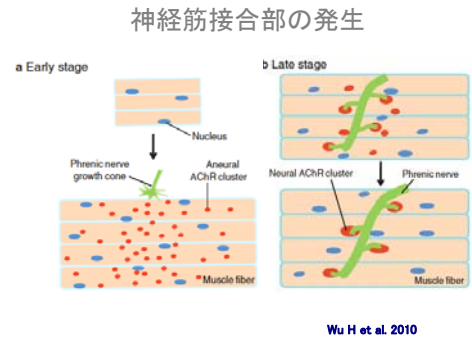


平成23年 7月22日 本村政勝先生のテーマ抄読会！  
 「MGに新しい主役登場か!？」

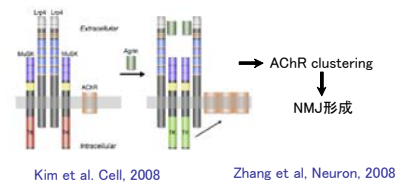
本日使用した論文は、Lindstrom JM, et al Neurology. 26:1054-1059 1976. Hoch Wet al Nature Med 7:365-368. 2001. Higuchi O et al Ann Neurol.69:418-22. 2011. Okada K et al. Science. 312:1802-1805, 2006. Beeson D Science. 313:1975-1978 2006. Shiraishi H, Ann Neurol. 57:289-293, 2005. Wu H,et al. Development. 137:1017-33 2010. Review

今回のテーマ抄読会は、本村政勝先生にMGの新しい標的、LDL 受容体関連蛋白4 (Lrp4)について解説いただきました。

神経筋接合部は、骨格筋のおよそ中央部に形成されます。その発生のメカニズムには、筋繊維に散らばった Ach 受容体 (AchR) が、神経末端接合部位に集まってくる、AchR-Cluster の形成が重要だと考えられています。AchR が集まり運動終板を形成します。神経末端から放出される、Ach は実は、この clustering を抑制する、negative signal の一つですが、AchR の発現、clustering 安定など positive signal に重要な分子が、agrin です。神経末端から放出された agrin が運動終板の膜貫通蛋白 MuSK を活性化し、positive signal を伝えることで、AchR が集合する神経筋接合部が形成されるわけです。



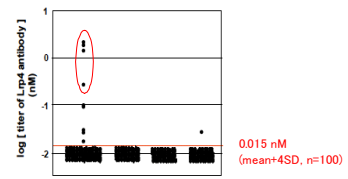
Lrp4はAgrinの受容体でMuSKと複合体を成している  
 Lrp4はLDL receptor family の一員で、その先端に細胞外リガンド(Agrin) 結合部位を有する。



しかし、神経末端から放出されるこの agrin の筋終板側の受容体は MuSK そのものではないということが明らかとなり、受容体が探索され、同定された分子が、本日の主役、LDL 受容体関連蛋白4 (Lrp4)です。Lrp4は、LDLレセプターfamily の一員で、Muskと複合体を形成しており、先端に agrin の結合部位を有しています。Agrin の結合により、MuSK の細胞内ドメインがリン酸化され、Rapsin がAchRを呼び寄せて clustering を形成しています。

MuSK 陽性のMGは、MG全体に5-10%といわれていますが、MuSKと複合体を形成し、MuSK 同様、細胞外ドメインを持つ、この Lrp4 分子に対する自己抗体が存在するのではと考えた樋口先生らと本村先生の共同研究により、抗 AchR 抗体陰性のMG患者 300 例中の 3%に Lrp4 抗体陽性患者を認めました。この Lrp4 抗体陽性血清は、用量依存的に Agrin とLrp4の結合を阻害し、MuSK抗体陽性患者の神経筋接合部位のに類似した病理像を呈していました。本村先生の予想では、MGは今後、AchR抗体陽性MGと、MuSK/Lrp4抗体陽性に大きく分類されることになるのではないかとのお話でした。

抗Lrp4抗体陽性重症筋無力症(Lrp4-MG)



抗AChR抗体陰性MG患者300例中9例(3%)がLrp4抗体陽性 (Higuchi et al. Ann Neurol. 2011)

本日のテーマ抄読会のスライドを本村先生に提供いただきました。興味のある方は、阿比留までメールを。

(文責 阿比留)