

(9) 神経系疾患分野

先天性 GPI 欠損症

1. 概要

細胞膜上に存在するタンパク質の中には GPI(Glycosylphosphatidylinositol グルコシルホスファチジルイノシトール)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ます。アルカリフォスファターゼ(ALP)等の酵素をはじめ150種以上の GPIアンカー型タンパク質が知られており、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、細胞内で前駆体タンパク質と GPI アンカーが別々に合成された後、前駆体タンパク質に GPI が付加されることによって基本構造が完成しその後様々な修飾を受けて細胞表面に運ばれます。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 アンカー型タンパク質の生合成や、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12種類の先天性 GPI 欠損症、PIGM, PIGV, PIGO, PIGA, PIGQ, PIGW, PIGL, PIGN, 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、ここ3年間に国内で約 30 名、海外を含めると約 80 名が見つかっています。今後のスクリーニングによりさらに増加すると考えられます。国内で集められた172名の早期発症のてんかん性脳症の患者さんからは7名の先天性 GPI 欠損症が見つかりました。

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

知的障害と運動発達障害、てんかんが主症状で、時に高アルカリフォスファターゼ血症を伴います。異常顔貌・手指末節骨の欠損・爪の低形成・聴力異常・腎尿路奇形、鎖肛、ヒルシュスプルング病など多臓器奇形を伴うこともあります。

5. 合併症

難治性てんかんのコントロールが予後に大きくかわります。また精神運動発達は多くの場合生後進行性に悪化します。

6. 治療法

けいれんにビタミン B6(ピリドキシン)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のリン酸基を除いて細胞内への取り込みを促進しますが、この疾患ではALPの発現が低下しているために抑制性ニューロンにおけるビタミンB6の細胞内の取り込みが不足し、補酵素としてビタミン B6を必要とする GABA 合成が阻害されることによりけいれんがおこると考えられます。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。このように今後さらに発症にかかわる GPI アンカー型タンパク質が同定されれば、その機能を補う補充療法が可能になります。また患者さんの多くは遺伝子の活性が低下している部分欠損症であることから、GPI アンカーの生合成を促進させるような試薬を検索することにより根本的な治療法の開発を目指しています。

7. 研究班

「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」に関する研究班