

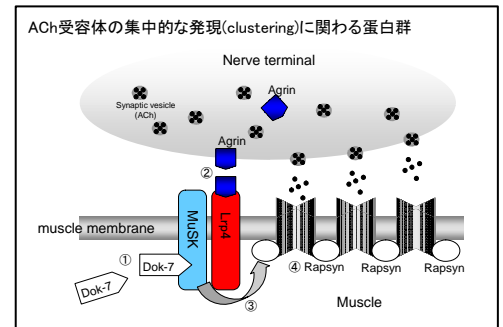
本村政勝先生 テーマ抄読会

「抗 MuSK 抗体は本当に重症筋無力症の病原性を持っているのか？」

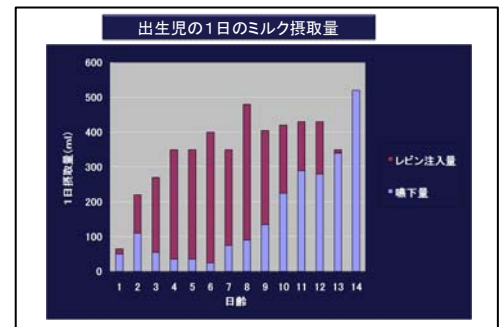
本日使用した論文は、Erik H, Muscle Nerve. 2010 [Epub], J Clin Neuromuscul Dis. 2009 (2):69-71, Neuromuscul Disord. 2008 (6):443-6, Neurology. 2008 (14):1215-6, J Clin Invest 2006 (116):1016-24, Journal of Neuroimmunology 2006 (175):107-117, Ann Neurol. 2008 (63): 782-789, Cole RN J Physiol. 2010 Jul 5. [Epub]

重症筋無力症(MG)には、抗アセチルコリンレセプター(AChR)抗体陽性と、抗筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK)抗体陽性があり、抗 AChR 抗体陽性の場合、IgG1 主体で補体介在性の破壊を伴うことが特徴ですが、抗 MuSK 抗体の病原性について、多方面から検討がなされています。

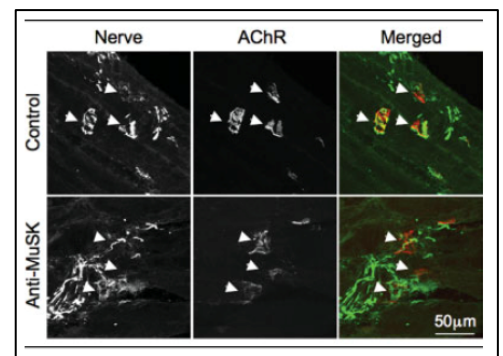
今回は、本村先生に最新の情報を紹介いただきました。MuSK は、右図に示すように、Dok7 と結合し、Lrp4 という膜貫通蛋白と 2 量体を形成することで、神経終末からの Agrin を受け取り、signal を AChR に伝達することで、受容体の clustering に関連していると考えられています。抗 MuSK 抗体陽性 MG では、筋板の破壊を伴わないことが特徴で、神経筋接合部の電子生理的研究の結果、興味あることに、筋肉側の異常だけでなく、神経終末側のシナプス前アセチルコリン放出などの異常が見つかりました。pre-と post-シナプスの異常の組合せにより、組織学的には、部分的に除神経様病変と若干の変性など、抗 MuSK 抗体が筋肉-神経接合部の安定性を減らしたことを示唆していました。



次に、MuSK 抗体の病原性の示す Evidence として、一過性新生児重症筋無力症の報告があります。欧米では重症例を含む 3 症例の報告があるようですが、本邦では、広島市立広島市民病院の 30 歳女性、抗 MuSK 抗体陽性 MG の新生児 MG が報告されています。母親は出産前後に血漿交換などを行うなど、重篤な MG 症状を呈していましたが、出生児も、一過性に抗 MuSK 抗体を認め生後 7 日目をピークに約 2 週間哺乳力の低下を認めました。これは、まさに母親から胎盤を通過して移行した抗 MuSK 抗体が、病原性を有していた事を証明しました。



最後に、動物実験モデルですが、これには MuSK 蛋白を免疫してウサギやマウスに、MG を誘導するモデルと、ヒト MuSK 抗体陽性 MG 患者血清の IgG をマウスに注射して MG を誘導する Passive transfer モデルの両者で、MG が誘導されたことを報告しています。抄読会でも話題になっていたように、Passive transfer モデルマウスの神経-筋接合部では、右図に示すように、神経終末と筋側の AChR の局在に若干のずれが生じており、ヒトの病理組織学的検討で示されたように、抗 MuSK 抗体は、AChR の clustering を阻害し、筋肉-神経接合部の安定性を減らします。それにより生じた、神経終末と筋肉のずれこそが、抗 MuSK 抗体陽性 MG の病態ではないかと考えられはじめています。



抗 MuSK 抗体の病原性については、今後ますます研究がすすんでいくのではないかと期待させられるお話でした。(文責 阿比留)