes function in developmental gene activation and repression programmes. *Nature* 446(7138): 882-887, 2007.

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 症候群の患者・家族支援に関する研究

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

研究要旨

Mowat-Wilson 症候群は精神遅滞、てんかん、特異な顔貌を呈する先天異常症候群の一つであり、2001年に愛知県心身障害者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 の ZFX1B 遺伝子のハプロ不全が原因であることを示した。本遺伝子がコードするタンパクは神経堤由来細胞の発生分化に関わり中枢神経や神経節の形成に重要な役割を持つために、精神遅滞、てんかん、ヒルシュスプルング病、内部奇形などのさまざまな重度の合併症を引き起こす。今回本症を有する患者およびその家族の支援として、本症を持つ患者家族を対象としたグループ外来の開催を試みた。また参加した家族にアンケートを行った。グループ外来は患者への情報提供、心理的支援、患者間の交流において有効な患者支援の一形態である。

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

小崎 里華

国立成育医療研究センター

小崎 健次郎

慶應義塾大学医学部

西 恵理子

愛知県心身障害者コロニー中央病院

A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群の患児家族への支援は、その診断に基づいた科学的な情報による治療と健康管理が最重要であり、また稀少な疾患をもつ子どもの両親の不安や戸惑いに対する心理的な支援も同様に重要である。本研究では愛知県の心身障害者総合施設である心身障害者コロニー中央病院に通院する Mowat-Wilson 症候群の患児と家族に対してグループ外来による家族支援

の試みを行い、本症候群の包括的支援のあり方について検討することを目的とした。

B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の Mowat-Wilson 症候群患者の現状について実態を調査し、グループ外来の開催による支援のあり方について検討する。

（倫理面への配慮）

対象患児は未成年でありかつ知的障害を有するため、グループ外来への参加と情報の収集に際しては代理人である両親に対して、同意なく個人情報伝わることをないように書面で説明を行い、同意を得た個人情報のみがお互いに共有できるように配慮した。

C. 研究結果

●グループ外来

対象患者：

当院通院中の 12 歳未満の Mowat-Wilson 症候群の患児 10 名にグループ外来の案内を書面で郵送した。対象患者は当院通院中の Mowat-Wilson 症候群と診断している患者で、診断は全例遺伝子解析で確定している。郵送した書面は案内文および申込書で、申込書には参加者氏名と関係の他、住所、電話番号、メールアドレス、及び当日取り上げて欲しい話題と質問を掲載した。また氏名、生年月日、住所、電話、アドレスについては各々当日配布する参加者名簿への記載の可否の記入を求めた。

患児 8 名の家族から参加の申込みがあった。この他病院のウェブサイトを見て自ら参加を希望された 4 家族があり、グループ外来当日に初診受付し参加した。

参加者：12 家族

グループ外来の進行：

9 時半受付開始

10 時

講演「Mowat-Wilson 症候群の概容と健康管理」 小児科医師 水野誠司

10 時 30 分

講演「Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子発見と最近の話題」 研究所副所長 若松延昭

10 時 50 分

講演「子どもの発達とあそび」 小松則夫 作業療法士

11 時 10 分

質疑応答、自己紹介、記念撮影

12 時～

自由交流

病院側の参加者：

小児科医師 2 名

指導相談室ケースワーカー 1 名

事務職員 1 名

看護師 2 名

リハビリ室視覚障害指導員 1 名

言語療法士 1 名

ボランティア 5 名

家族からの主な質問・意見等

- ・熱性けいれんについて、高学年になるにつれてなくなると聞いていますがどうでしょうか。
- ・自閉症児に使用する絵カードをこどもの生活で取り入れることについてどうでしょうか。
- ・膝立てや四つ這いはする子ですが、立ち上がらせようとすると嫌がります。電車などのおもちゃを使って試みてはいますが……。次のステップに向けてどのように取り組んだらよいでしょうか。
- ・原因不明の熱が出ます。これからも続くでしょうか。家族として、どういう点に注意したらよいでしょうか。
- ・軽い便秘があります。検査を薦められていますが、全麻が怖くて拒否をしています。テレミンソフトを使用していますがおなかに張りがあります。このままでよいでしょうか。
- ・今年、他院に入院した時、自発呼吸が浅いと言われました。この呼吸についてもモワットウィルソン症候群の特徴でしょうか。これらの質問に対して、医師、療法士が回答した。

●患者アンケート

グループ外来参加者に下記のアンケートを行い 5 名から回答を得た。

診断および医療情報について：

- 1) モワット・ウィルソン症候群と診断された時期はいつですか。
 - ・ 9 歳
 - ・ 7 歳
 - ・ 3 歳
 - ・ 1 歳 8 か月
 - ・ 1 歳 6 ヶ月
- 2) モワット・ウィルソン症候群と診断されるまでに疑われた別の疾患がありますか。
 - ・ 脳性麻痺、レット症候群、4 p-症候群

・他の疾患は疑われていなかった。 3名

3) 一番有用であった情報源は何ですか
それはどんな内容でしたか。

・小児科担当医1例、
・インターネットの情報4例
原因と症状が記載されていた。

4) 病気に関わる、どんな情報を必要とされて
いますか。あるいはされていましたが
(複数回答可能)。

・どのように成長・発達していくか 5名
・療育やリハビリの情報 5名
・同じ病気の患者・親の立場からの情報 4名

生活習慣について：

1) 介助の必要性についておたずねします

・食事、全介助必要 2名 半介助必要3名
・着脱 全介助必要5名
・排泄 全介助必要5名

2) 食事について特に難しいと感じる部分
がありますか

・食事に集中できない 2名
・食形態が進まない 1名
・食べ物をうまくかめない 1名

3) 睡眠について困難さがありますか

・早朝に起きてしまう 2名

4) 手帳について

・療育手帳 A判定 5名
・身体障害者手帳 1級 1名
3級 2名

5) 通園通学、通所(入所) について

・学童3名中3名 特別支援学校

6) どんなリハビリ、療育が効果的だったと
思われますか。リハビリや療育へのご意
見をご記入ください。

・乳幼児期は本人よりも親にとって効果があ
った気がする。同じ悩みを持つ親子が頑張
る姿に勇気づけられたり仲間ができたりし

て心強かった。

・遊びの中でやるのが良かった。

7) 学校教育に関して、ご意見をご記入く
ださい。

・先生と意思疎通ができる子中心に暮らす運
営されがち。

・人手が少なく生活訓練が不十分。

・個々の能力に違いがあるが、それぞれに合
わせた働きかけを工夫してもらえるか心配。

・小さいころは先生と打ち解けるまでに時間
がかかった。

8) 成長するにつれ明らかになってきた発達・

成長の様子、課題を教えてください。

・まだ自分の要求を泣くことでしか伝えられ
ない

・トイレの自立ができない

・食事は学校ではスプーンで食べられるのに
家では全介助

・自分の意志で座り込むと抱き上げられない。

・不随意で腕を動かすときに力のコントロール
ができない。

その他、国、行政、医療機関へ望むことがあれ
ばなんでもご記入ください：

1) 障害児施策、家族支援に関して

・中学以降もデイサービス等の施策がほしい

・必要なときにタイムリーな情報がほしい

2) 医療制度、医療機関に対し

・詳しい疾患情報の公開と適切な指導をして
ほしい

・通園施設の人手不足の解消

・親他界後の障害者の受入先の不安がある

・身障手帳の級により車いすが公費で作れない

D. 考 察

Mowat-Wilson 症候群は罹患数が少ない先天異
常症候群であり患者家族にとって医学的情報、
生活に関する情報を得るのが困難である。

患者支援の一つの形態として同じ疾患を持つ

患者家族が特定の日に同じ場所で診察を受け、最新情報に関する話や療育についての指導を受け、患者家族同士で交流するグループ外来は有効な支援の方法であると考えられる。

しかし 12 家族の 3 時間の集まりのために費やす準備期間、関わるスタッフの数は多大なものがあり、一般病院の採算を考慮した診療では行い得ない。稀少疾患のグループ外来が普及するためには制度的な支援も必要である。

今回のアンケートでは、全例が療育手帳の最重度の判定であり、生活面では学童期においても食事着衣排泄のすべてにおいて全介助が必要であった。数多くの稀少先天異常疾患の原因遺伝子診断が可能となり、今後は一律ではなく疾患特性に合わせた療育、教育、支援の構築が望まれる。

E. 結 論

稀少先天異常疾患のグループ外来は、患者への情報提供、心理的支援、患者間の交流において、有効な患者支援の一形態であると考ええる。

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

山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 古谷憲孝, 松尾真理, 浦野真理, 平木洋子, 黒澤健司, 斎藤加代子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群典型例における *ZFH1B* 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会 (さいたま) 2010.10.28.

Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Furuya N, Matsuo M, Urano M, Hiraki Y, Kurosawa K, Saito K, Wakamatsu N: Novel mutations of *ZFH1B* responsible for the typical cases of Mowat-Wilson syndrome. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Washington DC, USA) 2010.11.5.

山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 古谷憲孝, 松尾真理, 浦野真理, 平木洋子, 秋丸憲子, 松田圭子, 岡本伸彦, 黒澤健司, 斎藤加代子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群典型例にみられた新しい *ZFH1B* 遺伝子変異. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2010.12.10.

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 症候群患児の成長発達に伴う問題点とその対策に関する心理・社会的側面

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

てんかん、精神発達遅滞により Mowat-Wilson 症候群と臨床診断した同胞 3 例発症の 1 家系を含む 4 症例、それぞれで遺伝子変異を認めた。いずれも過去に報告のない *SIP1* 遺伝子のナンセンス変異であった。臨床所見については、以前から報告のある重度発達遅滞、顔貌の特徴を認め、てんかんについては 4 症例すべて合併していたが、発作は一定の傾向はなかった。今回、我々はアンケートにより、Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関するアンケート調査を行った。発達としては、運動面は伝い歩きから独歩を獲得しているレベルであったが、有意語を表出するものはなかった。いずれも重度の精神運動発達遅滞のレベルにあり、それに伴う療育・教育を受けていた。本分担研究では症例の成長発達に伴う問題点とその対策に関する心理・社会的側面を報告する。

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

平木 洋子

広島市こども療育センター

若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

する。

B. 研究方法

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター受診患者において、本症候群と臨床診断され、遺伝子検査を実施し、変異が同定された症例について検討を行った。母親への聴取によりアンケートを実施した。アンケートは広島市こども療育センターの平木洋子が作成し、以下の 8 項目より成る。

1. 診断および医療情報について
2. 成育歴について
3. 健康状態について
4. 今までに受けてきた医療について
5. 発達、特性について
6. 生活習慣について
7. 療育・教育について
8. 国、行政、医療機関への意見

A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群は若松らが眼間開離、離れた薄い眉毛などの特徴的顔貌、Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、粘膜下口蓋裂、低身長 of の患者において、*ZFXB* 遺伝子異常を報告した症候群である。

本研究では Mowat-Wilson 症候群の病態を把握し、成長・発達に関する情報を収集して、まとめることで同症候群をもつ子どもたちへの医療・療育の有り方、長期的支援の有り方を検討

C. 研究結果

症例1、2、3は同胞発症。

- 症例1 12歳 女児
- 症例2 10歳 女児
- 症例3 8歳 男児
- 症例4 4歳 男児

1. 診断および医療情報について

- 症例1～3はKabuki症候群を疑われ、症例3のてんかん治療の際に紹介受診した。症例4は近医より本症を当初より疑われていた。
- 医療情報は小児科担当医、インターネットから得ていた。症例4は昨年の愛知県心身障害者コロニーで実施されたMowat-Wilson症候群の勉強会に出席し、患者・家族と交流し、情報を得た機会は有用だったと回答していた。

2. 成育歴について

- 4例とも正常分娩で出生。

3. 健康状態について

- 4症例ともてんかんを合併していた。同胞例の3人の発作は異なっている。てんかんの治療は薬物療法。
- 4症例とも入退院を繰り返すような状態はなく、現在、健康。症例3については1歳4カ月時にWest症候群、6歳に停留精巣手術のため入院。症例4は熱性けいれんのため、3歳時に入院を経験したがそれ以外は長期入院はなし。

4. 今までにうけてきた医療について

- 便秘について：症例3以前は重質酸化マグネシウムを服用しなければならなかったが、現在は解消されており、治療はしていない。他の3例についても現在便秘の治療は受けていない。

5. 発達、特性について

- 運動発達は症例2が5歳で独歩可能となり、現在小走りもできる。症例1は独歩が5歳8ヶ月より可能になった。症例3、4はつかまり立ちが可能。症例3の男児は歩行器使用か

はいはいで移動。症例4の男児は手を持ってかなりの距離も歩行できる状態だが、家の中は四つばい移動。

- 4人ともに言語は喃語のみ。要求は自分で行うとする(症例1)、指さしが可能(症例2)、泣く(症例3、4)とレベルは様々。

- 症例1～3の同胞は性格が似ているのか、知っている人への関心は強いが、他人への関心はあまりないとのことだった。

- 性格傾向として、かんしゃくを起こしやすい、機嫌が変わりやすいことは4人とも共通していた。

- 壁に頭を打ち付ける自傷行為が4症例ともあった。

- 症例1～3および症例4の親とも言語表現ができないことから、子どもの要求が理解しにくいことでの難しさを挙げていた。

6. 生活習慣について

- 食事について、症例1は自立しており、固形も食べることが可能であった。症例2はかきこんで食べるため、固形よりも離乳食に近い形の食形態にしており、介助が必要。症例3、4は離乳食よりは固めだが、全介助。

- 衣服の着脱、排泄は4症例とも全介助が必要であった。症例1～3の母は3人とも着脱、排泄の自立ができていないことを生活上の困難さであると記述。

7. 療育・教育について

- 症例1～3は特別支援学校、症例4は保育園に在籍し、週に1度療育施設に通園。

- 療育はPT、OTを受けていた。症例4はSTを希望しているも、希望者に対して、職員の数が足りず、今のところ受けられていない。

- 療育手帳は症例1～3がA[○]、症例4が2度。身体障害者手帳は3名が1種1級を取得。その他：音楽療法(1名)、視機能訓練(1名)

8. 行政、医療機関への意見(自由記述)

- 症例4は近くに適切な療育機関がなく、また

定員に空きがなく、遠方の他区の施設を利用している。利用者数を考慮し、区内で通える施設を作って欲しい。

- 症例1～3の3人の母親は、国からの支援として特定疾患に入ることを望んでいた。

D. 考察

4 症例の経過として、てんかんについては抗てんかん薬で治療を行っていた。4 例ともに便秘については現在治療をしているものはなかった。

運動発達遅滞に関しては、幼少期より理学療法を受けており、歩行が可能な児からつかまり立ちのレベルまでであった。本症の児は人への興味があり、関わりを楽しむといわれるが、3人の同胞は見知った人には関心が強いことが母より報告された。性格としてはかんしゃくをおこしやすく、機嫌が変わりやすい特徴を持っていた。

知的発達に関して、4 症例ともに有意語の表出がなく、これが大人とのコミュニケーションを難しくしている一因でもあった。指さしや自分で行動できる児についてはまだ理解が可能であるが、症例4は「泣く」という手段でしか要求をあらわせず、母への戸惑いにつながっていた。今後はサイン言語等の手段を検討していく必要が感じられた。

E. 結論

Mowat-Wilson 症候群の臨床症状を呈し、ZFHXB 遺伝子変異解析で確定診断された症例の臨床所見とアンケートをまとめて報告した。国内でも本症候群のネットワークが構築されつつあり、確定診断を通じて、様々な情報が家族に提供できることで、医療や療育機関での児への早期介入が実現できることが期待される。それにより

きめ細かな家族の心理・社会的援助が可能となる。

謝辞

今回の調査にあたり、全面的なご協力をくださった患者様とご家族の皆様には深謝いたします。また、FIM および長尾式発語前言語発達検査の使用にあたりご助言下さった慶応義塾大学医学部リハビリテーション科 辻 哲也 先生、長尾クリニック 長尾圭造先生に深謝いたします。さらに、患者様の評価にあたりご協力いただいた広島市こども療育センター 言語聴覚士 亀井悦子、理学療法士 関東佐智子、佐伯純、山田義光、および作業療法士 山根良子 各先生方に感謝いたします。

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

先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診症例による

Mowat-Wilson 症候群の発生頻度の推定

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

先天奇形症候群は、発生頻度が極めて低く、特徴的合併症を伴う先天異常疾患であり、その多くがメンデル遺伝病に分類される。しかし、こうした奇形症候群の多くは一般集団を対象とした疫学調査で把握されることは難しい。今回我々は、神奈川県先天異常モニタリング調査（KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program）の結果と神奈川県立こども医療センター遺伝外来受診症例を手掛かりとして、Mowat-Wilson 症候群の発生頻度を検討した。約 20 年間に 8 例の Mowat-Wilson 症候群を診断し、この期間に Down 症候群新患症例 1,122 例を経験した。つまり、Down 症候群 140 例に 1 例の割合の発生が推定される。Down 症候群の発生頻度が 800 出生に 1 例と仮定すると、約 110,000 出生に 1 例と推定できる。この値は、平成 21 年度報告書で水野らが提示した推定値 100,000 出生に 1.3 例に比較的近い値と考えられる。いずれもほぼ確定症例に基づいた推定値であり、実際は未診断例が潜在している可能性が高い。こうした希少難病に分類される奇形症候群の発生頻度の推定は、医療施策の基本情報となり、適切な医療管理や疾患の予防を検討する上で極めて重要である。症例ベースでの疫学調査の重要性が示唆された。

A. 研究目的

先天異常モニタリングは、ある種の先天異常の発生増加や新しい先天異常の発生を指標として、環境中に導入された催奇形物質をいち早く見つけ、それを除去することにより、主に環境要因によって起こる先天異常を予防するシステムである。同時に、生活習慣や社会的要因（生殖補助医療の普及など）の影響を評価する上でも重要である。現在まで、われわれは人口ベースの先天異常モニタリング調査により、母年齢の上昇の影響や多胎発生頻度の変化、生殖補助医療の与える先天異常発生の動向を明らかにしてきた。しかし、こうしたモニタリング調査で

報告されるものは確認された個々の奇形が対象となっており、奇形の組み合わせから得られる診断ではない。これは、先天異常モニタリング調査の限界でもある。一方で、近年のゲノム研究では、遺伝的背景が推定される発生頻度の高い疾患（生活習慣病）から、発生頻度が極めて低いものの影響力が大きいメンデル遺伝病へパラダイムシフトが起こりつつあり、研究と医療の両分野で希少難病の重要性が指摘されている。奇形症候群の多くはメンデル遺伝病に分類され、発生頻度が極めて低く、その医療管理は合併症の種類と程度に影響を受け、専門的な医療を必要とする希少難病である。希少難病に分類され

る先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることは、医療施策立案や治療、さらに疾患予防において重要な基本情報となる。

Mowat-Wilson 症候群は、精神遅滞、小頭症、てんかんなどの中枢神経症状と特異顔貌を特徴とする奇形症候群で、2q22 にマップされる ZFX1B (ZEB2) 遺伝子のハプロ不全によって発症する。また、Hirschsprung 病は同症候群 50-60% で合併が認められる。現在までに、多くの Mowat-Wilson 症候群に関する報告はあるが、発生頻度に関する報告は極めて限られている。Amiel ら(2001)は、Hirschsprung 病 (8,000 出生に 1 例) 患者 250 例に 8 例の同症候群を検出し、かつ Hirschsprung 病合併症例は Mowat-Wilson 症候群の 50% を占めることから、70,000 出生に 1 例と推定している (ZEB2 and Mowat-Wilson syndrome. In Inborn Error of Development, Oxford University Press, 2008)。

今回我々は、神奈川県で行われた人口ベースの先天異常モニタリング調査と、同じ医療圏に属する小児専門医療機関の遺伝外来における受診例を手掛かりとして、Mowat-Wilson 症候群の発生頻度を推定した。推定値は、実際に診断を得た症例を基本としているために、潜在症例が反映されていない。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 8 例の Mowat-Wilson 症候群症例である。診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな Dymorphology の専門家によってなされた。遺伝子解析はほぼ全例でなされて、遺伝子変異の検出により確定している。これら 8 例の出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。ダウン症候群は最も頻度の高い常染色体異

常症であり、一般集団における発生頻度は約 800 出生に 1 例で、人種差はない。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。

また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。神奈川県における先天異常モニタリングプログラム (KAMP) の方法論については既に述べているので省略する。奇形の発生状況を継続的に監視し、ベースラインとの比較において異常発生の有無を判定している。報告形式の変更などから、1981 年から 2008 年の KAMP 終了までの間の 26 年 6 ヶ月は、4 期に分類されて登録されている。

1981-1983 : 第 1 世代 116,782 (全数登録)

1984-1988 : 第 2 世代 195,337 (全数登録)

1989-2000 : 第 3 世代 479,982 (個票 18,953)

2001-2008 : 第 4 世代 198,877 (個票 9,748)

この期間に、総数 990,978 例が登録された。

(倫理面への配慮)

神奈川県先天異常モニタリング事業はすべての個人情報切り離した形で登録され、施設内倫理審査により承認を受けた事業である。

C. 研究結果

1989 年から 2007 年の 19 年間に 8 例の Mowat-Wilson 症候群症例が遺伝外来を受診した。年次変化はあるものの極端な集積はなく、ほぼ 2-3 年に 1 例の頻度で受診をみた。また、8 例における Hirschsprung 病合併は 5 例 (63%) であり、この値もこれまでの報告にある 50-60% と近い値であった。

この期間の Down 症候群症例の遺伝科初診数を、同期間の神奈川県先天異常モニタリング調査 (KAMP) での Down 症候群発生動向と比較すると、人口ベースのモニタリング調査の傾向が、小児病院遺伝外来の患者分布にも反映され

ていることがわかった。つまり、一般集団での先天異常症候群発生動向が同じ医療圏にある遺伝外来に反映されていると仮定した。今回検討した 1989–2007 年（19 年間）について、Down 症候群 1,122 例に対して 8 例の Mowat-Wilson 症候群症例が遺伝外来を受診したことになる。受診比率が Mowat-Wilson 症候群と Down 症候群とが一致すると仮定するなら、Down 症候群 140 例に対して 1 例の割合で Mowat-Wilson 症候群症例が受診していることになる。Down 症候群の発生頻度を 800 出生に 1 例とすると、約 110,000 出生に 1 例の発生頻度が推定される。ただし、Mowat-Wilson 症候群の診断は、必ずしも Down 症候群のように小児医療に関わるものであるなら誰でも診断が可能であるわけではなく、ときに臨床専門医でも診断に躊躇することがあり、評価バイアスは考慮する必要がある。また、発生頻度を推定する上で、合併症の内容や重症度も考慮する必要がある。

D. 考 察

今回の検討により、Mowat-Wilson 症候群の発生頻度は少なくとも 110,000 出生に 1 例(100,000 出生に 0.91) と推定された。この値は、平成 21 年度報告書で水野らが提示した推定値 100,000 出生に 1.3 例に比較的近い値と考えられる。Amiel ら(2001)は、Hirschsprung 病 (8000 出生に 1 例) 患者 250 例に 8 例の同症候群を検出し、かつ Hirschsprung 病合併症例は Mowat-Wilson 症候群の 50%を占めることから、70,000 出生に 1 例 (100,000 出生に 1.42) と推定している。若松ら (2010) の報告と今回の我々の推定値は、いずれも遺伝子レベルでほぼ確定した症例に基づいた推定値であり、実際は未診断例が潜在している可能性が高い。こうした希少難病に分類される奇形症候群の発生頻度の推定は、医療施策の基本情報となり、適切な医療管理や疾患の予防を検討する上で極めて重要である。症例ベー

スでの疫学調査の重要性が指摘できる。今後の課題としては、診断基準に基づく客観的評価と遺伝子診断のスクリーニング体制の確立があげられるかもしれない。

E. 結 論

小児病院遺伝外来の受診状況から Mowat-Wilson 症候群の発生頻度を推定した。19 年間で 8 例の症例を経験し、この間に 1,122 例の Down 症候群を経験したことから、発生頻度を少なくとも 110,000 出生に 1 例と推定した。この値は従来の報告とほぼ等しいが、実際は未診断例が潜在している可能性が高い。今後の課題として、症例ベースでの疫学調査、診断基準に基づく客観的評価、さらに遺伝子診断のスクリーニング体制の確立があげられる。

謝 辞

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。先天異常モニタリング調査による研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究（主任研究者 平原史樹）」(H19-子ども一般007)によっている。

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

Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究

研究分担者 小崎 里華

国立成育医療研究センター 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（以下 MWS）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、成長発達に伴う問題点を明らかにし、その対策に関する研究を行うことである。

本分担研究では、新規症例を昨年度、検討した特徴的な臨床像(重度精神遅滞・特異な顔貌・小頭症等)との比較を行った。症例数を積むことにより、成長発達に伴う問題点を明らかにし、その対策を考察した。また、わが国の医療・療育機関に対する本疾患の周知を図ることにより、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。

A. 研究目的

本研究の今年度の目的は、従来、海外で報告されている Mowat-Wilson 症候群（以下 MWS）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、今後に向けて、医療・療育機関に対する本疾患の周知を図ることである。

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 ZFH1B 遺伝子 (*ZFH1B*) の変異解析で確定診断された新規症例の臨床所見をまとめた。

遺伝子解析では、末梢血リンパ球から抽出した DNA を鋳型とし、*ZFH1B* 遺伝子 (GenBank accession No NN_014795) の翻訳領域を PCR 法で増幅し、増幅産物においてダイレクトシーケンシングを行った。

C. 研究結果

今年度、あらたな Mowat-Wilson 症候群を

1 例経験した。

症例：4 才男児。

在胎 39w 3305 g (50-75th パーセントタイル)、身長 45.7 cm (50-75th パーセントタイル)、頭囲 34 cm (3rd パーセントタイル) で出生。生下時から、前頭部突出、大きな耳垂などの特徴的顔貌を認めた。地域の医療機関でフォローされていたが、発達の遅れが明らかになった。原因精査のため、専門医に、紹介となった。遺伝子検査で *ZFH1B* 遺伝子に heterozygous mutation (R343X) de novo を認めたため、MWS と診断した。

4 才時 身長 96.0 cm (10th パーセントタイル)、体重 14.9 kg (25-50th パーセントタイル) 頭囲 51.5 cm (75th パーセントタイル)、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、色白な皮膚、prominent chin, low set and posteriorly roated ears, uplifted ear lobes, frontal bossing, prominent nasal tip などの特徴的な顔貌を呈した。

合併症：

#1 epilepsy: 有熱時・無熱時痙攣発作。VPA, CZP 内服

EEG:rt-Fp-P-O diffuse irregular SSWC

頭部 MRI:構造異常を認めない。

脳梁やや菲薄だが、全長形成されている。

脳回形成異常の所見なし。水頭症なし。

#2 便秘 :注腸で Hirshsprung 病は否定。S 字状結腸過長あり。毎日、浣腸施行。

#3 泌尿・外性器異常

VUR: 11 ヶ月、2 才時 grade II、3 歳時 VUR(-)

VCG: 後部尿道弁認めるが、神経因性膀胱・

VUR 認めず。

繰り返す UTI (CCL 予防内服)、

停留精巣(右): 精巣固定術

#4 二分脊椎: S1 以下。腰部 XP,MRI で仙骨離開認めるが、tetherd cord,myeloccele などは認めず。

#5 近視性強度乱視

乳幼児期に、感染源不明の発熱を年 3 回程繰り返し、随伴する痙攣発作のため、入退院を繰り返した。

発達：定頸 0：3，坐位 1：0，寝返り 1:2，crawling 3：6

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：療育センター、特別支援学校

検査結果：ZFHX1B 遺伝子解析 1027C>T (R343X)

D. 考察

MWS 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 protein1b) は 2 番染色体 q 22 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 MWS と確定診断された。遺伝子変異は第 8 エクソン内で一塩基置換により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。

本症例における臨床症状を検討したところ、MWS 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。

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。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など、典型例に高頻度に認められる合併症を呈していなかった。しかし、本症例では、乳幼児期には頑固な便秘を呈し、浣腸を頻回施行している。Hirschsprung 病を伴わない症例においても、成長発達の経過中、腹部症状には十分に留意しなければならないと考える。

ご両親の遺伝子解析の結果から、本症例は突然変異と考えられ、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について、家族に伝えることは遺伝カウンセリング上、重要である。

重度の精神運動発達遅滞を伴うため、医療機関の他に、療育機関・学校などの協力も児の発達支援において重要である。

より良い発達支援のために、今後の療育・