

臨床検査アップデート 12 Up date

# 重症筋無力症の新しい診断マーカー： 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体

A new diagnostic marker of myasthenia gravis:  
muscle-specific receptor tyrosine kinase antibodies

よし むら しゅん すけ しら いし ひろ かず なか た もと むら まさ かつ  
 吉 村 俊 祐<sup>1)</sup> : 白 石 裕 一<sup>1)</sup> : 中 田 る か<sup>1,2)</sup> : 本 村 政 勝<sup>1,3)</sup>  
 Shunsuke YOSHIMURA Hirokazu SHIRAISHI Ruka NAKATA Masakatsu MOTOMURA

## はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis ; MG) は、神経筋接合部のシナプス膜上にあるいくつかの標的抗原に対する病原性自己抗体の作用によって生じる自己免疫疾患である (図 1)。表 1 に示す神経筋接合部疾患のなかで最も頻度が高く、現在の本邦の MG 患者数は約 20,000 人といわれている。

臨床症状は、外眼筋などの骨格筋の筋力低下と易疲労性、症状の日内変動を特徴とし、眼筋型・全身

型に分類される。重症例では呼吸筋の障害により呼吸不全が急速に増悪するクリーゼがみられ集中管理が必要となる。現行の治療では MG を完全に治癒させることは困難である<sup>1)</sup>。

MG の診断に有用な抗体測定は、1976 年に Lindstrom らが放射性免疫沈降法でアセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor ; AChR) 抗体測定法を報告した。その後、多くの臨床研究が行われ、本邦では、1988 年にこの AChR 抗体測定法が保険収載された。以後、臨床の間では MG の診断には必須の検査法となっている。MG と診断された患者の中に

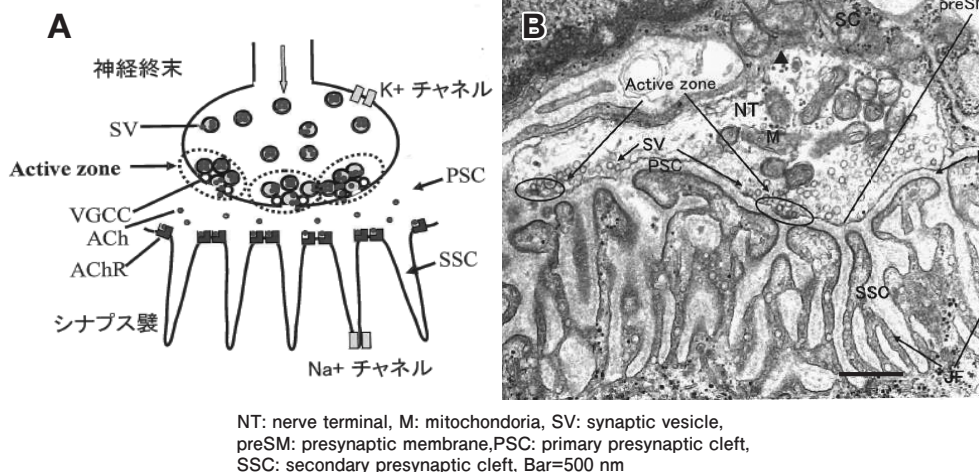


図 1 正常神経筋接合部の微細構造

神経筋接合部の模式図 A を参照しながら、正常者の電子顕微鏡による微細構造 B をみると、写真の中央部を横断する神経終末の膜上に synaptic vesicle が集まり今にもアセチルコリンが放出されようとしている Active zone が観察される。この部位は、LEMS の病変部位であり、P/Q 型カルシウムチャンネルが局在している。一方、アセチルコリン受容体は、筋肉側のシナプス襞の先端、色調の濃い高電子密度部位に高密度に存在している。さらに、Agrin-Lrp4-MuSK 複合体もこの部位に存在していると推測されている。

(辻畑光宏, Clinical Neuroscience, 2008 より引用)

1) 長崎大学病院 脳神経内科  
 2) 長崎北病院 神経内科  
 3) 長崎総合科学大学 工学部 医療工学コース  
 ☎851-0193 長崎市網場町536

1) Department of Neurology and Strokeology, Nagasaki University Hospital (1-7-1 Sakamoto, Nagasaki)  
 2) Department of Neurology, Nagasaki Kita Hospital  
 3) Medical Engineering Course, Department of Engineering, the Faculty of Engineering, Nagasaki Institute of Applied Science (536 Aba Nagasaki)

は約2割のAChR抗体陰性例があり、seronegative MGとされていた。2001年に、HochらがAChR抗体陰性MG患者から筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase ; MuSK) 抗体を報告した。2013年、AChR抗体に続く2番目の診断マーカーとしてMuSK抗体測定法が本邦で保険適応となり(図2)、その翌年、MGガイドライン2014で病原性のある自己抗体として記載された。本原稿では、このMuSK抗体に焦点を当てて解説する。

## 1. 神経筋接合部は、自己抗体が生じやすい

現在、神経筋接合部疾患は、表1に示すように自己免疫性、先天性、および中毒性に大別されている。これらの疾患のなかで、最も多いものはMGである。神経筋接合部は血液神経関門の保護が無く、自己抗体依存性神経疾患が生じやすい特徴を持つ。その背景となる神経筋接合部の解剖・生理を以下に解説する。脊髄前角にある運動ニューロンの最先端に

なる神経終末と筋肉組織の接着部を神経筋接合部と言ひ、その筋肉側の細胞膜にはAChRが高密度に凝集しており、運動終板 (motor end-plate) と定義される(図1)。哺乳類の神経筋接合部では、神経終末の活性帯 (active zone) からアセチルコリン (acetylcholine ; ACh) が放出され、運動終板に高密度に存在するAChRに結合し、AChRの開口、Na<sup>+</sup>の流入とK<sup>+</sup>の流出、そして、終板電位が生じる。このシナプス伝達により、筋肉細胞に脱分極が引き起こされ、活動電位が発生し、最終的に筋収縮が引き起こされる。

## 2. Agrin-Lrp4/MuSK signaling pathway

MuSK蛋白とLDL受容体関連蛋白質4 (Low density lipoprotein-receptor related protein 4 ; Lrp4) は神経筋接合部のシナプス後膜に4量体を形成し存在している。神経終末から分泌される運動神経因子であるアグリンがLrp4に結合することでMuSKの活性化が起こり、AChRのクラスタリングを誘導すると

表1 神経筋接合部疾患の分類

自己免疫性：以下の5種類の病原性自己抗体がある
重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) : AChR抗体、MuSK抗体、Lrp4抗体陽性
Lambert-Eaton筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) : P/Q型VGCC抗体
Isaacs症候群 (Isaacs syndrome, IS) : VGKC抗体
先天性：以下の11種類の機能蛋白が同定されている
AChR欠損症及び変異 (Slow & Fast channel syndrome)
Agrin/MuSK/Dok7/Rapsyn 変異
AChE欠損症 (ColQ)
CHAT欠損症
骨格筋Nav1.4変異
$\beta$ 2 laminin
Plectin
GFPT1
中毒性
ボツリヌス中毒
薬剤性：アミノグリコシド、シベンゾリン
有機リン中毒、サリン

区分	D014-33
検査項目名	抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体
点数	1,000点
留意事項	ア.[33]の抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体は、RIA法により重症筋無力症の診断(治療効果判定を除く。)を目的として測定した場合に算定できる。 イ.本検査と区分番号「D014」自己抗体検査の「31」抗アセチルコリンレセプター抗体(抗AChR抗体)を併せて測定した場合は、主たるもののみ算定する。

(2014年8月現在)

保険収載の内容



MuSKAb「コスミック」

図2 保険収載の内容とキットの写真

考えられている<sup>2,3)</sup>。MuSK 活性の因子には細胞内蛋白である Dok-7、MuSK に直接結合する Wnt リガンド、MuSK の細胞外ドメインに結合する biglycan などが報告されている。現在も、神経筋接合部の基礎科学は、日進月歩の進歩を遂げており、MuSK 抗体は神経筋接合部の AChR のクラスタリングを阻害し、MG 症状を呈することが想定されているが、その作用機序は解明されていない。

### 3. MuSK 抗体陽性 MG の特徴は嚥下障害が主体

病原性自己抗体の種類によって、I) AChR 抗体陽性 MG、II) MuSK 抗体陽性 MG、III) Lrp4 抗体陽性 MG、IV) 前述の抗体が検出されない seronegative MG に分類される。MG 全体では AChR 抗体陽性例が最も多く、次に頻度が多いのは MuSK 抗体である。MuSK 抗体の陽性率は人種によってかなり異なることが表 2 に示すように報告されている。わが国では MG 全体の約 85% が AChR 抗体陽性で、残りの陰性のうちの 27 - 41% で MuSK 抗体が陽性にな

表 2 各国の AChR 抗体陰性 MG の MuSK 抗体陽性率

Country	% MuSK MG among Seronegative MG	References
Japan	27-41%	Nemoto et al. Ohta et al. Shiraishi et al.
Korea	27%	Lee et al.
Taiwan	4-11%	Huang et al.
China	2.5%	Zhang et al.
United States	20-40%	Burns et al. Sanders et al. Zhou et al.
Canada	7.3%	Brealy et al.
Netherlands	36%	Niks et al.
Norway	0%	Romi et al.
Spain	35%	Illa et al.
Italy	47-64%	Evoli et al.
Great Britain	41%	Scuderi et al. McConville et al.

り、MG 全体からは約 5% と推測されている<sup>4)</sup>。Lrp4 抗体陽性 MG に関しては、MuSK 抗体よりさらに陽性率が低く、私達の結果では 1% 以下と推測される。一般的に、MuSK 抗体陽性 MG の症状は、眼症状、球麻痺、頸部筋力低下、呼吸筋麻痺等を主症状とする重症例が多いといわれている。治療面では胸腺摘除の治療効果が乏しく、血漿交換とステロイド治療が有効ではあるが、一部にステロイド薬や免疫抑制薬に反応せず筋萎縮をきたす予後不良の症例が存在する。また、対症療法として用いられるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤は MuSK 抗体陽性例では副作用を起こしやすく、使用には注意を必要とする。臨床的に AChR 抗体陽性 MG と MuSK/Lrp4 抗体陽性 MG を鑑別することは困難であり、MuSK 抗体測定によりこれまで診断されていなかった MG 症例の検出が可能となる。また、MuSK 抗体は健常者や他の自己免疫疾患では検出されず、特異性が高く、疑陽性患者はほとんど無い<sup>5)</sup>。表 3 に AChR 抗体陽性 MG と MuSK 抗体陽性 MG の臨床的・免疫学的比較を示す<sup>4)</sup>。

### 4. どのような場合に MuSK 抗体を測定するか？

臨床症状などから MG を疑い AChR 抗体が陰性であった場合に測定する。現在、本邦の検査会社で汎用されている MuSKAb「コスミック」(株コスミックコーポレーション) は、ヨウ化ヒトリコンビナント筋特異的型チロシンキナーゼ (<sup>125</sup>I-MuSK) を用いた放射性免疫測定法により、血清中の MuSK 抗体を測定する体外診断用医薬品 (図 2) である<sup>5)</sup>。本検査で陽性だった場合には MG 診断に有用であるが、抗体陰性は MG の診断を否定する根拠とはならず、その他の MG 診断のための検査と MG の鑑別

表 3 本邦の AChR 抗体陽性 MG と MuSK 抗体陽性 MG の対比

臨床像・免疫学的特徴	抗AChR抗体陽性MG*	抗MuSK抗体陽性MG**
頻度 (%)	85	5
男女比	1:2	1:3
臨床像	眼症状で発症し全身型へ	発症時より眼筋・球麻痺型
眼筋型の頻度 (%)	20-40	3
筋萎縮の頻度 (%)	10	26
クラーゼ合併率 (%)	10-20	33
抗コリンエステラーゼ薬	著効	不定
胸腺腫の合併率 (%)	20-30	0
自己抗体IgGサブクラス	IgG1	IgG4
神経筋接合部病理	補体介在性破壊あり	補体介在性破壊なし

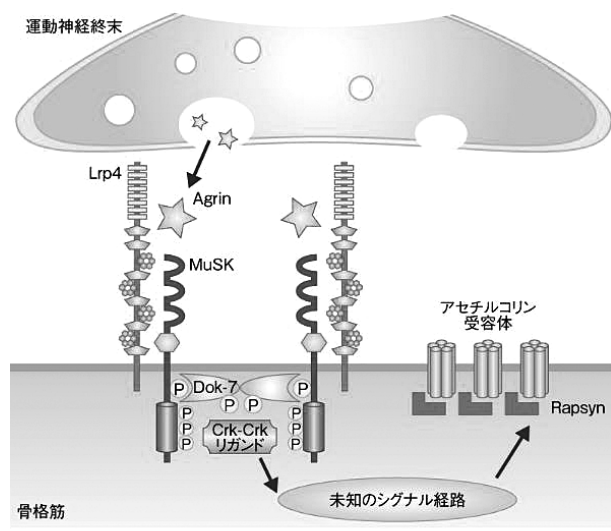
\* 臨床像は、本邦の全国疫学調査の結果を参考にした。

\*\* 本邦の抗MuSK抗体陽性患者(70例)とこれまでの報告を参考にした。

診断をすすめる。検査が陰性だった場合には Lrp4 抗体測定や神経筋接合部生検などの MG を示唆する検査と、MG 以外の疾患の鑑別を考慮する。現状での問題点は、AChR 抗体測定と MuSK 抗体測定の同時算定はできないこと、および、MuSK 抗体検査の保険適応は初回診断時のみであることである。つまり、MG の診断を目的として測定した場合に算定できるが、治療効果判定のためには、2 回目の MuSK 抗体測定は出来ない。文献上は、MuSK 抗体と MG の重症度には、相関性があるという報告があり<sup>6)</sup>、著者らの経験でも MuSK 抗体価と臨床症状は相関する。今後、治療効果判定に用いることが保険でも認可されることが望まれる。

5. MuSK 抗体の作用機序

MuSK 抗体は補体活性をもたない IgG4 サブクラスに分類され、運動終板に膜破壊像はみられない(図 4)。MuSK 免疫動物モデルの研究より、自己抗体による Agrin/LRP4/MuSK pathway の阻害による ACh 受容体の clustering 障害が主たる病態機序と推定されている。一方、2011 年、MuSK 抗体が MuSK と AChE/ColQ 複合体の結合を阻害することが報告された。さらには、MuSK 抗体患者血清で受動免疫したマウスのモデルでは神経筋接合部の AChE/ColQ 複合体の発現が強く阻害されることに加えて AChR の発現も中等度に阻害されることを報告した。実際



©2012 湯本法弘 Licensed under a Creative Commons 表示 2.1 日本 License

図 3 アセチルコリン受容体のclusteringに関わる蛋白質群

の MuSK 抗体陽性 MG 患者の上腕二頭筋や肋間筋では、AChE と AChR の両者が減少しているという証拠は得られていないが、前述の AChE 阻害薬の効果が不定でしばしば改善しないという MuSK 抗体陽性 MG 患者の臨床的特徴を裏付けるものと推測される<sup>7)</sup>。また、MuSK 抗体受動免疫マウスでは、神経終末とシナプス後膜の装置の組み合わせの不均衡という形でシナプス前への影響が観察され、シナプス前からの ACh 放出を促し 3,4-diaminopyridine

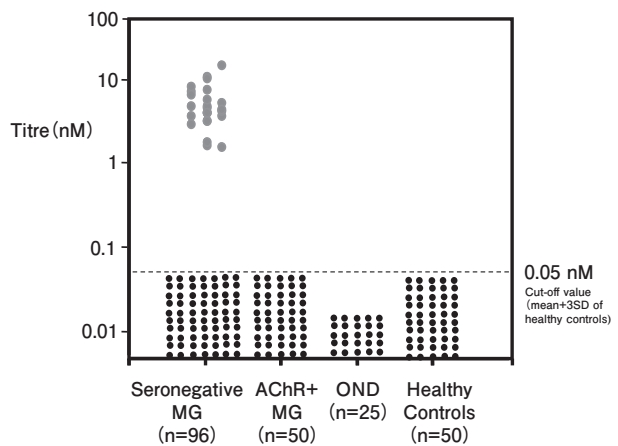


図 4 本邦のMuSK抗体測定：RIA法 (n=221) 自験例

自験例では ELISA 法から RIA 法になって、疾患特異性と陽性率ともに上昇し、偽陽性は認めなかった。OND ; Other neurological diseases

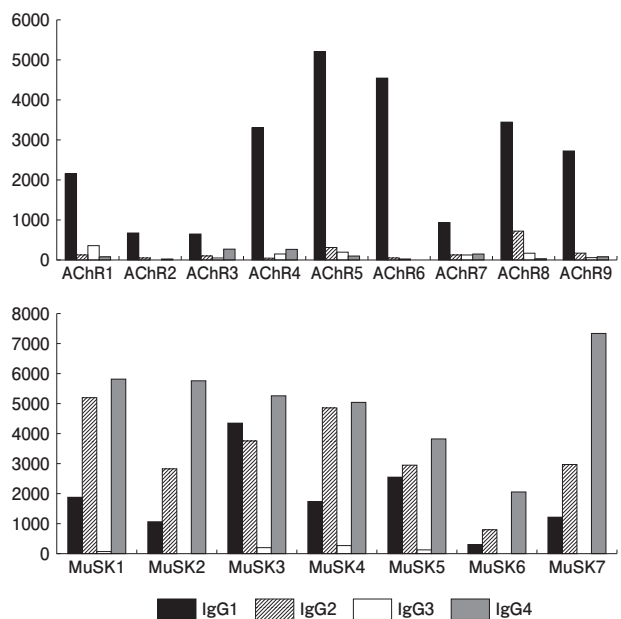
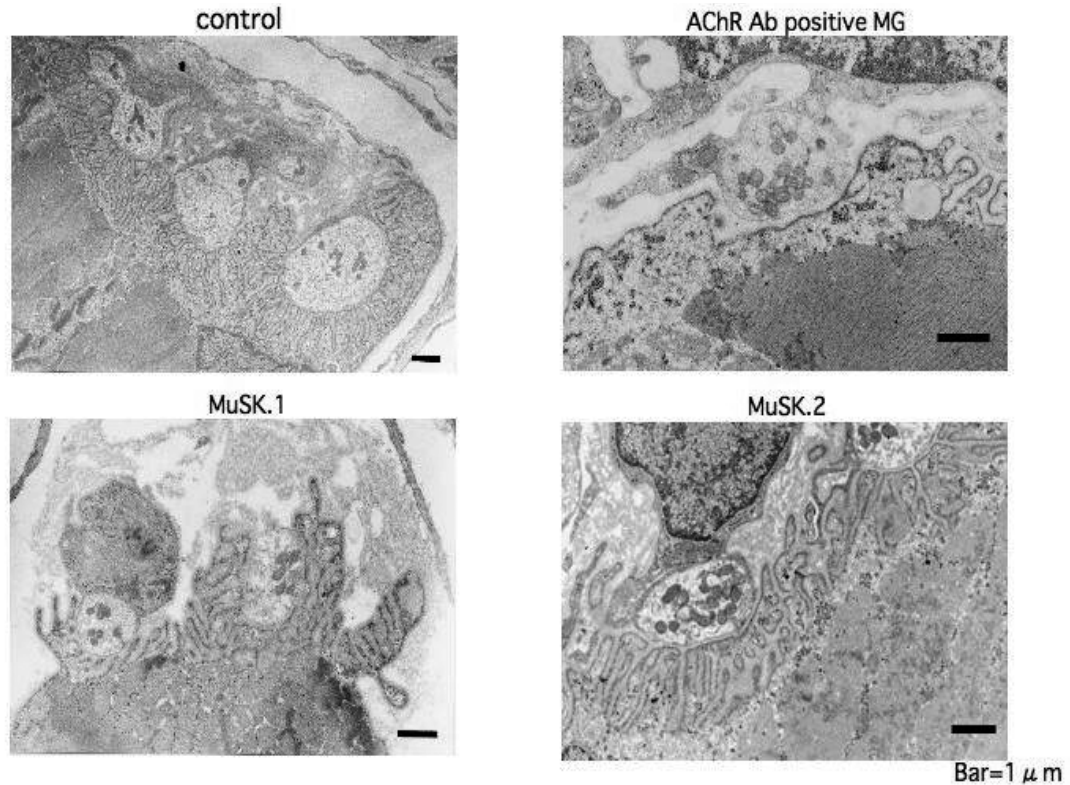


図 5 AChR抗体と MuSK抗体の免疫グロブリンサブクラス解析 (自験例)

表4 重症筋無力症：自己抗体のエビデンスと作用機序

エビデンス	AChR抗体陽性MG	MuSK抗体陽性MG	抗Lrp4抗体陽性MG
特異的自己抗体	○ (Lindstrom et al, 1976)	○ (Hoch et al, 2001)	○ (Higuchi et al, 2011)
一過性新生児筋無力症	○ (Gans & Forsdick, 1953)	○ (Niks et al, 2008)	—
患者免疫グロブリンの疾患移送	○ (Toyka et al, 1975)	○ (Cole et al, 2008)	—
免疫動物モデル作成	○ (Patrick & Lindstrom, 1973)	○ (Shigemoto et al, 2006)	—
MIRモノクロナル抗体の疾患移送	○ (Tzartos et al, 1982)	—	—
抗体サブクラス	サブクラス1 (McConville et al, 2004)	サブクラス4 (Rødgaard et al, 1987)	サブクラス1 (Higuchi et al, 2011)
結合阻害	(Besinger et al, 1983)	—	○ (Higuchi et al, 2011)
崩壊促進	(Drachmann et, 1987)	—	—
補体介在性膜破壊	○ (Engel AG, 1979)	× (Shiraishi et al, 2005)	× (our data)

acetylcholine receptor (AChR), myasthenia gravis (MG), muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK), voltage-gated calcium channel (VGCC), Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), main immunogenic region (MIR), — : not reported



Shiraishi et al. Ann Neurol 2005

図6 MuSK抗体陽性MGの神経筋接合部電子顕微鏡病理

がMuSK抗体受動免疫マウスの神経筋伝達を改善したとの報告がある。MuSK抗体のAChRのクラスター形成を阻害する直接の作用機序については推察の域を出ておらず、今後のさらなる研究により解明されることが期待される。

## 文 献

- 1) 日本神経学会. 重症筋無力症診療ガイドライン2014. 南江堂.
- 2) N. Kim, A.L. Stiegler, T.O. Cameron, P.T. Hallock, A.M. Gomez, J.H. Huang, S.R. Hubbard, M.L. Dustin, S.J. Bur-

- den, Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK, *Cell*. 2008 ; **135** : 334-342.
- 3) Zhang, S. Luo, Q. Wang, T. Suzuki, W.C. Xiong, L. Mei, LRP4 serves as a coreceptor of agrin, *Neuron*. 2008 ; **60** : 285-297.
  - 4) Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2013 ; **20** : 1272-1276.
  - 5) 本村政勝, 中田るか, 白石裕一 他. 放射性免疫測定法による筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体測定キットの基礎的・臨床的検討. *医学と薬学*. 2013 ; **70** : 421-428.
  - 6) Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, et al. Anti-MuSK antibodies : correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. 2006 ; **67** : 505-507.
  - 7) Ohno K, Otsuka K, Ito M. Roles of collagen Q in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Chem Biol Interact*. 2016 Apr 24. S0009-2797(16)30142-30149.