

<シンポジウム (2)—10—5>ここまで分かった筋疾患

先天性筋無力症候群

大野 欽司

(臨床神経 2012;52:1159-1161)

Key words : 神経筋接合部, 先天性筋無力症候群, アセチルコリン受容体, アセチルコリンエステラーゼ, コラーゲンQ

先天性筋無力症候群 (congenital myasthenic syndrome, CMS) は神経筋接合部に発現をする分子の先天的な遺伝子変異により筋無力症・骨格筋萎縮・軽度の顔面奇形を特徴とする疾患群である¹⁾。半数以上の症例は2歳以前に発症をするが、出生時の筋力低下が軽快し小児期ならびに成人期に再度症状が発現する症例が少なからずある。また、CMSのなかで唯一優性遺伝形式をとるスローチャンネル症候群は成人発症をする症例も多い。今までに同定をされてきた神経筋接合部の欠損分子は、(i) 神経終末から放出されるアセチルコリン (ACh) が結合し終板電位を生む骨格筋アセチルコリン受容体 (AChR) の α , β , δ , γ , ϵ の各サブユニット²⁾³⁾, (ii) AChR を筋終板に集積をさせる細胞膜直下の構造タンパクラプシン (rapsyn)⁴⁾, (iii) 神経終末より放出され筋終板 AChR 集積を促進するアグリン (agrin), (iv) LRP4 とともにアグリンの共受容体を形成する筋終板膜の MuSK, (v) MuSK と共同してアグリンシグナルを伝達する細胞内分子 Dok-7⁵⁾, (vi) 皮膚お

よび骨格筋の細胞構造タンパクであるプレクチン (plectin)⁶⁾, (vii) タンパク糖修飾に必須の UDP-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNac) 合成律速酵素グルタミンフルクトース6リン酸アミノ基転移酵素 (GFPT1)⁷⁾, (viii) AChR 開口による終板電位を骨格筋表面に伝播する骨格筋電位依存性ナトリウムチャンネル (Nav1.4)⁸⁾, (ix) アセチルコリンエステラーゼ (AChE) とともに高分子複合体を形成し AChE をシナプス基底膜に係留するコラーゲン Q (ColQ)⁹⁾, (x) 終板膜に埋め込まれたジストログライカン (dystroglycan) とシナプス基底膜をつなぐラミニンを構成する β 2 ラミニン (β 2 laminin), (xi) 神経終末に再取り込みをされたコリン (choline) から ACh を再合成する酵素コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT)¹⁰⁾ の 15 種類の遺伝子にコードをされる 11 種類の分子である (Fig. 1)。

CMS の疾患表現型は 4 種類に大別される。第 1 の表現型は、AChR のイオンチャンネル動態の異常であり、AChR サブ

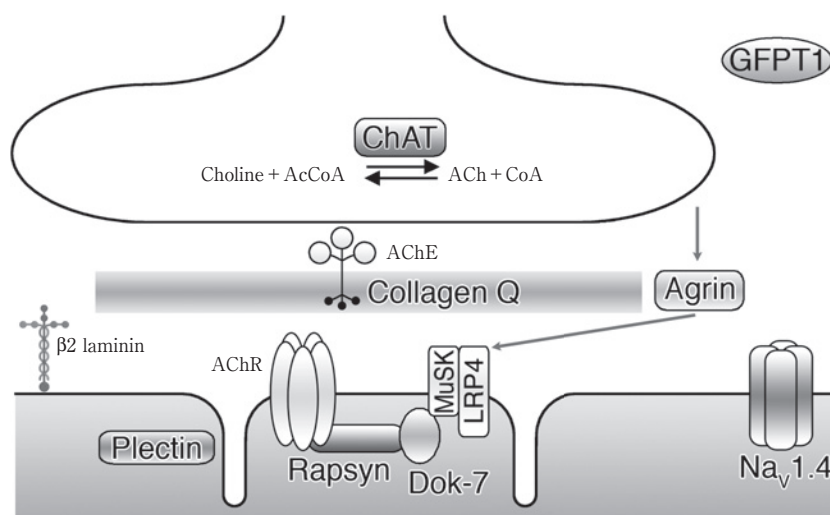


Fig. 1 先天性筋無力症候群において遺伝子変異が同定された 11 種類の欠損分子。欠損が同定をされた分子は ChAT, collagen Q, AChR, agrin, MuSK, Dok-7, rapsyn, plectin, β 2-laminin, GFPT1, Nav1.4 である。AChR は 5 つのサブユニットから構成をされるために欠損遺伝子数は 15 種類となる。ChAT, choline acetyltransferase ; AChE, acetylcholinesterase ; AChR, acetylcholine receptor ; Nav1.4, 骨格筋電位依存性ナトリウムチャンネル ; MuSK, 骨格筋特異的受容体チロシンキナーゼ ; LRP4, LDL 受容体関連タンパク 4。

ユニット遺伝子のミスセンス変異が原因である。この表現型には、イオンチャンネルの開口時間が異常に延長をするスローチャンネル症候群と開口時間が異常に短縮をするファーストチャンネル症候群がこのカテゴリーにふくまれる。スローチャンネル症候群はCMSの中で唯一 gain-of-function による優性遺伝性疾患であり成人発症も多く神経内科診療において鑑別が重要な病態である。加えてスローチャンネル症候群は Fluoxetine や Quinidine が有効であり正確な診断が重要である。スローチャンネル症候群は上肢伸筋群の筋力低下を特徴としており、反復神経刺激にて筋複合活動電位 (CMAP) から 3.5~4.0msec 遅れて反復 CMAP が出現することを特徴とする。この反復 CMAP は骨格筋ナトリウムチャンネルの不応期を超えて終板活動電位 (endplate potential) が持続することを示しており、スローチャンネル症候群に加えて、後述の終板 AChE 欠損症、高カリウム性周期性四肢麻痺、コリンエステラーゼ阻害剤過剰投与、有機リン中毒でもみとめられる。一方、ファーストチャンネル症候群は、下記の終板 AChR 欠損症と表現型が似ておりコリンエステラーゼ阻害剤ならびに 3, 4-diaminopyridine が有効である。

第2の表現型は終板 AChR 欠損症で、抗 AChR 抗体による重症筋無力症と類似の病態である。原因遺伝子変異は、AChR サブユニット、ラプシン、アグリニン、MuSK、Dok-7、plectin、GFPT1 が同定されてきている。

第3の表現型は終板 AChE 欠損症である。AChE 12 分子は ColQ 3 分子と巨大タンパク複合体 (AChE/ColQ) を形成しており COLQ 遺伝子の変異により AChE のシナプス基底膜における欠損になる。薬効機序は不明であるがエフェドリンが有効である。ColQ が MuSK と perlecan に結合をする細胞外分子であり、ColQ 分子自身が組織特異的な発現を実現することを利用した protein-anchoring therapy をわれわれは提唱した。adeno-associated virus serotype 8 (AAV8) にヒト COLQ を組み込み、*Colq* ノックアウトマウスの尾静脈より一回投与することにより運動機能がほぼ正常化することを報告した。さらに AChE/ColQ 複合体の後肢への筋注にて前肢の観察をしたすべての神経筋接合部に AChE/ColQ 複合体が係留することを確認した。Protein-anchoring therapy は細胞外分子欠損の幅広い病態に応用できる可能性が期待をされる。

第4の表現型は発作性無呼吸をとまなう CMS で、夜間の apnea モニターが突然死を防ぐために必要である。ただし発作性無呼吸は他の CMS 病型でもみとめられる。2 種類の原因遺伝子変異が同定されている。ChAT の欠損によりシナプス終末におけるアセチルコリンのリサイクリングが障害される。また Nav1.4 の変異により終板電位に反応をした筋活動電位が出せなくなる。

本邦における遺伝子変異確定例は 2010 年までは終板 AChE 欠損症とスローチャンネル症候群のそれぞれ 1 例のみであった。2011 年以降、厚生労働省難治性疾患克服事業の支援を受けさらに 15 例の CMS の臨床診断をおこない 12 例において遺伝子変異を同定した。12 例の病型は、スローチャン

ネル症候群 1 例、ファーストチャンネル症候群 1 例、終板 AChR 欠損症 (Dok-7 2 例、AChR サブユニット 4 例、GFPT1 1 例)、終板 AChE 欠損症 3 例である。本邦で同定をされた遺伝子変異は 1 例を除き今までに報告がされていない本邦特有の変異であり、西欧のファウンダー変異が偶然に本邦に移入されたものではないことが示唆される。また、積極的な遺伝子診断により 12 例の症例を診断できたことは西欧諸国と同様に本邦においても未診断の CMS 症例が多数存在する可能性があり、今後とも CMS を積極的に診断をすることが重要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Engel AG, Ohno K, Sine SM. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:339-352.
- 2) Ohno K, Wang H-L, Milone M, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by decreased agonist binding affinity due to a mutation in the acetylcholine receptor epsilon subunit. *Neuron* 1996;17:157-170.
- 3) Milone M, Wang H-L, Ohno K, et al. Mode switching kinetics produced by a naturally occurring mutation in the cytoplasmic loop of the human acetylcholine receptor epsilon subunit. *Neuron* 1998;20:575-588.
- 4) Ohno K, Engel AG, Shen X-M, et al. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70:875-885.
- 5) Beeson D, Higuchi O, Palace J, et al. Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 2006;313:1975-1978.
- 6) Selcen D, Juel VC, Hobson-Webb LD, et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 2011;76:327-336.
- 7) Senderek J, Muller JS, Dusl M, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet* 2011;88:162-172.
- 8) Tsujino A, Maertens C, Ohno K, et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:7377-7382.
- 9) Ohno K, Brengman J, Tsujino A, et al. Human endplate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9654-9659.
- 10) Ohno K, Tsujino A, Brengman JM, et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2017-2022.

Abstract**Congenital myasthenic syndromes**

Kinji Ohno, M.D., Ph.D.

Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are caused by germline mutations of molecules expressed at the neuromuscular junction (NMJ). Mutations in 11 molecules encoded by 15 genes have been reported in association with CMS. CMS can be classified into four clinical categories. First, missense mutations in the acetylcholine receptor (AChR) subunits lead to slow- and fast-channel syndromes. Second, mutations in the AChR subunits, rapsyn, agrin, MuSK, Dok-7, plectin, and GFPT1 lead to endplate AChR deficiency. Third, collagen Q (ColQ) anchors acetylcholinesterase (AChE) to the synaptic basal lamina and mutations in *COLQ* lead to endplate AChE deficiency. By exploiting the synaptic basal lamina-targeting signal of ColQ, we recently reported that the exogenously administered AChE/ColQ complex can be specifically localized to the NMJ. The protein-anchoring therapy can be potentially applicable to a wide spectrum of defective extracellular matrix molecules. Fourth, CMS associated with episodic apnea is caused by mutations in choline acetyltransferase (ChAT) and skeletal muscle voltage-gated sodium channel ($Na_v1.4$). In the past two years, we diagnosed 15 cases with CMS in Japan, and identified mutations in 12 patients. All the mutations except for one are unique to Japanese patients. We assume that more CMS cases still remain undiagnosed in Japan.

(Clin Neurol 2012;52:1159-1161)

Key words: neuromuscular junction, congenital myasthenic syndromes, acetylcholine receptor, acetylcholinesterase, collagen Q
