

ID No.	209
研究課題名	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ活性化機構の破綻と筋無力症
研究代表者	本村 政勝 (長崎大学・講師)
研究組織 受入教員 研究分担者	山梨 裕司 (東京大学医科学研究所・教授) 福田 卓 (長崎大学・助教) 手塚 徹 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告書	
筋無力症は神経筋接合部の機能不全によって発症する神経筋疾患であり、神経筋接合部の形成・維持と機能発現に重要な遺伝子の異常によって発症する先天性筋無力症候群（CMS）と神経筋接合部に対する自己抗体によって発症する重症筋無力症（MG）に大別される。本研究は、神経筋接合部の形成・維持に必須な受容体型チロシンキナーゼ MuSK とその細胞内活性化因子である Dok-7 の各遺伝子に変異を有する CMS 症例の探索と機能解析を中核とする共同研究として始動した。その過程で、MuSK の共受容体である Lrp4 抗体陽性 MG を世界に先んじて発見し、新たな疾患概念を提唱することに成功した（<i>Ann. Neurol.</i>, 2011）。そこで、上記 CMS に加え Lrp4 抗体陽性 MG をも本研究の課題として取り込み、本邦における症例の集積と解析を通じ、それらの臨床像と分子病態の解明を目指した。 我々は <i>DOK7</i> および <i>MUSK</i> 遺伝子の全翻訳領域およびエクソン周囲のイントロンに関する遺伝子配列の解析方法を確立しており、本研究では、本邦において CMS が疑われる症例の血液サンプルの入手を進め、<i>DOK7</i> および <i>MUSK</i> 遺伝子における変異の解析を進めた。しかしながら、それらの検体中に当該遺伝子の変異は検出されなかった。我々は、以前より、小児科領域あるいは既知抗体陰性の重症筋無力症といった症例中にこれらの CMS 症例が存在する可能性が高いと考えており、引き続き症例の集積および解析に努める予定である。 他方、Lrp4 抗体陽性 MG については、当該自己抗体が実際に MG の主因であるかどうかを解明するために、既に調製済みの組み換え Lrp4 蛋白質を用いた Lrp4 陽性 MG モデルマウスの作出を進めた。現在、マウス個体内での抗 Lrp4 抗体価の上昇を確認しており、病態に関する解析の準備を進めている。また、Lrp4 抗体陽性 MG の症例を集積・解析するために、本疾患が疑われる患者の血清サンプルを入手し、Lrp4 抗体価の測定を行っているが、これまでに解析した 38 例については Lrp4 抗体陰性であることを確認している。なお、本研究への社会的な関心は高く、今後とも、<i>DOK7</i> 遺伝子、<i>MUSK</i> 遺伝子、Lrp4 抗体に関する解析を継続する必要がある。	
成果発表 <論文>	
1. Imai T, Tsuda E, Hozuki T, Yoshikawa H, Yamauchi R, Saitoh M, Hisahara S, <u>Motomura M</u> , Kawamata J, Shimohama S: Contribution of anti-ryanodine receptor antibody to impairment of excitation-contraction coupling in myasthenia gravis. <i>Clin Neurophysiol</i> , 123(6):1242-1247, 2012	

2. Imai T, Tsuda E, Hozuki T, Yamauchi R, Saitoh M, Hisahara S, Yoshikawa H, Motomura M, Kawamata J, Shimohama S: Early effect of tacrolimus in improving excitation-contraction coupling in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol,123(9):1886-1890,2012
3. Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, Nagane Y, Nakata R, Tokuda M, Fukuda T, Yoshimura T, Tsujihata M, Kawakami A: Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry,83(9)935-940,2012
4. Takahashi Y, Sugiyama M, Ueda Y, Itoh T, Yagyu K, Shiraishi H, Ukeba-Terashita Y, Nakanishi M, Nagashima T, Imai T, Motomura M, Saitoh S: Childhood-onset anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis demonstrates a distinct clinical course. Brain Dev,34(9):784-786,2012
5. 本村政勝, 石飛進吾, 大久保英梨子: 【神経難病のリハビリテーション-症例を通して学ぶ】(第2章)症例を通して学ぶ神経難病のリハビリテーション 重症筋無力症 嚥下障害を主訴とする症例. Journal of Clinical Rehabilitation,別冊(神経難病のリハビリテーション-症例を通して学ぶ) 183-187,2012
6. 中根俊成, 本村政勝: 【知っておきたい内科症候群】 神経・筋《腫瘍関連症候群》ランバート・イートン筋無力症候群.内科,109(6):944-946,2012
7. 中嶋秀樹, 本村政勝: 【最新の神経難病治療と今後の展望】 重症筋無力症 医薬ジャーナル,48(5):1317-1323,2012
8. 本村政勝, 樋口理: 重症筋無力症の進歩: Lrp4 抗体陽性 MG の発見. 臨床神経 52 : 1303-1305,2012
9. 本村政勝, 向野晃弘, 福留隆泰: 第6章: 神経・筋疾患の医療ニーズ第7節重症筋無力症. 希少疾患/難病の診断・治療と製品開発 抜刷,
10. 白石雄一, 本村政勝: 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の診断と治療.
11. 宮崎禎一郎, 本村政勝: 【コリン作動性シナプスの基礎と臨床】 コリン作動性シナプスの病態と治療 重症筋無力症. Clinical Neuroscience,30(6):680-684,2012
12. 福留隆泰, 田中竜太, 本村政勝, 東慶輝, 大野欽司: Prednisolone が奏効した先天性筋無力症候群の兄弟例.神経治療学,29(5):627,2012
13. 本村政勝: 重症筋無力症治療の基本.神経治療学,29(5):596,2012
14. 吉村俊祐, 本村政勝: 【免疫性神経疾患の治療: 標準的治療とトピックス】 重症筋無力症. 神経治療学,29(1):15-21,2012
15. Takamori M, Nakamura T, Motomura M: Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. J Neuroimmunol,254(1-2):183-186,2013.1
16. 樋口理, 本村政勝: 重症筋無力症の診療 -最近の進歩-.Neurological Science,19-20 P10-11,2013.2