

common (1, 2). The response to AChE inhibitors is generally unsatisfactory with risk of worsening symptoms, especially when starting treatment in patients with bulbar symptoms or an impending respiratory crisis. Thymectomy, which often relieves the symptoms of AChR seropositive MG, does not alleviate the symptoms of MuSK-positive MG. In short-term therapy, patients with MuSK MG respond as well to plasma exchange and intravenous immunoglobulin as those with AChR seropositive MG. Even so, those patients whose neck and shoulder muscles are affected often experience respiratory weakness. MG in which weakness is limited to the ocular muscle is not frequent but does occur.

Some workers in this field are now coming to believe that MuSK MG must constitute a distinct subclass of the disease (4, 6, 7). The reason is that many patients with MuSK antibodies develop severe muscle weakness and eventual atrophy, which does not frequently occur in AChR seropositive MG, and the former respond differently to therapy than persons in the latter group. After the identification of MuSK antibodies in an MG patient, laboratory testing is now required to confirm the diagnosis of MG, to seek AChR antibodies and to formulate the clinical treatment.

#### **MuSK functions in NMJ**

MuSK plays multiple roles in clustering AChR during development of the postsynaptic membranes of NMJ(12, 13). Contact of the motor-nerve growth cone with the muscle induces a narrow, distinct endplate zone in the mid-muscle that is marked by a high density of AChR clustering. In this step, agrin released from motoneurons activates MuSK and redistributes AChR clusters to synaptic sites (12). However, the direct physical interaction between MuSK and agrin has so far not been demonstrated despite many attempts to do so (13). Thus, the mechanism(s) of MuSK activation and the following events remain obscure, although a co-receptor of MuSK, a co-ligand of agrin or alternative post-translational modification of either agrin or MuSK have been postulated(13). Intriguingly, MuSK is also required for organizing a primary synaptic scaffold to establish the post-synaptic membrane (12). Prior to muscle innervation, AChR clusters form at the central regions of muscle fibers, creating an endplate zone that is somewhat broader than that in innervated muscle. Thus, MuSK is required for pre-patterning of AChR clustering in the absence of motor innervation. However, establishing a scenario for MuSK's participation in the process is somewhat

complicated. For example, an element other than agrin may activate MuSK and trigger the postsynaptic specialization at NMJ. Simultaneously or alternatively, MuSK could act as a primary scaffold molecule without activation. The listed pleiotropic roles of MuSK in AChR clustering at developmental NMJ could also be required for the maintenance of mature NMJ (14-16). Studies performed *in vivo* have shown that synaptic AChRs intermingle among themselves completely over a period of ~four days and that many extra-synaptic AChRs are incorporated into the synapse at the mature NMJ, although the synaptic membrane in adult muscle appears macroscopically to be stable (17). Therefore, the mechanisms at play during AChR clustering in developing NMJ are also required in mature NMJ where postsynaptic complexes including those with AChR and MuSK are dynamically turning over for the maintenance of muscle function.

#### **Do MuSK antibodies cause myasthenia?**

Multiple studies on mechanisms of synaptic transmission at the NMJ have facilitated understanding of the pathogenic effects of antibodies to AChR that could underlie MG (18). Effective neuromuscular transmission depends on numerous interactions between acetylcholine and its receptor, AChR, and the failure of neuromuscular transmission results in myasthenic weakness and fatigue. To evoke action potential for the contraction of muscle fibers, a large enough number of AChR must be present at postsynaptic membranes. In 1973, Fambrough and colleagues found an abnormal decrease in the number of AChR at postsynaptic membranes of the NMJ of patients with MG (1, 2). Others showed that AChR antibodies affect neuromuscular transmission by three main mechanisms: (a) Complement-mediated lysis of post-synaptic membrane by binding and activation of complement at the NMJ; (b) accelerated degradation of AChR molecules cross-linked by antibodies (antigenic modulation); (c) functional AChR block by antibodies. The predominant pathogenicity is caused by the complement-mediated mechanisms, but all three mechanisms turn to reduce the number of available AChR and, thereby, decrease neuromuscular transmission between motor nerve endings and postsynaptic membranes. Therefore, an individual nerve impulse cannot generate enough postsynaptic depolarization to achieve the crucial firing threshold required for opening of sufficient voltage-gated sodium channels to initiate an action potential in the muscle fiber (18).

In contrast to the well-accepted mechanisms by which AChR antibodies function in MG, the pathogenic role of MuSK antibodies has been unclear (19). First, no significant loss of AChR at NMJ was observed in biopsies from biceps brachii muscles of MuSK-positive patients with MG (20). Second, MuSK antibodies are mainly in the IgG4 subclass, which does not activate complement (9), and complement-mediated damage to postsynaptic membranes is considered a major source of pathogenicity in MG patients with AChR antibodies. Third, passive transfer of MuSK serum in MG patients cannot generate the equivalent disease in mice. Fourth, experimental animal model induced by MuSK has not been shown. Although none of these studies seems to support a pathogenic role for MuSK antibodies in human MG, MuSK antibodies from MG patients have been shown to inhibit MuSK functions *in vitro* (5).

#### **Experimental animal model of myasthenia induce by MuSK antibodies.**

The pathogenicity of AChR antibodies was shown experimentally by the induction of muscle weakness and development of paralysis in rabbits immunized with AChR protein purified from the electric eel (3). This AChR protein induced the production of antibodies that cross-reacted with rabbit AChR at the NMJ. The flaccid paralysis that followed and electrophysiological studies of these animals provided a model that resembled the MG of humans (21). Furthermore, this EAMG could be transferred by injecting sera from the paralyzed rabbits into naïve animals, indicating that the antibodies rather than cellular immunity caused the disease. Subsequently, EAMG was also induced in other species by repeated inoculations with purified AChR protein. The pathogenic nature of these antibodies from MG patients was demonstrated by passive transfer of the IgG fraction into mice. In addition to these experimental studies indicating the pathogenicity of AChR antibodies, clinical laboratory analyses determined that the patients had serum antibodies that were specific for AChR. Therefore, the next step was using MuSK antibodies to induce an EAMG model, which was essential for proving their pathogenicity and investigating their mechanisms of eliciting MG.

Recently we demonstrated that immunization of rabbits with MuSK ectodomain caused myasthenic weakness and produced electromyographic findings that were compatible with a diagnosis of MG (16), as shown by Patrick and Lindstrom. The extracellular segment of MuSK comprised five distinct domains, i.e., four



immunoglobulin-like domains and one cysteine-rich region. The fusion protein expression constructs, which consisted of mouse MuSK ectodomain with the Fc region of human IgG1 or His-tag, were generated and transfected in COS-7 cells. The secreted recombinant MuSK-Fc and MuSK-His proteins were purified by using protein-A Sepharose and histidine affinity columns, respectively. New Zealand White rabbits were then immunized with 100 to 400 mg of purified MuSK recombinant protein. After three to four injections of MuSK protein, all of six rabbits manifested flaccid paralysis (Figure 1A). Sera from the paretic rabbits contained a high titer of MuSK antibodies that reacted specifically with MuSK molecules on the surfaces of C2C12 myotubes as observed in sera from MG patients who were positive for MuSK antibodies. Histological studies of the muscle tissues from the paretic rabbits, which had manifested severe exhaustion, revealed alterations in muscle fibers ranging from subtle to angular atrophy intermingled with normal muscle tissue (Figure 1B). The histological changes typical of atrophied muscle fibers can result from MG, reduced mechanical ability or cachexia. In repetitive electromyograms from one of these paretic rabbits, the retroauricular branch of facial nerve was stimulated at 20 Hz, and recordings were taken from adjacent retroauricular muscle (Figure 1C). The compound muscle action potential (CMAP) showed a decremental pattern, consistent with MG (Katirji). However, injections of acetylcholine esterase inhibitor did not significantly reverse either the CMAP defect or the paralytic symptoms. Importantly, induction of EMGA by MuSK antibodies is not confined to rabbit, as others and we can also bring EMGA in mice by injection of MuSK protein (22).

#### **How do antibodies to MuSK cause myasthenia?**

We have provided the final piece of evidence that active immunization with MuSK protein reproduces the disease in animals (22). Next we focus on how MuSK antibodies cause MG. The pathogenic roles of MuSK antibodies in MG have been questioned as the number of AChRs is not reduced and complement is not deposited at the NMJ of biceps brachii muscles MuSK-positive patients with MG (20). The mechanisms of MG caused by AChR antibodies are well delineated, but the revealed mechanisms are not able to simply apply to MG with MuSK antibodies. MuSK antibodies have been identified as predominantly IgG4 subclass, which does not activate complement. However binding antibodies to MuSK could accelerate degradation of MuSK molecules

(antigenic modulation) and/or inhibit MuSK functions directly. MuSK is essential for AChR clustering at the developing neuromuscular junction and its deficiency may lead to the complete loss of junctional ultrastructure (12, 13). In order to reveal the pathogenic roles of MuSK antibodies in MG, we need to know how MuSK acts at mature NMJ. MuSK may also play important roles for the maintenance of AChR clustering and the structure of mature NMJ.

To elucidate the mechanisms of AChR clustering at NMJ, a number of studies were performed using cultured C2C12 myotubes. Agrin induces clustering of AChR in C2C12 myotubes following autophosphorylation by MuSK. *In vitro*, this event represents a major cascade of AChR clustering at the NMJ after innervation by motoneurons. Laminin-1 and the *N*-acetylgalactosamine (GalNAc)-specific lectin *Vicia villosa* agglutinin (VVA-B4) also induce AChR clustering on C2C12 myotubes, without activation of MuSK. Neither the receptor nor the activation mechanisms of AChR clustering induced by agrin-independent inducers has been identified with certainty. However, these mechanisms may also play important roles in the formation and maintenance of NMJ, the latter via agrin-independent pathways as shown by genetic studies(16).

In a previous study, Hoch et al. observed that the MuSK antibodies of MG patients inhibited agrin-induced AChR clustering in C2C12 myotubes (5). We also found that agrin-induced clustering of AChR was strongly blocked in the presence of MuSK antibodies, whereas absorption of the antibodies with purified MuSK products prevented this blocking effect (16). These results showed that the MuSK antibodies effectively inhibited the formation of agrin-induced AChR clustering. Intriguingly, the monovalent Fab fragments of MuSK antibodies from rabbits with EAMG also inhibited AChR clustering by agrin on C2C12 cells, indicating that complement-mediated mechanisms are not necessarily required for such inhibition (unpublished data). We also noted that MuSK-specific antibodies strongly inhibited AChR clustering induced by all known agrin-independent pathways as well as by agrin itself (16).

We then examined the reduced expression of AChR at NMJ in soleus muscles of paretic and normal rabbits by fluorescence microscopy after applying a rhodamine-conjugated AChR agonist,  $\alpha$ -bungarotoxin ( $\alpha$ -BTX). Using a digital camera, size and optical densities of AChR clustering stained with rhodamine-conjugated  $\alpha$ -BTX were recorded by images and measured using NIH image analysis software with

unprocessed digitized NIH images (16). The areas and intensity of AChR fluorescence in muscles of these paretic rabbits were significantly reduced compared with those in normal rabbits. In addition, the structure of NMJ in our paretic rabbits, as well as the size and branching of the motor terminals, were significantly reduced. Electron microscopic observations of NMJ in rabbits with EAMG induced by injection of MuSK protein demonstrated a significant loss of complexity of convoluted synaptic folds but no destruction, and EAMG model cited here resembles the phenotype of humans with MG and MuSK antibodies (Figure 2). The intricate and convoluted synaptic folds, where the high density of voltage gated sodium channels contained in the membrane in their depths amplify the end-plate current, thus enhancing neuromuscular transmission and muscle contraction (23). Reduce size and branching of the moter terminals contributes to the reduced ACh output, and reduced post-synaptic folding increases the threshold for muscle fiber action potential generation. These structural abnormalities in NMJ, including both pre- and post-synaptic structures, thus impair neuromuscular transmission in the EAMG rabbits (16, 22). Intriguingly, similar abnormalities of NMJ structure were also observed in rats with reduced expression of MuSK, as noted by RNA interference (15), in a patient with congenital myasthenic syndromes (CMS) caused by MuSK mutations and also in mice expressing the MuSK missense mutation by electroporation experiments (24). MuSK knock-out mice also displayed presynaptic defects in addition to postsynaptic ones, indicating that MuSK is required for retrograde signals, so far unidentified, to maintain the pre-synaptic structure in mature NMJ.

#### **Resemblance of clinical features between MuSK MG and CMS with Dok-7 mutations.**

Recently a MuSK-interacting protein called Dok-7 was discovered (25) and identified as a member of the Dok family of cytoplasmic proteins. Dok-7 is postulated to have three main functional domains: a pleckstrin homology (PH) domain, essential for membrane association; a phosphotyrosine-binding (PTB) domain involved in the Dok-7 induced activation of MuSK; and a large C-terminal domain containing multiple tyrosine residues. Dok-7 knock-out mice showed marked disruption of neuromuscular synaptogenesis that was indistinguishable from the features found in MuSK-deficient mice. Thus, Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis through its interaction with MuSK.



Mutations in the Dok-7 protein cause a genetic form of limb-girdle myasthenia (CMS) (26). Some clinical features in these patients resemble those in the severe type of MG accompanied by MuSK antibodies (27). Proximal muscles are usually more affected than those in distal regions, as evident in MuSK MG patients, and ptosis is often present. Limb-muscle weakness is comparatively less severe. Previous studies showed no reduction of AChR clustering with significant changes in NMJ of MuSK MG patients (20), but further structural analysis of NMJ is required in muscles where severe weakness occurs commonly. The weakness and atrophy are not observed uniformly in muscles of these patients, although both MuSK and Dok-7 are essential for the formation of NMJ during the embryonic stage (25). Of course, one of the major distinctions between acquired MuSK MG and CMS with the Dok-7 mutation is the timing when weakness begins. The CMS patients typically have difficulty in walking after reaching that normal motor milestone during early childhood, whereas the onset of weakness of MG patients, in most instances, occurs in adulthood. Interestingly, AChR clustering and post-synaptic folds are reduced with small motor terminals as observed at NMJ in CMS with Dok-7 mutations. AChR clustering and post-synaptic folds are reduced with small motor terminals as observed at NMJ in CMS with Dok-7 mutations (28). The effect of Dok-7 mutations on post-synaptic structures may also be an alteration of retrograde signaling to the pre-synaptic nerve terminals resulting in a reduced NMJ size in these patients (Figure 2). Dok-7, along with MuSK, is also required for the maintenance of NMJ, not only for synaptogenesis.

## CONCLUSIONS

We now believe that MuSK antibodies cause MG in humans. Using an experimental model for myasthenia revealed that MuSK antibodies mediate the pathogenesis of this syndrome in rabbits and mice (14, 16, 22). In most cases, the symptoms take more than three months to manifest themselves in animals. Moreover, the symptoms are somewhat difficult to induce experimentally by passive transfer of MuSK antibodies from MG patients into animal hosts. The mechanisms employed by these antibodies include multiple events during which MuSK functions stall in their process of regulating synapse formation and maintenance. MuSK antibodies against compound antigenic determinants in the extracellular domain may engage in their pathogenic activities through antigenic modulation and/or restraint of MuSK functions, and the consequences

of these effects range from a partial to entire loss of MuSK function without the involvement of complement-mediated damage. The point that MuSK antibodies in MG patients are mainly of the IgG4 subclass, which does not activate complement, may be relevant here. These diverse possibilities reflect the complexity of clinical features seen in patients ranging from typical MG and throughout its many variants.

MG has long served as model for studying the pathogenesis and treatment of generalized autoimmune disease. In fact, understanding of MG's pathogenesis has enhanced comprehension of all synaptic functions. Now, the EAMG model with MuSK antibodies will facilitate further progress in resolving the pathogenic basis of MG and CMS at the molecular level and identifying beneficial treatment strategies. Additional areas of relevance are the many physical conditions in which muscles shrink or atrophy, as in patients with cancer or AIDS, termed cachexia, when limbs are immobilized following injury, or even during atrophy from aging, termed sarcopenia. Understanding the molecular basis of NMJ maintenance promises to provide new targets for innovative therapeutics to create healthy, enduring muscles.

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

We thank Ms. P. Minick for excellent editorial assistance. This study was supported in part by a grant-in-aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture, Japan, by a grant from the Health Science Research Grants for Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan and by a grant from the Kato Memorial Trust for Nambyo Research. We are also grateful to the staff of the Integrated Center for Science of Ehime University for assistance with animal care and sequence analysis.



## References

1. Conti-Fine BM, Milani M and Kaminski HJ: Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006;116:2843-54.
2. Vincent A, Lang B and Kleopa KA: Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron* 2006;52:123-38.
3. Patrick J and Lindstrom J: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-2.
4. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al.: Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-11.
5. Hoch W, McConville J, Helms S, et al.: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-8.
6. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al.: Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978-80.
7. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, et al.: Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003;2:99-106.
8. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, et al.: Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. *Neurology* 2004;62:2131-2.
9. Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, et al.: Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol* 2007;14:1029-34.
10. Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al.: MuSK Ab described in seropositive MG sera found to be Ab to alkaline phosphatase. *Neurology* 2005;65:1988.
11. Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al.: MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology* 2004;62:2132-3.
12. Kummer TT, Misgeld T and Sanes JR: Assembly of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction: paradigm lost. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:74-82.
13. Strohlic L, Cartaud A and Cartaud J: The synaptic muscle-specific kinase (MuSK) complex: new partners, new functions. *Bioessays* 2005;27:1129-35.
14. Jha S, Xu K, Maruta T, et al.: Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol* 2006;175:107-17.

15. Kong XC, Barzaghi P and Ruegg MA: Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference. *EMBO Rep* 2004;5:183-8.
16. Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, et al.: Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 2006;116:1016-24.
17. Akaaboune M, Grady RM, Turney S, et al.: Neurotransmitter receptor dynamics studied in vivo by reversible photo-unbinding of fluorescent ligands. *Neuron* 2002;34:865-76.
18. Ruff RL: Neuromuscular Junction Physiology and Pathophysiology. In *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Kaminski, editor. New Jersey: Humana Press Inc.
19. Lindstrom J: Is "seronegative" MG explained by autoantibodies to MuSK? *Neurology* 2004;62:1920-1.
20. Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al.: Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005;57:289-93.
21. Vincent A: Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002;2:797-804.
22. Shigemoto K, Sachiho K, Chen J, et al.: Experimentally induced myasthenia gravis with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci* 2008 In Press.
23. Wood SJ and Slater CR: Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol* 2001;64:393-429.
24. Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A, et al.: MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13:3229-40.
25. Okada K, Inoue A, Okada M, et al.: The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006;312:1802-5.
26. Beeson D, Higuchi O, Palace J, et al.: Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 2006;313:1975-8.
27. Palace J, Lashley D, Newsom-Davis J, et al.: Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain* 2007.
28. Slater CR, Fawcett PR, Walls TJ, et al.: Pre- and post-synaptic abnormalities associated with impaired neuromuscular transmission in a group of patients with 'limb-girdle myasthenia'. *Brain* 2006;129:2061-76.

**Figure 1**

**Rabbits manifest myasthenia gravis (MG)-like paresis after immunization with MuSK protein.** (A) Two rabbits representative of four animals with outcomes manifested myasthenic weakness after immunization with the recombinant MuSK protein. After three injections of MuSK protein, M1 and M2 rabbits manifested flaccid weakness within three and nine weeks respectively. M2 rabbit developed severe exhaustion with muscle weakness. (B) Cross-sections from the soleus muscles of two paretic (M1 and M2) and a normal rabbits (Normal) were stained with H&E. Muscle fibers in M1 paretic rabbit showed only subtle changes in shape and smallness, whereas an atrophy of muscles fibers in M2 paretic rabbit was observed as small angular fibers (indicated by arrows). Scale bar, 50mm. (C) Electromyograms recorded from M1 paretic rabbit. The retro-auricular branch of the facial nerve was continuously by a constant current stimulator delivered square-wave pulses of 0.1 msec during at 20 Hz, and the compound muscle action potential (CMAP, second peak observed on the oscilloscope screen recorded at the indicated time-points during stimulation) shows a decremental pattern, consistent with MG.

**Figure 2.** Schematic appearances of NMJs observed in normal and patients. **A:** Normal NMJ. AChRs are concentrated at the peaks of abundant and well-preserved complexity of convoluted junctional folds. **B:** NMJ in MG patients with AChR antibodies. The myasthenic junction has reduced number of AChR, simplified synaptic folds, a widened synaptic space, with a normal nerve terminal. **C and D:** NMJ in experimental animal model of MG induced by MuSK antibodies, CMS with MuSK or Dok-7 mutations. Small NMJ in both pre- and post-synaptic structures. (C) Attenuation of AChR and reduced complexity of synaptic folds at post-synaptic membrane without widened synaptic space. (D) Disappearance of post-synaptic folds with preserved synaptic space.



**A**

Figure 1

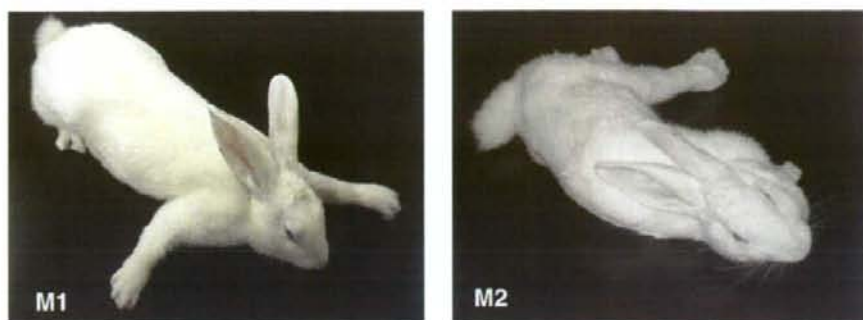
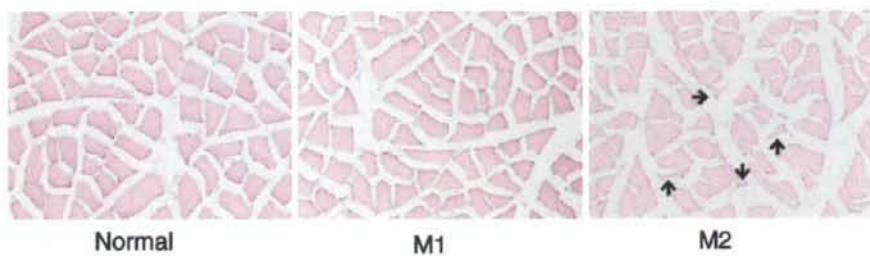
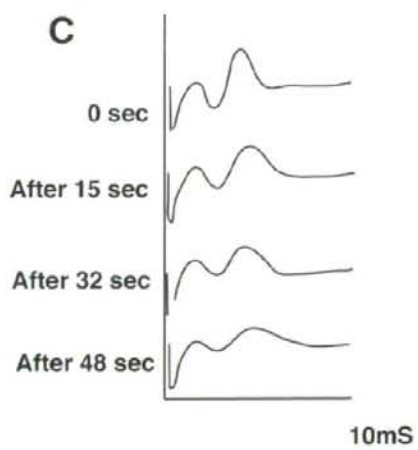
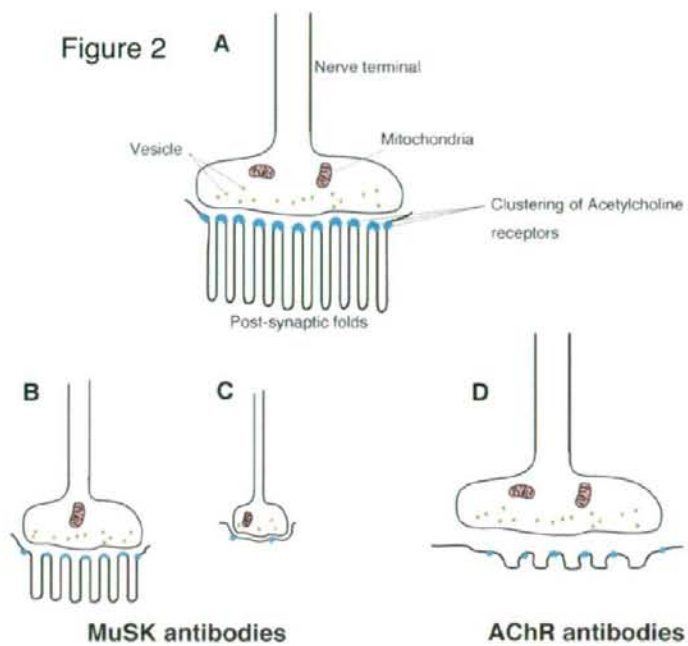
**B****C**

Figure 2





## MuSK抗体と重症筋無力症\*

● 重本和宏\*\* / 太田潔江\*\*\* / 小西哲郎\*\*\*\* / 太田光熙\*\*\*\*\*

**Key Words :** MuSK (muscle-specific kinase), myasthenia gravis, acetylcholinesterase

### はじめに

高齢社会を背景に重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) の患者数がわが国でも増加していることが、2006年に実施された厚生労働省の免疫性神経疾患に関する調査で明らかになった。18年前の全国調査に比べ総数で2.5倍 (いずれも推定で6,000人から1万5,100人へ)、10万人当たりの有病率も5.1人から11.8人へと増えている。欧米では1990年代になってから、50歳以上の年代で予想されたよりも多くの患者がみつかるようになった。2005年には長野県で25年前に比べ65歳以上の患者の罹患率が10~15倍に増加していることが報告されたのをはじめ、デンマーク、イタリヤ、ギリシャなどでも同様の報告が発表された<sup>1)</sup>。高齢者のMG診断では、眼瞼下垂、複視、構音障害、嚥下困難を含む筋力低下などのMGに特徴的な症状が、若年者に比べ見過ごされがちになる。そして、MGがアセチルコリンレセプター (AChR) 抗体だけでなく、muscle-specific (MuSK) 抗体で

も発症することが明らかとなった今、MGが疑われる患者に対してはMuSK抗体も測定する必要がある。本稿では、MuSK抗体陽性MG (MuSK-MG) を中心に最近の知見を紹介する。

### MuSK抗体の発見と病原性の証明

30年前のAChR抗体の発見以来、自己抗体が不明の10~20%の全身型MG患者も血漿交換で症状が改善されることや、患者抗体をマウスの腹腔に投与すると筋電図に変化が検出できることから、未知の抗原に対する自己抗体でMGが発症することが予想された<sup>2,3)</sup>。しかし、その抗原については約30年間まったく手がかりがつかめなかった。2001年Hochらは、全身型AChR抗体陰性MG患者の70%でMuSK抗体が陽性になることを報告し<sup>4)</sup>、その他のグループも同様にMuSK抗体が陽性となる患者群が存在することを確認した<sup>5)</sup>。2006年、筆者らはウサギを使った動物実験によりMuSK抗体でMGが発症することを最初に報告した<sup>6)</sup>。続いてHochらは、マウスを使い異なる動物種でもMuSK抗体でMGが発症することを確認した<sup>7)</sup>。さらに今年Coleらにより、MuSK抗体陽性患者のIgG分画をマウス腹腔に投与したpassive transfer実験

\* Myasthenia gravis with antibodies against muscle-specific kinase.

\*\* Kazuhiro SHIGEMOTO, M.D.: 財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団東京都老人総合研究所, 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム [〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2]; Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan.

\*\*\* Kiyoe OHTA, Ph.D. & \*\*\*\* Tetsuro KONISHI, M.D.: 国立病院機構宇野野病院・臨床研究部, \*\*\*\* 神経内科; Clinical Research Center and \*\*\*\* Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Kyoto, Japan.

\*\*\*\*\* Mitsuhiro OHTA, Ph.D.: 神戸薬科大学病態生化学研究室; Department of Medical Biochemistry, Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Hyogo, Japan.



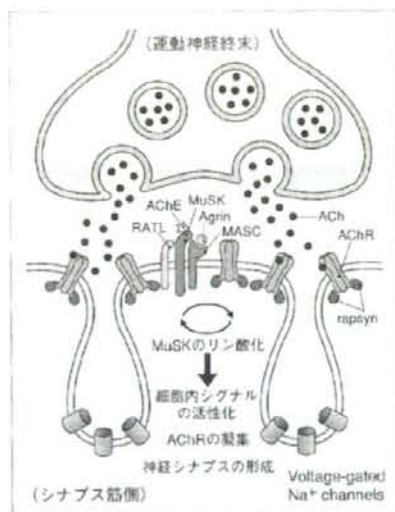


図1 神経筋シナプス接合部の模式図

運動神経終末から分泌される agrin (ヘパリン硫酸プロテオグリカン) と未知の分子 MASC (myotube-associated specificity component) が MuSK と結合した結果、MuSK が 2 量体を形成して細胞内領域にあるカイネーゼが活性化される。そして、互いの細胞内領域をリン酸化することにより、さまざまなシグナル分子が結合し、細胞外から細胞内へシグナル伝達され AChR の凝集や核へ転写活性化シグナルを伝える。MuSK は AChE (アセチルコリンエステラーゼ) のアンカー分子である。MuSK に結合するシグナル蛋白として Dok-7 (downstream of kinase) が同定された。Agrin は直接 MuSK と結合することができない。Rapsyn は足場蛋白として AChR と結合している。MuSK と AChR がシナプス膜に共凝集していることから、rapsyn と MuSK を結合蛋白として RATL が同定されているが同定されていない。

で、マウスに MG を発症することが明らかとなった<sup>1)</sup>。「MuSK 抗体で MG が発症する」という概念は今や確立されたといつてよいであろう。

### MuSK とは何か？

MuSK はレセプター型タイロシンカイネーゼに分類され、神経筋シナプスの筋側でシナプス膜の先端部に AChR とともに凝集して集積している(図1)。胎児の発生期、神経筋シナプスの AChR 集積とシナプスの形態形成に MuSK が必要であることがノックアウトマウスを使った研究で明らかになった<sup>2)</sup>。また著者らは、MuSK が成体の神経筋

シナプスの維持にも必要であることを示した<sup>3)4)</sup>。MuSK の細胞外領域に、運動神経終末由来の agrin と未知の分子が結合することにより細胞内のタイロシンカイネーゼ酵素の部位を活性化させて MuSK 機能が調節される<sup>5)</sup>。MG 患者の MuSK 抗体はこの機能を抑制すると考えられる<sup>6)7)8)</sup>。

## MuSK 抗体陽性 MG 患者の臨床的特徴

### 1. MuSK 抗体陽性 MG の疫学

これまでの自験症例と他の報告を加え集計すると、本邦では AChR 抗体陽性患者の 30.7% (27/115) が MuSK 抗体陽性である<sup>9)</sup>。また、欧米の報告を集計すると 38% (247/648) で日本より頻度が高い<sup>10)</sup>。米国では、白人系よりもアフリカ系に MuSK 抗体 MG の患者が多い傾向にある<sup>11)</sup>。また Vincent らは、地球上南北の高緯度の国ほど発症頻度が少なくなると報告しており、これは人種の違いだけでは説明できないことから、MuSK-MG の発症になんらかの環境要因も存在することが予想されている<sup>12)</sup>。MuSK-MG 患者の男女比をみると、日本では 1 : 3.6 (5 : 18)、欧米は 1 : 5.1 (25 : 127) でともに女性の割合が多い<sup>13)</sup>。Nicks らは、オランダの MuSK-MG 患者 23 例を対象に MHC (主要組織抗原) との関連 (association) を解析したところ、HLA-DR14-DQ5 に対して有意 (odds ratio 8.5) に関連が認められたと報告している<sup>14)</sup>。自験例では MuSK-MG では胸腺腫を合併している患者はおらず (0/23)、胸腺腫形成 (6/23 : 26%) も比較的少なかった<sup>15)</sup>。胸腺腫との関連が明確な AChR-MG とは対照的に、これまでの他の報告からも MuSK 抗体と胸腺腫との関連は薄く、MuSK-MG の病態の特徴は AChR-MG とは違うことは明らかである<sup>16)</sup>。

### 2. MuSK 抗体 MG の臨床症状と診断

これまで報告された MuSK-MG のほとんどは全身型であるが、稀に眼症状のみの症例も報告されている<sup>17)</sup>。MuSK 抗体陽性の眼筋型 MG から全身型へ進展してクリーゼに陥った症例も報告されている<sup>17)</sup>。AChR-MG に比べて MuSK-MG は重症例が多い<sup>18)</sup>。本村らは、AChR-MG 患者の 10~20% にクリーゼがみられるに対して、MuSK-MG では 30% 以上の患者にみられたと報告している<sup>19)</sup>。筆者らの経験した MuSK-MG の 23 症例の臨床像をまとめた(表 1)<sup>20)</sup>。MG 患者に特徴的な症状である筋力低下について、眼症状、嚥音や嚥下障害

表1 日本人MuSK抗体陽性重症筋無力症患者の臨床像

— MuSK抗体陽性重症筋無力症	23/85 (27%)
— MuSK抗体値	8.4~239 (median 57nM)
— 女性:男性(比)	18:05
— 発症年齢	18~72 years (median 45years)
— 筋低下の部位	
眼瞼下垂	13/23 (57%)
眼筋麻痺	18/23 (78%)
球麻痺(嚙下困難, 構音障害)	23/23 (100%)
頸部	13/23 (57%)
呼吸筋(クリーゼ)	8/23 (35%)
四肢	13/23 (52%)
— 胸腺病変	
胸腺腫	0/23 (0%)
過形成	6/23 (26%)

(文献<sup>10)</sup>より引用)

などの球麻痺, および呼吸筋麻痺がAChR-MGと比較して多くみられ症状も重症であった。一方, AChR-MGの主症状である四肢の筋力低下や易疲労性の症状はMuSK-MGでは少ない傾向が認められた。本邦のMuSK-MG患者の特徴的な臨床症状は欧米の報告と類似している。Wolfeらは, MuSK-MGの臨床症状の特徴で患者群を三つに分類している<sup>10)</sup>。①眼症状, 球麻痺が主症状で顔面筋や舌筋の萎縮を伴うこともある。②頸部や肩の筋力低下, 呼吸筋麻痺があるが眼症状のないもの。③症状からはAChR-MGと鑑別がつかないもの。分類の①と②では, 四肢の筋力低下はあまり顕著でない。米国のMuSK-MGの65症例のうち2/3から3/4が①あるいは②に分類され, Evoliらは, MuSK-MG 37症例のすべてに構音障害と顔面筋の筋力低下を認めたと報告している。

MGの電気生理学的検査法はRNS(神経反復刺激試験: repetitive nerve stimulation test)とSFEMG(単線維筋電図: single fiber electromyography)がある。抗体値が陰性の場合でもMGの診断を下すことができ, また, 筋力低下の客観的な指標としてMGの診断に有用である。RNSは通常, 指や上肢の筋で行うが, MuSK-MGでは顔面筋で陽性率が高いことから(表2)<sup>10)</sup>, MuSK-MGを疑う症例について技術的困難はあるができるだけ顔面筋でRNSを行った方がよい。また, AChR-MGと比較して顔面筋より四肢筋の電気生理学的異常が少

表2 MuSK-MG患者に対するRNS検査の陽性率

	患者数	四肢のRNS異常		顔面のRNS異常	
		male/female (%)	male/female (%)		
— Evoli et al.	37	21/37 (57)			
— Sanders et al.	12	2/6 (33)			
— Padua et al.	25	3/25 (12)			
— Nemoto et al.	4	1/4 (25)			2/4 (50)
— Oh et al.	14	5/10 (50)			11/13 (85)
— Stückler et al.	20	4/13 (31)			3/4 (75)

(Wolfe GI, et al. Annals N Y Academy 2008より改変)

表3 MuSK-MG患者に対するSFEMG検査の陽性率

	患者数	総指伸筋(EDC)のSFEMG異常	
		male/female (%)	male/female (%)
— Stückler et al.	20	10/18 (56)	
— Nemoto et al.	4	2/4 (50)	
— Oh et al.	14	9/10 (90)	
— Farugia et al.	13	2/13 (15)	
— Kuwabara et al.	3	1/3 (33)	

(Wolfe GI, et al. Annals N Y Academy 2008より改変)

ないことから, MuSK抗体がAChR-MGとは異なる筋を障害していることが考えられる。SFEMGはRNSよりMGの異常検出の感度が高い検査である。AChR-MGやseronegative MGの場合少なくとも80%の異常検出率があるとされているが, MuSK-MG患者を対象に被検筋として総指伸筋(EDC)で行ったSFEMGの異常検出率は報告によりばらつきが大きく検出率も低い(表3)<sup>10)</sup>。MuSK-MGやseronegative MGなどの症例では, 筋力低下が顕著な筋で検査すれば検出率を上げることができると考えられる。

AChR-MGの診断に有用なエドロホニウム試験(テンシロン試験)の陽性率がMuSK-MGでは50~70%と低いことが報告されている。Wolfeらが示した成績では, 陽性率はMuSK-MGで65.6% (21/32), AChR-MGは88.6% (31/35), seronegative MGで97% (32/33)であった。MuSK-MGではエドロホニウム投与後, 筋電図検査で過剰反応を示す所見がみられる症例がある<sup>10)</sup>。これはコリン作動性の副作用を示すものであり, このような症例に対して抗コリンエステラーゼ薬を使った

表1 日本人MuSK抗体陽性重症筋無力症患者の臨床像

— MuSK抗体陽性重症筋無力症	23/85(27%)
— MuSK抗体価	8.4~239 (median 57nM)
— 女性:男性(比)	18:05
— 発症年齢	18~72 years (median 45years)
— 筋低下の部位	
眼瞼下垂	13/23(57%)
眼筋麻痺	18/23(78%)
球麻痺(嚙下困難, 構音障害)	23/23(100%)
頸部	13/23(57%)
呼吸筋(クリーゼ)	8/23(35%)
四肢	13/23(52%)
— 胸腺病変	
胸腺腫	0/23(0%)
過形成	6/23(26%)

(文献<sup>10)</sup>より引用)

などの球麻痺, および呼吸筋麻痺がAChR-MGと比較して多くみられ症状も重症であった。一方, AChR-MGの主症状である四肢の筋力低下や易疲労性の症状はMuSK-MGでは少ない傾向が認められた。本邦のMuSK-MG患者の特徴的な臨床症状は欧米の報告と類似している。Wolfeらは, MuSK-MGの臨床症状の特徴で患者群を三つに分類している<sup>10)</sup>。①眼症状, 球麻痺が主症状で顔面筋や舌筋の萎縮を伴うこともある。②頸部や肩の筋力低下, 呼吸筋麻痺があるが眼症状のないもの。③症状からはAChR-MGと鑑別がつかないもの。分類の①と②では, 四肢の筋力低下はあまり顕著でない。米国のMuSK-MGの65症例のうち2/3から3/4が①あるいは②に分類され, Evoliらは, MuSK-MG 37症例のすべてに構音障害と顔面筋の筋力低下を認めたと報告している。

MGの電気生理学的検査法はRNS(神経反復刺激試験: repetitive nerve stimulation test)とSFEMG(単線維筋電図: single fiber electromyography)がある。抗体価が陰性の場合でもMGの診断を下すことができ, また, 筋力低下の客観的な指標としてMGの診断に有用である。RNSは通常, 指や上肢の筋で行うが, MuSK-MGでは顔面筋で陽性率が高いことから(表2)<sup>10)</sup>, MuSK-MGを疑う症例について技術的困難はあるができるだけ顔面筋でRNSを行った方がよい。また, AChR-MGと比較して顔面筋より四肢筋の電気生理学的異常が少

表2 MuSK-MG患者に対するRNS検査の陽性率

	患者数	四肢のRNS異常 male/female (%)	顔面のRNS異常 male/female (%)
— Evoli et al.	37	21/37(57)	
— Sanders et al.	12	2/6(33)	
— Padua et al.	25	3/25(12)	
— Nemoto et al.	4	1/4(25)	2/4(50)
— Oh et al.	14	5/10(50)	11/13(85)
— Stücker et al.	20	4/13(31)	3/4(75)

(Wolfe GL et al. Annals N Y Academy 2008より改変)

表3 MuSK-MG患者に対するSFEMG検査の陽性率

	患者数	総指伸筋(EDC)のSFEMG異常 male/female(%)
— Stücker et al.	20	10/18(56)
— Nemoto et al.	4	2/4(50)
— Oh et al.	14	9/10(90)
— Farugia et al.	13	2/13(15)
— Kuwabara et al.	3	1/3(33)

(Wolfe GL et al. Annals N Y Academy 2008より改変)

ないことから, MuSK抗体がAChR-MGとは異なる筋を障害していることが考えられる。SFEMGはRNSよりMGの異常検出の感度が高い検査である。AChR-MGやseronegative MGの場合少なくとも80%の異常検出率があるとされているが, MuSK-MG患者を対象に被検筋として総指伸筋(EDC)で行ったSFEMGの異常検出率は報告によりばらつきが大きく検出率も低い(表3)<sup>10)</sup>。MuSK-MGやseronegative MGなどの症例では, 筋力低下が顕著な筋で検査すれば検出率を上げることができると考えられる。

AChR-MGの診断に有用なエドロホニウム試験(テンシロン試験)の陽性率がMuSK-MGでは50~70%と低いことが報告されている。Wolfeらが示した成績では, 陽性率はMuSK-MGで65.6%(21/32), AChR-MGは88.6%(31/35), seronegative MGで97%(32/33)であった。MuSK-MGではエドロホニウム投与後, 筋電図検査で過剰反応を示す所見がみられる症例がある<sup>10)</sup>。これはコリン作動性の副作用を示すものであり, このような症例に対して抗コリンエステラーゼ薬を使った



治療はすべきではない<sup>20)</sup>。

### 3. MuSK抗体MGの治療

MuSK-MGはしばしば急激に症状が悪化し、球筋や呼吸筋力の低下による重症化するために早急に治療方針を立てる必要がある<sup>20)</sup>。治療に反応せず急速に悪化する症例もある。一方、MuSK抗体価とMG重症度は相関することから、抗体価は治療マーカーとして有用である<sup>14,20)</sup>。治療の中心は国内でその使用が認可されているステロイド薬と他の免疫抑制薬(タクロリムスやシクロスポリン)で<sup>14,20)</sup>。クリーゼでは血液浄化療法の中では単純血漿交換(PE)あるいは二重膜ろ過法(DFP)が有効であるが、免疫吸着療法(IA)は抗体の吸着効率が悪く薦められていない<sup>20)</sup>。国内で使用が可能になれば、免疫グロブリン静注療法もMuSK抗体陽性MGでは有効性が示唆されていることから症状が重い難症例で考慮すべき治療法と考える。臨床経過を追えた自験例6例においてもステロイド薬はきわめて有効であり、MuSK抗体価の低下と臨床像の改善は全例でパラレルであった<sup>14)</sup>。しかし、ステロイド薬治療後も球筋症状が残存する症例もある<sup>14)</sup>。抗コリンエステラーゼ薬はAChR-MGのほとんどに対して有効であるが、MuSK-MGに対しては効果が薄くばかりでなく、むしろ抗コリン作動性クリーゼなど過敏性を示す症例も多いことが明らかとなっている<sup>20)</sup>。胸腺摘出はこれまで自験3例のうち2例はMuSK抗体の低下や臨床的改善を認めず、残りの1例は抗体価の上昇に伴い臨床像の急激な増悪を認めた<sup>14)</sup>。MuSK-MGに対する胸腺摘出に関しては、他の報告でも術後抗体価の減少が少なく摘出胸腺病理で異常がほとんどないことから、現時点では摘除の適応はないと考えられている。抗MuSK抗体陽性の眼筋型MG場合は、重症の全身型MGへ移行しうることを念頭に置いて、ステロイドや他の免疫抑制薬を使用することが薦められる。

Evoliらによると、70%(40/57)のMuSK-MGの患者でpyridostigmine(Mestinon)の低量投与で効果が薄く、さらに用量を増やすとムスカリン性(腹部不快感、唾液の過剰分泌)やニコチン性(筋束痙攣、有痛性筋痙攣)などのコリン作動性の副作用がみられ、そのうち5例(9%)で抗コリン作動性クリーゼに至るほど症状が悪化したと報

告している<sup>20)</sup>。ただし、12例(21%)は症状が改善された。このように、MuSK-MGに対する抗コリンエステラーゼ薬の使用は注意が必要であり、治療指針の策定が求められる。Evoliらは、筋電図検査でエドロフォニウム試験に対して陽性反応がある症例に対してはpyridostigmineを低用量で投与していてもよいが、過敏症に十分注意する必要がある。とくに球筋症状や呼吸筋麻痺などの重篤な状況での投与には慎重になる必要があるとしている。また、MuSK-MGの57例中54症例(94.7%)に対して免疫抑制薬の長期投与の治療成績を示した。26例はprednisoneのみ、22例はazathioprineとの併用、3例はcyclosporine Aとの併用、1例はrituximabとの併用をした。ほとんどの症例はそれらの治療によく反応したが、23%(13例)の患者は免疫抑制薬(prednisoneのみ、あるいはazathioprineとの併用)を高用量投与したにもかかわらず不応期を繰り返し緊急治療が必要であった。いずれも経過中に血漿交換や免疫グロブリン静注療法で処置を繰り返している。その中の1例は6年間も頻回に増悪を繰り返したのち、rituximab投与によりようやく病態が安定したケースもある。全57症例のうち35例で血漿交換療法と免疫グロブリン静注療法を施行したが、反応は全般的に良かったという。Follow-upの結果、49症例において臨床症状は改善し、そのうち27例は無症状あるいは軽度な症状を残した。しかし、残りの8症例(3例は抗コリンエステラーゼ薬のみの投与)は難治性で、そのうち5例は治療に対して反応がなく、3例は死亡した。AChR-MuSKの寛解率(完全寛解と薬物投与による寛解も含む)が平均38%(24~58%)であるのに対して、MuSK-MGでは平均22%(10~35%)であった。

### MuSK抗体とAChR抗体の両陽性MGについて

MuSK抗体とAChR抗体の両抗体陽性MGの存在については以前、筆者らがAChR抗体陽性MG(AChR-MG)患者の10%にMuSK抗体が陽性になると報告した<sup>21)</sup>。しかし、その後の検討でMuSK抗体ではなくalkaline phosphatase(AP)に対する抗体であることが判明した<sup>22)</sup>。抗AP抗体はAChR-

MGで特異的に検出され、これまでMGにおいて抗AP抗体が検出されたという報告はないことから、新規の自己抗体と考えられる。これまで抗AP抗体陽性患者は女性のみである(女性:男性、10:0)。それらは重症例が多く、眼筋型MG(class I)はみられなかった。とくに抗AP抗体陽性患者の半数は人工呼吸器装着が必要な患者群であった。抗AP抗体の臨床的意義について今後検討する必要がある。したがって、筆者らのこれまでの検討では、両抗体陽性MGは検出されていない。

ところで最近、両抗体陽性となるMG症例が再び報告された<sup>10)</sup>。通常、MuSK抗体は可溶性のMuSK細胞体ドメイン蛋白を<sup>125</sup>I標識したラジオリノアッセイで測定する<sup>11)</sup>。一方Leiteらは、HEK細胞にAChRやMuSKを高発現させ蛍光抗体法で感度を上げて蛍光顕微鏡とフローサイトメトリー(FACS)で観察すると、ごく低値ながらも両方の抗体が陽性となる症例が存在することを示した。AChR-MGとMuSK-MGの臨床的特徴はきわめて異なることから、両者で検出されたごく低値の自己抗体の臨床的意義については今後検討する必要がある。一方Pundaらは、MuSKを発現する培養ヒト横紋筋肉腫TE671細胞株の膜蛋白の抽出物に対してウェスタン法を使うことで、5例の抗AChR陽性MG患者でMuSK抗体を検出しているが、使用したMuSK抗原特異性に関しては疑問が残る<sup>12)</sup>。また、従来の測定方法で両抗体陽性になる症例も報告されているが、現時点ではきわめて稀である<sup>2)</sup>。しかし、AChR-MGと診断されているが、難治性の症例の場合はMuSK抗体の測定も行うべきであろう。

#### Seronegative (AChR抗体, MuSK抗体陰性)のMGとは?

Vincentらは最近、全身型seronegative MGの臨床像と良好な免疫抑制薬に対する反応性からその多くはAChR-MGと似ており、MuSK-MGとは特徴が異なると報告した<sup>13)</sup>。そして、先述したHEK細胞にAChRを高発現させ蛍光抗体法で感度を上げて測定すると66%(25/38)のseronegative MG患者でAChR抗体を検出することができた。これは、本村らのseronegative MG患者の神経筋

シナプスの組織像の解析で神経筋シナプスのAChR減少と自己抗体・補体が検出されるという報告とあわせて<sup>2)</sup>、seronegative MGにAChR-MGが含まれていることを強く示唆していると考えられる。蛍光抗体陽性の程度をFACSで比較検討しているが、臨床検査としてルーチンに定量測定をするには技術的には困難であると思われる。今後、臨床レベルでも利用できるAChR抗体の高感度測定方法の開発が望まれる。

#### MuSK抗体によるMG発症の機序

最初に述べたように、MuSK抗体がMGの原因となることが動物実験で明らかとなった<sup>5,9,10)</sup>。今後は、臨床像の機序を説明した上で、適切な治療方法の確立を目的とした研究を展開する必要がある。しかもMuSK-MGの病像は多様で、従来の治療法に対して難治性であることから疾患動物モデルを使った研究はこれからも重要な鍵を握っている。

これまでMuSK抗体のIgG subclassの解析から、補体活性化作用がないIgG 4が優位であることが明らかとなった<sup>14)</sup>。対照的にAChR抗体は補体活性化のあるIgG 1および3が優位であり、AChR-MGとMuSK-MGでは病態機序が異なると考えられる。Vincentらは、HEK細胞にMuSKを高発現させ蛍光抗体法を使うとMuSK-MGでもごく低値のIgG 1を検出することができるとしているが、その臨床的意義は不明である<sup>14)</sup>。しかも神経筋接合部生検においては、AChR-MGではAChR量の減少や補体などの免疫複合体の沈着が認められるが、MuSK-MGでは認められないことが報告されている<sup>20)</sup>。AChR-MGの発症は、①自己抗体と補体による神経筋シナプス後膜の破壊、②AChRの機能を直接阻害、③自己抗体による蛋白の発現減少(antigenic modulation)によることが明らかにされている<sup>2)</sup>。筆者らは疾患動物モデルの解析から、MuSK-MGはMuSK蛋白に対する上記の②と③の機序が主体となりMuSK機能を抑制して発症するという仮説を提唱している(図2)<sup>9,10)</sup>。また、MuSK-MG疾患動物モデルの解析から補体が関与しなくても発症することを確認している。MuSKの機能は多様で、まだ未知の部分が多いが、MuSKはシナプス全体の構造と機能を維持するた

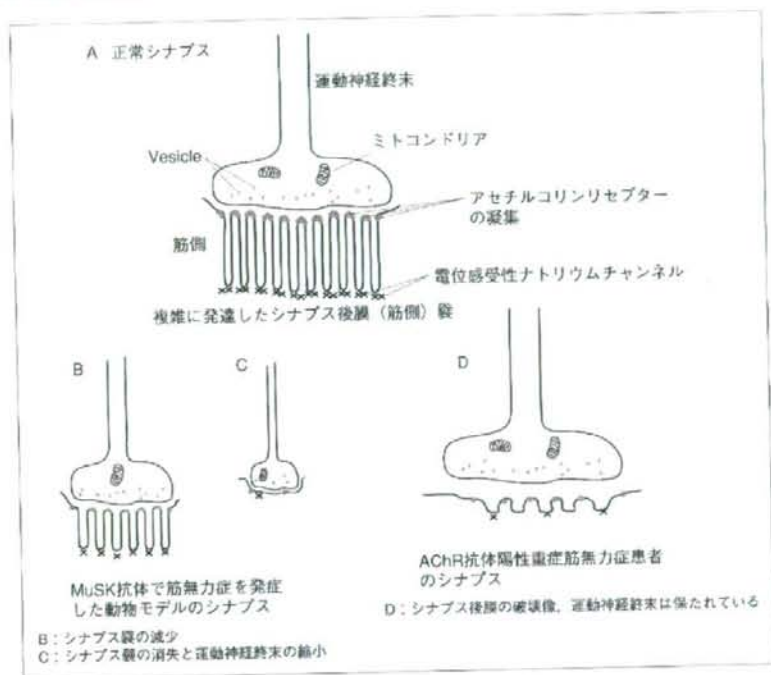


図2 MuSK抗体による発症メカニズム

正常のシナプス後膜では発達したシナプス襞があり表面積を広くすることにより、アセチルコリンによる神経伝達を効率よく行うことができる(A)。MuSK抗体により発症したウサギの神経筋シナプスでは、AChRの凝集が顕著に減少していた。筋電図も重症筋無力症の患者と同じパターンを示し自己抗体がMuSKの機能を阻止して神経筋シナプスを障害した結果、重症筋無力症がウサギで発症することがわかった。発症したウサギの神経筋シナプスの形態を調べると、AChR凝集の顕著な減少はあるものの筋体による破壊像は観察されないが、シナプス後膜の襞は減少あるいはまったく消失しており、運動神経終末も縮小していた(B, C)。疾患動物モデルを使った解析から、MuSK自己抗体による重症筋無力症発症のメカニズムはAChR抗体とはかなり異なることが明らかになった(D)。

めに必要な蛋白であり、MuSK抗体はそれを抑制してMuSK-MGを発症させるためAChR-MGとは臨床像が異なると考えている。また、MuSKはアセチルコリンエステラーゼ(AChE)をシナプス襞に結合するアンカー蛋白として必要であり、コリン過敏性の原因はこの機能を抑制するために起きる可能性が考えられる<sup>20)21)</sup>。

## 文 献

- 1) Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 238-43.
- 2) Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthe-

nia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843-54.

- 3) Vincent A, Lang B, Kleopa KA. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron* 2006; 52: 123-38.
- 4) Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-8.
- 5) Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 2006; 116: 1016-24.