



Title	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties
Author(s)	谷河, 純平
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69416
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 谷河 純平			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	大園 東一
	副 査	大阪大学教授	木村 正
	副 査	大阪大学教授	高 島 成 二

論文審査の結果の要旨

本研究は、極めて希少な疾患である先天性Glycosylphosphatidylinositol (GPI) 欠損症の中の一型であるPIG0欠損症に関するものである。精神発達遅滞などを呈し診断に至っていない日本人の患者154人に対して、患者の血液検体を用いてFlow cytometryによるスクリーニングを施行し、全エクソーム解析などから、新規4家系6名の患者をPIG0欠損症と診断した。PIG0をノックアウトしたHEK293細胞を用いた機能解析などから、血清ALP値や顆粒球でのFlow cytometryの結果は診断には有用であるものの、臨床的な重症度とは相関せず、機能解析の結果が臨床的重症度と相関することを見出した。また、PIGA欠損症との比較から高ALP血症、末節骨短縮症、Hirschsprung病がPIG0欠損症に特徴的であることを見出した。以上より本研究では、PIG0欠損症の臨床像の特徴及びその遺伝子変異との関連が明らかとなった。本研究は未だ十分に解明されていない先天性GPI欠損症の病態解明にも寄与するものであり、その重要性や新規性などから申請者は博士(医学)の学位授与に値する。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	谷河 純平
論文題名 Title	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties (乳児致死型から軽度学習障害まで様々な表現型を伴うPIGO欠損症における遺伝子型と表現型の関連について)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 先天性Glycosylphosphatidylinositol (GPI) 欠損症 (IGDs) は、細胞表面に発現しているGPIアンカー型タンパク質の合成や輸送に関する遺伝子の異常によって生じ、2006年に初めて報告され、非常に多様な臨床症状を示すことが特徴である。Mabry症候群として知られる、高ALP血症を伴う精神運動発達遅滞を示す症候群もIGDsの一型である。GPIアンカー型タンパク質の生合成や輸送には少なくとも26種の遺伝子が関わっているが、IGDsは極めて稀な疾患であるため、その原因遺伝子ごとの臨床症状とその遺伝子変異の関連などは明らかなになっていない。そこで、今回我々はPIGO遺伝子異常症の新規4家系を報告するとともに、過去に報告された5家系についても併せて、遺伝子変異とその臨床症状との関係について検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 精神発達遅滞にてんかんや様々な奇形を合併し、診断がついていない日本人の患者154人に対して血液の顆粒球を用いてFlow cytometryによる解析を行い、スクリーニングを施行した。スクリーニングの結果、顆粒球表面のGPIアンカー型タンパク質であるCD16などの発現に低下を認めた患者に対して、全エクソーム解析などの遺伝子検査を行い、PIGO欠損症と診断した。また今回患者の死後に全エクソーム解析にて診断した症例を含めた新規4家系6名の患者を診断した。患者の臨床症状としては特異顔貌、末節骨短縮症、筋緊張低下などを共通して認めており、重症例でのみHirschsprung病や魚鱗癬の合併を認めた。診断には高ALP血症が有用であると報告されているが、患者の血清ALP値と臨床的重症度の間には相関を認めなかった。患者の血液を用いた顆粒球のFlow cytometryによる解析の結果も臨床的な重症度とは相関を認めなかった。次に機能解析として、既報告の変異も含め、PIGOをknock outしたHEK293細胞に野生型と患者の変異を持ったcDNAを導入し、その細胞表面のGPIアンカー型タンパク質の発現がどの程度回復するかを検討した。その結果、臨床的に重症となる患者が有する変異では、GPIアンカー型タンパク質の発現は低く、軽症となる患者の有する変異では、GPIアンカー型タンパク質の発現が高くなる傾向を認めた。また、IGDsの中でGPIアンカー型タンパク質の生合成の早期の段階に関与するPIGA欠損症と臨床症状を比較すると、高ALP血症、末節骨短縮症、Hirschsprung病がPIGO欠損症に特徴的であると考えられた。 〔総括(Conclusion)〕 PIGO欠損症は、乳児期に死亡する症例から、軽度学習障害を呈する症例まであり、従来の報告よりも臨床像が多様であることが明らかとなった。血清ALP値や顆粒球でのFlow cytometryの結果は診断には有用であるものの、臨床的な重症度とは相関せず、細胞を用いた機能解析の結果が臨床的重症度と相関を認めた。	