

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

疾患概要

グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）は糖脂質の一つであり、蛋白を細胞膜に結合させる役割を担っている。このようなGPIを介して細胞膜表面に係留される蛋白のグループはGPIアンカー型蛋白（GPI-AP）とよばれる。哺乳類においては現在までに150種以上のGPI-APが知られており、酵素や受容体、接着因子、補体制御因子など個体発生や神経発達、免疫機能、受精など非常に重要な働きを担っている。

図18-1に示すように、GPI-APは、細胞内の小胞体（ER）で蛋白部分とGPI部分が別々に合成される。GPI付加シグナルをもった前駆蛋白質が、GPIトランスアミダーゼ（GPIT）酵素複合体に認識されてシグナルが除去され、GPIが付加される（図18-1；吹き出し）。

ここまでの生合成のステップにかかわる遺伝子群をPIG遺伝子とよび、アルファベットでPIG-Aから-Zまである。蛋白の付加後もERとGolgi体で様々な修飾を受けて、細胞膜表面のラフトとよばれるコレステロールに富む領域に運ばれる。この修飾にかかわる遺伝子群をPGAP遺伝子とよび、PGAP1から6まである¹⁾。

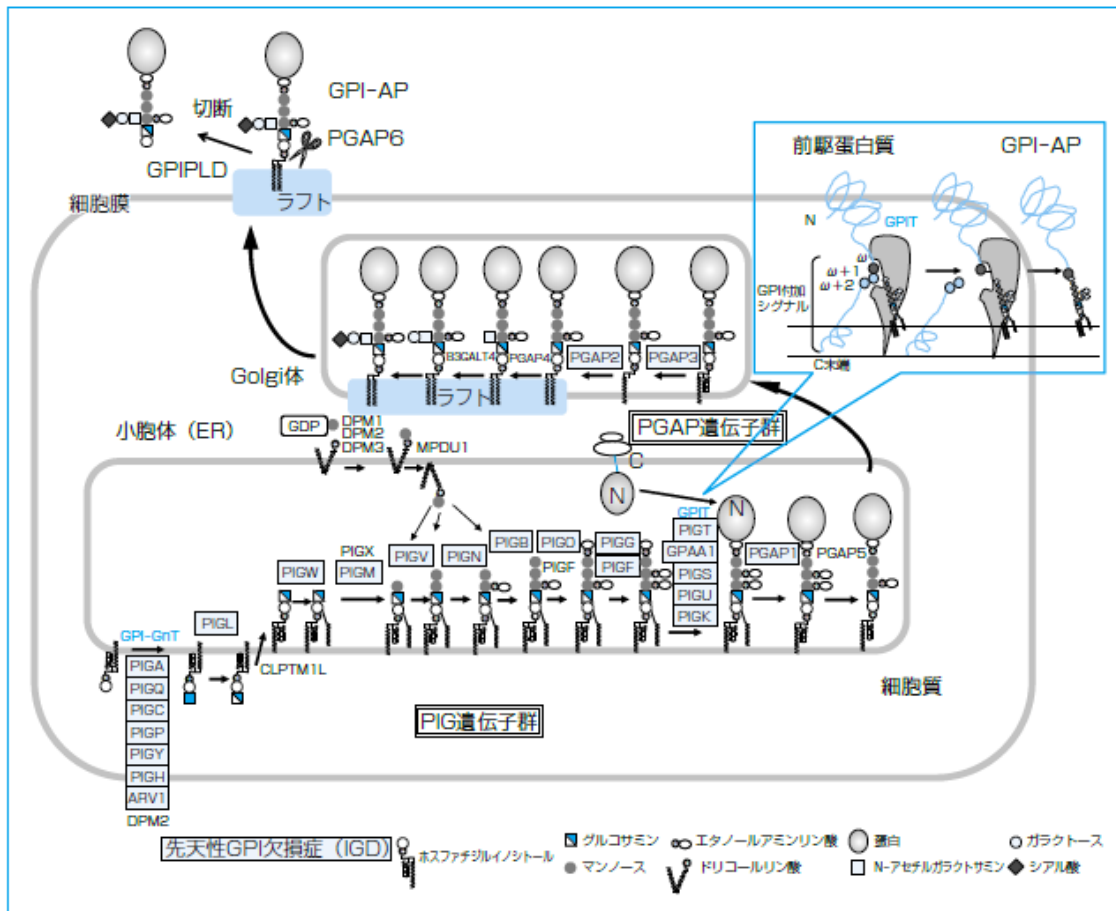
これらに、最近同定されたCLPTM1LとARV1を加えた30個の遺伝子のいずれかに変異が起こって発症する疾患を先天性GPI欠損症（IGD）とよび、多くが常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）疾患である。このうち、PIGAのみがX染色体上の遺伝子で、X連鎖性潜性遺伝（劣性遺伝）性を示す。GPI生合成が完全欠損すると、胎生致死となるため、患者の多くは活性が低下する部分欠損症である²⁾。したがって、量的にGPIが限られているため、GPI付加シグナルの強い前駆蛋白質は優先的にGPIが付加され、弱い前駆蛋白質は付加されずに発現が低下する。こうして患者では多くのGPI-APの発現が様々な程度に低下している。

2023年現在、30個の遺伝子のうち24個の遺伝子変異によるIGDが報告されている（表18-1）3-37）。IGDは2010年以降になって次々と見つかった疾患で、この13年間に国内で約60例、海外を含めて約600例の患者が見つかり、以前から知られていたてんかん、知的障害、高アルカリホスファターゼ（ALP）血症を呈するMabry病がIGDであることが明らかになった。さらに、横隔膜ヘルニアに手指・足趾の末節骨や爪の欠損を伴うFryns症候群が、PIGN、PIGV、PIGO、PIGW欠損症の最重症例とオーバーラップすることがわかってきた。また、難聴、手指骨の異常、知的障害、けいれんをきたすDOORS症候群と診断された症例のなかにもIGDが見つかり、2017年度より指定難病（320）、2018年度より小児慢性特定疾病（28）に認定されている。

注）前記のように、現在使われている病名が複数ある。IGDは先天性糖鎖異常症（CDG）の1病型で、CDGでは「遺伝子名-CDG」で病名を表す。われわれはIGDをそのうちの1カテゴリーとして遺伝子名-IGD（例：PIGA-IGD）とすることを提唱している。

IGDは、狭義にはGPIの生合成、蛋白への付加および修飾に関係する上記の遺伝子の変異により、それらがコードする蛋白の発現や活性の低下が起こり、細胞表面のGPI-APの発現低下や構造異常をきたすことにより発症する遺伝性の疾患である。広義には前記の遺伝子以外で、GPI-APの輸送や、発現に関係する遺伝子などの変異により、二次的に細胞表面のGPI-APの発現低下や輸送の異常が起こる遺伝疾患も含める。

生合成経路については、図18-1を参照。



GPI アンカー型蛋白（GPI-AP）の生合成と輸送

GPI アンカー型蛋白（GPI-AP）は、小胞体（ER）でグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）と前駆蛋白が別々に合成される。最初のステップはGPI-GlcNAc トランスフェラーゼ複合体（GPI-GnT）によってホスファチジルイノシトール（PI）にN-アセチルグルコサミンが付加される。最近同定されたCLPTM1L はグルコサミンPI をER の細胞質側から内腔にフリップさせるスクランブラーゼである。GPI が完成すると、GPI トランスアミダーゼ複合体（GPIT）が前駆蛋白のC 末端のGPI 付加シグナルを認識して ω サイトのアミノ酸のC 末端で切断しGPI のエタノールアミンリン酸のアミノ基を介してGPI を付加する（右上部の吹き出し部分参照）。その後もER ではイノシトールのアシル基がPGAP1 によって、2 番目のマンノースの側鎖であるエタノールアミンリン酸がPGAP5 によって除かれる。これらの修飾はER からGolgi 体への効率的な輸送に必要である。Golgi 体ではPGAP3 が脂肪酸のsn-2 の不飽和脂肪酸を除去した後、PGAP2 が関与する反応で飽和脂肪酸（多くはステアリン酸）が付加される。これによりGPI-AP がラフトとよばれるコレステロールに富んだドメインに局在できるようになる。

〔先天性 GPI 欠損症 HP : <http://igd.biken.osaka-u.ac.jp> より転載〕

報告されている先天性 GPI 欠損症 (IGD)

生成ステップ	遺伝子	MIM	別名	ALP	共通症状以外の特徴的な症状	文献
1 GPI-GlcNAc 転移酵素複合体 (GPI-GnT)	<i>PIGA</i>	GPIBD4	MCAHS2	↗ (一部)	早発性てんかん性脳症, 魚鱗癬様皮膚症, 歯の異常, 鉄代謝異常, 脂質異常, 内臓奇形はまれ	3, 4, 5
	<i>PIGC</i>	GPIBD16		→		6
	<i>PIGH</i>	GPIBD17		→		7
	<i>PIGP</i>	GPIBD14		→	早発性てんかん性脳症	8
	<i>PIGQ</i>	GPIBD19		↗ (一部)	早発性てんかん性脳症, 心奇形, 水腎症	9
	<i>PIGY</i>	GPIBD12	HPMRS6	↗	長管骨の短縮	10
	<i>ARV1</i>	GPIBD23		→	早発性てんかん性脳症, 内臓奇形はまれ	11, 12
2	<i>PIGL</i>	GPIBD5	CHIME 症候群	↑ (一部)	ぶどう膜欠損 (眼の異常), 心奇形魚鱗癬様皮膚症	13, 14
4	<i>PIGW</i>	GPIBD11	HPMRS5	↑↑	早発性てんかん性脳症, 横隔膜ヘルニア (Fryns 症候群) Dandy-Walker syndrome	15
5	<i>PIGM</i>	GPIBD1		→	門脈血栓症, 知的障害なし, てんかん (報告例はプロモーターの異常)	16, 17
6	<i>PIGV</i>	GPIBD2	HPMRS1	↑↑	横隔膜ヘルニア (Fryns 症候群)	18
7	<i>PIGN</i>	GPIBD3	MCAHS1	→	横隔膜ヘルニア (Fryns 症候群), 進行性小脳萎縮, DOORS 症候群, ミトコンドリア異常	19, 20, 21
8	<i>PIGB</i>	GPIBD20		↑	DOORS 症候群 (重症例)	22
9	<i>PIGO</i>	GPIBD6	HPMRS2	↑↑	横隔膜ヘルニア (Fryns 症候群), 他の内臓奇形, 魚鱗癬様皮膚症	23, 24
10	<i>PIGF</i>	GPIBD24		→	DOORS 症候群	25
11	<i>PIGG</i>	GPIBD13		→	完全欠損でも生存可, 内臓奇形はまれ, 自閉症, ミトコンドリア異常	26, 27
GPI トランスアミダーゼ複合体 (GPIT)	<i>PIGK</i>	GPIBD22		↓ (一部)	歯の異常, 進行性小脳萎縮	28
	<i>PIGS</i>	GPIBD18		↘ (一部)	早発性てんかん性脳症, 皮質盲, DOORS 症候群	29
	<i>PIGT</i>	GPIBD7	MCAHS3	↓ (一部)	歯の異常, 骨粗鬆症, 皮質盲, 小脳萎縮	30, 31
	<i>PIGU</i>	GPIBD21		→	進行性小脳萎縮, 皮質盲	32
	<i>GPAA1</i>	GPIBD15		→	骨粗鬆症, 進行性小脳萎縮	33
12	<i>PGAP1</i>	GPIBD9		→	遺伝性痙性麻痺	34

14	PGAP3	GPIBD10	HPMRS4	↑↑	睡眠障害, 内臓奇形はまれ	35
15	PGAP2	GPIBD8	HPMRS3	↑↑	小頭症, 内臓奇形, ミトコンドリア異常	36, 37

ALP：アルカリホスファターゼ, GPIBD：GPI biosynthesis defect, MCAHS：multiple congenital anomalies hypotonia seizures syndrome, HPMR：hyperphosphatasia mental retardation (Mabry 病と同義語), CHIME：coloboma heart defect ichthyosiform dermatosis mental retardation and ear anomalies, DOORS：deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, mental retardation, and seizures, Fryns 症候群：横隔膜ヘルニア, 手指の異常, 顔貌異常, その他の奇形

診断の基準

1 臨床病型

① GPI-AP の発現低下を伴う型（フローサイトメトリー解析で顆粒球におけるCD16 の発現低下を伴うIGD*1）

GPI-AP の発現低下に起因する共通の症状（精神運動発達の遅れ, けいれん, 異常顔貌, 手指骨の異常, 難聴, 視力異常, Hirschsprung 病や腎奇形などの多臓器奇形）を示す。

(1) 高ALP 血症を伴うIGD

▶ PIGW*2, PIGV*2, PIGB*2, PIGO*2, PGAP2*3欠損症など

(2) 正常ALP 値のIGD

▶ PIGA, PIGC, PIGH, PIGP, PIGQ, PIGY, PIGL, PIGM, PIGN, PIGF, ARV1*4欠損症など

(3) 低ALP 血症を伴うIGD

▶ PIGT*5, PIGS*5, PIGK*5欠損症など

注) *1：軽症では顆粒球上のCD16 の低下を示さない症例もある。

*2：生合成後期ステップの遺伝子欠損症では, ER にて前駆蛋白がプロセスされた後, GPI に付加されずに分泌蛋白として放出されるので, 高ALP 血症をきたす³⁸⁾。

*3：PGAP2 欠損症では, GPI の脂質リモデリング異常のため, リゾ体（脂質部分の脂肪酸の一方が外れた一本鎖のリン脂質）で発現し, 膜との結合が弱く, 細胞表面から遊離されるので, 膜上のGPI-AP の発現が減るとともに高ALP 血症をきたす。

*4：ARV1 欠損症ではfibroblast においてGPI-AP の低下が報告されているが, 末梢血については不明である。

*5：PIGT 欠損症などGPIT 欠損症では, ERにて前駆蛋白がプロセスされないため, そのまま壊されて, 分泌されず膜表面の発現も低下する。重症例では骨の形成不全を示す。

② GPI-AP の発現低下を伴わない型〔フローサイトメトリー解析で顆粒球におけるCD16（GPI-AP）の発現低下を伴わないIGD〕

発現量は正常であるが, GPI の構造の異常により症状をきたす。

(1) 高ALP 血症を伴うIGD

▶ PGAP3*6欠損症など

(2) 正常ALP 値のIGD

▶ PGAP1*7, PIGG*8欠損症など

注) *6：PGAP3 欠損症では, GPI の脂質リモデリング異常のため, 細胞表面のラフトとよばれる特殊なドメインに局在できない。

*7：PGAP1 欠損症では、イノシトールのアシル基が除去されず、3本の脂質で細胞表面に発現するので、リパーゼなどに抵抗性になり、生理的な切断が起こらないと考えられる。

*8：PIGG は2つ目のマンノースにエタノールアミンリン酸（Eth-P）を付加する酵素で、CD73などの蛋白質は好んでこの2番目のEth-Pを介してGPIが付加される。PIGG 欠損症ではこのような特定のGPI-APの発現低下によって発症すると考えられる³⁹⁾。

2 主要症状および臨床所見

① 主症状

原因不明の知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、てんかんを伴い、時に家族性にみられる。

② その他の頻度の高い症状

- ・ 新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ・ 顔貌異常：両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂・テント状の口、口唇口蓋裂、耳介の形態異常
- ・ 手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成
- ・ その他の奇形：肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症、心奇形、横隔膜ヘルニアなど
- ・ 難聴、眼・視力の異常
- ・ 皮膚の異常：魚鱗癬など
- ・ 筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮

参考となる検査所見

- ・ 高ALP血症（年齢別正常値の上限を超える）*
- ・ CEA 高値*¹*
- ・ 手指・足趾のX線写真で末節骨欠損*

注）*¹：CEA（carcinoembryonic antigen）はGDI-APでALPと同じ機序で遊離されると考えている。

- ・ 聴性脳幹反応（ABR）の異常*
- ・ 脳MRIの拡散強調画像（DWI）にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延*

診断の根拠となる特殊検査

（1）多くは末梢血顆粒球のフローサイトメトリー解析によりCD16の発現低下を示す**（2023年9月時点、保険収載申請中）。

（2）遺伝学的検査**（2022年4月より保険収載）

▶ GPI-APの生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子（PIGA, PIGY, PIGQ, PIGH, PIGC, PIGP, PIGL, PIGW, PIGM, PIGX, PIGV, PIGN, PIGB, PIGO, PIGF, PIGG, PIGZ, PIGK, PIGT, PIGS, GPAA1, PIGU, PGAP1, PGAP2, PGAP3, PGAP5, PGAP6, CLPTM1L, ARV1など）のいずれかに病的変異を認める。

鑑別診断

IGDが原因でない大田原症候群、West症候群、Lennox-Gastaut症候群のような重度のてんかんの症例、てんかん、筋緊張低下と知的障害、内臓奇形のうち、複数を合併する症例。

診断基準

指定難病はDefinite（確定）、Probable（疑診）を対象とする。

1 症状

① 主症状

周産期異常を伴わない知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、てんかんを伴い、時に家族歴を認める。

② その他の頻度の高い症状

- ・ 新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ・ 顔貌異常：両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂・テント状の口、口唇口蓋裂、耳介の形態異常
- ・ 手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成
- ・ その他の奇形：肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症、心奇形など
- ・ 難聴、眼・視力の異常
- ・ 皮膚の異常：魚鱗癬など
- ・ 筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
- ・ 高ALP 血症

2 検査所見

(1) 多くはフローサイトメーターを用いた末梢血顆粒球解析により、CD16 の発現低下を示す* *（保険収載申請中）。

(2) 以下の検査所見がみられることがある。

- ・ 高ALP 血症（年齢別正常値の上限を超える）*
- ・ 手指・足趾のX 線写真で末節骨欠損*
- ・ ABR の異常*
- ・ 脳MRI のDWI にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘の遅延*

3 遺伝学的検査* *（2022 年4 月より保険収載）

GPI-AP の生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子（PIGA, PIGY, PIGQ, PIGH, PIGC, PIGP, PIGL, PIGW, PIGM, PIGX, PIGV, PIGN, PIGB, PIGO, PIGF, PIGG, PIGZ, PIGK, PIGT, PIGS, GPAA1, PIGU, PGAP1, PGAP2, PGAP3, PGAP5, PGAP6, CLPTM1 L, ARV1 など）のいずれかに病的変異を認める。

4 鑑別診断

IGD が原因でない大田原症候群、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群のような重度のてんかんの症例、てんかん、筋緊張低下と知的障害、内臓奇形のうち、複数を合併する症例。

5 診断のカテゴリー

① 確定診断（Definite）

- ・ 1 症状の①主症状+2 検査所見の（1）+ 3 遺伝学的検査を満たすもの
- ・ 2 検査所見の（1）を満たさないが、1 症状の①主症状+ 1 症状の②その他の頻度の高い症状のうち1 項目以上+
- 3 遺伝学的検査を満たすもの*8。

② 疑診（Probable）

- ・ 1 症状の①主症状+2 検査所見の（1）を満たすもの

注）*8：軽症例や病型によっては（PGAP1, PGAP3, PIGG 欠損症など）、2 検査所見の

（1）を満たさないものがあるので、1 症状の①主症状に加え、1 症状の②その他の頻度の高い症状のうち1 項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。いずれの病型も確定診断のために遺伝子解析が必須である。

重症度分類

Barthel Index が85 点（%）以下を重症とする。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

本疾患は、通常は慢性に経過する。しかし、国内で診断のついた52 例のうち、3 例がけいれん重積を機に死亡している。ビタミンB₁、B₂、B₆、葉酸の細胞内への取り込みには、GPI-AP がかわっており、これらのビタミンは、それぞれ細胞内のエネルギー代謝や神経伝達物質の合成、DNA 合成、アミノ酸合成といった、幅広い反応系の補酵素である。

まだ症例数が少なくエビデンスはないがGPI 欠損が、こうした代謝経路の脆弱性を生じて、けいれん重積や急性脳症といった急激な悪化を引き起こす可能性は否定できない。急性増悪時に、前記のビタミン類の補充が有効な可能性もある。

慢性期の管理

1 治療

① ビタミンB₆（ピリドキシン）投与（保険未収載）

てんかんを合併している症例では、通常の抗てんかん薬や治療では難治に経過することが多い。しかし、ビタミンB₆（ピリドキシン）の投与がてんかん発作に著効する症例が報告されている²³⁾。

注意すべきは、ビタミンB₆製剤の選択である。ピリドキサルリン酸は、GPI-AP であるALP を介して細胞内に取り込まれるため、IGD では細胞内への取り込みが低下し、無効であると考えられる。一方、ピリドキシンは前述のALP を介さずに細胞内に取り込まれるために有効と考えられる。商品名：ビタミンB₆散10%「マルイシ」（丸石製薬株式会社）、ビタミンB₆錠30 mg「F」（富士製薬工業株式会社）投与量：ピリドキシン10～15 mg/kg/日分3 で投与を開始。副作用などを確認した後に20～30mg/kg/日分3 まで増量（体重が30 kg 以上の症例では、最大投与量は、1 日あたり700～1,000 mg としている）。

mini column 3 GPI アンカー型蛋白（GPI-AP）の欠損と病態

GPI アンカー型蛋白（GPI-AP）であるアルカリホスファターゼ（ALP）は、細胞表面でビタミンB₆の一つピリドキサルリン酸を脱リン酸化して細胞内に取り込める形のピリドキサルにし、細胞内に入ったピリドキサルは再びリン酸化されてピリドキサルリン酸となり、抑制性ニューロンにおいてγ-アミノ酪酸（GABA）合成酵素の補酵素として働く。細胞膜上のALP の発現が低下すると、細胞内のピリドキサルリン酸が不足し、GABA 合成が抑制され、けいれん発作が誘発されることが考えられる。

ビタミンB₆はGABA 合成だけでなく様々なアミノ酸代謝にかかわっているため、ビタミンB₆欠乏による代謝異常が起こる可能性がある。また、ビタミンB₁、B₂の吸収や細胞内への取り込みにもALP がかわっているため、細胞内ビタミンの欠乏が病態にかかわっている可能性がある。

mini column 4 PIGG 欠損症と Emm 抗原

正常赤血球に高頻度に発現するEmm 抗原という血液型抗原が知られており、その抗体所有者に誤って輸血し溶血を起こした例が国内でも報告されている。最近その抗体所有者がPIGG の完全欠損の患者であることが判明し、Emm 抗原が2 つ目のマンノースにEthN-P が付いたフリーGPI（タンパク質が付加されていないGPI）であることが明らかになった。つまり、PIGG の完全欠損症ではこの構造がないので、自然抗体を生じていた。輸血の際には注意が必要である。

参考文献

Duval R, et al. : Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. Blood 2021 ; 137 : 3660-3669.

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価

患者の臨床像は、重度心身障害から軽度の知的障害のみで日常生活動作（ADL）は自立している症例まで、非常に多彩であるため、臨床像に応じて診療する。特異的な食事療法はないため、栄養学的評価も特別なものは不要である。重度心身障害で、経管栄養を行っている場合には、身長や体重を定期的に測定し、各種栄養指標やビタミン・微量元素などを適宜、測定する。

2 神経学的評価

重度心身障害の場合には、呼吸、循環、嚥下機能、胃食道逆流、便秘、栄養、排尿機能、てんかん、筋緊張、側彎・脱臼、皮膚など、一般的な重症心身障害児・者としての評価を行い、対症的治療を行う。必要があれば、脳波や画像検査も行う。

成人期の課題

1 食事療法を含めた治療の継続

特別な食事療法や根治療法は存在しない。ビタミンB₆については、成人後の有効性や必要性の検討はなされていない。

2 飲酒

飲酒の影響は未確認である。

3 運動

運動可能な軽症例において、運動を制限する理由はない。

4 妊娠・出産

妊娠・出産を経た症例の報告はないため、留意事項は不明である。

5 医療費の問題

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については、難病制度に即した医療費助成制度が適応される。

6 その他

成人後の健康管理については、症例経験が少なく、不明である。

文献

- 1) Kinoshita T : Biosynthesis and biology of mammalian GPI-anchored proteins Open Biol 2020 ; 10 : 190290.
- 2) Murakami Y, et al. : Inherited GPI deficiencies : a new disease with intellectual disability and epilepsy. No To Hattatsu 2015 ; 47 : 5-13.
- 3) Kato M, et al. : PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. Neurology 2014 ; 82 : 1587-1596.
- 4) Swoboda KJ, et al. : A novel germline PIGA mutation in Ferro-Cerebro-Cutaneous syndrome : a neurodegenerative X-linked epileptic encephalopathy with systemic iron-overload 2014. Am J Med Genet A 2014 ; 164A : 17-28.

- 5) Tarailo-Graovac M, et al. : The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency Orphanet J Rare Dis 2015 ; 10 : 23.
- 6) Edvardson S, et al. : Mutations in the phosphatidylinositol glycan C (PIGC) gene are associated with epilepsy and intellectual disability. J Med Genet 2017 ; 54 : 196–201.
- 7) Pagnamenta AT, et al. : A homozygous variant disrupting the PIGH start-codon is associated with developmental delay, epilepsy, and microcephaly. Hum Mutat 2018 ; 39 : 822–826.
- 8) Johnstone DL, et al. : Compound heterozygous mutations in the gene PIGP are associated with early infantile epileptic encephalopathy. Hum Mol Genet 2017 ; 26 : 1706–1715.
- 9) Johnstone DL, et al. : Early infantile epileptic encephalopathy due to biallelic pathogenic variants in PIGQ : Report of seven new subjects and review of the literature J Inher Metab Dis 2020 ; 43 : 1321–1332.
- 10) Ilkovski B, et al. : Mutations in PIGY : expanding the phenotype of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiencies. Hum Mol Genet 2015 ; 24 : 6146–6159.
- 11) Salian S, et al. : Epileptic encephalopathy caused by ARV1 deficiency : Refinement of the genotype–phenotype spectrum and functional impact on GPI-anchored proteins Clin Genet 2021 ; 100 : 607–614.
- 12) Liu Y, et al. : Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulated GPI biosynthesis with ARV1. J Cell Biol. 2023 ; 222 : e202208159.
- 13) Fujiwara I, et al. : Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. Am J Med Genet A 2015 ; 167A : 777–785.
- 14) Ng BG, et al. : Mutations in the glycosylphosphatidylinositol gene PIGL cause CHIME syndrome Am J Hum Genet 2012 ; 90 : 685–688.
- 15) Chiyonobu T, et al. : Glycosylphosphatidylinositol (I GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGW is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. J Med Genet 2014 ; 51 : 203–207.
- 16) Almeida AM, et al. : Targeted therapy for inherited GPI deficiency. N Engl J Med 2007 ; 356 : 1641–1647.
- 17) Almeida A, et al. : Hypomorphic promoter mutation in *PIGM* causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. Nat Med 2006 ; 12 : 846–851.
- 18) Krawitz PM, et al. : Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. Nat Genet 2010 ; 42 : 827–829.
- 19) Maydan G, et al. : Multiple congenital anomalies–hypotonia–seizures syndrome is caused by a mutation in PIGN. J Med Genet 2011 ; 48 : 383–389.
- 20) Nakagawa T, et al. : A novel *PIGN* mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. Am J Med Genet A 2015 ; 170A : 183–188.
- 21) Ohba C, et al. : PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. Neurogenetics 2014 ; 15 : 85–92.
- 22) Murakami Y, et al. : Mutations in *PIGB* cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases. Am J Hum Genet 2019 ; 105 : 384–394.
- 23) Tanigawa J, et al. : Phenotype–genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. Hum Mutat 2017 ; 38 : 805–815.
- 24) Kuki I, et al. : Case report with vitamin B6 responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. Neurology 2013 ; 81 : 1467–1469.
- 25) Salian S, et al. : PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. Hum Genet 2021 ; 140 : 879–884.
- 26) Tremblay-Laganière C, et al. : PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. Genet Med 2021 ; 23 : 1873–1881.

- 27) Makrythanasis P, et al. : Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 615–626.
- 28) Nguyen TTM, et al. : Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy. *Am J Hum Genet* 2020 ; 106 : 484–495.
- 29) Nguyen TTM, et al. : Mutations in PIGS encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2018 ; 103 : 602–611.
- 30) Nakashima M, et al. : Novel compound heterozygous PIGT mutations caused multiple congenital anomalies–hypotonia–seizures syndrome 3. *Neurogenetics* 2014 ; 15 : 193–200.
- 31) Kvarnung M, et al. : A novel intellectual disability syndrome caused by GPI anchor deficiency due to homozygous mutations in PIGT. *J Med Genet* 2013 ; 50 : 521–528.
- 32) Knaus A, et al. : Mutations in *PIGU* impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain anomalies. *Am J Hum Genet* 2019 ; 105 : 395–402.
- 33) Nguyen TTM, et al. : Mutations in GPAA1, Encoding a GPI Transamidase Complex Protein, Cause Developmental Delay, Epilepsy, Cerebellar Atrophy, and Osteopenia. *Am J Hum Genet* 2017 ; 101 : 856–865.
- 34) Murakami Y, et al. : Null mutation in PGAP1 impairs GPI–anchor maturation in patients with intellectual disability and encephalopathy. *PLoS Genet* 2014 ; 10 : e1004320.
- 35) Howard MF, et al. : Mutations in PGAP3 impair GPI–anchor maturation causing a new subtype of hyperphosphatasia with intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2014 ; 94 : 278–287.
- 36) Krawitz PM, et al. : *PGAP2* mutations, affecting the GPI–anchor–synthesis–pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 584–589.
- 37) Hansen L, et al. : Hypomorphic mutations in *PGAP2*, encoding a GPI–anchor–remodeling protein, cause autosomal–recessive intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 575–583.
- 38) Murakami Y, et al. : Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 6318–6325.
- 39) Ishida, et al. : Ethanolamine–phosphate on the second mannose is a preferential bridge for some GPI–anchored proteins. *EMBO Rep.* 2022 ; 23 : e54352.