

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

モワット・ウィルソン症候群の診療情報の検討  
及び頭蓋骨早期癒合を伴う先天異常症例の臨床像の検討

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**

モワット・ウィルソン症候群の管理指導のための基本的情報とするために基本的な身体計測値及び身体的特徴を調査し標準曲線を作成した。新生児期は体重と身長は標準と同様に分布し7歳以降中央値は5パーセント以下となる。また小児慢性特定疾病及び指定難病に対象疾病として登録されるモワット・ウィルソン症候群患者がその医療費補助の要件に該当するかどうかを診療録から調査し、9割以上の対象患者がてんかんを要件として対象に合致していた。この調査とは別に先天異常症候群患者の収集も継続的に実施し、一例として頭蓋骨早期癒合を伴うCDC45異常症の臨床情報を検討して併存する合併症とDysmorphologyからの臨床診断が可能であることを示した。

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部 部長

**A. 研究目的**

児童福祉法を根拠法とした小児慢性特定疾病医療費助成制度と障害者総合支援法を根拠法とした難病医療費助成制度（指定難病）の対象となる希少疾患の多くは遺伝学的疾患で、小児期から成人期に至るまで生涯にわたり定期的な健康管理が必要であり、そのための医療費助成制度や診療報酬における指導料なども制度設計されている。疾患特性に基づく健康管理上必須の基礎情報を得ることが今回の検討の目的である。

先天異常症候群症例のうち過去報告の少ない遺伝子異常症についてその臨床像を詳細に記録し同領域の患者を診療する医療職と共有し今後の診療に役立たせることを目的とする。

**B. 研究方法**

定期診察中の患者の医療記録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、同じ研究を実施している海外研究グループに参加して症例数を増やし0歳から16歳までの男女の成長曲線を作成した。同様に医療記録の情報から小児慢性特定疾病医療費助成制度及び難病医療費助成制度の対象基準を満たす患者の割合について調べた。

先天異常症候群症例のうち過去報告の少ない遺伝子異常症を抽出し、臨床像を詳細に記録し評価した。

(倫理面への配慮)

最新の医学研究の倫理指針及び組織内の指針と手続きを遵守し臨床情報を収集した。

**C. 研究結果**

モワット・ウィルソン症候群の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パーセント以下であった。7歳以降は5パーセントを下回った。BMI分布は7歳以後男児において低値になる。患者の多くは細身の体型をしている。

モワット・ウィルソン症候群の確定診断患者において小児～成人例において9割が小児慢性特定疾病医療費助成制度もしくは難病医療費助成制度の対象基準を満たしていた。その要件は全例が難治性のてんかんであり、一部体温調節異常が要件となり得る症例があった。

CDC45遺伝子変異を持つMeier-Gorlin症候群の特徴は、頭蓋骨早期癒合症の合併であり、鎖肛、外陰部の異常、膝蓋骨低形成、出生前からの成長障害および小耳介や特徴的な顔貌を示した。

## D. 考察

モワット・ウィルソン症候群は2001年にその原因遺伝子 ZEB2 が同定されて広く知られるようになった先天異常症候群であり、比較的共通する身体特徴や臨床所見から臨床診断しやすい疾患の一つである。2010年代以降の網羅的遺伝子解析技術でより軽症例も診断されるようになり、あらためて生涯の健康管理の元となる基本的な疾患情報が求められている。

今回身体計測値の情報収集で、出生児の平均身長体重がほぼ平均値であることが明らかとなった。先天異常症候群の診断において胎児期の成長障害の有無は鑑別診断のための基本的な情報であり、このことは今後の新生児医療現場での診断率の向上につながると考える。また小児期以降は身長 SD > 体重 SD の低 BMI であることも栄養指導において有益な情報となろう。

モワット・ウィルソン症候群をはじめとして知的障害を併存する疾患は小児慢性特定疾病医療費助成制度や難病医療費助成制度の受給者証の申請数が少ないと言われる。都道府県が独自に制定する療育手帳において医療費がカバーされることがその理由の一つであるが、実態把握や治療法の確立という点で制度が活かされていない現実がある。認定要件が患者の実際の病状に合っているかを確認するために把握できる患者において検討したところ、難治性てんかんを要件として9割以上の患者が助成対象であった。

近年のゲノム解析技術の進歩で数多くの希少疾患が診断されるようになった一方で、診断された疾患患者のライフステージ全般における情報は極めて限られており、診断された患者及び家族にフィードバックできる情報を整えることが喫緊の課題である。今回その一つとして CDC45 異常症の患者について検討して合併症状を明らかにした。

## E. 結論

モワット・ウィルソン症候群の臨床所見と生活歴の検討の一環として、年齢別身体計測値の調査をしてその疾患特異的な成長曲線を明らかにしたほか、生活状況の記録から医療費助成制度の対象患者の割合を示した。希少先天異常症候群の一つの CDC45 異常症の臨床像を示した。

## 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. *Exp Brain Res.* 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, Gastaldi R, Giordano L, Guala A, Hoei-Hansen C, Inaba M, Iodice A, Nielsen JEK, Kuburovic V, Lazalde-Medina B, Malbora B, Mizuno S, Moldovan O, Moller RS, Muschke P, Otelli V, Pantaleoni C, Piscopo C, Poch-Olive ML, Prpic I, Marin Reina P, Raviglione F, Ricci E, Scarano E, Simonte G, Smigiel R, Tanteles G, Tarani L, Trimouille A, Valera ET, Schrier Vergano S, Writzl K, Callewaert B, Savasta S, Street ME, Iughetti L, Bernasconi S, Giorgi Rossi P, Garavelli L. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):151.
- 3) Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, Brady AF, Brischoux-Boucher E, Brunner H, Bulk S, Canham N, Cody D, Dentici ML, Digilio MC, Elmslie F, Fry AE, Gill H, Hurst J, Johnson D, Julia S, Lachlan K, Lebel RR, Byler M, Gershon E, Lemire E, Gnazzo M, Lepri FR, Marchese A, McEntagart M, McGaughan J, Mizuno S, Okamoto N, Rieubland C, Rodgers J, Sasaki E, Scalais E, Scurr I, Suri M, van der Burgt I, Matsumoto N, Miyake N, Benoit V, Lederer D, Banka S. Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic KDM6A variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2. *Genet Med.* 2021;23(7):1202-10.
- 4) 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 CL, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T, 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. *Genet Med.* 2021;23(6):1050-7.
- 5) Minatogawa M, Tsuji T, Inaba M, Kawakami N, Mizuno S, Kosho T. Atypical Sotos syndrome caused by a novel splice site variant. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):41.
- 6) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H,

Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep.* 2022;12(1):14589.

- 7) Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):446-53.
- 8) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuno S, Saitoh S. Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction. *J Hum Genet.* 2023;68(2):87-90.

## 2. 学会発表

- 1) I. Ivanovski, O. Djuric, S. Broccoli, S. Caraffi, P. Accorsi, M. P. Adam, K. Avela, M. Badura-Stronka, A. Bayat, J. Clayton-Smith, D. Cordelli, G. Cuturilo, V. Di Pisa, J. Dupont Garcia, R. Gastaldi, L. Giordano, A. Guala, C. Hoei-Hansen, M. Inaba, A. Iodice, J. Nielsen, V. Kuburovic, B. Lazalde-Medina, B. Malbora, S. Mizuno, O. Moldovan, R. Møller, P. Muschke, C. Pantaleoni, C. Piscopo, M. Poch-Olive, I. Prpic, M. Purificacion, F. Raviglione, E. Ricci, E. Scarano, R. Smigiel, G. Tanteles, L. Tarani, A. Trimouille, E. Valera, S. Vergano, K. Witzl, B. Callewaert, S. Savasta, M. Street, L. Iughetti, S. Bernasconi, P. Giorgi Rossi, L. Garavelli, Mowat-Wilson syndrome: growth charts, Annual meeting of European Society of Human Genetics, Berlin, Germany(Web), 2020.June.6th, 国際
- 2) 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, 松本 (オンライン), 2021.1.8-1.9, 国内

- 3) 稲葉美枝, 水野誠司, 小崎健次郎, Blaschko線に沿ったモザイク状の皮膚色素沈着を有するTFE3遺伝子のミスセンス変異の一例, 第61回日本先天異常学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.8.8. 国内
- 4) 上原朋子, 稲葉美枝, 水野誠司, DYRK1A遺伝子の機能低下は熱性痙攣の発症とその重篤化に関与する, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 5) 鈴木康予, 野村紀子, 山田健一郎, 山田裕一, 福田あゆみ, 星野恭子, 稲葉美枝, 水野誠司, 若松延昭, 林 深, Mowat-Wilson症候群の原因遺伝子ZEB2のイントロンバリエーションが及ぼすRNAスプライシングへの影響, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 6) 稲葉美枝, 上原朋子, 梅村綾子, 山本ひかる, 水野誠司, 小崎健次郎, KIAA0753の複合ヘテロ変異を同定した一女兒例の経過とCiliopathyとしての評価, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 国内

## 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