

厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学研究事業）

分担研究報告書

太極拳的運動によるサルコペニアの予防

研究分担者 金信敬 健康科学大学

研究要旨

高齢者における SP 予防のための運動介入はとても重要である。特に高齢者の特徴に合った筋力の維持・増強のための運動介入には、持続できで簡単な運動の開発が課題である。本研究では、地域在住の 70 歳以上の高齢者 60 人（運動介入群 30 人、対照群 30 人）を対象に「太極拳的」運動を長期（3 年）実施する追跡調査の 1 年目として、運動介入前の身体機能、QOL,SP 関連指標などの測定を行い、運動介入を実施した。

A. 研究目的

国の介護予防事業の導入には、後期高齢者が単なる疾病予防と管理のみならず、生活機能の維持と虚弱予防が特に重要な課題となる。サルコペニアは、加齢による骨格筋量もしくは筋力の減少と定義され、生活体力、ADL、QOL の低下に関連し、要介護状態に陥る要因の一つと考えられる。介護予防事業における運動器の機能向上プログラムは、サルコペニア予防の介入方法の一つのであると考えている。

日本では運動介入によるサルコペニアの予防に関する研究は始まったばかりである。特に、運動する対象が高齢者であるため、高齢者の身体特徴を十分に考慮した運動内容を考えることが重要である。つまり、サルコペニアの指標である筋肉量と筋力の維持増強効果があって、運動の強度や運動のやり易さが高齢者に適合する介入方法が求められる。近年、太極拳などが高齢者の身体機能や転倒予防に効果的であるとの研究があり、高齢者に適合である運動としても知られてある。そこで、本研究は、地域在住高齢者に太極拳の特徴と経絡を取り入れた生活型運動を実施することで、サルコペニアの予防効果を検討する。

B. 研究方法

対象者は、山梨県在住の 70 歳以上の高齢者で本研究参加に同意した 60 人（運動介入群 30 人、対照群 30 人）。両群に対して運動介入前の測定を行い比較をした。測定項目は、身体形態（身長、体重、骨格筋量、体脂肪量、骨密度）、身体機能（握力、膝伸展力、股屈曲力、10m 歩行速度、体前屈、開眼片足立ち時間）、転倒歴と QOL（SF36）のアンケート調査。運動介入群には指導員の下で週 1 回、1 回 60 分の太極拳的運動を行った。また、運動群には、毎日自宅で指定の自主運動を 30 分以上実施させた。

倫理面への配慮

本研究は、健康科学大学倫理委員会の承諾を得た上で実施した。

### C. 研究結果

2010年7月に運動介入群と対照群の両群に対して、運動介入前の測定を行った。身体形態項目では、身長、体重、骨格筋量、体脂肪量、骨密度の測定値に両群の有意差はなかったが、平均年齢では運動介入群が対照群より有意に高かった。身体機能の項目では、握力、膝伸展力、股屈曲力、体前屈、開眼片足立ち時間の測定値に両群の有意差はなかったが、10m歩行速度の測定値では対照群が運動介入群より有意に速かった。また、転倒暦やQOLの項目では、両群に有意差はなかった。

### D. 考察

身体形態項目の測定では、運動介入群が対照群より有意に高かった。身体機能項目の測定では10m歩行速度の測定値では対照群が運動介入群より有意に速かった。これらの結果から、運動介入群と対照群では年齢的には有意な差はあるが、両群とも70歳以上であることから研究対象として意義があると考えられる。他の身体形態や身体機能、転倒暦、QOLではほとんど有意な差がないことを示した。一年間の運動介入によって両群間及び各群内における前後の変化検討を行いたい。

### E. 結論

本研究では、長期追跡研究の1年目として運動介入群と対照群の身体形態や身体機能、転倒暦、QOLなどの測定を行い、運動介入を行った。高齢者の身体特徴を考え、中強度の太極拳的生活型運動を毎日楽しく続けることによるSP予防効果を期待する。

### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
原田敦	臨床におけるサルコペニアの	真興交易(株)医書出版部	サルコペニアの基礎と臨床 第3章 サルコペニアの診断	真興交易(株)医書出版部	東京	2011	印刷中
下方浩史、安藤富士子	サルコペニアのスクリーニング指標	鈴木隆雄(監修)、島田裕之(編集)	サルコペニアの基礎と臨床	真興交易	東京	2011	印刷中
原田敦、松井康素、下方浩史	認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は？		認知症高齢者の転倒予防	日本医事新報社	東京	2011	印刷中
重本和宏、森秀一、久保幸穂、山田茂、秋好沢諭、宮崎剛。	神経筋接合部の異常と筋萎縮	日本老年医学会雑誌編集委員会	老年医学 update 2010-2011	メジカルビュー社	東京	2010	135-144
金憲経、金美芝、田中喜代次	虚弱高齢者の転倒予防を目的とした運動プログラム	田中喜代次、牧田茂	中高年者の疾病予防・改善のための運動プログラム	NAP	東京	2010	86-95
神崎恒一	第3章 高齢者によくある症状と生活機能の関係 VII 転倒	鳥羽研二	高齢者の生活機能の総合的評価	新興医学出版社	東京	2010	印刷中

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Atsushi Harada, Yukihiro Matsuyama, Tetsuo Nakano, Masao Deguchi, Shigeyuki Kuratsu, et al.	Nationwide survey of current medical practices for hospitalized elderly with spine fractures in Japan.	J Orthop Sci	15	79-85	2010
Hiroshi Hagino, Keizo Sakamoto, Atsushi Harada, Toshitaka Nakamura, Yoshiteru Mutou, et al.	Nationwide one-decade survey of hip fractures in Japan.	J Orthop Sci	15	737-745	2010
Chikako Kato, Kunio Ida, Minoru Hoshiyama, Atsushi Harada.	Does fall-related self-efficacy in hip-protector users affect quality of life and physical activity in nursing homes in Japan?	J Am Geriatr Soc	58	1810-1812	2010
原田敦、飛田哲朗、奥泉宏康	サルコペニアに対する臨床的アプローチ	Geriatric Medicin	48(2)	217-229	2010
鈴木隆雄、島田裕之、原田敦、井藤英喜。	サルコペニア-研究の現状と臨床への応用	Geriatric Medicin	48(2)	241-259	2010
原田敦	高齢者の転倒と骨折-プロテクタの効用-	実験力学			印刷中

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
上西一弘、田中司朗、石田裕美、細井孝之、大橋靖雄、門脇孝、折茂肇	牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームに関する横断的研究	日本栄養・食糧学会誌	第63巻第4号(8)	151-159	2010
Masataka Shiraki, Yasushi Yamazaki, Yumiko Shiraki, Takayuki Hosoi, Naoko Tsugawa, Toshio Okano	High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment	J Bone Miner Metab	28(7)	578-584	2010
Takayuki Hosoi	Genetic aspects of osteoporosis	J Bone Miner Metab	28(7)	601-607	2010
Masataka Shiraki, Tatsuhiko Kuroda, Nobuaki Miyakawa, Naohito Fujinawa, Kazumas a Tanzawa, Akiko Ishizuka, Shiro Tanaka, Yukari Tanaka, Takayuki Hosoi, et al.	Design of a pragmatic approach to evaluate the effectiveness of concurrent treatment for the prevention of osteoporotic fractures	J Bone Miner Metab	29(7)	37-43	2011
Shiro Tanaka, Noriko Yoshimura, Tatsuhiko Kuroda, Takayuki Hosoi, Mitsuru Saito, Masataka Shiraki	The Fractura and Immobilization Score(FRISC) for risk assessment of osteoporotic Fracture and immobilization in postmenopausal women-A joint analysis of the Nagano, Miyama, and Taiji Cohorts	Bone	47(7)	1064-1070	2010
Natsuko Sogabe , Rieko Maruyama, Otto Baba , Takayuki Hosoi , Masae oseki-Sone	Effects of long-term vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats	Bone			2011, in press
竹村真里枝、松井康素、原田教、安藤富士子、下方浩史	一般住民における動脈硬化と骨粗鬆症の関連	Osteoporosis Japan	18(2)	228-231	2010
下方浩史、安藤富士子	運動器疾患の長期縦断疫学研究。ロコモティブシンドロームー運動器科学の新時代	医学のあゆみ	235(5)	319-324	2011
下方浩史、安藤富士子	疾病予防のための理想的な生活。生活習慣改善による疾病予防ーエビデンスを求めて	成人病と生活習慣病	40(9)	1026-1031	2010
下方浩史、安藤富士子	運動器疾患の長期縦断疫学研究。ロコモティブシンドロームと生活習慣病	Progress in Medicine	30(12)	3021-3024	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Doyo W, Kozakai R, Kim H-Y, Ando F, <u>Shimokata H</u>	Spatio-temporal components of the three-dimensional gait analysis of community-dwelling middle-aged and elderly Japanese: age- and sex-related differences	Geriat Gerontol Int	11(1)	39-49	2011
下方浩史、安藤富士子	サルコペニアの疫学	Modern Physician			印刷中
金興烈、李成喆、森あさか、安藤富士子、下方浩史	歩行速度(無次元速度)の性差と年代差に関する考察	日本未病システム学会誌			印刷中
下方浩史、安藤富士子	サルコペニアの疫学	Modern Physician			印刷中
李成喆、金興烈、森あさか、安藤富士子、下方浩史	地域在住中高年者の下肢筋力と重心動揺の関連に関する横断的検討	日本未病システム学会誌			印刷中
安藤富士子、北村伊都子、金興烈、李成喆、下方浩史	潜在性慢性炎症と中高年者のサルコペニアに関する縦断的検討	日本未病システム学会誌			印刷中
下方浩史、安藤富士子	虚弱の危険因子、高齢者の虚弱—評価と対策—	Geriatric Medicine			印刷中
Suzuki, Y., Nakayama, K., <u>Hashimoto, N.</u> and Yazawa, I	Proteolytic processing regulates pathological accumulation in dentatorubral-pallidoluysonian atrophy	<i>FEBS J.</i>	27	4873-4887	2010
Yanagisawa, M., Mukai, A., Shiomi, K., Song, Si-Y., and <u>Naohiro Hashimoto</u>	Community effect triggers terminal differentiation of myogenic cells derived from muscle satellite cells by quenching Smad signaling	Exp. Cell Res.	317	221-233	2011
Fukai S, <u>Akishita M</u> , Yamada S, Ogawa S, Yamaguchi K, Kozaki K, Toba K,	Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women.	Geriatr Gerontol	10-Dec	Epub ahead of print	2010
Nagai K, Kozaki K, Sonohara K, <u>Akishita M</u> , Toba K	Relationship between interleukin-6 and cerebral deep white matter and periventricular hyperintensity in elderly women.	Geriatr Gerontol Int.	25-Jan	Epub ahead of print	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
<u>Akishita M</u> , Arai H, Arai H, Inamatsu T, Kuzuya M, Suzuki Y, Teramoto S, Mizukami K, Morimoto S, Toba K: Working Group on Guidelines for Medical Treatment and its Safety in the Elderly.	Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: Commission report of the Japan Geriatrics Society.	Geriatr Gerontol Int.	11	3-7	2011
<u>Akishita M</u> .	Strict vs. mild blood pressure control in the elderly.	Hypertens Res	33	1102-1103	2011
Nomura K, Eto M, Kojima T, Ogawa S, Iijima K, Nakamura	Visceral fat accumulation and metabolic risk factor clustering in older adults.	J Am Geriatr Soc	58	1658-1663	2010
Fukai S, <u>Akishita M</u> , Yamada S, Toba K, Ouchi Y.	Effects of testosterone in older men with mild-to-moderate cognitive impairment.	J Am Geriatr Soc	58	1419-1421	2010
Yamada S, <u>Akishita M</u> , Fukai S, Ogawa S, Yamaguchi K, Matsuyama J, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y.	Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment	Geriatr Gerontol Int.	10	280-287	2010
Urata Y, Goto S, Kawakatsu M, Yodoi J, Eto M, <u>Akishita M</u> .	DHEA attenuates PDGF-induced phenotypic proliferation of vascular smooth muscle A7r5 cells through redox regulation.	Biochem Biophys Res Commun.	396	489-494	2010
<u>Akishita M</u> , Fukai S, Hashimoto M, Kameyama Y, Nomura K, Nakamura T, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y.	Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men.	Hypertens Res.	33	587-591	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Yu J, <u>Akishita M</u> , Eto M, Ogawa S, Son BK, Kato S, Ouchi Y, Okabe T.	Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: Role of PI3-kinase/Akt pathway.	Endocrinology.	151	1822-1828	2010
Son BK, <u>Akishita M</u> , Iijima K, Ogawa S, Maemura K, Yu J, Takeyama K, Kato S, Eto M, Ouchi Y.	Androgen receptor-dependent transactivation of growth arrest-specific gene 6 mediates inhibitory effects of testosterone on vascular calcification.	J Biol Chem.	285	7537-7544	2010
<u>Akishita M</u> , Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y.	Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors.	Atherosclerosis.	210	232-236	2010
<u>Shigemoto, K.</u> Kubo, S. Mori, S. Yamada, S. Miyazaki, T. Akiyoshi, T.	Muscle weakness and neuromuscular junctions in aging and disease.	Muscle weakness and neuromuscular junctions	Suppl.1:S137-S147.	S137-147.	2010
重本和宏	シナプスを介したサルコペニアの発症メカニズムとバイオマーカー	日本老年医学会雑誌	48	42-43	2011
金憲経、斎藤京子、吉田英世、加藤弘之、小林久峰、片山美和、鈴木隆雄	地域在住高齢者におけるサルコペニア改善のための運動、アミノ酸補充の効果	アミノ酸研究	4	55-57	2010
金憲経	サルコペニアとロコモティブシンドローム	Prog Med	30	53-57	2010
<u>Hunkyung Kim</u> , Hideyo Yoshida, <u>Takao Suzuki</u>	The effects of multidimensional exercise on functional decline, urinary incontinence, and fear of falling in community-dwelling elderly women with multiple symptoms of geriatric syndrome: A randomized controlled and 6-month follow-up trial	Arch Gerontol Geriatr	52	99-105	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
金憲経	転倒予防のための運動介入の効果と課題	日老医誌	48	39-41	2011
Yamada S, Akishita M, Fukai S, Ogawa S, Yamaguchi K, Matsuyama J, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y	Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive	Geriatr Gerontol Int	10	280-287	2010
神崎恒一	高齢者の転倒予防	日老医誌	47(2)	137-139	2010
町田綾子、山田如 子、木村紗矢香、神 崎恒一、鳥羽研二	認知症の周辺症状と介護負担 感に対する抑肝散長期投与の 効果	日老医誌	47(3)	262-263	2010
神崎恒一	寝たきり	日老医誌	47(5)	393-395	2010



## 研究成果の刊行物・別刷

# 神経筋接合部の異常と筋萎縮

A neuromuscular junction disorder and muscle atrophy

\*<sup>1</sup> 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所  
老年病研究チーム運動器医学  
\*<sup>2</sup> 東京大学医学部老年病学

重本和宏\*<sup>1</sup>, 森 秀一\*<sup>1</sup>, 久保幸穂\*<sup>1</sup>,  
山田 茂\*<sup>1</sup>, 秋好沢論\*<sup>1,2</sup>, 宮崎 剛\*<sup>1</sup>

## Key Word

neuromuscular junction, muscle-specific kinase, myasthenia gravis, muscle weakness, sarcopenia

## 要約

サルコペニア(加齢性筋肉減少症)は転倒によるけがの危険性を増加させ、場合によってはそれによって身体的自立を妨げ、また障害を引き起こし身体活動量の低下を招く。さらに、サルコペニアによる運動機能低下-寝たきり-認知症の悪循環は、重度心身障害者の要介護増加に繋がっていく。したがって、老化によって筋萎縮に至るメカニズムの解明は、その科学的根拠に基づいた早期予防、リハビリの有効性および効果判定、新しい運動処方の開発の基盤として必須である。筋は運動神経の支配下において一方的に維持されているのではなく、筋が逆行性に中枢側の運動神経を維持する機構の存在と重要性が明らかにされつつある。つまり、筋と運動神経は適切な運動習慣によって保持される動的な相互作用で互いを維持していることになる。われわれは、神経筋接合部の筋側に発現するMuSK (muscle-specific kinase) に対する自己抗体で発症する重症筋無力症の病態研究から、この機構の存在と重要性を明らかにしている。また、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症原因に関する研究においてもこの機構が注目されて始めており、疾患概念を変える可能性がある。筋と運動神経は相互維持しているため、どちらかに最初の原因があったとしても筋萎縮に至るメカニズムは収斂する。したがって、これらを明らかにすることができれば、サルコペニアによる筋萎縮の原因解明、バイオマーカーと治療法の開発においても大きな進歩をもたらすことが予想される。

## はじめに

サルコペニアは認知症と並んで介護予防の面から社会的要請の強い重要な研究課題である。介護や臨床の現場において、サルコペニア(加齢性筋肉減少症)の早期発見、真に有効な運動療法のプロトコル開発と効果判定の客観的な指標となるバイオマーカーは介護予防対策として求められているが、未開拓の分野にとどまっているといえる。筋力測定や日常生活の運動能力のスコアによる判定は、筋萎縮をすでに伴うような筋力低下を検出することは容易であるが、早期発見と予防に対して有効とはいえない。サルコペニアも認知症と同じく症状が顕著になったケースではすでに病態が進んでいる。しかも、サルコペニアの定義や診断基準も共通に適用できるものは定まっておらず、介護予防の現場ではその面でも手探りの状態であるのが現状である。一方で、筋萎縮をもたらすサルコペニアは筋・運動神経の機能維持の基本システムを理解するうえで、手がかりとなる重要な生物学的表現形の1つである。筋萎縮の原因解明と予防・治療法の開発には、生命現象の普遍的原理の探求として設定した目標に向けて研究を推進する必要がある。しかしながら、サルコペニアは遺伝因子と環境要因に加えエピジェネティックの変化など、多種多様な老化促進因子が時間とともに加算されて起きるため、今日までその病態とメカニズムを解明することを困難にしている(図1)。また、サルコペニアの特徴は加齢に伴う筋肉量減少と筋力減退ではあるが、実際には筋肉のみならず運動器全体の機能低下も伴っている点

### Ⅲ 老年医学の展望

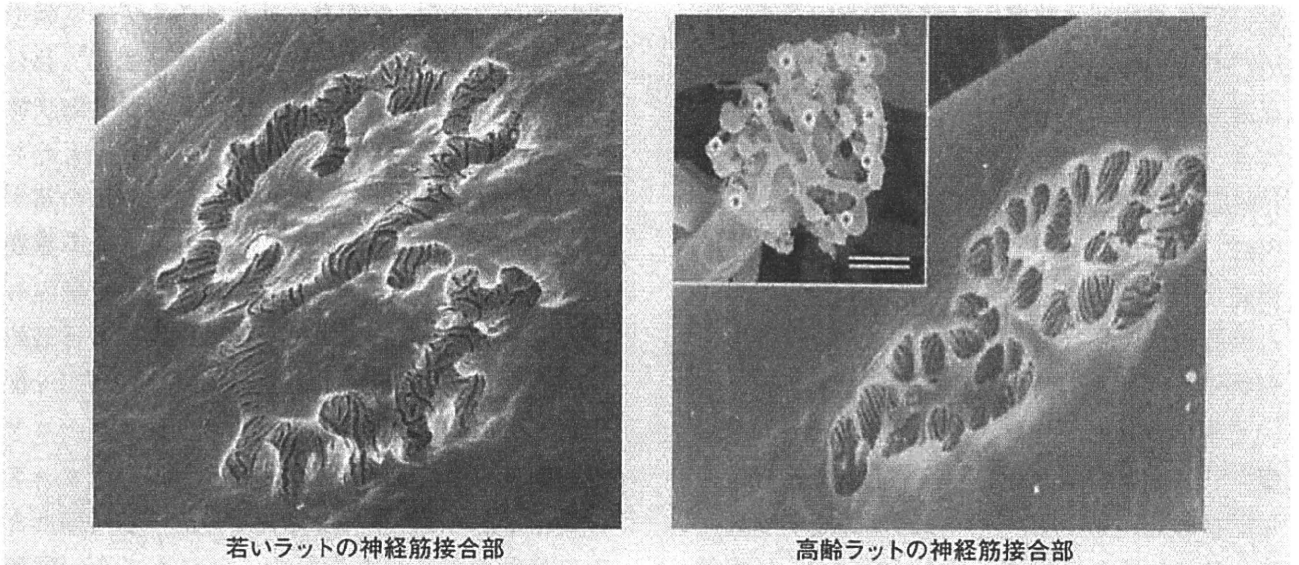
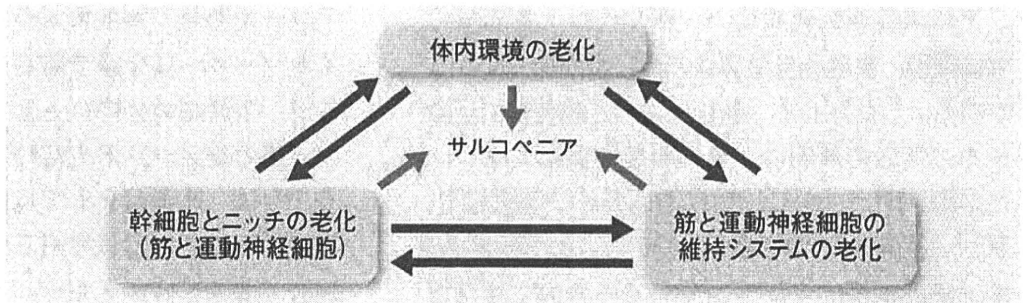
に注目する必要がある。これまで、加齢による筋の老化促進の要因として筋と運動神経細胞を取り巻く体内環境全体(栄養, ホルモン, 炎症や筋分化因子の変化, 酸化ストレスとミトコンドリア機能)の老化による変化, 幹細胞(サテライト細胞)とそれを維持する微少環境(ニッチ)の老化など, さまざまな取り組みが行われている。

われわれは, サルコペニアによる筋力低下・筋萎縮のメカニズムを, 神経筋シナプスを介した運動神経と筋の相互維持作用による維持システムを知ることで解明したいと考えている(図1)。もともと健常筋であっても急速に筋萎縮へと向かうカスケードが常在している。適切な運動習慣により, シナプスを介した筋と運動神経の相互作用システムが, 萎縮カスケードに拮抗することで筋と

運動神経の両方が保持されている。この筋と運動神経の相互作用を阻害する原因が, 運動機能システムのいずれかの場所で発生すると筋萎縮が誘導される。実際に私たちは, 原因不明の重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の発症メカニズムを明らかにする過程で, 神経筋接合部(シナプス)筋側のシナプス襞先端部に, 神経伝達機能を行うアセチルコリン受容体(AChR)と凝集して発現しているMuSK蛋白(muscle-specific kinase: 受容体型レセプター型チロシンキナーゼ)が, 運動神経終末と筋側の相互作用に重要な役割を果たす分子であることを明らかにした。では, 老化したシナプスは実際どのような変化が起きているであろうか? 図2は老化によるラットのシナプス形態変化を走査型電子顕微鏡で観察したものである<sup>1)</sup>。

図1 サルコペニアのメカニズム

環境要因, 遺伝因子, エピジェネティックの変化で誘発される3種類の経路。



若いラットの神経筋接合部

高齢ラットの神経筋接合部

図2 加齢による神経筋接合部(シナプス)の変化

神経筋接合部から運動神経終末を除去して筋側だけを残して走査型顕微鏡で観察している。若いラットでは, 運動神経終末部が筋と接触している大きな溝状の窪みと, その中にある深くえぐれた襞状の溝がよく見える。一方, 高齢ラットの神経筋接合部では窪みが浅く, またカップ状に縮小している。また, 襞状の溝は浅くなり開大している。高齢ラットの図内の左上では, 剥離させた運動神経終末が残っていたため観察できた。

(Reprinted from Esaki et al.: Virchows Arch 2000; 437: 388-395. Copyright 2010 with permission from Springer.)

シナプスを介した筋と運動神経細胞の相互作用による維持機構が高齢ラットでは弱まり、その結果シナプスの形態が変化したと考えられる。シナプスの機能と形態維持には、動的な分子複合体形成のメカニズムが効率よく機能する必要がある。またポストシナプスの複雑な膜構造と分子複合体の局在性による膜の機能的構築は、運動神経終末から筋へのアセチルコリンによる神経伝達の効率化に必要であるが、逆行性に筋から運動神経側へ伝わる運動神経終末の機能形態に必要な維持シグナルと運動神経細胞を維持する栄養因子の伝達にも必要である。最近、筋から運動神経側へ伝わる逆行性シグナルの異常が筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因にもなり得る可能性が示されたが<sup>2)</sup>、MuSKに対する自己抗体で発症するMGの研究からもそれは予想されていた。MGやALSなどの神経筋難病と、サルコペニアはそれぞれ直接引き金になる原因は異なるが、筋と運動神経は相互依存しているため筋萎縮に至るメカニズムは重なっている。筋と運動神経が相互に維持する基本メカニズムを理解するために、本稿ではこれまでわれわれが行っている抗MuSK抗体で発症するMGの研究を紹介する。

## 高齢社会と重症筋無力症

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見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、イタリア、ギリシャなどでも同様の報告が発表された<sup>3)</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 kinase(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。

## MuSK抗体の発見と病原性の証明

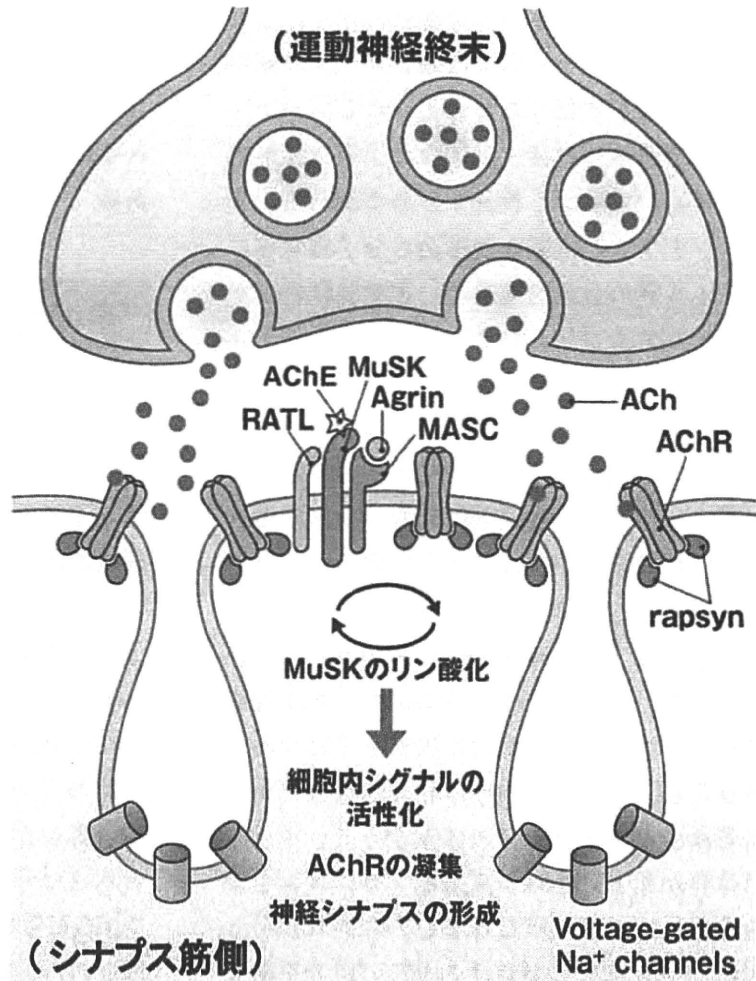
30年前のAChR抗体の発見以来、自己抗体が不明の10~20%の全身型MG患者も血漿交換で症状が改善されることや、患者抗体をマウスの腹腔に投与すると筋電図に変化が検出できることから、未知の抗原に対する自己抗体でMGが発症することが予想された<sup>4, 5)</sup>。しかし、その抗原については約30年間まったく手がかりがつかめなかった。2001年Hochらは、全身型AChR抗体陰性MG患者の70%でMuSK抗体が陽性になることを報告し<sup>6)</sup>、その他のグループも同様にMuSK抗体が陽性となる患者群が存在することを確認した<sup>4, 5)</sup>。2006年、筆者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>7)</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>8)</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実験で、マウスにMGを発症することが明らかとなった<sup>9)</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言ってよいであろう。

## MuSKとは何か?

MuSKはレセプター型タイロシンキナ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3)。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された<sup>10)</sup>。また筆者らは、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>7, 11~13)</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キナーゼ酵素の部位を活性

【図3】 神経筋接合部の模式図

運動神経終末から分泌される agrin (ヘパラン硫酸プロテオグリカン) と LRP4 (LDL 受容体) 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スが活性化する。そして、お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 (acetylcholinesterase) のアンカー分子である予想される。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 を結ぶ蛋白として RATL が想定されているが同定されていない。



化させて MuSK 機能が調節される<sup>14)</sup>。MG 患者の MuSK 抗体はこの機能を抑制すると考えられる。

### MuSK 抗体陽性 MG 患者の臨床的特徴

#### MuSK 抗体陽性 MG の疫学

神戸薬科大学、国立病院機構宇多野病院と共同で MuSK 抗体の鋭敏な測定方法を開発した。宇多野病院の結果と他の報告を加え集計すると、本邦では AChR 抗体陰性患者の 30.7% (27/115) が MuSK 抗体陽性である<sup>15)</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>16)</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>17)</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

何らかの環境要因も存在することが予想されている<sup>17)</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) でも女性の割合が多い<sup>15, 18)</sup>。Niks 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 (odd ratio 8.5) に関連が認められたと報告している<sup>19)</sup>。宇多野病院の症例で MuSK-MG では胸腺腫を合併している患者はおらず (0/23)、胸腺過形成 (6/23:26%) も比較的少なかった<sup>18)</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>17)</sup>。

#### MuSK 抗体陽性 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、まれに眼症状だけの症例も報告されている<sup>16)</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>20)</sup>。AChR-MGに比べてMuSK-MGは重症例が多い<sup>16)</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>21)</sup>。宇多野病院のMuSK-MG患者23症例の臨床像をまとめた(表1)<sup>18)</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、構音や嚥下障害などの球麻痺、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3つに分類している<sup>16)</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>16)</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を行ったほうがよい。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

**表1** 日本人MuSK抗体陽性重症筋無力症患者の臨床像 (Ohta K, et al., 2007.)

・ 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)	18:05
・ 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%)

**表2** MuSK-MG患者に対するRNS検査の陽性率 (Wife GI, et al.: Annls N.Y. academy, 2008. より改変)

	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)
・ Stickler et al.	20	4/13 (31)	3/4 (75)

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>16)</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、筋電図検査にて過剰反応を示す所見がみられる症例がある<sup>22)</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>23)</sup>。

### MuSK抗体陽性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り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>23)</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>15, 18, 23)</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>15, 18, 24)</sup>、クリーゼでは血液浄化療法の中では単純血漿交換(PE)あるいは二重膜濾過法(DFP)が有効だが、免疫吸着療法(IA)は抗体の吸着効率が悪く、勧められていない<sup>25)</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、症状が重い難治例で考慮すべき治療法と考える。臨床経過を追えた宇多野病院の6症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平行であった。しかし、ステロイド薬治療後も球症状が残存する症例もある<sup>18)</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>23)</sup>。胸腺摘出はこれまで宇多野病院の3症例のうち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>15, 18)</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の場合は、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勧められる。

Evoliらによると、70%(40/57)のMuSK-MGの患者でpyridostigmine(Mestinon<sup>®</sup>)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(筋束攣縮、有痛性筋攣縮)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>23)</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

**表3** MuSK-MG患者に対するSFEMG検査の陽性率  
(Wife GI, et al.: Annls N.Y. academy, 2008.より改変)

	患者数	総指伸筋(EDC)のSFEMG異常 male/female (%)
・ Stickler 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)

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みてもよいが、過敏症に十分注意する必要がある。特に球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、反応は全般的によかったという。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>26)</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>27)</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だけである(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。特に、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も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>17, 28)</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標識したラジオイムノアッセイで測定する。いっぽう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、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、両者で検出された低値の自己抗体の臨床的意義については今後も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エ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>22)</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まれである<sup>29)</sup>。しかしAChR-MGと診断されていても、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>17, 28)</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合わせて<sup>30)</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

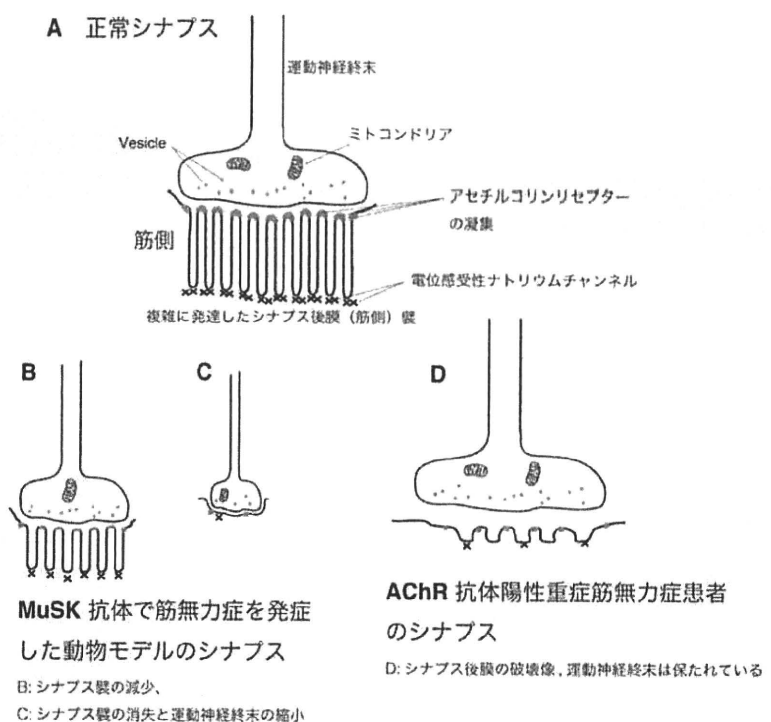
最初に述べたように、MuSK抗体がMGの原因となることが動物実験で明らかとなった。今後は、臨床像の機序を説明したうえで、適切な治療方法の確立を目的とした研究を展開する必要がある。しかもMuSK-MGの病像は多様で、従来の治療法に対して難治性であることから疾患動物モデルを使った研究はこれからも重要な鍵を握っている。

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IgG4が優位であることが明らかとなった<sup>18, 31)</sup>。対照的にAChR抗体は、補体活性化のあるIgG1およびIgG3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でも低量のIgG1を検出することができるとしているが、その臨床

的な意義は不明である<sup>17, 28)</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>30, 32)</sup>。AChR-MGの発症は(a)自己抗体と補体による神経筋シナプス後膜の破壊、(b)AChRの機能を直接阻害、(c)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>4, 5)</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(b)と(c)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4)。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の機能はそれが発現している筋側のシナプスだけでなく運動神経終末まで及び、シナプス全体の構造と機能を維持するために必要な蛋白であることがわかった(図5)。MuSKは筋と運動神経の間で相互作用するシグナルを調節する<sup>33)</sup>。運動神経終末から分泌されるagrinによりMuSKは活性化され、筋側のシナプスの機能と構造が維持される。またMuSKは筋側から運動神経終末へのシグナルを誘導することで運動神経終末の機能と構造を維持す

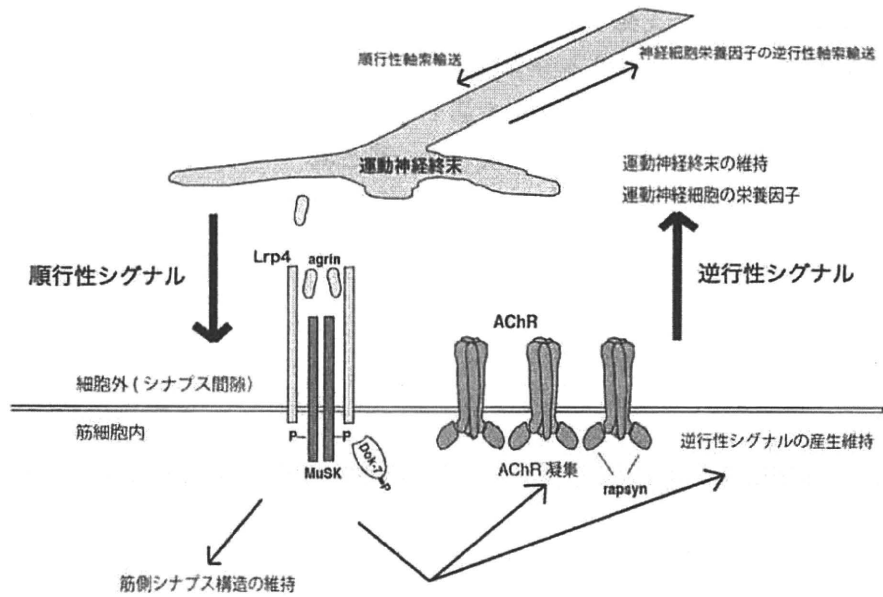
図4 MuSK抗体による発症メカニズム

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なうことができる(図4A)。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補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(図4B, 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(図4D)。



**図5 MuSKは筋と運動神経の相互作用を調節する**

運動神経終末からは agrin が順行性シグナルとして MuSK を刺激する。さらに MuSK は逆行性シグナルを誘導し運動神経終末へ伝える役割を果たす。



る。これまでラミニン、コラーゲン、FGFsなどにその機能があることが報告されている<sup>33)</sup>。さらに運動神経細胞栄養因子の働きにより運動神経細胞を維持している可能性がある。運動神経栄養因子の活性がある分泌性シグナル分子(例えばGDNFやHGFなど)が報告されているが、その作用は限定的に過ぎないので同定する必要がある。MuSK抗体はこれらの機能を抑制してMuSK-MGを発症させるため、AChR-MGとは臨床像が異なり筋萎縮に至る重症例が多いと考えられる。また、MuSKはアセチルコリンエステラーゼ(AChE)をシナプス膜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>13, 34)</sup>。

いて知るための有用なツールとなる。シナプスの可塑性を維持促進する薬物は、筋と運動神経の両方の機能を改善して高齢者のリハビリに利用できる可能性がある。また、シナプスの可塑性は筋と運動神経の維持能力を反映しており、その指標となる血中バイオマーカーは、サルコペニアの早期発見やリハビリの有効性判定に利用できるであろう。

**MGからサルコペニア研究への展開**

われわれはMuSK蛋白を補体欠損マウスに免疫して100%の確率でMGを発症するモデル動物を開発した。同調して1カ月で発症するため(Synchronized model)、病態を改善する薬物のスクリーニングが容易となり、有効な薬物を発見することができた(投稿準備中)。この疾患モデルは、MGだけでなく筋と運動神経の維持に必要な基本メカニズムとサルコペニアの主要な原因につ

**おわりに**

われわれは、神経筋シナプスを介した運動神経と筋の相互維持作用による維持システムを知るために分子、細胞、動物レベルのイメージング技術を使った研究方法の開発を行っている。マウスなどの疾患動物モデルとシビレイの電気器官(神経筋シナプスが巨大化した組織)を使った基盤研究の成果を、ヒト対象としたサルコペニアと筋萎縮性神経筋疾患を対象とした医療へ展開したいと考えている。完全に萎縮した筋の回復は現在も不可能であり、医療現場ではイノベーションが強く求められている。そして、急速に展開する幹細胞・iPS細胞技術を用いた移植医療に期待がよせられている。しかし、萎縮した筋の再建には細胞補充療法だけでなくシナプスを介した筋・神経維持システムの理解に基づく再構築が必要である。筋は

運動神経の従属的な支配下にあるのではなく、むしろ筋が運動神経を維持する分子機構があるからだ。シナプスの研究から運動神経や筋を対象とした新概念に基づく研究分野へと発展させ、筋と運動神経を含む運動器の健康維持に関わる新しい医

療の開発に貢献したい。本研究は、神戸薬科大学：太田光熙教授、国立病院機構宇多野病院：太田潔江研究員、小西哲郎院長らとの共同研究で行った。

MuSK抗体は宇多野病院に依頼すれば無償で測定を行うことができる。

文献

- 1) Ezaki T, Oki S, Matsuda Y, Desaki J: Age changes of neuromuscular junctions in the extensor digitorum longus muscle of spontaneous thymoma BUF/Mna rats. A scanning and transmission electron microscopic study. *Virchows Arch* 2000; 437: 388-395.
- 2) Wong HL, Breen EC, Pfeiffer RM, Aissani B, Martinson JJ, Margolick JB, et al: Cytokine signaling pathway polymorphisms and AIDS-related non-Hodgkin lymphoma risk in the multicenter AIDS cohort study. *AIDS* 2010 Mar 17.
- 3) Aarli JA: Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 238-243.
- 4) Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ: Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843-2854.
- 5) Vincent A, Lang B, Kleopa KA: Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron* 2006; 52: 123-138.
- 6) Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368.
- 7) Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, Jie C, et al: Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 2006; 116: 1016-1024.
- 8) Jha S, Xu K, Maruta T, Oshima M, Mosier DR, Atassi MZ, et al: Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol* 2006; 175: 107-117.
- 9) Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, Phillips WD: Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 2008; 63: 782-789.
- 10) DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, et al: The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996; 85: 501-512.
- 11) Shigemoto K: Myasthenia gravis induced by autoantibodies against MuSK. *Acta Myol* 2007; 26: 185-191.
- 12) Shigemoto K, Kubo S, Jie C, Hato N, Abe Y, Ueda N, et al: Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 93-98.
- 13) Shigemoto K, Kubo S, Mori S, Yamada S, Miyazaki T, Akiyoshi T, et al: The Immunopathogenesis of Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis induced by Autoantibodies Against Muscle-specific kinase (MuSK EAMG). In *Myasthenia Gravis Disease Mechanisms and Immune Intervention*. P Christadoss, editor. Deer Park, NY 11729: Linus Publications, Inc. 2009, 305-326.
- 14) Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, Radziejewski C, Bruno J, Ryan TE, et al: Agrin acts via a MuSK receptor complex. *Cell* 1996; 85: 513-523.
- 15) 太田潔江, 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: 333-339.
- 16) Wolfe GI, Oh SJ: Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 71-75.
- 17) Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, Jacob S, Viegas S, Shiraishi H, et al: Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 84-92.
- 18) Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, Maruyama N, Konishi T, Ohta M: Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1029-1034.
- 19) Niks EH, Kuks JB, Roep BO, Haasnoot GW, Verduijn W, Ballieux BE, et al: Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006; 66: 1772-1774.
- 20) Bau V, Hanisch F, Hain B, Zierz S: Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 81-83.
- 21) 本村政勝, 福田卓, 吉村俊朗, 辻畑光宏: 新知見Overview: MuSKとDok-7. *日本臨床* 2008; 66: 1140-1148.
- 22) Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV: Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 2006; 34: 111-115.
- 23) Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, et al: Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 76-83.
- 24) 川口直樹, 高橋宏和, 根本有子, 服部孝道: 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の治療. *神経内科* 2006; 65: 360-363.
- 25) 小西哲郎: 血液浄化療法. *日本臨床* 2008; 66: 1165-1171.
- 26) Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Abe Y, Ueda N, et al: MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology* 2004; 62: 2132-2133.
- 27) Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Abe Y, Ueda N, et al: MuSK Ab described in seropositive MG sera found to be Ab to alkaline phosphatase. *Neurology* 2005; 65: 1988.
- 28) Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al: IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131: 1940-1952.
- 29) Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gallardo E, Juarez C, Martinez-Domeno A, et al: Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 405-410.
- 30) 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: 353-359.
- 31) McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al: Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; 55: 580-584.
- 32) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, et al: Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005; 57: 289-293.
- 33) Wu H, Xiong WC, Mei L: To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. *Development* 2010; 137: 1017-1033.
- 34) Cartaud A, Strohlic L, Guerra M, Blanchard B, Lambergeon M, Krejci E, et al: MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *J Cell Biol* 2004; 165: 505-515.

# III-11

## 虚弱高齢者の転倒予防を目的とした運動プログラム

はじめに

転倒予防をめざす運動プログラムは、対象者の条件によって多岐にわたると考えられる。本書でははじめに「虚弱高齢者の転倒予防を目的とした運動プログラム」を、そして「健常者の転倒予防を目的とした運動プログラム」と「転倒予防を企図した太極拳のすすめ」について述べる。

### 1. なぜ転倒が問題なのか

転倒とは自分の意志からではなく、地面または地面より低い場所に、膝や手などが接触することと定義され、その研究は1940年代にイギリスを中心に欧州ではじまった。高齢者の生活機能の自

立や生活の質（QoL）を阻害する要因である転倒の発生は、わが国では1年間で約10～20%であり、そのうちの約10%が骨折にいたる<sup>1)</sup>。高齢者の大腿骨頸部骨折の原因は80%以上が転倒であり<sup>2)</sup>、機能回復には長期間の入院治療が必要となるため、身体機能の低下が加速される。その結果、歩行困難や杖歩行を余儀なくされ、活動範囲が一段と制限される。幸い骨折にまではいたらなくても、転倒を経験することにより移動の自信感を失う転倒後症候群が生ずることもある（図1）。転倒恐怖感のために活動が制限されると筋力の低下が加速され、生活機能障害の引き金となる。

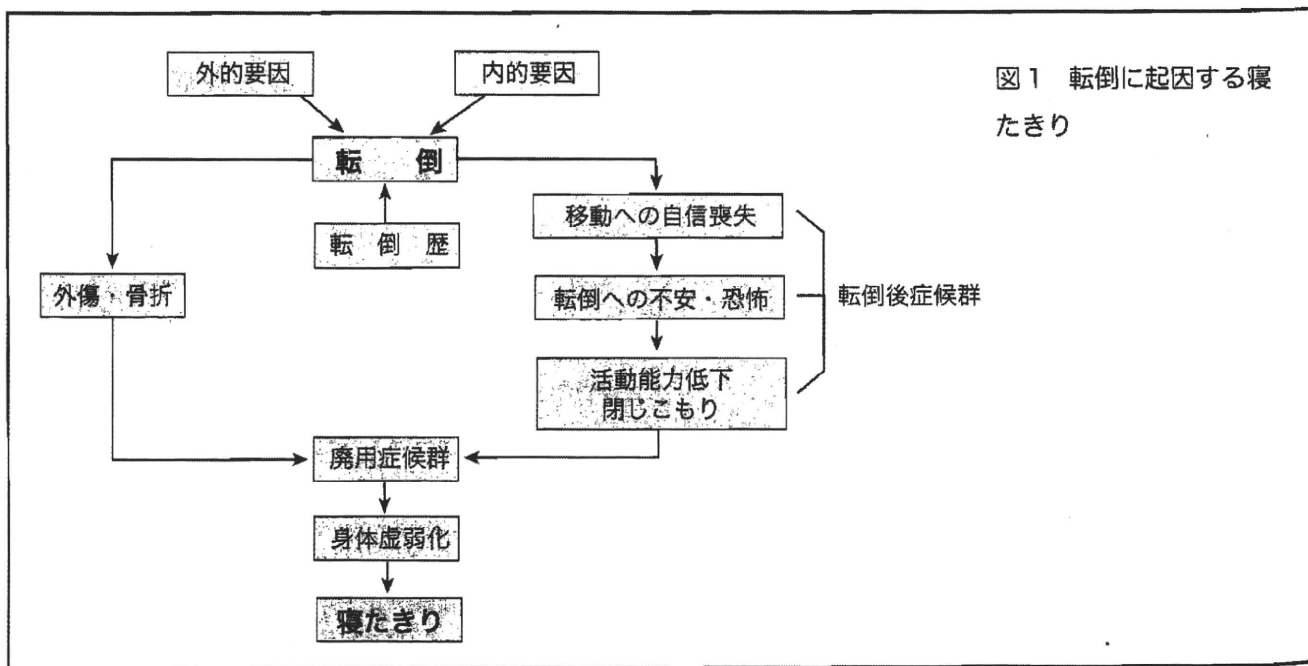


図1 転倒に起因する寝たきり