

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

分担研究報告書

先天性 GPI 欠損症の疾患概念の確立と診断基準の制定：
発達障害・てんかんを主症状とする新しい疾患 に関する研究

診療ガイドラインの作成と臨床情報のデータベース化

研究分担者 井上 徳光

地方独立行政法人大阪府立成人病センター研究所部門長

研究要旨

先天性 GPI 欠損症 (IGD) のてんかん発作のコントロールに、ビタミン B6 が有効である症例があるため、原因不明の知的障害やてんかんを持つ患者から、IGD を鑑別診断する事は極めて重要である。私たちは、研究代表者と共に今回、研究開発代表者と共に、診断のガイド作成、ホームページ作成による疾患の啓発、疾患データベースの作成を行ってきた。

A．研究目的

先天性 GPI 欠損症 (IGD) を、今まで原因不明とされてきた知的障害、運動発達障害、てんかンをきたす疾患から鑑別診断することは、ビタミン B6 投与が、IGD の難治性てんかん発作のコントロールに有効な症例がある事から、極めて重要である。しかし、IGD の原因遺伝子が少なくとも 27 遺伝子存在するにもかかわらず、まだ、その症例数は 20 例程で、未だ診断されず、てんかん発作がコントロールできずに苦しんでいる患者が存在すると予想される。また、症例数が限られ、遺伝子異常の程度やステップにより、症状や重症度が異なる為に、多くの知的障害、運動発達障害、てんかンをきたす疾患から、IGD を疑う症例を見つけ出すのは、容易ではない。そこで、私たちは、研究開発代表者と共に、IGD に遭遇する多くの小児科医に本疾患を知ってもらえるようにすると共に、IGD を正しく診断してもらえよう診断方法を開発する事を目的とする。その為に、診断のガイドを作成、ホームページの作成、データベース登録システムの構築に取り組む。

B．研究方法

大阪府立成人病センター研究グループは、主任研究者と共同で、広く本疾患を知ってもらうためのホームページ作製を行うために、今まで報告されている IGD の臨床症状を整理し、どのようなスキームで診断するとよいか、最終診断である GPI アンカー型タンパク質の発現低下を解析する FACS 解析、候補遺伝子の遺伝子解析まで持っていくのか、どのような情報をホームページにのせていくかを決定した。また、患者情報の収集にあたっては、どのような患者情報を集めるか、患者情報をデータベース化するか等を検討した。そのために、集める情報をリストアップする必要があり、収集する臨床情報を整理した。

(倫理面への配慮)

当研究計画は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、研究開発代表者が所属し(研究開発分担者である井上徳光は、大阪大学招へい教授として本研究計画に参加)、大阪大学に

において倫理審査申請を行い、倫理審査を受け承認されている。患者の解析にあたっては、患者の代諾者（患者は、知的障害を伴うために、主には両親等の代諾者）に対し、本研究計画を、説明文書を使って説明し、患者の個人情報に連結可能匿名化され取り扱われる事等を説明するよう各共同研究機関に説明している。また、今回、新たに同定された IGD 原因遺伝子の解析を行うため、当センターの倫理審査委員会遺伝子部会に倫理申請を行い、本研究がヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づき行われる研究計画である事が審査され、承認された。

C . 研究結果

IGD という疾患に遭遇する可能性のある小児科医に広く本疾患を知ってもらうために、わかりやすい IGD のホームページの作製を研究開発代表者と共同で行った。ホームページには、IGD 疾患概念、診断基準、病型分類、病因や病態、現在行える治療に関する情報等を整理し、4 月末に公開した。研究分担者は、今まで他のホームページを作製管理してきた経験を生かし、作製を共同して行った。

また、IGD は、知的障害、運動発達障害、てんかん以外に、様々な奇形等を伴う事が報告されている。今まで報告されている奇形や特徴を整理し、それらの奇形などが、どのくらいの頻度で存在するか、遺伝子異常との関連性があるかどうか等を調査できるよう患者情報登録リストを研究代表者と共同で作製した。さらに、Web 上で患者情報を入れられるよう大阪大学未来医療開発部データセンターと、4 月から開始される REDCap システムサービスを利用して作製する事を意見交換し、そのシステムを用いて作製する事が決定した。また、作製にあたり、その作製講習会にも参加した。

診療ガイドライン作製に向けては、11 月の本研究班の会議で、日本小児神経学会の会員と交流を持ち、学会と交流を持って進める事等を議論した。

D . 考察

ホームページの公開し、今後、データベースの web 登録のプラットフォームの作製に関しては、今年度終わりから来年度初旬には確立して、患者の収集の効率を高めたい。また、海外も含めた国際データベースに発展させたい。

E . 結論

今回、ホームページの公開、診断ガイドの作成、検体収集の確立を行った。

F . 研究発表

1. 論文発表

- Inoue N, Akazawa T. IL17A (interleukin 17A). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* 2014; 19 (18-27)
- Akazawa T, Ohashi T, Nakajima H, Nishizawa Y, Kodama K, Sugiura K, Inaba T, Inoue N. Development of a dendritic cell-targeting lipopeptide as an immunoadjuvant that inhibits tumor growth without inducing local inflammation. *Int. J. Cancer* 2014; 135 (2847-2856)
- Kodama, K., Higashiyama, M., Okami, J., Tokunaga, T., Fujiwara, A., Inoue, N., Akazawa, T. and Seya, T. A possible abscopal effect of post-irradiation immunotherapy in two patients with metastatic lung tumors. *In. Canc. Conf. J.* 2014; 3 (122-127)

2. 学会発表

- Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Inherited GPI anchor deficiency is associated with West syndrome. 16th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, 2014.6.23-25, Turkey
- Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Inherited GPI anchor deficiency: biochemical, molecular, and clinical presentation of a patient with *PIGW* mutations. The 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2014.10.18-22, San Diego, California, USA
- 村上良子 井上徳光 加藤光広、木下タロウ. 先天性 *PIGA* 欠損症. 第 51 回補体シンポジウム 2014.8.22-23, 神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし