

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19590984

研究課題名（和文）重症筋無力症自己抗体のスペクトラムに関する研究

研究課題名（英文）Research of spectrum of autoantibody from myasthenia

研究代表者

吉川 弘明（YOSHIKAWA HIROAKI）

金沢大学・保健管理センター・教授

研究者番号：10272981

研究代表者の専門分野：神経免疫学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：重症筋無力症、胸腺腫、ジヒドロピリジン受容体、興奮収縮連関、リアノジン受容体

1. 研究計画の概要

重症筋無力症（MG）は、骨格筋シナプス後膜側のニコチン性アセチルコリン受容体（AChR）を標的とした自己免疫疾患とされてきたが、近年、AChR 以外の自己抗体の標的タンパクの病態への関与が注目されるようになった。AChR 抗体陰性の MG 患者の中に、抗 MuSK 抗体陽性患者が 20% 程度いることが知られているが、AChR 抗体陽性患者の中に、抗リアノジン受容体（RyR）抗体を持つ患者がいることも注目されている。RyR は骨格筋の興奮収縮連関に関与する重要なタンパクで、その障害は骨格筋収縮を阻害する可能性が示唆されていた。我々は、さらに RyR と共役して興奮収縮連関に関わるジヒドロピリジン受容体（DHPR）に対する自己抗体を、胸腺腫合併 MG 患者の血清中から検出した。現在、これらの自己抗体が、MG の病態生理にどのように関わるのか、研究を進めているところである。

2. 研究の進捗状況

RyR は骨格筋の興奮収縮連関に関与する重要なタンパクであるが、我々は、胸腺腫合併 MG 患者の持つ RyR 抗体の病態にかかわる意義を検討してきた。RyR 受容体に対する単クローン抗体を骨格筋培養細胞 C2C12 の培養液中に添加すると、アセチルコリンにより惹起される細胞内カルシウム濃度上昇が抑制されることがわかった。また、RyR 受容体に対する単クローン抗体は、C2C12 表面上に形成されるアセチルコリン受容体の凝集

形成を抑制することがわかった。アセチルコリン添加後の細胞内カルシウム濃度上昇は、迅速な筋収縮惹起のための興奮収縮連関の過程に必要な現象である。一方、アセチルコリン受容体の凝集形成は、神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出を効率的に筋膜の電位変化に変換するために不可欠な要素である。以上より、我々は RyR 受容体抗体による神経筋伝達障害、ならびに興奮収縮連関の障害機序を証明することが出来た。MG の治療においては単に AChR 抗体を疾患の本体ととらえるのみでなく RyR 抗体の存在、そしてそれによる相加的な神経筋伝達障害、また独自の興奮収縮連関の障害を考慮する必要がある。また、RyR 抗体は AChR 抗体とともに MG 特異的な診断、ならびに治療のバイオマーカーとしての価値があることが明らかになった。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

（理由）

RyR 抗体が筋細胞の機能に及ぼす影響が明らかになった。

4. 今後の研究の推進方策

DHPR 抗体の筋細胞の機能に対する影響を明らかにするとともに、MG 治療薬として使われる免疫抑制薬の筋細胞に及ぼす影響を検討していく。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Nakata M, Kuwabara S, Kawaguchi N, Takahashi H, Misawa S, Kanai K, Tamura N, Sawai S, Motomura M, Shiraishi H, Takamori M, Maruta T, Yoshikawa H, Hattori T., (Is excitation-contraction coupling impaired in myasthenia gravis?) Clinical Neurophysiology, 118(5), 1144-1148, 2007, 査読有

Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H, (Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders) European Journal of Neurology, 14(11), 1230-1235, 2007, 査読有

Furukawa Y, Yoshikawa H, Iwasa K, Yamada M., (Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis) Journal of Neuroimmunology, 195(1-2), 108-115, 2008, 査読有

Maruta T, Yoshikawa H, Fukasawa S, Umeshita S, Inaoka Y, Edahiro S, Kado H, Motosaki Y, Iwasa K, Yamada M., (Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis) Journal of Neuroimmunology, 208(1-2), 125-129, 2009, 査読有

Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N., (utoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis) Arch Neurol, 66 (11), 1334-1338, 2010, 査読有

〔学会発表〕(計 9 件)

丸田高広、吉川弘明、深澤秀一、稲岡義浩、梅下 翔、古川 裕、本崎裕子、枝廣茂樹、岩佐和夫、山田正仁：重症筋無力症における新規バイオマーカー：抗骨格筋ジヒドロピリジン受容体抗体の検出、第 19 回日本神経免疫学会、金沢、2007.4.12-13

吉川弘明、足立由美、本崎裕子、古川 裕、枝廣茂樹、丸田高広、岩佐和夫、山田正仁、村井弘之：重症筋無力症の疫学調査治療の現状を中心に- 第 48 回日本神経学会総会、三重、2007.5.16-18

丸田高広、吉川弘明、岩佐和夫、山田正仁 他：重症筋無力症重症筋無力症の抗リアノジン受容体抗体における IgG subclass 解析、第 48 回日本神経学会総会、三重、2007.5.16-18

丸田高広、吉川弘明、梅下 翔、高瀬文超、吉川弘毅、角 弘諭、枝廣茂樹、本

崎裕子、岩佐和夫、山田正仁：重症筋無力症における抗骨格筋抗体の作用機序：抗 DHPR 抗体、抗 RyR 抗体を中心に、第 20 回日本神経免疫学会学術集会、新潟、2008.4.17

丸田高広、吉川弘明、高瀬文超、中村紗季、吉川弘毅、琢磨寛孝、角 弘諭、枝廣茂樹、岩佐和夫、山田正仁：筋無力症における抗 Synaptophysin 抗体の検出、第 21 回日本神経免疫学会学術集会、大阪、2008.3.13

〔図書〕(計 4 件)

吉川弘明 全身型重症筋無力症に術前ステロイド治療は必要か。岡本幸市、榎橋紀夫、水澤英洋(編) EBM 神経疾患の治療 2009-2010 中外医学社, pp567-571, 2009

吉川弘明 重症筋無力症。金澤一郎、河原仁志(編) 誰にでもわかる神経筋疾患 119 番 日本プランニングセンター, pp194-204, 2007

吉川弘明、山田正仁 重症筋無力症。奈良信雄(編) 疾患からまとめた病態生理 FIRST AID メディカル・サイエンス・インターナショナル, pp530-532, 2007

〔産業財産権〕

出願状況(計 9 件)

名称：肺癌、肺癌合併 LEMS 及び LEMS の検査方法

発明者：丸田高広、吉川弘明

権利者：金沢大学

種類：特願

番号：2007-264623

出願年月日：平成 19 年 10 月 10 日

国内外の別：国内

〔その他〕

金沢大学大学院 病態生理学研究室 神経免疫・神経病態学ホームページ：
<http://hsc.ad.kanazawa-u.ac.jp/an/>

北国新聞報道(2009年3月6日付)：
http://www.hokkoku.co.jp/_today/H20090306101.htm