

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

モワット・ウィルソン症候群症候群の臨床診断に資する指趾及び皮膚所見

研究分担者 水野 誠司
愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所・遺伝子医療研究部 非常勤研究員

研究要旨

指定難病の一つであるモワット・ウィルソン症候群は染色体2q22 のZEB遺伝子のハプロ不全を原因とする重度知的障害、てんかん、特異な顔貌を呈する先天異常症候群である。本疾患は特徴的な耳介形態や顔貌の特徴で診断可能な症候群である。

今回、指の形態と皮膚の特徴について検討したところ、DIP関節及びPIP関節が目立つ先細りしない細長い指、血管の透けて見える指の皮膚、伸びやかで薄い全身の皮膚は、本症の形態学的診断の手がかりとなる所見であると考えられた。特徴的皮膚所見はZEB2の機能喪失によるフィブリン生成への影響であることが電顕的にも確認されている。特徴的顔貌と合わせてこれらの身体所見も臨床診断に有用であると考えられる。

A. 研究目的

指定難病であるモワット・ウィルソン症候群の臨床診断に資する疾患特異的な身体所見を明らかにするため。

B. 研究方法

愛知県医療療育総合センター中央病院を受診中のモワット・ウィルソン症候群患者及び、研究班分担研究者の医療機関に通院するモワット・ウィルソン症候群患者 10 例を対象とし、過去の診療記録と診療から手指の形態及び全身の皮膚所見について検討した。

(倫理面への配慮)

対象患者は未成年または知的障害を有するため、患児に関する情報の収集に際しては代理人である両親に対して、施設内で所定の手続きの元で同意のなく個人情報が伝わることはないように説明を行い、同意を得た個人情報のみ収集するように配慮した。

C. 研究結果

1. 手指形態の検討

2歳男児：一般的な同年齢平均と比べて手背の皮膚がたるんでおり、つまんで引っ張ると伸展性が高い。第5指の短小はなく指節関節が目立つ。

7歳女児：全指が細くDIP関節、PIP関節が目立つ。第5指短小や彎曲は認めない

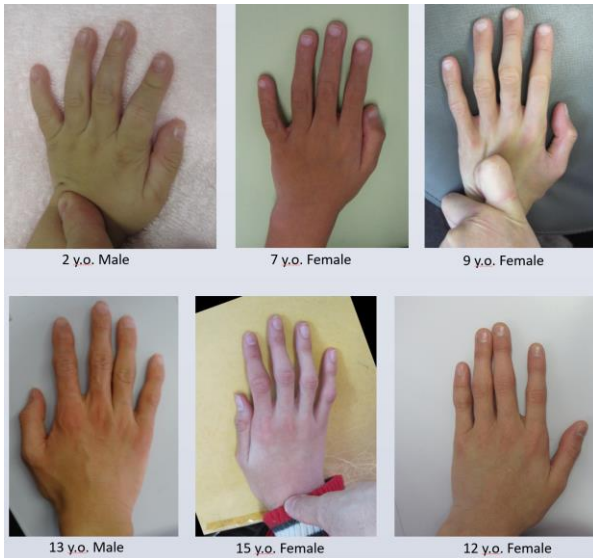
9歳女児：全指が細くDIP関節、PIP関節が目立つ。第5指短小や彎曲は認めない。小指の細長さが目立つ。手指および手背の静脈が透けて見える。

12歳再女児：伸展性が高い手背の皮膚、静脈が透けて見える。第5指の短小はなく全手指で指節関節が目立つ。

7歳女児：全指が細くDIP関節、PIP関節が目立つ。第5指短小や彎曲は認めない。

13歳男児：先細りのない平行に長く見える手指。指節関節は目立つ。第5指短小や彎曲は認めない。

14歳女児：指節関節が目立つ細長い指を認める。第5指の細長さが目立つ。手指および手背の静脈が透けて見える。



皮膚の伸展性の検討

モワット・ウィルソン症候群の患児の皮膚について手背及び腹部の皮膚の伸展性について検討した。写真に示すように皮膚は伸展しやすい。手背の皮膚は伸展しやすく、皮下の血管が透けて見える。



D. 考察

2017年に寺西らはモワット・ウィルソン症候群の皮膚所見について上記症例を含む複数症例の臨床及び皮膚電顕所見の解析から、伸展性の高いモワット・ウィルソン症候群の皮膚について、“hyperextensibility, thin and translucent skin with visible veins, atrophic scarring, and joint hypermobility”とその特徴を記載し、患者の皮膚の電子顕微鏡解析でコラーゲン線維の直径の有意な細さ、及びノックアウトマウスの皮膚所見の解析から ZEB2 変異による異常フィブリン形成がその原因であることを示した。(M Teranishi, S.Mizuno, S Sano et al, Scientific Reports, 2017)。臨床的に示されていた皮膚、及び手指関節の所見を組織レベルから支持する結果であった。

手指形態において、一般的な先天異常症候群や染色体異常症において、第5指短小や先細りの指は高頻度に見られる所見であるが、本症候

群において1例もない。全例竹のように平行に細い節の目立つ形態の指であった。

近年ヒトにおける表現型を普遍的に記載するためのプラットフォームとして Human Phenotypic Ontology (HPO) が提唱されて、網羅的遺伝子解析で同定された病的バリエーションを有する個体の記録とその表現型のマッチングのデータベース作成に利用されている。

今回示されたモワット・ウィルソン症候群の指の特徴的形態と皮膚所見を HPO で記載すると表の如く示される。今後これらがモワット・ウィルソン症候群の表現型の一つとして掲載されれば、OMIM や Pubcase Finder などインターネット上の検索サイトでの診断精度が向上すると思われる。

“Bamboo-like fingers with redundant skin”	
HP:0001238	Slender fingers
HP:0006237	Prominent interphalangeal joints
HP:0001187	Hyperextensibility of the finger joints
HP:0008067	lax or hyperextensible skin
HP:0007516	Redundant skin on fingers
HP:0000963	Thin skin
	No short fifth fingers
	less tapered fingers

E. 結論

モワット・ウィルソン症候群の手指の特徴は、先細りのない細長い手指と皺の多い柔らかい皮膚である。これらの所見は電顕及び Zeb2-cKO マウスにおいても確認されており、本症候群に特異的な所見であり臨床診断の手がかりとなり得る所見であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Yoshihashi H, Suzumura H, Mizuno S, Kosaki K. SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles. Am J Med Genet A. 2019 Mar 7. doi: 10.1002/ajmg.a.61114. [Epub ahead of print]
- 2) Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. Hum

- Genet. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00439-018-1951-7. [Epub ahead of print]
- 3) Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2083-2088. doi:10.1210/jc.2017-02780.
 - 4) Kato K, Mizuno S, Inaba M, Fukumura S, Kurahashi N, Maruyama K, Ieda D, Ohashi K, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. Distinctive facies, macrocephaly, and developmental delay are signs of a PTEN mutation in childhood. *Brain Dev.* 2018 Sep;40(8):678-684. doi: 10.1016/j.braindev.2018.04.008. Epub 2018 May 8.
 - 5) Fukushi D, Yamada K, Suzuki K, Inaba M, Nomura N, Suzuki Y, Katoh K, Mizuno S, Wakamatsu N. Clinical and genetic characterization of a patient with SOX5 haploinsufficiency caused by a de novo balanced reciprocal translocation. *Gene.* 2018 May 20;655:65-70. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.049. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29477873
 - 6) Uehara T, Takenouchi T, Kosaki R, Kurosawa K, Mizuno S, Kosaki K. Redefining the phenotypic spectrum of de novo heterozygous CDK13 variants: Three patients without cardiac defects. *Eur J Med Genet.* 2018 May;61(5):243-247. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.12.004. Epub 2017 Dec 6.
 - 7) Takenouchi T, Uehara T, Kosaki K, Mizuno S. Growth pattern of Rahman syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Mar;176(3):712-714
 - 8) Takenouchi T, Inaba M, Uehara T, Takahashi T, Kosaki K, Mizuno S. Biallelic mutations in NALCN: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of IHPRF1. *Am J Med Genet A.* 2018 Feb 176(2):431-437
 - 9) Kato T, Ouchi Y, Inagaki H, Makita Y, Mizuno S, Kajita M, Ikeda T, Takeuchi K, Kurahashi H., Genomic Characterization of Chromosomal Insertions: Insights into the Mechanisms Underlying Chromothripsis., *Cytogenet Genome Res.* 2017 Oct 27. 53:1-9
 - 10) Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, Inaba M, Kuwata K, Hanada N, Morishita T, Mizuno S, Wakamatsu N., The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS), *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28):45470-45483
 - 11) Hideto Imura, Satoshi Suzuki, Seiji Mizuno, Chisato Sakuma, Nagato Natsume, A case of Tetrasomy 15q with left cleft lip and alveolus *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 29(2017)427-429 *Genet Med.* 2019 Jan 29. doi: 10.1038/s41436-018-0368-y.
- 2. 学会発表**
 Seiji Mizuno, Mie Inaba, Yukako Muramatsu, Hiroko Taniai, Ken-ichiro Yamada, Nobuaki Wakamatsu
 Growth pattern and morphological characteristics of the fingers in Mowat-Wilson syndrome
 Annual meeting of European Society of Human Genetics. Milan, 2018.6.16
- G. 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