

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

ウィリアムズ症候群における新しい合併症の発見

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科岡本伸彦

研究要旨

Williams症候群は比較的良好に経験する先天異常症候群である。従来、Williams症候群では頭蓋縫合早期癒合の合併が多いという指摘はなかった。今回、1施設において、Williams症候群に頭蓋縫合早期癒合を合併した4症例を経験した。頭蓋縫合早期癒合は放置すると頭蓋内圧亢進による神経症状を呈する可能性があり、適切な診断と脳神経外科的対応が必要となる。Williams症候群では小頭症、頭蓋変形などの所見に注意して頭蓋縫合早期癒合の検索を行うべきと考えられた。

研究協力者

川戸和美、山本悠斗、松田圭子、三島祐子
(大阪府立母子保健総合医療センター
遺伝診療科)

A . 研究目的

Williams症候群 (Williams-Beuren症候群; WBS) は、妖精様顔貌と心血管系の先天奇形を特徴とする先天異常症候群である。染色体7q11.23領域にのエラスチン遺伝子領域の欠失が原因である。7q11.23領域のELN遺伝子をプローブしたFISH解析で診断可能である。

妖精様顔貌とは、広い前額、腫れぼったい眼瞼、前向き鼻孔、下ぶくれの頬、長い人中、厚い口唇などである。頭囲は小さめである。心血管系の先天奇形として大動脈弁上狭窄、肺動脈末梢狭窄、肺動脈弁上狭窄、心室中隔欠損、心房中隔欠損などを認める。精神運動発達遅滞であるが、言語発達は進歩し、人見知りをせずにだれにでも話しかけるようになる時期がある。声は特有のしゃがれ声である。高カルシウム血症、便秘、エナメル質形成不全など多彩な症状を認める。

従来、Williams症候群では頭蓋縫合早期癒合の合併は特に注目されていなかった。今回、1施設において、Williams症候群4症例で、頭蓋縫合早期癒合を確認した。頭蓋縫合早期癒合は放置すると頭蓋内圧亢進による神経症状を呈する可能性があり、適切な診断と脳神経外科的対応が必要となる。

B . 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科でフォロー中のWilliams症候群症例で、頭蓋縫合早期癒合を呈した4症例を臨床的に分析した。全員、染色体検査で診断が確定した。

C . 研究結果

Williams症候群で頭蓋形態の異常をみとめた4症例において3D-CT画像を行った。4例とも頭蓋縫合早期癒合を認めた。3例は矢状縫合早期癒合、1例は前頭縫合早期癒合（三角頭蓋）であった。頭蓋縫合早期癒合以外の臨床所見は一般的なWilliams症候群と差はなかったが、頭囲が小さく両側頭部の幅が狭いなど、頭蓋の変形を認めた。

症例 1

2歳女児。子宮内発育遅延あり。先天性心疾患（心内膜床欠損症）あり、手術をうけた。特異顔貌と精神運動発達遅滞あり。染色体検査でWilliams症候群の診断が確定した。体格は-3SD程度、頭囲は-2.5SDと小さかった。前頭縫合の隆起を認めたため、3D-CTをとったところ、前頭縫合早期癒合を認めた（図1）。指圧痕は顕著でなかった。頭痛など特に症状はなく、経過観察中である。

図1 症例1の前頭縫合早期癒合（三角頭蓋）



症例 2

3歳女児。生後、心雑音から大動脈弁上狭窄、肺動脈狭窄が判明した。膀胱尿管逆流症と尿路感染症を認めた。特異顔貌と軽度精神運動発達遅滞を認めた。染色体検査でWilliams症候群の診断が確定した。4歳時に前後に長い頭蓋変形を認め、3D-CTをとったところ、図2・3のように矢状縫合早期癒合を認めた。指圧痕を顕著に認めた。頭囲は-1.8SDと小さめであった。

頭痛の訴えは明確でないが、精神運動発達遅滞があるため、詳細な自覚症状の把握は困難であった。刺激に対する過敏性が目立ち、大声を出すことが多かった。

脳神経外科において頭蓋縫合に対する手術予定中である。

図2 症例2の長頭と矢状縫合早期癒合

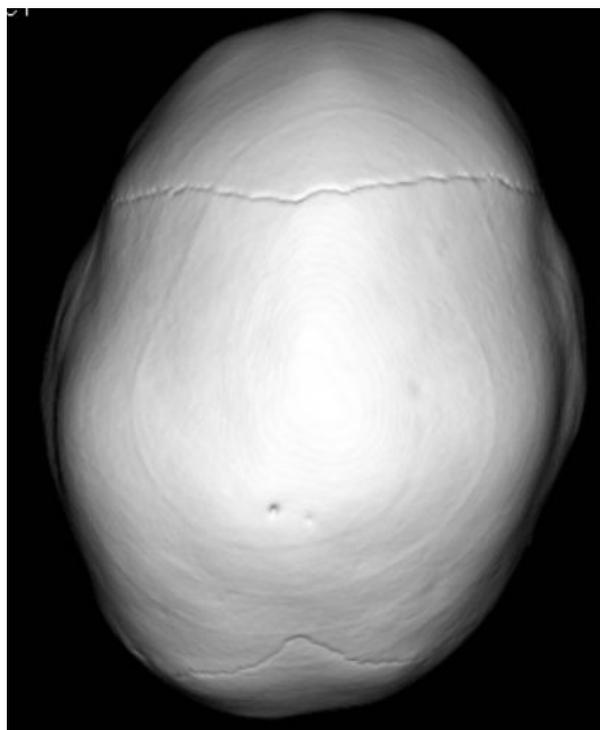
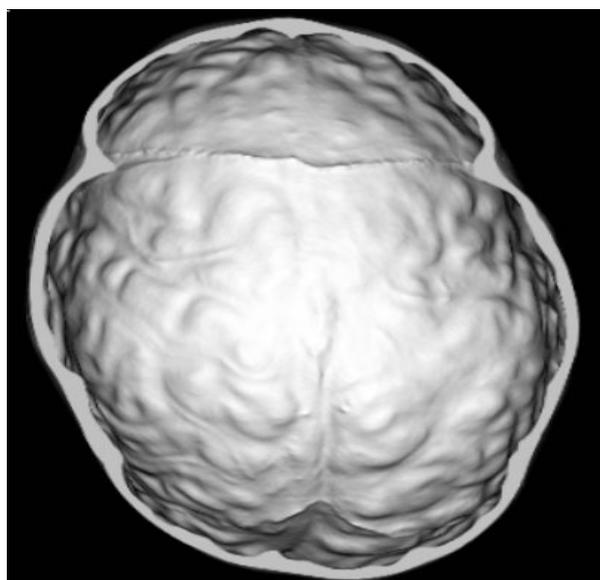


図3 症例2にみられた指圧痕増強



症例3

4歳女児。大動脈弁上狭窄、肺動脈狭窄あり。特異顔貌と精神運動発達遅滞を認めたために染色体検査でWilliams症候群の診断が確定した。4歳時に頭痛を訴えることがふえた。頭部が前後に長い頭蓋変形を認め、3D-CTをとったところ、図4のように矢状縫合早期癒合を認めた。指圧痕を顕著に認めた。頭囲は-2.5SDであった。

脳神経外科において頭蓋縫合に対する手術を実施した。

症例4

2歳男児。大動脈弁上狭窄、肺動脈狭窄あり。2歳時に頭蓋変形を認め、3D-CTをとったところ、図5のように矢状縫合早期癒合を認めた。軽度の指圧痕増強を認めた。頭囲は-1.4SDであった。

脳神経外科を受診し、経過観察中である。

図4 症例3の長頭と矢状縫合早期癒合

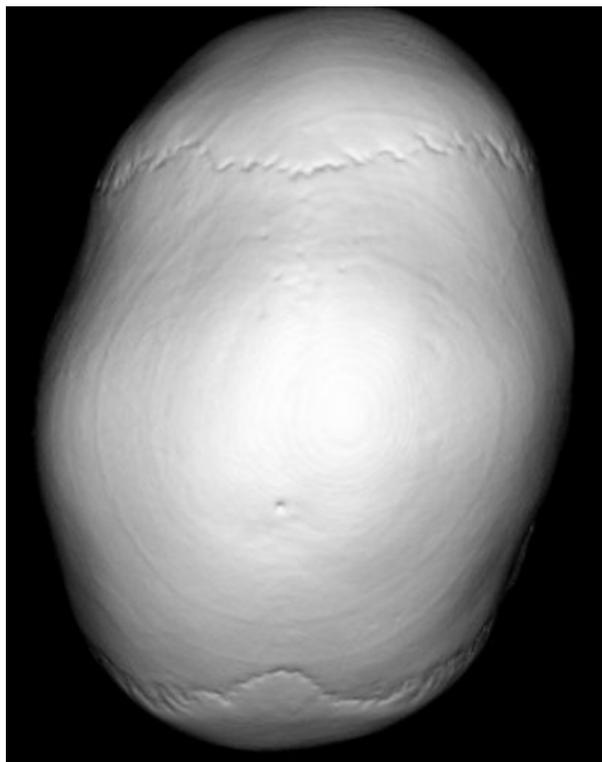
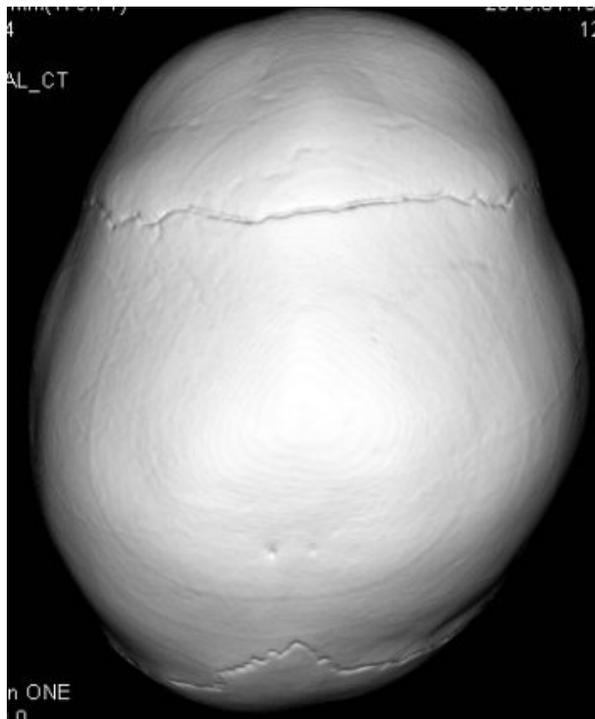


図5 症例4の長頭と矢状縫合早期癒合



D. 考察

Williams症候群で頭蓋縫合早期癒合の合併が多いという報告はない。検索した範囲ではMorimotoらの症例報告(参考文献)が存在するのみである。

今回、1施設4症例で診断されたことにより、Williams症候群と頭蓋縫合早期癒合の関連は偶然ではなく、有意と考えられた。Williams症候群全例でCT検査を行っていない例も多数存在することを考え合わせると10%以上の症例で頭蓋縫合早期癒合を伴う可能性が示唆された。

Williams症候群では一般的に頭囲が小さいが、頭蓋縫合早期癒合を伴う例と伴わない例を比較すると、やはり早期癒合例の方で頭囲SD値が小さい傾向があった。矢状縫合早期癒合の場合、長頭を呈する傾向が強かった。

頭蓋縫合早期癒合症は、*FGFR2*遺伝子変異によるPfeiffer症候群、Apert症候群、Crouzon症候群、*TWIST1*遺伝子変異によるSaethre-Chotzen症候群が知られている。他に、非症候群性のもので、*TWIST1*遺伝子変異によるcraniosynostosis-1 (123100)、*MSX2*遺伝子変異によるCraniosynostosis-2 (CRS2; 604757)、*TCF12*遺伝子変異によるCraniosynostosis-3 (615314)、*ERF*遺伝子変異によるCraniosynostosis-4 (600775)がある。

7q11.23の欠失領域には複数の遺伝子が含まれるが、頭蓋縫合と直接関連する遺伝子は知られていない。いずれかの遺伝子のハプロ不全がWilliams症候群における頭蓋縫合早期癒合症と関連するものと推察される。

Williams症候群では精神運動発達遅滞に加えて多動など発達障害の合併も多く見られる。もし頭蓋縫合早期癒合が看過された場合、発達障害由来の症状と区別が困難になる可能性もある。

Williams症候群で小頭症の傾向が強い例、長頭や三角頭蓋などの変形を認める例では積極的な3D-CT検査が必要と考えられた。

参考文献

Morimoto M, An B, Ogami A, Shin N, Sugino Y, Sawai Y, Usuku T, Tanaka M, Hirai K, Nishimura A, Hasegawa K, Sugimoto T. Infantile spasms in a patient with Williams syndrome and craniosynostosis. *Epilepsia*. 2003;44:1459-62.

E . 研究発表

1. Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 109 kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*.161;1465-9, 2013

2. Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N. A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A*.164;213-9, 2014
3. Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics*. In press
4. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*. In press
5. Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic Features in X-linked α -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome. *Am J Neuroradiology*, 34;2034-8. 2013
- 6.
7. Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat*, 34;108-10, 2013
8. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: Detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 161;1221-37. 2013
9. Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 161;1073-7, 2013
10. Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa

M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet A*. 161;1779-85. 2013

11. Shimada S, Okamoto N, Nomura S, Fukui M, Shimakawa S, Sangu N, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Microdeletions of 5.5 Mb (4q13.2-q13.3) and 4.1 Mb (7p15.3-p21.1) associated with a saethre-chotzen-like phenotype, severe intellectual disability, and autism. *Am J Med Genet A*. 161;2078-83. 2013
12. Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev*. 35;411-9, 2013
13. Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet*, 58;391-4,2013
14. Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mut*,34;108-10, 2013
15. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S,

Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 93;173-80, 2013

F . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし