

## プレスリリース

### タイトル

重症筋無力症における抗 MuSK 抗体は神経筋接合部のアセチルコリンエステラーゼ/コラーゲン Q 複合体と MuSK の結合を阻害する

### ポイント

- 重症筋無力症患者の 5-15% は抗 MuSK (筋特異的受容体チロシンキナーゼ) 抗体が原因であるが、抗 MuSK 抗体がどの分子とどの分子の結合を阻害しているか不明であった。
- 神経筋接合部細胞膜の MuSK は LRP4 に結合し、神経筋接合部のアセチルコリン受容体 (AChR) の集積を促進することが主たる作用であることが知られていた。さらに MuSK は、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) とコラーゲン Q (ColQ) の複合体 (AChE/ColQ) とも結合をするという報告が 2004 年に行われていた。
- 今回、抗 MuSK 抗体は従来予想をされてきた LRP4 ではなくて AChE/ColQ 複合体の結合を阻害することが明らかになった。
- モデル動物において AChE/ColQ 複合体の結合阻害は AChE/ColQ の減少に加えて、AChR の減少も惹き起こすことを明らかにした。
- 抗 MuSK 抗体による重症筋無力症には免疫抑制剤以外の有効な治療法がなく、新たに判明をした病態に基づく治療法確立への貢献が期待できる。

### 概要

名古屋大学大学院医学系研究科 (研究科長・祖父江元) 神経遺伝情報学の学部生 (医学部 5 年生)・川上裕、教授・大野欽司らは、重症筋無力症の一因である抗 MuSK 抗体が神経筋接合部において AChE/ColQ 複合体と MuSK の結合を阻害することを解明した。この研究成果は、10 月 19 日に米国神経学会専門誌「Neurology」のプレプレス版に発表され、11 月 15 日付けの米国神経学会専門誌「Neurology」に掲載される予定である。

#### 1. 研究の背景

重症筋無力症は神経筋接合部に発現する分子に対する自己抗体が作られることにより発症する自己免疫疾患であり、筋力低下、易疲労性、眼瞼下垂、嚥下障害、呼吸困難を主徴とする難病 (厚生労働省指定特定疾患) である。約 80% の患者は AChR に対する抗体を持ち、約 5-15% は MuSK に対する抗体を持っている。さらに 2011 年に LRP4 に対する抗体も同定された。

抗 AChR 抗体は補体活性化能をもつ IgG1 と IgG3 に分類され、神経筋接合部の組織破壊をおこし、AChR の量が減少することにより筋無力症を惹起する。抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症は 1970 年代から研究が進められ、その発症メカニズムはよく理解されており、治療につ

いても確立されてきている。

一方、2001 年に見つかった抗 MuSK 抗体は補体活性をもたない IgG4 に分類される。しかし、この抗 MuSK 抗体が何を阻害しているかは不明であった。また、抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症は発症メカニズムが十分に解明されていないこともあり、免疫抑制剤以外の特異的な治療法が存在しない。

## 2. 研究成果

当研究グループは、抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症患者において、AChR 欠損が軽度であり、AChE 阻害薬の効果が乏しいという事実から、抗 MuSK 抗体は AChE/ColQ 複合体と MuSK の結合を阻害していると予想し検証を行った。当研究グループは、生命倫理委員会の承認のもと 4 名の抗 MuSK 抗体陽性患者の同意と協力を得て血清から IgG 抗体を精製し、3 種類の実験を行った。

第 1 に、ColQ ノックアウトマウスの骨格筋切片にヒト組み換え AChE/ColQ 複合体を反応させ、AChE/ColQ 複合体がマウス神経筋接合部に結合をすることを確認した。健常者 IgG はこの結合を全く阻害しなかったが、抗 MuSK 抗体陽性患者 IgG はこの結合を強く阻害した。

第 2 に、精製ヒト組み換え MuSK と精製ヒト組み換え ColQ をプレート上で効率よく定量的に結合する実験系を作成した。健常者 IgG はこの結合を全く阻害しなかったが、抗 MuSK 抗体陽性患者 IgG は抗体濃度依存的にこの結合を阻害した。

第 3 に、ヒト IgG 抗体をマウス腹腔内に注射し受動免疫疾患モデルを作成した。健常者 IgG は神経筋接合部の異常を全く示さなかったが、抗 MuSK 抗体陽性患者 IgG はマウス大腿四頭筋神経筋接合部の AChE/ColQ 複合体の発現を強く阻害した。また AChR の発現も中等度に阻害をした。

## 3. 研究のまとめと今後の展望

当研究グループの成果により、抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症患者では、抗 MuSK 抗体が神経筋接合部において AChE/ColQ 複合体と MuSK の結合を阻害することにより AChE と AChR の両者が減少し、筋力低下が起こるという病態メカニズムが明らかになった。また、抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症患者において AChE 阻害薬の効果が乏しいという事実を裏付けている。しかし、アメリカで行われた患者骨格筋生筋研究では、中等度の AChR 欠損は観察をされるが AChE 欠損は観察されておらず、(i) 筋生筋部位が病態を反映していない可能性、(ii) 筋生筋が行われた病期が重篤な急性期を反映していない可能性、(iii) ヒトにおいて AChE 欠損が重篤にならない未知の防御機構が存在する可能性があり、今後さらなる研究が必要である。今回新たに解明をした病態メカニズムが新規治療法確立につながることを期待される。

主たる研究者の氏名、所属及び職名

所 属：名古屋大学大学院医学系研究科・神経情報遺伝学

職名・氏名：学部生(医学部5年生) 川上 裕

所 属：名古屋大学大学院医学系研究科・神経情報遺伝学

職名・氏名：教授 大野 欽司

問い合わせ先

所 属：名古屋大学大学院医学系研究科・神経情報遺伝学

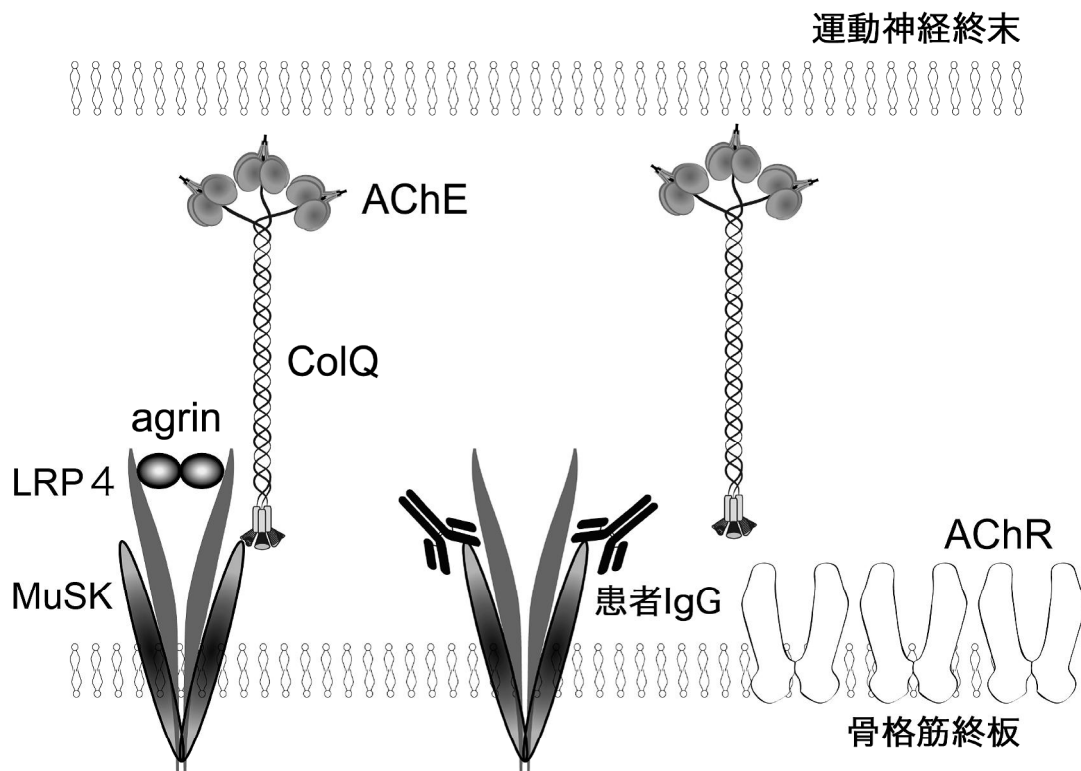
職名・氏名：教授 大野 欽司 (ohnok@med.nagoya-u.ac.jp, Phone: 052-744-2446)

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科・総務課総務企画掛

Phone: 052-744-2228, Fax: 052-744-2785

e-mail: iga-souk@post.jimu.nagoya-u.ac.jp



#### 図説

抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症患者 IgG は MuSK と AChE/ColQ 複合体の結合を阻害する。MuSK 2 量体と LRP4 2 量体が細胞膜貫通タンパク複合体を形成する。神経終末より放出をされた agrin は LRP4 に結合をすることにより MuSK を活性化し AChR の集積を誘導する。AChE は神経終末より放出をされるアセチルコリンを分解する。AChE 12 分子が 3 重鎖構造をとる ColQ と結合し AChE/ColQ 複合体を形成する。ColQ は MuSK と結合することによりシナプス間隙に係留される。

#### 用語集

AChE, acetylcholinesterase, アセチルコリンエステラーゼ; AChR, acetylcholine receptor, アセチルコリン受容体; agrin, アグリン; ColQ, Collagen Q, コラーゲン Q; LRP4, low density lipoprotein receptor-related protein 4; MuSK, muscle specific receptor tyrosine kinase, 筋特異的受容体チロシンキナーゼ; IgG, immunoglobulin G