

先天性GPI欠損症の診療ガイドライン(2018改訂版)

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
責任者	村上 良子	大阪大学微生物病研究所
協力者	井上 徳光	大阪国際がんセンター 研究所
	高橋 幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
	木下タロウ	大阪大学微生物病研究所
	大藁 恵一	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
	谷河 純平	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
	加藤 光広	昭和大学医学部小児科学
	松本 直通	横浜市立大学医学研究科遺伝学
	才津 浩智	浜松医科大学医化学講座
	九鬼 一郎	大阪府立総合医療センター小児神経内科
	岡本 伸彦	大阪母子医療センター遺伝診療科
	秋山 倫之	岡山大学大学院発達神経病態学 (小児神経科)
	山口 清次	島根大学医学部小児科学
	小林 大祐	北海道医療大学薬学部衛生薬学講座

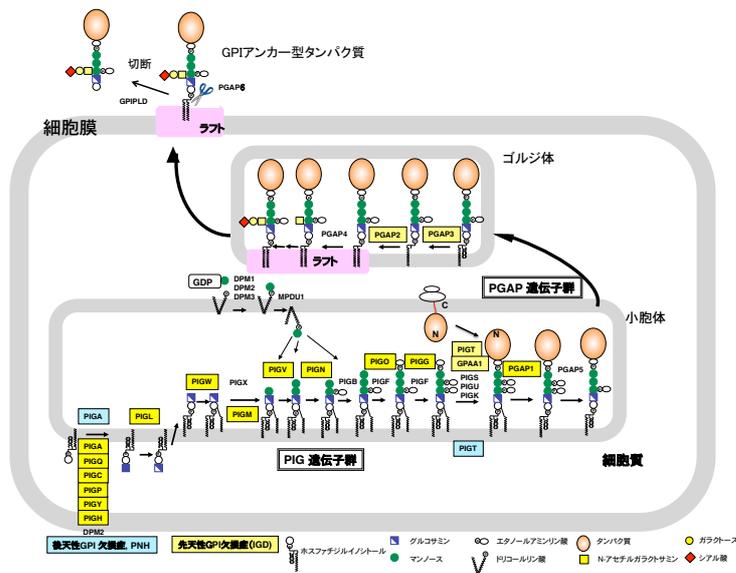
1.はじめに

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個の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18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てきた疾患で、この7年間に国内で約35例、海外を含めて約230例の患者が見ついている。以前から知られていたてんかん、知的障害、高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症を呈するMabry病がIGDであることが明らかになった。さらに横隔膜ヘルニアに手指、足趾の末節骨や爪の欠損を伴うFryns syndromeが、PIGN, PIGV欠損症であることがわかりIGDの最重症型であると考えられる。

平成29年度より指定難病 (320)、30年度より小児慢性特定疾病に認定されている。

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係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、発現に係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
PIGC	Mental retardation, Seizure
PIGP	EOEE
PIGH	Epilepsy, microcephaly, and behavioral difficulties
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
PIGG	Mental retardation, Seizure
PIGT	MCAHS type3
GPAA1	Mental retardation, Seizure, Osteopenia
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

指定難病はDefinite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 主症状

周産期異常を伴わない知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、てんかんを伴い時に家族性に見られる。

2. 他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

- ①新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ②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
- ③手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成
- ④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、心奇形等
- ⑤難聴、眼・視力の異常
- ⑥皮膚の異常：魚鱗癬など
- ⑦筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
- ⑧高アルカリホスファターゼ血症

B. 検査所見

1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。

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（年齢別正常値の上限を超える。）
- 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、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

C. 遺伝学的検査

GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に関する遺伝子（*PIGA*、*PIGY*、*PIGQ*、*PIGH*、*PIGC*、*PIGP*、*PIGL*、*PIGW*、*PIGM*、*PIGX*、*PIGV*、*PIGN*、*PIGB*、*PIGO*、*PIGF*、*PIGG*、*PIGZ*、*PIGK*、*PIGT*、*PIGS*、*GPAA1*、*PIGU*、*PGAP1*、*PGAP2*、*PGAP3*、*PGAP5*、*PGAP6* 等）のいずれかに変異を認める。

D. 鑑別診断

先天性GPI欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルシュスプルング病

<診断のカテゴリー>

Definite：1) Aの1+Bの1+Cを満たすもの

2) Bの1を満たさないが、Aの1+Aの2のうち1項目以上+Cを満たすもの*

Probable：Aの1+Bの1を満たすもの

*備考：病型によっては（PGAP1、PGAP3、PIGG欠損症など）Bの1を満たさないものがあるので、Aの1に加え、Aの2のうち1項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。この病型については診断のために遺伝子解析が必須である。

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（精神運動発達の遅れ・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
PIGW¹, PIGV¹, PIGO¹, PGAP2² 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, PIGC, PIGY欠損症など
- ③ 低アルカリホスファターゼ血症を伴うIGD
PIGT³ GPAA1欠損症など

注) ¹: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スされた後、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。²: 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。³: 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。重症例で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
PGAP3¹ 欠損症など
- ② 正常アルカリホスファターゼ値のIGD
PGAP1², PIGG欠損症など

注) ¹: 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。²: 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, PIGC, PIGY, PIGL, PIGW, PIGM, PIGV, PIGN, PIGO, PIGG, PIGT, GPAA1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にし、細胞内に入ったピリドキサル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 γ -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の発現が低下すると、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ことが考えられる。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、ALPが正常の場合もある。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）にて基底核や脳幹の高信号、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.重症度分類

Barthel Indexが85点(%)以下を重症とする。

8.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。ピリドキサルリン酸は、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(丸石製薬株式会社)

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

大阪大学小児科にて、前方視的研究を行っていますが、エントリーは終了しています。投与計画や評価内容など、ご相談になりたい方は、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

参考文献

1. Pagnamenta AT, Murakami Y, Anzilotti C, Titheradge H, Oates AJ, Morton J; DDD Study, Kinoshita T, Kini U, Taylor JC. A homozygous variant disrupting the PIGH start-codon is associated with developmental delay, epilepsy, and microcephaly. *Hum Mutat.* 2018 Mar 23. doi: 10.1002/humu.23420.
2. Nguyen TTM¹, Murakami Y¹, Sheridan E, Ehresmann S, Rousseau J, St-Denis A, Chai G, Ajeawung NF, Fairbrother L, Reimschisel T, Bateman A, Berry-Kravis E, Xia F, Tardif J, Parry DA, Logan CV, Diggle C, Bennett CP, Hattingh L, Rosenfeld JA, Perry MS, Parker MJ, Le Deist F, Zaki MS, Ignatius E, Isohanni P, Lönnqvist T, Carroll CJ, Johnson CA, Gleeson JG, Kinoshita T, Campeau PM. Mutations in GPAA1, Encoding a GPI Transamidase Complex Protein, Cause Developmental Delay, Epilepsy, Cerebellar Atrophy, and Osteopenia. *Am J Hum Genet.* 2017 Nov 2;101(5):856-865. ¹Equal contribution
3. Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat.* 2017 Jul;38(7):805-815.
4. Johnstone DL, Nguyen TT, Murakami Y, Kernohan KD, Tétreault M, Goldsmith C, Doja A, Wagner JD, Huang L, Hartley T, St-Denis A, le Deist F, Majewski J, Bulman DE; Care4Rare Canada Consortium., Kinoshita T, Dyment DA, Boycott KM, Campeau PM. Compound heterozygous

mutations in the gene PIGP are associated with early infantile epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet.* 2017 May 1;26(9):1706-1715.

5. Pagnamenta AT, Murakami Y, Taylor JM, Anzilotti C, Howard MF, Miller V, Johnson DS, Tadros S, Mansour S, Temple IK, Firth R, Rosser E, Harrison RE, Kerr B, Popitsch N; DDD Study., Kinoshita T, Taylor JC, Kini U. Analysis of exome data for 4293 trios suggests GPI-anchor biogenesis defects are a rare cause of developmental disorders. *Eur J Hum Genet.* 2017 Jun;25(6):669-679.
 6. Edvardson S, Murakami Y, Nguyen TT, Shahrour M, St-Denis A, Shaag A, Damseh N, Le Deist F, Bryceson Y, Abu-Libdeh B, Campeau PM, Kinoshita T, Elpeleg O. Mutations in the phosphatidylinositol glycan C (PIGC) gene are associated with epilepsy and intellectual disability. *J Med Genet.* 2017 Mar;54(3):196-201.
 7. Hogrebe M, Murakami Y, Wild M, Ahlmann M, Biskup S, Hörtnagel K, Grüneberg M, Reunert J, Linden T, Kinoshita T, Marquardt T. A novel mutation in PIGW causes glycosylphosphatidylinositol deficiency without hyperphosphatasia. *Am J Med Genet A.* 2016 Sep 14. doi: 10.1002/ajmg.a.37950
 8. Knaus A, Awaya T, Helbig I, Afawi Z, Pendziwiat M, Abu-Rachma J, Thompson MD, Cole DE, Skinner S, Annese F, Canham N, Schweiger MR, Robinson PN, Mundlos S, Kinoshita T, Munnich A, Murakami Y, Horn D, Krawitz PM. Rare Noncoding Mutations Extend the Mutational Spectrum in the PGAP3 Subtype of Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome. *Hum Mutat.* 2016 Aug;37(8):737-44.
 9. Makrythanasis P, Kato M, Zaki MS, Saitsu H, Nakamura K, Santoni FA, Miyatake S, Nakashima M, Issa MY, Guipponi M, Letourneau A, Logan CV, Roberts N, Parry DA, Johnson CA, Matsumoto N, Hamamy H, Sheridan E, Kinoshita T, Antonarakis SE, Murakami Y. Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet.* 2016 Apr 7;98(4):615-26.
 10. Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M¹, Murakami Y¹, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel *PIGN* mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A.* Sep 30.2015doi: 10.1002/ajmg.a.37397.
- ¹Correspondence
11. Ilkovski B, Pagnamenta AT, O'Grady GL, Kinoshita T, Howard MF, Lek M, Thomas B, Turner A, Christodoulou J, Sillence D, Knight SJ, Popitsch N, Keays DA, Anzilotti C, Goriely A, Waddell LB, Brilot F, North KN, Kanzawa N, Macarthur DG, Taylor JC, Kini U, Murakami Y, Clarke NF. Mutations in PIGY: expanding the phenotype of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiencies. *Hum Mol Genet.* 2015 Nov 1;24(21):6146-59.

12. Bosch DG, Boonstra FN, Kinoshita T, Jhangiani S, de Ligt J, Cremers FP, Lupski JR, Murakami Y, de Vries BB. Cerebral visual impairment and intellectual disability caused by PGAP1 variants. *Eur J Hum Genet.* 2015 Mar 25. doi: 10.1038/ejhg.2015.42.
13. Murakami Y, Kinoshita T. Inherited GPI deficiencies: a new disease with intellectual disability and epilepsy. *No To Hattatsu.* 2015 Jan;47(1):5-13. Review.
14. 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.
15. Chiyonobu, T., N. Inoue, M. Morimoto, T. Kinoshita and Y. Murakami. 2014. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGW is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *J. Med. Genet.*, 51:203-207.
16. Howard, M. F¹, Y. Murakami¹, A. T. Pagnamenta¹, 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. 2014. Mutations in PGAP3 impair GPI-anchor maturation causing a new subtype of hyperphosphatasia with intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.*, 94:278-287. ¹Equal contribution
17. Nakamura, K., H. Osaka, Y. Murakami, R. Anzai, K. Nishiyama, H. Kodera, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, T. Kinoshita, N. Matsumoto, H. Saitsu. 2014. PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. *Epilepsia*, 55(2):e13-e17.
18. Kato, M.¹, H. Saitsu¹, Y. Murakami¹, 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. 2014. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*, 82:1587-1596. ¹Equal contribution
19. 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. 2014. Null mutation in PGAP1 impairs GPI-anchor maturation in patients with intellectual disability and encephalopathy. *PLoS Genet.*, 10(5):e1004320.
20. 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(16):1467-9.
21. Krawitz, P. M., B. Höchsmann, Y. Murakami, B. Teubner, U. Krüger, E. Klopocki, H. Neitzel, A. Höllein, D. Parkhomchuk, J. Hecht, P. N. Robinson, S. Mundlos, T. Kinoshita and H.

- Schrezenmeier. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) caused by a germline mutation and a somatic mutation in *PIGT*. *Blood*, 2013; 122(7):1312-5
22. 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
 23. 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.
 24. Murakami Y, Kanzawa N, Saito K, Krawitz PM, Mundlos S, Robinson PN, Karadimitris A, Maeda Y, Kinoshita T. 2012. Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *J Biol Chem.* 2012 287(9):6318-25.
 25. Krawitz PM, Schweiger MR, Rödelsperger C, Marcelis C, Kölsch U, Meisel C, Stephani F, Kinoshita T, Murakami Y, Bauer S, Isau M, Fischer A, Dahl A, Kerick M, Hecht J, Köhler S, Jäger M, Grünhagen J, de Condor BJ, Doelken S, Brunner HG, Meinecke P, Passarge E, Thompson MD, Cole DE, Horn D, Roscioli T, Mundlos S, Robinson PN. 2010. Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies *PIGV* mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat. Genet.*, 42:827-829
 26. 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
 27. 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