

2010年6月

congenital disorder of glycosylation (CDG)について

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

【病態】 congenital disorder of glycosylation (CDG 以前は Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome と呼ばれた)は、ここ 20 年ほどで概念が確立してきた新しい先天代謝異常症である。蛋白質は一定のアミノ酸に糖鎖が結合している糖蛋白質が約半数を占める。蛋白質に糖鎖を結合するためには、小胞体やゴルジ体の中で糖転移酵素など多くのステップが存在する。糖鎖分解過程の酵素の欠損はマンノシドーゼスやフコシドーゼスとして知られていたが、糖蛋白の糖鎖合成ないし修飾過程の酵素が不足して多系統の異常を生じる病態が CDG である。

糖鎖は蛋白質の機能、立体構造、安定性、抗原性、蛋白質が本来機能すべき部分へ移動するのに必要、など重要な役割を持つ。たとえば、糖鎖が不足すると、酵素蛋白であれば活性が低下したり、血液凝固因子であれば凝固因子活性が低下したりする。全身の各種糖蛋白に一度に異常が生じるため、臨床所見は多彩で多系統にわたる。多くの場合、重度の精神運動発達遅滞を認める。

ライソゾーム酵素異常症、ペルオキシソーム異常症、ミトコンドリア異常症など細胞内小器官の異常が存在するが、CDG は小胞体やゴルジ体の異常と考えることができる。

現在同定されている CDG はすべて常染色体性劣性遺伝である。ベルギーや北欧で報告が多く、I a 型を中心に 500 例以上と推測される。また、次々に新しいタイプが同定されている。

一方、CDG の病態を通じて、生体における糖鎖の重要性を知ることもできる。臨床だけでなく、CDG の研究は医学の多くの分野に影響を与える可能性がある。

CDG は発達障害の重要な原因であるが、診断技術は日本では普及していないかったため、欧米と比べるとまだ報告が少なく、未診断例が多いと考えられる。ミトコンドリア異常の診断目的で乳酸ピルビン酸を調べると同様、欧米では CDG の鑑別診断が行われている。そのような状況を踏まえ、大阪府立母子保健総合医療センター研究所代謝部門では CDG の分子診断を実施する。

【症状】 タイプ別各論で後述するように、CDG は I 型と II 型があるが、I a 型 (phosphomannomutase-2 異常症) が最も多く診断されており、これがプロトタイプである。多くのタイプで共通する症状として、乳児期筋緊張低下、体重増加不良、重度精神運動発達遅滞、特徴的顔貌がある。てんかん、内斜視など眼科異常、臀部脂肪沈着・乳頭陥没など皮膚症状、心嚢液貯留・心筋症、肝機能障害、血液凝固因子異常を認めることがある。凝固因子活性（第 X I 因子など）、Antithrombin-III（以下 ATIII）、proteinC、コリン

エステラーゼが低下していることが診断契機となることがある。CDG を疑った場合に AT III活性測定は参考にすべき検査であるが、正常でも診断を否定するものではない。

画像所見としては、MRI で大脳白質異常、小脳虫部の欠損ないし低形成を認める。原因不明の leukodystrophy、Dandy-Walker 奇形・variant や Joubert 症候群、点頭てんかんなどの難治性てんかんの中に CDG が存在する可能性がある。CDG の特徴として小脳異常は強調されているが必発ではない。胎児水腫や心筋症、免疫機能異常の例もある。ミトコンドリア異常症を疑ったが乳酸・ピルビン酸に異常がない例では CDG も念頭に置くべきである。また、症状の軽い例もみつかっており、CDG の表現型は多様性が高い。

I b は神経症状を欠き、消化管機能異常を呈する。周期性嘔吐症で発症することがある。難治性下痢、低血糖、出血傾向、蛋白喪失型胃腸症、腸管リンパ管拡張、消化管出血、肝機能障害（先天性肝線維症）、を呈する。ATIII、FactorIXが低下することがある。Mannose 補充療法が有効である。

Cutis laxa（常染色体劣性遺伝）は精神運動発達遅滞、大泉門開大、小頭症、緩い関節、皮膚弛緩、老人様の皺の多い皮膚、大脳皮質形成異常を呈する。最近、*ATP6V0A2* 遺伝子異常が報告された。この疾患は N-linked と O-linked の両方の糖鎖に異常が出現する。

【診断】CDG の診断は代表的な糖蛋白であるトランスフェリンの等電点電気泳動や質量分析で糖鎖の不足を証明することである。CDG 症候群で問題となる糖鎖は蛋白質の Asn-X-Ser の配列の Asn の部分（N-linked 糖蛋白）に結合する糖鎖である（O-linked 糖蛋白はセリンかスレオニンに結合する）。

図に示すようにトランスフェリンは 2 本のアスパラギン結合型糖鎖を持つ。1 本の糖鎖には 2 個のシアル酸（Sia）が存在し、陰性荷電を持つ。等電点電気泳動ではこの荷電の数により、tetrasialotransferrin（4 個：標準的なシアル酸の数）、trisialotransferrin（3 個）、disialotransferrin（2 個）、monosialotransferrin（1 個）asialotransferrin（0 個）のトランスフェリンが識別される。CDG 症候群 I 型では、微妙な違いはあるが、2 個や 0 個のものが増加し、4 個のものが減少している。II 型では 3 個や 1 個のものも増加している。

田中耕一氏のノーベル賞受賞で注目された質量分析は、医学の様々な分野で応用が進んでいるが、CDG 症の診断に威力を發揮する。糖鎖の不足による微妙な質量差を検出することができる。

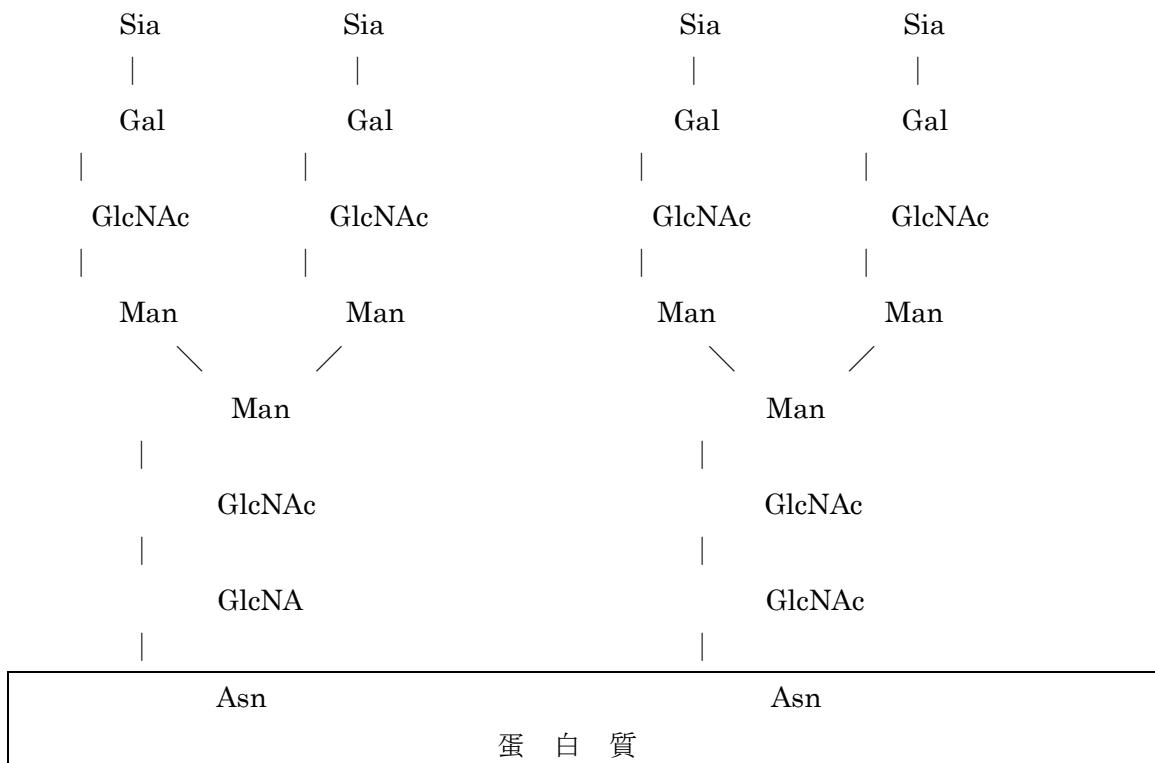
しかし、すべての CDG が診断できるわけではない。タイプによってはトランスフェリンに異常を認めないものもある。臨床的に典型例で酵素活性も低いのに、トランスフェリンに異常を認めない例も知られている。小児期に異常があつても、成人期に異常が消失した例も知られている。

【治療】I b 型では mannose 補充療法が有効であり、早期診断が望まれる。

【参考 HP】

CDG ファミリーネットワークホームページ <http://www.cdgfamily.org/cdg1.htm>

正常なトランスフェリンの糖鎖 tetrasialotransferrin



Tetrasialotransferrin



Y は糖鎖を示す

異常パターン

Disialotransferrin



Asialotransferrin



2010年6月

CDG 分子診断について

大阪府立母子保健総合医療センター研究所代謝部門では、質量分析により主な血清蛋白であるトランスフェリンの糖鎖異常を診断する CDG 分子診断を実施します。研究費で解析いたします。

検体送付について

事前に電話か、電子メールでご一報下さい。

凍結血清あるいは血漿 0.5mL 程度を冷凍宅急便で送付してください。

(最低 20 μL あれば解析可能です。)

溶血が強いと解析できません。

容器の破損には十分ご注意下さい。

過去に保存した凍結サンプルを冷凍クール便で送っていただいても可です。

(-20°C以下の保存なら長期間安定です。)

臨床所見記載用紙もお願いします。

分析・結果報告

質量分析・電気泳動により、トランスフェリン（代表的な血清蛋白）の糖鎖を解析します。

結果は 1-2 ヶ月程度でお返ししますが、急ぐ場合はその旨お伝え下さい。

確定例については、CDG のタイプ分類や遺伝子解析など発展的な病態の分析を検討しますので、新たな対応が必要になることがあります。

ただし、CDG のすべてが診断できるわけではなく、偽陰性例の可能性もあります。

従って、本解析で異常なしでも CDG を完全に否定できるわけではありません。

お問い合わせと送付先

594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

大阪府立母子保健総合医療センター研究所代謝部門

担当：角谷（かどや）あるいは和田

TEL 0725-56-1220 (内線 5207) ; FAX 0725-57-3021

臨床的なことの問い合わせは

遺伝診療科 岡本伸彦までご連絡ください

電子メール okamoto@osaka.email.ne.jp

受診される場合、遺伝診療科 岡本伸彦への紹介状をお願いします。

CDG 説明用文章

タンパク質の糖鎖異常による成長発達障害の分子診断について

人間の体を構成する基本的な成分はタンパク質です。タンパク質は20種類のアミノ酸からできていますが、体の中で正確に働くためには糖（糖鎖）が必要なものがたくさんあります。遺伝性の疾病では特定のアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わることでタンパク質の異常がおこることが多いですが、タンパク質に結合する糖鎖の異常があっても病気になります。

精神運動発達遅滞やてんかん、小脳の働きに問題がある子どもさんの中に、このような糖鎖の異常が原因になっている場合があることがわかつてきました。糖鎖は体の多くの細胞で重要ですので、神経系の症状以外にも様々な症状が出現する場合があります。腸からタンパク質が漏れる、タンパク漏出性胃腸症などの消化器系先天性疾患の原因になる場合もあります。皮膚弛緩を認める例もあります。

血液検査の際に、1mlほど余分に採血して、血液中のタンパク質を分析することで、診断することができます。

ただし、現在の分析方法で異常がみつからない場合でも、完全にこのような疾病が否定できるわけではなく、他の未知の病気が存在する可能性もあります。

結果判明まで1~2ヶ月ほどお時間をいただきますが、結果は担当の先生を通じてご報告いたします。

ご不明な点は遠慮なく、お申し出下さい。

CDG 臨床所見記載用紙

年　月　日

医療機関名

連絡先

担当医氏名

E-mail

患者 ID

生年月日

年齢 性別 男 女

患者にみられる所見を○で囲んでください。適宜、具体的記載お願いします。

- 哺乳不良
- 体重増加不良、成長障害
- 精神運動発達遅滞 軽度・中度・重度
- 筋緊張低下（フロッピーフィンファント）
- 臀部脂肪沈着、乳頭陥没などの皮膚異常
- 皮膚弛緩症、老人様の皺の多い皮膚
- 特徴的顔貌、外表奇形など
- 心疾患（心嚢液貯留、肥大型心筋症など）
- 肝機能障害
- 血液凝固因子活性低下、ProteinC、ProteinS、Antithrombin-III、コリンエステラーゼなど活性低下
- 眼科異常、内斜視、網膜色素変性、コロボーマ
- 大脳白質異常、ミエリン合成障害、敷石状皮質形成異常
- 小脳異常、小脳失調、Dandy-Walker 奇形・variant
- 点頭てんかん、その他のてんかん
- 血栓傾向（梗塞）、脳卒中様発作
- 末梢神経障害、四肢筋萎縮進行
- 骨格変形（側彎、後彎など）
- 消化管機能異常（難治性下痢、蛋白喪失型胃腸症、腸管リンパ管拡張、消化管出血）

その他自由記載