



| | |
|--------------|---|
| Title | 実験的筋無力症（家兎）における抗アセチルコリンレセプター抗体の特異性 |
| Author(s) | 上野, 聰 |
| Citation | 大阪大学, 1981, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/32697 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 上野 聰 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 5198 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 56 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科 内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当 |
| 学位論文題目 | 実験的筋無力症（家兎）における抗アセチルコリンレセプターアン体の特異性 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 藤内 百治 教授 吉田 博 |

論文内容の要旨

[目的]

ヒト重症筋無力症(myasthenia gravis, 以下 MG) は神経筋伝達障害により随意筋群の脱力を呈する疾患である。またその症状発現機構は筋終板 nicotinic acetylcholine receptor (以下 AChR) に対する自己免疫説が提唱されており、実験的にも魚類電気器官(*Torpedo*, *Electrophorus electricus*, *Narcine brasiliensis*) から精製した AChR で動物を感作することにより、ヒト MG に類似した病態を作成できることが知られている。しかしこの実験的筋無力症(experimental myasthenia gravis, 以下 EMG) の発現機構は未だ充分明らかでない。

そこで著者は、日本近海に棲息する *Narke japonica* (シビレエイ) の電気器官より分離精製した AChR を家兎に接種して EMG を作成し、筋無力症状の経過、抗 AChR 抗体価の推移、抗 AChR 抗体の性質を検討して EMG の病態を明らかにしようとした。

[方法ならびに成績]

- 1) AChR の調製。*Narke japonica* 電気器官より Triton X-100 で AChR を可溶化し、affinity gel (Sephadex G-25 column) を用いて精製した。その特異活性は $4.5 - 12.3 \text{ nmol toxin-binding sites/mg protein}$ であった。家兎 AChR は正常家兎骨格筋より Triton X-100 で可溶化し、 $10^5 \times g$ で遠心後の上清を粗 AChR 標品として用いた ($3 - 8 \times 10^{-10} \text{ MACHR}$)。
- 2) 家兎 EMG の作成。6 羽の家兎に 1 回 0.4 mg の AChR を Freund's complete adjuvant とともに 4 回家兎背部皮下に接種した。初回感作後 14 日頃より全例に筋力低下を認めた。6 羽のうち 3 羽はさらに高度の麻痺に陥ったが、残り 3 羽は軽度の筋力低下のみで自然寛解した。これらの家兎は抗 cholinesterase 剤により一時的に筋力低下の改善をみた。また坐骨神経反復電気刺激により、

decremental response を示した。

- 3) 抗 AChR 抗体。家兎血中抗 AChR 抗体価は、*Narke AChR* および家兎 AChR に ^{125}I - α Bungarotoxin を結合させたものを抗原として二抗体法で測定した。免疫家兎血中には初回感作後 10 日頃より抗体を検出した。同一家兎では、*Narke* および家兎の AChR を用いて測定した抗体価と症状の程度はよく相關したが、家兎 AChR と結合する抗体は経過を通じて *Narke AChR* のそれと平行して推移し独立した産生動態を呈することはなかった。また高度の麻痺に陥った家兎においても、家兎 AChR と結合する抗体は *Narke AChR* のその 5 % 程度であった。異なる家兎間では、抗体価が必ずしも症状の程度に一致しない例があった。次に affinity gel (Sepharose 4B-Narke AChR) を作成し、これを用いて家兎 EMG 血清より抗 AChR 抗体を吸収すると、その後の血清中には家兎 AChR と結合する抗体は認めなかつた。この成績からは家兎 AChR そのものが自己抗原化し、その結果産生される抗体により EMG が成立するかは明らかにすることはできなかつた。

[総括]

- 1) *Narke japonica* の電気器官より精製せる AChR で免疫した家兎は、臨床的、電気生理学的、薬理学的にヒト MG に類似した筋力低下を呈した。このことは本邦で入手可能な *Narke japonica* より得られる AChR が、家兎において myasthenogenic antigen であることを示した。
- 2) 家兎 EMG の経過は monophasic であった。これは、従来より報告されている *Electrophorus electricus* より抽出せる AChR を用いて作成されたラット EMG で観察されている二相性の筋脱力の経過を欠いており、AChR の抗原性および種属の差による EMG 成立過程の多様性を示唆している。
- 3) 家兎 AChR と結合する抗体の推移は、経時的にみて同一個体内では症状の程度に推移したが、抗体価の絶対値は症状の程度の指標とはなりえなかつた。
- 4) 著者らが作成した EMG では、家兎 AChR を用いて測定される抗体は *Narke AChR* のそれと独立して推移することなく、また *Narke AChR* にすべて吸収された。したがつて *Narke AChR* の抗原性は一部家兎 AChR に類似しており、*Narke AChR* に対して産生された大量の抗体の一部が交叉反応により家兎 AChR を障害すると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は重症筋無力症の疾患モデルを作成し、モデル動物の病態を明らかにしたものである。すなわち、日本固有の *Narke japonica* (シビレエイ) のアセチルコリンレセプター (AChR) を単一にまで純化して家兎に接種し、実験的筋無力症 (EMG) の作成に成功した。さらに家兎の抗体産生と筋力低下症状を経時的に観察検討し、抗 AChR 抗体価と症状との関連性を明らかにした。また抗 AChR 抗体の交叉性を検討し、EMG の発現は、*Narke AChR* に対する抗体の一部が交叉反応により、家兎 AChR を障害することによると考えられる成績を示した。その過程で、抗 AChR 抗体蛋白の分離を行つた。これら一連の研究は、EMG に関する先駆的な研究であり、重症筋無力症の病態解明の上に大きな意義を有するものと考えられる。