

# (栞田智子) 論文内容の要旨

## 主 論 文

Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis

アセチルコリン受容体主要免疫原性領域抗体と  
重症筋無力症における重症度との関係

栞田智子、本村政勝、檜沢公明、長根百合子、中田るか  
徳田昌紘、福田卓、吉村俊朗、辻畑光宏、川上純

(Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry : published)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻  
(主任指導教員：川上 純 教授)

※主任指導教員が不在の場合は、教室主任代理を記入すること。

## 緒 言

重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は、神経筋接合部に生じる免疫反応のため、シナプスの伝達障害が生じ、筋の易疲労性が生じる疾患である。MG患者の80-85%にはシナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体(Acetylcholine receptor: AChR)に対する自己抗体が検出され、シナプス後膜の炎症性破壊が生じる。抗AChR抗体はMGに対して高い疾患特異性をもち、診断に有用な抗体である。また、個々の患者における抗体価の推移は、各々の病勢や治療効果を反映して変動することが知られている。しかし患者個体間においては、抗体価は臨床症状の特徴や重症度を反映しないと考えられている。AChR抗体価が病勢を反映しない要因として、細胞内領域をターゲットとした抗体であるなど、生体内で免疫反応を起こさない抗体が含まれているためと考えられる。そこで、種々のモノクローナル抗体を用いた実験によって、AChRの立体構造で免疫反応を惹起しうるエピトープの検索がなされ、主要免疫原性領域(main immunogenic region: MIR)といった概念が提唱された。実験的自家免疫性重症筋無力症(EAMG)を引き起こすモノクローナル抗体(monoclonal antibody 35: mAb35)は、AChR  $\alpha$ サブユニットの外側端に結合することが明らかになっており、この部位がMIRと考えられている。また、mAb35をラットに静注することで、その神経筋接合部に補体介在性の破壊を引き起こすことが確認されている。

われわれはmAb35を用いてMG患者血清における阻害抗体を測定し(以下MIR抗体)、その抗体価と臨床症状について検討した。

## 対象と方法

MG患者102例(眼筋型23例、全身型79例)、疾患コントロールとして同じ神経筋接合部疾患である抗MuSK抗体陽性患者24例、抗P/Q型Voltage gated Calcium channel(VGCC)抗体陽性Lambert-Eaton myasthenic syndrome(LEMS)患者24例、そして正常者70例について抗体価を検討した。

従来の結合抗体とともにMIR抗体価を測定し、後向きコホート研究を行った。MIR抗体の測定方法は、 $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ Bungarotoxin-AChRを抗原として、mAb35と患者血清を競合阻害させ、免疫沈降法で測定した。得られた抗体価を、性や年齢、Myasthenia Gravis Foundation of America(MGFA)分類、Quantitative

MG Score (QMG スコア)、胸腺腫合併の有無など種々の臨床的特徴との関連性について、MIR 抗体価と結合抗体価を比較し、二変量解析を用いて検討した。対象検体は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の規定に従って同意が得られたものを用いた。

## 結 果

23 例中 11 例の眼筋型 (47.8%) と 79 例中 66 例の全身型 (91.7%) が MIR 抗体陽性であった。基準値は正常コントロール 70 例の mean+3SD、すなわち 16.8% とした。疾患コントロールはすべて陰性であった。全身型 MG における MIR 抗体価 ( $47.9 \pm 19.2\%$ ) は眼筋型 ( $16.4 \pm 8.4\%$ ) に比べて有意に高値であった。二変量解析では、従来の結合抗体と比較して MIR 抗体は、MGFA 分類 ( $p < 0.0001$ )、QMG スコア ( $p = 0.008$ )、球症状の有無 ( $p < 0.0001$ ) と強い相関がみられ、一方、眼筋型 ( $p < 0.0001$ ) と強い負の相関がみられた。

## 考 察

これまで種々の MIR に対する検討がなされてきた。Tzartos らは、MIR が  $\alpha$  サブユニットの外側端に存在することを示し、Unwin らは電子顕微鏡を用いて、mAb35 が  $\alpha$  サブユニットの外側端に結合することを形態学的に証明した。近年では、その MIR の部位が更に詳細に解明されている。しかし、MIR 抗体の臨床的意義についての検討は不十分であり、臨床応用には至っていない。今回の結果では、AChR 抗体と比較して MIR 抗体は、MGFA 分類、QMG スコア、球症状の有無、眼筋型かどうかといった臨床像と強い関連があることが示された。