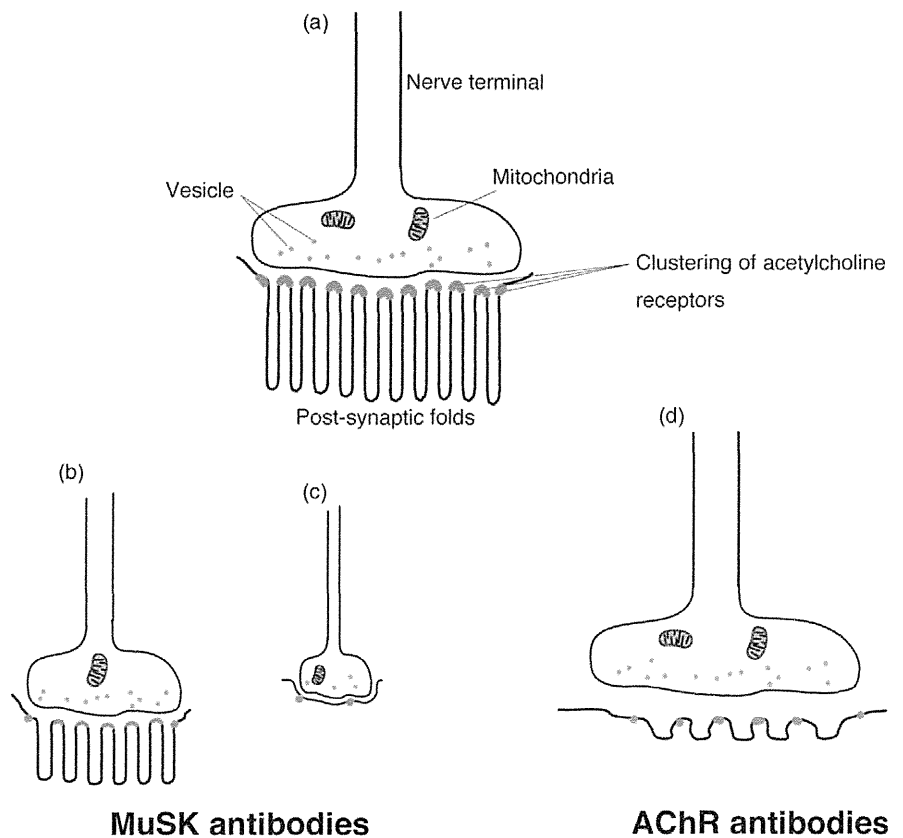


Figure 6 Reduction of the size and density of acetylcholine receptors (AChR) clusters at the neuromuscular junctions (NMJ) in paretic rabbits. (a) Cross-sections from the soleus muscles of two paretic (M1 and M2) and three normal rabbits (N1, N2, and N3) were stained with 10 nM rhodamine-conjugated BTX. Bright crescents of bound BTX, indicative of endplate AChR, were smaller and less intense in the paretic rabbits' muscle fibers than in those of the normal rabbits. Arrows indicate the small angular fibers in M2 soleus muscles (L, left; R, right; bar, 50 μm). (b) Images of ten AChR clusters at NMJ in the right and ten in the left soleus muscles of the paretic and normal rabbits were randomly recorded by a digital imaging camera. Quantification of the area and intensity of AChR clustering in the unprocessed images were measured using NIH Image software. Bars indicate means ± SD. ***,##*P* < 0.01 versus normal rabbits. *J. Clin. Invest.* 2006; **116**: 1016–1024. Copyright 2009 The American Society for Clinical Investigation.

experimentally by passive transfer of MuSK antibodies from MG patients into animal hosts. However, the injection of a large amount of human MuSK antibodies into mice can barely induce EAMG.³⁶ The mecha-

nisms used by these antibodies include multiple events during which MuSK functions stall in their process of regulating synapse formation and maintenance.³⁷ MuSK antibodies against compound antigenic

Figure 7 Schematic appearance of neuromuscular junctions (NMJ) observed in normal humans and myasthenia gravis (MG) patients. (a) Normal NMJ. Acetylcholine receptors (AChR) are concentrated at the peaks of abundant and well-preserved, highly complex convoluted junctional folds. (b,c) NMJ observed in experimental animals that model MG was induced by muscle-specific kinase (MuSK) antibodies and in patients with the congenital myasthenic syndrome from MuSK or Dok-7 mutations. Small NMJ in both pre- and post-synaptic structures. (b) Attenuation of AChR and reduced complexity of synaptic folds at post-synaptic membranes without widened synaptic spaces. (c) Disappearance of post-synaptic folds with preserved synaptic space. (d) NMJ in MG patients with AChR antibodies. The myasthenic junction has a reduced number of AChR, simplified synaptic folds and a widened synaptic space with a normal nerve terminal.



determinants in the extracellular domain might 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, might be relevant here. These diverse possibilities reflect the complexity of clinical features seen in such patients ranging from typical MG throughout its many variants.

Aging and NMJ

How can we extend the studies of MG to understand sarcopenia? The structural changes of NMJ in aged rats have suggested that active remodeling mechanisms at the synapse between nerve and muscle might play crucial roles in the progression of sarcopenia (Fig. 8).³⁸ Our studies of MG with MuSK antibodies showed that the structure of NMJ is not statically maintained; rather, the nerve-to muscle and muscle-to-nerve signals stimulate dynamic assembly and disassembly of NMJ's molecular complexes. A steady flow of molecular complexes at NMJ sustains both the structures and

functions of the motor system, including motoneurons and muscles. However, we do not completely understand the molecular mechanisms, although our animal models of MG showed clearly that muscle-to-nerve signal transduction requires the maintenance of NMJ.³⁷ We think that studying MG caused by the failure of NMJ maintenance will facilitate further progress in resolving the molecular basis of muscle atrophy. Additional areas of relevance are the many physical conditions, including aging, injury, cancer or AIDS, in which muscles shrink or atrophy. 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.

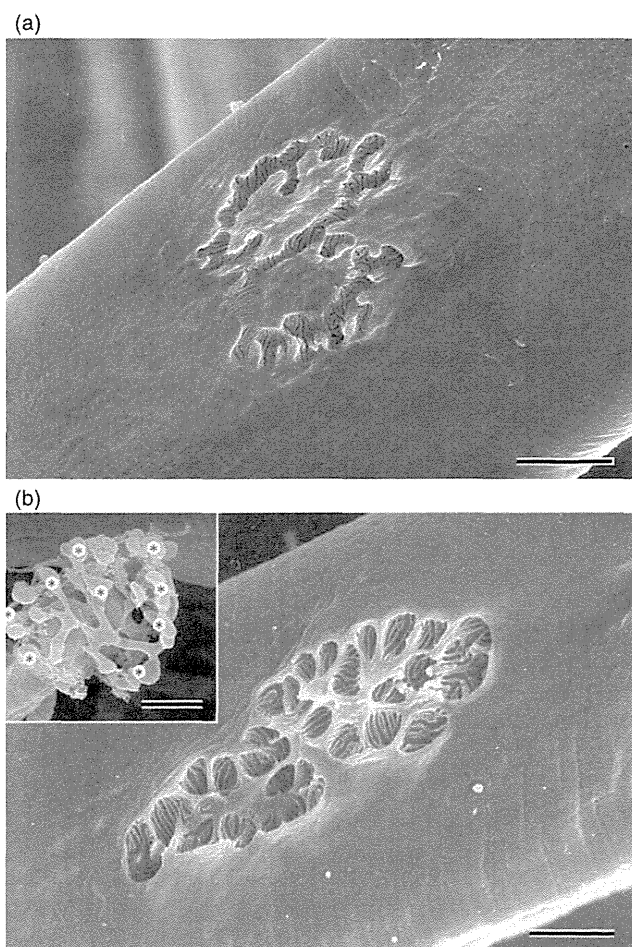


Figure 8 Scanning electron micrographs of neuromuscular junctions (NMJ) in extensor digitorum longus muscles of young and aged subjects. (a) In a 4-month-old rat, convoluted and winding synaptic gutters with numerous slit-like junctional folds. (b) In a 22-month-old rat, a number of cup-like depressions with slit-like junctional folds link together. A nerve ending, which faces toward the muscle apparatus, consists of numerous small protrusions of the terminal axons that might represent individual depressions (magnification, $\times 3000$; bar, $5\ \mu\text{m}$). Reprinted from Desaki *et al. Virchows Arch.* 2000; **437**: 388–395. Copyright 2009 with permission from Springer.

Conflicts of interest

None.

References

- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2843–2854.
- Vincent A, Lang B, Kleopa KA. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron* 2006; **52**: 123–138.
- Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; **180**: 871–872.
- 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.
- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973; **182**: 293–295.
- Engel AG, Sahashi K, Lamber EH, Howard FM. *The Ultrastructural Localization of the Acetylcholine Receptor, Immunoglobulin G and the Third and Ninth Complement Components at the Motor End-Plate and Their Implications for the Pathogenesis of Myasthenia Gravis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979.
- Katirji B. *Electrodiagnosis of Neuromuscular Junction Disorders*. New Jersey: Humana Press Inc., 2003.
- Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 99–106.
- Evoli A, Tonali PA, Padua L *et al.* Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalised seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; **126**: 2304–2311.
- Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; **60**: 1978–1980.
- Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Vincent A. Low frequency of MuSK antibody in generalised seronegative myasthenia gravis among Chinese. *Neurology* 2004; **62**: 2131–2132.
- Ohta K, Shigemoto K, Kubo S *et al.* MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology* 2004; **62**: 2132–2133.
- 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.
- 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.
- Wolfe GI, Oh SJ. Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1132**: 71–75.
- 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.
- Strochlic L, Cartaud A, Cartaud J. The synaptic muscle-specific kinase (MuSK) complex: new partners, new functions. *Bioessays* 2005; **27**: 1129–1135.
- Kummer TT, Misgeld T, Sanes JR. Assembly of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction: paradigm lost. *Curr Opin Neurobiol* 2006; **16**: 74–82.
- Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN *et al.* Agrin acts via a MuSK receptor complex. *Cell* 1996; **85**: 513–523.
- Kim N, Stiegler AL, Cameron TO *et al.* Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008; **135**: 334–342.
- Zhang B, Luo S, Wang Q, Suzuki T, Xiong WC, Mei L. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron* 2008; **60**: 285–297.
- Kong XC, Barzaghi P, Ruegg MA. Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference. *EMBO Rep* 2004; **5**: 183–188.
- Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N *et al.* Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1016–1024.

神経筋接合部の異常と筋萎縮

A neuromuscular junction disorder and muscle atrophy

*¹ 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
*² 東京大学医学部老年病学

重本和宏*¹, 森 秀一*¹, 久保幸穂*¹,
山田 茂*¹, 秋好沢論*^{1,2}, 宮崎 剛*¹

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

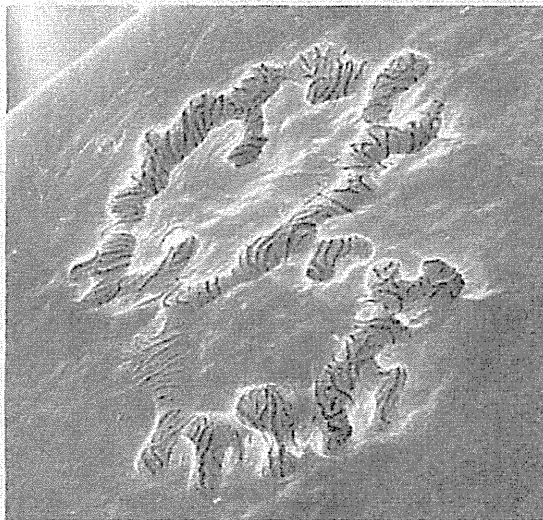
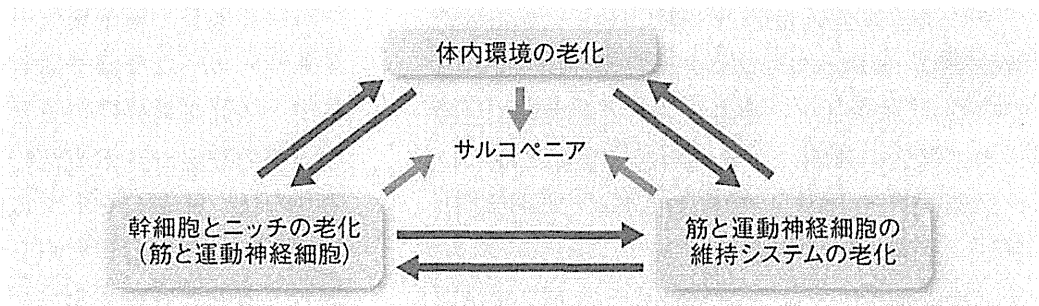
に注目する必要がある。これまで、加齢による筋の老化促進の要因として筋と運動神経細胞を取り巻く体内環境全体(栄養、ホルモン、炎症や筋分化因子の変化、酸化ストレスとミトコンドリア機能)の老化による変化、幹細胞(サテライト細胞)とそれを維持する微少環境(ニッチ)の老化など、さまざまな取り組みが行われている。

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によって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

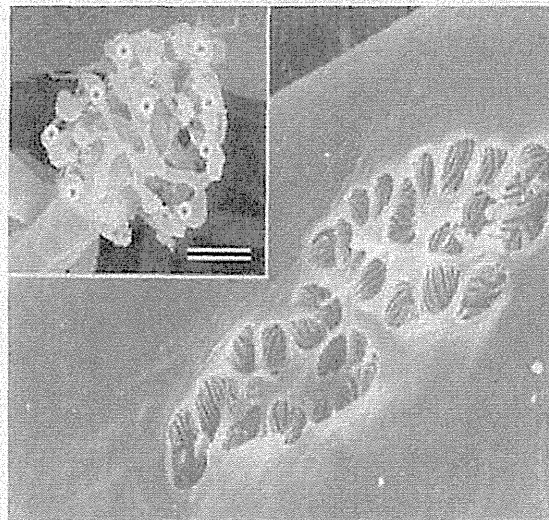
運動神経の両方が保持されている。この筋と運動神経の相互作用を阻害する原因が、運動機能システムのいずれかの場所で発生すると筋萎縮が誘導される。実際に私たちは、原因不明の重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の発症メカニズムを明らかにする過程で、神経筋接合部(シナプス)筋側のシナプス襞先端部に、神経伝達機能を行うアセチルコリン受容体(AChR)と凝集して発現しているMuSK蛋白(muscle-specific kinase: 受容体型レセプター型タイロシンキナーゼ)が、運動神経終末と筋側の相互作用に重要な役割を果たす分子であることを明らかにした。では、老化したシナプスは実際どの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¹⁾。

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²⁾、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³⁾。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

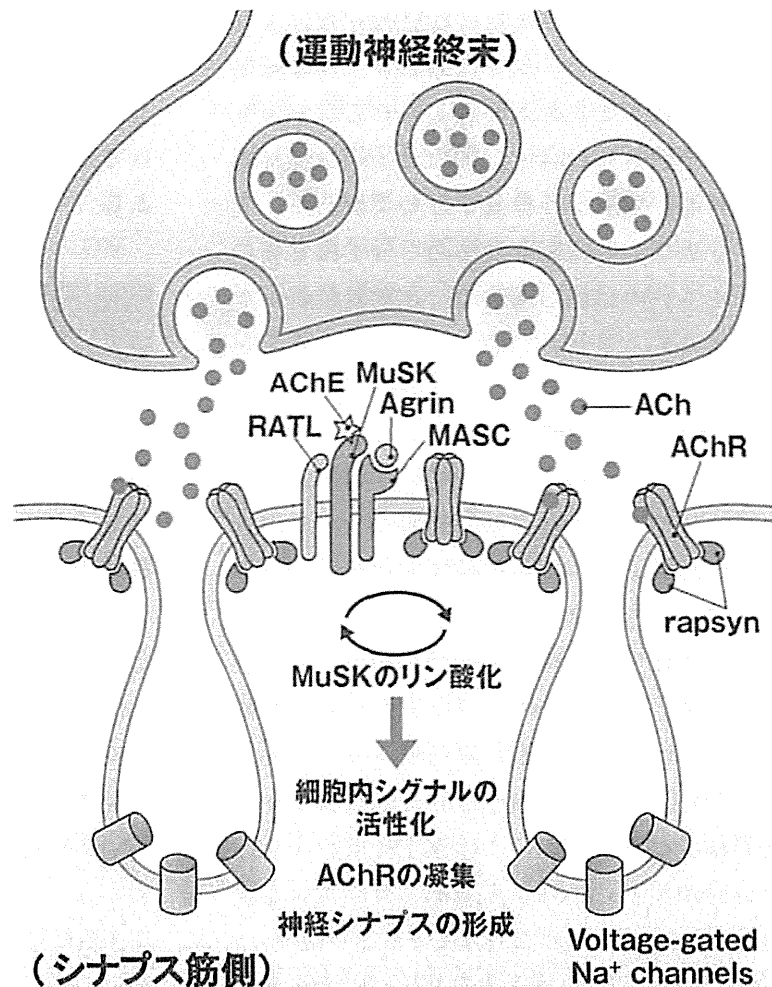
30年前のAChR抗体の発見以来、自己抗体が不明の10~20%の全身型MG患者も血漿交換で症状が改善されることや、患者抗体をマウスの腹腔に投与すると筋電図に変化が検出できることから、未知の抗原に対する自己抗体でMGが発症することが予想された^{4,5)}。しかし、その抗原については約30年間まったく手がかりがつかめなかった。2001年Hochらは、全身型AChR抗体陰性MG患者の70%でMuSK抗体が陽性になることを報告し⁶⁾、その他のグループも同様にMuSK抗体が陽性となる患者群が存在することを確認した^{4,5)}。2006年、筆者らはウサギを使った動物実験によりMuSK抗体でMGが発症することを最初に報告した⁷⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。「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¹⁰⁾。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^{7,11~13)}。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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¹⁷⁾。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^{15, 18)}。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¹⁹⁾。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¹⁸⁾。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¹⁷⁾。

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¹⁶⁾。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²⁰⁾。AChR-MGに比べてMuSK-MGは重症例が多い¹⁶⁾。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²¹⁾。宇多野病院のMuSK-MG患者23症例の臨床像をまとめた(表1)¹⁸⁾。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¹⁶⁾。
 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)¹⁶⁾。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)¹⁶⁾。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²²⁾。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²³⁾。

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²³⁾。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^{15, 18, 23)}。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^{15, 18, 24)}、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²⁵⁾。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¹⁸⁾。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いばかりでなく、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²³⁾。胸腺摘出はこれまで宇多野病院の3症例のうちで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^{15, 18)}。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[®])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²³⁾。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²⁶⁾。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²⁷⁾。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^{17, 28)}。通常、MuSK抗体は可溶性のMuSK細胞体ドメイン蛋白を¹²⁵I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²²⁾。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²⁹⁾。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^{17, 28)}。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³⁰⁾、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^{18, 31)}。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^{17, 28)}。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^{30, 32)}。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^{4, 5)}。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³³⁾。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嚢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の機能を阻害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、シナプス後膜の嚢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)。

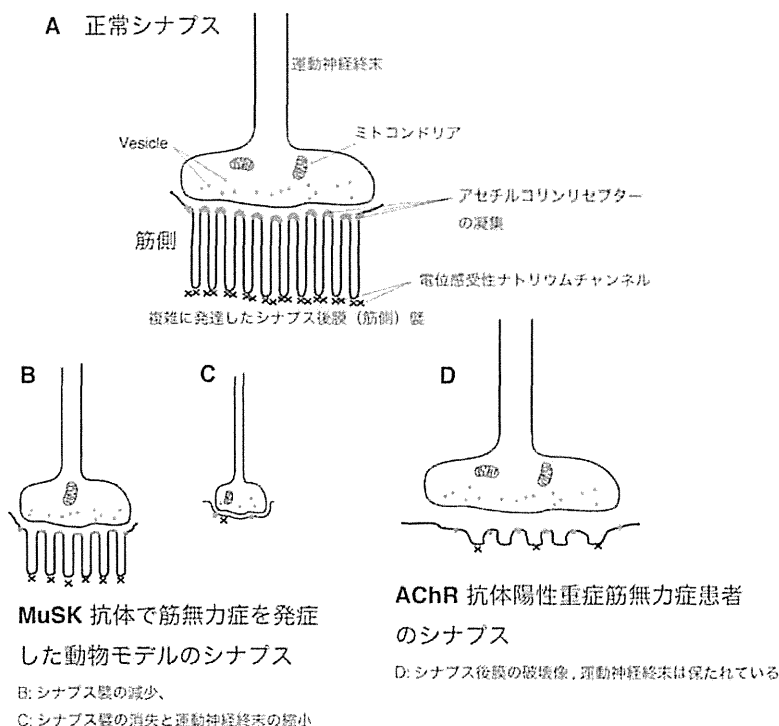
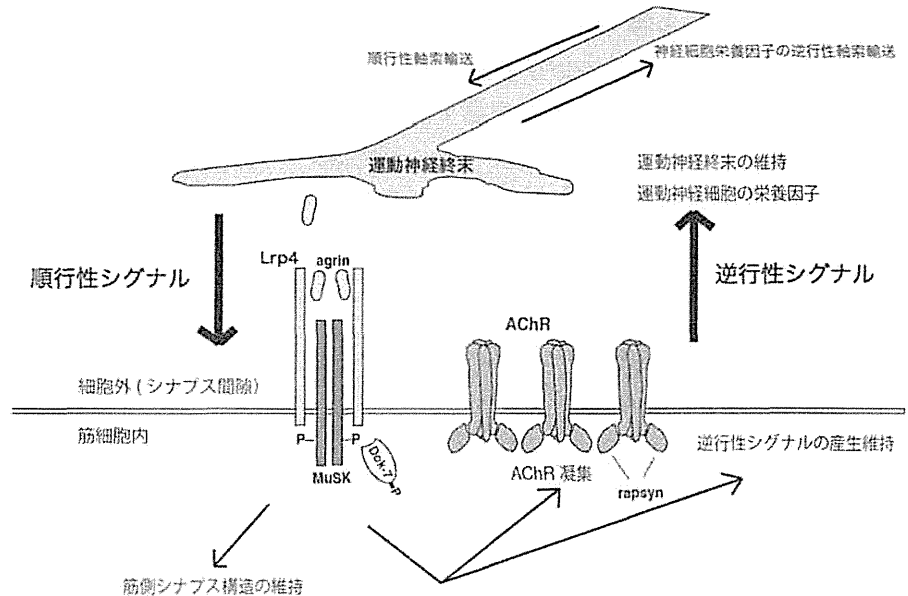


図5 MuSKは筋と運動神経の相互作用を調節する

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³³⁾。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^{13, 34)}。

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* 2006; 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, Strochlic 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.

- 24 Akaaboune M, Grady RM, Turney S, Sanes JR, Lichtman JW. Neurotransmitter receptor dynamics studied in vivo by reversible photo-unbinding of fluorescent ligands. *Neuron* 2002; **34**: 865–876.
- 25 Lindstrom J. Is “seronegative” MG explained by autoantibodies to MuSK? *Neurology* 2004; **62**: 1920–1921.
- 26 Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T *et al.* Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005; **57**: 289–293.
- 27 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**: 107–117.
- 28 Shigemoto K, Sachiho K, Chen J *et al.* Experimentally induced myasthenia gravis with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1132**: 93–98.
- 29 DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM *et al.* The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996; **85**: 501–512.
- 30 Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol* 2001; **64**: 393–429.
- 31 Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A *et al.* MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2004; **13**: 3229–3240.
- 32 Okada K, Inoue A, Okada M *et al.* The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006; **312**: 1802–1805.
- 33 Beeson D, Higuchi O, Palace J *et al.* Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 2006; **313**: 1975–1978.
- 34 Palace J, Lashley D, Newsom-Davis J *et al.* Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain* 2007; **130**: 1507–1515.
- 35 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**: 2061–2076.
- 36 Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 2008; **63**: 782–789.
- 37 Shigemoto K. Myasthenia gravis induced by autoantibodies against MuSK. *Acta Myol* 2007; **26**: 185–191.
- 38 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.

1. 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

重本 和宏

要約 サルコペニア(加齢性筋肉減少症)は高齢者のADL(activity of daily living)とQOL(quality of life)を損なう主要な原因である。サルコペニアの早期発見、運動機能障害者に対するリハビリの効果を判定を可能にする、客観的かつ有効なバイオマーカーが介護予防対策に必要である。加齢による筋の老化促進の要因は、体内環境全体の変化、幹細胞(サテライト細胞)の老化、筋と運動神経細胞の相互作用維持システムの老化の三種類に分類することができる。それらのメカニズムに関する新しい知見をもとに、サルコペニアに対して真に有効なバイオマーカーが開発されるかもしれない。

Key words: サルコペニア, バイオマーカー, 炎症性サイトカイン, 神経筋シナプス

(日老医誌 2011; 48: 42-43)

サルコペニアの特徴は加齢による筋肉量低下と筋力低下だが、実際に臨床や介護現場で有効に役立てることができる定義と診断基準のいずれについても確立されていない。サルコペニアは遺伝因子と環境要因に加えて、エピジェネティックの変化など多様な老化促進因子が長時間重なっておきるため、その病態とメカニズムを解明することが困難である。サルコペニアは多様な原因により筋萎縮へ収束する病態の集合群であり、まだ単一概念として捉えているだけかもしれない。明らかな原因疾患(悪性腫瘍、重篤な感染症、脳血管障害、認知症)による筋肉喪失(cachexia)とサルコペニアの違いの明確な定義はないが、cachexiaのケースで基礎疾患が改善された後のリハビリによる回復力の違いは、サルコペニアの成因と関連する可能性がある。

サルコペニアの診断には画像診断とバイオマーカーが有望である。CTやMRIなどの画像診断は被検者の負担は少ないが、例えば加齢による筋の質的变化を早期の段階から検出する方法はまだ確立されていない。バイオマーカーは検診や疫学調査など検体数が多くてもスクリーニング調査が可能であるため、二重エネルギーX線吸収法(dual energy X-ray absorption)やCTによる筋量測定、運動機能テストと組み合わせて種々のバイオマーカーを使った疫学調査がまだ多くはないがこれまで

も報告されている。バイオマーカーの変動とサルコペニアとの直接の因果関係は必ずしも明確でなくとも、統計的に相関が有意であれば疫学研究に利用することができる。しかし、実際に臨床や介護現場で有用な指標となるためには、早期発見と予防に対する有効性を検討する必要がある。今後、サルコペニアのメカニズムに関する知見が深まれば、早期発見やリハビリの効果判定に対して真に有効な画期的なバイオマーカーが開発されるかもしれない¹⁾。

加齢による筋の老化促進の要因は以下の三種類に分類できると考える(図1)。体内環境全体の変化(免疫・炎症、ホルモン、代謝・栄養状態)、そして幹細胞(サテライト細胞)とそれを維持する微小環境(ニッチ)の老化、さらに筋と運動神経細胞(中枢神経)の相互作用による維持システムの老化である。これらの原因が互いに影響しあうことでサルコペニアが進行すると考えている。加齢に伴い変化する体内環境の一つとして、老化現象として慢性炎症状態が顕在化する可能性が提案されている²⁾。最近では、筋からも炎症性サイトカインを分泌することが明らかにされている³⁾。炎症性サイトカインは脂肪細胞からも分泌されるが、サルコペニアでは筋萎縮にともない筋肉内の脂肪組織も増大することが指摘されている(sarcopenic obesity)。血中のIL-6、TNF- α がサルコペニアによる筋量および筋力低下と相関があるという報告がある⁴⁾。

我々は、運動神経線維と筋のつなぎ目である神経筋シナプスを介した筋と運動神経の相互作用システムとサル

Biomarkers for sarcopenia

Kazuhiro Shigemoto: 東京都健康長寿医療センター研究所(東京都老人総合研究所)老年病研究チーム

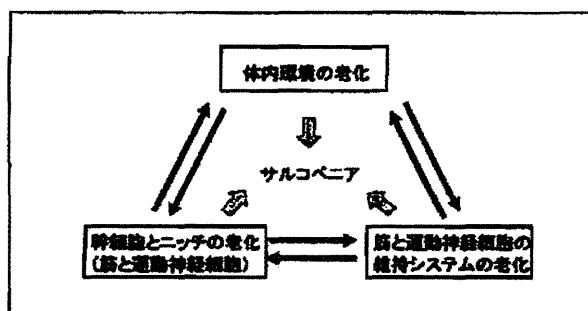


図1 サルコペニアのメカニズム
環境要因、遺伝因子、エピジェネティックの変化で誘発される3種類の経路

コペニアとの関連に注目して研究をおこなっている。もともと健常筋には萎縮へと向かうカスケードが常在している。若い健常人であっても骨折などで筋活動が停止すると、2週間以内で急速に筋萎縮に至る。適切な運動習慣により、運動神経線維と筋のつなぎ目である神経筋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⁴⁷⁾。老化に伴う何らかの原因により、運動神経と筋の相互作用維持メカニズムが阻害されると筋萎縮が誘導されると考えている。このメカニズムを解明することで、サルコペニアの原因解明、診断と予防法の開発ができるかもしれない。

まとめ

筋萎縮に至る前段階で運動能力の可塑性（回復力）を科学的な根拠に基づく方法（バイオマーカー）で定量化することができれば、介護現場においても様々な場面で

有効に活用できるであろう。また、サルコペニアを早期に発見することができれば、進行を抑制するための適切な運動処方の開発とその有効性を検討することが可能となる。

文 献

- 1) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-763.
- 2) Handschin C, Spiegelman BM: The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463-469.
- 3) Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT: Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 20405-20410.
- 4) Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al: Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M326-332.
- 5) Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al: Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 1183-1189.
- 6) 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*. Christadoss P (ed), Linus Publications, Deer Park, NY 11729, 2009, p305-326.
- 7) 重本和宏: サルコペニア診断のためのバイオマーカー。サルコペニアの基礎と臨床。真興交易医書出版部、東京、2010 (印刷中)。

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¹⁾。高齢者の大腿骨頸部骨折の原因は80%以上が転倒であり²⁾、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。

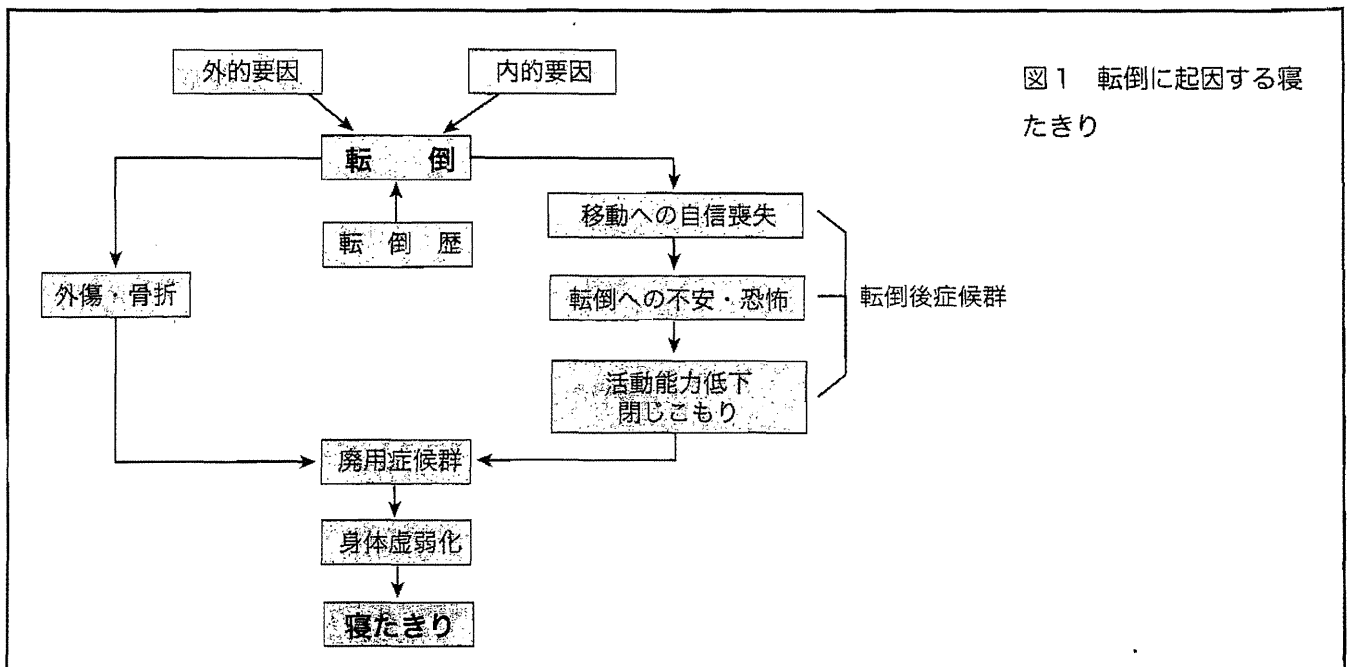


図1 転倒に起因する寝たきり

2. 転倒の危険因子

転倒の原因はさまざまに複雑である。それは、転倒には老化や老年病、さらには物的環境など多種多様の危険因子が相互に関連しているからである。転倒の危険因子は大きく、身体的要因を主とする内的要因と生活環境要因を主とする外的要因、そして転倒の既往に分けられる。

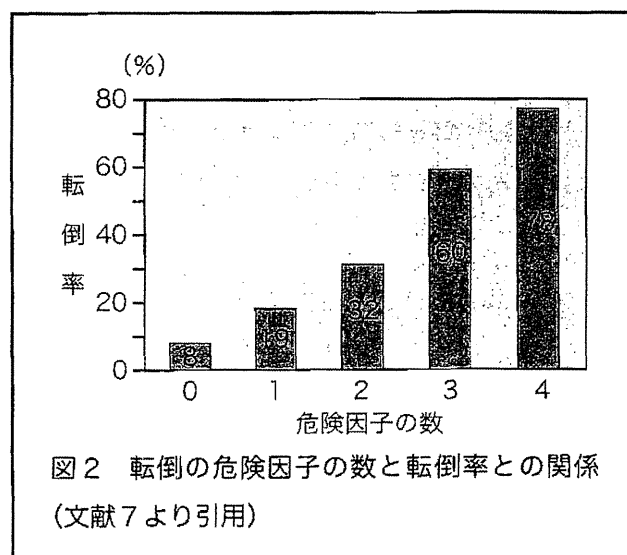
転倒の危険因子を総合的にまとめた先行研究(表1)によれば、転倒の相対的な危険度(RR)は筋力の低下(RR = 4.4)、転倒歴(RR = 3.0)、歩行障害(RR = 2.9)、バランス障害(RR = 2.9)が高く、他に視力障害、関節炎、ADL障害、認知機能障害、年齢80歳以上と関連する³⁾。これらの危険因子は、改善不可能な要因、改善に時間を要する要因、改善の可能性が高い要因に分類できる。

3. 転倒ハイリスク者の身体機能の特徴

転倒発生率について5年間追跡調査した鈴木らの報告⁴⁾によれば、歩行速度が遅い群(26.3%)は速い群(11.4%)に比べて複数回の転倒発生率が高いことから、歩行機能の重要性を唱えている。金ら⁵⁾は、東京都老人医療センター「転倒外来」を受診した外来患者の転倒の実態とその意識および身体機能の特徴について調査し、対象者の70.7%が過去1年の間に転倒の経験があることを報告している。さらに、2回以上の複数回の転倒をした人は55.2%であり、転倒恐怖感のために外出など日常の活動が制限される人は、制限されない人よりも歩行速度が遅く、バランス能力が悪く、筋力が弱いとの特徴を指摘している。また、高齢者の寝たきりの原因の1つとして知られている大腿骨頸部骨折の危険因子は、横に転ぶこと(OR = 3.9)、低い骨密度(OR = 1.8)、歩行障

表1 先行研究で検討されている転倒の危険因子

危険因子	相対的危険度 (RR)
筋力の低下	4.4
転倒歴	3.0
歩行障害	2.9
バランス障害	2.9
補助器具の使用	2.6
視力障害	2.5
関節炎	2.4
ADL障害	2.3
うつ病	2.2
認知機能障害	1.8
年齢80歳以上	1.7



害(OR = 6.4)である⁶⁾と指摘され、側面バランス能力の改善が重要であることが示唆される。

4. 転倒を予防するための対策および重点対象者

転倒は転倒関連危険因子の数と深く関連し、転倒率は危険因子の数に比例してほぼ直線的に増加することをTinettiらは報告している(図2)⁷⁾。

表2 転倒予防プログラムの対象者の選定基準

<p>1. 重点対象者</p> <p>(1) 過去1年間で転んだ経験がある人</p> <p>(2) 転ぶことを怖く感じる人</p> <p>(3) 転ぶことが怖くて外出を抑える人</p> <p>(4) 介護保険で要支援と認定された人</p> <p>(5) 介護保険申請をしたが自立と判定された人</p> <p>2. 対象者のグループ分け</p> <p>(1) 体力・健康水準が高いグループ</p> <p>(2) 体力・健康水準が低いグループ</p> <p>(3) 体力・健康水準が低く、かつ痛み（腰・膝など）をもつグループ</p>

転倒関連危険因子を1つ減らすことで、転倒の頻度や転倒後遺症に大きな効果をもたらす。転倒を予防するためには、多くの内的要因のうちの可変的要因および外的要因に当てはまる因子を改善する方法しかない。

転倒予防プログラムは転倒の危険性の高い人を対象の中心とするが、そのプログラムを適用する際の対象者の選定基準を表2に示す。

5. 転倒予防プログラム —運動プログラムを中心に—

転倒率の減少を目的とした介入プログラムには、運動中心プログラム、教育中心プログラム、環境改善プログラム、ヒッププロテクターなどの装具を用いる方法など多岐にわたる。本項では、運動中心プログラムに焦点をあてて紹介する。運動を中心とする介入プログラムは、在宅高齢者を対象とする介入と施設入所者を対象とする介入に分けられる。

1) 運動中心プログラムの実際

高齢者の転倒予防に有用な方法について調べたアメリカのYale大学のFICSIT研究成果によれば⁹⁾、筋力強化運動と環境整備が最も有効である

ことが示唆されている。過去の研究を総合すると、①介入成果が得られない例^{9) 10)}、②身体機能の改善には有効であるが転倒率の低下には効果が得られない例^{11) ~ 13)}、③転倒率の低下や転倒恐怖感の改善効果を得た例^{14) ~ 17)}などさまざまである。このことから、運動プログラムを適用する際には対象者の個々の特性を詳細に把握し、対象者特有の危険因子の改善をめざす指導が必要である。プログラムの目的は、転倒予防に対する意識を高めること、転倒予防に有効な筋力強化、バランス能力の向上、歩行機能の改善を図ることなどである。

2) 運動種目

推奨される運動としては、柔軟性や筋力、筋持久力の強化運動、バランスや歩行機能の改善をめざす運動である。筋力強化運動としては自重負荷体操、バンド運動、ダンベル運動、ボール運動、マシン運動などがあり、バランス機能を高めるためには片足立ち、セミタンデムスタンス、タンデムスタンス、タンデム歩行、バランスパットを使用した訓練、ボール運動、太極拳など、また歩行機能を向上するためには、横歩き、重心移動歩行、正しい歩行指導が必要である。

3) 指導形式

①集団監視型指導

i) 在宅高齢者を対象とした介入










先行研究における高齢者の運動介入プログラムを総括してみると、指導頻度は週3回、観察期間は6ヵ月～1年あるいは2年が多い。プログラムの主な内容は、転倒の内的要因とされる筋力、バランス、持久力、歩行などの身体機能の改善を目的としたものが多い。

ii) 施設入所者を対象としたプログラム

施設入所者を対象とした介入プログラムを総合的にまとめると、指導期間は3～4ヵ月間、指導

転倒予防体操実践記録カード（1回目）

1. 実施者：氏名 _____ 年齢： _____ (歳)
2. 日頃の運動習慣を身につけましょう。
3. 各動作はゆっくりおこなひましょう。
4. 体操の目安：1項目について5～10回反復，1日2～3セット。できれば毎日おこなひましょう。

番号	月日	基本体操						足の筋力アップ			運動時間	特記事項
												
1												
2												
3												
4												

*記録方法：実施したら ○、実施しなかったら ×、運動時間は1日の運動量（例：20分×2回=40分）

*特記事項：転倒や骨折、腰痛や膝の痛みなどの突然の出来事

月 日 (曜日) 第2回目の転倒予防体操教室開催日！

図3 転倒予防体操実践記録カード

方法は理学療法士らによる1対1あるいは集団指導，1回あたりの指導時間は30～45分間，頻度は週3回，プログラムの内容は柔軟体操，筋力，バランス，移動能力の改善をめざす多様なプログラム，追跡期間は1～3年間である。慢性障害を有する虚弱な長期施設入所者に転倒予防を目的とする運動プログラムを適用しても介入効果が得られる期待は低いことから，個人個人の障害の種類や程度を考慮した介入プログラムを提供することが望ましい。

②家庭用運動プログラム

地域高齢者の転倒率と転倒によるけがを減らす方法として，家庭用介入プログラムに関する関心が高まり，数多くの研究成果が報告されている。主な内容をみると，漸増的な筋力強化，バランス能力，歩行能力の改善をめざすものが多くみられる。30分の運動ビデオテープを配布する方法，看護師や理学療法士らが運動プログラムを配布する方法などが採択されており，これらに基づいた

運動を週3回以上，各回30分間程度おこなうように指導している。指導期間は3～12ヵ月に設定されている。

③監視型指導と家庭用運動プログラムの併用

われわれは，高齢者の転倒予防をめざす介入プログラムの内容として，バランス能力の改善，筋力強化，歩行機能の改善に有効な要素を中心に構成している。転倒ハイリスク虚弱高齢者の指導（運動・生活）に取り組むときには，監視型の集中指導よりも，自己管理型の指導形式をとり，日頃の運動習慣を身につけさせ，活動的な生活習慣へと改善させることが大切であると考えている。モチベーションを高めるために，家庭でおこなった運動量を「転倒予防体操実践記録カード」（図3）に記録し，次回の教室参加時に持参するよう指導している¹⁸⁾。