［糖鎖と感染・免疫］

2-17B GPIアンカー異常

キーワード：発作性夜間ヘモグロビン尿症、先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症、希少疾患、指定難病、抗補体医薬

現　状　GPIアンカー異常は、後天性の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）と先天性の先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症（IGD）に大別される。どちらも厚生労働省の指定難病である。PNHは古くから知られており、我が国の患者数は1,000人かそれ以上と推定される。IGDは2006年に発見され、我が国の患者数は現在までに約30人、世界で約200人である。希少疾患のエクソーム解析の普及とともに、急速に患者数が増えつつある。これらの疾患の臨床症状から、GPIアンカーの生理的意義が明らかにされることが、グライコサイエンスにおける重要な点である。

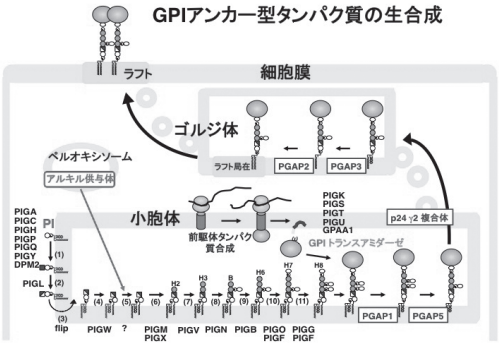

図2-17B　GPIアンカー型タンパク質の生合成には、小胞体とゴルジ体で働く25以上のタンパク質が必要である。これら生合成タンパク質の遺伝子の異常により、PNHとIGDが発症する。GPIの生合成とタンパク質への付加に働く遺伝子群をPIG genes、タンパク質への付加後の成熟過程に働く遺伝子群をPGAP genesと呼ぶ。

インパクト　PNHは補体の制御異常により、自己補体で赤血球が破壊され、また血栓が引き起こされる。抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブが実用化され、PNHの溶血と血栓に著効する。これをきっかけに、補体が関与すると思われる諸疾患にエクリズマブが研究的に用いられた結果、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）はじめ複数の疾患に効果が認められ、抗補体医学の隆盛をもたらしつつある。

基礎研究　PNHやIGDに関する研究から、150種類以上存在するGPI-アンカー型タンパク質の発現低下が引き起こす諸症状が明らかになり、個々のGPI-アンカー型タンパク質の生理的意義の解明につながる。

応用性　上記のように、抗補体医薬が多数のPNH患者に長期間安全に使用され、治療効果を示したことがきっかけになり、種々の補体阻害薬が開発され、補体の関与が考えられる多くの疾患に対する効果が研究され、抗補体医学の隆盛をもたらしつつある。

将来性　IGDは、GPI生合成に働く25以上の遺伝子に起こる突然変異が、どの遺伝子に起こり、どの程度当該遺伝子機能を低下させるかによって臨床症状のおよぶ範囲と程度が症例ごとに様々である。個別の変異に応じた適切な治療法の開発が望ましい典型的な疾患であり、研究が進展すれば、プレシジョン・メディシンの発展に貢献する。

課　題　先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症（IGD）の治療法開発が課題である。具体的には、低下しているGPIアンカー生合成を高める薬剤の開発が必要である。5年以内。

1) Freeze, H. H., H. Schachter and T. Kinoshita. Genetic disorders of glycosylation. In: Varki, A et al. eds. Essentials of Glycobiology 3rd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, (2017) Chapter 45
2) Takeda J et al. (1993) Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 73, 703-711
3) Hill A et al. (2017) Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. Nat Rev Dis Prime. 3, 17028
4) Almeida A et al. (2006) Hypomorphic promoter mutation in the mannosyltransferase-encoding PIG-M gene causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. Nat Med. 12, 846-851
5) Tanigawa J et al. (2017) Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. Hum Mutat. 38, 805-815