

2-1. ライソゾーム病

診療部長

小須賀 基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科

▼ Summary

細胞内小器官のひとつであるライソゾームには、約60種類の酸性条件下加水分解酵素が存在し、ムコ多糖、スフィンゴ糖脂質、糖蛋白、核酸などのさまざまな基質の分解を行っている。脂質代謝にかかわるライソゾーム酵素の機能異常や基質の輸送障害が原因となるライソゾーム病には、スフィンゴ糖脂質の代謝障害であるゴーシェ病、ファブリー病、GM1・GM2ガングリオドーシス、スフィンゴ脂質とコレステロール代謝障害であるニーマン・ピック病A・B型、C型、コレステロールエステルやトリグリセリドの代謝障害であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症などがある。

▼ Key Words

ライソゾーム, スフィンゴリピドース, スフィンゴリン脂質, スフィンゴ糖脂質, 酵素補充療法 (ERT)

ライソゾーム病の病因・病態

細胞内小器官のひとつであるライソゾームには、リパーゼ、プロテアーゼ、グルコシダーゼ、ホスホリパーゼ、ヌクレアーゼ、スルファターゼなどの約60種類の酸性条件下加水分解酵素が存在しており、細胞内において、スフィンゴ糖脂質、糖蛋白、グリコゲン、核酸、ムコ多糖などさまざまな基質の分解を行っている。ライソゾーム病は、これらの加水分解酵素の活性低下や機能異常、ライソゾームにおける基質の輸送障害などが原因で、細胞内に未分解の中間代謝産物が過剰蓄積する先天代謝異常症である¹⁾。ライソゾーム病における細胞障害の機序は、以前はライソゾーム内における中間代謝産物の過剰蓄積によるライソゾームの破壊と加水分解酵素の放出による直接的な細胞破壊によるものと考えられてき

たが、近年、二次的な病態であるオートファジーの機能不全が関与していると考えられている²⁾。ライソゾームは体中のすべての細胞に存在するが、組織や臓器により基質の存在や働いている酵素の分布の違いがある。そのため、ライソゾーム病では欠損酵素や蓄積物質によって、罹患臓器や病態は異なる。さらに同じライソゾーム病であっても、残存酵素活性がまったく認められない場合は早期発症、進行型、重症型を呈するが、残存酵素活性が認められる場合は晩期発症、遅発型、軽症型の病態を呈する。

脂質代謝異常のライソゾーム病

これまでに約70種類のライソゾーム病が報告されている。一般的にライソゾーム病は蓄積物質の種類によつ