

# 先天性GPI欠損症の診療ガイドライン (2015)

## IGDガイドライン作成メンバー

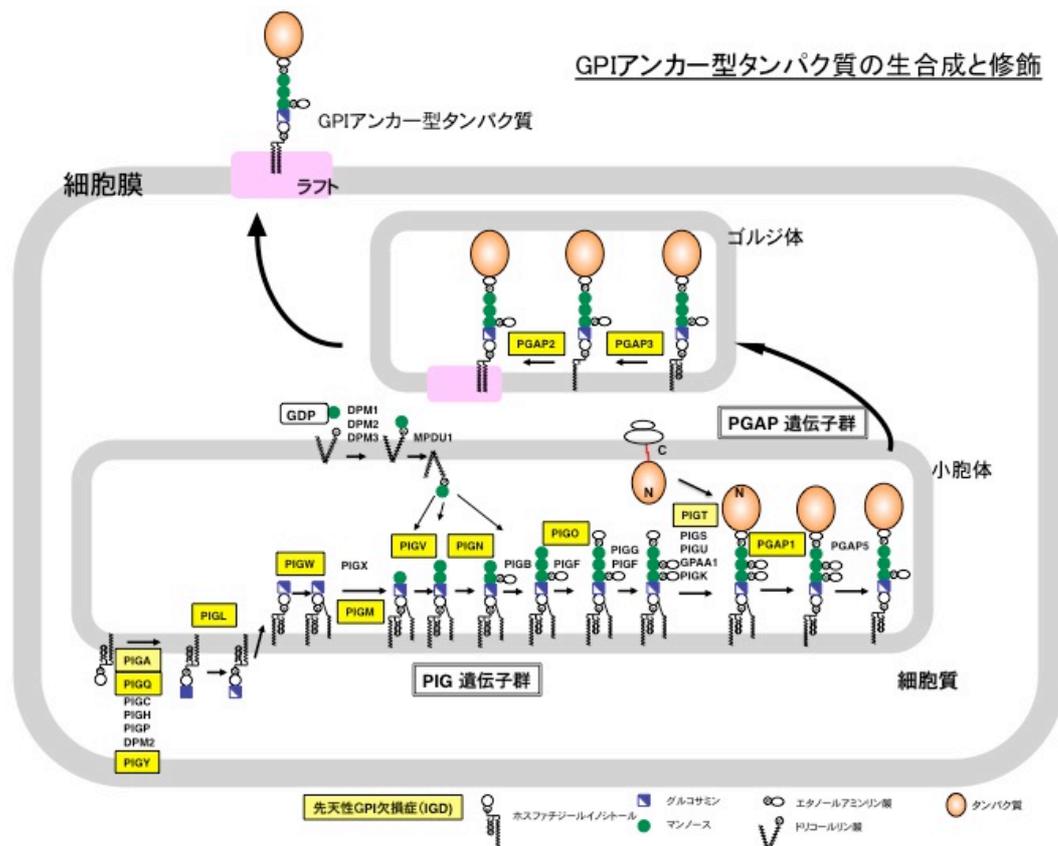
厚生労働科学研究 先天性GPI欠損症研究班		
区分	氏名	所属等
代表者	村上 良子	大阪大学微生物病研究所
分担者	高橋 幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
	井上 徳光	大阪府立成人病センター 研究所
	大藁 恵一	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
協力者	木下タロウ	大阪大学微生物病研究所
	難波 範行	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
	青天目 信	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
	加藤 光広	山形大学医学部附属病院小児科
	松本 直通	横浜市立大学医学研究科・遺伝学
	才津 浩智	横浜市立大学医学研究科・遺伝学
	岡野 栄之	慶應義塾大学大学院医学研究科・生理学
	九鬼 一郎	大阪市立総合医療センター・小児神経内科
	岡本 伸彦	大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科
	山形 崇倫	自治医科大学小児科学
	小坂 仁	自治医科大学小児科学
山口 清次	島根大学小児科学	

## 1.はじめに

細胞表面にはGPI (glycosyl-phosphatidyl-inositol) と呼ばれる糖脂質によって細胞膜に結合するタンパク質のグループ (GPIアンカー型タンパク質) が発現している。ほ乳類においては現在までに150種以上のGPIアンカー型タンパク質 (GPI-AP)が知られており、酵素や受容体、接着因子、補体制御因子など個体発生や神経発達、免疫機能、受精等非常に重要な働きを担っている。GPIの完全欠損では、これらのすべてのタンパク質が細胞表面に発現できないために、生存できないことがノックアウトマウスの実験で明らかになっている。図に示すようにGPI-APは細胞内の小胞体(ER)で蛋白質部分とGPI部分が別々に合成され、GPI付加シグナルを持った前駆タンパク質が、GPIトランスアミダーゼという酵素複合体に認識されてシグナルが除去されて、完成したGPIアンカーに付加される。ここまでの生合成のステップに関わる遺伝子群をPIG遺伝子と呼び、アルファベットでPIGA からPIGZまでである。タンパク質の付加後もERとゴルジ体で様々な修飾を受けて、細胞表面のラフトと呼ばれるコレステロールに富む膜上に運ばれる。この修飾に関わる遺伝子群をPGAP遺伝子と呼びPGAP1から5までである。これら27個遺伝子のいずれかに変異が起こって発症する疾患を先天性GPI欠損症 (IGD; Inherited GPI Deficiency) と呼ぶ。GPI生合成が完全欠損すると、生存できないため、患者の多くは活性が低下する部分欠損症である。現在までに27個の遺伝子のうち13個の遺伝子変異によるIGDが報告されている。2010年以降になって次々と見つかった疾患で、この4年間に国内で約30例、海外を含めて約100例の患者が見つかった。

## 2.疾患概念

先天性GPI欠損症 (IGD) は、狭義にはGPIアンカーの生合成、タンパク質への付加及び修飾に関係する上記の遺伝子の変異により、それらがコードするタンパク質の発現や活性の低下が起こり、細胞表面のGPIアンカー型タンパク質の発現低下や構造異常を来すことにより発症する遺伝性の疾患である。広義には上記の遺伝子以外で、GPIアンカー型タンパク質の輸送や、発現に関係する遺伝子等の変異により二次的に細胞表面のGPIアンカー型タンパク質の発現低下や輸送の異常が起こる遺伝疾患も含める。



■ 報告されているIGD

原因遺伝子	症状
PIGA	MCAHS type2, EOEE,
PIGQ	EOEE
PIGY	Mental retardation, Seizure, Dysmorphism
PIGL	CHIME syndrome, HPMR (Mabry) syndrome
PIGW	HPMR (Mabry) syndrome, EOEE
PIGM	Thrombosis, Seizure
PIGV	HPMR (Mabry) syndrome
PIGN	MCAHS type1
PIGO	HPMR (Mabry) syndrome
PIGT	MCAHS type3
PGAP1	Mental retardation, Seizure
PGAP2	HPMR (Mabry) syndrome
PGAP3	HPMR (Mabry) syndrome

MCAHS, Multiple Congenital Anomalies Hypotonia Seizures Syndrome; EOEE, Early Onset Epileptic Encephalopathy; CHIME, Coloboma Heart defect Ichthyosiform dermatosis Mental retardation and Ear anomalies; HPMR, HyperPhosphatasia Mental Reterdation

### 3.診断基準

#### 1) 臨床症状

周産期異常を伴わない知的障害・運動発達障害。多くはてんかんを伴い、時に家族性に見られる。他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

- **新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん**(大田原症候群・ウエスト症候群など)
- **顔貌異常**：両眼解離・幅の広い鼻梁・長い眼裂・テント状の口・口唇、口蓋裂・耳介の形態異常
- **手指、足趾の異常**：末節骨の短縮・爪の欠損、低形成
- **その他の奇形**：肛門、直腸の異常・無ガングリオン性巨大結腸・水腎症・心奇形など
- **難聴・眼、視力の異常**
- **皮膚の異常**：魚鱗癬など
- **筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮**

#### 2) 以下の検査所見が見られることがある。

- ① 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症
- ② 手指・足趾のX線写真で末節骨欠損
- ③ 聴性脳幹反応(ABR)の異常
- ④ 脳MRIの拡散強調画像(DWI)にて基底核に高信号、小脳萎縮(時に年齢とともに進行する)

#### 3) 確定診断

末梢血のフローサイトメトリーによる解析で顆粒球表面のGPIアンカー型タンパク質(CD16)の低下が認められればIGDと確定する<sup>注)</sup>が、低下が認められない場合でも否定はできないので、その場合の確定診断は遺伝子診断による。GPI関連遺伝子に変異があり、その変異によりコードするタンパク質の活性低下を起こすことを機能解析で証明する。常染色体上の遺伝子の場合には両方のアレルに変異がある。GPI関連遺伝子以外の遺伝子変異の場合には、その変異によりGPIアンカー型タンパク質の輸送の異常や、発現低下が起こることを証明する。

注) 同時に採血した正常コントロールと比較する。CD16の他にCD24の発現と、FLAER(GPIアンカー型タンパク質に結合する毒素の変異体に蛍光ラベルをつけたもの)による染色も参考にする。

## 4.病型分類

### I. 顆粒球のFACSにてGPIアンカー型タンパク質(CD16)の発現低下を伴うIGD

GPI アンカー型タンパク質の発現低下に起因する共通の症状（精神運動発達遅れ・けいれん・異常顔貌・手指の異常・難聴・ヒルシュスプルング病や腎奇形などの多臓器奇形）を示す。

- ① 高アルカリホスファターゼ血症を伴うIGD  
PIGW<sup>1</sup>, PIGV<sup>1</sup>, PIGO<sup>1</sup>, PGAP2<sup>2</sup> 欠損症など
- ② 正常アルカリホスファターゼ値のIGD  
PIGA, PIGQ, PIGL, PIGM, PIGN欠損症など
- ③ 低アルカリホスファターゼ血症を伴うIGD  
PIGT<sup>3</sup> 欠損症など

注) <sup>1</sup>:生合成後期ステップの遺伝子欠損症では小胞体にて前駆タンパク質がプロセシされた後、GPIアンカーに付加されずに分泌タンパクとして放出されるので高ALP血症を来す。<sup>2</sup>: PGAP2欠損症ではGPIアンカーの脂質リモデリング異常のためリゾ体で発現し、膜との結合が弱く細胞表面から放出されるので膜上のGPIアンカー型タンパク質の発現が減るとともに高ALP血症を来す。<sup>3</sup>: PIGT欠損症などGPIトランスアミダーゼ欠損症では、小胞体にて前駆タンパク質がプロセスされないためそのまま壊されて分泌されず膜表面の発現も低下する。重症時は骨の形成不全を示す。

### II. 顆粒球のFACSにてGPIアンカー型タンパク質(CD16)の発現低下を伴わないIGD

発現は正常であるがGPIアンカーの構造の異常により症状を来す。

- ① 高アルカリホスファターゼ血症を伴うIGD  
PGAP3<sup>1</sup> 欠損症など
- ② 正常アルカリホスファターゼ値のIGD  
PGAP1<sup>2</sup> 欠損症など

注) <sup>1</sup>: PGAP3欠損症ではGPIアンカーの脂質リモデリング異常のため細胞表面のラフトと呼ばれる特殊なドメインに局在できない。<sup>2</sup>: PGAP1欠損症では脂質部分がプロセスされない3本足で細胞表面に発現するのでリパーゼ等に抵抗性になり生理的な切断がおこらないと考えられる。

## 5. 病因・病態

- 1) GPIアンカーの生合成およびタンパク質への付加に必要な遺伝子の変異によるもの (PIG遺伝子欠損症)  
PIGA, PIGQ, PIGL, PIGW, PIGM, PIGV, PIGN, PIGO, PIGT欠損症など
- 2) GPIアンカーの修飾に必要な遺伝子の変異によるもの (PGAP遺伝子欠損症)  
PGAP1, PGAP3, PGAP2欠損症など
- 3) その他の遺伝子の変異によるもの

### GPIアンカー型タンパク質の欠損と病態

アルカリホスファターゼ(ALP)の発現低下とてんかん

GPIアンカー型タンパク質であるALPは、細胞表面でビタミンB6の1つピリドキサルリン酸を脱リン酸化して細胞内に取り込める形のピリドキサルリン酸とし、細胞内に入ったピリドキサルリン酸は再びリン酸化されてピリドキサルリン酸となり、抑制性ニューロンにおいて $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 合成酵素の補酵素として働く。細胞膜上のALPが発現が低下すると、細胞内のピリドキサルリン酸が不足し、GABA合成が抑制され、けいれん発作が誘発されると考えられる。ビタミンB6はGABA合成だけでなく様々なアミノ酸代謝に関わっているため、ビタミンB6欠乏による代謝異常が起こる可能性がある。

## 6. 検査所見

- 高ALP血症  
高ALP血症を伴う知的障害、運動発達障害はIGDである可能性が高いが変異遺伝子のステップによっては正常の場合もある。逆にPIGT欠損症では低値になり共通の症状に加えて骨の形成異常を示す。
- 手指・足趾のX線写真で末節骨欠損
- 聴性脳幹反応 (ABR) の異常、脳波の異常
- 脳MRIの拡散強調画像 (DWI) にて基底核に高信号、小脳萎縮、
- 顆粒球のフローサイトメトリーにてCD16の発現低下

## 7.治療

てんかんを合併している症例では、通常の抗てんかん薬や治療では難治に経過することが多い。しかし、ビタミンB6（ピリドキシン）の投与がてんかん発作に著効する症例が報告されている（文献8）。注意すべきは、ビタミンB6製剤の選択である。ピリドキサーリン酸はGPIアンカー型タンパク質であるALPを介して細胞内に取り込まれるため、IGDでは細胞内への取り込みが低下し無効であると考えられる。一方、ピリドキシンは前述のALPを介さずに細胞内に取り込まれるために有効と考えられる。

商品名：アデロキシシン(鳥居薬品株式会社、ゾンネボード製薬株式会社)

投与量：Pyridoxine 10-15mg/kg/day分3で投与を開始。副作用等確認した後に 20-30mg/kg/day分3まで増量

現在大阪大学小児科にて臨床研究が行われているので投与をお考えの先生は下記までご連絡ください。

連絡先

青天目 信

大阪大学大学院医学研究科小児科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

**疾患ホームページ** <http://igd.biken.osaka-u.ac.jp>

付記) 本ガイドラインにご意見がある方はご連絡ください。

大阪大学微生物病研究所 村上良子

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

e-mail: [yoshiko@biken.osaka-u.ac.jp](mailto:yoshiko@biken.osaka-u.ac.jp)

## 参考文献

1. Almeida, A1., Y. Murakami1, M. Layton, P. Hillmen, G. S. Sellick, Y. Maeda, S. Richards, S. Patterson, I. Kotsianidis, L. Mollica, D. Crawford, A. Baker, M. Ferguson, Roberts, R. Houlston, T. Kinoshita and A. Karadimitris. Hypomorphic promoter mutation in the mannosyltransferase-encoding PIG-M gene causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat. Med.*, 2006; 12: 846-851. 1Equal contribution
2. Almeida, A.M1., Y. Murakami1, A. Baker, Y. Maeda, I.A.G. Roberts, T. Kinoshita, D. M. Layton, and A. Karadimitris. Targeted therapy for inherited GPI deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1641-1647. 1Equal contribution
3. Krawitz, P. M., M. R. Schweiger, C. Rödelsperger, C. Marcelis, U. Kölsch, C. Meisel, F. Stephani, T. Kinoshita, Y. Murakami, S. Bauer, M. Isau, A. Fischer, A. Dahl, M. Kerick, J. Hecht, S. Köhler, M. Jaeger, J. Grünhagen, B. Jonske de Condor, S. Doelken, H. G. Brunner, P. Meinecke, E. Passarge, M. Thompson, D. E. Cole, D. Horn, T. Roscioli, S. Mundlos and P. N. Robinson. Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat. Genet.*, 2010;42:827-829.
4. Murakami, Y., N. Kanzawa, K. Saito, P. M. Krawitz, S. Mundlos, P. N. Robinson, A. Karadimitris, Y. Maeda and T. Kinoshita. Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia-mental retardation syndrome. *J. Biol. Chem.*, 2012;287:6318-6325.
5. Krawitz, P. M., Y. Murakami, J. Hecht, U. Krüger, S. E. Holder, G. R. Mortier, B. delle Chiaie, M. D. Thompson, T. Roscioli, S. Kielbasa, T. Kinoshita, S. Mundlos, P. N. Robinson and D. Horn. Mutations in *PIGO*, a member of the GPI anchor synthesis pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012;91:146-151.
6. Hansen, L., H. Tawamie, Y. Murakami, Y. Mang, S. ur Rehman, R. Buchert, S. Schaffer, S. Muhammad, M. Bak, M. M. Noethen, E. P. Bennett, Y. Maeda, M. Aigner, A. Reis, T. Kinoshita, N. Tommerup, S. M. Baig, R. A. Jamra. Hypomorphic mutations in *PGAP2*, encoding a GPI-anchor-remodeling protein, cause autosomal-recessive intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.*, 2013;92:575-583.
7. Krawitz, P. M., Y. Murakami, A. Riess, M. Hietala, U. Krueger, N. Zhu, T. Kinoshita, S. Mundlos, J. Hecht, P. N. Robinson and D. Horn. *PGAP2* mutations, affecting the GPI-anchor-synthesis-pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2013;92:584-589.
8. Kuki, I., Y. Takahashi, Okazaki, Ebara, N. Inoue, T. Kinoshita and Y. Murakami. Case report with vitamin B6 responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology*, 2013; 81:1467-1469.
9. Ohba, C., N. Okamoto, Y. Murakami, Y. Suzuki, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, F. Tanaka, T. Kinoshita, N. Matsumoto and H. Saitsu. *PIGN* mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenet.*, 2013; 15:85-92.

10. Chiyonobu, T., N. Inoue, M. Morimoto, T. Kinoshita and Y. Murakami.  
Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in *PIGW* is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *J. Med. Genet.*, 2014; 51:203-207.
11. Howard, M. F<sup>1</sup>., Y. Murakami<sup>1</sup>, A. T. Pagnamenta<sup>1</sup>, C. Daumer-Haas, B. Fischer, J. Hecht, D. A. Keays, S. J. L. Knight, U. Kölsch, U. Krüger, S. Leiz, Y. Maeda, D. Mitchell, S. Mundlos, J. A. Phillips III, P. N. Robinson, U. Kini, J. C. Taylor, D. Horn, T. Kinoshita, P. M. Krawitz. Mutations in *PGAP3* impair GPI-anchor maturation causing a new subtype of hyperphosphatasia with intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.*, 2014; 94:278-287. <sup>1</sup>Equal contribution
12. Nakamura, K., H. Osaka, Y. Murakami, R. Anzai, K. Nishiyama, H. Kodera, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, T. Kinoshita, N. Matsumoto, H. Saitsu. *PIGO* mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. *Epilepsia*, 2014; 55(2):e13-e17.
13. Martin, H. C., G. Kim, A. T. Pagnamenta, Y. Murakami, G. Carvill, E. Meyer, R. Copley, A. Rimmer, G. Barcia, M. Fleming, J. Kronengold, M. R. Brown, K. A. Hudspith, J. Broxholme, A. Kanapin, J.-B. Cazier, T. Kinoshita, R. Nabbout, The WGS600 Consortium, D. Bentley, G. McVean, S. Heavin, Z. Zaiwalla, T. McShane, H. Mefford, D. Shears, H. Stewart, M. A. Kurian, I. E. Scheffer, E. Blair, P. Donnelly, L. K. Kaczmarek and J. Taylor.  
Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis.  
*Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23: 3200-3211.
14. Kato, M<sup>1</sup>., H. Saitsu<sup>1</sup>, Y. Murakami<sup>1</sup>, K. Kikuchi, S. Watanabe, M. Iai, K. Miya, R. Matsuura, R. Takayama, C. Ohba, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, S. Hamano, H. Osaka, K. Hayasaka, T. Kinoshita and N. Matsumoto.  
*PIGA* mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*, 2014.; 82:1587-1596. <sup>1</sup>Equal contribution  
(In Focus の論文に採択、同号の表紙に掲載)
15. Murakami, Y., H. Tawamie, Y. Maeda, C. Buttner, R. Buchert, F. Radwan, S. Schaffer, H. Sticht, M. Aigner, A. Reis, T. Kinoshita and R. A. Jamra.  
Null mutation in *PGAP1* impairs GPI-anchor maturation and causes severe non-syndromic recessive intellectual disability.  
*PLoS Genet.*, 2014.;10(5):e1004320.
16. Nakashima, M., H. Kashii, Y. Murakami, M. Kato, Y. Tsurusaki, N. Miyake, M. Kubota, T. Kinoshita, H. Saitsu, N. Matsumoto.  
Novel compound heterozygous *PIGT* mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3.  
*Neurogenet.*, 2014; 15: 193-200.
17. Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y.  
Mutations in *PIGL* in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Apr;167A(4):777-85.
18. 村上良子 木下タロウ 知的障害とてんかんを主症状とする新しい疾患—先天性 GPI 欠損症 脳と発達誌 第 47 巻 1 号 2015