

＜シンポジウム (3)—9—1＞重症筋無力症の新たな病態と疾患概念

重症筋無力症の進歩：Lrp4 抗体陽性 MG の発見

本村 政勝¹⁾ 樋口 理²⁾

(臨床神経 2012;52:1303-1305)

Key words : 重症筋無力症, アセチルコリン受容体, 筋特異的受容体型チロシンリン酸化酵素, 低密度リポ蛋白質受容体関連蛋白質4, 自己抗体

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は, 神経筋接合部の形成や維持, または, 神経筋伝達を担うタンパク質に対して病原性自己抗体が産生されることにより, 刺激伝達が障害され, 骨格筋の易疲労性・脱力をきたす自己抗体病である. 病原性自己抗体の種類によって, I) アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor : AChR) 抗体陽性 MG, II) 筋特異的受容体型チロシンリン酸化酵素 (muscle-specific receptor tyrosine kinase : MuSK) 抗体陽性 MG, および III) 前述の抗体が検出されない double seronegative MG に分類されてきた¹⁾. 2011年, 本邦から低密度リポ蛋白質 (low-density lipoprotein : LDL) 受容体関連蛋白質4 (LDL-receptor related protein 4 : Lrp4) に対する自己抗体が報告され²⁾, AChR/MuSK 抗体に次ぐ第3番目の病原性自己抗体として注目されている. 本稿では, Lrp4 の分子機能と抗 Lrp4 抗体の発見に焦点を絞って概説した.

Lrp4 は LDL 受容体ファミリーの一群に属する1回膜貫通型タンパク質で, その大部分を細胞外領域が占めている (Fig. 1). 2006年, Weatherbee らは Lrp4 が神経筋接合部の形成に関与することを始めて報告した³⁾. 彼らは, 核酸に突然変異を誘発する薬剤を利用して作出した2系統 (*mitten* 変異と *mitaine* 変異) の Lrp4 遺伝子突然変異マウスに着目した. これらの変異マウスは, 誕生直後に致死となるが, それら変異マウス胚の横隔膜を解析した結果, 神経筋接合部がまったく形成されておらず, Lrp4 が神経筋接合部形成に必須であることが明らかとなった. 神経筋接合部形成に必須であることがすでに知られていた "agrin" (運動神経終末端から分泌されるプロテオグリカン) と MuSK の双方はいわゆる「リガンドと受容体」の関係にあると長らく考えられていた. これは, MuSK を発現する筋管細胞を agrin で刺激すると, MuSK の細胞内領域に存在するチロシンリン酸化酵素活性がすみやかに上昇する事実からも広く支持される考えであったが⁴⁾, 一方で, agrin が MuSK の細胞外領域に直接結合できないことから, agrin-MuSK 間を橋渡しする第3の膜分子の存在も指摘されていた. そのような背景も手伝って, Weatherbee らが発表した論文は Lrp4 が agrin 受容体の実体である可能性を強く想起させた. 実際に, 2008年, 米国の2つの独立した研究グルー

プから「Lrp4 は agrin 受容体である」という主旨の論文がそれぞれ発表され, agrin が Lrp4 に直接結合すること, Lrp4 は MuSK とも直接結合すること, さらに, agrin による MuSK のチロシンリン酸化酵素活性上昇に Lrp4 が不可欠であることが実験的に証明された⁵⁾⁶⁾.

われわれはカイアシルルシフェラーゼを利用した新しい自己抗体測定法を開発し, 2011年に Lrp4 の細胞外領域に対する自己抗体が一部の MG 患者血清中に存在することを世界に先駆けて報告した²⁾. 抗 AChR 抗体陰性 MG 患者 300例 (28例の抗 MuSK 抗体陽性 MG をふくむため, double seronegative MG 症例は 272例) を対象に抗 Lrp4 抗体の有無をしらべた結果, 9名の抗 Lrp4 抗体陽性 MG 患者を同定した (Table 1). これら抗 Lrp4 抗体陽性であった9名の患者のうち3名は抗 MuSK 抗体も同時に陽性であった. 本邦における抗 Lrp4 抗体単独陽性 MG の頻度は double seronegative MG の 2.2% (6/272 症例) となり, これまで報告されている抗 AChR 抗体や抗 MuSK 抗体陽性 MG の頻度と比較すると, きわめて低い症例であることが伺える. 一方, 現在までに, ドイツの施設から seronegative MG 38例のうち 19例 (50%)⁷⁾, さらに, 米国においては 120名の double seronegative MG 患者のうち 11名 (9.2%) が抗 Lrp4 抗体陽性 MG であったことが相次いで報告されており⁸⁾, 人種間差や地理的要因が影響をおよぼすことを考慮すれば, 抗 Lrp4 抗体陽性 MG の頻度は double seronegative 全身型 MG の 2.2~50% を占めると推定される. 本邦の抗 Lrp4 抗体単独陽性 MG 6症例に着目すると, 男女比は 1 : 5 と女性患者が多く, 胸腺腫をみとめない全身型 MG で四肢の筋力低下を共通して訴えていることなどが特徴として挙げられ²⁾, ドイツの研究グループの報告でも同様の臨床所見が記述されている⁷⁾. 現時点では, 本邦の症例についてはステロイドなどの免疫抑制療法の治療効果もふくめた臨床像に不明な点が多いが, ドイツの研究グループは, 抗 Lrp4 抗体陽性 MG の臨床像は抗 AChR 抗体陽性 MG のそれに近いと言及している⁷⁾.

抗 Lrp4 抗体陽性 MG の発症機構に関しては現時点では不明であるが, われわれは一部の Lrp4 抗体陽性 MG 患者血清中の Lrp4 抗体が agrin と Lrp4 の相互作用を阻害すること

¹⁾長崎大学病院第一内科神経内科 [〒852-8501 長崎市坂本1丁目7番1号]

²⁾長崎川棚医療センター免疫・ゲノム医化学研究室長

(受付日: 2012年5月25日)

LDL 受容体関連タンパク質4 (Lrp4) の構造

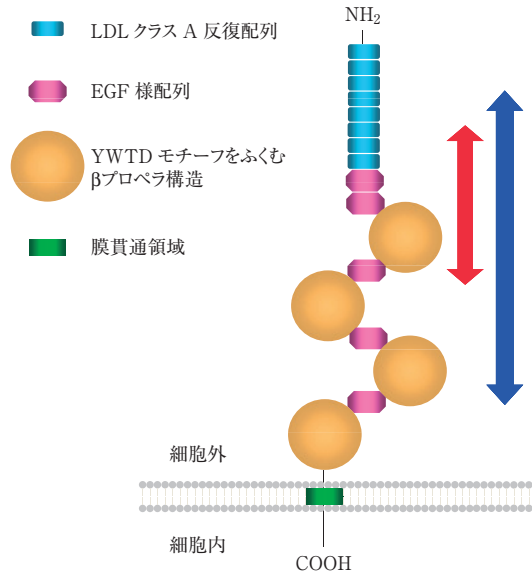


Fig. 1 Lrp4 の分子構造の模式図.

ヒト Lrp4 (別名として Lrp10/MEGF7) は 1,905 個のアミノ酸から構成され、その推定分子量は 212 kDa である。その細胞外領域には LDL 受容体ファミリーに共通してみとめられる数種類のタンパク質機能モジュールが存在する。神経筋接合部の形成に必須な agrin (赤) および MuSK (青) との結合領域をそれぞれ図中に示した。

Table 1 本邦の Lrp4 抗体陽性 MG の臨床的特徴.

症例	性/年齢 (歳)	初診までの期間	MGFA	テンシロン試験	Waning 現象	Lrp4 抗体価 (nM)	MuSK 抗体価 (nM)	胸腺腫の合併	治療	その他
①	女/44	3年	IIIb	-	+ (僧帽筋)	2.07	0.02	-	血液浄化 ネオール増量	再生不良性貧血 慢性移植片対宿主病
②	男/26	2週	IIIa	+	+ (眼輪筋・僧帽筋)	1.79	0.001	-	ステロイド	精巣癌 (30歳時死亡)
③	女/72	6カ月	IIIa	-	+ (三角筋)	1.42	0.003	-	不詳	乳癌, 糖尿病
④	女/70	1カ月	V	+	- (治療後)	0.27	0.006	-	ステロイド	Parkinson 病 脳梗塞
⑤	女/68	3年	IIa	+	+ (被検筋-不詳)	0.097	0.004	-	ステロイド	LEMS・糖尿病
⑥	男/74	4年	V	n.d.	+ (眼輪筋)	0.091	11.38	-	ステロイド	喘息既往
⑦	女/28	28年	IIIb	+	+ (僧帽筋・小指屈筋)	0.031	0.005	-	ステロイド	生後8カ月からMG 両親: 従妹婚
⑧	男/58	1カ月	IIb	+	+ (尾翼筋・短指外転筋)	0.027	6.25	-	コリンエステラーゼ 阻害薬	HIV (+) でエファピレンツ内服, 両親近親婚
⑨	男/72	1年3カ月	V	+	+ (小指外転筋・鼻筋)	0.019	10.59	-	ステロイド	肥大型心筋症 僧房弁置換術後 植え込み型除細動器

① 17-20 ② 20-237 (20-516) ③ 20-106 (20-214) ④ 16-361 (16-139) ⑤ 17-132 ⑥ 19-67 (19-141) ⑦ 18-123 (18-246) ⑧ 19-210 (19-391) ⑨ 18-188 (18-90) ⑩ 20-146 (20-294) ⑪ 19-325 (19-171)
全例胸腺腫なし

をみいだしている²⁾。また、ドイツと米国の両グループは、抗 Lrp4 抗体陽性血清が agrin の生物活性 (agrin は筋管細胞膜上において、MuSK のチロシンリン酸化酵素の活性化を介し

て AChR の高密度凝集を誘導する) を阻害することを in vitro の実験で確認している^{7,8)}。これらの研究結果と上述した agrin-Lrp4 の相互作用の知見から総合的に判断すれば、抗

Lrp4 抗体を介した agrin シグナルの阻害が抗 Lrp4 抗体陽性 MG の発症機構に関与している可能性が浮かび上がる。一方、本邦で発見された抗 Lrp4 抗体の大部分は IgG1 サブクラスが占めていたことから²⁾、抗 AChR 抗体陽性 MG と同様に、補体凝集を介した神経筋接合部破壊が抗 Lrp4 抗体陽性 MG 発症の原因である可能性も排除できない。抗 Lrp4 抗体陽性 MG に関しては、その発症機構の問題もふくめ、詳細な臨床像および治療法を検討するためにも今後のさらなる症例の蓄積が期待される。

追記：ごく最近、米国の Burden 博士らの研究グループは、Lrp4 が運動神経と直接相互作用し、骨格筋から運動神経に向けた retrograde シグナルの可能性を示唆する研究報告を発表した⁹⁾。この新しい Lrp4 の機能を阻害するような Lrp4 自己抗体存在するとすれば、前シナプス機能異常を呈する可能性も考慮する必要があるかもしれない。

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

文 献

- 1) 本村政勝, 白石裕一. Annual Review 神経 2011. 中外医学社; 2011. p. 328-336.
- 2) Higuchi O, et al. Ann Neurol 2011;69:418-422.
- 3) Weatherbee SD, et al. Development 2006;133:4993-5000.
- 4) Glass DJ, et al. Cell 1996;85:513-523.
- 5) Kim N, et al. Cell 2008;135:334-342.
- 6) Zhang B, et al. Neuron 2008;60:285-297.
- 7) Pevzner A, et al. J Neurol 2011;259:427-435.
- 8) Zhang B, et al. Arch Neurol 2011 Dec 12 [Epub ahead of print].
- 9) Yumoto N, et al. Nature 2012 Aug 1 [Epub ahead of print].

Abstract

Progress of myasthenia gravis: discovery of Lrp4 antibodies

Masakatsu Motomura, M.D.¹⁾ and Osamu Higuchi, Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

²⁾Department of Clinical Research and Neurology, Nagasaki Kawatana Medical Center

Myasthenia gravis (MG) is caused by the failure of neuromuscular transmission mediated by pathogenic autoantibodies (Abs) against acetylcholine receptor (AChR) and muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK). The seropositivity rates for routine AChR binding Ab and MuSK Ab in MG are 80-85% and 5-10% for MG patients in Japan, respectively. The autoimmune target in the remaining patients is unknown. In 2011, autoantibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (Lrp4) were identified in Japanese MG patients and thereafter have been reported in Germany and the USA. We developed a simple technique termed *Gaussia* luciferase immunoprecipitation for detecting antibodies to Lrp4. As a result, nine generalized MG patients from 300 lacking AChR Ab are positive for Lrp4 antibodies. Thymoma was not observed in any of these patients. These antibodies inhibit binding of Lrp4 to its ligand and are predominantly of the IgG1 subclass. In other reports of Lrp4 ab, Lrp4 ab positive sera inhibited agrin-induced aggregation of AChRs in cultured myotubes, suggesting a pathogenic role regarding the dysfunction of the neuromuscular endplate. These results indicate that Lrp4 is a third autoantigen in patients with MG, and anti-Lrp4 autoantibodies may be pathogenic. Further studies including neuromuscular junction biopsy are needed to clarify the pathomechanism of Lrp4 ab positive MG.

(Clin Neurol 2012;52:1303-1305)

Key words: myasthenia gravis; MG, acetylcholine receptor; AChR, muscle-specific receptor tyrosine kinase; MuSK, low-density lipoprotein-receptor related protein 4; Lrp4, autoantibody