

神経系疾患

先天性 GPI 欠損症 (IGD)

1. 概要

細胞膜上に存在するタンパク質の中には GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカー型タンパク質と呼ばれる 1 群のタンパク質があり、アルカリフォスファターゼ (ALP) 等の酵素をはじめ 150 種以上知られており、重要な働きを担っています。GPI アンカーは、これらのタンパク質の細胞膜への結合に用いられている糖脂質です。GPI アンカーが欠損するとこれらの全ての GPI アンカー型タンパク質が細胞表面に発現できなくなるので、完全欠損は生存できません。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の生合成や、修飾に必要であることがわかっています。最近これらの遺伝子の変異により活性が低下して発症する先天性 GPI 欠損症が国内外で次々と見つかっています。主な症状はてんかんと精神運動発達遅滞で、時に高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症、手指の末節骨や爪の低形成や種々の奇形などを呈します。現在までに 14 種類の先天性 GPI 欠損症、PIGM, PIGV, PIGO, PIGA, PIGY, PIGQ, PIGW, PIGL, PIGN, PIGG, PIGT, PAGP1, PGAP2, PGAP3 欠損症が見つかっています。血清の ALP 値と顆粒球のフローサイトメリー解析がスクリーニングに有効です。

2. 疫学

最近発見された疾患なので一般に周知されていないのですがこの 4 年間に国内で約 30 名、海外を含めると約 170 名が見つかっています。スクリーニングによりさらに増加すると考えられます。国内の 172 名の早期発症てんかん性脳症の患者さんからは 7 名(4%)の IGD が見つかりました。

3. 原因

GPI アンカーの生合成と修飾に関与する 27 個の遺伝子のいずれかの変異により発症する劣性遺伝の疾患です。これらの遺伝子のうち PIGA のみが X 染色体上にあり、あとの遺伝子は常染色体上にあります。したがって PIGA 欠損症は男児のみが罹患し、多くは母親から PIGA の変異を受け継いでいます。他の遺伝子の欠損症は両親からそれぞれ変異を持った遺伝子を受け継いでいます。

4. 症状

必須症状は、精神運動発達の遅れで多くはてんかんを呈し、時に高アルカリホスファターゼ血症を伴います。その他比較的頻度の高い異常として、顔貌異常(両眼解離、テント状の口)、手指・足趾の異常(末節骨の短縮、爪の欠損等)その他の奇形(肛門、直腸の異常、Hirschsprung 氏病、水腎症等)、難聴、筋緊張の低下、魚鱗癬等がみられます。

5. 合併症

6. 治療法

けいれんにビタミン B6 が著効する症例があります。これは GPI アンカー型タンパク質であるアルカリフォスファターゼ (ALP) がビタミン B6 のリン酸基を取って細胞内への取り込みを促進しますが、その発現が低下しているために細胞内の取り込みが不足することによります。したがってリン酸基のついていないピリドキシンを大量

に投与します。

7. 研究班

「先天性GPI欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立」

（研究代表者） 村上良子

（分担研究者） 井上徳光、高橋幸利