

白石 裕一 論文内容の要旨

主 論 文

Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis

(抗 MuSK 抗体重症筋無力症における臨床像と神経筋接合部病理)

白石裕一, 本村政勝, 吉村俊朗, 福留隆泰, 福田 卓,
中尾洋子, 辻畑光宏, Angela Vincent, 江口勝美

Annals of Neurology.2005 Feb;57(2):289-293

長崎大学大学院医学研究科内科系専攻
(指導教授: 江口 勝美教授)

緒 言

重症筋無力症(myasthenia gravis:MG)は, 神経筋接合部の後シナプス膜に局在するアセチルコリン受容体(acetylcholine receptor:AChR)に対する自己抗体のため, 神経筋接合部の刺激伝導が障害される自己免疫性受容体病である. 抗AChR抗体の作用機序としては, 主に補体介在性後シナプス膜破壊の機序が考察されている. 臨床的には, 骨格筋が運動によって疲労しやすく, 休息後は軽快するのが特徴である. また, 胸腺腫や過形成など胸腺異常を合併することより, 胸腺はMGの発症機序において重要な臓器であると考えられている. 一方, MG患者の約20%では, 血清抗AChR抗体が検出されず, seronegative MGと分類され, その病態機序の解明が進められてきた. 2001年,Hochらは, 運動終板に存在する筋特異的チロシンキナーゼ(muscle-specific tyrosine kinase: MuSK)蛋白に対する抗体測定を行い, 全身型seronegative MG患者の70%で抗MuSK抗体が検出されたと報告した. 我々は, 本邦の抗MuSK抗体陽性MG患者の臨床像, および神経筋接合部病理について検討を行った.

対象と方法

全身型seronegative MG 30例を対象とした. 男性9例, 女性21例, 病型(MGFA分類)では, II型:13例, III型:8例, IV型:3例, V型:6例であった.

抗MuSK抗体測定はrecombinant rat MuSKを¹²⁵Iで標識し, 患者血清を加え, 免疫沈殿法にてその放射活性を測定した. 抗体価はnmol/lで表現した.

抗MuSK抗体陽性MG患者の臨床像について検討を行った.

上腕二頭筋より神経筋接合部生検を行い、ペルオキシダーゼで標識した α -bungarotoxin, C3染色, および電子顕微鏡による形態観察を行った。
ペルオキシダーゼで標識した α -bungarotoxin染色で運動終板のAChR量をNIH imageを用いて半定量し,その減少の有無を検討した。対象として,眼筋型MG20例,全身型MG37例(抗MuSK抗体は陰性),コントロールと比較した。

結 果

全身型 seronegative MG30 例中 10 例 (33%) で抗 MuSK 抗体が陽性となった。抗体価は 1.5 ~ 15.1nmol/l であった。

全て女性,年齢は22歳から60歳(平均41.7歳)。MGFA分類では, IIB: 2例, IIIB: 1例, IVB: 2例, VB: 5例,眼症状,頸部筋力低下,球麻痺,呼吸筋麻痺が主症状で,10例中5例がクリーゼを合併した。胸腺腫の合併はみられなかった。

ペルオキシダーゼで標識した α -bungarotoxin 染色で染色性の低下は認められず, C3 染色では 8 例中 6 例で免疫複合体の沈着が認められなかった(図 1)。

電子顕微鏡による形態観察では,抗 AChR 抗体陽性 MG と比較し,明らかな形態変化はみられなかった(図 2)。

抗 AChR 抗体陽性 MG では症状に比例して, AChR 量は低下していた。一方,抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者では,コントロールと比較して AChR 量は減少していなかった(図 3)。

考 察

筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK) は分子量110kDの膜貫通型の蛋白で,筋膜上に位置しAChR受容体蛋白と隣接している。その機能は agrinと共にAChRのclusteringを制御し,運動終板の形成・発達に関わっていると推察されている。このMuSK蛋白に対する自己抗体がMG患者の一部に存在し,その病態を引き起こす可能性が高いことが判明した。ただし,抗MuSK抗体が,どのような機序でMG症状を引き起こしているかは現時点では不明である。

抗 MuSK 抗体は,全身型 Seronegative MG30 例中 10 例 (33%) で陽性となり, Hochらの報告と比較すると陽性率は低くなった。Hoch以降の報告では,陽性率は3.8% ~ 47.4%と違いがあり, Yehらはこの陽性率の違いは人種差によるものだと考察している。抗 MuSK 抗体陽性 MG の臨床的特徴としては,球麻痺や呼吸不全を合併し,クリーゼを来しやすいこと,胸腺腫を合併しないことが挙げられる。

我々は8例の抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者の上腕二頭筋より神経筋接合部生検を行い,運動終板の免疫学的・形態学的検討を行った。抗 AChR 抗体陽性 MG の上腕二頭筋,肋間筋の運動終板では,眼筋型,全身型ともに,補体介在性に後シナプス膜の破壊が認められ, AChR 量は減少する。一方,抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者では,運動終板 AChR 量は減少しておらず,8例中6例では免疫複合体の沈着を認めなかった。さらに電子顕微鏡での観察では後シナプス膜の形態学的変化は非常に軽微であった。

以上のことより,本疾患の病態機序は抗 AChR 抗体陽性 MG とは異なり,補体介在性後シナプス膜破壊の関与は少ないことが示唆された。