

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・ウィルソン症候群の成長曲線の作成」

水野誠司

愛知県医療療育総合センター中央病院 副院長

**研究要旨**

Mowat-Wilson症候群（以下MWS; OMIM #235730）は、ZEB2遺伝子のヘテロ接合による突然変異または欠失によって引き起こされる疾患である。疾患に特化した成長曲線は成長をモニターし正常なパターンからの逸脱を観察するための基本的な手段であるが、今までモワット・ウィルソン症候群の成長曲線は存在しなかった。今回、多施設共同研究としてモワット・ウィルソン症候群の成長曲線を作成した。出生時は平均的身長で、以後年齢とともに低身長となること、小頭症ではあるが3-10パーセンタイル程度であること、学童期以後痩せ型の体型が多いことなどが明らかになった。

研究協力者 稲葉美枝 愛知県医療療育総合センター中央病院 小児内科 医長

**A. 研究目的**

この研究の目的はMWS患者の成長の基準曲線を提供することである。疾患に特化した成長曲線は成長をモニターし、正常なパターンからの逸脱を観察するための基本的な手段であり、疾患別成長曲線があることにより、臨床医は成長に関して適切な助言をすることが可能となる。今までモワット・ウィルソン症候群の成長曲線は存在しなかった。

**B. 研究方法**

当施設にて定期フォロー中の患者から、乳児期からの診療情報を得られる症例を抽出し、頭囲、身長、体重の計測値を医療記録から収集した。同じ研究を実施しているイタリアの研究グループに参加して症例数を増やし、合計99人のMWS患者から得られた2865個の測定値を用いて、0歳から16歳までの男女の成長曲線を作成した。

成長チャートのモデル化には、R統計計算ソフトウェアのGAMLSSパッケージを使用した。身長、体重、BMI、頭囲を、標準的な国際成長チャートのものと比較した。

**(倫理面への配慮)**

最新の医学研究の倫理指針を遵守して臨床情報を収集した。施設内で所定の手続きの元で個人識別情報と紐付けせず情報解析を実施した。

**C. 研究結果**

図1～6に身長、体重及び頭囲の成長曲線を示す。

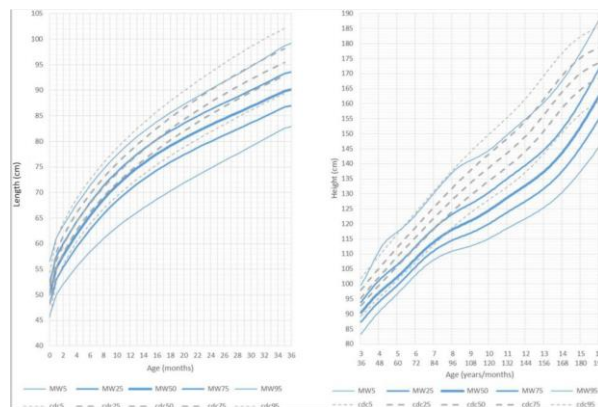


図1 男児の身長曲線

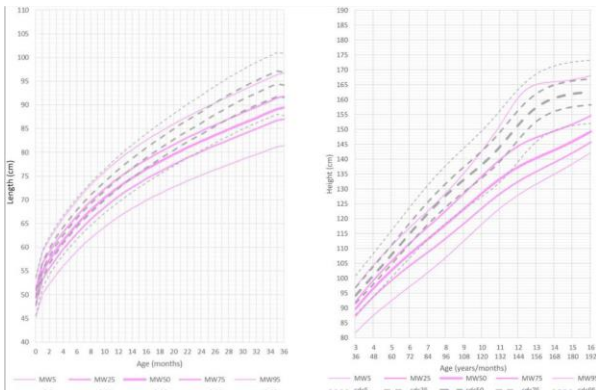


図2 女児の身長曲線

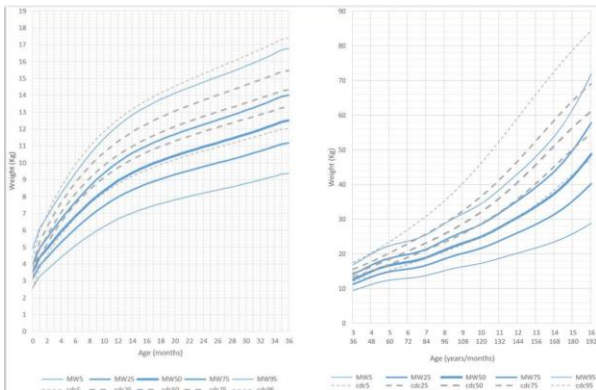


図3 男児の体重曲線

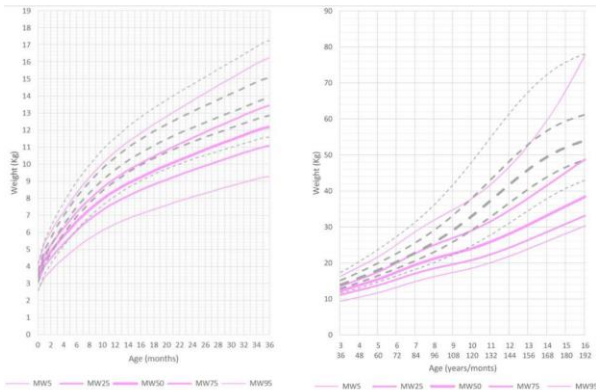


図4 女児の体重曲線

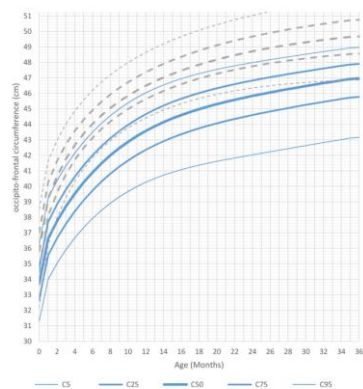


図5 男児の頭囲曲線

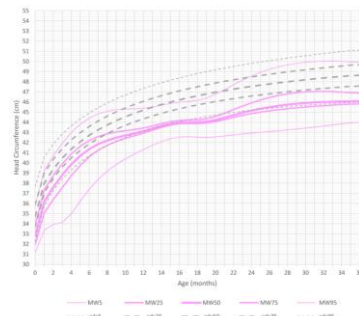


図6 女児の頭囲曲線

#### D. 考察

新生児期は体重と身長は標準と同様に分布し、頭囲はわずかに小さく平均値は30パーセンタイル以下であった。7歳までは体重と身長は標準よりもやや低く、それ以降はさら低身長が顕著となり患児の半数が5パーセンタイルを下回った。BMI分布は7歳までは一般平均値と同じであり、以後男児においてより低値になる。頭囲は出生時にはほぼ正常平均値であり、以後徐々に進行して3~10センチラとなる。患者の多くは細身の体型をしている。

本研究の限界は対象者の絶対数が少ないことであり特に思春期の年齢層の対象患者が少なく精度が低下するが、全例が遺伝学的に確定診断されたMWS患者であることで信頼度がより高いものとなっている。

#### E. 結論

MWS患者の身長や体格について海外の研究に参加協力して明らかにした。これらのグラフはMWSの自然史の理解に貢献し、小児科医やその他の介護者がMWS患者に最適なケアを提供するのに役立つと考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ito Y, Ito T, Kurahashi N, Ochi N, Noritake K, Sugiura H, Mizuno S, Kidokoro H, Natsume J, Nakamura M. Gait characteristics of children with Williams syndrome with impaired visuospatial recognition: a three-dimensional gait analysis study. *Experimental brain research*. 2020;238(12):2887-95.
- 2) Ivanovski I, Djuric O, Broccoli S, Caraffi SG, Accorsi P, Adam MP, Avela K, Badura-Stronka M, Bayat A, Clayton-Smith J, Cocco I, Cordelli DM, Cuturilo G, Di Pisa V, Dupont Garcia J, Dupont Garcia J,

Gastaldi R, Giordano L, Guala Hoei-Hansen CA, Inaba M, Iodice A, Nielsen JEK, Kuburovic V, Lazalde-Medina B, Malbora B, Mizuno S, Moldovan O, Møller RS, et al. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. Orphanet journal of rare diseases. 2020;15(1):151.

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

3)Kato K, Mizuno S, Morton J, Toyama M, Hara Y, Wasmer E, et al. Expanding the phenotype of biallelic loss-of-function variants in the NSUN2 gene: Description of four individuals with juvenile cataract, chronic nephritis, or brain anomaly as novel complications. American journal of medical genetics Part A. 2021;185(1):282-5.

4)Suzuki H, Inaba M, Yamada M, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K, Doi M. Biallelic loss of OTUD7A causes severe muscular hypotonia, intellectual disability, and seizures. American journal of medical genetics Part A. 2021;185(4):1182-6.

5)Yamada M, Suzuki H, Watanabe A, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K. Role of chimeric transcript formation in the pathogenesis of birth defects. Congenital anomalies. 2021;61(3):76-81.

6)Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals T, Kloth K, Ehmke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate C, L, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Kaname T, Gburek-Augustat J, Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K. CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2021.

## 2. 学会発表

1) 稲葉美枝, 野上健, 伊藤弘紀, 栗田和洋, 谷合弘子, 青木洋子, 水野誠司. 進行性の膝関節拘縮を認めた MAP2K1 変異の CFC 症候群の 3 例. 第 43 回日本小児遺伝学会学術集会. 2021.1 松本(オンライン).

## 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