

- 6) 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.
- 7) Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, et al. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 2008; 63 : 782-9.
- 8) DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996; 85 : 501-12.
- 9) Shigemoto K. Myasthenia gravis induced by autoantibodies against MuSK. *Acta Myol* 2007; 26 : 185-91.
- 10) Shigemoto K, Kubo S, Jie C, et al. Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132 : 93-8.
- 11) Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, et al. Agrin acts via a MuSK receptor complex. *Cell* 1996; 85 : 513-23.
- 12) 太田 隆江, 阪上 芳男, 小西 哲郎. 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の疫学と症状. *神経内科* 2006; 65 : 333-9.
- 13) Wolfe GI, Oh SJ. Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132 : 71-5.
- 14) Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132 : 84-92.
- 15) 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.
- 16) Niks EH, Kuks JB, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006; 66 : 1772-4.
- 17) Bau V, Hanisch F, Hain B, et al. Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223 : 81-3.
- 18) 本村 政勝, 福田 卓, 吉村 俊朗, ほか. 新知見 Overview : MuSKとDok-7. *日本臨牀* 2008; 66 : 1140-48.
- 19) Punga AR, Flink R, Askmark H, et al. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 2006; 34 : 111-5.
- 20) Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132 : 76-83.
- 21) 川口 直樹, 高橋 宏和, 根本 有子, ほか. 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の治療. *神経内科* 2006; 65 : 360-3.
- 22) 小西 哲郎. 血液浄化療法. *日本臨牀* 2008; 66 : 1165-71.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Konishi T, Ohta K, Shigemoto K, et al. Anti-alkaline phosphatase antibody positive myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2007; 263 : 89-93.
- 26) Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131 : 1940-52.
- 27) Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gallardo E, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3 : 405-10.
- 28) 若山 吉弘, 吉村 俊朗, 本村 政勝. 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の筋とシナプスの病理. *神経内科* 2006; 65 : 353-9.
- 29) McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; 55 : 580-4.
- 30) 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.
- 31) Cartaud A, Strohlic L, Guerra M, et al. MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *J Cell Biol* 2004; 165 : 505-15.

Japanese Journal of Clinical Medicine

日本臨牀

2008

第66巻・第6号
(通巻第936号)

6

特集 免疫性神経疾患 Update

— Focusing on the Studies in the Latest Five Years —

★カラー図説：自己免疫性ニューロパチーの新しい動物モデル

総論

- 疾患動向
- 発症・進展機序トピックス
- 発症要因
 - 疾患感受性遺伝子の探索
 - Triggerとしての感染症
- 病態形成
 - 自己抗体の産生機序
 - 自己免疫病態とその制御

各論

- 多発性硬化症
 - 新知見 Overview
 - 病因・病態 Update
 - 診断法の開発
 - 抗アクアポリン4抗体の解析
 - MRI 診断
 - 再発予測バイオマーカー
 - 治療研究動向
 - 病型と治療選択
 - IFN β 治療と効果予測因子
 - ステロイド・パルス療法と血液浄化療法の適応
 - テラーメイド医療の樹立に向けて

重症筋無力症

- 新知見 Overview: MuSK と Dok-7
- 病因・病態 Update
- 治療研究動向
 - 治療アルゴリズム
 - タクロリムス・シクロスポリンの導入
 - 血液浄化療法
 - 胸腺摘除術の再評価

話題

- 先天性筋無力症候群
- Guillain-Barré 症候群

- 新知見 Overview
- 病因・病態 Update
- 治療研究動向
 - 免疫グロブリン大量静注・ステロイド併用療法
 - 血液浄化療法
 - 脳脊髄液濾過療法 (CSF filtration)・インターフェロン (IFN)- β の試み

話題

Guillain-Barré 症候群の発症と臨床像を規定するカンピロバクターの遺伝子

綜説シリーズ—現代医学の焦点 (307)

組換えピフィズス菌製剤を用いた乳癌の腫瘍選択的治療

Clinical Trend

食後代謝異常

株式会社 日本臨牀社

病因・病態 Update

重本和宏¹ 小西哲郎² 太田光熙³

Myasthenia gravis induced by autoantibodies against MuSK

¹Kazuhiro Shigemoto, ²Tetsuro Konishi, ³Mitsuhiro Ohta

¹Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

²Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital

³Department of Medical Biochemistry, Kobe Pharmaceutical University

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is caused by the failure of neuromuscular transmission mediated by autoantibodies. That is, the binding of autoantibodies to postsynaptic membranes in neuromuscular junctions (NMJ) results in weakening of the ocular, bulbar and limb muscles and produces the characteristic syndrome of MG. About 80 to 85% of patients with MG have autoantibodies against acetylcholine receptors (AChR). Antibodies against muscle-specific kinase (MuSK) have been found in 30% of MG patients without AChR antibodies. Here we describe recent progress toward understanding the pathogenic role of MuSK antibodies in the decline of muscle strength that typifies MG.

Key words: myasthenia gravis, muscle-specific kinase, neuromuscular junction

はじめに

重症筋無力症は自己抗体により発症する自己免疫疾患として、歴史上最初に明らかにされた神経筋疾患である^{1,2)}。30年前に重症筋無力症の発症原因となる自己抗原としてアセチルコリンレセプター (AChR) が発見され、疾患動物モデルで原因となることが示された。一方、約20%の重症筋無力症の患者の発症メカニズム (自己抗原) は不明であった。著者らは神経筋シナプス接合部に発現する muscle-specific kinase (MuSK) に対する自己抗体で重症筋無力症が発症することを世界で初めて明らかにした³⁾。

本稿では重症筋無力症と関連する先天性筋無力症の発症メカニズムに関する最新の知見について紹介したい。

1. MuSK に対する自己抗体の発見

2001年に、HochとVincentらはAChR抗体陰性の重症筋無力症患者の血清中にMuSK (muscle-specific kinase) 抗体を検出した⁴⁾。著者らも抗体の定量アッセイシステムを開発して患者を調べたところ、原因不明の重症筋無力症の約30%で抗MuSK抗体が高値であった⁵⁻⁷⁾ (図1)。患者の症状や臨床経過からAChR抗体陽性の重症筋無力症と比べ異なる特徴が明らかにさ

¹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 ²国立病院機構宇多野病院 神経内科 ³神戸薬科大学 病態生化学研究室

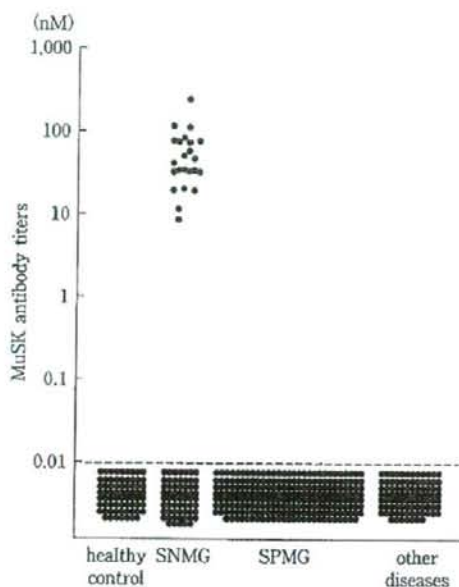


図1 AChR抗体陽性重症筋無力症患者(SPMG)およびAChR抗体陰性重症筋無力症患者(SNMG)のMuSK抗体価

れた⁵⁸⁻⁶¹⁾(表1)。AChR抗体陽性重症筋無力症の主症状である四肢の筋力低下や易疲労性の症状は比較的少ないが、有意に嚥下困難、構音障害、咀嚼障害などの球麻痺症状、頸部筋力低下、呼吸筋麻痺を示す症例が多い。また舌萎縮や顔筋萎縮に至るケース、種々の治療法に対して難治性であり、呼吸筋麻痺による重篤な症状に至るケースも多い。胸腺腫の併発はMuSK抗体陽性患者では見つかっていない⁵⁾。

2. MuSK抗体と重症筋無力症の因果関係

しかしながら、MuSK抗体が重症筋無力症の真の発症原因となりうるのか疑問視された⁶²⁾。自己免疫疾患では必ずしも発症には関係しない自己抗体が検出されることがある。MuSK抗体と重症筋無力症発症の因果関係を明らかにするためには、自己抗原に対する抗体で病気を発症することを疾患動物モデルで示す必要がある。著者らはMuSKタンパクをウサギに免疫することにより、MuSKに対する自己抗体で重症

筋無力症を発症することを世界で初めて示した³⁾。またマウスでも発症させることにも成功した^{13,14)}(図2)。

3. MuSKとは何か

MuSKタンパクはレセプターチロシン型カイネースに分類され、神経筋シナプス接合部の後膜側(筋側)に発現して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)により活性化される。その結果、AChR, rapsyn, Dok-7(downstream of tyrosine kinases)などの分子と複合体を作る(図3)。MuSK遺伝子を欠失させたノックアウトマウスは神経筋シナプスが形成できないため致死となる¹⁵⁾。

4. MuSK抗体による発症メカニズム

MuSK抗体陽性の重症筋無力症患者血清に存在するMuSK抗体のIgGサブクラスは圧倒的にIgG4である(一部IgG2も検出することができるが大変少ない)³⁾。ヒトIgG4には補体介在性作用はないので、補体によるシナプス後膜の破壊が主原因ではありえない。MuSK抗体陽性重症筋無力症患者の神経筋シナプスの病理像については病変部位の詳細な検討が必要であるが、倫理的にも難しく体系的な研究はまだあまり進んでいない。

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³⁾。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³⁾。MuSKはレセプタータンパクの構造をしており、自己抗体は細胞の外側に突き出ている部位に結合してMuSKの機能を障害すると考えられる(図3)。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補体による破壊像は観察されない^{13,14)}。しかし、シナプス後膜の皺は減少あるいは全く消失しており、運動神経終末も縮小していた(図4-B)。正常のシナプス後膜では発達した皺があり表面積を広くすることにより、アセチル

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 57 nM)
・ 女性:男性(比)	18:5
・ 発症年齢	18-72 years (median 45 years)
・ 筋力低下の部位	
眼瞼下垂	13/23 (57%)
眼筋麻痺	18/23 (78%)
球麻痺(嚥下困難, 構音障害)	23/23 (100%)
頸部	13/23 (57%)
呼吸筋(クリーゼ)	8/23 (35%)
四肢	12/23 (52%)
・ 胸腺病変	
胸腺腫	0/23 (0%)
過形成	6/23 (26%)

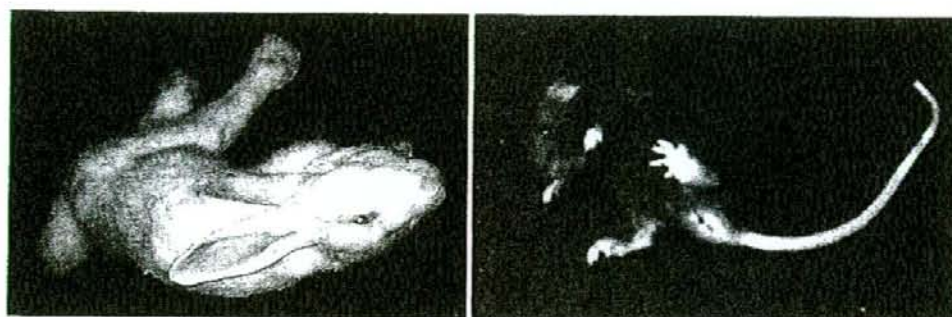
(文献⁹より引用)

図2 MuSK 抗体で発症した重症筋無力症の疾患動物モデル(ウサギとマウス)

コリンによる神経伝達を効率良く行うことができる(図4-A)。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てきた(図4-C)。

5. 突然変異(Dok-7, MuSK)により発症する先天性筋無力症との比較

最近、MuSKと相互作用することによりAChR凝集を誘導する細胞内シグナル分子としてDok-7が同定された¹⁰⁾(図3)。Oxford大学のBeesonはDok-7突然変異で先天性筋無力症が発症することを明らかにしたが、MuSK抗体陽性重症筋無力症の臨床症状と共通点があるのが大変興味深い^{17,18)}。Dok-7の突然変異による機

能異常は全身の神経筋シナプスに及んでいるはずだが、筋力低下は四肢よりも体幹の筋がより強い。舌の萎縮や眼瞼下垂もみられるケースが多い。これとは別にMuSKの突然変異による先天性筋無力症も報告されている¹⁹⁾。驚くことにDok-7, MuSKの突然変異によって発症した患者の神経筋シナプスの形態変化は、著者らの動物モデルの病理組織像と共通の変化が観察される^{18,19)}(図4-B)。したがって、MuSK抗体の重症筋無力症、Dok-7あるいはMuSK突然変異で発症する先天性筋無力症で共通の発症メカニズムが存在すると考えられる¹⁰⁾。

おわりに

MuSK抗体, AChR抗体陽性の重症筋無力症

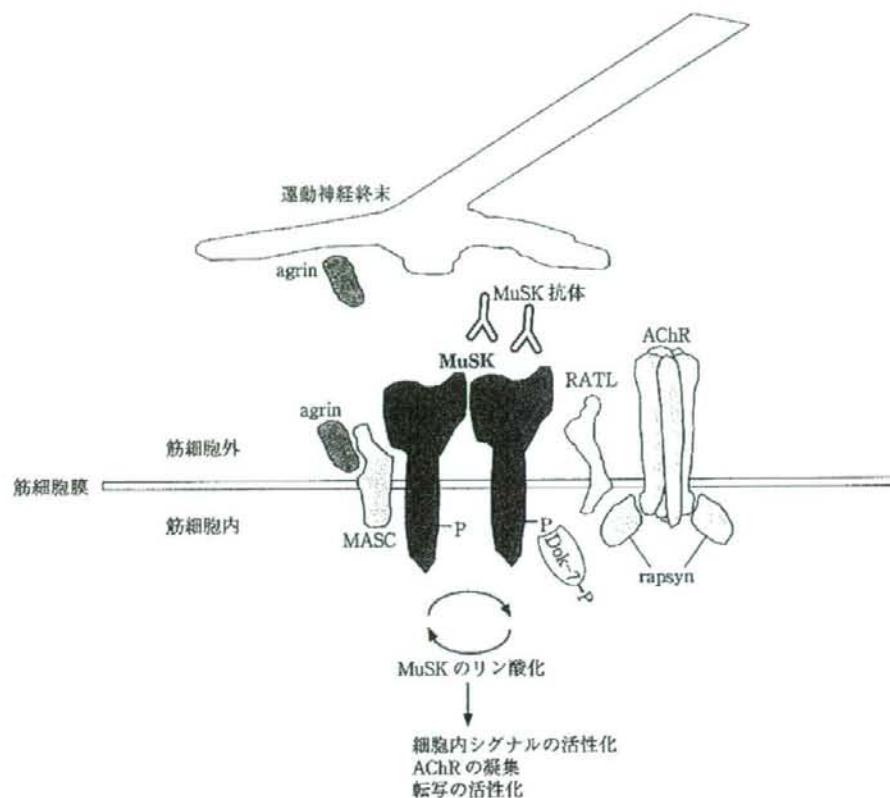


図3 MuSKは様々な分子との複合体を形成している。
MuSK抗体はMuSKと結合してこれらの分子の機能を抑制して
重症筋無力症の原因となると考えられる

はそれぞれ臨床像だけでなく発症メカニズムも異なることから区別して治療に当てる必要がある。MuSK抗体で発症する重症筋無力症の研究

においては、神経筋シナプス維持のメカニズムを明らかにすることが期待される。

■ 文 献

- 1) Conti-Fine BM, et al: Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 116(11): 2843-2854, 2006.
- 2) Vincent A, et al: Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron* 52(1): 123-138, 2006.
- 3) Shigemoto K, et al: Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 116(4): 1016-1024, 2006.
- 4) Hoch W, et al: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7(3): 365-368, 2001.
- 5) Ohta K, et al: Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol* 14(9): 1029-1034, 2007.

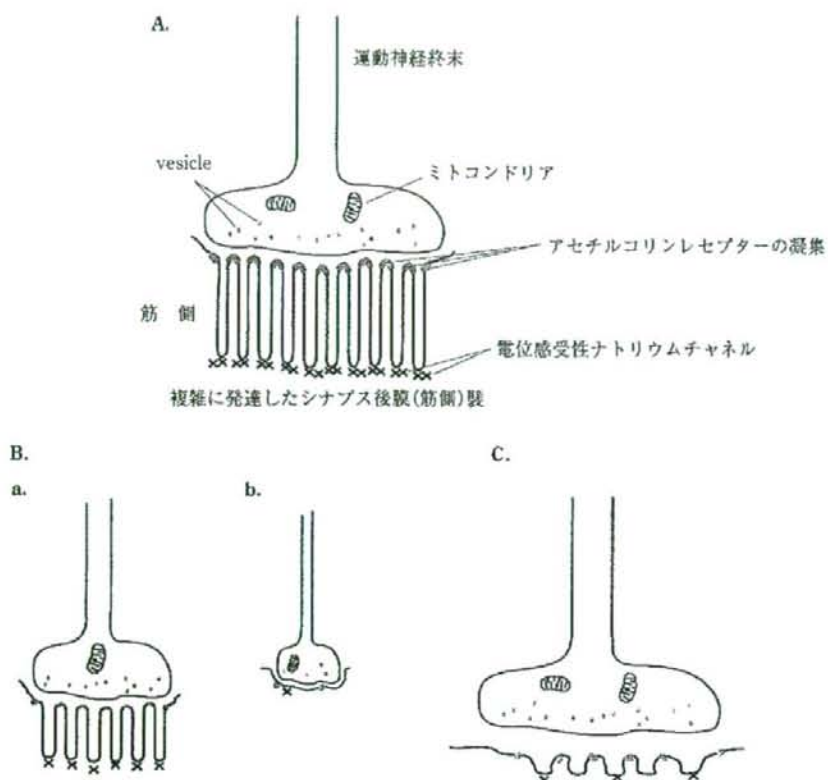


図4-A 正常シナプス

-B MuSK抗体で筋無力症を発症した動物モデルのシナプス

a: シナプス数の減少

b: シナプス数の消失と運動神経終末の縮小

-C AChR抗体陽性重症筋無力症患者のシナプス

シナプス後膜の破壊像。一方で運動神経終末は保たれている。

- 6) Ohta K, et al: MuSK Ab described in seropositive MG sera found to be Ab to alkaline phosphatase. *Neurology* 65(12): 1988, 2005.
- 7) Ohta K, et al: MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology* 62(11): 2132-2133, 2004.
- 8) Deymeer F, et al: Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 68(8): 609-611, 2007.
- 9) Evoli A, et al: Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 126(Pt 10): 2304-2311, 2003.
- 10) McConville J, et al: Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 55(4): 580-584, 2004.
- 11) Sanders DB, et al: Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 60(12): 1978-1980, 2003.

- 12) Lindstrom J: Is "seronegative" MG explained by autoantibodies to MuSK? *Neurology* 62(11): 1920-1921, 2004.
- 13) Shigemoto K, et al: Experimentally induced myasthenia gravis with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. (in press)
- 14) Shigemoto K: Myasthenia gravis induced by autoantibodies against MuSK. *Acta Myol*, 2008. (in press)
- 15) DeChiara TM, et al: The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 85(4): 501-512, 1996.
- 16) Okada K, et al: The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 312(5781): 1802-1805, 2006.
- 17) Beeson D, et al: Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 313(5795): 1975-1978, 2006.
- 18) Slater CR, et al: Pre- and post-synaptic abnormalities associated with impaired neuromuscular transmission in a group of patients with 'limb-girdle myasthenia'. *Brain* 129(Pt 8): 2061-2076, 2006.
- 19) Chevessier F, et al: MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 13(24): 3229-3240, 2004.