

先天性 GPI 欠損症をはじめとする先天性糖鎖異常症に関する研究

分担研究者： 村上良子（大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授）

研究要旨

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す遺伝性疾患で、今年度新規に 2 遺伝子の欠損症が見つかり現在 23 種類の遺伝子変異による IGD が報告されている。先天性糖鎖異常症に疾患範囲を拡大し、SRL 社での FACS 解析と母子医療センターでの糖鎖分析による全国的なスクリーニングを実施し、陽性例についてかずさ DNA 研究所での遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。

研究協力者

井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学
分子遺伝学講座 教授

A. 研究目的

GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカーは 150 種以上の蛋白質を細胞膜につなぐ糖脂質でその生合成に 27 個の遺伝子が関与する。これら GPI 遺伝子群の変異により精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す先天性 GPI 欠損症 (IGD) となる。今年度新規に 2 遺伝子の欠損症が見つかり現在 23 種類の遺伝子変異による先天性 GPI 欠損症 (IGD) が報告されている。IGD は先天性糖鎖異常症 (CDG) の 1 病型で、今年度は CDG の実態調査と、IGD を含めた CDG のスクリーニング系の構築を目指した。将来的には CDG 症例を集積し、診断基準の制定を目標にする。疾患登録を推進して多症例の臨床像・検査所見を詳細に解析し、鋭敏な疾患マーカーを見つけ、より早期の正確な診断を目指す。

B. 研究方法

CDGの実態調査についてはAMED班（代表村上良子）と協力してアンケート調査を行った。スクリーニング系の構築に関しては以下のように実施した。IGDはエス・アール・エル社に委託しているフローサイトメト

リー検査による顆粒球上CD16の発現レベルがカットオフ値以下になった症例を陽性としている。さらに疾患マーカーとしてCEAが有用であり、IGD症例は高値になることがわかった。またCEA検査の残余血清を母子医療センターに送り、質量分析による糖鎖解析を実施し、これらの検査のいずれかが陽性の症例はかずさDNA研究所での遺伝子パネル解析を実施した。

(倫理面への配慮)

診断に遺伝子解析を伴うので、大阪大学におけるヒトゲノム倫理委員会に申請し承認されている。遺伝子診断に伴う利益、不利益などにつき書面提示し、患者の保護者に対して説明し同意を得た。また、診断や結果に対して、不安が生じた場合は、遺伝カウンセリングを提供できる体制を整えており、いつでも相談できる旨を併せて説明した。

C. 研究結果

海外との共同研究により、今年度新たにPIGF、PIGK 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 23 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 380 例報告されている。国内の CDG の実態調査により、IGD は 49 例、その他の CDG は 44 例で 5 例以上見つかっているのは PMM2-CDG, SLC35A2-CDG, ATP6V0A2-CDG であり、これらはほぼ母子医療センターが把握している症例と重なっていた。このことは積極的にスクリーニングをしなければ見つから

ないということを意味する。研究方法で述べた陽性例の遺伝子解析を行った結果、8例中5例にGPI生合成経路に関わる遺伝子の変異が見つかり、効率の良いスクリーニング方法であることが確認できた。糖鎖分析での陽性例については11例中2例で病的と考えられるATP6V0A2の遺伝子変異が見つかった。

D. 考察

先天性糖鎖異常症(CDG)の実態調査と全国調査を進めて行く。疾患マーカーの検索のためには症例数を増やす必要があるが、希少疾患であるので難しく全国規模の調査研究が必要である。IRUDをはじめとする遺伝子解析から診断をするシステムが複数走り、診断がついても、その疾患の専門家である政策班に知らされていない。誰でも登録すれば検索できるデータシェアリングのシステムが早く構築されることを期待している。

E. 結論

原因不明の運動発達障害や難治性てんかんの症例の中からIGDをはじめとするCDGを効率よく診断するシステムを樹立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-López C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N. Mono-allelic and bi-allelic variants in NCDN causeneurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy Am J Hum Genet. 2021 doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.015
- Salian S, Benkerroum H, Nguyen TTM, Nampoothiri S, Kinoshita T, Félix TM, Stewart F, Sisodiya SM, Murakami Y, Campeau PM. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. Hum Genet. 2021 doi: 10.1007/s00439-020-02251-2
- Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita

T, Murakami Y. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q Blood Adv. 2020 Nov 24;4(22):5755-5761.

- Lee GH, Fujita M, Nakanishi H, Miyata H, Ikawa M, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T. PGAP6, a GPI-specific phospholipase A2, has narrow substrate specificity against GPI-anchored proteins J Biol Chem. 2020 Oct 16;295(42):14501-14509.
 - Nguyen TTM, Murakami Y, Mobilio S, Niceta M, Zampino G, Philippe C, Moutton S, Zaki MS, James KN, Musaev D, Mu W, Baranano K, Nance JR, Rosenfeld JA, Braverman N, Ciolfi A, Millan F, Person RE, Bruel AL, Thauvin-Robinet C, Ververi A, DeVile C, Male A, Efthymiou S, Maroofian R, Houlden H, Maqbool S, Rahman F, Baratang NV, Rousseau J, St-Denis A, Elrick MJ, Anselm I, Rodan LH, Tartaglia M, Gleeson J, Kinoshita T, Campeau PM. Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy Am J Hum Genet. 2020 Apr 2;106(4):484-495.
 - Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC. A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder Genet. 2020; 63(4): 103822.
- ##### 2. 学会発表
- なし

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