

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発
2. 研究開発代表者：村上良子 大阪大学微生物病研究所
3. 研究開発の成果

### 【目的】

GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカーは 150 種以上の蛋白質を細胞膜に繋ぐ糖脂質でその合成と修飾に 27 個の遺伝子が必要である。これらの遺伝子に変異があると重要な機能を担う種々の GPI アンカー型蛋白質 (GPI-AP) の細胞膜上の発現が低下し精神発達障害やてんかん、時に高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症を来す先天性 GPI 欠損症 (IGD) となる。重症例では脳の形成異常、聴覚障害等の神経症状、顔貌異常、四肢、心臓、腎・尿路系の奇形、ヒルシュスプルング氏病等の腸管異常、魚鱗癬等広範な症状を示す。本研究班ではまず効率的な診断システムを構築し、発症機序の解明と治療法の開発を目的とした。

### 【成果】

#### (1) 疾患の集積、診断ガイドラインと疾患データベースを完成させた。

政策研究事業と連携し、末梢血のフローサイトメトリーと遺伝子解析により原因不明の精神発達障害や難治性てんかん患者のスクリーニングを行った。今年度は国内から 61 例の血液検体を解析し、この 2 年間で合計 145 例のフローサイトメトリー解析を行った。その結果国内から PIGO, PIGN, PIGT, PIGA, PIGL, PIGW, PGAP3, PIGG 欠損症が見つかった。このうち PIGG については、海外症例と合わせて世界で初めて PIGG 欠損症を報告した。IGD は症状が非常に広汎なので多くの症例を集積してその特徴を詳細に観察することが重要である。患者情報の集積については大阪大学未来医療開発センターと共同して、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap を使ったデータベースが完成し、運用を始めている。現在英語版を作成中で、海外症例も含める予定である。また診療ガイドラインが完成し、日本小児神経学会のホームページに掲載している。また昨年度日本語版が完成した疾患ホームページに新たに英語版を加えて公開している。

(<http://igd.biken.osaka-u.ac.jp/>)

#### (2) 疾患マーカーの検索

血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の高値を示す症例があり、好中球のフローサイトメトリー (FACS) 解析が診断に有用であることがわかった。しかしながら IGD の症状は幅広く、多様性があるため、これだけでは臨床診断は難しい。さらには FACS 解析や遺伝子解析に至る前にベッドサイドでより正確に診断する為に新規の疾患マーカーを検索する必要がある。患者血清・尿・髄液の検査により、鋭敏な疾患マーカーを検索し候補となるマーカーが見つかったが今後解析症例を増やして検証する必要がある。

#### (3) 臨床研究の施行

難治性てんかんにビタミン B6 投与が著効する症例があるので、ビタミン B6 補充療法の臨床研究を開始した。未来医療開発部、データセンターの協力のもと患者レジストリを作成し治療効果を判定する。

#### (4) 病態解析とさらなる治療法開発のツールの作成

IGD 症例の遺伝子変異を持つ神経細胞株やマウスモデルの作製とその解析により、IGD 症例の症状を再現し病態を解析する。そのツールとなる神経細胞株とノックインマウスのラインを樹立した。これらは、治療薬剤のスクリーニング系や治療薬剤の判定のためのツールにもなると考えている。

#### 4. その他

平成 27 年 10 月、第 1 回患者会を開催した。平成 28 年 3 月、平成 27 年度班会議を開催した。