

## 4. ゴーシェ病における糖脂質蓄積と免疫制御

大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野  
同 免疫学フロンティア研究センター  
分子免疫学

清水 隆

同 微生物病研究所分子免疫制御分野 教授  
同 免疫学フロンティア研究センター  
分子免疫学 教授

山崎 晶

### [Summary]

ゴーシェ病はグルコセレブロシダーゼをコードする *GBA1* 遺伝子の変異により、主に単球系細胞に  $\beta$ -グルコシルセラミドとよばれる糖脂質が蓄積する疾患である。肝脾腫、血液学的異常、骨病変、中枢神経病変などを呈すると同時に過剰な免疫応答の活性化を伴っていることから、病態と免疫応答との関連が注目されている。近年さまざまなゴーシェ病モデルマウスが確立され、より詳細に病態を検討できるようになった。本稿ではゴーシェ病における糖脂質の蓄積と過剰な免疫応答が、病態とどのように関係しているかについて解説する。

### はじめに

ライソゾーム病はライソゾームにおける酵素が欠損または活性が低下することで、生体内に糖や脂質が異常に蓄積しさまざまな症状を呈する疾患である。このなかでゴーシェ病は最も頻度の高い疾患であり、グルコセレブロシダーゼ (glucocerebrosidase; GCase) をコードする *GBA1* 遺伝子に変異が生じ、GCase 活性が低下あるいは欠損することにより主に単球系細胞に  $\beta$ -グルコシルセラミド ( $\beta$ -glucosylceramide;  $\beta$ -GlcCer) が蓄積する疾患である<sup>1)</sup>。 $\beta$ -GlcCer はすべての細胞に普遍的に存在する糖脂質であり、スフィンゴ脂質代謝経路で合成される中間代謝物である。 $\beta$ -GlcCer が蓄積した単球系細胞は線状体構造を呈する封入体を細胞質内に形成しゴーシェ細胞とよばれる<sup>2)</sup>。これがさまざまな臓器に蓄積することで組織障害を起こし、肝脾腫、血液学的異常、骨病変、中枢神経病変などを呈する (図①)。これらの症状と発症時期により非神経型の I 型、急性神経型の II 型、亜急性神経型の III 型の 3 つの病型に分類される<sup>3)</sup>。経静脈的に GCase を補充する酵素補充療法 (enzyme replacement therapy; ERT) が登場して以来、I 型ゴーシェ病患者の症状は著しく改善されるようになった<sup>4)</sup>。しかしながら骨病変に対する効果は依然として不十分であることや<sup>5)</sup>、神経病変に対しては効果がないことから<sup>6)</sup>、より詳細な病態の解明とそれに基づいた治療

### Key Words:

ゴーシェ病 □ グルコシルセラミド □ 病態 □ 免疫応答 □

Mincle