

2024 年 8 月改訂

## 先天性グリコシル化異常症:

# Congenital Disorders of Glycosylation (CDG)

## 診断サポートについて

内容は適宜更新しています。ご意見やお気づきの点があれば、下記までお知らせください。詳細は引用文献を各自でご参照ください。先天性グリコシル化異常症は大阪大学微生物病研究所糖鎖免疫学と研究で連携しています。

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター  
遺伝診療科・研究所分子遺伝・内分泌代謝研究部門 岡本伸彦  
594-1101 大阪府和泉市室堂町 840  
電話 0725-56-1220  
E-mail: genetics@wch.opho.jp

## 内容目次

- P5 CDG 分子診断サポートについて 担当医の先生方へ
- P6 先天性グリコシル化異常症 (CDG) 患者説明用文書
- P7 CDG 臨床所見記載用紙
- P8 先天性グリコシル化異常症 総論
- P13 先天性グリコシル化異常症 診断基準
- P20 CDG 疾患各論 CDG I 型
- P87 CDG 疾患各論 CDG II 型
- P118 その他の CDG (順不同)

## CDG 診断サポートと CDG 解説

### CDG I 型

	新名称	旧名称	MIM number
1)	PMM2-CDG	CDG1A	(MIM #212065)
2)	MPI-CDG	CDG1B	(MIM #602579)
3)	ALG6-CDG	CDG I C	(MIM #603147)
4)	ALG3-CDG	CDG I D	(MIM #601110)
5)	DPM1-CDG	CDG I E	(MIM #608799)
6)	MPDU1-CDG	CDG I F	(MIM #609180)
7)	ALG12-CDG	CDG I G	(MIM #607143)
8)	ALG8-CDG	CDG I H	(MIM #608104)
9)	ALG2-CDG	CDG I I	(MIM #607906)
1 0)	DPAGT1-CDG	CDG I J	(MIM #608093)
1 1)	ALG1-CDG	CDG I K	(MIM #608540)
1 2)	ALG9-CDG	CDG I L	(MIM #608776)
1 3)	DOLK-CDG	CDG I M	(MIM #610768)
1 4)	RFT1-CDG	CDG I N	(MIM #612015)
1 5)	DPM3-CDG	CDG I O	(MIM #612937)
1 6)	ALG11-CDG	CDG I P	(MIM #613661)
1 7)	SRD5A3-CDG	CDG I Q	(MIM #612379)
1 8)	DDOST-CDG	CDG I R	(MIM #614507)
1 9)	ALG13-CDG	CDG I S	(MIM #300776)
2 0)	PGM1-CDG	CDG I T	(MIM #614921)
2 1)	DPM2-CDG	CDG I U	(MIM #615042)
2 2)	NGLY1-CDDG	CDG I V	(MIM #615273)
2 3)	STT3A-CDG	CDG I W	(MIM #615596)
2 4)	STT3B-CDG	CDG I X	(MIM #212066)
2 5)	TUSC3-CDG		(MIM #611093)
2 6)	MAGT1-CDG	CDG1CC	(MIM #301031)
2 7)	SSR 4 -CDG	CDG I Y	(MIM #300934)
2 8)	CCR3-CDG		
2 9)	CAD-CDG	CDG I Z	(MIM #616457)
3 0)	NUS1-CDG	CDG1AA	(MIM #617082)
3 1)	DHDDS-CDG	CDG1BB	(MIM #613861)
3 2)	ALG14-CDG		(MIM #616227, #619031, #619036)

CDG II型

1)	MGAT2-CDG	CDG II A	(MIM #212066)
2)	MOGS-CDG	CDG II B	(MIM #606056)
3)	SLC35C1-CDG	CDG II C	(MIM #266265)
4)	B4GALT1-CDG	CDG II D	(MIM #607091)
5)	COG7-CDG	CDG II E	(MIM #608779)
6)	SLC35A1-CDG	CDG II F	(MIM #603585)
7)	COG1-CDG	CDG II G	(MIM #611209)
8)	COG8-CDG	CDG II H	(MIM #611182)
9)	COG5-CDG	CDG II I	(MIM #613612)
1 0)	COG4-CDG	CDG II J	(MIM #613489)
1 1)	TMEM165-CDG	CDG II K	(MIM #614727)
1 2)	COG6-CDG	CDG II L	(MIM #614576)
1 3)	SLC35A2-CDG	CDG II M	(MIM #300896)
1 4)	SLC39A8-CDG	CDG II N	(MIM #616721)
1 5)	CCDC115-CDG	CDG II O	(MIM #616828)
1 6)	TMEM199-CDG	CDG II P	(MIM #616829)
1 7)	COG2-CDG	CDG II Q	(MIM #617395)
1 8)	ATP6AP2-CDG	CDG II R	(MIM # 301045)
1 9)	ATP6AP1-CDG	CDG II S	(MIM # 300972)
2 0)	GALNT2-CDG	CDG II T	(MIM # 618885)

## CDG 診断サポートと CDG 解説

その他の CDG (順不同)

- |      |                                |                                 |
|------|--------------------------------|---------------------------------|
| 1)   | ATP6V0A2-CDG ARCL2             | (MIM #219200)                   |
| 2)   | ATP6V1A-CDG                    | (MIM #617403)                   |
| 3)   | ST3GAL3                        | (MIM #611090,#615006)           |
| 4)   | MAN1B1-CDG                     | (MIM #614202)                   |
| 5)   | PGM3-CDG                       | (MIM #615816)                   |
| 6)   | GMPPA-CDG                      | (MIM #615510)                   |
| 7)   | GMPPB-CDG                      | (MIM #615350, #615351, #615352) |
| 8)   | SLC10A7-CDG                    | (MIM # 618363)                  |
| 9)   | XYLT1-CDG                      | (MIM #615777)                   |
| 1 0) | CSGALNACT1-CDG                 | (MIM #618870)                   |
| 1 1) | SLC37A4-CDG                    | (MIM #232220)                   |
| 1 2) | FUT8-CDGF1                     | (MIM #618005)                   |
| 1 3) | FCSK-CDGF2                     | (MIM # 618324)                  |
| 1 4) | OGT-CDG                        | (MIM # 300997)                  |
| 1 5) | SLC35A3-CDG                    | (MIM # 615553)                  |
| 1 6) | GFPT1-CDG                      | (MIM #610542)                   |
| 1 7) | GNE-CDG                        | (MIM #605820, #269921)          |
| 1 8) | B4GALT7-CDG                    | (MIM # 130070)                  |
| 1 9) | NANS-CDG                       | (MIM#605202)                    |
| 2 0) | EXTL3-CDG                      | (MIM#617425)                    |
| 2 1) | GFUS-CDG                       |                                 |
| 2 2) | POFUT1-CDG                     | (MIM # 615327)                  |
| 2 3) | MAN2C1-CDDG                    | (MIM # 619775)                  |
| 2 4) | MAN2B2-CDG                     |                                 |
| 2 5) | EXT 1 -CDG                     | (MIM # 133700)                  |
| 2 6) | EXT 2 -CDG                     | (MIM # 133701)                  |
| 2 7) | GALNT3-CDG                     | (MIM#211900)                    |
| 2 8) | VPS13B-CDG                     | (MIM#216550)                    |
| 2 9) | O-mannosylglycan abnormalities |                                 |

2023 年 8 月

## 先天性グリコシル化異常症 (CDG) 分子診断について

### 担当医の先生方へ

大阪母子医療センター研究所分子遺伝病研究部門では、先天性グリコシル化異常症 (CDG) 分子診断を実施します。研究費で解析いたします。大阪大学微生物病研究所糖鎖免疫学と研究で連携しており、中央倫理審査を行っています。

### 検体送付について

事前にご一報下さい ([genetics@wch.opho.jp](mailto:genetics@wch.opho.jp))。凍結血漿ないし血清 0.5ml 程度を冷凍宅急便で送付してください (十分量のドライアイスとともに梱包して下さい)。最低、凍結血漿 20  $\mu$ l で解析可能です。溶血が強いと解析できませんので、ご注意ください。過去に保存した凍結サンプルを冷凍便で送っていただいても可です (-20°C 以下なら長期間安定です。) MOGS-CDG、NGYL1-CDDG は血漿では異常は同定できず、尿が必要です。P7 の臨床所見記載用紙もお願いします。送料は各機関でご負担ください。「CDG」の 3 文字を送付時に伝票にご記載ください。

### 分析・結果報告

質量分析により、トランスフェリン (N 結合型糖鎖を持つ血清タンパク : 図 1) およびアポリポタンパク CIII (O 結合型糖鎖を持つ血清タンパク : 図 2) の糖鎖を解析します。CDG I 型と II 型の区別も可能です。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。また、CDG 以外で二次的な糖鎖異常が検出される場合もあります。後掲する図 3、図 4 は解析例です。結果は通常 1-2 週程度でお返ししますが、急ぐ場合はその旨お伝え下さい。質量分析で異常パターンがみられた例については、CDG 遺伝子解析など発展的な病態の分析を検討しますので、新たな対応が必要です。遺伝子診断は別途相談いたします。すでに別途遺伝子診断を行った後の症例の生化学的確認のための糖鎖解析も行います。

患者さんが直接受診される場合は、大阪母子医療センター遺伝診療科の初診予約をしてください。受診の詳細は大阪母子医療センターHP をご覧ください。

### 検体送付先・問い合わせ先

594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

大阪母子医療センター遺伝診療科・研究所分子遺伝病研究部門 岡本伸彦

[genetics@wch.opho.jp](mailto:genetics@wch.opho.jp) TEL 0725-56-1220 FAX 0725-57-3021

## 先天性グリコシル化異常症(CDG) 患者説明用文書

### 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ることがあります。

さまざまな先天異常、精神運動発達遅滞、てんかん、肝機能異常、慢性下痢などの症状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ってきました。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。骨格異常や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の糖鎖を分析することで、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見つからない場合でも、完全に先天性グリコシル化異常症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週間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。

糖鎖の異常が判明した場合、さらにその責任遺伝子を同定する必要があります。その場合は別途遺伝学的検査についての説明資料をお渡しします。

大阪母子医療センター遺伝診療科に予約をとって受診することも可能です。遺伝カウンセリングも行っています。

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 ver 3

年 月 日

医療機関名

連絡先

担当医氏名

E-mail

患者 ID

年齢

性別

男

女

患者にみられる所見をチェックしてください。

- 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
- 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、拡張型心筋症など）
- 肝機能障害 AST ALT 上昇
- 血液凝固因子活性低下、ProteinC、ProteinS、Antithrombin、コリンエステラーゼなど血清糖蛋白活性低下、低コレステロール血症
- 内分泌異常（低血糖、甲状腺機能低下、性腺機能異常）
- 免疫異常・易感染性
- 眼科異常、内斜視、網膜色素変性、コロボーマ、無涙症（涙液減少）
- 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
- 點頭てんかん、乳児早期てんかん性脳症、難治性てんかん、その他てんかん
- 血栓傾向（梗塞）、脳卒中様発作、易出血性
- 末梢神経障害、四肢筋萎縮進行、筋ジストロフィー CK 高値 筋無力症様症候群
- 骨格異常（骨異形成、四肢短縮、頭蓋変形、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・適宜画像など添付してください

## 先天性グリコシル化異常症 総論

### 【疾患概念】

先天性グリコシル化異常症 (Congenital Disorders of Glycosylation : 以下 CDG と略す。以前は Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome と呼ばれた)は、ここ 40 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。1980 年にベルギーの Jaeken が報告した。その後、報告例が増加している。

タンパク質は一定のアミノ酸に糖鎖が結合している糖タンパク質が約半数を占める。アスパラギンに結合する N 結合型糖鎖やセリン、スレオニンに結合する O 結合型糖鎖などがある。タンパク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ライソゾーム病として知られているが、糖タンパクの糖鎖合成ないし糖鎖修飾過程の酵素や単糖の輸送体、細胞内小器官の pH 恒常性機構、細胞内のマンガン・マグネシウム濃度恒常性維持などの遺伝子変異により多系統の異常を生じる病態が CDG である。

近年、糖鎖の重要性が注目されている。糖鎖はタンパク質の機能、立体構造、安定性、抗原性、タンパク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、酵素タンパク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。全身の各種糖タンパク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、筋緊張低下や精神運動発達遅滞など神経症状を認める。

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 は小胞体およびゴルジ体レベルでの異常と考えられる。

### 【CDG の分類】

ベルギーや北欧で報告が多く、I A 型を中心に 1000 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。世界で 1 家系のみという型も含めると、現在 160 種類以上の CDG が報告されている。

CDG は I 型と II 型に大きく分けられる。アスパラギン側鎖のアミド基の窒素原子への糖鎖付加を N 結合型グリコシル化と呼ぶ。N 結合型の場合、糖鎖の前駆体は小胞体においてキャリアー分子であるドリコールに連続した糖付加を経て合成される。N 結合型糖鎖は、小胞体の中で N-acetylglucosamine (GlcNAc)、mannose (Man)、glucose (Glc) が dolichol-リン酸に転移された脂質中間体が、ペプチドの Asn-X-Ser の配列の Asn に転移される。この転移においては Oligosaccharyltransferase (OST) complex が重要である。そして、ドリコールから標的タンパク質のポリペプチド鎖のアスパラギンへ転移される。この過程の異常が CDG I 型である。転移直後の段階での糖鎖は Glc3 個、Man9 個、GlcNAc2 個から



なる。この糖鎖から Glc がはずれた後、ゴルジ体で Man 除去、GlcNAc 付加、Gal 結合、シアル酸結合がすすむ。ゴルジ体におけるタンパクに結合した糖鎖に対する糖の脱離と付加による修飾過程（糖鎖プロセッシング）の異常が CDG II 型である。

糖転移酵素、糖鎖脱離酵素、糖スクレオチドの合成酵素や輸送担体、小胞体輸送、細胞内小器官の酸性化やマンガン・マグネシウムの濃度維持に関与する分子などの異常が存在する。CDG I 型と II 型の両方の性質を持つ複合型 CDG も存在する。

トランスフェリンは 2 本の N 結合型糖鎖（Asn432 と Asn630 の 2 か所）を持ち、血中濃度も高いので、CDG の診断に利用される（図 1）。正常なトランスフェリンアイソフォームは、アスパラギンに結合した 2 個の 2 分岐型糖鎖を有し、糖鎖末端にシアル酸残基 4 個を有する、テトラシアロトランスフェリンが基準である（図 3）。CDGI 型トランスフェリンアイソフォームのパターンでは、テトラシアロトランスフェリンの減少、アシアロトランスフェリンとジシアロトランスフェリンの増加がみられる。主に小胞体での異常は I 型になる。CDGII 型トランスフェリンアイソフォームのパターンとしては、トリシアロトランスフェリンおよびモノシアロトランスフェリンの増加がみられる。ゴルジ体レベルの異常では II 型のパターンが多い。

グリコシル化には N 結合型グリコシル化以外に、O 結合型グリコシル化が存在する（図 2）。セリンないしスレオニン側鎖のヒドロキシ基の O 原子への付加は O 結合型グリコシル化である。ムチン、グリコサミノグリカン、ジストログリカンなどは O 結合型糖鎖である。ジストログリカンの異常は筋疾患として研究が進んでいる。GALNT2-CDG のように O 結合型グリコシル化異常症も報告されている。

グリコシルホスファチジルイノシトール（glycosylphosphatidylinositol、略称 GPI）は細胞表面に存在し、様々なタンパク質を細胞膜に固定する糖脂質である。先天性 GPI アンカー欠損症も CDG の一種と考えられ、てんかんなどの神経症状を呈する。

本稿では狭義の先天性グリコシル化異常症について記載し、先天性 GPI アンカー欠損症やジストログリカン異常については記載しない。

### 【糖鎖の役割】

糖鎖はタンパクの機能、立体構造、安定性、抗原性、移動などにおいて重要な役割を持つ。たとえば、糖鎖が不足すると、酵素であれば活性が低下し、血液凝固因子であれば凝固因子活性が低下する。各種ライソゾーム酵素も二次的に低下する。CDG では全身の各種糖タンパクに異常が生じるため、臨床所見は多彩である。多くの CDG では、精神運動発達遅滞、知的障害、筋緊張低下などの神経症状に加えて肝機能異常や凝固異常、免疫異常などを伴う。器官形成段階の糖鎖異常は、中枢神経の構造異常や先天性心疾患などを生じる。免疫不全や骨系統疾患の様相を呈する場合もある。糖鎖分解過程の酵素の欠損はライソゾーム病であるが、CDG は蓄積病とは異なり、合成過程の異常である。オートファジー異常に関わる CDG もある。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。小

児科臨床だけでなく、CDG の研究は医学の多くの分野に影響を与えている。

### 【CDG の疾患名称】

最初に疾患概念が確立した I A 型はベルギーや北欧で報告が多く、出生 2 万に 1 人程度と高い罹患率を示している。1980 年に Jaeken らにより CDG が発見され、CDG I a 型と命名された。Jaeken 病ともよばれる。その後、CDG I b、CDG I c・・・と発見された順にアルファベットを付加する形で命名された。II 型も同様である。しかし、多数の型が同定されるに至り、アルファベット分類では足りなくなった。CDG I AA 型などの記載もみられる。そこで“PMM2-CDG”、“MPI-CDG”のように、“酵素名-CDG”が先天性グリコシル化異常症の正式名称となった。現在、CDG 責任遺伝子は 130 種類を超えている。全ゲノムの遺伝情報の 2% は糖鎖合成に関与するといわれており、さらに責任遺伝子が増えると考えられている。

【遺伝】PMM2-CDG をはじめとして CDG は常染色体潜性遺伝によるものが大半をしめる。SLC35A2 異常など一部は X 連鎖性である。最近、顕性遺伝の例も報告されている。同じ遺伝子で潜性遺伝性疾患の場合と顕性遺伝性疾患の場合がある。北欧などでは創始者効果により、PMM2 の特定のバリエーション保有者が多く存在する地域がある。

### 【臨床症状と検査所見】

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:PMM2-CDG) が最も多く診断されており、これが CDG のプロトタイプである。欧米に比べると日本では患者数は少ないが、やはり I A 型が最も多い。

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、精神運動発達遅滞がある。てんかんもよくみられる。非特異的な精神運動発達遅滞のみを症状とする例も存在する。一方、MPI-CDG は神経症状を欠き、消化管機能異常が特徴である。

検査所見としては、低アルブミン血症、AST/ALT などの逸脱酵素上昇、低コレステロール血症、血液凝固因子活性低下 (凝固因子の糖鎖の異常、特に第 IX 因子と第 XI 因子が変化しやすい)、Protein C、Protein S、Antithrombin (以下 AT) の活性低下、コリンエステラーゼ活性低下などがみられる。CDG を疑った場合に AT 活性やコリンエステラーゼ活性低下は参考にするべき検査であるが、正常でも診断を否定するものではない。内分泌系の異常として甲状腺機能低下症 (TSH 上昇)、FSH・LH などの糖タンパクホルモン値異常、性腺機能異常も認める。女兒では卵巣機能不全がみられ、二次性徴が欠如する例がある。

画像所見としては、MRI で小脳萎縮 (進行性)、大脳白質異常、小脳虫部の欠損ないし低形成を認める。原因不明の髄鞘化遅延、白質ジストロフィー、Dandy-Walker 奇形・variant、Joubert 症候群、あるいは点頭てんかんなどの難治性てんかんと診断されている症例に CDG が存在する可能性がある。小脳異常は PMM2-CDG に高率でみられるが、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。骨格系の異常により、低身長、四肢短縮、骨異形成、多発先天異常を認める例もある。一部の CDG で筋ジストロフィー（ジストログリカン異常症）や先天性筋無力症様症候群も報告されている。神経筋接合部のアセチルコリン受容体の構成成分で糖鎖の存在が機能的に重要なものが存在することが、筋無力症の原因である。このように CDG の表現型は極めて多様である。詳細については後半の“CDG 各型”を参照のこと。

### 【CDG の診断】

CDG の分子診断実施施設は日本では普及していないため、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。欧米では精神運動発達遅滞の原因検索の一環として CDG の鑑別診断がルーチン的に行われている。当初、シアル酸の陰性荷電の数を標的とした等電点電気泳動によるスクリーニングが主流であったが、質量分析法はより詳細に糖鎖の形態を把握できる。田中耕一氏のノーベル賞受賞で注目された質量分析法は、医学の様々な分野で応用が進んでいるが、CDG の診断に威力を発揮している。糖鎖異常による微妙な質量差を検出することができるため、CDG のタイプを区別できる場合もある。大阪母子医療センター研究所分子遺伝病研究部門では CDG の分子診断を実施している。すでに当センター受診患者や全国各地からの依頼を合わせて 2500 例以上の解析を行っており、I a 型をはじめ、様々な病型の診断に関与してきた。

代表的な血清タンパクであるトランスフェリンの質量分析で糖鎖欠損や構造異常を検出する。CDG で問題となる糖鎖はタンパク質の Asn-X-Ser の配列の Asn の部分（N 結合型）に結合する糖鎖である（図 1）。O 結合型糖タンパクでは糖鎖はセリンかスレオニンに結合する（図 2）。

図 3 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 I 型では 2 個や 0 個のものが増加し、4 個のものが減少している（図 3）。II 型では 3 個や 1 個のものも増加している。

しかし、すべての CDG が糖鎖の分析で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（ALG14-CDG, ALG11-CDG, MOGS-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG）。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。また、加齢による変化もあり小児期に異常があっても、成人期に異常が消失した例も知られている。また、慢性アルコール中毒患者では糖鎖の減少がみられることが知られている。トランスフェリンの遺伝的多型による糖鎖の変化もまれにみられる。CDG 以外の二次的な糖鎖異常には注意する必要がある。

糖鎖の異常を確認した後は、遺伝子診断が必要である。遺伝子診断にあたっては日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に従った対応が必要である。遺伝学的検査にあたっては遺伝カウンセリングが推奨される。PMM2-CDG の典型例ではサンガー法による病的バリエント検出は容易である。次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝解析で、糖鎖異常確認よりも先に CDG 関連遺伝子のバリエントが同定される場合もあるが、その場合は質量分析での糖鎖異常確認がバリエントの病的意義の裏付けに必要となる。CDG を強く疑うが糖鎖異常を検出できない場合も網羅的遺伝子解析の適応となる。

### 【CDG の治療】

CDG の治療は全身管理や療育訓練などの対症療法が中心となる。てんかんに対しては一般的な抗てんかん薬を用いる。一部の型は糖補充療法が有効である。CDG I b (MPI-CDG) はマンノース補充療法が有効である。CDG II c (SLC35C1-CDG) はフコース補充療法が有効である。SLC35A2-CDG、PGM1-CDG など、ガラクトース補充療法が有効な型がある。SLC39A8-CDG、TMEM165-CDG においてもガラクトース補充の有効例がある。SLC39A8-CDG は Manganese-(II)-sulfate が co-factor として有効である。

PMM2-CDG ではシャペロン療法としてエパルレストアット（糖尿病性神経疾患の治療に使用される薬）が検討されている(各論参照)。PMM2-CDG の小脳失調症状と言語障害に対して、アセタゾラミドが有用との報告がある。タイプ別の治療は各論で述べる。

MPI-CDG	Mannose 補充療法
PGM1-CDG	Galactose 補充療法
SLC35C1-CDG	Fucose 補充療法
TMEM165-CDG	Galactose 補充療法
SLC35A2-CDG	Galactose 補充療法
SLC39A8-CDG	Mn, Galactose 補充療法
FUT8-CDG	Fucose 補充療法

### 【まとめ】

CDG は国内での認知度は高くないが、未診断の潜在例も多いことが予想される。エクソーム解析の普及で原因不明の症例で CDG が判明する例が徐々に増加している。原因不明の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、肝機能異常、小脳形成異常、てんかん (EIEE など) 症例などでは念頭におく必要である。CDG の臨床像はきわめて多様である。診断にはトランスフェリン、ApoCIII を用いた質量分析法が有用である。一部の疾患は治療も可能であり、正確な診断が求められる。

先天性グリコシル化異常症診断基準

大基準の 1 および 2 か 3 の一方か両方を満たすこと。

大基準

- 1 下記 A.B.C に示すような臨床症状・検査所見をさまざまな程度、組み合わせで認める。
- 2 質量分析（トランスフェリンや ApoCIII）あるいは等電点電気泳動において糖鎖異常が存在する。（ただし、トランスフェリンの遺伝的多型による糖鎖異常や CDG 以外の二次的な糖鎖異常を除外する）。
- 3 先天性グリコシル化異常症の責任遺伝子のいずれかに病的変異を認める。

A. 臨床症状

- 1) 精神運動発達遅滞、知的障害、筋緊張低下、脳梗塞（脳卒中様発作）、てんかん（乳児早期てんかん脳症を含む）、小脳失調、末梢神経障害、四肢筋萎縮、筋無力症様症候群などの神経症状
- 2) 乳児期哺乳不良、体重増加不良、成長障害、難治性下痢、肝腫大
- 3) 特徴的顔貌、臀部脂肪沈着、乳頭陥没などの皮膚異常、皮膚弛緩症
- 4) 心疾患（心嚢液貯留、肥大型心筋症、拡張型心筋症など）
- 5) 眼科異常、内斜視、網膜色素変性、コロボーマ、無涙症（涙液減少）
- 6) 骨格異常（骨異形成、四肢短縮、頭蓋変形、側彎、後彎など）
- 7) 易感染性、免疫異常
- 8) 胎児水腫

B. 検査所見

低アルブミン血症、AST/ALT など逸脱酵素上昇、低コレステロール血症、血液凝固因子活性低下、ProteinC、ProteinS、Antithrombin 活性低下、コリンエステラーゼ活性低下など。

内分泌異常（低血糖、甲状腺機能低下、性腺機能低下）。

C. 画像所見

頭部 MRI で小脳虫部の欠損ないし低形成を認める。  
大脳白質異常や脳梗塞、出血などの例もある。

図 1

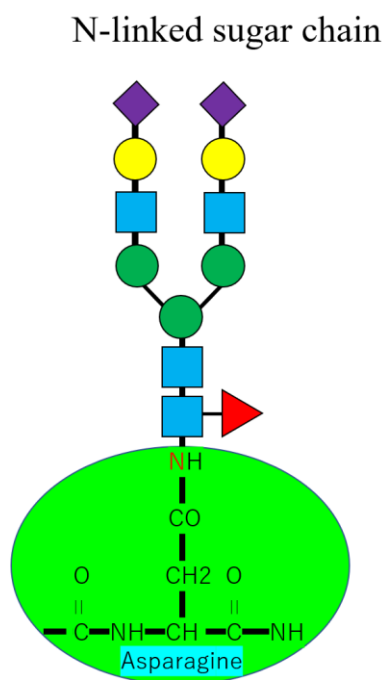


図 2

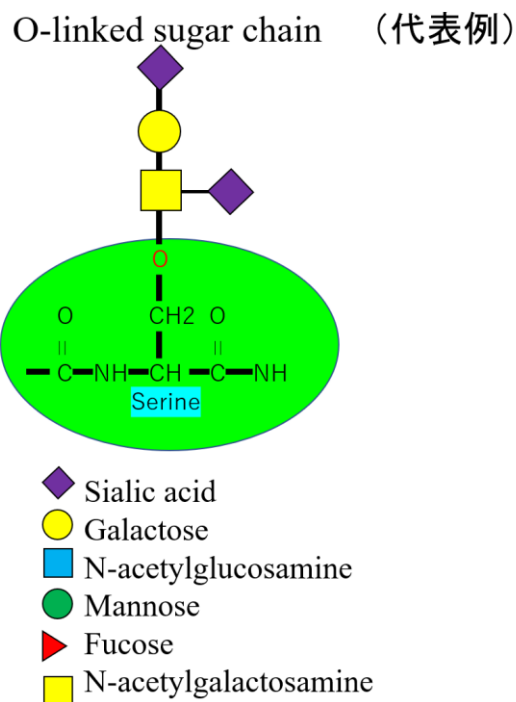
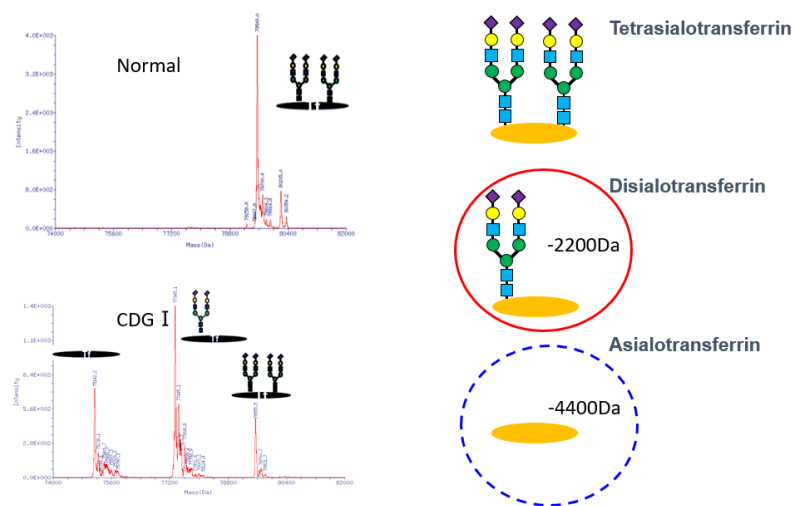


図 3

質量分析 (MS) による CDG I 型糖鎖欠失検出例



トランスフェリンの糖鎖

tetrasialotransferrin	(基本型)
disialotransferrin	(糖鎖減少)
asialotransferrin	(糖鎖欠損)

CDG II 型

シアル酸が奇数の分子もみられる。

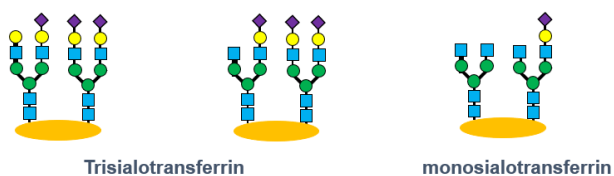
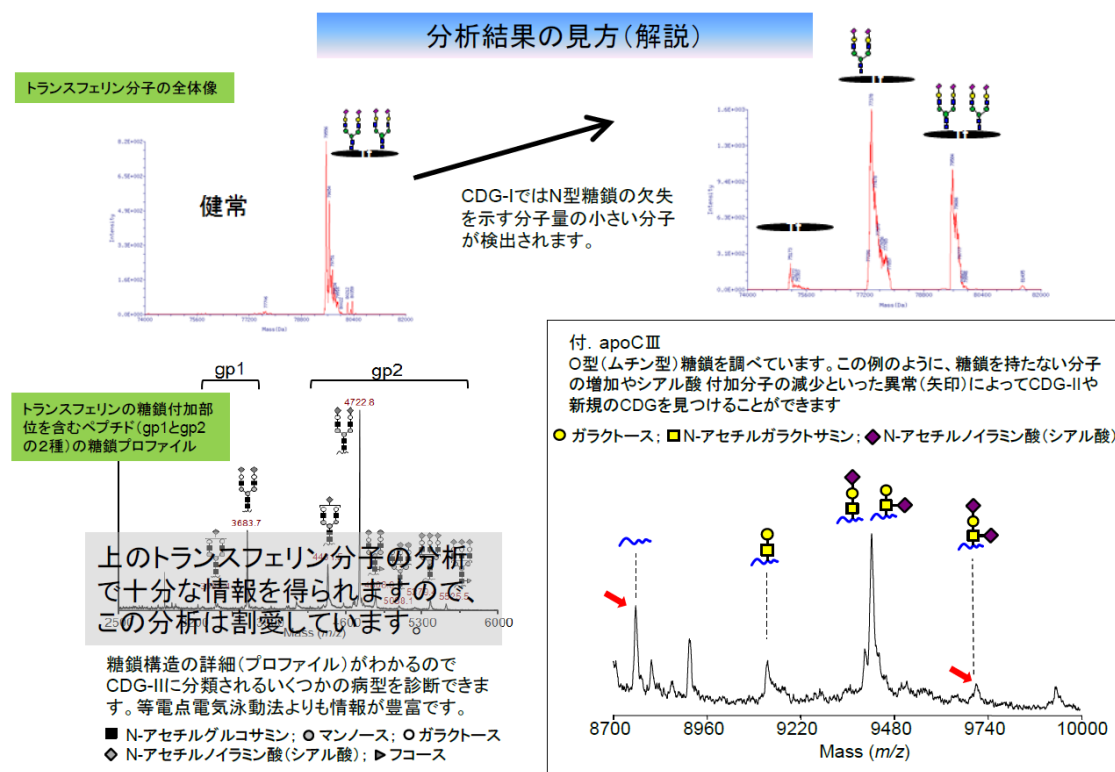


図 4



最近の CDG 総説

Witters P, Cassiman D, Morava E Nutritional Therapies in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG). *Nutrients*. 2017;9. pii: E1222

Park JH, Marquardt T.

Treatment Options in Congenital Disorders of Glycosylation.

*Front Genet*. 2021 Sep 10;12:735348. doi: 10.3389/fgene.2021.735348.

eCollection 2021.

PMID: 34567084

Brasil S, Allocca M, Magrinho SCM, Santos I, Raposo M, Francisco R, Pascoal C, Martins T, Videira PA, Pereira F, Andreotti G, Jaeken J, Kantautas KA, Perlstein EO, Ferreira VDR.

Systematic Review: Drug Repositioning for Congenital Disorders of Glycosylation (CDG).

*Int J Mol Sci*. 2022 Aug 5;23(15):8725. doi: 10.3390/ijms23158725.

PMID: 35955863

Paprocka J, Jezela-Stanek A, Tyłki-Szymańska A, Grunewald S.



Congenital Disorders of Glycosylation from a Neurological Perspective.

Brain Sci. 2021 Jan 11;11(1):88. doi: 10.3390/brainsci11010088.

Lipiński P, Tyłki-Szymańska A.

Congenital Disorders of Glycosylation: What Clinicians Need to Know?

Front Pediatr. 2021 Sep 3;9:715151. doi: 10.3389/fped.2021.715151. eCollection 2021.

PMID: 34540767

ポルトガルでは CDG の診断、治療研究を公衆衛生学的に取り組むことを検討している。

Francisco R, Brasil S, Pascoal C, Edmondson AC, Jaeken J, Videira PA, de Freitas C, Ferreira VDR, Marques-da-Silva D.

A Community-Led Approach as a Guide to Overcome Challenges for Therapy Research in Congenital Disorders of Glycosylation.

Int J Environ Res Public Health. 2022 Jun 2;19(11):6829. doi: 10.3390/ijerph19116829.

PMID: 35682409

Muthusamy K, Perez-Ortiz JM, Ligezka AN, Altassan R, Johnsen C, Schultz MJ, Patterson MC, Morava E.

Neurological manifestations in PMM2-congenital disorders of glycosylation (PMM2-CDG): Insights into clinico-radiological characteristics, recommendations for follow-up, and future directions.

Genet Med. 2024 Feb;26(2):101027. doi: 10.1016/j.gim.2023.101027. Epub 2023 Nov 10.

PMID: 37955240

Repurposing the aldose reductase inhibitor and diabetic neuropathy drug epalrestat for the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG.

Iyer S, Sam FS, DiPrimio N, Preston G, Verheijen J, Murthy K, Parton Z, Tsang H, Lao J, Morava E, Perlstein EO.

Dis Model Mech. 2019 Nov 11;12(11):dmm040584. doi: 10.1242/dmm.040584.

PMID: 31636082

CDG の質量分析についての文献

Wada Y, Nishikawa A, Okamoto N, Inui K, Tsukamoto H, Okada S, Taniguchi N.  
Structure of serum transferrin in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome.  
*Biochem Biophys Res Commun.* 1992 Dec 15;189(2):832-6. doi: 10.1016/0006-291x(92)92278-6.

Wada Y.

Mass spectrometry for congenital disorders of glycosylation, CDG.  
*J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006 Jun 21;838(1):3-8.  
doi: 10.1016/j.jchromb.2006.02.028.

Wada Y. Mass spectrometry in the detection and diagnosis of congenital disorders of glycosylation.

*Eur J Mass Spectrom (Chichester).* 2007;13(1):101-3. doi: 10.1255/ejms.836.

Wada Y, Kadoya M, Okamoto N.

Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient.

*Glycobiology.* 2012 Aug;22(8):1140-4. doi: 10.1093/glycob/cws086.

Wada Y.

Mass spectrometry of transferrin and apolipoprotein C-III for diagnosis and screening of congenital disorder of glycosylation.

*Glycoconj J.* 2016 Jun;33(3):297-307. doi: 10.1007/s10719-015-9636-0.

Wada Y.

Mass spectrometry of transferrin glycoforms to detect congenital disorders of glycosylation: Site-specific profiles and pitfalls.

*Proteomics.* 2016 Dec;16(24):3105-3110. doi: 10.1002/pmic.201500551.

Wada Y.

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry to Detect Diagnostic Glycopeptide Markers of Congenital Disorders of Glycosylation.

*Mass Spectrom (Tokyo).* 2020;9(1):A0084. doi: 10.5702/massspectrometry.A0084.

Wada Y, Okamoto N.

Apolipoprotein C-III O-glycoform profiling of 500 serum samples by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry for diagnosis of congenital disorders of glycosylation.

J Mass Spectrom. 2021 Apr;56(4):e4597. doi: 10.1002/jms.4597.

Wada Y, Okamoto N.

Electrospray Ionization Mass Spectrometry of Apolipoprotein CIII to Evaluate O-glycan Site Occupancy and Sialylation in Congenital Disorders of Glycosylation.

Mass Spectrom (Tokyo). 2022;11(1):A0104. doi: 10.5702/massspectrometry.A0104

Wada Y, Okamoto N.

Electrospray Ionization Mass Spectrometry of Transferrin: Use of Quadrupole Mass Analyzers for Congenital Disorders of Glycosylation.

Mass Spectrom (Tokyo). 2022;11(1):A0103. doi: 10.5702/massspectrometry.A0103.

先天性グリコシル化異常症:

## **Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) 各論**

大阪母子医療センター遺伝診療科・研究所分子遺伝病研究部門 岡本伸彦

### **CDG I 型**

#### **1) PMM2-CDG 旧名称 CDG1A Jaeken 症候群 (MIM # 212065)**

病態 : Congenital disorders of glycosylation type Ia (旧名称 CDG IA) は、phosphomannomutase-2 (PMM2) 遺伝子異常による先天代謝異常である。PMM2 は Man6P を Man1P に変換する酵素である。CDG の中では PMM2-CDG が最も多く、CDG 全体の 60%以上を占める。

Jaeken et al. (1980) が最初に 2 症例を報告した。Matthijs らは PMM2 が責任遺伝子であることを報告した (1997)。常染色体潜性遺伝によるので、両アレルにバリエントが存在する。ヨーロッパでは p.Arg141His バリエントが 40%の症例で見られる。p.Phe119Leu は北欧で多いバリエントである。東アジアではほとんどみられないバリエントである。

血漿内の全シアル酸付加 4 糖グリカンに特徴がみられる。Man3-GlcNAc2、Man4-GlcNAc2、NeuAc-Gal-GlcNAc2 が増加している。

NeuAc-Gal-GlcNAc2/Man3-GlcNAc2 の比は PMM2-CDG ないし MPI-CDG では低くなる。ALG1-CDG ではこの比が高くなる。

Himmelreich らは、PMM2-CDG におけるさまざまな代謝経路の異常を指摘した (2023)。二次的にライソゾーム酵素活性が低下したり、ミトコンドリア機能異常が生じる。

**臨床症状** : PMM2-CDG の主要な症状としては乳児期からの筋緊張低下、体重増加不良、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・心筋症が多い。

新生児期において一部の例で胎児水腫、羊水過多、胎盤浮腫を呈する。罹患胎児を妊娠中の母体の浮腫 (Mirror 症候群) が報告されている。出生体重は一般と差がない。

乳児期の哺乳不良、嘔吐、体重増加不良、重度精神発達遅滞、筋緊張低下 (フロッピーインファント)、腱反射低下、体幹失調、成長障害、**臀部や恥骨上部の脂肪沈着** (生下時より出現し、加齢とともに消失する)、**乳頭陥没 (inverted nipples)**、加齢とともに消失する)、オレンジ皮様の皮膚、**特異顔貌** (目立つ前頭部、アーモンド形の眼、耳介が大きい、薄い上口唇、よく発達した下顎、長く細い指など) あり。内斜視、異常眼球運動、網膜色素変性などの眼科的異常を認める。男児では停留精巣がみられる。

非免疫性胎児水腫では PMM2-CDG などの CDG が原因の場合がある。小脳低形成、心筋異常や血小板減少を伴う場合、特に注意が必要である。

知的障害を多くの例で認めるが、軽度から重度まで幅が広い。知的障害を認めない例も報告されている。独歩獲得に至らない例が多いが、軽症例は走ることも可能である。明るく、人懐こい性格が共通してみられる。けいれんは比較的少ない。

年齢を経ると、側彎後彎などの脊椎変形、骨量減少、関節過進展、胸郭変形などの整形外科的合併症を認める。末梢神経障害（四肢筋萎縮進行）、二次的な骨格変形（胸椎後彎）が生じ、独歩困難になる。骨塩減少、骨粗鬆症に進展する。60-70 歳の高齢患者も知られており、整形外科的評価は加齢とともに重要性を増す。

心嚢液貯留、肥大型心筋症、不整脈、心不全、心タンポナーデ、先天性心疾患など循環器系の合併症に注意が必要である。循環器系の合併症は PMM2-CDG の死因となる場合がある。心エコーによる循環器系の評価が必要である。

消化管の合併症として、哺乳栄養障害、下痢を認める。チューブ栄養を要する例も多い。栄養管理は PMM2-CDG の医学管理できわめて重要である。CDG では肝病変を呈するものが多い。肝腫大、肝線維症、胆汁鬱滞、肝硬変などの肝病変を伴う例がある。原因不明の筋緊張低下乳児で AST や ALT が上昇している場合、CDG は要鑑別である。

内斜視、網膜色素変性、眼振、近視などの眼科的異常がある。網膜色素変性症は眼底所見だけでなく、網膜電位図検査が推奨されている。難聴合併例もあり、聴性脳幹反応などの評価を行う必要がある。

心嚢液貯留、胸水、腹水、皮下浮腫、敗血症性ショックが急激に進行して予後不良の転機を取る例が知られている（extravasation crises）。血清タンパクは急激に低下する。急激に炎症反応が進行する例が存在する（acute inflammatory crises）。

多嚢胞腎、尿細管機能異常など腎泌尿器系にも異常所見を認める。タンパク尿からネフローゼを呈した例もある。

**検査所見：**AST/ALT 上昇など肝機能異常、血液凝固因子活性低下（特に第IX因子、第XI因子など。肝機能異常や凝固因子の糖鎖異常による。）、ProteinC、ProteinS、Antithrombin（以下 AT）の活性低下など多種類の血清糖タンパク異常、コレステロール低値、コリンエステラーゼ低下、プロラクチン上昇、高インスリン性低血糖、甲状腺機能低下症の例がある。Thyroxine-binding globulin (TBG)の低下は頻度が高い。女兒では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症で二次性徴が欠如する場合がある。PT（プロトロンビン時間）、PT-INR（prothrombin time-international normalized ratio：プロトロンビン時間国際標準比）、aPTT（activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間）は異常を示す場合がある。

PMM2-CDG では尿中ソルビトールの増加がみられ、重症度や後述するエパレルスタットの治療効果の判定に有用と考えられる(Ligezka et al. 2021)。

出血傾向や血栓傾向は重要な合併症である。AT 活性が 65%以下では血栓の危険性が上

昇する (De Graef et al. 2023)。特に感染症合併時は要注意である。定期的な検査が望まれる。手術期の出血も問題である。深部静脈血栓症も注意が必要である。

免疫学的異常、免疫機能低下による易感染性を一部の例で認める。白血球減少、リンパ球減少、低ガンマグロブリン血症などを認める。

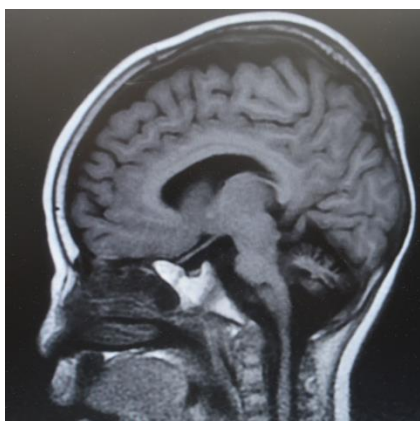
皮膚線維芽細胞を用いた生化学的な分析で、acylcarnitines, amino acids, lysosomal proteins, organic acids、lipids に二次的な異常が認められる (Himmelreich 2023)。

**頭部 MRI 所見**：ミエリン合成障害（ミエリンを構成する糖蛋白や各種酵素の異常。）、小脳萎縮、小脳虫部低形成、脳幹低形成、Dandy-Walker variant などの特徴とする。Pontocerebellar atrophy の I 種とも考えられる。小脳萎縮は進行性の経過をとる。CDG では小脳異常は必発ではない。

**脳卒中様発作 (Stroke like episodes : SLE)**：頭部外傷や熱性疾患、頭部外傷などが誘因となって生じやすく、回復する病態である。傾眠傾向、昏迷状態、易刺激性、運動麻痺（単麻痺、片麻痺）、嚥下困難、けいれんなどを認める。頭部 MRI や CT では血栓や梗塞を示す変化はみられない。脳浮腫や脳波の徐波化を認める例もある。SLE に対して少量アスピリンを長期に投与したが、再発を防げなかったという報告がある。有効な予防方法はない。SLE は成人期以降の発症例は少ない。SLE の多くは1日から数週間で完全に回復するが、後遺症を残す例もある。SLE は脳梗塞とは別の機序で発生するが、血小板凝集亢進や血管内皮異常が背景に存在するとされるが詳細不明である。脳梗塞、脳出血など脳血管系の異常例もある。小児の原因不明の SLE 症例では CDG を念頭におく必要がある。MELAS との鑑別も必要である。Serrano は SLE について詳細な論文を発表している。

**小脳萎縮**：95%の症例で認める PMM2-CDG の重要所見である。小脳虫部前葉、小脳半球と虫部の全般的萎縮（溝の拡大）が特徴的である。脳幹も萎縮する。小脳異常による症状として、眼球不随意運動、上方注視、輻輳運動、巧緻運動機能低下、失調症状などがみられる。脱髄性ニューロパチーなど末梢神経障害の例もあり、電気生理学的検査を考慮する。PMM2-CDG では小脳失調症状は進行性ではない。加齢とともに改善する例も報告されている。PMM2-CDG では組織のソルビトールが増加している。

**疫学**：現時点で日本国内では PMM2-CDG が最も多く報告されているが、欧米と比べると少ない。北欧での有病率は 1/20,000 であり、**p.R141H** バリエントは 40%の症例で同定され、保因者は一般人口の 1/60-80 もいる。Vaes らは (2021) バリエントと表現型の関連について報告した。



PMM2-CDG 症例の小脳脳幹萎縮

**治療:** 症状に合わせた対症療法を行う。初期には Mannose の補充療法が行われた。Mannose の補充療法は効果がないといわれているが、Taday らは検査データの改善をみた報告している。Man1P 補充療法が研究されている (Hardré et al.)。Man1P は不安定なため、リポゾームに包埋された状態で細胞に取り込ませる治療が欧米で検討されている。リポゾーム包埋 Man1P 治療は、GDP-マンノースが増えるため、他の型の CDG にも有用な可能性がある。Witters らは、D-galactose 補充で軽症例が若干の臨床的改善を認めたと報告した。

文献に示すように PMM2-CDG の臨床ガイドラインが作成された(Altassan et al.)。長期的な経過観察で参考になる。

Epalrestat (エパルレスタット) は糖尿病性神経障害の治療薬としてのみ承認されている。Aldolase reductase inhibitor である Epalrestat などのシャペロン療法は PMM2 の活性を上昇させる可能性がある。Ligezka らは、Epalrestat 治療において尿中ソルビトールの測定はトランスフェリンの糖鎖異常の軽減とあわせて治療の指標になると報告した。なお、Epalrestat は赤血球や血管壁や神経細胞でグルコースをソルビトールに変換するアルドース還元酵素を阻害することで、ソルビトールの蓄積を抑え、糖尿病性神経障害を改善する効果がある。PMM2-CDG ではソルビトール産生を抑制することで、PMM2 の活性化因子である  $\alpha$ -D-glucose-1,6-bisphosphate が増加する。

Celastrol は炎症性疾患や自己免疫疾患の治療薬として研究されているが、PMM2 の量と活性をあげる効果がある (Brasil et al.)。

アセタゾラミドは小脳症状や発語障害に対して有効例がある。Muthusamy らは、滑舌の改善効果はあったが、失調症状改善には有意差はなかったと報告した。同時に、PMM2-CDG のてんかんにはイーケプラが有効と報告した。

extravasation crises や acute inflammatory crises は集中治療が必要であるが、予後不良の転機を取ることが少なくない。

文献

Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, et al. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta*. 1984;144:245-247.

Matthijs G, Schollen E, Pardon E, et al. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nat Genet*. 1997;16:88-92. Erratum in: *Nat Genet* 1997;16:316.

Renaud Hardré, Amira Khaled, Alexandra Willemetz, Thierry Dupré, Stuart Moore, Christine Gravier-Pelletier, Yves Le Merrer  
Mono, di and tri-mannopyranosyl phosphates as mannose-1-phosphate prodrugs for potential CDG-Ia therapy  
*Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Jan 1;17(1):152-5. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.09.074.

Ruqaiyah Altassan, Romain Péanne, Jaak Jaeken et al. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:5–28

Iyer S, Sam FS, DiPrimio N, Preston G, Verheijen J, Murthy K, Parton Z, Tsang H, Lao J, Morava E, Perlstein EO.  
Repurposing the aldose reductase inhibitor and diabetic neuropathy drug epalrestat for the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG.  
*Dis Model Mech*. 2019 Nov 11;12(11):dmm040584. doi: 10.1242/dmm.040584.  
PMID: 31636082

Makhamreh MM, Cottingham N, Ferreira CR, Berger S, Al-Kouatly HB.  
Nonimmune hydrops fetalis and congenital disorders of glycosylation: A systematic literature review.  
*J Inherit Metab Dis*. 2020 Mar;43(2):223-233.

Taday R, Grüneberg M, DuChesne I, Reunert J, Marquardt T.  
Dietary mannose supplementation in phosphomannomutase 2 deficiency (PMM2-CDG).  
*Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 22;15(1):258. doi: 10.1186/s13023-020-01528-z.  
PMID: 32962735



Taday R, Park JH, Grüneberg M, DuChesne I, Reunert J, Marquardt T.  
Orphanet J Rare Dis. 2021 Aug 11;16(1):359. doi: 10.1186/s13023-021-01988-x.  
Mannose supplementation in PMM2-CDG.  
PMID: 34380532

Witters P, Edmondson AC, Lam C, Johnsen C, Patterson MC, Raymond KM, He M, Freeze HH, Morava E.  
Spontaneous improvement of carbohydrate-deficient transferrin in PMM2-CDG without mannose observed in CDG natural history study.  
Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 25;16(1):102. doi: 10.1186/s13023-021-01751-2.  
PMID: 33632285

Witters P, Andersson H, Jaeken J, Tseng L, van Karnebeek CDM, Lefeber DJ, Cassiman D, Morava E.  
D-galactose supplementation in individuals with PMM2-CDG: results of a multicenter, open label, prospective pilot clinical trial.  
Orphanet J Rare Dis. 2021 Mar 20;16(1):138. doi: 10.1186/s13023-020-01609-z.

Ligezka AN, Radenkovic S, Saraswat M, Garapati K, Ranatunga W, Krzysciak W, Yanaihara H, Preston G, Brucker W, McGovern RM, Reid JM, Cassiman D, Muthusamy K, Johnsen C, Mercimek-Andrews S, Larson A, Lam C, Edmondson AC, Ghesquière B, Witters P, Raymond K, Oglesbee D, Pandey A, Perlstein EO, Kozicz T, Morava E.  
Sorbitol Is a Severity Biomarker for PMM2-CDG with Therapeutic Implications.  
Ann Neurol. 2021 Dec;90(6):887-900. doi: 10.1002/ana.26245. Epub 2021 Oct 26.  
PMID: 34652821

Serrano M.  
Stroke-Like Episodes in PMM2-CDG: When the Lack of Other Evidence Is the Only Evidence.  
Front Pediatr. 2021 Oct 11;9:717864. doi: 10.3389/fped.2021.717864. eCollection 2021.  
PMID: 34708008

Brasil S, Allocca M, Magrinho SCM, Santos I, Raposo M, Francisco R, Pascoal C, Martins T, Videira PA, Pereira F, Andreotti G, Jaeken J, Kantautas KA, Perlstein EO, Ferreira VDR.  
Systematic Review: Drug Repositioning for Congenital Disorders of Glycosylation (CDG).

Int J Mol Sci. 2022 Aug 5;23(15):8725. doi: 10.3390/ijms23158725.

PMID: 35955863

Himmelreich N, Kikul F, Zdrzilova L, Honzik T, Hecker A, Poschet G, Lüchtenborg C, Brügger B, Strahl S, Bürger F, Okun JG, Hansikova H, Thiel C.

Complex metabolic disharmony in PMM2-CDG paves the way to new therapeutic approaches.

Mol Genet Metab. 2023 Jul;139(3):107610. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107610. Epub 2023 May 16.

PMID: 37245379

Coagulation abnormalities in a prospective cohort of 50 patients with PMM2-congenital disorder of glycosylation.

De Graef D, Ligezka AN, Rezens J, Mazza GL, Preston G, Schwartz K, Krzysciak W, Lam C, Edmondson AC, Johnsen C, Kozicz T, Morava E.

Mol Genet Metab. 2023 Jun;139(2):107606. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107606. Epub 2023 May 9.

PMID: 37224763

Muthusamy K, Perez-Ortiz JM, Ligezka AN, Altassan R, Johnsen C, Schultz MJ, Patterson MC, Morava E.

Neurological manifestations in PMM2-congenital disorders of glycosylation (PMM2-CDG): Insights into clinico-radiological characteristics, recommendations for follow-up, and future directions.

Genet Med. 2024 Feb;26(2):101027. doi: 10.1016/j.gim.2023.101027. Epub 2023 Nov 10.

PMID: 37955240

Sorbitol Is a Severity Biomarker for PMM2-CDG with Therapeutic Implications.

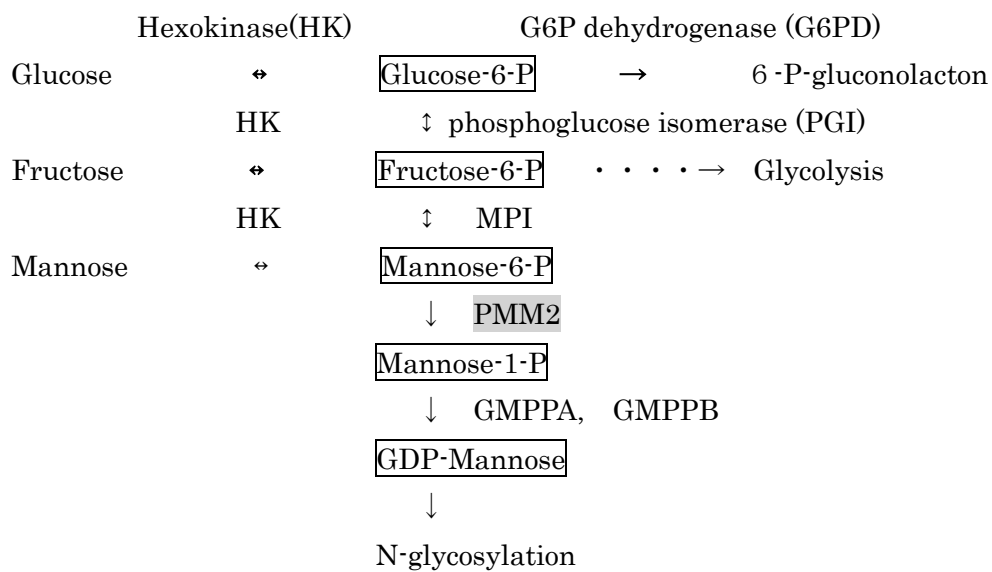
Ligezka AN, Radenkovic S, Saraswat M, Garapati K, Ranatunga W, Krzysciak W, Yanaihara H, Preston G, Brucker W, McGovern RM, Reid JM, Cassiman D, Muthusamy K, Johnsen C, Mercimek-Andrews S, Larson A, Lam C, Edmondson AC, Ghesquière B, Witters P, Raymond K, Oglesbee D, Pandey A, Perlstein EO, Kozicz T, Morava E.

Sorbitol Is a Severity Biomarker for PMM2-CDG with Therapeutic Implications.

Ann Neurol. 2021 Dec;90(6):887-900. doi: 10.1002/ana.26245. Epub 2021 Oct 26.

PMID: 34652821

CDG 診断サポートと CDG 解説



## 2) MPI-CDG CDG1B (MIM#602579)

病態：phosphomannose isomerase deficiency

Fru6P を Man6P に変換する酵素の異常である。常染色体潜性遺伝による。糖鎖の異常は PMM2-CDG と同様パターンである。MPI 遺伝子に病的バリエーションがみられ、酵素活性が低下している。

症状：神経症状を欠き、肝腫大、肝機能障害（先天性肝線維症）、消化管機能異常を呈する。MPI-CDG は知的障害を伴わない特殊な CDG である。消化器系の異常が前面にでる。周期性嘔吐症で発症することがある。難治性下痢、高インスリン性低血糖、凝固因子異常・出血傾向、血栓傾向、タンパク喪失型胃腸症、腸管リンパ管拡張、消化管出血、成長障害を呈する。消化器・栄養関係の症例に含まれる可能性がある。

血小板減少、Protein C、Protein S、AT、FactorXIが低下することがある。血栓症のリスクがある。タンパク喪失型胃腸症により、低アルブミン血症を認める。

血漿 aspartylglucosaminidase (AGA)高値、ICAM1 発現低下はバイオマーカーであるが、mannose 補充で改善する。

急性の脳静脈洞血栓症が初発症状の症例が報告されている (Mühlhausen et al. 2020)。検査上、血小板減少、Protein C、Protein S、AT、FactorXIが低下していた。原因不明の凝固異常、AT 減少例では CDG を考慮する必要がある。

易感染性も問題となる。低ガンマグロブリン血症を認める。De Graef らは Mannose 補充により、易感染性の改善した例を報告した。

四肢の腫脹を認めることがある。

治療：Mannose 補充療法が有効とされ、CDG の中では治療可能な稀なタイプである。mannose 投与により、MPI を介さずに Man6P が合成される。Mannose の効果がない例で肝移植の報告がある。しかし、様々な副作用が報告されている。

Mannose を静注で補充した際にけいれんや意識障害を生じた例が報告されている (Schroeder et al. 2010)。静注により増加した M6P が解糖系を阻害したり、細胞内の ATP が急激に消費されることが原因と考えられている。ブドウ糖の補充で改善したとのことである。

Girard らは Mannose 補充療法の長期効果（平均 14 年）を報告した。治療中に門脈圧亢進、血栓症、腎機能異常を認めた例があった。治療中断で再発がみられた。

肝臓移植が行われた例も報告されている。Lu らは過去 52 例のまとめを報告した。

2020 年に MPI-CDG の診療ガイドラインが報告されている (Čechová et al.)。Mannose 投与の詳細はこの文献を参考にするとよい。

文献

Niehues, R., Hasilik, M., Alton, G., et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib: phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J. Clin. Invest.* 101: 1414-1420, 1998.

Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K, Bertele-Harms RM, Weidinger S, Reiter K. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr.* 2002;91(10):1065-72. doi: 10.1080/080352502760311566. PMID: 12434892

Tamminga RY, Lefeber DJ, Kamps WA, van Spronsen FJ. Recurrent thrombo-embolism in a child with a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ib and treatment with mannose. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Dec;25(8):762-8. doi: 10.1080/08880010802394616. PMID: 19065443

Schroeder AS, Kappler M, Bonfert M, Borggraefe I, Schoen C, Reiter K. Seizures and stupor during intravenous mannose therapy in a patient with CDG syndrome type 1b (MPI-CDG). *J Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33 Suppl 3:S497-502. doi: 10.1007/s10545-010-9252-x. PMID: 21240668

Girard M, Douillard C, Debray D, et al. Long term outcome of MPI-CDG patients on D-mannose therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Nov;43(6):1360-1369. doi: 10.1002/jimd.12289

Mühlhausen C, Henneke L, Schlotawa L, Behme D, Grüneberg M, Gärtner J, Marquardt T. Mannose phosphate isomerase deficiency-congenital disorder of glycosylation (MPI-CDG) with cerebral venous sinus thrombosis as first and only presenting symptom: A rare but treatable cause of thrombophilia. *JIMD Rep.* 2020 Aug 6;55(1):38-43. doi: 10.1002/jmd2.12149. eCollection 2020 Sep. PMID: 32905087

Abdel Ghaffar TY, Ng BG, Elsayed SM, El Naghi S, Helmy S, Mohammed N, El Hennawy A, Freeze HH.

MPI-CDG from a hepatic perspective: Report of two Egyptian cases and review of literature.

JIMD Rep. 2020 Sep 7;56(1):20-26. doi: 10.1002/jmd2.12159. eCollection 2020 Nov.

PMID: 33204592

Čechová A, Altassan R, Borgel D, Bruneel A, Correia J, Girard M, Harroche A, Kiec-Wilk B, Mohnike K, Pascreau T, Pawliński Ł, Radenkovic S, Vuillaumier-Barrot S, Aldamiz-Echevarria L, Couce ML, Martins EG, Quelhas D, Morava E, de Lonlay P, Witters P, Honzík T.

Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation.

J Inherit Metab Dis. 2020 Jul;43(4):671-693. doi: 10.1002/jimd.12241. Epub 2020 Apr 21.

PMID: 32266963

Lu S, Liang S, Wu Y, Liu J, Lin L, Huang G, Ning H.

Mannose phosphate isomerase gene mutation leads to a congenital disorder of glycosylation: A rare case report and literature review.

Front Pediatr. 2023 Apr 12;11:1150367. doi: 10.3389/fped.2023.1150367. eCollection 2023.

PMID: 37124179

De Graef D, Mousa J, Waberski MB, Morava E.

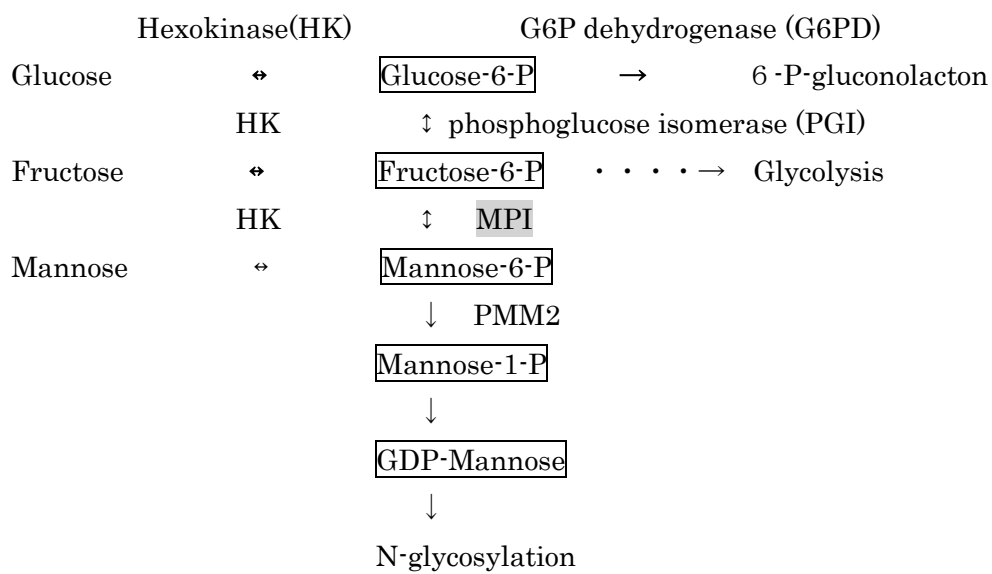
Mannose treatment improves immune deficiency in mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation: case report and review of literature.

Ther Adv Rare Dis. 2022 Apr 17;3:26330040221091283.

doi: 10.1177/26330040221091283. eCollection 2022 Jan-Dec.

PMID: 37180423

CDG 診断サポートと CDG 解説



### 3) ALG6-CDG CDG I C (MIM#603147)

病態：Dolichyl-P-Glc : Man(9)GlcNAc(2)-PP-dolichyl-glucosyltransferase の異常である。Man(9)GlcNAc(2)-PP-Dol に、dolichyl phosphate glucose (Dol-P-Glc) を付加する酵素をコードする *ALG6* 遺伝子異常である。常染色体潜性遺伝である。

Glc の付加した脂質中間体が不足する

Man9GlcNAc2-P-P-dolichol が培養線維芽細胞で増加している。

臨床像：精神運動発達遅滞が主な症状である。CDG I A と臨床的に類似するが、やや軽症の傾向がある。顔貌は特徴的で、耳介低位、眼間開離、巨舌などを認める例がある。乳児期発症の内斜視、上眼瞼の反復性浮腫、反復性感染症、筋緊張低下、てんかん（90%以上で合併し、一部難治性）、運動失調、網膜色素変性などを呈する。短指や指節骨欠損などの骨格異常例もある。ALG6-CDG は骨異形成を伴うことが特徴である。自閉症、うつ症状などの周期的な行動上の変化が問題となる。

MRI で大脳、小脳萎縮を認める。脳梁欠損の例がある神経伝導速度は正常である。血液凝固系異常があり、AT や Factor X I 低下を認める。タンパク漏出性胃腸症、敗血症、けいれんが死因となる場合がある。

CDG の中では比較的報告例が多い。Morava らは臨床像をまとめた。国内でも Ichikawa らの報告例がある。

#### 文献

Imbach, T., Burda, P., Kuhnert, P., et al. A mutation in the human ortholog of the *Saccharomyces cerevisiae* ALG6 gene causes carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type-Ic. Proc. Nat. Acad. Sci. 96: 6982-6987, 1999.

Imbach T, Grünewald S, Schenk B, Burda P, Schollen E, Wevers RA, Jaeken J, de Klerk JB, Berger EG, Matthijs G, Aebi M, Hennet T.

Multi-allelic origin of congenital disorder of glycosylation (CDG)-Ic.

Hum Genet. 2000 May;106(5):538-45. doi: 10.1007/s004390000293.

Ichikawa K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N.

Congenital disorder of glycosylation type Ic: report of a Japanese case.

Brain Dev. 2013 Jun;35(6):586-9. doi: 10.1016/j.braindev.2012.09.003.

Dercksen M, Crutchley AC, Honey EM, Lippert MM, Matthijs G, Mienie LJ, Schuman HC, Vorster BC, Jaeken J.



ALG6-CDG in South Africa: Genotype-Phenotype Description of Five Novel Patients.  
JIMD Rep. 2013;8:17-23. doi: 10.1007/8904\_2012\_150.

Morava E, Tiemes V, Thiel C, et al. ALG6-CDG: a recognizable phenotype with epilepsy, proximal muscle weakness, ataxia and behavioral and limb anomalies.  
J Inherit Metab Dis. 2016 ; 39:713-723.

#### 4) ALG3-CDG CDG I D (MIM#601110)

病態：Dolichyl-P-Man : Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolichyl-mannosyltransferase

Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolichol に dolichyl-phosphate mannose (DPM) から Mannose を転移する酵素の異常である。

臨床像：精神運動発達遅滞（発達は早期に停止）、筋緊張低下、反射消失、網膜色素変性、小頭症、耳介異常、虹彩 coloboma、軟口蓋裂（高口蓋）、視神経萎縮、痙性四肢麻痺、點頭てんかんなどさまざまな発作型のでんかん、不随意運動、小脳低形成、脳梁低形成などを呈する。肝機能障害はない。

脳波は burst-suppression pattern ないし hypsarrhythmia が多い。

Disialotransferrin は増えるが、asialotransferrin はわずかである。

治療：Himmelreich らは多数例のてんかん治療について報告した。Paketei らはケトン食が有効な例を報告した。

#### 文献

Korner, C., Knauer, R., Stephani, U., et al. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type IV: deficiency of dolichyl-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolichyl mannosyltransferase. EMBO J. 18: 6816-6822, 1999.

Denecke J, Kranz C, Kemming D, Koch HG, Marquardt T.

An activated 5' cryptic splice site in the human ALG3 gene generates a premature termination codon insensitive to nonsense-mediated mRNA decay in a new case of congenital disorder of glycosylation type Id (CDG-Id).

Hum Mutat. 2004 May;23(5):477-86. doi: 10.1002/humu.20026.

Kranz C, Sun L, Eklund EA, Krasnewich D, Casey JR, Freeze HH.

CDG-Id in two siblings with partially different phenotypes.

Am J Med Genet A. 2007 Jul 1;143A(13):1414-20. doi: 10.1002/ajmg.a.31796.

Rimella-Le-Huu A, Henry H, Kern I, Hanquinet S, Roulet-Perez E, Newman CJ, Superti-Furga A, Bonafé L, Ballhausen D.

Congenital disorder of glycosylation type Id (CDG Id): phenotypic, biochemical and molecular characterization of a new patient.

J Inherit Metab Dis. 2008 Dec;31 Suppl 2:S381-6. doi: 10.1007/s10545-008-0959-x.

Riess S, Reddihough DS, Howell KB, Dagia C, Jaeken J, Matthijs G, Yapfite-Lee J. ALG3-CDG (CDG-Id): clinical, biochemical and molecular findings in two siblings. Mol Genet Metab. 2013 Sep-Oct;110(1-2):170-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.05.020

Bian Y, Qiao C, Zheng S, Qiu H, Li H, Zhang Z, Yin S, Jiang H, Li-Ling J, Liu C, Lyu Y. ALG3-CDG: lethal phenotype and novel variants in Chinese siblings. J Hum Genet. 2020 Dec;65(12):1129-1134. doi: 10.1038/s10038-020-0798-7.

Paketcı C, Edem P, Hiz S, Sonmezler E, Soydemir D, Sarıkaya Uzan G, Oktay Y, O'Heir E, Beltran S, Laurie S, Töpf A, Lochmuller H, Horvath R, Yis U. Successful treatment of intractable epilepsy with ketogenic diet therapy in twins with ALG3-CDG. Brain Dev. 2020 Aug;42(7):539-545. doi: 10.1016/j.braindev.2020.04.008.

Vaes L, Rymen D, Cassiman D, Ligezka A, Vanhoutvin N, Quelhas D, Morava E, Witters P. Genotype-Phenotype Correlations in PMM2-CDG. Genes (Basel). 2021 Oct 21;12(11):1658. doi: 10.3390/genes12111658. PMID: 34828263

Himmelreich N, Dimitrov B, Geiger V, Zielonka M, Hutter AM, Beedgen L, Hüllen A, Breuer M, Peters V, Thiemann KC, Hoffmann GF, Sinning I, Dupré T, Vuillaumier-Barrot S, Barrey C, Denecke J, Kölfen W, Düker G, Ganschow R, Lentze MJ, Moore S, Seta N, Ziegler A, Thiel C. Novel variants and clinical symptoms in four new ALG3-CDG patients, review of the literature, and identification of AAGRP-ALG3 as a novel ALG3 variant with alanine and glycine-rich N-terminus. Hum Mutat. 2019 Jul;40(7):938-951. doi: 10.1002/humu.23764. Epub 2019 May 8. PMID: 31067009

Paketcı C, Edem P, Hiz S, Sonmezler E, Soydemir D, Sarıkaya Uzan G, Oktay Y, O'Heir E, Beltran S, Laurie S, Töpf A, Lochmuller H, Horvath R, Yis U. Successful treatment of intractable epilepsy with ketogenic diet therapy in twins with ALG3-CDG.

CDG 診断サポートと CDG 解説

Brain Dev. 2020 Aug;42(7):539-545. doi: 10.1016/j.braindev.2020.04.008. Epub 2020 May 7.

PMID: 32389449

## 5) DPM1-CDG CDG I E (MIM#608799)

病態： DPM1: dolichol-phosphate-mannose synthase-1

*DPM1* 遺伝子は dolichol-phosphate-mannose synthase をコードする。この酵素は dolichol-phosphate-mannose (Dol-P-Man) を GDP-mannose と dolichol-phosphate から合成する。DPM1、DPM2、DPM3 は小胞体膜に存在して複合体を形成する。Dol-P-Man は様々なグリコシル化過程において Mannose の供給源となる。

DPM1 は細胞質に存在し、反応サブユニットとして機能し、DPM3 は DPM1 を小胞体膜に固定する。DPM2 も小胞体膜に存在し、DPM3 の発現を安定化させる。

DPM2 は CDG I U の責任遺伝子である。**Dystroglycanopathy** を呈する。

DPM3 遺伝子変異は **Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle), type C, 15** の原因遺伝子である。このように DPM の 3 遺伝子は筋疾患と関連する。

臨床像：精神運動発達遅滞、小頭症（生下時は正常）、筋力低下、嚥下困難、難治性てんかん（多棘波、高度脳波異常）、皮質盲、末梢神経障害、間歇的逸脱酵素上昇（GOT、GPT、CK）、Factor X I 低下、ATIII 低下。眼瞼毛細血管拡張、後頭部と仙骨部の血管腫を認めた。29 週出生の例では、胎児水腫、呼吸窮迫、無呼吸、PDA、顔貌異常（眼間開離、高口蓋、後頭扁平、鼻根部平低）、四肢特に上肢短縮（軽度）、爪異形成を伴う小さな手、膝関節拘縮、外陰部低形成などの多彩な所見を認める。

Lausmann らはてんかん、運動機能障害を伴い早期に死亡した重症例を報告した。過去の DPM1-CDG 症例のまとめも報告した。

筋ジストロフィー様所見の例がある。DPM1 は  $\alpha$ -dystroglycan の O-mannosylation にも影響するためと考えられる。MRI で大脳白質、小脳橋異常、歯状核異常を認める。

N 型糖鎖の分析では Disialotransferrin は増えるが、asialotransferrin はほとんど認めない。

### 文献

Kim, S., Westphal, V., Srikrishna, G., et al. Dolichol phosphate mannose synthase (DPM1) mutations define congenital disorder of glycosylation Ie (CDG-Ie). *J. Clin. Invest.* 105: 191-198, 2000.

Dancourt J, Vuillaumier-Barrot S, de Baulny HO, Sfaello I, Barnier A, le Bizec C, Dupre T, Durand G, Seta N, Moore SE. A new intronic mutation in the DPM1 gene is associated with a milder form of CDG Ie in two French siblings.

*Pediatr Res.* 2006 Jun;59(6):835-9. doi: 10.1203/01.pdr.0000219430.52532.8e.

Yang AC, Ng BG, Moore SA, Rush J, Waechter CJ, Raymond KM, Willer T, Campbell KP, Freeze HH, Mehta L.

Congenital disorder of glycosylation due to DPM1 mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy.

Mol Genet Metab. 2013 Nov;110(3):345-351. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.06.016.

Lausmann H, Zacharias M, Neuhann TM, Locher MK, Schettler KF.

Case Report: DPM1-CDG: Novel Variant with Severe Phenotype and Literature Review.

Front Genet. 2022 Jul 13;13:889829. doi: 10.3389/fgene.2022.889829. eCollection 2022.

PMID: 35910228

6) MPDU1-CDG CDG I F (MIM#609180)

*Mannose-P-Dolichol Utilization defect 1*

MPDU1

病態：dolichol-phosphate-mannose (DPM) は N 型糖鎖グリコシル化にも O 型糖鎖グリコシル化にも必要な mannose の供給源である。DOLK-CDG, DPM1-CDG, DPM2-CDG, DPM3-CDG はいずれも DPM 生合成過程の異常による疾患であり CDGI 型の異常とあわせ、 $\alpha$ -dystroglycan ( $\alpha$ DG)の O-mannosylation も減少する。そのため、CDG 1 型の異常と muscular dystrophy-dystroglycanopathy を呈する。

Mannose-phosphate-dolichol utilization defect 1 (MPDU1) は DPM と dolichol-phosphate-glucose (DPG) を細胞質側から小胞体の内側に反転させる機能の障害である。

脂質中間体への mannose 器質の利用障害がみられる。

臨床像：筋緊張低下、関節拘縮、眼振、固視不良、斜視、amaurosis、緑内障や牛眼、精神運動発達遅滞、難治性てんかん、全般性脳萎縮、心筋症、成長障害、低身長、皮膚乾燥、角化亢進（魚鱗癬）、紅皮症などを呈する。CK が高値となる。てんかん、精神運動発達遅滞、皮膚異常が 3 主徴である。胆管拡張を認めた例がある。

van Tol らは 11 例の新規例の臨床像を報告した。特異顔貌もみられる。

文献

Kranz C, Denecke J, Lehrman MA, Ray S, Kienz P, Kreissel G, Sagi D, Peter-Katalinic J, Freeze HH, Schmid T, Jackowski-Dohrmann S, Harms E, Marquardt T.

A mutation in the human MPDU1 gene causes congenital disorder of glycosylation type If (CDG-If).

J Clin Invest. 2001 Dec;108(11):1613-9. doi: 10.1172/JCI13635.

PMID: 11733556

Schenk, B., Imbach, T., Frank, C. G., et al.

MPDU1 mutations underlie a novel human congenital disorder of glycosylation, designated type If. J. Clin. Invest. 108: 1687-1695, 2001.

Thiel C, Wortmann S, Riedhammer K, Alhaddad B, Mayatepek E, Prokisch H, Distelmaier F.

Severe ichthyosis in MPDU1-CDG.

J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1293-1294. doi: 10.1007/s10545-018-0189-9.

van Tol W, Ashikov A, Korsch E, Abu Bakar N, Willemsen MA, Thiel C, Lefeber DJ.  
A mutation in mannose-phosphate-dolichol utilization defect 1 reveals clinical symptoms  
of congenital disorders of glycosylation type I and dystroglycanopathy.  
JIMD Rep. 2019 Sep 30;50(1):31-39. doi: 10.1002/jmd2.12060.



## 7) ALG12-CDG CDG I G (MIM#607143)

病態 : dolichyl-P-Man : Man (7) GlcNAc (2) -PP-dolichyl-alpha-6-mannosyltransferase  
ALG12 は 8 番目の Man を付加する酵素である。常染色体潜性遺伝による。

臨床像 : 精神運動発達遅滞、新生児低血糖、乳児期の哺乳障害、体重増加不良、筋緊張低下、  
小頭症、顔貌異常(目立つ前頭部、大耳介、三角頭蓋、内眼角贅皮)、乳頭陥没、内反足、け  
いれん、反復性の気道感染症などを認める。

四肢短縮を伴う骨異形成症、外性器異常 (小陰茎、停留精巣)、心筋症、低ガンマグロブ  
リン血症とそれにともなう免疫異常、感染症反復の報告もある。

国内でも Hiraide らの報告がある。

### 文献

Chantret, I., Dupre, T., Delenda, C., et al. Congenital disorders of glycosylation type Ig is defined by a deficiency in dolichyl-P-mannose:Man-7-GlcNAc2-PP-dolichyl mannosyltransferase. *J. Biol. Chem.* 277: 25815-25822, 2002.

Kranz C1, Basinger AA, Güçsavaş-Calikoğlu M, et al. Expanding spectrum of congenital disorder of glycosylation Ig (CDG-Ig): sibs with a unique skeletal dysplasia, hypogammaglobulinemia, cardiomyopathy, genital malformations, and early lethality. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1371-8.

Tahata S, Gunderson L, Lanpher B, Morava E.  
Complex phenotypes in ALG12-congenital disorder of glycosylation (ALG12-CDG): Case series and review of the literature.  
*Mol Genet Metab.* 2019;128:409-414.

Sturiale L, Bianca S, Garozzo D, Terracciano A, Agolini E, Messina A, Palmigiano A, Esposito F, Barone C, Novelli A, Fiumara A, Jaeken J, Barone R.  
ALG12-CDG: novel glycophenotype insights endorse the molecular defect.  
*Glycoconj J.* 2019;36:461-472.

Hiraide T, Wada Y, Matsubayashi T, Kadoya M, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Okamoto N, Ogata T, Saito H.  
Novel ALG12 variants and hydronephrosis in siblings with impaired N-glycosylation.  
*Brain Dev.* 2021 Oct;43(9):945-951. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.013. Epub 2021 Jun

## CDG 診断サポートと CDG 解説

3.

PMID: 34092405

## 8) ALG8-CDG CDG IH (MIM#608104) ALG8-CDG

病態: dolichyl-P-Glc: Glc(1)Man (9) GlcNAc (2) -PP-dolichyl-alpha-3-glucosyltransferase の異常である。Glc(1)Man (9) GlcNAc (2) -PP-dolichyl に対して、dolichyl-P-Glc からグルコースを転移する酵素の異常である。ALG8 遺伝子がこの酵素をコードする。常染色体潜性遺伝である。

臨床像: 子宮内発育遅延、生後の体重増加不良、胎動微弱、タンパク漏出性胃腸症と重症下痢、浮腫と腹水、重度低タンパク血症、血液凝固異常 (Factor XI、protein C、ATIII 低下)、顔貌正常、肝腫大・肝機能異常、白内障、皺が目立つ皮膚などが特徴である。

頭部 MRI 異常、精神運動発達遅滞、筋緊張低下 (特に近位筋)、失調、けいれん (一部難治性) などの神経学的異常を伴う。当初、重症で早期死亡例の報告があったが、軽症例も報告されている。自閉症スペクトラム障害や知的障害などの精神神経症状の例もある。

Albokhari らは ALG8-CDG の臨床管理ガイドラインを報告した。

### 文献

Chantret, I., Dancourt, J., Dupre, T., et al. A deficiency in dolichyl-P-glucose:Glc-1-Man-9-GlcNAc2-PP-dolichyl alpha-3-glucosyltransferase defines a new subtype of congenital disorders of glycosylation. *J. Biol. Chem.* 278: 9962-9971, 2003.

Höck M, Wegleiter K, Ralser E, et al. ALG8-CDG: novel patients and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jun 12;10:73. doi: 10.1186/s13023-015-0289-7.

Kouwenberg D, Gardeitchik T, Mohamed M, Lefeber DJ, Morava E.

Wrinkled skin and fat pads in patients with ALG8-CDG: revisiting skin manifestations in congenital disorders of glycosylation.

*Pediatr Dermatol.* 2014 Jan-Feb;31(1):e1-5. doi: 10.1111/pde.12233.

Vuillaumier-Barrot S, Schiff M, Mattioli F, et al. Wide clinical spectrum in ALG8-CDG: clues from molecular findings suggest an explanation for a milder phenotype in the first-described patient. *Pediatr Res.* 2019;85:384-389.

Albokhari D, Ng BG, Guberinic A, Daniel EJP, Engelhardt NM, Barone R, Fiumara A, Garavelli L, Trimarchi G, Wolfe L, Raymond KM, Morava E, He M, Freeze HH, Lam C, Edmondson AC.

ALG8-CDG: molecular and phenotypic expansion suggests clinical management

CDG 診断サポートと CDG 解説

guidelines.

J Inherit Metab Dis. 2022 Jun 18. doi: 10.1002/jimd.12527. Online ahead of print.

PMID: 35716054

**9) ALG2-CDG CDG I I (MIM #607906)**

病態：*ALG2*は GDP-Man : Man(1)GlcNAc(2)-PP-dolichol mannosyltransferase をコードする遺伝子である。

この酵素は Man(1)GlcNAc(2)-PP-dolichol に対して GDP-Man から、Man を転移させる。常染色体潜性遺伝である。

臨床像：重度精神運動発達遅滞、筋緊張低下、けいれん（點頭てんかん）、髄鞘化障害（MRI で白質減少）、小頭症、軽度肝腫大、消化管異常、Factor X I 活性低下などを認める。虹彩 coloboma、白内障、斜視、眼振などの眼科異常を認める例もある。

神経筋接合部のアセチルコリン受容体では糖タンパクが重要な成分であるため、ALG2-CDG、ALG14-CDG、DAPGT1-CDG、GFPT-CDG などは先天性筋無力症を呈する。先天的な胎児無動症、関節拘縮症の場合から成人発症の例まで多彩である。

NeuAc-Gal-GlcNAc-Man2-GlcNAc2 7糖 (heptasaccharide glycan) の増加はバイオマーカーである (Martínez Duncker)。

Thiel, C., Schwarz, M., Peng, J. et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-Ii) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 278: 22498-22505, 2003.

Ehrstedt C, Liu WW, Frykholm C, Beeson D, Punga AR.

Novel pathogenic ALG2 mutation causing congenital myasthenic syndrome: A case report.

*Neuromuscul Disord.* 2022 Jan;32(1):80-83. doi: 10.1016/j.nmd.2021.11.012. Epub 2021 Nov 27.

PMID: 34980536

Martínez Duncker I, Mata-Salgado D, Shammas I, Ranatunga W, Daniel EJP, Cruz Muñoz ME, Abreu M, Mora-Montes H, He M, Morava E, Zafra de la Rosa G.

Case report: Novel genotype of ALG2-CDG and confirmation of the heptasaccharide glycan (NeuAc-Gal-GlcNAc-Man2-GlcNAc2) as a specific diagnostic biomarker.

*Front Genet.* 2024 May 6;15:1363558. doi: 10.3389/fgene.2024.1363558. eCollection 2024. PMID: 38770420

## 10) DPAGT1-CDG CDG I J (MIM#608093)

病態: *DPAGT1* 遺伝子は UDP-GlcNAc:dolichyl-phosphate GlcNAc phosphotransferase をコードする遺伝子である。N 結合型糖鎖合成 (Dolichol cycle) の最初の段階に作用する。ドリコールリン酸に UDP-GlcNAc から GlcNAc を転移する酵素の異常である。

臨床像: 重度精神運動発達遅滞、重度筋緊張低下、點頭てんかん (難治性てんかん)、小頭症、高口蓋、小顎、外斜視、第 5 指内彎、手掌単一屈曲線、大腿皮膚 dimples MRI で異常ないが、PET で代謝低下領域多発がみられた。

世界で数十例の報告がある。半数以上の例は點頭てんかんなど早期発症型のとてんかんを合併する。重度のとてんかん脳症から予後不良の経過をとる場合もある。Ng らは多数例のとりめを報告した。

筋緊張低下を呈して、**先天性筋無力症候群**として認識される場合がある。DPAGT1 はアセチルコリン受容体のサブユニットのグリコシル化に重要なためである。筋生検で管状構造の集積を認める。治療はコリンエステラーゼ阻害剤が有効である。なお、ALG2-CDG、ALG14-CDG も筋無力症様の症状を認める。

### 文献

Wu, X., Rush, J. S., Karaoglu, D., et al. Deficiency of UDP-GlcNAc:dolichol phosphate N-acetylglucosamine-1 phosphate transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of glycosylation type Ij. *Hum. Mutat.* 22: 144-150, 2003.

Selcen D, Shen XM, Brengman J, et al. DPAGT1 myasthenia and myopathy: genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology.* 82:1822-1830, 2014

Yuste-Checa P, Vega AI, Martín-Higueras C, Medrano C, Gámez A, Desviat LR, Ugarte M, Pérez-Cerdá C, Pérez B.

DPAGT1-CDG: Functional analysis of disease-causing pathogenic mutations and role of endoplasmic reticulum stress.

*PLoS One.* 2017 Jun 29;12(6):e0179456. doi: 10.1371/journal.pone.0179456. eCollection 2017.

Ng BG, Underhill HR, Palm L, Bengtson P, Rozet JM, Gerber S, Munnich A, Zanolighi X, Stevens CA, Kircher M, Nickerson DA, Buckingham KJ, Josephson KD, Shendure J, Bamshad MJ; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Freeze HH, Eklund EA.

DPAGT1 Deficiency with Encephalopathy (DPAGT1-CDG): Clinical and Genetic Description of 11 New Patients.

JIMD Rep. 2019;44:85-92. doi: 10.1007/8904\_2018\_128.

1 1) ALG1-CDG CDG I K (MIM #608540)

病態：*β-1,4-mannosyltransferase* 異常症

GDP-Man:GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase

GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase に GDP-Man から Mannose を転移する酵素の異常である。常染色体潜性遺伝である。

血漿内の全シアル酸付加 4 糖グリカンの増加が特徴である。NeuAc-Gal-GlcNAc2 という構造の 4 糖は ALG1-CDG のバイオマーカーである。質量分析により血清ないし血漿で測定できる。

Man3-GlcNAc2、Man4-GlcNAc2 も増加している。

NeuAc-Gal-GlcNAc2/ Man3-GlcNAc2 の比は ALG1-CDG では高くなる。PMM2-CDG ないし MPI-CDG ではこの比が低くなる。

臨床像：精神運動発達遅滞、筋緊張低下、早期発症てんかん、小頭症、大脳萎縮などの MRI 異常などの神経学的異常が多い。単に精神運動発達遅滞のみの例がある。重症例では胎児水腫・肝脾腫例あり、早期死亡例もある。斜視、眼振、視神経萎縮などの眼科異常、顔貌異常（大泉門拡大、眼間開離、小顎）てんかん（多焦点性てんかん性放電）、性腺機能低下、関節拘縮、腱反射消失、心筋症、小頭症、性腺機能低下など。血液凝固異常(血栓傾向)、ネフローゼ合併、B cell 著減、IgG 欠損例あり。慢性下痢など消化管異常の例もある。側弯、後弯、関節拘縮などの整形外科合併症もみられる。Morava らの報告によると、皮下脂肪の沈着の異常や斜視など、PMM2-CDG に似た面がある。Bosnyak らは、トランスフェリンの糖鎖異常はないものの、線維芽細胞の糖鎖異常、ALG1 タンパクの発現低下、4 糖バイオマーカーの出現から ALG1-CDG と診断した例を報告した。

最近報告例が増加し、欧米では PMM2-CDG の次に SRD5A3-CDG と並んで頻度が高い。

Pseudogene が多く、遺伝子診断は工夫が必要である。

Grubenmann CE, Frank CG, Hülsmeier AJ, Schollen E, Matthijs G, Mayatepek E, Berger EG, Aebi M, Hennet T.

Deficiency of the first mannosylation step in the N-glycosylation pathway causes congenital disorder of glycosylation type Ik.

Hum Mol Genet. 2004 Mar 1;13(5):535-42. doi: 10.1093/hmg/ddh050. Epub 2004 Jan 6.

PMID: 14709599

Schwarz, M., Thiel, C., Lubbehusen, J., et al. Deficiency of GDP-Man:GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase causes congenital disorder of glycosylation type Ik.



Am. J. Hum. Genet. 74: 472-481, 2004.

Ng BG, Shiryaev SA, Rymen D, et al. ALG1-CDG: Clinical and Molecular Characterization of 39 Unreported Patients.  
Hum Mutat. 2016;37:653-60.

Zhang W, James PM, Ng BG, Li X, Xia B, Rong J, Asif G, Raymond K, Jones MA, Hegde M, Ju T, Cummings RD, Clarkson K, Wood T, Boerkoel CF, Freeze HH, He M.  
A Novel N-Tetrasaccharide in Patients with Congenital Disorders of Glycosylation, Including Asparagine-Linked Glycosylation Protein 1, Phosphomannomutase 2, and Mannose Phosphate Isomerase Deficiencies.  
Clin Chem. 2016 Jan;62(1):208-17. doi: 10.1373/clinchem.2015.243279. Epub 2015 Oct 1.

Bengtson P, Ng BG, Jaeken J, Matthijs G, Freeze HH, Eklund EA.  
Serum transferrin carrying the xeno-tetrasaccharide NeuAc-Gal-GlcNAc2 is a biomarker of ALG1-CDG.  
J Inherit Metab Dis. 2016 Jan;39(1):107-14. doi: 10.1007/s10545-015-9884-y.

Xue Y, Zhao Y, Wu B, Shu J, Yan D, Li D, Yu X, Cai C.  
A novel variant in ALG1 gene associated with congenital disorder of glycosylation: A case report and short literature review.  
Mol Genet Genomic Med. 2023 May 19:e2197. doi: 10.1002/mgg3.2197. Online ahead of print.  
PMID: 37204045

Bosnyak I, Sadek M, Ranatunga W, Kozicz T, Morava E.  
Normal transferrin glycosylation does not rule out severe ALG1 deficiency.  
JIMD Rep. 2024 Apr 16;65(3):135-143. doi: 10.1002/jmd2.12415. eCollection 2024 May.  
PMID: 38736633

## 1 2) ALG9-CDG CDG I L (MIM#608776)

病態：ALG9 遺伝子異常による。

dolichyl-P-mannose:Man (6) GlcNAc (2) -PP-dolichyl-alpha-6-mannosyltransferase  
dolichyl-P-mannose:Man (8) GlcNAc (2) -PP-dolichyl-alpha-6-mannosyltransferase  
ALG9 は脂質中間体に 7 番目および 9 番目の Man を付加する酵素である。

臨床像：精神運動発達遅滞、成長障害、重度小頭症、筋緊張低下、けいれん（點頭てんかん含む）、肝腫大、気管支喘息、大脳萎縮、髄鞘化遅延、腎嚢胞などが報告されている。骨異形成を伴う例がある。Gillessen-Kaesbach-Nishimura 骨異形成症は ALG9 異常症である。

### 文献

Frank, C. G., Grubenmann, C. E., Eyaid, W., et al.

Identification and functional analysis of a defect in the human ALG9 gene: definition of congenital disorder of glycosylation type IL. *Am. J. Hum. Genet.* 75: 146-150, 2004.

Weinstein M, Schollen E, Matthijs G, Neupert C, Hennet T, Grubenmann CE, Frank CG, Aebi M, Clarke JT, Griffiths A, Seargeant L, Poplawski N.

CDG-IL: an infant with a novel mutation in the ALG9 gene and additional phenotypic features.

*Am J Med Genet A.* 2005 Jul 15;136(2):194-7. doi: 10.1002/ajmg.a.30851.

AlSubhi S, AlHashem A, AlAzami A, Tlili K, AlShahwan S, Lefeber D, Alkuraya FS, Tabarki B.

Further Delineation of the ALG9-CDG Phenotype.

*JIMD Rep.* 2016;27:107-12. doi: 10.1007/8904\_2015\_504.

Tham E, Eklund EA, Hammarsjö A, Bengtson P, Geiberger S, Lagerstedt-Robinson K, Malmgren H, Nilsson D, Grigelionis G, Conner P, Lindgren P, Lindstrand A, Wedell A, Albåge M, Zielinska K, Nordgren A, Papadogiannakis N, Nishimura G, Grigelioniene G. A novel phenotype in N-glycosylation disorders: Gillessen-Kaesbach-Nishimura skeletal dysplasia due to pathogenic variants in ALG9.

*Eur J Hum Genet.* 2016 Feb;24(2):198-207. doi: 10.1038/ejhg.2015.91.

Davis K, Webster D, Smith C, et al. ALG9-CDG: New clinical case and review of the

literature. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;13:55-63.

Himmelreich N, Dimitrov B, Zielonka M, Hüllen A, Hoffmann GF, Juenger H, Müller H, Lorenz I, Busse B, Marschall C, Schlüter G, Thiel C.

Missense variant c.1460 T > C (p.L487P) enhances protein degradation of ER mannosyltransferase ALG9 in two new ALG9-CDG patients presenting with West syndrome and review of the literature.

*Mol Genet Metab.* 2022 Aug;136(4):274-281. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.06.005. Epub 2022 Jun 26.

PMID: 35839600

### 13) DOLK-CDG CDG IM (MIM #610768)

病態 : DOLK : dolichol kinase deficiency

DOLK は Dolichol をリン酸化して、Dolichol-phosphate (Dol-P) を合成する。Dol-P は Dolichol cycle に入り、糖転移酵素が順に作用して N 結合型糖鎖が成長していく。

常染色体潜性遺伝性疾患である。

臨床所見 : 筋緊張低下、皮膚角化亢進、魚鱗癬、てんかん、心筋症などを呈する。多臓器が影響を受けて早期に死亡する重症例もある。非症候群性の拡張型心筋症例あり。点頭てんかんなど早期発症型の難治性てんかん例もある。

Lefeber らは拡張型心筋症で DOLK 異常を同定した。Rush らは心筋症を合併して早期に死亡した例を報告した。Komlosi ら (2021) は新生児致死性の魚鱗癬症例を報告した。

DOLK-CDG において心臓移植手術が奏功した例が報告されている。

#### 文献

Kranz, C., Jungeblut, C., Denecke, J., et al. A defect in dolichol phosphate biosynthesis causes a new inherited disorder with death in early infancy. *Am. J. Hum. Genet.* 80: 433-440, 2007.

Lefeber DJ, de Brouwer AP, Morava E, Riemersma M, Schuurs-Hoeijmakers JH, Absmanner B, Verrijp K, van den Akker WM, Huijben K, Steenbergen G, van Reeuwijk J, Jozwiak A, Zucker N, Lorber A, Lammens M, Knopf C, van Bokhoven H, Grünewald S, Lehle L, Kapusta L, Mandel H, Wevers RA.

Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to DOLK mutations results from abnormal dystroglycan O-mannosylation.

*PLoS Genet.* 2011 Dec;7(12):e1002427. doi: 10.1371/journal.pgen.1002427.

Helander A, Stödberg T, Jaeken J, Matthijs G, Eriksson M, Eggertsen G.

Dolichol kinase deficiency (DOLK-CDG) with a purely neurological presentation caused by a novel mutation

*Mol Genet Metab.* 2013 Nov;110(3):342-4. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.002.

Lieu MT, Ng BG, Rush JS, Wood T, Basehore MJ, Hegde M, Chang RC, Abdenur JE, Freeze HH, Wang RY.

Severe, fatal multisystem manifestations in a patient with dolichol kinase-congenital disorder of glycosylation.

Mol Genet Metab. 2013 Dec;110(4):484-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.09.016.

Rush ET, Baker CV, Rizzo WB.

Dolichol kinase deficiency (DOLK-CDG): Two new cases and expansion of phenotype.

Am J Med Genet A. 2017 Sep;173(9):2428-2434. doi: 10.1002/ajmg.a.38287.

Komlosi K, Claris O, Collardeau-Frachon S, Kopp J, Hausser I, Mazereeuw-Hautier J, Jonca N, Zimmer AD, Sanlaville D, Fischer J.

Fatal Neonatal DOLK-CDG as a Rare Form of Syndromic Ichthyosis.

Front Genet. 2021 Dec 8;12:719624. doi: 10.3389/fgene.2021.719624. eCollection 2021.

PMID: 34956305

#### 1 4) RFT1-CDG CDG I N (MIM #612015)

病態: *RFT1* 遺伝子の異常による。RFT1 は Man(5)GlcNAc (2)- dolichylpyrophosphate (PP-Dol)までできた糖鎖を小胞体の外側 (細胞質) から小胞体の内側に反転させる酵素 (flippase enzyme) である。

臨床像: 重度知的障害、成長障害、筋緊張低下、肝腫大、けいれん、血液凝固異常、血栓傾向、特異顔貌、視聴覚障害。特に感音難聴の合併例が多い。

重症例は新生児期に呼吸障害で死亡する。

#### 文献

Haeuptle, M. A., Pujol, F. M., Neupert, C., et al. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 600-606, 2008.

Wendy V, Micha A. Haeuptle, Bobby G. Ng et al. RFT1 Deficiency in Three Novel CDG Patients. *Hum Mutat.* 2009 ; 30: . doi:10.1002/humu.21085.

Jaeken J, Vleugels W, Régal L, Corchia C, Goemans N, Haeuptle MA, Foulquier F, Hennet T, Matthijs G, Dionisi-Vici C.

RFT1-CDG: deafness as a novel feature of congenital disorders of glycosylation.

*J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S335-8. doi: 10.1007/s10545-009-1297-3.

Ondruskova N, Vesela K, Hansikova H, Magner M, Zeman J, Honzik T.

RFT1-CDG in adult siblings with novel mutations.

*Mol Genet Metab.* 2012 Dec;107(4):760-2. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.10.002.

Aeby A, Prigogine C, Vilain C, Malfilatre G, Jaeken J, Lederer D, Van Bogaert P.

RFT1-congenital disorder of glycosylation (CDG) syndrome: a cause of early-onset severe epilepsy.

*Epileptic Disord.* 2016 Mar;18(1):92-6. doi: 10.1684/epd.2016.0802.

Abiramalatha T, Arunachal G, Muthusamy K, Thomas N.

A family with floppy neonates with severe respiratory insufficiency: A lethal phenotype of RFT1-CDG due to a novel mutation.

*Eur J Med Genet.* 2019 Apr;62(4):248-253. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.07.023.

### 15) DPM3-CDG CDG I O (MIM #612937)

病態: *DPM3* は dolichol-phosphate-mannosyltransferase 3 をコードする遺伝子である。

dolichol-phosphate-mannose (DPM) は N 型糖鎖グリコシル化にも O 型糖鎖グリコシル化にも必要な Mannose の供給源である。DOLK-CDG, DPM1-CDG, DPM2-CDG, DPM3-CDG はいずれも DPM 生合成過程の異常による疾患であり、CDGI 型の異常とあわせて、 $\alpha$  dystroglycan ( $\alpha$  DG)に必要な O-mannosylation も減少する。そのため、CDG 1 型の異常と muscular dystrophy-dystroglycanopathy を呈する。

Mannose-phosphate-dolichol utilization defect 1 (MPDU1) は DPM と dolichol-phosphateglucose (DPG) を細胞質側から小胞体の内側に反転させる機構の障害である、脂質中間体への Mannose 器質の利用障害がみられる。

臨床像: 骨格筋障害、動揺性歩行、拡張型心筋症、検査での CK AST ALT 上昇などを呈する。Dystroglycanopathy である。頭部 MRI での白質異常、脳卒中様発作がみられた例もある。

#### 文献

Lefeber, D. J., Schonberger, J., Morava, E., et al.

Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am. J. Hum. Genet.* 85: 76-86, 2009.

van Tol W, Michelakakis H, Georgiadou E, van den Bergh P, Moraitou M, Papadimas GK, Papadopoulou C, Huijben K, Alsady M, Willemsen MA, Lefeber DJ.

Toward understanding tissue-specific symptoms in dolichol-phosphate-mannose synthesis disorders; insight from DPM3-CDG.

*J Inher Metab Dis.* 2019 Sep;42(5):984-992. doi: 10.1002/jimd.12095.

Svahn J, Laforêt P, Vial C, Streichenberger N, Romero N, Bouchet-Séraphin C, Bruneel A, Dupré T, Seta N, Menassa R, Michel-Calemard L, Stojkovic T.

Dilated cardiomyopathy and limb-girdle muscular dystrophy-dystroglycanopathy due to novel pathogenic variants in the DPM3 gene.

*Neuromuscul Disord.* 2019 Jul;29(7):497-502. doi: 10.1016/j.nmd.2019.05.004.

Nagy S, Lau T, Alavi S, Karimiani EG, Vallian J, Ng BG, Noroozi Asl S, Akhondian J, Bahreini A, Yaghini O, Uapinyoying P, Bonnemann C, Freeze HH, Dissanayake VHW,

Sirisena ND, Schmidts M, Houlden H, Moreno-De-Luca A, Maroofian R.

A recurrent homozygous missense DPM3 variant leads to muscle and brain disease.

Clin Genet. 2022 Aug 6. doi: 10.1111/cge.14208. Online ahead of print.

PMID: 35932216



16) ALG11-CDG CDG I P (MIM #613661)

病態: *ALG11* 遺伝子はドリコール結合型糖鎖に GDP-mannose から 4 番目と 5 番目のマンノースを転移する酵素をコードする。この遺伝子異常である。常染色体潜性遺伝である。

臨床像: 乳児期の哺乳栄養障害、頻回嘔吐、筋緊張低下、難治性てんかん (burst suppression pattern)、精神運動発達遅滞、進行性小頭症、特異顔貌を呈する。感音難聴の例が多い。斜視、追視不良などの眼科異常例もある。重症例は予後不良である。

トランスフェリンの糖鎖異常が検出できない例もある。GP130 の糖鎖欠乏がバイオマーカーとなる。

治療: 対症療法となる。

文献

Rind, N., Schmeiser, V., Thiel, C., et al. A severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmatic mannosyltransferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. Hum. Mol. Genet. 19: 1413-1424, 2010.

Thiel C, Rind N, Popovici D, Hoffmann GF, Hanson K, Conway RL, Adamski CR, Butler E, Scanlon R, Lambert M, Apeshiotis N, Thiels C, Matthijs G, Körner C.

Improved diagnostics lead to identification of three new patients with congenital disorder of glycosylation-Ip.

Hum Mutat. 2012 Mar;33(3):485-7. doi: 10.1002/humu.22019. Epub 2012 Jan 31.

PMID: 22213132

Regal L, van Hasselt PM, Foulquier F, Cuppen I, Prinsen H, Jansen K, Keldermans L, De Meirleir L, Matthijs G, Jaeken J.

ALG11-CDG: Three novel mutations and further characterization of the phenotype.

Mol Genet Metab Rep. 2014 Nov 25;2:16-19.

Haanpää MK, Ng BG, Gallant NM, et al. ALG11-CDG syndrome: Expanding the phenotype. Am J Med Genet A. 2019;179:498-502.

doi: 10.1002/ajmg.a.61046. Epub 2019 Jan 24.

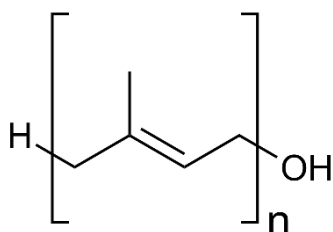
PMID: 30676690

### 17) SRD5A3-CDG CDG I Q (MIM #612379)

病態：*SRD5A3* は steroid 5-alpha-reductase をコードする遺伝子である。polyprenol reductase は polyprenol を dolichol にする酵素であり、dolichol 生合成の重要過程である。Dolichol は N-glycosylation、O-mannosylation、C-mannosylation、および GPI anchor 合成に利用される。

ポリプレノール(Polyprenol)は、長鎖のイソプレノイドアルコールである。n をイソプレノイドユニットの数として、一般式は  $H-(C_5H_8)_n-OH$  であり、4 つ以上のイソプレノイドユニットからなるプレノールがポリプレノールと呼ばれる。

polyprenol



臨床所見：筋緊張低下、てんかん、精神運動発達遅滞、特異顔貌、小脳萎縮が多い。魚鱗癬を伴う例がある。

眼異常(弱視、眼コロボーマ、視神経低形成、白内障や緑内障、眼振)が多く、oculocerebellar syndrome とも考えられる。

Tachibana らは 4 番染色体 UPD による発症例を報告した。

文献

Cantagrel, V., Lefeber, D. J., Ng, B. G., et al.

*SRD5A3* is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell* 142: 203-217, 2010.

Khan AO.

Early-onset retinal dystrophy and chronic dermatitis in a girl with an undiagnosed congenital disorder of glycosylation (*SRD5A3*-CDG).

*Ophthalmic Genet.* 2018 Oct;39(5):628-630. doi: 10.1080/13816810.2018.1498529. Epub 2018 Jul 18.

Kara B, Ayhan Ö, Gökçay G, Başboğaoğlu N, Tolun A.

Adult phenotype and further phenotypic variability in *SRD5A3*-CDG.

BMC Med Genet. 2014 Jan 16;15:10. doi: 10.1186/1471-2350-15-10.

Taylor RL, Arno G, Poulter JA, Khan KN, Morarji J, Hull S, Pontikos N, Rueda Martin A, Smith KR, Ali M, Toomes C, McKibbin M, Clayton-Smith J, Grunewald S, Michaelides M, Moore AT, Hardcastle AJ, Inglehearn CF, Webster AR, Black GC; UK Inherited Retinal Disease Consortium and the 100,000 Genomes Project.

Association of Steroid 5 $\alpha$ -Reductase Type 3 Congenital Disorder of Glycosylation With Early-Onset Retinal Dystrophy.

JAMA Ophthalmol. 2017 Apr 1;135(4):339-347. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0046.

Wheeler PG, Ng BG, Sanford L, Sutton VR, Bartholomew DW, Pastore MT, Bamshad MJ, Kircher M, Buckingham KJ, Nickerson DA, Shendure J, Freeze HH.

SRD5A3-CDG: Expanding the phenotype of a congenital disorder of glycosylation with emphasis on adult onset features.

Am J Med Genet A. 2016 Dec;170(12):3165-3171. doi: 10.1002/ajmg.a.37875.

Rieger M, Türk M, Kraus C, Uebe S, Ekici AB, Krumbiegel M, Huchzermeyer C, Reis A, Thiel C.

SRD5A3-CDG: Twins with an intragenic tandem duplication.

Eur J Med Genet. 2022 May;65(5):104492. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104492. Epub 2022 Mar 23.

PMID: 35339718

Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saito H, Nishina S, Hotta Y.

Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa.

Genes (Basel). 2022 Feb 16;13(2):359. doi: 10.3390/genes13020359.

PMID: 35205402

18) DDOST-CDG CDG I R (MIM #614507)

病態：dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase

DDOST、STT3A、STT3B、TUSC3、MAGT1 はともに、Oligosaccharyltransferase (OST) complex を構成する。STT3A と STT3B は OST complex の catalytic subunit である。

OST complex はドリコールに結合した糖鎖を小胞体内でタンパク質の Asn に転移させる機能を持つ。

臨床像：体重増加不良、筋緊張低下、てんかん、精神運動発達遅滞、斜視、肝機能異常、血液凝固因子異常、髄鞘化異常などを認めた。CDG I 型のパターンであった。

Jones, M. A., Ng, B. G., Bhide, S., et al. DDOST mutations identified by whole-exome sequencing are implicated in congenital disorders of glycosylation. *Am. J. Hum. Genet.* 90: 363-368, 2012.

19) ALG13-CDG, EIEE36 CDG IS (MIM #300776)

病態：Asparagine-linked glycosylation 13 homolog (ALG13) は uridine diphosphate (UDP)-N-acetylglucosaminyltransferase をコードする。ALG13-ALG14 complex を構成する。X連鎖顕性遺伝性である。

lipid linked oligosaccharide precursor の合成に関与し、N型糖鎖合成に重要である。

臨床像：早期発症のてんかん脳症がみられる。Early infantile epileptic encephalopathy-36 (EIEE36)の責任遺伝子である。ヒプスアリズミアなど脳波異常を認める。さまざまな抗てんかん薬やケトン食療法が行われるが、発作は難治性に経過する例が多い。

X連鎖顕性遺伝であり、女兒例が多いが男児例もある。

体重増加不良、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、視覚障害、小頭症、MRIで髄鞘化異常、血液凝固異常、肝腫大などを呈する。

ジスキネジアや舞踏アテトイド運動を認める例もある。

トランスフェリンの分析では異常を認めにくく、遺伝子解析で診断に至る例が多いと考えられる。c.320A>G; p.(Asn107Ser) 変異が多く認められる。Ngらは29例を報告した。てんかんに対してはATCHやプレドニゾロンが有効であると報告した。Alsharhanらは53例をまとめて報告し、軽度のN-glycan異常を検出した。

文献

Timal, S., Hoischen, A., Lehle, L., et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing.

Hum. Mol. Genet. 21: 4151-4161, 2012.

Ng BG, Eklund EA, Shiryayev SA, et al.

Predominant and novel de novo variants in 29 individuals with ALG13 deficiency: Clinical description, biomarker status, biochemical analysis, and treatment suggestions.

J Inherit Metab Dis. 2020 Nov;43(6):1333-1348. doi: 10.1002/jimd.12290.

Alsharhan H, He M, Edmondson AC, Daniel EJP, Chen J, Donald T, Bakhtiari S, Amor DJ, Jones EA, Vassallo G, Vincent M, Cogné B, Deb W, Werners AH, Jin SC, Bilguvar K, Christodoulou J, Webster RI, Yearwood KR, Ng BG, Freeze HH, Kruer MC, Li D, Raymond KM, Bhoj EJ, Sobering AK.

ALG13 X-linked intellectual disability: New variants, glycosylation analysis, and expanded phenotypes.

J Inherit Metab Dis. 2021 Mar 18. doi: 10.1002/jimd.12378. Online ahead of print.

## 20) PGM1-CDG CDG IT (MIM #614921)

病態：PGM1： phosphoglucomutase 1 欠損症である。

PGM1 は glycogenesis の関連酵素であり、Glycogen storage disease XIV型として報告されたが、グリコシル化異常も呈するので CDG の一種でもある。

PGM1 は glycogen phosphorylase により glycogen から生じた glucose-1-phosphate (G1P) と glucose-6-phosphate (G6P) を相互変換する (次頁図)。G6P は組織でエネルギー産生などに利用される。G1P は uridine diphosphate (UDP) -glucose の基質として glycogen 合成系やグリコシル化に用いられる。UDP-glucose pyrophosphorylase (UGP) は G1P を UDP-Glu にする酵素である。

PGM1-CDG の糖鎖分析では CDG I 型 (ER) と II 型 (Golgi) の両方の特徴がみられる。UDP-glucose の欠乏は CDG I 型に関連し、UDP-galactose の欠乏は CDG II 型と関連するためである。

臨床像：口蓋裂ないし二分口蓋垂 (小顎を伴う Pierre Robin Sequence の場合がある)、肝腫大と肝機能異常、間欠性低血糖、低身長、筋痛・筋硬直、運動不耐容、CK 上昇、AT 低下、横紋筋融解、悪性高熱、拡張型心筋症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下、血液凝固異常などの症状を認める。知的障害は認めない。心筋症に伴う突然死の報告がある。

治療：D-Galactose 補充療法が効果あり。治療可能な CDG のひとつである。Galactose は GALK の作用で Gal-1-P に変換され、Gal-1-P は Gal-1-P uridyltransferase (GALT) によって UDP-Gal となり、N-グリコシル化に利用される。図に示すように、PGM1 の酵素活性が低下した場合に Glucose から G1P に変換されなくなるが、Galactose は UDP-Gal にも UDP-Glu にも変換されるので、代償されることになる。

Conte らは新生児期のスクリーニングを検討した。2021 年に本症のガイドラインが発表された。早期治療が推奨されている。PGM1-CDG は国内でも報告例が存在する。

### 文献

Stojkovic, T., Vissing, J., Petit, F., et al. Muscle glycogenesis due to phosphoglucomutase 1 deficiency. (Letter) *New Eng. J. Med.* 361: 425-427, 2009

Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzee M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med.* 370: 533-542, 2014

Conte F, Morava E, Bakar NA, et al. Phosphoglucomutase-1 deficiency: Early presentation, metabolic management and detection in neonatal blood spots.

Mol Genet Metab. 2020 Sep-Oct;131(1-2):135-146.

Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC, Barone R, Brasil S, Cechova A, Coman D, Donoghue S, Falkenstein K, Ferreira V, Ferreira C, Fiumara A, Francisco R, Freeze H, Grunewald S, Honzik T, Jaeken J, Krasnewich D, Lam C, Lee J, Lefeber D, Marques-da-Silva D, Pascoal C, Quelhas D, Raymond KM, Rymen D, Seroczynska M, Serrano M, Sykut-Cegielska J, Thiel C, Tort F, Vals MA, Videira P, Voermans N, Witters P, Morava E.

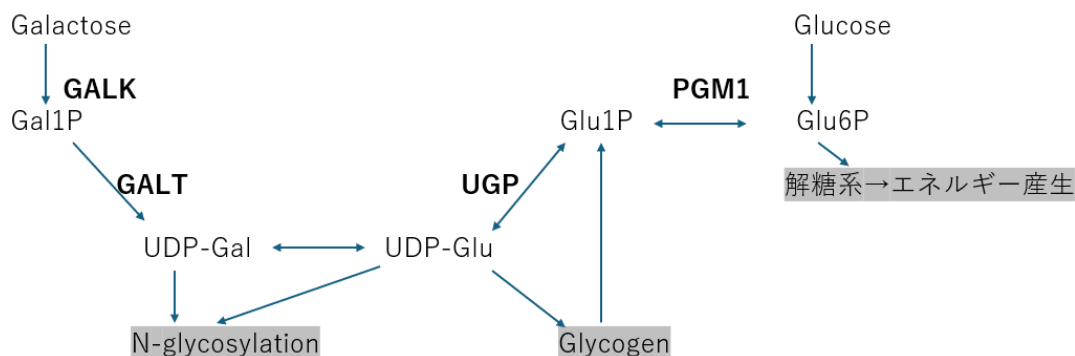
International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): Diagnosis, follow-up, and management.

J Inherit Metab Dis. 2021 Jan;44(1):148-163. doi: 10.1002/jimd.12286. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32681750

Novel insights into the phenotype and long-term D-gal treatment in PGM1-CDG: a case series.

Radenkovic S, Johnsen C, Schulze A, Lail G, Guilder L, Schwartz K, Schultz M, Mercimek-Andrews S, Boyer S, Morava E.

Ther Adv Rare Dis. 2023 Jan 26;4:26330040221150269. doi: 10.1177/26330040221150269. eCollection 2023 Jan-Dec. PMID: 37181075



## 2 1) DPM2-CDG CDG I U (MIM #615042)

病態：*DPM2* 遺伝子は Dolichyl-phosphate mannosyltransferase-2 をコードする。ドリコールリン酸に mannose を転移する酵素である。Mannose は GDP-mannose として糖鎖合成に利用される。N 結合型糖鎖合成だけでなく、O 結合型糖鎖合成にも影響する。

臨床像：高 CK 血症を伴う筋緊張低下（深部腱反射は残存する）、精神運動発達遅滞、てんかん（生後早期に発症する）、進行性小頭症、ミオパチー顔貌、小顎、多発性関節拘縮、小脳萎縮などを呈する。AST、ALT も上昇する。

Zhao らは、軽度の知的障害、筋緊張低下、CK 上昇の同胞例を報告し、6 例をまとめて考察し、重症度に幅があることを報告した。

O-mannosyl 化の異常も生じるため、CDG の一般的な症状に加えて、筋ジストロフィーとしての特徴もある。Muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome である。

### 文献

Messina, S., Tortorella, G., Concolino, D., et al. Congenital muscular dystrophy with defective alpha-dystroglycan, cerebellar hypoplasia, and epilepsy. *Neurology* 73: 1599-1601, 2009.

Barone R1, Aiello C, Race V, et al.

DPM2-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol.* 2012;72:550-8.

Radenkovic S, Fitzpatrick-Schmidt T, Byeon SK, Madugundu AK, Saraswat M, Lichty A, Wong SYW, McGee S, Kubiak K, Ligezka A, Ranatunga W, Zhang Y, Wood T, Friez MJ, Clarkson K, Pandey A, Jones JR, Morava E.

Expanding the clinical and metabolic phenotype of DPM2 deficient congenital disorders of glycosylation.

*Mol Genet Metab.* 2020 Oct 17;S1096-7192(20)30207-9.

doi: 10.1016/j.ymgme.2020.10.007.

Zhao P, Hu Y, Hu J, Li C, Huang Y, Zhang L, Luo S, Zhu H, Jiang J, He X.

Identification and characterization of a new variation in DPM2 gene in two Chinese siblings with mild intellectual impairment.

*Front Genet.* 2023 Apr 19;14:930692. doi: 10.3389/fgene.2023.930692. eCollection 2023.

PMID: 37152991



## 2 2) CDDG1 旧名称 CDG I V (MIM #615273)

*NGLY1* (*N-glycanase*) gene 異常症

病態：congenital disorder of deglycosylation 1 (CDDG1)であり、CDG とは一線を画する疾患である。**Misfolded proteins** に対する小胞体での破壊処理過程における脱糖鎖に関わる遺伝子である。糖タンパク質からN型糖鎖を外す酵素である。その際、デアミダーゼの反応により糖鎖の結合したアスパラギン (N) をアスパラギン酸 (D) に変換する。

Yoshida らは、発症機序に関する研究を行った。*NGLY1* の遺伝子破壊マウスは、胎生致死であるが、*NGLY1* 遺伝子と、糖鎖を認識してユビキチン鎖を付加する酵素 FBS2 の遺伝子を同時に破壊した二重変異マウスは、出生して発育することを報告した (Yoshida et al 2021)。*NGLY1* 欠損細胞に FBS2 を発現させると、分解シグナルであるユビキチン鎖が結合した異常な糖タンパク質が細胞中に蓄積し、細胞死を生じる。細胞の中に蓄積した異常なユビキチン化糖タンパク質は、プロテアソームの機能不全を誘発することが本症の病態である。FBS2 の活性を抑制することは、*NGLY1* 欠損症の治療につながる可能性がある (Yoshida et al.)。

世界で 100 例以上の報告がある。欧米の報告が多いが、中国でも報告がある。国内では Sonoda らが第 1 例を報告した。

臨床像：哺乳栄養障害、摂食障害、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、異常不随意運動（過動、ジストニア、ヒョレア、アテトーゼ、振戦など）、末梢神経障害、無涙症（涙液分泌不全）と角膜障害

小頭症、難治性てんかん、異常眼球運動、肝機能異常（逸脱酵素上昇）、肝腫大。

特異顔貌（眼間開離、上向きの鼻先、顔面低緊張、短頭、眼瞼下垂、平坦な頬と目立つ頬骨弓）

小さな足

頻度の少ない症状

視神経萎縮、網膜色素変性、cone dystrophy、骨年齢遅延、関節可動域亢進、安静時消費エネルギーが予測より低い、脳脊髄液の低タンパクおよび低アルブミン、風疹ワクチン後の過剰な抗体価上昇。

肝生検：細胞質内異常蓄積物質空胞

MRI：大脳白質 血管周囲腔拡大 髄鞘化異常などがみられる。

検査：CDG で行われるトランスフェリンの分析では異常を同定できない。バイオマーカーとして、血漿や尿の N-acetylglucosamine-asparagine (GlcNAc-Asn)の増加が有用である。

治療：現在は対症療法に留まるが、Yoshida らの研究は治療方法につながる可能性がある。  
遺伝子治療も研究されている。

文献

Enns, G. M., Shashi, V., Bainbridge, M., et al. Mutations in NGLY1 cause an inherited disorder of the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway. *Genet. Med.* 16: 751-758, 2014.

Lipiński P, Bogdańska A, Socha P, Tylki-Szymańska A.  
Liver Involvement in Congenital Disorders of Glycosylation and Deglycosylation.  
*Front Pediatr.* 2021 Jul 5;9:696918. doi: 10.3389/fped.2021.696918. eCollection 2021.  
PMID: 34291020

Hirayama H, Suzuki T.  
Assay for the peptide:N-glycanase/NGLY1 and disease-specific biomarkers for  
diagnosing NGLY1 deficiency.  
*J Biochem.* 2022 Feb 21;171(2):169-176. doi: 10.1093/jb/mvab127.  
PMID: 34791337

Mueller WF, Zhu L, Tan B, Dwight S, Beahm B, Wilsey M, Wechsler T, Mak J, Cowan T,  
Pritchett J, Taylor E, Crawford BE.  
GlcNAc-Asn is a biomarker for NGLY1 deficiency.  
*J Biochem.* 2022 Feb 21;171(2):177-186. doi: 10.1093/jb/mvab111.  
PMID: 34697629

Yoshida Y, Asahina M, Murakami A, Kawawaki J, Yoshida M, Fujinawa R, Iwai K,  
Tozawa R, Matsuda N, Tanaka K, Suzuki T.  
Loss of peptide:N-glycanase causes proteasome dysfunction mediated by a sugar-  
recognizing ubiquitin ligase.  
*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jul 6;118(27):e2102902118.  
doi: 10.1073/pnas.2102902118.  
PMID: 34215698

Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K,  
Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki

T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S.

Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature.

Eur J Med Genet. 2024 Feb;67:104895. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104895. Epub 2023 Dec 7.

PMID: 38070824

**23) STT3A-CDG CDG IW (MIM#615596)**

病態：DDOST (第 18 項 DDOST-CDG、旧名称 CDG1R)、STT3A、STT3B (第 24 項)、TUSC3 (第 25 項)、MAGT1 (第 26 項) はともに、Oligosaccharyltransferase (OST) complex を構成する。STT3A と STT3B は OST complex の catalytic subunit である。

トランスフェリンのグリコシル化は STT3A を含む OST complex に依存するために、STT3A—CDG ではグリコシル化異常を認めるが、STT3B—CDG では認めない。

臨床像：重度精神運動発達遅滞、栄養障害、体重増加不良、小頭症、視神経低形成、小脳萎縮、けいれん、筋緊張低下などを呈する。

Wilson らは (2021) は STT3A の catalytic site の変異で、顕性遺伝形式で発症する例を報告した。症状は骨格異常、低身長、大頭、特異顔貌などであった。

文献

Shrimal, S., Ng, B. G., Losfeld, M.-E., et al. Mutations in STT3A and STT3B cause two congenital disorders of glycosylation. *Hum. Mol. Genet.* 22: 4638-4645, 2013.

Wilson MP, Garanto A, Pinto E Vairo F, et al.

Active site variants in STT3A cause a dominant type I congenital disorder of glycosylation with neuromusculoskeletal findings.

*Am J Hum Genet.* 2021 Nov 4;108(11):2130-2144. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.09.012. Epub 2021 Oct 14.

PMID: 34653363

**24) STT3B-CDG CDG IX (MIM#212066)**

病態：DDOST、STT3A、STT3B、TUSC3、MAGT1 はともに、Oligosaccharyltransferase (OST) complex を構成する。STT3A と STT3B は OST complex の catalytic subunit である。

トランスフェリンのグリコシル化は STT3A を含む OST complex に依存するために、STT3A—CDG ではグリコシル化異常を認めるが、STT3B—CDG では認めない。しかし、STT3B に依存する性ホルモン結合グロブリンではグリコシル化異常が生じる。

臨床像：重度精神運動発達遅滞、栄養障害、体重増加不良、小頭症、視神経低形成、小脳萎縮、けいれん、筋緊張低下、外性器低形成、肝機能異常、血小板減少などを認める。

文献

同上

25) **TUSC3-CDG** (MIM #611093)

Intellectual developmental disorder-7

病態：DDOST、STT3A、STT3B、TUSC3、MAGT1 はともに、Oligosaccharyltransferase (OST) complex を構成する。TUSC3、MAGT1 はともに Magnesium イオンの移動に関与する。トランスフェリンの分析では異常を認めない。

*TUSC3* 遺伝子の病的バリエーションのホモ接合ないし複合ヘテロ接合が原因である。

臨床像：知的障害やてんかんを認める。非特異的な知的障害の場合の他、低身長、小頭症、指趾先天異常例も報告されている。

文献

Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, et al. Oligosaccharyltransferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2008;82:1150-7.

Garshasbi, M., Hadavi, V., Habibi, H., et al. A defect in the TUSC3 gene is associated with autosomal recessive mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 1158-1164, 2008.

Al-Amri A, Saegh AA, Al-Mamari W, et al. Homozygous single base deletion in TUSC3 causes intellectual disability with developmental delay in an Omani family. *Am J Med Genet A.* 2016;170(7):1826-1831.

## 26) MAGT1-CDG CDG1CC Magnesium transporter 1 (OMIM#301031)

X-linked MAGT1 deficiency with increased susceptibility to EBV-infection and N-linked glycosylation defect (XMEN) disease.

病態：DDOST、STT3A、STT3B、TUSC3、MAGT1 はともに、Oligosaccharyltransferase (OST) complex を構成する。TUSC3、MAGT1 はともに Magnesium イオンの移動に関与する。MAGT1 は X-Linked Immunodeficiency with Magnesium Defect, Epstein-Barr Virus Infection, and Neoplasia (XMEN) の責任遺伝子でもある。EBV に対する易感染性、N 型グリコシル化異常症が特徴である。

Natural killer 細胞の NKG2D は MAGT1 によるグリコシル化を必要とすることが免疫異常の一因である。

臨床像：X 連鎖性知的障害の所見を呈する。リンパ腺腫脹、副鼻腔・呼吸器感染、肝脾腫、口腔内疼痛、疣贅、リンパ腫、てんかんも合併する。血小板の糖タンパクのグリコシル化異常により、血小板の機能が低下し、出血傾向を認める場合がある。

### 文献

Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, et al. Oligosaccharyltransferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2008;82:1150-7.

Blommaert E, Péanne R, Cherepanova NA, et al. Mutations in MAGT1 lead to a glycosylation disorder with a variable phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:9865-9870.

MAGT1 deficiency in XMEN disease is associated with severe platelet dysfunction and impaired platelet glycoprotein N-glycosylation.

Kauskot A, Mallebranche C, Bruneel A, Fenaille F, Solarz J, Viellard T, Feng M, Repérant C, Bordet JC, Cholet S, Denis CV, McCluskey G, Latour S, Martin E, Pellier I, Lasne D, Borgel D, Kracker S, Ziegler A, Tuffigo M, Fournier B, Miot C, Adam F.

*J Thromb Haemost.* 2023 May 18:S1538-7836(23)00420-8. doi: 10.1016/j.jtha.2023.05.007. Online ahead of print.

PMID: 37207862

## 27) SSR4-CDG CDG I Y (MIM #300934)

病態：SSR4は signal sequence receptor をコードする遺伝子である。新しく合成された糖タンパクは translocation core を通って粗面小胞体に入る。SSR1、SSR2、SSR3、SSR4 は4量体として Translocon-associated protein (TRAP) complex を構成する。TRAP complex は OST complex と結合する。TRAP complex は core の近くに存在する。CDG の中ではまれな X連鎖性であり、基本的には男性が罹患する。

SSR3 異常症は次項で述べるが、現時点では SSR1、SSR2 の異常症は報告されていない。

症状：成長障害、小頭症、呼吸障害、精神運動発達遅滞、行動異常、筋緊張低下、てんかん、特異顔貌(大耳介、薄い上口唇、小顎、人中異常など)、皮下脂肪塊増加、尿道下裂、第5指内彎などの骨格異常がみられる。血液凝固異常、胃食道逆流症の例もある。眼科的異常として、斜視、眼振、視力低下がある。

Castiglioni らは、余剰皮膚、関節弛緩、青色強膜、血管蛇行などの所見を認める例を報告し、結合組織病との類似性を報告した。Johnsen らは 22 例のまとめを報告し、特異顔貌や臨床所見について詳細にまとめた。

### 文献

Losfeld, M. E., Ng, B. G., Kircher, M., et al.

A new congenital disorder of glycosylation caused by a mutation in SSR4, the signal sequence receptor 4 protein of the TRAP complex.

Hum. Mol. Genet. 23: 1602-1605, 2014.

Ng BG, Raymond K, Kircher M et al.

Expanding the Molecular and Clinical Phenotype of SSR4-CDG.

Hum Mutat. 2015 Nov;36(11):1048-51. doi: 10.1002/humu.22856.

Ng BG, Lourenço CM, Losfeld ME et al.

Mutations in the translocon-associated protein complex subunit SSR3 cause a novel congenital disorder of glycosylation.

J Inherit Metab Dis. 2019 Apr 3. doi: 10.1002/jimd.12091.

Castiglioni C, Feillet F, Barnerias C, et al.

Expanding the phenotype of X-linked SSR4-CDG: Connective tissue implications.

Hum Mutat. 2020 Dec 10. doi: 10.1002/humu.24151.



Johnsen C, Tabatadze N, Radenkovic S, Botzo G, Kuschel B, Melikishvili G, Morava E. SSR4-CDG, an ultra-rare X-linked congenital disorder of glycosylation affecting the TRAP complex: Review of 22 affected individuals including the first adult patient. *Mol Genet Metab.* 2024 Apr 18;142(3):108477. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108477. Online ahead of print.  
PMID: 38805916

**28) SSR3 Signal sequence receptor TRAP $\gamma$ -CDG (MIM 番号なし)**

病態：トランスフェリンの糖鎖は 432 番目と 630 番目のアスパラギンに結合する。PMM2-CDG では糖鎖の不足はこの 2 か所に均等に発生する。TRAP $\gamma$ -CDG の場合、432 番目のアスパラギン結合糖鎖が選択的に不足しやすい。

症状：子宮内発育遅延、特異顔貌、成長障害、心筋症、先天性下痢、肺疾患などを呈する。重度の精神運動発達遅滞を認める。

Ng BG, Lourenço CM, Losfeld ME, Buckingham KJ, Kircher M, Nickerson DA, Shendure J, Bamshad MJ; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Freeze HH. Mutations in the translocon-associated protein complex subunit SSR3 cause a novel congenital disorder of glycosylation.

J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):993-997. doi: 10.1002/jimd.12091.

Dittner-Moormann S, Lourenco CM, Reunert J, Nishinakamura R, Tanaka SS, Werner C, Debus V, Zimmer KP, Wetzel G, Naim HY, Wada Y, Rust S, Marquardt T.

TRAP $\gamma$ -CDG shows asymmetric glycosylation and an effect on processing of proteins required in higher organisms.

J Med Genet. 2020 Apr 24;jmedgenet-2019-106279. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106279.

## 29) CAD-CDG CDG I Z (MIM #616457)

関連疾患 : Developmental and epileptic encephalopathy-50 (DEE50)

病態 : *CAD* gene 異常である。常染色体潜性遺伝性疾患である。ホモ接合ないし複合ヘテロ接合でバリエーションを認める。

ピリミジン合成に関わる3機能を持つ酵素の異常が原因である。下記の3酵素の頭文字でCADとなる。次頁図に代謝経路を示す。ピリミジンはUTPとCTPからDNAやRNAの合成に利用されるが、UTPは糖と結合して糖鎖の合成にグリコシル化に寄与する。

**Carbamoyl phosphate synthetase 2 (CPS2)**

**Aspartate transcarbamylase (ATCase)**

**Dihydroorotase (DHOase)**

CPS1はミトコンドリアの尿素サイクルの分子であり、CPS1異常症は高NH<sub>3</sub>血症の原因となる。CPS2は細胞質に存在する。CPS2はCADにコードされる3機能の中のひとつの機能である。ピリミジンの合成低下はさまざまな細胞機能障害、代謝異常を招く。特に神経機能障害は顕著である。

Duanらは42例の報告をまとめた。

臨床像 : 精神運動発達遅滞、筋緊張低下、てんかん、てんかん性脳症、失調、振戦、歩行障害、錐体外路徴候、嚥下障害、斜視、貧血などを認める。てんかん性発作は発熱で誘発されやすい。

乳児期より精神運動発達遅滞、成長障害を認め、早期発症のてんかん性脳症を呈する。難治性てんかんのことが多い。発達は退行する。死亡率は10%程度である。

**pan-disaccharidase deficiency, renal tubular acidosis**

軽度高アンモニア血症を認めることがある。血清のピリミジン値、ヒポキサンチン、キサンチンなどは異常を示さない。オロト酸も増加しない。血清トランスフェリンを用いたグリコシル化の分析でも異常を検出できず、有用なバイオマーカーは知られていない。

末梢血 : anisopoikilocytosis, acanthocytes, schistocytes, teardrop cell など赤血球の形態異常がみられる。貧血の有無に関わらず、赤血球の大小不同を伴う難治てんかんではCAD異常症を念頭に置くべきである。

骨髄 : dyserythropoiesis

頭部MRI : 髄鞘化遅延、全般的脳萎縮、小脳萎縮など

脳波異常

治療 : uridine 補充療法が行われる。Uridine、UMP、TAU が利用可能な物質である。Uridine

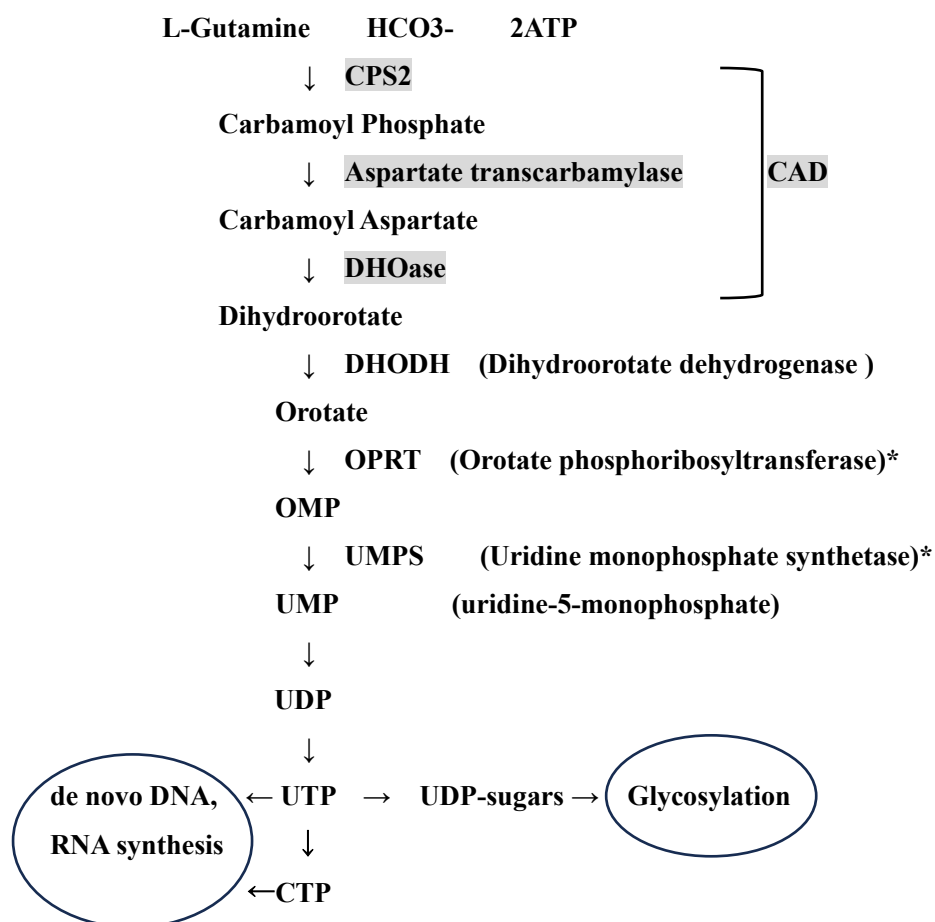
投与によるてんかん発作抑制効果、認知機能改善効果が報告されている。CAD 異常症例の死亡例はいずれも uridine 投与が行われていなかったとのことである (Duan et al.)。

文献

Ng BG, Wolfe LA, Ichikawa M, Markello T, He M, Tiffet CJ, Gahl WA, Freeze HH. Biallelic mutations in CAD, impair de novo pyrimidine biosynthesis and decrease glycosylation precursors. *Hum Mol Genet.* 2015 Jun 1;24(11):3050-7. doi: 10.1093/hmg/ddv057. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25678555; PMCID: PMC4424951.

Koch J, Mayr JA, Alhaddad B, Rauscher C, Bierau J, Kovacs-Nagy R, Coene KL, Bader I, Holzhaecker M, Prokisch H, Venselaar H, Wevers RA, Distelmaier F, Polster T, Leiz S, Betzler C, Strom TM, Sperl W, Meitinger T, Wortmann SB, Haack TB. CAD mutations and uridine-responsive epileptic encephalopathy. *Brain.* 2017 Feb;140(2):279-286. doi: 10.1093/brain/aww300. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28007989.

Duan L, Ye L, Yin R, Sun Y, Yu W, Zhang Y, Zhong H, Bao X, Tian X. Novel CAD gene mutations in a boy with developmental and epileptic encephalopathy 50 with dramatic response to uridine therapy: a case report and a review of the literature. *BMC Pediatr.* 2024 Mar 7;24(1):160. doi: 10.1186/s12887-024-04593-6. PMID: 38454370; PMCID: PMC10921618.



\*UMPS はオロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (OPRT) とオロチジン 5' -リン酸脱炭酸酵素のふたつの機能を持つ酵素である。

UMPS 遺伝子異常症はオロト酸尿症の原因である。オロト酸尿症でも DNA/RNA の合成が障害される。オロト酸尿症では VitB12 や葉酸に反応しない巨赤芽球性貧血が生じる。

### 30) NUS1-CDG、 CDG1AA (MIM# 617082)

NUS1 (Nuclear Undecaprenyl pyrophosphate Synthase 1)

NgBR (NOGO-B receptor)

関連疾患：

Congenital Disorder of Glycosylation type Iaa (MIM # 617082)

常染色体潜性遺伝 (両アリの病的バリエーションの場合)

Autosomal dominant intellectual developmental disorder-55 with seizures (MRD55)

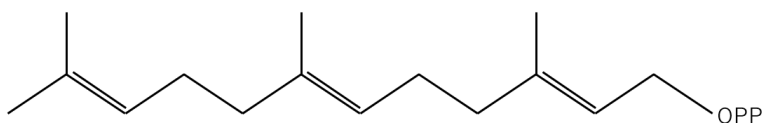
(MIM# 617831)

常染色体顕性遺伝 (片アリの病的バリエーションや欠失の場合)

病態：NUS1 は NgBR(NOGO-B receptor)をコードする遺伝子である。NgBR は小胞体において、Dehydrodolichyl-diphosphate synthase (DHDDS) 複合体を形成する。NgBR と DHDDS はともに cis-prenyltransferase (cis-PT) のサブユニットである。cis-PT は Dolichol 合成に関わる。

アセチル CoA からメバロン酸を介して、Farnesyl diphosphate や Isopentenyl diphosphate が合成される。Farnesyl diphosphate が Isopentenyl diphosphate と反応して Dehydrodolichol diphosphate を産生する段階の異常である。

Farnesyl diphosphate は、炭素数 15 の直鎖イソプレノイドである。ユビキノンの合成において電子伝達系の一部となる。またスクアレン、ドリコールの前駆体となるジヒドロドリコールニリン酸、ゲラニルゲラニルニリン酸の前駆体である。



Farnesyl diphosphate

NUS1 遺伝子異常でも DHDDS 遺伝子異常でも、結果的にドリコールの産生が減少することで、グリコシル化異常につながる。

NUS1-CDG : CDG1AA は常染色体潜性遺伝性疾患である。片アリの顕性遺伝の場合もある。

臨床像:精神運動発達遅滞、知的障害、てんかん、小脳低形成、先天性側弯、網膜色素変性、黄斑異常などを呈する。

Riboldi らは、NUS1 変異によるてんかん-ミオクローヌス-失調-知的障害症候群（顕性遺伝）を報告した。片アレル変異の顕性遺伝の場合、パーキンソン病の報告がある。

PME の多数例の解析で、Dolichol 関連の遺伝子異常症例（*DHDDS*、*NUS1*）が一定数存在する（Courage et al. 2021）。

Araki らは国内の 3 世代にわかる家族例を報告した。

Park EJ, Grabińska KA, Guan Z, Stránecký V, Hartmannová H, Hodaňová K, Barešová V, Sovová J, Jozsef L, Ondrušková N, Hansíková H, Honzík T, Zeman J, Hůlková H, Wen R, Kmoch S, Sessa WC.

Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation.

Cell Metab. 2014 Sep 2;20(3):448-57. doi: 10.1016/j.cmet.2014.06.016.

Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, et al.

High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies.

Am J Hum Genet. 2017 Nov 2;101(5):664-685. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.008.

Guo JF, Zhang L, Li K, Mei JP, Xue J, Chen J, Tang X, Shen L, Jiang H, Chen C, Guo H, Wu XL, Sun SL, Xu Q, Sun QY, Chan P, Shang HF, Wang T, Zhao GH, Liu JY, Xie XF, Jiang YQ, Liu ZH, Zhao YW, Zhu ZB, Li JD, Hu ZM, Yan XX, Fang XD, Wang GH, Zhang FY, Xia K, Liu CY, Zhu XW, Yue ZY, Li SC, Cai HB, Zhang ZH, Duan RH, Tang BS.

Coding mutations in NUS1 contribute to Parkinson's disease.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Nov 6;115(45):11567-11572.

doi: 10.1073/pnas.1809969115.

Araki K, Nakamura R, Ito D, Kato K, Iguchi Y, Sahashi K, Toyama M, Hamada K, Okamoto N, Wada Y, Nakamura T, Ogi T, Katsuno M.

NUS1 mutation in a family with epilepsy, cerebellar ataxia, and tremor.

Epilepsy Res. 2020 Aug;164:106371. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106371.

Riboldi GM, Monfrini E, Stahl C, Frucht SJ.

NUS1 and Epilepsy-myoclonus-ataxia Syndrome: An Under-recognized Entity?

Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2022 Jun 15;12:21. doi: 10.5334/tohm.696. eCollection 2022.

PMID: 35949226

Courage C, Oliver KL, Park EJ, Cameron JM, Grabińska KA, Muona M, Canafoglia L, Gambardella A, Said E, Afawi Z, Baykan B, Brandt C, di Bonaventura C, Chew HB, Criscuolo C, Dibbens LM, Castellotti B, Riguzzi P, Labate A, Filla A, Giallonardo AT, Berecki G, Jackson CB, Joensuu T, Damiano JA, Kivity S, Korczyn A, Palotie A, Striano P, Uccellini D, Giuliano L, Andermann E, Scheffer IE, Michelucci R, Bahlo M, Franceschetti S, Sessa WC, Berkovic SF, Lehesjoki AE.

Progressive myoclonus epilepsies-Residual unsolved cases have marked genetic heterogeneity including dolichol-dependent protein glycosylation pathway genes.

Am J Hum Genet. 2021 Apr 1;108(4):722-738. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.03.013.

PMID: 33798445



3 1) **DHDDS-CDG CDG I BB (MIM #613861)**  
**Dehydrodolichyl diphosphate (dedol-PP) synthase**

関連疾患：

Developmental delay and seizures with or without movement abnormalities  
(MIM#617836) 常染色体顕性遺伝性

Retinitis pigmentosa 59 (MIM # 613861) 常染色体潜性遺伝性

Dehydrodolichol diphosphate (dedol-PP) synthase の異常である。

アセチル CoA からメバロン酸を介して、Farnesyl diphosphate や Isopentenyl diphosphate が合成される。Farnesyl diphosphate が Isopentenyl diphosphate と反応して Dehydrodolichol diphosphate を産生する酵素の異常である。結果的にドリコールの産生が減少する。

Allelic disorders として次の 2 疾患がある。

Developmental delay and seizures with or without movement abnormalities

Retinitis pigmentosa 59 (RP59)

常染色体潜性遺伝性 (DHDDS 複合ヘテロ) の DHDDS 関連神経障害が 2 例報告された (Sabry et al.)。RP59 症例に比べて神経症状は重度であった。

Developmental delay and seizures with or without movement abnormalities では、知的障害、精神運動発達遅滞、てんかん、不随意運動を認める (Hamdan et al., 2017)。Hamdan らの報告した 2 例は DHDDS のヘテロの変異であり、機能獲得変異か顕性阻害効果が考えられた。

DHDDS 異常例では神経症状と網膜色素変性症を合併する場合があるが、網膜色素変性症が単独で見られる場合 (RP59) もある。

DHDDS では進行性ミオクローヌステんかん (PME) を認める例がある。PME の責任遺伝子は各種あるが、Canafoglia らは DHDDS を未解明の PME 症例で同定した。Kim らは成人発症で急激に悪化した PME 例を報告した。PME の多数例の解析で、Dolichol 関連の遺伝子異常症例 (DHDDS、NUS1) が一定数存在する (Courage et al. 2021)。

小脳失調症状、タンパク漏出性胃腸症、下肢浮腫を認めた遅発発症例においてアセタゾラミドが奏功した例が報告されている (Mousa et al. 2022)。

**Farnesyl diphosphate + Isopentenyl diphosphate**

↓ **DHDDS/NgBR (NUS1)**

Two subunits of cisPTase (dehydrodolichyl diphosphate synthase)

**Dehydrodolichol diphosphate**

↓

**Dehydrodolichol**

↓ **SRD5A3**

**Dolichol +CTP**

↓ **DOLK (Dolichol kinase)**

**Dolichol-phosphate (DolP) + CDP**

↓ ドリ コールサイクルへ

Sabry S, Vuillaumier-Barrot S, Mintet E, Fasseu M, Valayannopoulos V, Héron D, Dorison N, Mignot C, Seta N, Chantret I, Dupré T, Moore SE.

A case of fatal Type I congenital disorders of glycosylation (CDG I) associated with low dehydrodolichol diphosphate synthase (DHDDS) activity.

Orphanet J Rare Dis. 2016 Jun 24;11(1):84. doi: 10.1186/s13023-016-0468-1.

PMID: 27343064

Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, . . . , Minassian BA, Michaud JL.

High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies.

Am J Hum Genet. 2017 Nov 2;101(5):664-685. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.008.

PMID: 29100083

Piccolo G, Amadori E, Vari MS, Marchese F, Riva A, Ghirotto V, Iacomino M, Salpietro V, Zara F, Striano P.

Complex Neurological Phenotype Associated with a De Novo DHDDS Mutation in a Boy with Intellectual Disability, Refractory Epilepsy, and Movement Disorder.

J Pediatr Genet. 2021 Sep;10(3):236-238. doi: 10.1055/s-0040-1713159. Epub 2020 Jul 31.

PMID: 34504728

Canafoglia L, Franceschetti S, Gambardella A, Striano P, Giallonardo AT, Tinuper P, Di Bonaventura C, Michelucci R, Ferlazzo E, Granata T, Magaudda A, Licchetta L, Filla A, La Neve A, Riguzzi P, Cantisani TA, Fanella M, Castellotti B, Gellera C, Bahlo M, Zara F, Courage C, Lehesjoki AE, Oliver KL, Berkovic SF.

Progressive Myoclonus Epilepsies: Diagnostic Yield With Next-Generation Sequencing in Previously Unsolved Cases.

Neurol Genet. 2021 Nov 12;7(6):e641. doi: 10.1212/NXG.0000000000000641. eCollection 2021

Kim S, Kim MJ, Son H, Hwang S, Kang MK, Chu K, Lee SK, Moon J. Adult-onset rapidly worsening progressive myoclonic epilepsy caused by a novel variant in DHDDS. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Dec;8(12):2319-2326. doi: 10.1002/acn3.51483. Epub 2021 Nov 27.

PMID: 34837344

Mousa J, Veres L, Mohamed A, De Graef D, Morava E.

Acetazolamide treatment in late onset CDG type 1 due to biallelic pathogenic DHDDS variants.

Mol Genet Metab Rep. 2022 Jul 25;32:100901. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100901. eCollection 2022 Sep.

PMID: 36046393

3 2) ALG14-CDG [MIM#616227] [MIM#619031] [MIM#619036]

病態: UDP-GlcNAc transferase の異常である。ALG13 と ALG14 は GlcNAc-PP-dolichol に第 2 個目の N-acetylglucosamine (GlcNAc) を転移する。ALG13-ALG14 complex を構成する。

ALG14 変異は下記 3 疾患の原因となる。

- ① Myasthenic syndrome, congenital, 15, without tubular aggregates [MIM#616227]
- ② Intellectual developmental disorder with epilepsy, behavioral abnormalities, and coarse facies [MIM#619031]
- ③ Myopathy, epilepsy, and progressive cerebral atrophy [MIM#619036]

臨床像: 先天性筋無力症を呈する。筋緊張低下、進行性脳萎縮、難治てんかんが主な症状である。重度知的障害もみられる[varnung]

Katata らは重症の先天性筋無力症を呈した同胞例を報告した。筋緊張低下、多発性関節拘縮、眼瞼下垂、嚥下呼吸障害、髄鞘化遅延、大脳萎縮を認めた。

トランスフェリンの分析では異常を認めない。

文献

Cossins J, Belaya K, Hicks D, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain*. 2013;136:944-56.

Schorling DC, Rost S, Lefeber DJ, Brady L, Müller CR, Korinthenberg R, Tarnopolsky M, Bönnemann CG, Rodenburg RJ, Bugiani M, Beytia M, Krüger M, van der Knaap M, Kirschner J.

Early and lethal neurodegeneration with myasthenic and myopathic features: A new ALG14-CDG.

*Neurology*. 2017 Aug 15;89(7):657-664. doi: 10.1212/WNL.0000000000004234.

Kvarnung M, Taylan F, Nilsson D, Anderlid BM, Malmgren H, Lagerstedt-Robinson K, Holmberg E, Burstedt M, Nordenskjöld M, Nordgren A, Lundberg ES.

Genomic screening in rare disorders: New mutations and phenotypes, highlighting ALG14 as a novel cause of severe intellectual disability.

*Clin Genet*. 2018 Dec;94(6):528-537. doi: 10.1111/cge.13448.

Katata Y, Uneoka S, Saijyo N, Aihara Y, Miyazoe T, Koyamaishi S, Oikawa Y, Ito Y, Abe Y, Numata-

Uematsu Y, Takayama J, Kikuchi A, Tamiya G, Uematsu M, Kure S.

The longest reported sibling survivors of a severe form of congenital myasthenic syndrome with the ALG14 pathogenic variant.

Am J Med Genet A. 2022 Apr;188(4):1293-1298. doi: 10.1002/ajmg.a.62629. Epub 2021 Dec 31.

PMID: 34971077

Kvarnung M, Taylan F, Nilsson D, Anderlid BM, Malmgren H, Lagerstedt-Robinson K, Holmberg E, Burstedt M, Nordenskjöld M, Nordgren A, Lundberg ES.

Genomic screening in rare disorders: New mutations and phenotypes, highlighting ALG14 as a novel cause of severe intellectual disability.

Clin Genet. 2018 Dec;94(6):528-537. doi: 10.1111/cge.13448. Epub 2018 Oct 15.

PMID: 30221345

## CDG II 型

糖鎖は小胞体で合成がすすむと、oligosaccharyltransferase の働きによって、蛋白質の一定の領域のアスパラギンに結合する。その後も、糖鎖はゴルジ体でプロセッシングを受け、シアル酸が結合して完成する。このプロセッシング過程の異常が CDG II 型である。

### 1) MGAT2-CDG CDG IIA (MIM#212066)

病態: *MGAT2* 遺伝子はゴルジ体に存在する酵素 UDP-GlcNAc:alpha-6-D-mannoside beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase I をコードする。UDP-GlcNAc から、GlcNAc を糖鎖に転移する。

臨床像: 重度精神運動発達遅滞、自閉症、手洗い様常同運動 言語獲得なし。

特徴的顔貌 (かぎ鼻、長い人中、薄い上口唇、大耳介)、心室中隔欠損、小頭症、成長障害、胸郭変形、難治性てんかん、出血傾向 (血小板粘着異常、AT、FactorIX、X II 低下) 末梢神経障害はなく、腱反射は保たれる。**橈骨尺骨癒合**は特徴的である。

MRI にて白質低吸収域、ミエリン形成遅延を認めるが小脳は正常。

Tetrasialotransferrin はほとんど認められない。

Poskanzer らは免疫学的異常について症例報告した。

#### 文献

Tan, J., Dunn, J., Jaeken, J., Schachter, H. Mutations in the MGAT2 gene controlling complex N-glycan synthesis cause carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II, an autosomal recessive disease with defective brain development. *Am. J. Hum. Genet.* 59: 810-817, 1996.

Poskanzer SA, Schultz MJ, Turgeon CT, et al.

Immune dysfunction in MGAT2-CDG: A clinical report and review of the literature.

*Am J Med Genet A.* 2021 Jan;185(1):213-218. doi: 10.1002/ajmg.a.61914.

## 2) MOGS-CDG CDG II B (MIM #606056) glucosidase I

病態 : MOGS : Mannosyl Oligosaccharide Glucosidase 欠損症

Glc(3)-Man(9)-GlcNAc(2) oligosaccharide はドリコール 2 リン酸に結合した状態からリボゾームで合成されたタンパク質のアスパラギンに転移する。その後、糖鎖の遠位にある alpha-1,2-linked glucose を除去する酵素が **MOGS** である。糖鎖は Glc(2)-Man(9)-GlcNAc(2) となり、さらに glucosidase II や小胞体やゴルジ体に存在する mannosidases glycosyltransferase による修飾をうける。

MOGS-CDG では IgG 分子に下記 3 種類のグリカンが増加している。

14-saccharides (Glc3-Man9-GlcNAc2)

13-saccharides (Glc3-Man8-GlcNAc2)

12-saccharides (Glc3-Man7-GlcNAc2)

MOGS 異常症では血清トランスフェリンの質量分析で異常は検出できないが、尿中に Glc-Glc-Glc-Man の 4 糖が増加することを検出する方法がある。

glucosidase II は  $\alpha$  subunit と  $\beta$  subunit からなる。 $\alpha$  subunit は Glucosidase  $\alpha$  neutral AB (GANAB)によってコードされる。 $\beta$  subunit は Protein Kinase C Substrate, 80kD, Heavy chain (PRKCSH)によってコードされる。GANAB 遺伝子異常症は CDG でなく、Polycystic kidney disease 3 の責任遺伝子である。PRKCSH 遺伝子異常症は CDG でなく、Polycystic liver disease 1 の責任遺伝子である。

臨床像 : 新生児期より呼吸障害やけいれんを認め、重症の経過をとる。乳児早期てんかん性脳症の場合もある。筋緊張低下、全身浮腫、小奇形（後頭部突出、長いまつ毛、幅広い鼻、下顎後退、短い人中、手指の重なり、側彎）、肝腫大、逸脱酵素上昇、免疫異常（易感染性）、骨折など。乳児期早期に死亡する例もある。Anzai らは国内例を報告した。血清トランスフェリンでは異常は検出できなかったが、質量分析を用いて尿中 4 糖排泄増加を検出できた。

神経伝導速度は遅延する。MRI では脳萎縮や脳梁低形成認める。脳波で Suppression-Burst pattern を認める。

Sadat らは、重度の低ガンマグロブリン血症を認めながら、特定のウイルス感染に抵抗性を示した同胞例を報告した。

Shimada らは 11 家族 12 例を報告した。

文献

De Praeter, C. M., Gerwig, G. J., Bause, E., et al. A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. Am. J. Hum. Genet. 66: 1744-1756, 2000.

Sadat MA, Moir S, Chun TW, et al. Glycosylation, hypogammaglobulinemia, and resistance to viral infections. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1615-1625.

Anzai R, Tsuji M, Yamashita S, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, Goto T. Congenital disorders of glycosylation type IIb with MOGS mutations cause early infantile epileptic encephalopathy, dysmorphic features, and hepatic dysfunction. *Brain Dev.* 2020 Nov 28:S0387-7604(20)30290-4. doi: 10.1016/j.braindev.2020.10.013.

Shimada S, Ng BG, White AL, Nickander KK, Turgeon C, Liedtke KL, Lam CT, Font-Montgomery E, Lourenco CM, He M, Peck DS, Umana LA, Uhles CL, Haynes D, Wheeler PG, Bamshad MJ, Nickerson DA, Cushing T, Gates R, Gomez-Ospina N, Byers HM; UW Center for Mendelian Genomics, Scalco FB, Martinez NN, Sachdev R, Smith L, Poduri A, Malone S, Harris RV, Scheffer IE, Rosenzweig SD, Adams DR, Gahl WA, Malicdan MCV, Raymond KM, Freeze HH, Wolfe LA.

Clinical, biochemical and genetic characteristics of MOGS-CDG: a rare congenital disorder of glycosylation.

*J Med Genet.* 2022 Jul 5:jmedgenet-2021-108177. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108177.

Online ahead of print.

PMID: 35790351



### 3) SLC35C1—CDG CDG II C (MIM #266265)

#### GDP-fucose transporter

#### Leukocyte Adhesion Deficiency II (LAD-II)

病態：*SLC35C1* は GDP-fucose のトランスポーターをコードする遺伝子である。

糖タンパクの一部は fucose を必要とするが、fucose を転移することができないため、その機能不全が生じる。

臨床像：精神運動発達遅滞、特異的顔貌（幅広く平坦な鼻根部、平坦な顔面、長い睫毛）、小頭症、四肢短縮を伴う低身長、手掌が広い、けいれん、筋緊張低下を認める。

**免疫不全**（恒常的な好中球数増加、好中球遊走能低下）があり、細菌感染を反復する。乳児期早期に肺炎、年長では歯周炎がみられる。Leukocyte Adhesion Deficiency II (LAD-II) と呼ばれる。Fucosylated selectin ligand (sialyl-Lewis<sup>x</sup>; sLex あるいは CD15) が欠損するため、Leukocyte adhesion deficiency が生じ、好中球が感染病巣に集結できない。高度な**好中球増加症**を認める。

Fucose は H 抗原の一部であるため、ABO 血液型判定ができない (Bombay 型)。H 抗原は Acetylglucosamine、Galactose、Fucose が結合してできている。通常は、A 型・B 型・O 型・AB 型のいずれでも H 抗原は存在する。この H 抗原に A 抗原や B 抗原が付き、O 型では水素(H)が付く。Fucose が欠乏すると、糖鎖に A 型物質である Acetylgalactosamine や、B 型物質である Galactose が結合できないため、血液型が O 型と判定される。

Cooper らは血液型検査で Bombay と判定された男性が、LAD-II と判明した例を報告した。

この疾患は血清トランスフェリンを用いた糖鎖分析方法では異常を検出できない。

治療：Fucose 補充療法有効例あり。Tahata らは、本症候群の軽症例においても症状改善のみられた 1 例を報告した。

#### 文献

Lühn K, Wild MK, Eckhardt M, Gerardy-Schahn R, Vestweber D.

The gene defective in leukocyte adhesion deficiency II encodes a putative GDP-fucose transporter.

Nat Genet. 2001 May;28(1):69-72. doi: 10.1038/ng0501-69.

Lübke T, Marquardt T, Etzioni A, et al. Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency.

Nat Genet. 2001 May;28(1):73-6. doi: 10.1038/ng0501-73.

Dauber A, Ercan A, Lee J, et al. Congenital disorder of fucosylation type 2c (LADII) presenting with short stature and developmental delay with minimal adhesion defect. *Hum Mol Genet.* 2014;23:2880-7.

Cagdas D, Yilmaz M, Kandemir N, Tezcan I, Etzioni A, Sanal Ö.  
A novel mutation in leukocyte adhesion deficiency type II/CDGIIc.  
*J Clin Immunol.* 2014 Nov;34(8):1009-14. doi: 10.1007/s10875-014-0091-7.

Knapp KM, Luu R, Baerenfaenger M, Zijlstra F, Wessels HJCT, Jenkins D, Lefeber DJ, Neas K, Bicknell LS.  
Biallelic variants in SLC35C1 as a cause of isolated short stature with intellectual disability.  
*J Hum Genet.* 2020 Sep;65(9):743-750. doi: 10.1038/s10038-020-0764-4.

Cooper N, Li YT, Möller A, Schulz-Weidner N, Sachs UJ, Wagner F, Hackstein H, Wienzek-Lischka S, Grüneberg M, Wild MK, Bein G, Marquardt T.  
Incidental diagnosis of leukocyte adhesion deficiency type II following ABO typing.  
*Clin Immunol.* 2020 Dec;221:108599. doi: 10.1016/j.clim.2020.108599. Epub 2020 Sep 28.  
PMID: 32992000

Tahata S, Raymond K, Quade M, Barnes S, Boyer S, League S, Kumanovics A, Abraham R, Jacob E, Menon P, Morava E.  
Defining the mild variant of leukocyte adhesion deficiency type II (SLC35C1-congenital disorder of glycosylation) and response to l-fucose therapy: Insights from two new families and review of the literature.  
*Am J Med Genet A.* 2022 Jul;188(7):2005-2018. doi: 10.1002/ajmg.a.62737. Epub 2022 Mar 26.  
PMID: 35338746

#### 4) B4GALT1-CDG CDG II D (MIM#607091)

病態：B4GALT1 は UDP-Gal : N-acetylglucosamine- $\beta$ -1,4-galactosyltransferase I をコードする遺伝子である。

B4GALT1 はゴルジ体内で働く酵素である。N 型糖鎖の合成過程で galactose 付加不全が生じる。CDG II 型異常を呈する。常染色体潜性遺伝である。

臨床像：Dandy-Walker 奇形、進行性水頭症、頭囲拡大、筋緊張低下、AST 上昇、一過性胆汁鬱滞、血液凝固因子異常、脳梗塞様エピソード、CK 上昇、myopathy、運動発達遅滞、精神発達遅滞などを認める。

trisialotransferrin、disialotransferrin、monosialotransferrin、asialotransferrin がいずれも増加している。tetrasialotransferrin は減少する。リポたんぱくのグリコシル化異常症もみられる。

HDL コレステロール上昇、非 HDL 型コレステロール低値が特徴的である。cholesteryl ester transfer protein (CETP) のグリコシル化異常が報告されている (van den Boogert et al.)

#### 文献

Peters, V., Penzien, J. M., Reiter, G., et al. Congenital disorder of glycosylation II d (CDG-II d)--a new entity: clinical presentation with Dandy-Walker malformation and myopathy. *Neuropediatrics* 33: 27-32, 2002.

van den Boogert MAW, Crunelle CL, Ali L, Larsen LE, Kuil SD, Levels JHM, Schimmel AWM, Konstantopoulou V, Guerin M, Kuivenhoven JA, Dallinga-Thie GM, Stroes ESG, Lefeber DJ, Holleboom AG.

Reduced CETP glycosylation and activity in patients with homozygous B4GALT1 mutations.

*J Inherit Metab Dis.* 2020 May;43(3):611-617. doi: 10.1002/jimd.12200.

## 5) COG7-CDG CDG II E (MIM#608779)

病態：COG7 : conserved oligomeric Golgi complex 7 の異常である。  
Golgi trafficking 異常である。小胞体からゴルジ体への移送、ゴルジ体内部の移送の異常が原因である。N 型糖鎖と O 型糖鎖の両方に異常がある。

臨床像：子宮内発育遅延、小頭症、特徴的顔貌（耳介低位、耳介形成異常、小顎、短頸）  
伸びやすく皺の多い皮膚（cutis laxa）、心室中隔欠損症、筋緊張低下、肝脾腫大、肝機能障害、生後すぐからの進行性の黄疸、凝固因子低下、てんかん、**CK 上昇を伴う高体温症**などの多彩な所見がある。

生後 1-2 ヶ月で死亡（感染症と心不全）に至る例がある。

上腕骨と脛骨の骨端欠損、四肢短縮例がある。**内転母指**が特徴的である。

### 文献

Wu, X., Steet, R. A., Bohorov, O., et al. Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nature Med.* 10: 518-523, 2004.

Spaapen LJ, Bakker JA, van der Meer SB, Sijstermans HJ, Steet RA, Wevers RA, Jaeken J.

Clinical and biochemical presentation of siblings with COG-7 deficiency, a lethal multiple O- and N-glycosylation disorder.

*J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):707-14. doi: 10.1007/s10545-005-0015-z.

Ng BG, Kranz C, Hagebeuk EE, Duran M, Abeling NG, Wuyts B, Ungar D, Lupashin V, Hartdorff CM, Poll-The BT, Freeze HH.

Molecular and clinical characterization of a Moroccan Cog7 deficient patient.

*Mol Genet Metab.* 2007 Jun;91(2):201-4. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.02.011.

Frappaolo A, Sechi S, Kumagai T, Robinson S, Frascini R, Karimpour-Ghahnavieh A, Belloni G, Piergentili R, Tiemeyer KH, Tiemeyer M, Giansanti MG.

COG7 deficiency in *Drosophila* generates multifaceted developmental, behavioral and protein glycosylation phenotypes.

*J Cell Sci.* 2017 Nov 1;130(21):3637-3649. doi: 10.1242/jcs.209049.

## 6) SLC35A1-CDG CDG II F (MIM #603585)

臨床像： *SLC35A1* は CMP-sialic acid transporter をコードする遺伝子である。ゴルジ体内へのシアル酸の供給に異常をきたす。N 型糖鎖と O 型糖鎖の両方に糖鎖異常を認める。

臨床像：精神運動発達遅滞、てんかん、血小板減少、白血球減少、出血傾向を認める。円錐動脈幹異常を合併することがある。

### 文献

Martinez-Duncker, I., Dupre, T., Piller, V., et al. Genetic complementation reveals a novel human congenital disorder of glycosylation of type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood* 105: 2671-2676, 2005.

Ma X, Li Y, Kondo Y, Shi H, Han J, Jiang Y, Bai X, Archer-Hartmann SA, Azadi P, Ruan C, Fu J, Xia L; Jiangsu Institute of Hematology, Soochow University, China.

Slc35a1 deficiency causes thrombocytopenia due to impaired megakaryocytopoiesis and excessive platelet clearance in the liver.

*Haematologica*. 2020 Apr 17;haematol.2019.225987. doi: 10.3324/haematol.2019.225987.

Szulc B, Zadorozhna Y, Olczak M, Wiertelak W, Maszczak-Seneczko D.

Novel Insights into Selected Disease-Causing Mutations within the SLC35A1 Gene Encoding the CMP-Sialic Acid Transporter.

*Int J Mol Sci*. 2020 Dec 30;22(1):304. doi: 10.3390/ijms22010304.

### シアル酸合成過程

**UDP-GlcNAc**

↓ GNE:UDP-GlcNAc 2 epimerase/ManNAc-6-kinase

**ManNAc**

↓ GNE:UDP-GlcNAc 2 epimerase/ManNAc-6-kinase

**ManNAc-6-P**

↓ NANS: NeuNAc synthase

**NeuNAc-9-P**

↓ NANP: NeuNAc phosphatase

**NeuNAc**

## CDG 診断サポートと CDG 解説

↓ CMAS: CMP-sialic acid synthase

### **CMP-NeuNAc**

↓ **SLC35A1** : CMP-NeuNAc トランスポーター  
ゴルジ体で糖タンパク、糖脂質合成に利用される

## 7) COG1-CDC CDG II G (MIM#611209)

病態：COG1：conserved oligomeric Golgi complex 1 の異常である。

cerebrocostomandibular like syndrome (脳・肋骨・小下顎症候群様)

COG は 8 個のサブユニットからなり、COG1-4 は lobeA COG5-8 は lobeB に分類される。COG1 と COG8 は両 lobe の結合に関与する。ゴルジ体内での輸送やゴルジ体の統合に関与する。

臨床像：体重増加不良、筋緊張低下、四肢近位部短縮を伴う成長障害、精神運動発達遅滞、小頭症、肝脾腫、易感染性を認める。

小下顎 (Robin sequence) に肋骨異常を伴う例もある。cerebrocostomandibular like syndrome (脳・肋骨・小下顎症候群様)

Huang らは低血糖を反復した例を報告した。

### 文献

Foulquier, F., Vasile, E., Schollen, E., et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit 1 deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 103: 3764-3769, 2006.

Zeevaert R, et al.

Cerebrocostomandibular-like syndrome and a mutation in the conserved oligomeric Golgi complex, subunit 1.

*Hum Mol Genet.* 2009.

Haijes HA, Jaeken J, Foulquier F, van Hasselt PM.

Hypothesis: lobe A (COG1-4)-CDG causes a more severe phenotype than lobe B (COG5-8)-CDG.

*J Med Genet.* 2018 Feb;55(2):137-142. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104586.

Huang Y, Dai H, Yang G, Zhang L, Xue S, Zhu M.

Component of oligomeric Golgi complex 1 deficiency leads to hypoglycemia: a case report and literature review.

*BMC Pediatr.* 2021 Oct 8;21(1):442. doi: 10.1186/s12887-021-02922-7.

PMID: 34625039

8) COG8-CDG CDCⅡH (MIM #611182)

*COG8 : conserved oligomeric Golgi complex 8*

病態 : Conserved oligomeric Golgi (COG) complex は 8 個のサブユニットからなるが、その中の COG8 遺伝子異常による。常染色体潜性遺伝である。

臨床像 : 脳・肋骨・小下顎症候群様の例がある。

急性脳症発症、精神運動発達遅滞、斜視、けいれん、血腫、小脳失調、小頭症を認める。

MRI で小脳萎縮を認める。Dandy-Walker 症候群、多発性関節拘縮症の例もある。

文献

Foulquier F, Ungar D, Reynders E, Zeevaert R, Mills P, García-Silva MT, Briones P, Winchester B, Morelle W, Krieger M, Annaert W, Matthijs G.

A new inborn error of glycosylation due to a Cog8 deficiency reveals a critical role for the Cog1-Cog8 interaction in COG complex formation.

Hum Mol Genet. 2007 Apr 1;16(7):717-30. doi: 10.1093/hmg/ddl476.

Kranz, C., Ng, B. G., Sun, L., et al. COG8 deficiency causes new congenital disorder of glycosylation type IIh. Hum. Mol. Genet. 16: 731-741, 2007.

Yang A, Cho SY, Jang JH, Kim J, Kim SZ, Lee BH, Yoo HW, Jin DK.

Further delineation of COG8-CDG: A case with novel compound heterozygous mutations diagnosed by targeted exome sequencing.

Clin Chim Acta. 2017 Aug;471:191-195. doi: 10.1016/j.cca.2017.06.010.

Arora V, Puri RD, Bhai P, Sharma N, Bijarnia-Mahay S, Dimri N, Baijal A, Saxena R, Verma I.

The first case of antenatal presentation in COG8-congenital disorder of glycosylation with a novel splice site mutation and an extended phenotype.

Am J Med Genet A. 2019 Mar;179(3):480-485. doi: 10.1002/ajmg.a.61030.



## 9) COG5-CDG CDG II (MIM #613612)

病態：COG5 : conserved oligomeric Golgi complex 5 の異常である。

COG 複合体はゴルジ体に存在し、糖転移酵素の局在に関わる。COG1、COG4、COG5、COG6、COG7、COG8 は CDG II 型と関連する。

O 型糖鎖である ApoCIII の異常を認める。トランスフェリンの分析だけでは不十分である。

臨床像：言語発達遅滞を伴う知的障害、体幹失調、筋緊張低下を認める。小頭症、低身長、てんかん、肝機能異常、特異顔貌を認める例もある。精神運動発達遅滞は軽度から非常に重度の例まで幅がある。

MRI で小脳や脳幹の顕著な萎縮を認める。

Paesold-Burda P, Maag C, Troxler H, et al. Deficiency in COG5 causes a moderate form of congenital disorders of glycosylation. *Hum. Mol. Genet.* 18: 4350-4356, 2009.

Rymen D, Keldermans L, Race V, Régal L, Deconinck N, Dionisi-Vici C, Fung CW, Sturiale L, Rosnoblet C, Foulquier F, Matthijs G, Jaeken J.

COG5-CDG: expanding the clinical spectrum.

*Orphanet J Rare Dis.* 2012 Dec 10;7:94. doi: 10.1186/1750-1172-7-94.

Fung CW, et al.

COG5-CDG with a Mild Neurohepatic Presentation.

*JIMD Rep.* 2012.

Palmigiano A, Bua RO, Barone R, Rymen D, Régal L, Deconinck N, Dionisi-Vici C, Fung CW, Garozzo D, Jaeken J, Sturiale L.

MALDI-MS profiling of serum O-glycosylation and N-glycosylation in COG5-CDG.

*J Mass Spectrom.* 2017 Jun;52(6):372-377. doi: 10.1002/jms.3936.

Novel compound heterozygous COG5 mutations in a Chinese male patient with severe clinical symptoms and type II congenital disorder of glycosylation: A case report.

Yin S, Gong L, Qiu H, Zhao Y, Zhang Y, Liu C, Jiang H, Mao Y, Kong LY, Liang B, Lv Y.

*Exp Ther Med.* 2019 Oct;18(4):2695-2700. doi: 10.3892/etm.2019.7834.

Wang X, Han L, Wang XY, Wang JH, Li XM, Jin CH, Wang L.

Identification of Two Novel Mutations in COG5 Causing Congenital Disorder of Glycosylation.

Front Genet. 2020 Feb 27;11:168. doi: 10.3389/fgene.2020.00168.

Ferrer A, Starosta RT, Ranatunga W, Ungar D, Kozicz T, Klee E, Rust LM, Wick M, Morava E.

Fetal glycosylation defect due to ALG3 and COG5 variants detected via amniocentesis: Complex glycosylation defect with embryonic lethal phenotype.

Mol Genet Metab. 2020 Dec;131(4):424-429. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.11.003.

10) **COG4-CDG CDG II J (MIM #613489)**

**Saul-Wilson syndrome (MIM #618150)**

病態：COG4 : conserved oligomeric Golgi complex 4 の異常である。

小胞体とゴルジ体の輸送のバランスがくずれ、ゴルジ体が小さくなる。

臨床像：両アリの病的バリエントによる常染色体潜性遺伝性の場合、知的障害、筋緊張低下、腱反射亢進、小脳萎縮などの神経症状を認める。

片アリの p.Gly516Arg 病的バリエントの場合、常染色体顕性遺伝性を取り、Saul-Wilson syndrome という特異顔貌と低身長が顕著な骨系統疾患を呈する。この場合、血清糖タンパクの異常は認めない。環椎軸椎の異常、難聴、網膜異常、間欠性白血球減少、肝機能異常などを認める。基本的に神経症を欠くが、水頭症の例がある。

文献：

Reynders E, Foulquier F, Leão Teles E, Quelhas D, Morelle W, Rabouille C, Annaert W, Matthijs G.

Golgi function and dysfunction in the first COG4-deficient CDG type II patient. *Hum Mol Genet.* 2009 Sep 1;18(17):3244-56. doi: 10.1093/hmg/ddp262

Ng, B. G., Sharma, V., Sun, L., et al.

Identification of the first COG-CDG patient of Indian origin. *Mol. Genet. Metab.* 102: 364-367, 2011.

Ferreira CR, Xia ZJ, Clément A, et al.

A Recurrent De Novo Heterozygous COG4 Substitution Leads to Saul-Wilson Syndrome, Disrupted Vesicular Trafficking, and Altered Proteoglycan Glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2018;103:553-567.

Defining the clinical phenotype of Saul-Wilson syndrome.

Ferreira CR, Zein WM, Huryn LA, Merker A, Berger SI, Wilson WG, Tiller GE, Wolfe LA, Merideth M, Carvalho DR, Duker AL, Bratke H, Haug MG, Rohena L, Hove HB, Xia ZJ, Ng BG, Freeze HH, Gabriel M, Russi AHS, Brick L, Kozenko M, Earl DL, Tham E, Nishimura G, Phillips JA 3rd, Gahl WA, Hamid R, Jackson AP, Grigelioniene G, Bober MB.

*Genet Med.* 2020 May;22(5):857-866. doi: 10.1038/s41436-019-0737-1. Epub 2020 Jan 17.

CDG 診断サポートと CDG 解説

PMID: 31949312

### 1 1) TMEM165-CDG CDGIIK (MIM #614727)

病態：TMEM-165 : transmembrane protein

ゴルジ体膜に存在する膜貫通たんぱく TMEM165 をコードする遺伝子の病的バリエーションが原因である。常染色体潜性遺伝である。TMEM165 は Ca イオンのトランスポーターであり、Ca<sup>2+</sup>/H<sup>+</sup> antiport によるゴルジ体の pH の恒常性維持に関わる。ゴルジ体でのマンガンの恒常性にも重要である。Golgi β-1,4-galactosyltransferase は Mn<sup>2+</sup> がその活性に必要である。

ATP6V0A2 や SLC35A1 と同様、N 型糖鎖と O 型糖鎖の両方に異常がみられる。Tri-、Di-、Mono-sialotransferrin がいずれも増加し、ApoCIII における O 型糖鎖のグリコシル化も低下する。glycosaminoglycans (GAGs) の異常も生じる。

臨床像：精神運動発達遅滞、成長障害、高度低身長、筋緊張低下、脂肪沈着、皺の多い皮膚などを認める。

AST ALT LDH CK 上昇、第IX因子、第XI因子低下

特異顔貌、眼異常、後天性小頭症、肝腫、周期性発熱などの例がある。

**骨異形成(spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasia**：骨端拡張、長管骨と脊椎異常、短指)を認める例が報告されている。低身長、側弯、骨粗鬆症、薄い骨皮質、脊椎異形成、肋骨および足爪異形成などを認める。

治療：ガラクトース補充療法が検討されている (Morelle et al.)。一部の症状に有効。Mn<sup>2+</sup> の補充治療も報告されている。Durin らは、D-ガラクトース投与は N 型糖鎖の異常のみを改善し、O 型糖鎖の改善のためには MnCl<sub>2</sub> の投与も必要であることを示した。

#### 文献

Foulquier, F., Amyere, M., Jaeken, J., et al. TMEM165 deficiency causes a congenital disorder of glycosylation. *Am. J. Hum. Genet.* 91: 15-26, 2012.

Zeevaert, R., de Zegher, F., Sturiale, L., et al. Bone dysplasia as a key feature in three patients with a novel congenital disorder of glycosylation (CDG) type II due to a deep intronic splice mutation in TMEM165. *JIMD Rep.* 8: 145-152, 2013.

Zeevaert R, de Zegher F, Sturiale L, Garozzo D, Smet M, Moens M, Matthijs G, Jaeken J.

Bone Dysplasia as a Key Feature in Three Patients with a Novel Congenital Disorder of Glycosylation (CDG) Type II Due to a Deep Intronic Splice Mutation in TMEM165.

JIMD Rep. 2013;8:145-52. doi: 10.1007/8904\_2012\_172.

Bammens R, Mehta N, Race V, Foulquier F, Jaeken J, Tiemeyer M, Steet R, Matthijs G, Flanagan-Steet H.

Glycobiolo Abnormal cartilage development and altered N-glycosylation in Tmem165-deficient zebrafish mirrors the phenotypes associated with TMEM165-CDG.gy. 2015 Jun;25(6):669-82. doi: 10.1093/glycob/cwv009.

Schulte Althoff S, Grüneberg M, Reunert J, Park JH, Rust S, Mühlhausen C, Wada Y, Santer R, Marquardt T.

TMEM165 Deficiency: Postnatal Changes in Glycosylation.

JIMD Rep. 2016;26:21-9. doi: 10.1007/8904\_2015\_455.

Potelle S, Morelle W, Dulary E, Duvet S, Vicogne D, Spriet C, Krzewinski-Recchi MA, Morsomme P, Jaeken J, Matthijs G, De Bettignies G, Foulquier F.

Glycosylation abnormalities in Gdt1p/TMEM165 deficient cells result from a defect in Golgi manganese homeostasis.

Hum Mol Genet. 2016 Apr 15;25(8):1489-500. doi: 10.1093/hmg/ddw026. E

Morelle W, Potelle S, Witters P, Wong S, Climer L, Lupashin V, Matthijs G, Gadomski T, Jaeken J, Cassiman D, Morava E, Foulquier F.

Galactose Supplementation in Patients With TMEM165-CDG Rescues the Glycosylation Defects.

J Clin Endocrinol Metab. 2017 Apr 1;102(4):1375-1386. doi: 10.1210/jc.2016-3443.

Durin Z, Houdou M, Morelle W, Barré L, Layotte A, Legrand D, Ouzzine M, Foulquier F. Front Cell Dev Biol. 2022 May 26;10:903953. doi: 10.3389/fcell.2022.903953. eCollection 2022.

Differential Effects of D-Galactose Supplementation on Golgi Glycosylation Defects in TMEM165 Deficiency.

PMID: 35693943

1 2) **COG6-CDG CDG III** (MIM #614576)

病態 : COG6 : conserved of oligomeric Golgi complex 6 の異常症である。

COG6 はゴルジ体内部での輸送に関わる複合体の構成要素である。

臨床像 : 新生児期発症の難治けいれん、嘔吐、頭蓋内出血、精神運動発達遅滞、成長障害、小頭症、脳梁形成不全などの中枢神経異常、特異顔貌、低身長、先天性心疾患、泌尿器系の先天異常、高乳酸血症、肝機能異常、CK 上昇などを認める。免疫不全の例もある。Restrictive dermatopathy 例の報告がある。

外胚葉系異常 (低汗症、過体温、角化亢進、齒異常など) は COG6 で特徴的である。

COG 複合体の中では COG6 異常例が最も多く報告されている。Cirnigliaro らは過去の報告例をまとめた。多くの例は 2 歳までに死亡する。

文献

Lubbehusen, J., Thiel, C., Rind, N., et al. Fatal outcome due to deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex leading to a new type of congenital disorders of glycosylation. *Hum. Mol. Genet.* 19: 3623-3633, 2010.

Huybrechts, S., De Laet, C., Bontems, P., et al. Deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex (COG6-CDG): second patient, different phenotype. *JIMD Rep.* 4: 103-108, 2012.

Komlosi K, Gläser S, Kopp J, et al.

Neonatal presentation of COG6-CDG with prominent skin phenotype.

*JIMD Rep.* 2020 Aug 7;55(1):51-58. doi: 10.1002/jmd2.12154.

Mandel H, Cohen Kfir N, Fedida A, Shuster Biton E, Odeh M, Kalfon L, Ben-Harouch S, Fleischer Sheffer V, Hoffman Y, Goldberg Y, Dinwiddie A, Dumin E, Eran A, Apel-Sarid L, Tiosano D, Falik-Zaccari TC.

COG6-CDG: Expanding the phenotype with emphasis on glycosylation defects involved in the causation of male disorders of sex development.

*Clin Genet.* 2020 Oct;98(4):402-407. doi: 10.1111/cge.13816. E

Lugli L, Bariola MC, Ferri L, Lucaccioni L, Bertucci E, Cattini U, Torcetta F, Morrone A, Iughetti L, Berardi A.

Disorder of sex development associated with a novel homozygous nonsense mutation in

COG6 expands the phenotypic spectrum of COG6-CDG

Am J Med Genet A. 2021 Jan 4. doi: 10.1002/ajmg.a.62061.

COG6-CDG: Novel variants and novel malformation.

Cirnigliaro L, Bianchi P, Sturiale L, Garozzo D, Mangili G, Keldermans L, Rizzo R, Matthijs G, Fiumara A, Jaeken J, Barone R.

Birth Defects Res. 2022 Mar;114(5-6):165-174. doi: 10.1002/bdr2.1981. Epub 2022 Jan 23.

PMID: 35068072



### 1 3) SLC35A2—CDG CDG II M (MIM #300896)

#### UDP(uridine diphosphate)-galactose transporter

病態：*SLC35A2* は UDP-galactose をゴルジ体に移送するトランスポーターをコードする遺伝子である。UDP(uridine diphosphate)-galactose 輸送機構の異常により、ゴルジ体への糖鎖合成のための galactose 供給(UDP-galactose)が低下する。galactose の利用障害が生じる。

臨床像：Early-infantile epileptic encephalopathy（乳児早期てんかん性脳症）の例がある多くの CDG は常染色体潜性遺伝性であるが、*SLC35A2*—CDG は X 連鎖顕性遺伝による。ヘミ接合男児は胎性致死となり、通常、罹患男児は病的バリエーションのモザイクである。脳に限定したモザイクなどの男児例が知られている。X 染色体の不活化の偏りによる女児発症例もある。

乳児早期てんかん性脳症として発症する。點頭てんかんを認める。知的障害、筋緊張低下、小頭症、眼球運動異常を認める。頭部画像診断では大脳や小脳萎縮、脳梁菲薄化などの所見を認める。生後の哺乳障害や感染反復にも注意が必要である。四肢短縮など骨格系異常を合併する。

血清糖タンパク異常は検出されない場合もあり、てんかん遺伝子を網羅的に解析するなどしないと診断は困難である。EIEE や點頭てんかん症例では常に CDG を鑑別する必要がある。Exome 解析で遺伝子診断される例がある。比較的頻度の高い CDG であり、国内でも症例報告が複数ある。

治療：galactose 補充療法の有用性について検討が行われている。galactose 供給を増やせば UDP-galactose も必然的に増加する。臨床的にも生化学的にも改善がみられたという報告がある。Witters らのまとめの報告がある。

#### 文献

Kodera, H., Nakamura, K., Osaka, H., et al. De novo mutations in *SLC35A2* encoding a UDP-galactose transporter cause early-onset epileptic encephalopathy. *Hum. Mutat.* 34: 1708-1714, 2013.

Ng, B. G., Buckingham, K. J., Raymond, K., et al. Mosaicism of the UDP-galactose transporter *SLC35A2* causes a congenital disorder of glycosylation. *Am. J. Hum. Genet.* 92: 632-636, 2013.

Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T,

Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Imai K.  
A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2:  
Clinical features and treatment for epilepsy.  
Brain Dev. 2017 Mar;39(3):256-260. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.009.

Winawer MR, Griffin NG, Samanamud J, Baugh EH, Rathakrishnan D, Ramalingam S,  
Zagzag D, Schevon CA, Dugan P, Hegde M, Sheth SA, McKhann GM, Doyle WK, Grant  
GA, Porter BE, Mikati MA, Muh CR, Malone CD, Bergin AMR, Peters JM, McBrien DK,  
Pack AM, Akman CI, LaCoursiere CM, Keever KM, Madsen JR, Yang E, Lidov HGW,  
Shain C, Allen AS, Canoll PD, Crino PB, Poduri AH, Heinzen EL.  
Somatic SLC35A2 variants in the brain are associated with intractable neocortical  
epilepsy.  
Ann Neurol. 2018 Jun;83(6):1133-1146. doi: 10.1002/ana.25243.

Sim NS, Seo Y, Lim JS, Kim WK, Son H, Kim HD, Kim S, An HJ, Kang HC, Kim SH,  
Kim DS, Lee JH.  
Brain somatic mutations in SLC35A2 cause intractable epilepsy with aberrant N-  
glycosylation.  
Neurol Genet. 2018 Dec 5;4(6):e294. doi: 10.1212/NXG.0000000000000294.

Vals MA, Ashikov A, Ilves P, Loorits D, Zeng Q, Barone R, Huijben K, Sykut-Cegielska  
J, Diogo L, Elias AF, Greenwood RS, Grunewald S, van Hasselt PM, van de Kamp JM,  
Mancini G, Okninska A, Pajusalu S, Rudd PM, Rustad CF, Salvarinova R, de Vries BBA,  
Wolf NI; EPGEN Study, Ng BG, Freeze HH, Lefeber DJ, Öunap K.  
Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients.  
J Inherit Metab Dis. 2019 May;42(3):553-564. doi: 10.1002/jimd.12055.

Ng BG, Sosicka P, Agadi S, Almannai M, Bacino CA, Barone R, Botto LD, Burton JE,  
Carlston C, Chung BH, Cohen JS, Coman D, Dipple KM, Dorrani N, Dobyns WB, Elias  
AF, Epstein L, Gahl WA, Garozzo D, Hammer TB, Haven J, Héron D, Herzog M,  
Hoganson GE, Hunter JM, Jain M, Juusola J, Lakhani S, Lee H, Lee J, Lewis K, Longo  
N, Lourenço CM, Mak CCY, McKnight D, Mendelsohn BA, Mignot C, Mirzaa G, Mitchell  
W, Muhle H, Nelson SF, Olczak M, Palmer CGS, Partikian A, Patterson MC, Pierson TM,  
Quinonez SC, Regan BM, Ross ME, Guillen Sacoto MJ, Scaglia F, Scheffer IE, Segal D,  
Singhal NS, Striano P, Sturiale L, Symonds JD, Tang S, Vilain E, Willis M, Wolfe LA,  
Yang H, Yano S, Powis Z, Suchy SF, Rosenfeld JA, Edmondson AC, Grunewald S, Freeze

HH.

SLC35A2-CDG: Functional characterization, expanded molecular, clinical, and biochemical phenotypes of 30 unreported Individuals.

Hum Mutat. 2019 Jul;40(7):908-925. doi: 10.1002/humu.23731.

Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H.

A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination.

Mol Genet Genomic Med. 2019 Aug;7(8):e814. doi: 10.1002/mgg3.814.

Witters P, Tahata S, Barone R, Öunap K, Salvarinova R, Grønberg S, Hoganson G, Scaglia F, Lewis AM, Mori M, Sykut-Cegielska J, Edmondson A, He M, Morava E.

Clinical and biochemical improvement with galactose supplementation in SLC35A2-CDG.

Genet Med. 2020 Jun;22(6):1102-1107. doi: 10.1038/s41436-020-0767-8.

#### 1 4) SLC39A8-CDG CDG II N (OMIM# 616721)

病態：*SLC39A8* 遺伝子はマンガン (Mn) などのトランスポーターをコードする遺伝子である。常染色体潜性遺伝による。

SLC39A8 は膜貫通タンパクであり、Mn、Zn、Cd、Fe などのトランスポーターである。この遺伝子の病的バリエーションがあれば、マンガンと亜鉛の輸送障害を認める。血中マンガン、亜鉛は低値で、尿中への排泄が増えている。

ゴルジ体の糖鎖合成に関わる酵素  $\beta$ -1,4-galactosyltransferase は Mn が co-factor として必要である。また、Mn は Mn-dependent superoxide dismutase にも関わり、その活性低下はミトコンドリア病様の症状をまねく。

臨床像：精神運動発達遅滞、筋緊張低下、難治性けいれん、視覚障害、大脳・小脳萎縮、頭蓋変形、四肢短縮を伴う低身長、感音難聴、斜視などを認める。頸定は顕著に遅れ、歩行能獲得に至らない例が多い。MRI で基底核に T2 延長像がみられる。

Leigh 症候群様の経過を取る例もある。

治療：Mn と galactose の補充療法が症状の改善をもたらしたという報告がある (Bonaventura et al.)。

#### 文献

Boycott, K. M., Beaulieu, C. L., Kernohan, K. D., et al. Autosomal-recessive intellectual disability with cerebellar atrophy syndrome caused by mutation of the manganese and zinc transporter gene SLC39A8. *Am. J. Hum. Genet.* 97: 886-893, 2015.

Park, J. H., Hoglebe, M., Gruneberg, M., et al. SLC39A8 deficiency: a disorder of manganese transport and glycosylation. *Am. J. Hum. Genet.* 97: 894-903, 2015.

Park JH, Mealer RG, Elias AF, Hoffmann S, Grüneberg M, Biskup S, Fobker M, Haven J, Mangels U, Reunert J, Rust S, Schoof J, Schwanke C, Smoller JW, Cummings RD, Marquardt T. N-glycome analysis detects dysglycosylation missed by conventional methods in SLC39A8 deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2020 Nov;43(6):1370-1381. doi: 10.1002/jimd.12306.

Bonaventura E, Barone R, Sturiale L, Pasquariello R, Alessandrì MG, Pinto AM, Renieri A, Panteghini C, Garavaglia B, Cioni G, Battini R. Clinical, molecular and glycophenotype insights in SLC39A8-CDG. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 10;16(1):307. doi: 10.1186/s13023-021-01941-y. PMID: 34246313

15) **CCDC115-CDG CDG II0** (MIM #616828)

病態：CCDC115 異常である。ゴルジ体の恒常性維持に関わる遺伝子である。常染色体潜性遺伝による。

臨床所見：進行性肝機能障害、肝脾腫、精神運動発達遅滞、知的障害、筋緊張低下などの症状を認める。

検査所見として AST ALT 上昇 凝固因子低下、高コレステロール血症、セルロプラスミン低下などを認める。

N-linked 糖鎖 O-linked 糖鎖ともに異常あり。ウィルソン病との鑑別が必要である。

文献

Jansen, J. C., Cirak, S., van Scherpenzeel, M., et al.

CCDC115 deficiency causes a disorder of Golgi homeostasis with abnormal protein glycosylation. *Am. J. Hum. Genet.* 98: 310-321, 2016.

Girard M, Poujois A, Fabre M, Lacaille F, Debray D, Rio M, Fenaille F, Cholet S, Ruel C, Caussé E, Selves J, Bridoux-Henno L, Woimant F, Dupré T, Vuillaumier-Barrot S, Seta N, Alric L, de Lonlay P, Bruneel A.

CCDC115-CDG: A new rare and misleading inherited cause of liver disease.

*Mol Genet Metab.* 2018 Jul;124(3):228-235. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.05.002.

Sánchez-Monteaudo A, Álvarez-Sauco M, Sastre I, Martínez-Torres I, Lupo V, Berenguer M, Espinós C.

Genetics of Wilson disease and Wilson-like phenotype in a clinical series from eastern Spain.

*Clin Genet.* 2020 May;97(5):758-763. doi: 10.1111/cge.13719.

16) **TMEM199-CDG**      **CDG-IP** (MIM #616829)

病態：TMEM199 の異常である。TMEM199 は Vacuolar H<sup>+</sup> ATPase (V-ATPase) の集合因子である。V-ATPase はライソゾームやゴルジ体を含む、細胞内小器官の酸性化に関与する酵素である。

常染色体潜性遺伝である。非常に稀な疾患であるが、多くの症例は地中海沿岸からの報告であるが、中国の例もある。

臨床像：AST・ALT・ALP 上昇 凝固因子低下、高コレステロール血症 (LDL-chol 上昇)、セルロプラスミン低下などを認める。肝生検で脂肪沈着を認める。肝線維症例もある。ウィルソン病と鑑別が必要な場合もある。神経症状は少ない。

N-linked 糖鎖 O-linked 糖鎖ともに異常を認める。

Jansen, J. C., Timal, S., van Scherpenzeel, M., et al. TMEM199 deficiency is a disorder of Golgi homeostasis characterized by elevated aminotransferases, alkaline phosphatase, and cholesterol and abnormal glycosylation. *Am. J. Hum. Genet.* 98: 322-330, 2016.

Vajro P, Zielinska K, Ng BG, Maccarana M, Bengtson P, Poeta M, Mandato C, D'Acunto E, Freeze HH, Eklund EA.

Three unreported cases of TMEM199-CDG, a rare genetic liver disease with abnormal glycosylation.

*Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jan 10;13(1):4. doi: 10.1186/s13023-017-0757-3.

Fang Y, Abuduxikuer K, Wang YZ, Li SM, Chen L, Wang JS.

TMEM199-Congenital Disorder of Glycosylation With Novel Phenotype and Genotype in a Chinese Boy.

*Front Genet.* 2022 Mar 24;13:833495. doi: 10.3389/fgene.2022.833495. eCollection 2022.

PMID: 35401690

**17) COG2-CDG            CDG II Q    (MIM#617395)**

病態： conserved oligomeric Golgi (COG) complex のサブユニットの遺伝子変異である、

臨床像： 重度の後天性小頭症、精神運動発達遅滞、けいれん、肝機能異常、低銅血症、低セルロプラスミン血症を認める。報告は非常にまれである。

Kodera H, Ando N, Yuasa I, Wada Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Saitoh S, Matsumoto N, Saitsu H.

Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation.

Clin Genet. 2015 May;87(5):455-60. doi: 10.1111/cge.12417.

## 18) ATP6AP2-CDG CDGIIIR (MIM#301045)

病態：ATP6AP2 は膜貫通タンパクであり、ライソゾームでの分解機能やオートファジーで必要な vacuolar ATPase の付加因子である。

multi-subunit vacuolar-type H<sup>+</sup>-translocating ATPase (V-ATPase)

細胞内 pH の恒常性維持、レニンアンギオテンシン系、WNT シグナルなどに関与する。ゴルジ体の H<sup>+</sup>イオンの調節は糖鎖合成に影響し、ライソゾームやオートファゴゾーム内の H<sup>+</sup>イオンの調節はオートファジーに影響する。

V-ATPase は V0 ドメインと V1 ドメインで構成される。V0 ドメインは膜に存在し、水素イオンの輸送に関係する。a1、d1、e1、RNaseK、c、c<sup>''</sup>、ATP6AP1、ATP6AP2 のサブユニットからなる。V1 ドメインは可溶性であり、ATP の加水分解に関与する。A B C D E F G H の 8 個のサブユニットからなる。

X 連鎖性である。Ramser らは知的障害とてんかんを呈する X 連鎖性家系で *ATP6AP2* 遺伝子変異を報告した。Korvatska らは、X 連鎖性パーキンソンニズムと痙性を伴う例を報告した。

Rujano らはオートファジーの異常を伴う先天性グリコシル化異常症として *ATP6AP2* 異常症を報告した。乳児期発症の肝機能異常、易感染性を伴う低  $\gamma$  グロブリン血症、皮膚弛緩症を認める。知的障害、特異顔貌の例もある。

Hirose らは *ATP6AP2* 異常による重篤な神経変性を認めた例を報告した。

### 文献

Ramser J, Abidi FE, Burckle CA, Lenski C, Toriello H, Wen G, Lubs HA, Engert S, Stevenson RE, Meindl A, Schwartz CE, Nguyen G.

A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor.

Hum Mol Genet. 2005 Apr 15;14(8):1019-27. doi: 10.1093/hmg/ddi094.

Korvatska O, Strand NS, Berndt JD, Strovast T, Chen DH, Leverenz JB, Kiiianitsa K, Mata IF, Karakoc E, Greenup JL, Bonkowski E, Chuang J, Moon RT, Eichler EE, Nickerson DA, Zabetian CP, Kraemer BC, Bird TD, Raskind WH.

Altered splicing of *ATP6AP2* causes X-linked parkinsonism with spasticity (XPDS).

Hum Mol Genet. 2013 Aug 15;22(16):3259-68. doi: 10.1093/hmg/ddt180.



Dubos A, Castells-Nobau A, Meziane H, Oortveld MA, Houbaert X, Iacono G, Martin C, Mittelhaeuser C, Lalanne V, Kramer JM, Bhukel A, Quentin C, Slabbert J, Verstreken P, Sigris SJ, Messaddeq N, Birling MC, Selloum M, Stunnenberg HG, Humeau Y, Schenck A, Herault Y.

Conditional depletion of intellectual disability and Parkinsonism candidate gene ATP6AP2 in fly and mouse induces cognitive impairment and neurodegeneration.

Hum Mol Genet. 2015 Dec 1;24(23):6736-55. doi: 10.1093/hmg/ddv380.

Rujano MA, Cannata Serio M, Panasyuk G, Péanne R, Reunert J, Rymen D, Hauser V, Park JH, Freisinger P, Souche E, Guida MC, Maier EM, Wada Y, Jäger S, Krogan NJ, Kretz O, Nobre S, Garcia P, Quelhas D, Bird TD, Raskind WH, Schwake M, Duvet S, Foulquier F, Matthijs G, Marquardt T, Simons M.

Mutations in the X-linked ATP6AP2 cause a glycosylation disorder with autophagic defects.

J Exp Med. 2017 Dec 4;214(12):3707-3729. doi: 10.1084/jem.20170453.

Hirose T, Cabrera-Socorro A, Chitayat D, Lemonnier T, Féraud O, Cifuentes-Diaz C, Gervasi N, Mombereau C, Ghosh T, Stoica L, Bacha JDA, Yamada H, Lauterbach MA, Guillon M, Kaneko K, Norris JW, Siriwardena K, Blasér S, Teillon J, Mendoza-Londono R, Russeau M, Hadoux J, Ito S, Corvol P, Matheus MG, Holden KR, Takei K, Emiliani V, Bennaceur-Griscelli A, Schwartz CE, Nguyen G, Groszer M.

ATP6AP2 variant impairs CNS development and neuronal survival to cause fulminant neurodegeneration.

J Clin Invest. 2019 Apr 15;129(5):2145-2162. doi: 10.1172/JCI79990.

### 19) ATP6AP1-CDG CDG II S (OMIM # 300972)

病態：ATP6AP1 も ATP6AP2 と同様に、ライソゾームでの分解機能やオートファジーで必要な vacuolar ATPase (プロトンポンプ) の付加因子である。細胞内 pH の恒常性維持、レニンアンギオテンシン系、WNT シグナルなどに関与する。

Immunodeficiency 47 と同じ遺伝子である。X 連鎖性である。Xq28 に座位する。

臨床像：免疫異常、低 $\gamma$ グロブリン血症、肝機能異常、血清銅・セルロプラスミン低値などの検査所見を認める。肝病変として肝脾腫、脂肪肝、肝線維症、肝硬変などを認める。皮膚弛緩症、鼠経ヘルニア、大動脈拡張、関節可動域亢進などの結合組織異常の例も報告されている。肝機能障害が強く、肝臓移植を必要とした例もある。精神運動発達遅滞を認めることが多いが神経症状を呈さない例もある。

過去に 20 症例ほどの報告がある (Barua et al.)。

治療：

文献

Dimitrov B, Himmelreich N, Hipgrave Ederveen AL, Lüchtenborg C, Okun JG, Breuer M, Hutter AM, Carl M, Guglielmi L, Hellwig A, Thiemann KC, Jost M, Peters V, Staufner C, Hoffmann GF, Hackenberg A, Paramasivam N, Wiemann S, Eils R, Schlesner M, Strahl S, Brügger B, Wuhrer M, Christoph Korenke G, Thiel C.

Cutis laxa, exocrine pancreatic insufficiency and altered cellular metabolomics as additional symptoms in a new patient with ATP6AP1-CDG.

Mol Genet Metab. 2018 Mar;123(3):364-374. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.01.008.

Jansen EJ, Timal S, Ryan M, et al.

ATP6AP1 deficiency causes an immunodeficiency with hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation.

Nat Commun. 2016;7:11600.

Ondruskova N, Honzik T, Vondrackova A, Stranecky V, Tesarova M, Zeman J, Hansikova H.

Severe phenotype of ATP6AP1-CDG in two siblings with a novel mutation leading to a differential tissue-specific ATP6AP1 protein pattern, cellular oxidative stress and hepatic copper accumulation.

J Inherit Metab Dis. 2020 Jul;43(4):694-700. doi: 10.1002/jimd.12237.

Lipiński P, Rokicki D, Bogdańska A, Lesiak J, Lefeber DJ, Tylki-Szymańska A.

ATP6AP1-CDG: Follow-up and female phenotype.

JIMD Rep. 2020 Apr 9;53(1):80-82. doi: 10.1002/jmd2.12104.

Gumm AJ, Basel DG, Thakrar P, Suchi M, Telega G.

Liver failure and x-linked immunodeficiency type 47.

Pediatr Transplant. 2020 Dec;24(8):e13808. doi: 10.1111/ptr.13808.

Barua S, Berger S, Pereira EM, Jobanputra V.

Expanding the phenotype of ATP6AP1 deficiency.

Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2022 Jun 22;8(4):a006195. doi: 10.1101/mcs.a006195.

Print 2022 Jun.

PMID: 35732497

Semenova N, Shatokhina O, Shchagina O, Kamenec E, Marakhonov A, Degtyareva A, Taran N, Strokhova T.

Clinical Presentation of a Patient with a Congenital Disorder of Glycosylation, Type IIa (ATP6AP1), and Liver Transplantation.

Int J Mol Sci. 2023 Apr 18;24(8):7449. doi: 10.3390/ijms24087449.

PMID: 37108612

20) GALNT2-CDG CDG II T (MIM # 618885)

UDP-N-Acetyl-D-galactosamine:polypeptide N-Acetylgalactosaminyl-transferase 2 (GalNAc-T2)

病態：GALNT2-CDG は O 結合型グリコシル化異常症である。GALNT2 遺伝子はゴルジ体に存在する、N-acetyl-D-galactosamine-transferase 2 isoenzyme をコードする。GALNT2 は多くの種類の細胞に発現し、ムチン型タンパク質の O-glycosylation に関与している。患者では apolipoprotein C-III の O-glycosylation の低下がみられる(次頁図参考)。N 型糖鎖に異常はみられない。常染色体潜性遺伝である。

臨床像：症状としては精神運動発達遅滞、言語表出の顕著な遅れを伴う知的障害、自閉症状、行動異常、**早期発症のてんかん**、慢性不眠症、頭部 MRI での白質異常、特異顔貌、低身長、**HDL コレステロール低下** (Khetarpal et al.)、などがみられる。

文献

Khetarpal SA, Schjoldager KT, Christoffersen C, Raghavan A, Edmondson AC, Reutter HM, Ahmed B, Ouazzani R, Peloso GM, Vitali C, Zhao W, Somasundara AV, Millar JS, Park Y, Fernando G, Livanov V, Choi S, Noé E, Patel P, Ho SP; Myocardial Infarction Exome Sequencing Study; Kirchgessner TG, Wandall HH, Hansen L, Bennett EP, Vakhrushev SY, Saleheen D, Kathiresan S, Brown CD, Abou Jamra R, LeGuern E, Clausen H, Rader DJ.

Loss of Function of GALNT2 Lowers High-Density Lipoproteins in Humans, Nonhuman Primates, and Rodents. *Cell Metab.* 2016 Aug 9;24(2):234-45. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.012.

PMID: 27508872

Zilmer M, Edmondson AC, Khetarpal SA, et al.

Novel congenital disorder of O-linked glycosylation caused by GALNT2 loss of function. *Brain.* 2020;143:1114-1126.

## CDG 診断サポートと CDG 解説

### 2 1) GALTN3-CDG

## その他の CDG

### 1) ATP6V0A2-CDG

**Autosomal recessive cutis laxa type IIA (MIM #219200)**

**Wrinkly skin syndrome (MIM #278250)**

病態：ATP6V0A2 遺伝子異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。vacuolar-type proton pump (H(+)-ATPase or V-ATPase) のサブユニットである。細胞内小器官の pH の恒常性維持に関わる。ゴルジ体内部での pH gradient は一定に保たれる機序があるが、これに異常が生じる。

N 結合型と O 結合型の両方の糖鎖に異常が出現する。

CDG としての連番はついていない。国内でも複数例が確認されており、CDG の中では比較的頻度が高い疾患である。

臨床像：Cutis laxa (ARCL type 2 常染色体潜性遺伝のタイプ 2) 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。国内でも報告が散見される。エーラス・ダンロス症候群など結合組織異常症と鑑別が必要である。

### 文献

Kornak, U., Reynders, E., Dimopoulou, A., et al. Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H(+)-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nature Genet.* 40: 32-34, 2008.

Huchtagowder V, Morava E, Kornak U, et al.

Loss-of-function mutations in ATP6V0A2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival.

*Hum Mol Genet.* 2009 Jun 15;18(12):2149-65. doi: 10.1093/hmg/ddp148.

Bahena-Bahena D, López-Valdez J, Raymond K, Salinas-Marín R, Ortega-García A, Ng BG, Freeze HH, Ruíz-García M, Martínez-Duncker I.

ATP6V0A2 mutations present in two Mexican Mestizo children with an autosomal recessive cutis laxa syndrome type IIA.

*Mol Genet Metab Rep.* 2014 Apr 25;1:203-212. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.04.003.

## 2) ATP6V1A-CDG

Autosomal recessive cutis laxa type IID (MIM #617403)

Epileptic encephalopathy, infantile or early childhood, 3 (MIM #618012)

病態：ATP6V1A 遺伝子異常による。vacuolar-type proton pump (H(+)-ATPase or V-ATPase)のサブユニットである。細胞内小器官の pH の恒常性維持に関わる。ゴルジ体内部での pH gradient は一定に保たれる機序があるが、これに異常が生じる。

ARCL IID は常染色体潜性遺伝性疾患であるが、乳児早期発症てんかん性脳症の場合は常染色体顕性遺伝である。

CDG としての連番はついていない。

臨床像：Cutis laxa (ARCL type 2 常染色体潜性遺伝のタイプ 2) は精神運動発達遅滞、皮膚弛緩症、筋緊張低下、心筋症、皮下脂肪分布異常、特異顔貌などを認める。てんかん脳症の原因遺伝子でもある。

### 文献

Van Damme T, Gardeitchik T, . . . , Callewaert B, Wevers RA.

Mutations in ATP6V1E1 or ATP6V1A Cause Autosomal-Recessive Cutis Laxa.

Am J Hum Genet. 2017 Feb 2;100(2):216-227. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.12.010.

Fassio A, Esposito A, Kato M, Saitsu H, Mei D, Marini C, Conti V, Nakashima M, Okamoto N, Olmez Turker A, Albuz B, Semerci Gündüz CN, Yanagihara K, Belmonte E, Maragliano L, Ramsey K, Balak C, Siniard A, Narayanan V; C4RCD Research Group, Ohba C, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R.

De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. Brain. 2018 Jun 1;141(6):1703-1718. doi: 10.1093/brain/awy092.

Kadwa RA. Novel Mutation in ATP6V1A Gene with Infantile Spasms in an Indian Boy.

Neuropediatrics. 2020 Aug;51(4):292-294. doi: 10.1055/s-0040-1701657. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32045939

Vogt G, El Choubassi N, . . . Kornak U, Fischer-Zirnsak B. Expanding the clinical and molecular spectrum of ATP6V1A related metabolic cutis laxa.

J Inherit Metab Dis. 2021 Jul;44(4):972-986. doi: 10.1002/jimd.12341. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33320377

3) **ST3GAL3** ST3GAL3-CDG

**Mental retardation, autosomal recessive 12 (MIM #611090)**

**Developmental and epileptic encephalopathy 15 (MIM # 615006)**

病態：ゴルジ体の膜に存在する酵素、 $\beta$ -galactosidase-alpha-2,3 sialyltransferaseIII (ST3GAL3) の異常である。糖タンパクのシアル酸による修飾を行う酵素であり、胎児期の脳の発生に関与する一部の糖タンパクの異常が生じる。

症状：非症候群性知的障害、精神運動発達遅滞、行動異常、常同運動、てんかんを認める。點頭てんかんなど早期発症のてんかんを認める。

Whitney らは、同胞例を報告し過去の 24 例のまとめを行い、てんかんの特徴について詳細に分析した。

Hu, H., Eggers, K., Chen, W., et al. ST3GAL3 mutations impair the development of higher cognitive functions. *Am. J. Hum. Genet.* 89: 407-414, 2011.

Indelicato R, Domenighini R, Malagolini N, Cereda A, Mamoli D, Pezzani L, Iacone M, dall'Olio F, Trinchera M.

A novel nonsense and inactivating variant of ST3GAL3 in two infant siblings suffering severe epilepsy and expressing circulating CA19.9.

*Glycobiology.* 2020 Jan 28;30(2):95-104. doi: 10.1093/glycob/cwz079.

Khamirani HJ, Zoghi S, Faghihi F, Dastgheib SA, Hassanipour H, Bagher Tabei SM, Mohammadi S, Masoudi M, Poorang S, Ehsani E, Dianatpour M.

Phenotype of ST3GAL3 deficient patients: A case and review of the literature.

*Eur J Med Genet.* 2021 Aug;64(8):104250. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104250. Epub 2021 May 20.

PMID: 34022416

Whitney R, Jain P, RamachandranNair R, Jones KC, Kiani H, Tarnopolsky M, Meaney B.

The epilepsy phenotype of ST3GAL3-related developmental and epileptic encephalopathy.

*Epilepsia Open.* 2023 Jun;8(2):623-632. doi: 10.1002/epi4.12747. Epub 2023 Apr 24.

PMID: 37067065





#### 4) MAN1B1-CDG MAN 1 B1 遺伝子異常症 (MIM#614202)

病態：MAN1B1：mannosyl-oligosaccharide alpha-1,2-mannosidase

Mental retardation, autosomal recessive 15

Rafiq syndrome

この mannosidase は Man(9)-GlcNAc(2) oligosaccharide の端の mannose 分子を除去 (trimming) して、Man(8)-GlcNAc(2) oligosaccharide とする。その後、糖鎖はさらに endoplasmic-reticulum-associated degradation (ERAD) pathway の中で mannose が 5-6 個の形に整えられる。

Misfolded glycoprotein が小胞体に蓄積することを防ぐための除去機能に関わる遺伝子である。

臨床像：知的障害、特異顔貌、体幹肥満などを認める。日本でも報告例あり (Okamoto et al.)。CDG II 型の中では多く報告されているもののひとつである。非特異的な知的障害例のエクソーム解析で診断に至る例が多い。最初からこの疾患を疑って診断することは困難であり、未診断例が多いと考えられる。

#### 文献

Rafiq, M. A., Kuss, A. W., Puettmann, L., et al. Mutations in the alpha 1,2-mannosidase gene, MAN1B1, cause autosomal-recessive intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.* 89: 176-182, 2011.

Rymen D, Peanne R, Millón MB, Race V, Sturiale L, Garozzo D, Mills P, Clayton P, Asteggiano CG, Quelhas D, Cansu A, Martins E, Nassogne MC, Gonçalves-Rocha M, Topaloglu H, Jaeken J, Foulquier F, Matthijs G.

MAN1B1 deficiency: an unexpected CDG-II.

*PLoS Genet.* 2013;9(12):e1003989. doi: 10.1371/journal.pgen.1003989.

Hoffjan S, Epplen JT, Reis A, Abou Jamra R.

MAN1B1 Mutation Leads to a Recognizable Phenotype: A Case Report and Future Prospects.

*Mol Syndromol.* 2015 Jul;6(2):58-62. doi: 10.1159/000371399.

Balasubramanian M, Johnson DS; DDD Study.

MAN1B-CDG: Novel variants with a distinct phenotype and review of literature.

*Eur J Med Genet.* 2019 Feb;62(2):109-114. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.06.011.

Okamoto N, Ohto T, Enokizono T, Wada Y, Kohmoto T, Imoto I, Haga Y, Seino J, Suzuki T.

Siblings with MAN1B1-CDG Showing Novel Biochemical Profiles.

Cells. 2021 Nov 10;10(11):3117. doi: 10.3390/cells10113117.

PMID: 34831340

## 5) PGM3-CDG

病態：*PGM3*：*phosphoglucomutase 3*

Immunodeficiency 23 (OMIM#615816) の責任遺伝子

PGM3-CDG の糖鎖分析では CDG I 型と II 型の両方の特徴がみられる

病態：PGM3はN-acetyl-glucosamine-6-phosphate(GlcNAc-6-P)をN-acetyl-glucosamine-6-phosphate (GlcNAc-1-P)に変換する。UDP-GlcNAcの合成に重要な過程である。G6Pは組織で利用される。UDP-GlcNAcはN-glycan、O-glycan、proteoglycan、GPI-anchorに用いられる。

臨床像：感染症反復、アトピー性皮膚炎、高IgE血症、先天的な白血球減少（好中球減少、B細胞減少、T細胞減少）、骨髄不全など免疫学的異常を認める。Desbuquois dysplasia（四肢短縮、関節弛緩、進行性後側弯、モンキーレンチ型大腿骨）、低身長、短指、特異顔貌、知的障害（中枢神経障害）を認めた。骨髄移植が有効な例が報告されている。

文献

Stray-Pedersen A, Backe PH, Sorte HS, et al. PGM3 mutations cause a congenital disorder of glycosylation with severe immunodeficiency and skeletal dysplasia. Am J Hum Genet. 2014;95:96-107.

García-García A, Buendia Arellano M, et al. Novel PGM3 compound heterozygous variants with IgE-related dermatitis, lymphopenia, without syndromic features. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Oct 23. doi: 10.1111/pai.13398.

## 6) GMPPA-CDG

### **Alacrima, achalasia, and impaired intellectual development syndrome (AAMR) (MIM#615510)**

病態：GDP-mannose pyrophosphorylase A は Mannose-1-P と GTP から GDP-mannose を合成する。GDP-mannose は糖鎖合成に利用される。

常染色体潜性遺伝性である。

GMPPA と GMPPB はほぼ同量存在するが、酵素活性は GMPPB のみが有する。GMPPA は酵素活性はないが、GMPPB の調整機能を持つ (allosteric feedback inhibitor)。

臨床像：無涙症、アカラジア、知的障害を特徴とする疾患である。筋緊張低下、歩行異常も認める。AAA syndrome (Allgrove or Triple A syndrome)の鑑別診断として重要である。トランスフェリン、ApoCIIIの糖鎖異常は検出されなかった。

Franzka らは、 $\alpha$ ジストログリカンのグリコシル化の過剰を同定した。これは GMPPB の抑制効果が消失するために、マンノースの過剰供給が生じるためである。

#### 文献

Koehler K, Malik M, Mahmood S, et al. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2013;93:727-34.

Diaz J, Kane TD, Leon E.

Evidence of GMPPA founder mutation in indigenous Guatemalan population associated with alacrima, achalasia, and mental retardation syndrome.

*Am J Med Genet A.* 2020 Mar;182(3):425-430. doi: 10.1002/ajmg.a.61476.

Geiculescu I, Dranove J, Cospes G, Edmondson AC, Morava-Kozicz E, Carter LB.

A rare cause of infantile achalasia: GMPPA-congenital disorder of glycosylation with two novel compound heterozygous variants.

*Am J Med Genet A.* 2022 Jun 4. doi: 10.1002/ajmg.a.62859. Online ahead of print.

PMID: 35665995

Franzka P, Henze H, Jung MJ, et al. GMPPA defects cause a neuromuscular disorder with  $\alpha$ -dystroglycan hyperglycosylation. *J Clin Invest.* 2021;131(9):e139076. doi:10.1172/JCI139076

## 7) GMPPB-CDG

病態：GDP-mannose pyrophosphorylase A は Mannose-1-P と GTP から GDP-mannose を合成する。GDP-mannose は糖鎖合成に利用される。GMPPA と GMPPB はほぼ同量存在するが、酵素活性は GMPPB のみが有する。GMPPA は GMPPB の調整を行う。

*GMPPB* は下記の筋ジストロフィーの原因遺伝子である。常染色体潜性遺伝性である。  
Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 14  
Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with mental retardation), type B, 14  
Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle), type C, 14

筋ジストロフィーと先天性筋無力症を特徴とする。筋細胞膜 (sarcolemma) に存在する  $\alpha$ -ジストログリカンのグリコシル化不全が原因である。

### 文献

Astrea G, Romano A, Angelini C, et al. Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:170.

Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies.

Belaya K, Rodríguez Cruz PM, Liu WW, Maxwell S, McGowan S, Farrugia ME, Petty R, Walls TJ, Sedghi M, Basiri K, Yue WW, Sarkozy A, Bertoli M, Pitt M, Kennett R, Schaefer A, Bushby K, Parton M, Lochmüller H, Palace J, Muntoni F, Beeson D. *Brain.* 2015 Sep;138(Pt 9):2493-504. doi: 10.1093/brain/awv185. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26133662

## **8)SLC10A7-CDG**

Short stature, amelogenesis imperfecta, and skeletal dysplasia with scoliosis

Dubail J, Huber C, Chantepie S, et al.

SLC10A7 mutations cause a skeletal dysplasia with amelogenesis imperfecta mediated by GAG biosynthesis defects.

Nat Commun. 2018;9:3087.

Ashikov A, Abu Bakar N, Wen XY, et al.

Integrating glycomics and genomics uncovers SLC10A7 as essential factor for bone mineralization by regulating post-Golgi protein transport and glycosylation.

Hum Mol Genet. 2018;27:3029-3045.

## 9) XYLT1-CDG

### Baratela-Scott syndrome (BSS)

病態：XYLT1 遺伝子異常による。GGC の 3 塩基リピート増幅がみられる。

臨床像：希少な常染色体潜性遺伝病である。低身長、特異顔貌、精神運動発達遅滞、骨異形成を呈する。

LaCroix らは、通常のシーケンスでは片アレルの変異や欠失しか認めない例が多いため、Bisulfite sequencing を行ったところ、対側のアレルに XYLT1 遺伝子の exon 1 に過剰なメチル化を見出した。XYLT1 遺伝子のプロモーター領域に GGC の三塩基リピート増幅が認められ、これが過剰なメチル化と発現低下の原因であった。

#### 文献

Bui C, Huber C, Tuysuz B, Alanay Y, Bole-Feysot C, Leroy JG, Mortier G, Nitschke P, Munnich A, Cormier-Daire V.

XYLT1 mutations in Desbuquois dysplasia type 2.

Am J Hum Genet. 2014 Mar 6;94(3):405-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.020.

LaCroix AJ, Stabley D, Sahraoui R, et al. GGC Repeat Expansion and Exon 1 Methylation of XYLT1 Is a Common Pathogenic Variant in Baratela-Scott Syndrome.

Am J Hum Genet. 2019 Jan 3;104(1):35-44.



## 10) CSGALNACT1-CDG

病態：Chondroitin sulfate N-acetylglucosaminyl transferase 1 (CSGALNACT1) の異常による。

臨床像：軽度骨異形成、骨年齢亢進を伴う低身長、特異顔貌、言語遅滞  
Skeletal dysplasia, mild, with joint laxity and advanced bone age

文献

Mizumoto S, Janecke AR, Sadeghpour A, Povysil G, McDonald MT, Unger S, Greber-Platzer S, Deak KL, Katsanis N, Superti-Furga A, Sugahara K, Davis EE, Yamada S, Vodopiutz J.

CSGALNACT1-congenital disorder of glycosylation: A mild skeletal dysplasia with advanced bone age.

Hum Mutat. 2020 Mar;41(3):655-667.

### 1 1) SLC37A4-CDG

病態：Glucose-6-Phosphate (G6P) transporter は SLC37A4 遺伝子にコードされる。小胞体に存在し、複数の膜貫通ドメインを有する。グルコースが不足の状態、肝臓や腎臓で G6P を小胞体に輸送する機能がある。

この遺伝子の両アリの機能喪失変異は糖原病：glycogen storage disease (GSD) 1b 型として知られている (G6P 自体の異常が GSD1a 型である)。

SLC37A4 の片アリの機能獲得変異 (p.Arg423\*) (顕性遺伝) が G6P の細胞内局在異常を招き、新しい CDG II 型になることが報告された。

肝機能異常、複数の血液凝固因子低下を認める。心室中隔欠損症やファローの例もある。側弯症も起こしやすい。

トランスフェリンの分析では type 2 の CDG を呈し、ApoCIII も異常になる。

Marquardt T, Bzduch V, Hoglebe M, Rust S, Reunert J, Grüneberg M, Park J, Callewaert N, Lachmann R, Wada Y, Engel T.

SLC37A4-CDG: Mislocalization of the glucose-6-phosphate transporter to the Golgi causes a new congenital disorder of glycosylation.

Mol Genet Metab Rep. 2020 Aug 21;25:100636. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100636. eCollection 2020 Dec.

PMID: 32884905

Wilson MP, Quelhas D, Leão-Teles E, Sturiale L, Rymen D, Keldermans L, Race V, Souche E, Rodrigues E, Campos T, Van Schaftingen E, Foulquier F, Garozzo D, Matthijs G, Jaeken J.

SLC37A4-CDG: Second patient.

JIMD Rep. 2021 Jan 6;58(1):122-128. doi: 10.1002/jmd2.12195.

Ng BG, Sosicka P, Fenaille F, Harroche A, Vuillaumier-Barrot S, Porterfield M, Xia ZJ, Wagner S, Bamshad MJ, Vergnes-Boiteux MC, Cholet S, Dalton S, Dell A, Dupré T, Fiore M, Haslam SM, Huguenin Y, Kumagai T, Kulik M, McGoogan K, Michot C, Nickerson DA, Pascreau T, Borgel D, Raymond K, Warad D; University of Washington Center for Mendelian Genomics (UW-CMG), Flanagan-Steet H, Steet R, Tiemeyer M, Seta N, Bruneel A, Freeze HH.

A mutation in SLC37A4 causes a dominantly inherited congenital disorder of glycosylation characterized by liver dysfunction.

Am J Hum Genet. 2021 Jun 3;108(6):1040-1052. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.04.013. Epub 2021 May 7.

PMID: 33964207

Raynor A, Haouari W, Ng BG, Cholet S, Harroche A, Raulet-Bussian C, Lounis-Ouaras S, Vuillaumier-Barrot S, Pascreau T, Borgel D, Freeze HH, Fenaille F, Bruneel A.  
SLC37A4-CDG: New biochemical insights for an emerging congenital disorder of glycosylation with major coagulopathy.

Clin Chim Acta. 2021 Oct;521:104-106. doi: 10.1016/j.cca.2021.07.005. Epub 2021 Jul 8.

PMID: 34245688

1 2) **FUT8-CDGF1** (OMIM # 618005)

病態： $\alpha$ -1,6-fucosyltransferase をコードする *FUT8* の異常である。

CDG の名称でなく、Congenital disorder of glycosylation with defective fucosylation 1 (CDGF 1) と命名されている。

臨床像：GDP-fucose から L-fucose を N-結合型糖鎖の最も近位部 N-acetylglucosamine (GlcNAc) に転移する酵素である。core fucosylation の異常である。

臨床像：子宮内発育遅延、生後の哺乳栄養障害、成長障害、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、小頭症、特異顔貌、四肢短縮などの骨格異常、消化器系、呼吸器系異常、てんかんなどを認める。

治療：L-fucose 補充療法が有効である。

文献

Ng BG, Xu G, Chandy N, Steyermark J, Shinde DN, Radtke K, Raymond K, Lebrilla CB, AlAsmari A, Suchy SF, Powis Z, Faqeih EA, Berry SA, Kronn DF, Freeze HH.

Biallelic Mutations in *FUT8* Cause a Congenital Disorder of Glycosylation with Defective Fucosylation.

Am J Hum Genet. 2018 Jan 4;102(1):188-195. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.12.009.

Ng BG, Dastsooz H, Silawi M, Habibzadeh P, Jahan SB, Fard MAF, Halliday BJ, Raymond K, Ruzhnikov MRZ, Tabatabaei Z, Taghipour-Sheshdeh A, Brimble E, Robertson SP, Faghihi MA, Freeze HH.

Expanding the molecular and clinical phenotypes of *FUT8*-CDG.

J Inherit Metab Dis. 2020 Jul;43(4):871-879. doi: 10.1002/jimd.12221.

Park JH, Reunert J, He M, Mealer RG, Noel M, Wada Y, Grüneberg M, Horváth J, Cummings RD, Schwartz O, Marquardt T.

L-Fucose treatment of *FUT8*-CDG.

Mol Genet Metab Rep. 2020 Dec 5;25:100680. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100680.

1 3) FCSK-CDGF2 (OMIM #618324)

**Fucose kinase FK (FUK) 遺伝子異常による**

Congenital disorder of glycosylation with defective fucosylation 2 (CDGF2)

病態:L-fucose を fucose-1-phosphate にする kinase である。F1P は GDP-fucose となり、すべての fucosyltransferase のドナー基質となる。

臨床像：重度精神運動発達遅滞、脳症、てんかん、小頭症、筋緊張低下、哺乳栄養障害、易感染性を認める。乳児早期てんかん脳症の一種でもある。眼科異常（黄斑異常、視力障害、皮質盲、視神経萎縮、斜視、眼振など）の例もある。

MRI で小脳脳幹萎縮（橋小脳低形成）、脳梁低形成ないし欠損、大脳白質異常などを認める。

等電点電気泳動によるトランスフェリンの分析では異常を同定できない。質量分析ではフコースの欠乏を検出できる可能性がある。

**fucose salvage pathway**

$\beta$  L-fucose

↓ FUK

F1P : fucose-1-phosphate

↓ FPGT

GDP-fucose

↓

ゴルジ体ですべての fucosyltransferase のドナー基質となる

**fucose pathway**

$\alpha$  -D-mannose,  $\alpha$  -D-glucose

↓

GDP-mannose

↓ GMDS

GDP-4-keto-6-deoxymannose

↓ FX (TSTA3:Tissue specific transplantation antigen 3)

GDP-keto-6-deoxymannose 3,5-epimerase, 4-reductase

GDP-fucose

↓

ゴルジ体ですべての fucosyltransferase のドナー基質となる

文献

Ng BG, Rosenfeld JA, Emrick L, Jain M, Burrage LC, Lee B; Undiagnosed Diseases

Network, Craigen WJ, Bearden DR, Graham BH, Freeze HH.

Pathogenic Variants in Fucokinase Cause a Congenital Disorder of Glycosylation.

Am J Hum Genet. 2018 Dec 6;103(6):1030-1037. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.10.021.

Nezir Özgün, Yavuz Şahin

A case with congenital disorder of glycosylation with defective fucosylation 2 and new mutation in FUK gene

Brain Dev. 2021 Nov 18;S0387-7604(21)00206-0. doi: 10.1016/j.braindev.2021.11.001.

Online ahead of print.PMID: 34802815

#### 1 4) OGT-CDG

##### **O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) transferase (OGT)**

##### **Mental retardation, X-linked 106 (MIM #300997)**

病態：さまざまなたんぱく質の serine/threonine 残基への O-結合型グリコシル化に関わる酵素である、O-GlcNAc transferase (OGT) 異常である。O 結合型糖鎖に対して  $\beta$ -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) の転移ができないという病態である。

N 型糖鎖、O 型糖鎖は小胞体とゴルジ体で形成されるが、O-GlcNAc の酵素反応は細胞質内でみられる。他の糖鎖と異なり、これ以上の伸長はみられない。O-GlcNAc の半減期はタンパク質の半減期よりも短い。GlcNAc の修飾をうける部位またはその近傍のアミノ酸はリン酸化をうける場合が多く、O-GlcNAc はリン酸化の調節を行う役割も持つ。

グルコースの多くは解糖系に入るが、一部はヘキソサミン生合成経路に入り、アミノ糖や活性化アミノ糖になる。UDP-GlcNAc は OGT の基質として利用される。

OGT は X 染色体に座位があり、OGT 欠損症は X 連鎖性知的障害の一種である。ショウジョウバエを用いた研究がある。

臨床像：知的障害、特異顔貌を認める。X 連鎖性知的障害の一種と考えられる。

子宮内発育遅延、低出生体重、低身長、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、唾液垂涎が多い。粗野な特異顔貌を認める。特徴として、三角形の長頭、広い前額、眼間開離、広い鼻根部、長い人中、厚い口唇、耳介は低位で大きく目立つ。外性器異常もしばしば認める。骨格的には第 5 指内弯、長い指が特徴である。

CNS 画像では小頭症、脳梁低形成、脳室周囲白質異常、大脳萎縮を認める。

てんかんの合併もみられる。

治療：対症療法のみである。

#### 文献

Willems AP, Gundogdu M, Kempers MJE, Giltay JC, Pfundt R, Elferink M, Loza BF, Fuijkschot J, Ferenbach AT, van Gassen KLI, van Aalten DMF, Lefeber DJ.

Mutations in N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) transferase in patients with X-linked intellectual disability.

J Biol Chem. 2017 Jul 28;292(30):12621-12631. doi: 10.1074/jbc.M117.790097.

Vaidyanathan K, Niranjana T, Selvan N, Teo CF, May M, Patel S, Weatherly B, Skinner C, Opitz J, Carey J, Viskochil D, Gecz J, Shaw M, Peng Y, Alexov E, Wang T, Schwartz C, Wells L.

Identification and characterization of a missense mutation in the O-linked beta-N-acetylglucosamine

(O-GlcNAc) transferase gene that segregates with X-linked intellectual disability.

J Biol Chem. 2017 May 26;292(21):8948-8963. doi: 10.1074/jbc.M116.771030.

Pravata VM, Muha V, Gundogdu M, Ferenbach AT, Kakade PS, Vandadi V, Wilmes AC, Borodkin VS, Joss S, Stavridis MP, van Aalten DMF.

Catalytic deficiency of O-GlcNAc transferase leads to X-linked intellectual disability.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Jul 23;116(30):14961-14970. doi: 10.1073/pnas.1900065116.

Pravata VM, Gundogdu M, Bartual SG, Ferenbach AT, Stavridis M, Öunap K, Pajusalu S, Žordania R, Wojcik MH, van Aalten DMF.

A missense mutation in the catalytic domain of O-GlcNAc transferase links perturbations in protein O-GlcNAcylation to X-linked intellectual disability.

FEBS Lett. 2020 Feb;594(4):717-727. doi: 10.1002/1873-3468.13640.

Pravata VM, Omelková M, Stavridis MP, Desbiens CM, Stephen HM, Lefeber DJ, Gecz J, Gundogdu M, Öunap K, Joss S, Schwartz CE, Wells L, van Aalten DMF.

An intellectual disability syndrome with single-nucleotide variants in O-GlcNAc transferase.

Eur J Hum Genet. 2020 Jun;28(6):706-714. doi: 10.1038/s41431-020-0589-9.

Konzman D, Abramowitz LK, Steenackers A, Mukherjee MM, Na HJ, Hanover JA.

O-GlcNAc: Regulator of Signaling and Epigenetics Linked to X-linked Intellectual Disability.

Front Genet. 2020 Nov 23;11:605263. doi: 10.3389/fgene.2020.605263.

Fencikova M, Muha V, Mariappa D, Catinozzi M, Czajewski I, Blok LER, Ferenbach AT, Storkebaum E, Schenck A, van Aalten DMF.

Intellectual disability-associated disruption of O-GlcNAc cycling impairs habituation learning in *Drosophila*.

PLoS Genet. 2022 May 2;18(5):e1010159. doi: 10.1371/journal.pgen.1010159. eCollection 2022 May. PMID: 35500025

An O-GlcNAc transferase pathogenic variant linked to intellectual disability affects pluripotent stem cell self-renewal.

Omelková M, Fenger CD, Murray M, Hammer TB, Pravata VM, Bartual SG, Czajewski I, Bayat A, Ferenbach AT, Stavridis MP, van Aalten DMF.

Dis Model Mech. 2023 Jun 1;16(6):dmm049132. doi: 10.1242/dmm.049132. Epub 2023 Jun 19.

PMID: 37334838



### 15) SLC35A3-CDG (OMIM#615553)

#### Arthrogyriposis, mental retardation, and seizures

病態：細胞質内で合成された UDP-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) をゴルジ体内で利用するために取り込むトランスポーターである。

臨床像：Edvardson らは、自閉症、てんかん、多発性関節拘縮例において連鎖解析とエクソームで *SLC35A3* 遺伝子変異を同定した。小顎、下顎後退、小頭症、筋緊張低下を認めた。精神運動発達遅滞、自閉症、てんかんを合併した。

トランスフェリンの質量分析では異常を検出できない。

arthrogyriposis, mental retardation, and seizures (AMRS) の疾患名があるが、CDG の番号はついていない。

#### 文献

Edvardson S, Ashikov A, J alas C, Sturiale L, Shaag A, Fedick A, Treff NR, Garozzo D, Gerardy-Schahn R, Elpeleg O.

Mutations in SLC35A3 cause autism spectrum disorder, epilepsy and arthrogyriposis.

J Med Genet. 2013 Nov;50(11):733-9. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101753.

Marini C, Hardies K, Pisano T, May P, Weckhuysen S, Cellini E, Suls A, Mei D, Balling R, Jonghe PD, Helbig I, Garozzo D; EuroEPINOMICS consortium AR working group, Guerrini R.

Recessive mutations in SLC35A3 cause early onset epileptic encephalopathy with skeletal defects.

Am J Med Genet A. 2017 Apr;173(4):1119-1123. doi: 10.1002/ajmg.a.38112.

Edmondson AC, Bedoukian EC, Deardorff MA, McDonald-McGinn DM, Li X, He M, Zackai EH.

A human case of SLC35A3-related skeletal dysplasia

Am J Med Genet A. 2017 Oct;173(10):2758-2762. doi: 10.1002/ajmg.a.38374.

## 1 6) GFPT1-CDG (MIM#610542)

Myasthenia, congenital, 12, with tubular aggregates

病態 : glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFPT) はグルタミンと fructose-6-phosphate, を反応させて glucosamine-6-phosphate とグルタミン酸を産生する。ヘキソサミン経路をへて UDP-N-アセチルグルコサミンができ、これは前項の SLC35A3 を介して糖鎖合成に利用される。

ヘキソサミン経路 hexosamine biosynthesis pathway

1. フルクトース-6-リン酸 → グルコサミン-6-リン酸 (律速段階、グルタミンフルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ)  
この反応に関わる酵素が GFPT (L-グルタミン : D-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ) である。GFATとも記載。
2. グルコサミン-6-リン酸 → N-アセチルグルコサミン-6-リン酸
3. N-アセチルグルコサミン-6-リン酸 → UDP-N-アセチルグルコサミン

臨床像 : 先天性筋無力症 12 の原因となる。近位筋力低下、歩行困難を呈する。

### 文献

Senderek J, Müller JS, Dusl M, Strom TM, Guergueltcheva V, Diepolder I, Laval SH, Maxwell S, Cossins J, Krause S, Muelas N, Vilchez JJ, Colomer J, Mallebrera CJ, Nascimento A, Nafissi S, Kariminejad A, Nilipour Y, Bozorgmehr B, Najmabadi H, Rodolico C, Sieb JP, Steinlein OK, Schlotter B, Schoser B, Kirschner J, Herrmann R, Voit T, Oldfors A, Lindbergh C, Urtizberea A, von der Hagen M, Hübner A, Palace J, Bushby K, Straub V, Beeson D, Abicht A, Lochmüller H.

Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect.

Am J Hum Genet. 2011 Feb 11;88(2):162-72. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.008.

Issop Y, Hathazi D, Khan MM, Rudolf R, Weis J, Spendiff S, Slater CR, Roos A, Lochmüller H.

GFPT1 deficiency in muscle leads to myasthenia and myopathy in mice.

Hum Mol Genet. 2018 Sep 15;27(18):3218-3232. doi: 10.1093/hmg/ddy225.

Matsumoto C, Mori-Yoshimura M, Noguchi S, Endo Y, Oya Y, Murata M, Nishino I, Takahashi Y.

Phenotype of a limb-girdle congenital myasthenic syndrome patient carrying a GFPT1 mutation.

Brain Dev. 2019 May;41(5):470-473. doi: 10.1016/j.braindev.2018.12.002.

Helman G, Sharma S, Crawford J, Patra B, Jain P, Bent SJ, Urtizberea JA, Saran RK, Taft RJ, van der Knaap MS, Simons C.

Leukoencephalopathy due to variants in GFPT1-associated congenital myasthenic syndrome.

Neurology. 2019 Feb 5;92(6):e587-e593. doi: 10.1212/WNL.0000000000006886.

Szelinger S, Krate J, Ramsey K, Strom SP, Shieh PB, Lee H, Belnap N, Balak C, Siniard AL, Russell M, Richholt R, Both M, Claasen AM, Schrauwen I, Nelson SF, Huentelman MJ, Craig DW, Yang SP, Moore SA, Sivakumar K, Narayanan V, Rangasamy S; UCLA Clinical Genomics Center.

Congenital myasthenic syndrome caused by a frameshift insertion mutation in GFPT1.

Neurol Genet. 2020 Jun 30;6(4):e468. doi: 10.1212/NXG.0000000000000468.

## 1 7) GNE-CDG

### UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (ManNAc kinase)

臨床像：Nonaka myopathy・GNE myopathy (MIM#605820)と Sialuria (MIM#269921) 顕性遺伝の2疾患は *GNE* 遺伝子変異が原因である。

#### a) Nonaka myopathy GNE myopathy (MIM#605820)

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー *distal myopathy with rimmed vacuoles* ともよばれる。常染色体潜性遺伝である。遠位筋中心の筋力低下を認める。病理学的に筋組織内に縁取り空胞を伴うことが特徴である。20-30代で発症することが多く、進行は緩徐である。

初発症状はつまずきやすくなることが多い。下垂足と腰椎前彎を伴った歩容異常を呈する。大腿四頭筋は初期は保たれるが、進行すると手指や近位筋の筋力も低下する。重症例では四肢麻痺と呼吸障害を呈する。血小板減少や睡眠時無呼吸の例がある。

アセチルノイラミン酸 (SA-ER) 徐放剤の治験が行われている。N-アセチルマンノサミン (ManNAc) やシアリル乳糖による治療も検討されている。2024年に「アセノベル」の製造販売が承認された。

難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究班は「GNE ミオパチー診療の手引き」を作成している。国内で400名程度の患者数と考えられている。

Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E.

Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation.

J. Neurol. Sci. 51: 141-155, 1981.

Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M, Olender T, Barash M, Shemesh M, Sadeh M, Grabov-Nardini G, Shmylevich I, Friedmann A, Karpati G, Bradley WG, Baumbach L, Lancet D, Asher EB, Beckmann JS, Argov Z, Mitrani-Rosenbaum S.

The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy.

Nat Genet. 2001 Sep;29(1):83-7. doi: 10.1038/ng718.

PMID: 11528398

#### b) Sialuria (MIM#269921) *GNE* 遺伝子のヘテロの病的バリエーションによる。顕性遺伝である。

肝脾腫、粗野な顔貌、精神運動発達遅滞を認める。*Sialidoses* と異なり、ノイラミニダーゼ活性は正常であり、Freeのシアリル酸の蓄積と尿中排泄増加が特徴である。

**シアル酸合成過程**

**UDP-GlcNAc**

↓ GNE:UDP-GlcNAc 2 epimerase/ManNAc-6-kinase

**ManNAc**

↓ GNE:UDP-GlcNAc 2 epimerase/ManNAc-6-kinase

**ManNAc-6-P**

↓ NANS: NeuNAc synthase

**NeuNAc-9-P**

↓ NANP: NeuNAc phosphatase

**NeuNAc (シアル酸)**

↓ CMAS: CMP-sialic acid synthase

**CMP-NeuNAc**

↓ **SLC35A1** : CMP-NeuNAc トランスポーター  
ゴルジ体で糖タンパク、糖脂質合成に利用される

**1 8) B4GALT7-CDG**

**Galactosyltransferase I**

**UDP-galactose:O-beta-D-xylosylprotein 4-beta-D-galactosyltransferase**

**Ehlers-Danlos syndrome, spondylodysplastic type, 1**

**1 9) NANS-CDG N-acetyl-D-neuraminic acid synthase deficiency (OMIM#605202)**  
**Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Camera-Genevieve type**

NANS 遺伝子の両アレル性のバリエーションによるシアル酸の合成障害である。常染色体潜性遺伝性である。

症状：精神運動発達遅滞、知的障害、筋緊張低下、低身長、四肢短縮、特異顔貌、骨格異常、眼科異常、消化管異常を認める。

知的障害は軽度から重度まで幅がある。歩行獲得にいたらない例もある。てんかん合併例もある。一般検査所見では血小板減少、LDL-コレステロール減少を認める。

シアル酸の前駆体である N-acetylmannosamine (ManNAc) 増加がみられ、重症度と相関する。その尿中排泄増加は診断的意義がある。

中枢神経画像では透明中隔異常、大脳萎縮、脳室拡大を認める。

den Hollander らは 9 症例のまとめを報告した。

治療：Tran らはシアル酸補充療法を検討した。シアル酸は吸収されるがすぐに尿中に排泄され、代謝経路に入らず、ManNAc 増加は変化しなかったという。

Hollander らは出生前からのシアル酸補充であれば有効である可能性を報告した。

**シアル酸合成過程**

**UDP-GlcNAc**

↓ GNE:UDP-GlcNAc 2 epimerase/ManNAc-6-kinase

**ManNAc**

↓ GNE:UDP-GlcNAc 2 epimerase/ManNAc-6-kinase

**ManNAc-6-P**

↓ **NANS: NeuNAc synthase**

**NeuNAc-9-P**

↓ NANP: NeuNAc phosphatase

**NeuNAc**

↓ CMAS: CMP-sialic acid synthase

**CMP-NeuNAc**

↓

ゴルジ体で糖タンパク、糖脂質に利用される

NANS-mediated synthesis of sialic acid is required for brain and skeletal development.

van Karnebeek CD, Bonafé L, Wen XY, et al.

Nat Genet. 2016 Jul;48(7):777-84. doi: 10.1038/ng.3578. Epub 2016 May 23.

PMID: 27213289

The fate of orally administered sialic acid: First insights from patients with N-acetylneuraminic acid synthase deficiency and control subjects.

Tran C, Turolla L, Ballhausen D, et al.

Mol Genet Metab Rep. 2021 Jun 26;28:100777. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100777. eCollection 2021 Sep.

PMID: 34258226

NANS-CDG: Delineation of the Genetic, Biochemical, and Clinical Spectrum.

den Hollander B, Rasing A, Post MA, et al.

Front Neurol. 2021 Jun 7;12:668640. doi: 10.3389/fneur.2021.668640. eCollection 2021.

PMID: 34163424

Oral sialic acid supplementation in NANS-CDG: Results of a single center, open-label, observational pilot study.

den Hollander B, Brands MM, de Boer L, Haaxma CA, Lengyel A, van Essen P, Peters G, Kwast HJT, Klein WM, Coene KLM, Lefeber DJ, van Karnebeek CDM.

J Inherit Metab Dis. 2023 Jun 21. doi: 10.1002/jimd.12643. Online ahead of print.

PMID: 37340906



**20) EXTL3-CDG (MIM # 617425)**

**Neuro-immuno-skeletal Dysplasia Syndrome**

**N-acetylglucosaminyltransferase**

**EXTL3 はヘパラン硫酸プロテオグリカンの生合成に関与する。**

症状：骨格異常

神経症状 精神運動発達遅滞

重症複合型免疫不全 (SCID) T 細胞欠損例あり

Oud MM, Tuijnenburg P, Hempel M, van Vlies N, Ren Z, Ferdinandusse S, Jansen MH, Santer R, Johannsen J, Bacchelli C, Alders M, Li R, Davies R, Dupuis L, Cale CM, Wanders RJA, Pals ST, Ocaña L, James C, Müller I, Lehmborg K, Strom T, Engels H, Williams HJ, Beales P, Roepman R, Dias P, Brunner HG, Cobben JM, Hall C, Hartley T, Le Quesne Stabej P, Mendoza-Londono R, Davies EG, de Sousa SB, Lessel D, Arts HH, Kuijpers TW.

Mutations in EXTL3 Cause Neuro-immuno-skeletal Dysplasia Syndrome.

Am J Hum Genet. 2017 Feb 2;100(2):281-296. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.01.013. Epub 2017 Jan 26.

PMID: 28132690

EXTL3 mutations cause skeletal dysplasia, immune deficiency, and developmental delay.

Volpi S, Yamazaki Y, Brauer PM, van Rooijen E, Hayashida A, Slavotinek A, Sun Kuehn H, Di Rocco M, Rivolta C, Bortolomai I, Du L, Felgentreff K, Ott de Bruin L, Hayashida K, Freedman G, Marcovecchio GE, Capuder K, Rath P, Luche N, Hagedorn EJ, Buoncompagni A, Royer-Bertrand B, Giliani S, Poliani PL, Imberti L, Dobbs K, Poulain FE, Martini A, Manis J, Linhardt RJ, Bosticardo M, Rosenzweig SD, Lee H, Puck JM, Zúñiga-Pflücker JC, Zon L, Park PW, Superti-Furga A, Notarangelo LD.

J Exp Med. 2017 Mar 6;214(3):623-637. doi: 10.1084/jem.20161525. Epub 2017 Feb 1.

PMID: 28148688

Spondyloepimetaphyseal dysplasia EXTL3-deficient type: Long-term follow-up and review of the literature.

Akalın A, Taskiran EZ, Şimşek-Kiper PÖ, Utine E, Alanay Y, Özçelik U, Boduroğlu K.

Am J Med Genet A. 2021 Oct;185(10):3104-3110. doi: 10.1002/ajmg.a.62378. Epub 2021 Jun 4.

PMID: 34089299

2 1) GFUS-CDG

GDP-L-fucose を合成する最終段階にある酵素、GDP-L-fucose 合成酵素の異常である。N 結合型糖鎖、O 結合型糖鎖において、Fucose の付加が不足する。

患者では血清、白血球、血小板、線維芽細胞において fucose の欠乏がみられる。

症状：精神運動発達遅滞、哺乳栄養障害、成長障害を認める。粗野な顔貌を認める。MRI で Arnold-Chiari 奇形を認めた例がある。

治療：fucose 補充療法が有効である。

Congenital disorders of glycosylation with defective fucosylation.

Hüllen A, Falkenstein K, Weigel C, Huidekoper H, Naumann-Bartsch N, Spenger J, Feichtinger RG, Schaefers J, Frenz S, Kotlarz D, Momen T, Khoshnevisan R, Riedhammer KM, Santer R, Herget T, Rennings A, Lefeber DJ, Mayr JA, Thiel C, Wortmann SB.

J Inherit Metab Dis. 2021 Nov;44(6):1441-1452. doi: 10.1002/jimd.12426. Epub 2021 Sep 15.

PMID: 34389986

A spoonful of L-fucose-an efficient therapy for GFUS-CDG, a new glycosylation disorder.

Feichtinger RG, Hüllen A, Koller A, Kotzot D, Grote V, Rapp E, Hofbauer P, Brugger K, Thiel C, Mayr JA, Wortmann SB.

EMBO Mol Med. 2021 Sep 7;13(9):e14332. doi: 10.15252/emmm.202114332. Epub 2021 Sep 1.

PMID: 34468083

2 2) POFUT1-CDG

Protein O-fucosyltransferase,

Dowling-Degos disease 2      常染色体顕性遺伝性    MIM615327

*POFUT1* は O-fucosyltransferase 1 をコードする遺伝子であり、EGF リピートの O-結合型フコースの生合成に関わる。O-結合型フコース構造は Notch などの細胞表層の膜タンパクに見出される。Notch のシグナル伝達ではフコースを含む糖鎖構造が重要である。

症状：網状色素沈着を認める。腋窩、頸部、乳房下、単経部などの屈曲部位に網状色素斑、コメド様丘疹（黒点様毛包）と陥凹性癬痕が出現する。屈曲部に限らず、全身に出現する場合もある。病変に掻痒を伴う場合がある。

思春期～成人期頃に出現して緩徐に進行する。なお、Dowling-Degos disease 1 は *KRT5* 遺伝子異常による。

小頭症、精神運動発達遅滞、心血管系の異常を伴う例もある。

Li M, Cheng R, Liang J, Yan H, Zhang H, Yang L, Li C, Jiao Q, Lu Z, He J, Ji J, Shen Z, Li C, Hao F, Yu H, Yao Z.

Mutations in POFUT1, encoding protein O-fucosyltransferase 1, cause generalized Dowling-Degos disease.

Am J Hum Genet. 2013 Jun 6;92(6):895-903. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.022. Epub 2013 May 16.

PMID: 23684010

### 2 3) MAN2C1 欠損症

NGLY1 欠損症に続く、congenital disorder of deglycosylation (CDDG)である。NGLY1 はデアミダーゼの反応により糖鎖の結合したアスパラギン (N) をアスパラギン酸 (D) に変換して、糖タンパク質からN型糖鎖を外す。それで生じた Free oligosaccharide (fOS)は細胞質にある MAN2C1 によって処理される。MAN2C1 は $\alpha$  1,2-、 $\alpha$  1,3-、 $\alpha$  1,6-マンノースを切断する酵素である。

臨床像：特異顔貌（一部で大頭、小顎・下顎後退）、精神運動発達遅滞、知的障害、舌過誤腫などを認める。頭部 MRI では、多小脳回、半球間嚢胞、視床下部過誤腫、脳梁異常、脳幹や小脳虫部の低形成を認める。

Maia N, Potelle S, Yildirim H, Duvet S, Akula SK, Schulz C, Wiame E, Gheldof A, O'Kane K, Lai A, Sermon K, Proisy M, Loget P, Attié-Bitach T, Quelin C, Fortuna AM, Soares AR, de Brouwer APM, Van Schaftingen E, Nassogne MC, Walsh CA, Stouffs K, Jorge P, Jansen AC, Foulquier F.

Impaired catabolism of free oligosaccharides due to MAN2C1 variants causes a neurodevelopmental disorder.

Am J Hum Genet. 2022 Feb 3;109(2):345-360. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.12.010. Epub 2022 Jan 18.

PMID: 35045343

2 4) MAN2B2-CDG

N 型糖鎖の合成とグリカンの分解に関与する遺伝子である。サウジアラビアの免疫不全の  
女児で第 1 例が報告された。

Verheijen J, Wong SY, Rowe JH, Raymond K, Stoddard J, Delmonte OM, Bosticardo M,  
Dobbs K, Niemela J, Calzoni E, Pai SY, Choi U, Yamazaki Y, Comeau AM, Janssen E,  
Henderson L, Hazen M, Berry G, Rosenzweig SD, Aldhekri HH, He M, Notarangelo LD,  
Morava E.

Defining a new immune deficiency syndrome: MAN2B2-CDG.

J Allergy Clin Immunol. 2020 Mar;145(3):1008-1011. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.016.

Epub 2019 Nov 24.

PMID: 31775018

Tian Q, Shu L, Shu C, Xi H, Ma N, Mao X, Wang H.

Compound heterozygous variants in MAN2B2 identified in a Chinese child with congenital disorders  
of glycosylation.

Eur J Hum Genet. 2022 May 31. doi: 10.1038/s41431-022-01125-7. Online ahead of print.

PMID: 35637269

## 2 5) EXT1-CDG

### Exostosin 1

#### Multiple exostoses type 1 (MIM#133700) 多発性外骨腫症 1 型

EXT1 は multiple exostoses type I の責任遺伝子である。8q24 に遺伝子座位がある。常染色体顕性遺伝である。EXT1/2 は腫瘍抑制遺伝子である。O 結合型糖鎖合成を通じてヘパラン硫酸の生合成に関わる、glycosyltransferases である。Multiple hereditary exostoses (EXT) は常染色体顕性遺伝性疾患であり、全身に多発性外骨腫が生じる。骨変形、関節運動制限、低身長などの症状もみられる。軟骨肉腫発症例もある。

ヘパラン硫酸の合成不全により、BMP シグナルが亢進することが骨腫の発生に関与する。

治療候補：Retinoic acid receptor gamma (RAR $\gamma$ ) agonist である、Palovarotene が治療薬候補として注目されている。Palovarotene は FOP の治療薬候補である。

## 2 6) EXT2-CDG

### **Exostosin2**

#### **Multiple exostoses type 2 (MIM#133701) 多発性外骨腫症 21 型**

EXT2 は multiple exostoses type II の責任遺伝子である。常染色体顕性遺伝性である。全身に多発性外骨腫が生じる。

Delgado MA, Martinez-Domenech G, Sarrion P, Urreizti R, Zecchini L, Robledo HH, Segura F, de Kremer RD, Balcells S, Grinberg D, Asteggiano CG.

A broad spectrum of genomic changes in latinamerican patients with EXT1/EXT2-CDG.

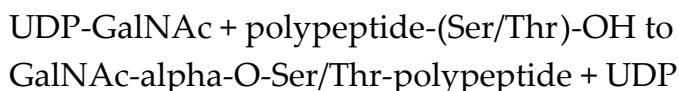
Sci Rep. 2014 Sep 18;4:6407. doi: 10.1038/srep06407.

PMID: 25230886

## 27) GALNT3-CDG (MIM # 211900)

### Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis 1 (HFTC1)

GALNT3 は下記の反応を行う酵素である。



GALNT3 は O-結合型糖鎖のセリンないしスレオニン残基の部分に GalNAc (N-acetylgalactosamine) を転移する酵素である。Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis (HFTC:高リン血症性家族性腫瘍性石灰化症) の原因となる。腫瘍状石灰化症は関節周囲の軟部組織に石灰沈着を来し腫瘍を形成する希少疾患である。常染色体潜性遺伝性である。特発性と腎不全などの基礎疾患に伴う続発性があり、特発性は血清 P が正常のものと、高 P 血症を伴うものがある。高 P 血症性家族性腫瘍性石灰化症の責任遺伝子は 3 種類あり、*GALNT3*、*FGF23* (HFTC2)、*KLOTHO* (HFTC3) である。*GALNT3* は 2004 年に Topaz らがバリエントを報告し、HFTC の中では最も多くを占める。*FGF23* の機能喪失バリエントの場合、腎での P 再吸収が増加することが原因である。活性型ビタミン D は高値となる。*GALNT3* は *FGF23* の O-結合型糖鎖のグリコシル化不全により、*FGF23* の機能喪失が生じることが原因である。腫瘍状とは、骨レントゲンにおいて骨膜周囲の所見や骨皮質の過剰骨化を反映する所見であり、実際の腫瘍とは異なる。

*GALNT3* 異常による HFTC は多数例の報告があり、国内例もある。

Topaz O, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrachi M, Khamaysi Z, Behar D, Petronius D, Friedman V, Zelikovic I, Raimer S, Metzker A, Richard G, Sprecher E.

Mutations in *GALNT3*, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis.

Nat Genet. 2004 Jun;36(6):579-81. doi: 10.1038/ng1358. Epub 2004 May 9.

PMID: 15133511

Nishimura-Kinoshita N, Ohata Y, Sawai H, Izawa M, Takeyari S, Kubota T, Omae Y, Ozono K, Tokunaga K, Hamajima T.

A case of hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis due to maternal uniparental disomy of a *GALNT3* variant.

Clin Pediatr Endocrinol. 2023;32(3):161-167. doi: 10.1297/cpe.2022-0071. Epub 2023 Apr 14.

PMID: 37362161



**2 8) VPS13B-CDG (MIM #216550)**

Cohen 症候群

Cohen 症候群は乳幼児期からの筋緊張低下、知的障害、特異顔貌、体幹部肥満、脈絡網膜ジストロフィーなどの眼異常、間欠的好中球減少症を主要症状とする先天異常症候群である。1973 年に Cohen らが最初に兄妹例を報告した。常染色体潜性遺伝性疾患である。その後、責任遺伝子は *VPS13B* (Vacuolar protein Sorting 13B) であることが判明した。*VPS13B* は細胞内小器官である小胞体を介した蛋白質の輸送に関する遺伝子である。本症候群では特有の糖鎖合成異常がみられる (Duplomb et al.)。

Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW et al : A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies.

J Pediatr 83 : 280-284, 1973.

Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, et al. : Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport.

Am J Hum Genet 72:1359-1369, 2003.

Duplomb L, Duvet S, Picot D, et al. . Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects.

Hum Mol Genet. 23:2391-9,2014.

## 29) O-mannosylglycan 異常

狭義の CDG に含まれないため、病名をあげるのみにとどめる。

Walker-Warburg syndrome

*O-mannosyltransferase 1*

Muscle-eye-brain disease

*O-mannosyl- $\beta$ -1,2-acetylglucosaminyltransferase*

Fukuyama type congenital muscular dystrophy

*fukutin* は糖転移酵素としての機能を持つ