The approach of autoimmune diseases at the neuromuscular junction

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17289

金沢大学十全医学会雑誌　第117巻　第1号　14－17（2008）

【総説】

神経筋接合部自己免疫疾患の病態に迫る

The approach of autoimmune diseases at the neuromuscular junction

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻
脳病態医学講座　脳老化・神経病態学
岩　佐　和　夫

運動神経の末端は，骨格筋とシナプスを形成し，神経筋接合部と言われている．この神経筋接合部には，様々なイオンチャネルやシナプス小胞関連蛋白，接合部形成蛋白など数多くの蛋白の発現が認められる(図1)．これらの蛋白を標的とした自己免疫疾患が，神経筋接合部の自己免疫性疾患であり，重症筋無力症，ランバート・イートン (Lambert-Eaton) 筋無力症候群，アイザックス (Issacs) 症候群などが知られている．

神経筋接合部自己免疫性疾患における特徴としては，疾患特異的な標的抗原があり，それらに対する自己抗体を認めることにあり，さらに，一部の症例では傍腫瘍症候群として，背景に胸腺腫や小細胞性肺癌を合併していることが挙げられ，自己免疫性疾患としても，特異な病態があると考えられる．さらに，標的抗原は，特異性を持ちながら，一種類に限定されず，神経筋接合部関連蛋白の他，骨格筋構成蛋白や膜蛋白に対しても，自己抗体を認めることがあることが確認されつつある．

1．重症筋無力症

重症筋無力症は，神経筋接合部の後シナプス側に存在するニコチン性アセチルコリン受容体に対する自己抗体が産生され，眼瞼下垂や眼球運動障害，四肢筋力低下，易疲労性を呈する疾患である．重症筋無力症に関する記載は，1600年代に既に存在しており，1934年には抗コリンエステラーゼ剤を使

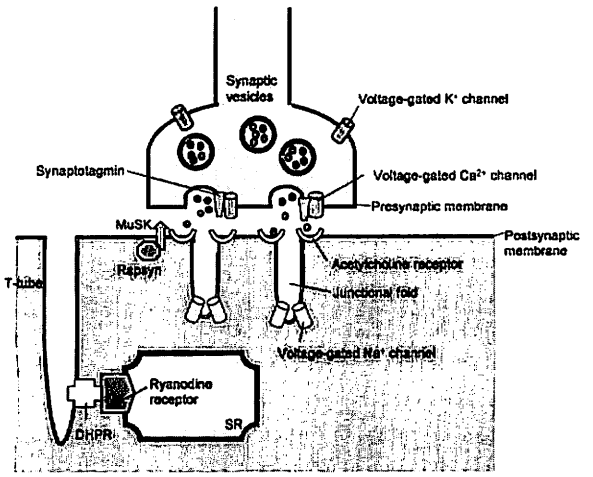

図1．神経接合部の模式図

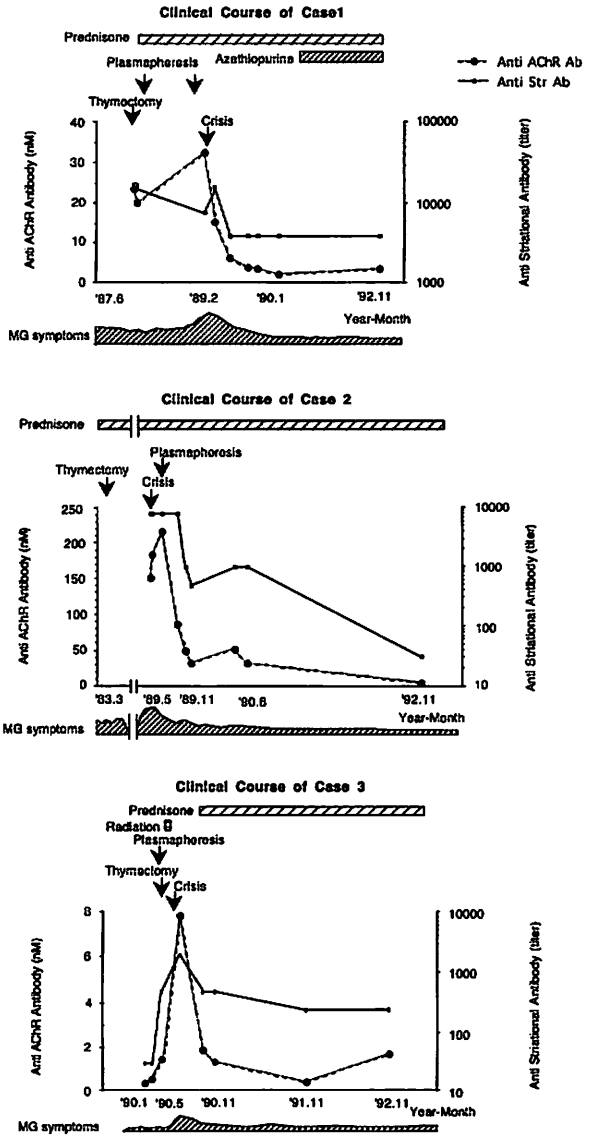

図2．抗アセチルコリン受容体抗体価および抗横紋筋抗体価と臨床症状との関係
個々の症例で経過をみると抗アセチルコリン受容体抗体 (Anti AChR Ab) および抗横紋筋抗体 (Anti Str Ab) の抗体価は，クリーゼ (crisis) 時には高値となり，症状の改善と共に抗体価は低下してくる．しかし，抗体価の絶対値は各症例で異なっており，抗体価が高値であることが，重症化の条件ではない．

用した治療が行われている．重症筋無力症における胸腺摘除術の有効性に関する報告は，1939年Blalockら[1]によって行われているが，胸腺との関連は，1800年代に既に気づかれていた．重症筋無力症が，自己免疫性疾患の一つであることは，1959-60年には証明されてきており，神経免疫の先端をいく研究は，この時から始まった[2]．

1—1) 自己抗体の種類

a) 抗アセチルコリン受容体抗体

重症筋無力症では，先に述べたとおり，神経筋接合部に存在するニコチン性アセチルコリン受容体に対する自己抗体が産生され，臨床症状を呈すると考えられている．症状の発症機序としては，補体介在性に神経接合部の破壊が起こること，抗体によりアセチルコリン受容体が架橋されエンドサイトーシスが誘導されることと，アセチルコリン結合部に対する抗体によりアセチルコリンの受容体への結合が阻害されることが挙げられる．抗アセチルコリン受容体抗体価と臨床症状との関連は，多数の症例を対象とすると認められないが，個々の症例では抗体価の推移は治療の指標になりうると考えられる (図2)．

b) 変性抗体の臨床的意義

抗アセチルコリン受容体抗体は，測定法により結合抗体，阻害抗体，変性抗体に分けることができる．変性抗体は，骨格筋由来の培養細胞を利用し測定する．培養細胞膜上に発現したアセチルコリン受容体と自己抗体を補体の介在を阻害した上で反応させると，アセチルコリン受容体は架橋され，エンドサイトーシスにより減少する．このアセチルコリン受容体の減少率を数値化したものが変性抗体価となる．

この変性抗体は，結合抗体の一部であり，実際の生体内では，すべての抗体がエンドサイトーシスを起こすことにより臨床症状を呈する事にはならず，補体の介在など症状発現には他の要因が主に関与している．しかし，変性抗体の測定法を工夫することにより，抗体の結合能・親和性を計算することが可能となる．実際の測定では変性抗体価は，結合抗体価と強い相関関係を認めるが (図3)，一部の症例の変性抗体価は，この相関からはずれることが示された (図4)．これらの相関から外れる症例の特徴は，比較的軽症で，全身に症状を呈さないタイプの重症筋無力症患者であることがわかった (図4)．一方，変性抗体価と結合抗体の抗体価とを乗することにより得られる因数は，重症度を示す因数となり，これが高い症例では経過中に重症化し，呼吸筋障害や球症状を急激に呈し，人工呼吸器を必要とする状態となるクリーゼを起こすことが多いことも示されてきた (図5)．つ

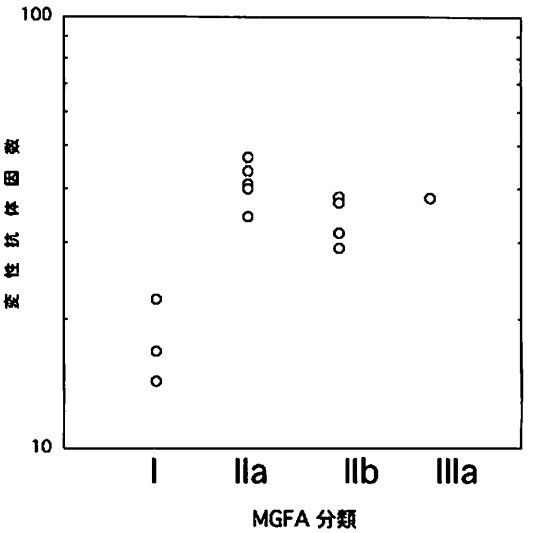

図4．変性抗体因数とMGFA分類との関連
MGFA分類は，重症筋無力症の重症度を分類したものである．Iは眼筋型，IIaは球症状＜全身症状の軽度全身型，IIbは球症状＞全身症状の軽度全身型，IIIaは球症状＜全身症状の中等度全身型を示す．変性抗体因数は，抗アセチルコリン受容体抗体の抗原への親和性を示している．この因数が低いままの症例は，全身型に移行せずに，眼筋型のみで経過している．

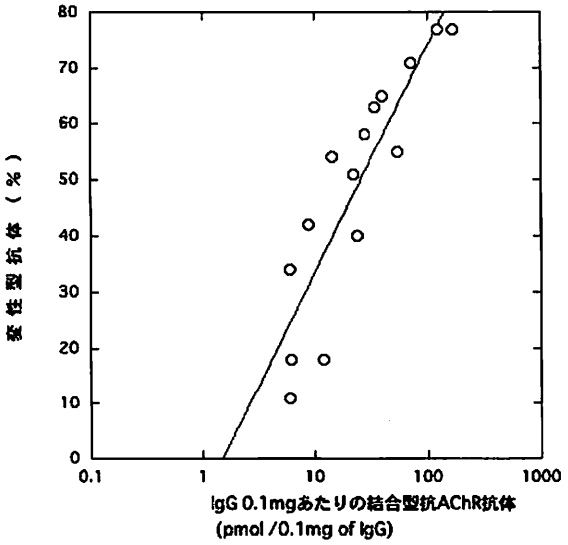

図3．抗アセチルコリン受容体変性型抗体価と結合型抗体との相関　(r^2=0.79, p<0.001)．

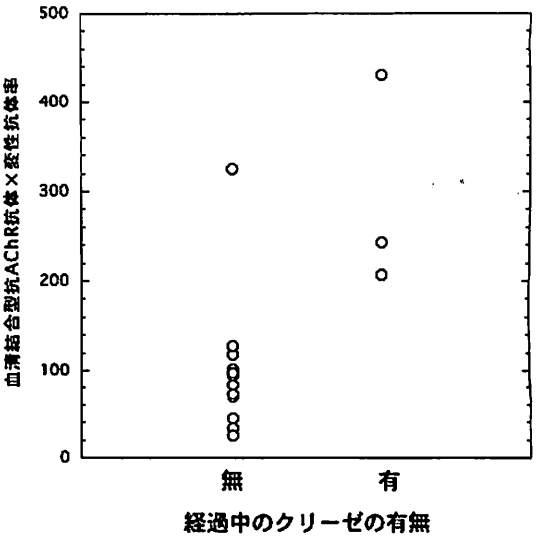

図5．血清結合型抗アセチルコリン受容体抗体と変性交代率を乗した価とクリーゼとの関連
血清結合型抗アセチルコリン受容体抗体と変性交代率を乗した価はクリーゼの予測因子となりうる可能性がある．

まり，重症筋無力症発症時の抗アセチルコリン受容体抗体の抗原に対する親和性を評価することにより，将来の重症化を予測することが可能であり，アセチルコリン受容体との親和性の高い抗体を多量に有する症例では，重症化を予防するために血漿交換や大量免疫グロブリン療法などを取り入れながら，胸腺摘除術や免疫抑制療法を行う必要性があると言える．

c) 抗横紋筋抗体

重症筋無力症では，抗アセチルコリン受容体抗体の他に，骨格筋に対する抗横紋筋抗体が存在することが知られていた．ミオシン，トロポミオシンなどに対する抗体が同定されたが，機能的な抗体ではなく，2次的な自己抗体として，その後長い間，注目されることはなかった．しかし，抗横紋筋抗体について，検索を進めると，非常に高分子蛋白に対する抗体が存在することが判明し，同定を進めた結果，チチンやリアノジン受容体に対する抗体が存在することが明らかになった (図6)[3]．これらの抗体は，胸腺腫や高齢発症の重症筋無力症で見られることが示され，若年者でこれらの抗体を認める際には胸腺腫の検索が必要と考えられるようになった．さらに，リアノジン受容体は，筋収縮連関 (EC coupling) の際に働くカルシウム誘導性カルシウムチャネルであり，細胞内の滑面小胞体膜上に存在する蛋白ではあるが，重症筋無力症では病態に関与することも考えられている[4]．近年，重症筋無力症の治療に使用されるようになったタクロリムスは，免疫抑制作用により効果を発現するが，これらの免疫抑制効果が現れる以前の使用早期に，症状が著明に改善することがあり，このリアノジン受容体に対する抗体の有無がこれらの改善と関連している可能性も考えられている．

d) 抗MuSK抗体

重症筋無力症の10-20%は，抗アセチルコリン受容体抗体が陰性の，いわゆる抗体陰性重症筋無力症とされている．この抗体陰性の重症筋無力症の30-70%に抗MuSK (muscle-specific tyrosine kinase) 抗体が存在することが示され[5]，重症筋無力症の理解が深まると共に，神経筋接合部の維持や機能についての理解も深まることになった．一方，重症筋無力症について不明な点はまだ多く存在しており，これらを解明するための研究が今後も必要である．

e) 抗サイトカイン抗体

重症筋無力症のうち，胸腺腫を伴う症例では，抗IFN-α抗体や抗IL-12抗体の存在が知られている[6]．これらの抗体と発症機序や臨床症状との関連については，まだ明らかになっていない点が多いが，今後の研究によってその理解は深められると考えられる．さらに，胸腺腫をともなった症例では，IL-12などのサイトカインの産生も亢進していることが明らかになっている[6]．

1—2) 胸腺

重症筋無力症では，他の自己免疫性疾患と異なり，胸腺異常を認めることが多いことがわかっており，胸腺過形成や胸腺腫合併と重症筋無力症との関連が以前から研究されてきている．胸腺過形成は，高齢者ではその頻度が減少し，胸腺腫は中高年以降に，頻度が多くなる．抗横紋筋抗体などは，胸腺腫や高齢者で多く認めることより，重症筋無力症発症のメカニズムが若年発症例や胸腺過形成例，胸腺腫合併例では異なっている可能性も示唆される．

1—3) 発症の高齢化

日本では高齢化社会を迎え，疾患の高齢化も見られるようになったと考えられる．重症筋無力症も例外ではなく，高齢発症の症例が散見されるようになった．金沢大学神経内科で治療を行った症例について調査したところ，この10年間の症例とそれ以前の症例とでは，統計学的にも明らかに高齢化を示していた (図7)．石川県内の高齢化の推移と比較したところ，重症筋無力症の発症の高齢化は，人口の高齢化よりも進んでおり，食生活や環境変化などにより，免疫学的な背景やホルモンバランスの変化がこのような疾患の高齢をもたらしているのでないかと推察している．

1—4) 何がわかれば利益がもたらされるか (今後の課題)

a) 疾患の活動性の目安

重症筋無力症は，抗体が病態に関与する疾患ではあるが，その活動性を左右する背景には，樹状細胞やB細胞，T細胞，reg T細胞，NKT細胞，補体およびその他の免疫抑制因子などが関与していると考えられる．抗体価が高値であるにもかかわらず，全く臨床症状を認めない症例もあり，免疫抑制因子やCD46，CD55，CD59などによる補体制御も注目される．

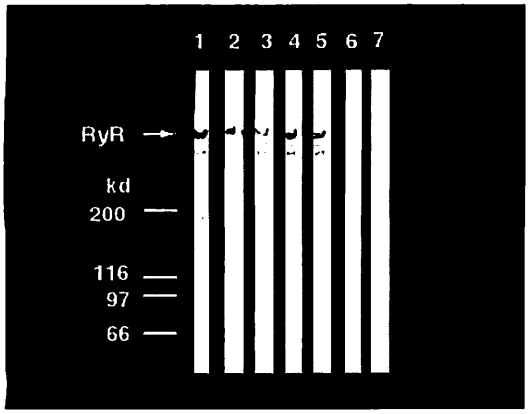

図6．重症筋無力症における抗リアノジン受容体抗体
レーン1　抗リアノジン受容体モノクローナル抗体，レーン2　抗リアノジン受容体抗体ポリクローナル抗体，レーン3,4,5　重症筋無力症患者血清　レーン6,7　正常者血清

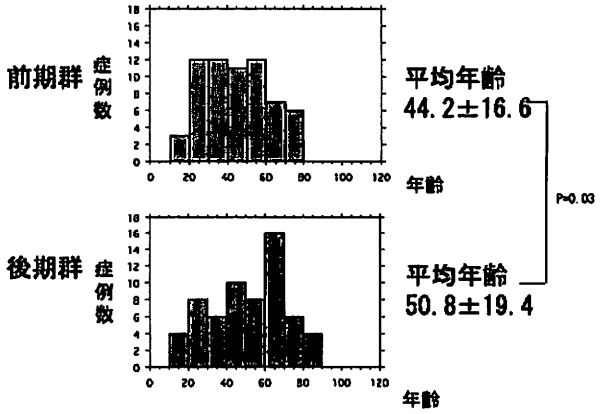

図7．重症筋無力症患者の高齢化
金沢大学神経内科を受診している重症筋無力症患者は，有意に高齢化していることが示された．最近では80歳を超えてから発症する症例も見られるようになってきている．

b) 疾患の発症メカニズム

重症筋無力症は，胸腺との関連が注目されているが，発症のメカニズムはいまだにブラックボックスになっている．自己免疫疾患の発症機序は，免疫のバランスの破綻と考えることもできるが，胸腺との関連が明らかになっている自己免疫疾患は限られており，発症メカニズムを解くヒントは意外な器官に隠されているのではと考え研究を進めている．

c) 副作用の少ない治療薬 (寛解導入薬)

臨床の現場では，副作用が少なく，治療効果が最大限にもたらされる治療法の開発が待ち望まれており，これらの治療法を探し出すべく，研究が行われている．これらの治療法としては，発症の発端となった異常を除去すること，抑制・制御因子の強化，自己抗体の無力化などが戦略として考えられるが，正常の免疫機能の低下を招き，感染症や悪性腫瘍の誘発につながることも考えられ，ジレンマに陥ることになる．より選択的な治療法の開発とは何か，戦略を考えながら研究を進める必要がある．

2．ランバート・イートン (Lambert-Eaton) 筋無力症候群

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) は，神経筋接合部の前シナプスに存在するP/Q型電位依存性カルシウムチャネルに対する抗体[7]により，神経筋伝達が阻害され発症すると考えられている．重症筋無力症と異なり，小細胞性肺癌との関連があることが確認されており，傍腫瘍症候群の一つとされている．LEMSでは，P/Q型電位依存性カルシウムチャネルの他に，N型電位依存性カルシウムチャネルやシナプトタグミンに対する抗体も認める症例がある[8]．LEMSの抗体は，チャネルの膜外露呈部を認識し，前シナプス部のカルシウムチャネルの減少をもたらす．N型カルシウムチャネルは，自律神経障害との関連も言われている．しかし，N型カルシウムチャネルに結合した抗体は，in vitroの実験では，チャネルの発現の促進効果を認めることもあり (図8)，過剰に発現したチャネルにより，細胞内カルシウム濃度が増加し，神経障害を起こしていることも考えられる[9]．

興味あることに，LEMSを合併している小細胞性肺癌の症例では，LEMSを合併していない症例とくらべ予後がいいことも疫学調査で明らかにされており，これらの抗体を利用した腫瘍の免疫療法にも応用できる可能性がある[10]．

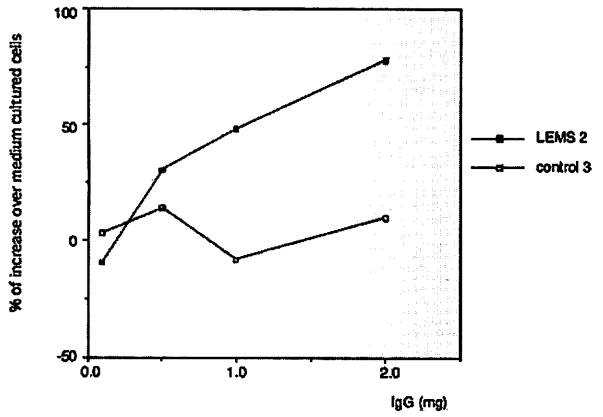

図8．ランバート・イートン筋無力症患者IgGによる電位依存性N型Caチャネルの発現促進効果
抗電位依存性N型Caチャネル抗体を有する患者のIgGは電位依存性N型Caチャネルの発現をIgGの濃度依存性に増加させた．

参 考 文 献

1) Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. Ann Surg. 110(4): 544-61. 1939

2) Simpson JA. Myasthenia gravis as an autoimmune disease: clinical aspects. Ann N Y Acad Sci. 26;135(1): 506-16. 1966

3) Iwasa K. Striational autoantibodies in myasthenia gravis mainly react with ryanodine receptor. Muscle Nerve. 20(6): 753-6. 1997

4) Iwasa K, Komai K, Takamori M. Spontaneous thymoma rat as a model for myasthenic weakness caused by anti-ryanodine receptor antibodies. Muscle Nerve. 21(12): 1655-60. 1998

5) 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. 7(3): 365-8. 2001

6) Yoshikawa H, Sato K, Edahiro S, Furukawa Y, Maruta T, Iwasa K, Watanabe H, Takaoka S, Suzuki Y, Takamori M, Yamada M. Elevation of IL-12 p40 and its antibody in myasthenia gravis with thymoma. J Neuroimmunol. 175(1-2): 169-75. 2006

7) Iwasa K, Takamori M, Komai K, Mori Y. Recombinant calcium channel is recognized by Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies. Neurology. 8;54(3): 757-9. 2000

8) Takamori M, Takahashi M, Yasukawa Y, Iwasa K, Nemoto Y, Suenaga A, Nagataki S, Nakamura T. Antibodies to recombinant synaptotagmin and calcium channel subtypes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Sci. 133(1-2): 95-101. 1995

9) Iwasa K, Pinto A, Vincent A, Lang B. LEMS IgG binds to extracellular determinants on N-type voltage-gated calcium channels, but does not reduce VGCC expression. Ann N Y Acad Sci. 998: 196-9. 2003

10) Wirtz PW, Lang B, Graus F, van den Maagdenberg AM, Saiz A, de Koning Gans PA, Twijnstra A, Verschuuren JJ. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. J Neuroimmunol. 164(1-2): 161-5. 2005