

2) アセチルコリンレセプター抗体と重症筋無力症

水原郷病院神経内科 永井博子

Anti-Acetylcholine Receptor Antibody and Myasthenia Gravis

Hiroko NAGAI

Division of Neurology, Suibarago Hospital

Anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody is highly disease-specific to myasthenia gravis (MG) comparing to other autoimmune disease, and it is rare to detect other autoimmune antibody. Therefore, immune tolerance system of MG seems to be somewhat different from other autoimmune diseases. However, there is a variation in anti-AChR antibody and anti-AChR antibody is not always correlate with clinical severity.

AChR is composed of five subunits, two of α and each one of β , γ and δ and has transmembrane structure. Fifty percent of antibody to native AChR bind to and more than a half of antibody of patient with MG bind to one region, which is called main immunogenic region (MIR) and is located on α subunit. Peptide mapping of each subunit has high homology. Localization of MIR is not established yet.

Farther study of MIR, study of AChR using monoclonal antibody to peptid and establishment of antigenic region on AChR are needed.

Key words: Myasthenia gravis, anti-acetylcholine receptor antibody, acetylcholine receptor, peptide map

重症筋無力症、抗アセチルコリンレセプター抗体、アセチルコリンレセプター、ペプチドマップ

はじめに

重症筋無力症 (MG) の歴史は古く、1672年、すでに Thomas Willis により MG と思われる最初の症例が報告されている。1960年には Simpson が、胸腺で産生された自己抗体が神経筋接合部の receptor substance とアセチルコリン (ACh) との結合を競合的にブロックするためにおこるとの仮説をたて、レセプター病であることを示唆した。1974年、Almon により抗アセチルコリンレセプター (抗 AChR) 抗体が発見された。以後 AChR 及び AChR 抗体に関する研究が飛躍的にす

すんだのは、ニコチン性 AChR と特異的に結合する α ブンガロトキシン (BuTx) と、AChR を大量に含む魚類電気器官 (シビレエイなど) の発見による。

1. 神経筋接合部

正常の神経接合部に比べて MG では、神経終末と筋との間、すなわち synaptic cleft の拡大と、筋表面のレセプターを形成しているひだ、すなわち junctional fold の著しい減少を認める。

2. 抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体は、他の自己抗体に比べてひじょうに疾患特異性があり、他の自己免疫疾患では、ほとんど検

Reprint requests to: Hiroko NAGAI,
Division of Neurology, Suibarago
Hospital, 13-23, Okayamacyo,
Suibaramachi, Niigata 959-21 JAPAN.

別刷請求先: 〒959-21
新潟県北蒲原郡水原町岡山町 13-23
水原郷病院神経内科 永井博子

出されない。又、逆に、MG では、他の自己免疫疾患に比べて、他の自己抗体の検出率はひじょうに低く、自己免疫疾患の中でも、免疫寛容機構が、少し異なる可能性がある。

その一方で、抗 AChR 抗体はひじょうに多様性があり、例えば、最も一般的な抗体測定である Immunoprecipitation 法を用いて抗体価を測定する際に、抗原を種々変えてみると、各々必ずしも相関なしに抗体が検出される。

抗 AChR 抗体は、ほとんどが IgG 抗体だが、ひじょうに微量なため、血清 IgG 価との相関は全くない。

3. 抗 AChR 抗体の測定法

ACh すなわち α -BuTx のレセプターへの結合を阻害する阻害型抗体を測定する方法と、ACh のレセプターへの結合を阻害しない非阻害型抗体を測定する方法の2種類の方法がある。非阻害型抗体の測定法が、先に述べた Immunoprecipitation 法で、 α -BuTx に ^{125}I を結合させ、それを IgG で沈降させて抗体量を測定する方法で、最も一般的な方法である。阻害型抗体の測定法を ConA 法という。抗原としては、species specificity という点から、ヒト筋肉から抽出した AChR を用いることが最適と思われるが、一度に大量の AChR を入手することは困難で、かわりにラット除神経筋やサル筋肉がよく用いられる。

いずれの方法を用いても、眼筋型の抗体の検出率はひじょうに低い。しかし、抗 AChR 抗体は必ずしも臨床症状と相関しないので、抗体価だけをみて、重症度や予後の測定をすることはむずかしい。

4. AChR

AChR は、2つの α と、それぞれ1つずつの β 、 γ 、 δ の計5つのサブユニットからなり、脂質二重膜からつきでた形で存在する(図1)。まん中にイオンチャンネル

が存在すると考えられている。

さて、多様性を持つ抗 AChR 抗体が AChR 上のどの部分を認識しているのか、同じ部分を認識しているのか、それともそれぞれが全く違う部分を認識しているのか、が問題となるが Native AChR に対する抗体の約50%、又 MG 患者の抗体の半分以上が結合する部分が α サブユニット上にあり Main immunogenic region (MIR) とよばれている。これまでのところ、この MIR に対する抗体は、

- ・直接 AChR の機能を阻害しない。
- ・補体と結合する。
- ・MG 患者血清による AChR の抗原性の変化に大いに関与している。

ことなどがわかっている。

5. AChR の構造

すでに AChR の全アミノ酸配列が決定されている。各サブユニットは、高い相同性をもつ。

AChR は、シナプス後膜の脂質二重膜を貫通して存在し、C末端は細胞膜内に存在し、N末端は細胞外につきでている。

先に述べた MIR はこれらのアミノ酸配列のどの部分に存在するかはまだ結論は出ていない。Lindstrom らは、 $\alpha 46-127$ に、Burkas らは $\alpha 6-85$ に存在すると報告している。

おわりに

このように抗 AChR 抗体はひじょうに疾患特異性をもちながら、多様性があり、これまでのところ臨床症状とびったり相関する抗体は発見されていない。したがって治療の際の指標となっていない。今後は、

- ・MIR の解明
- ・AChR の peptide を切断して、それに対するモノクローナル抗体を作製し、AChR を詳しく研究する。
- ・臨床症状と相関する抗体を見いだす。

などが課題と思われる。

参考文献

- 1) Engel, A.G.: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes, Ann. Neurol, 16: 519~534, 1984.
- 2) 辻畑光宏, 佐藤 聡, 長瀧重信: 神経筋接合部のしくみと病態, 病理学の面から, Clin, Neurosci., 4: 494~497, 1986.
- 3) 太田光ひろ, 森 史よ, 太田潔江, 西谷 裕, 林

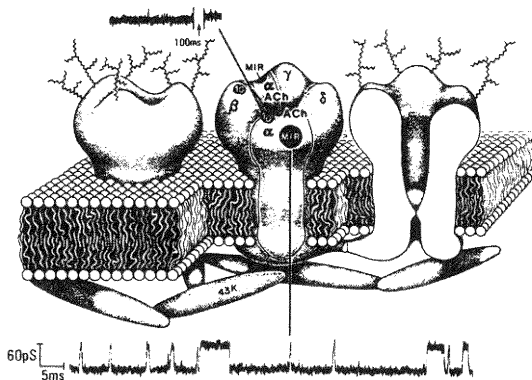


図1 文献1より

恭三: 重症筋無力症, 筋無力症候群, 抗アセチルコリン受容体抗体の多様性, 神経進歩, 30: 106~118, 1986.

- 4) 西谷 裕: 重症筋無力症, 自己免疫の面から, Clin. Neurosci., 4: 500~504, 1986.
- 5) Barkas, T., A. Mauron, B. Roth, J.M. Gabriel, S. Tzartos, M. Juillerat, C. Alliod and M. Bailliret: Localization of the main immunogenic region and toxin binding site of the nicotinic acetylcholine receptor, Ann. N.Y. Acad. Sci., 505: 743~745, 1987.

司会 只今の Myasthenia gravis に関する御発表に直接関係した御質問なり, コメントなりありましたらどうぞ。

小池 抗アセチルコリン抗体が, 胸腺腫のある患者さんに titer が高いのは, どういうことが考えられるんですか。

永井 これまで解っているところでは, 胸腺腫自体にリンパ球が多いんですけれども, そのリンパ球というのは, 普通には抗体産生してきません。それに較べまして, non-thymoma と普通の thymus というか, 正常人の thymus は抗体産生してきません。で MG の患者さんの thymus のリンパ球を培養していくと, spontan に抗体産生してくる訳です。それですので, 普通に考えますと, MG と, non-thymoma の方が抗体を産生してきていいようなんですが, 今のところ, よく解ってませんね。ただ thymoma の場合も thymus 自体の

hyperplasia も非常に伴っていますので, thymoma 自体が抗体産生していなくても, thymoma の細胞が, 何らかのリンパ球を刺激するようなものを出していればいいのかなあ, と思ってますけれども。

司会 他に何かございますでしょうか。

小柳 今の御質問と関連すると思われませんが, thymus で autoantibody が作られる原因は現在, どう考えられているのでしょうか。もう一つ, ocular type では autoantibody が非常に少ないということをお聞きしましたが, それでは, ocular type では, どうして臨床症状が出てくるのか, どういう考え方がなされているのか, お願いします。

永井 ええと, まず最初は何でしたっけ。……. はい。……. あの, 要するに thymus と MG の関係ということになっちゃっうんじゃないかと思うんですけど。それに関しては, はっきり解ってない。ウイルスが関係しているんじゃないかということで, virus-particle, 慶応の先生方, 発見されたりなさってますけど, それ以上のことは, ちょっと今のところ解ってませんね。あと ocular の場合もアセチルコリンレセプター自体が, muscle と ocular muscle で少し違うから検出できないんじゃないかという意見もありますけれども, その辺もよく解っていません。レセプター自体の壊れ方が全身の場合と較べると少ないかもしれませんね。

司会 次の演題に移りたいと思います。次の演題は「LDL レセプターと家族性高脂血症」, 第一内科の三井田先生。