The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK autoantibody-negative myasthenia gravis
Author(s)	林, 明男
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48978
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

【78】

氏　　名	林（はやし）　明（あき）　男（お）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８６８　号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学　位　論　文　名	Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK autoantibody-negative myasthenia gravis （AChR/MuSK 抗体陰性重症筋無力症の免疫病理学的多様性）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥村明之進 （副査） 教　授　福澤　正洋　　教　授　宮坂　昌之

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］

重症筋無力症（Myasthenia Gravis, MG）は、アセチルコリン受容体（acetylcholine receptor, AChR）に対する自己抗体により全身の随意筋の易疲労性を来たす自己免疫疾患である。全身型 MG の約 80%に抗 AChR 抗体を認め（AChR-MG）、胸腺は過形成を呈し胚中心形成が特徴的である。MG 胸腺から単離した B 細胞は in vitro で抗 AChR 抗体を自然に産生する事、MG 胸腺の胚中心では AChR 特異的 B 細胞が分化・成熟している事が既に明らかにされている。これらの事実は MG 発症に胸腺が関与している事を示唆し、MG に対する胸腺摘出術の理論的根拠となっている。

抗 AChR 抗体を持たない MG（AChR-negative MG）の中に、筋特異的チロシンキナーゼ（muscle-specific tyrosine kinase, MuSK）に対する抗体を有する例がある（MuSK-MG）。抗 MuSK 抗体の陽性率は様々な報告が有り、特にアジアでは低く、AChR/MuSK いずれに対する抗体も持たない例もみられる（AChR/MuSK-negative MG）。MuSK-MG は AChR-MG と発症機序が異なり、その胸腺は AChR-MG の胸腺に比べて病理学的変化に乏しく、胸腺の MG 発症への関与は否定的で胸腺摘出術の適応はないと考えられている。一方、AChR/MuSK-negative MG では軽度の過形成を認めるという報告もあるが、発症に於ける胸腺の関与の有無は不明である。

本研究では、AChR/MuSK-negative MG に対する胸腺摘出の臨床的効果、さらに切除胸腺の病理および免疫学的評価により AChR/MuSK-negative MG の発症機序に於ける胸腺の役割を明らかにすることを目的とした。

［方法］

2001 年までに当科で拡大胸腺摘出術を施行した胸腺腫非合併 MG で、ステロイド等の術前治療歴の無い AChR-MG 13 例、AChR-negative MG 10 例を対象とした。

1）抗 MuSK 抗体測定

^{125}I-MuSK を用いた RIA 法により血清抗 MuSK 抗体価を測定した。

2）胸腺摘出術の効果判定

術後の筋無力症状の変化を評価し、胸腺摘出による臨床的効果を検討した。

3）摘出胸腺の病理組織学的検討

摘出胸腺組織の H-E 染色切片を用いて病理組織像を比較した。さらに胸腺異常と胸腺摘出術の効果との関係につき検討した。胚中心形成の程度について、弱拡大で 1 視野中の胚中心の最大個数、同視野に於ける胸腺実質内での胚中心の面積の割合を測定した。

4）胸腺内リンパ球の免疫学的解析

胸腺からリンパ球を分離し、フローサイトメトリーを用いて CD19 陽性細胞を B 細胞、CD19 陽性 CD38 陽性細胞を胚中心 B 細胞として、胸腺リンパ球における割合および胸腺 1 g 中の細胞数を解析した。胚中心 B 細胞に於ける Bc1-2 蛋白発現をフローサイトメトリーで解析した。

［成績］

1）AChR-negative MG 10 例の血清抗 MuSK 抗体は全例陰性、すなわち全例 AChR/MuSK-negative MG であった。

2）AChR-MG 13 例中 9 例で術後症状の改善を認めた。AChR/MuSK-negative MG 10 例中 7 例で術後症状の改善を認めた。

3）AChR/MuSK-negative MG 10 例中 5 例で胸腺に過形成を認め、AChR-MG の胸腺と同程度の胚中心形成を認めた。しかし残りの 5 例では胚中心形成は認められなかった。胸腺に過形成を認めた AChR/MuSK-negative MG 5 例全てに於いて術後症状の改善を認め、うち 3 例では完全寛解が得られた。

4）AChR/MuSK-negative MG の一部の症例では、B 細胞および胚中心 B 細胞の、胸腺リンパ球における割合および胸腺 1 g 中の細胞数ともに、AChR-MG と同程度の値を示した。AChR/MuSK-negative MG 2 例の胚中心 B 細胞では AChR-MG の胚中心 B 細胞と同程度の Bc1-2 蛋白発現を認めた。

［総括］

AChR/MuSK-negative MG の中には AChR-MG と同程度の胚中心形成と、胸腺内の胚中心 B 細胞分化を認める症例が存在した。このような症例では重症筋無力症の発症に於ける胸腺の関与の可能性が考えられ、胸腺摘出術が治療選択肢の 1 つとなりうる事が示された。

論文審査の結果の要旨

重症筋無力症（Myasthenia Gravis、以下 MG）は骨格筋に対する自己抗体によって引き起こされる臓器特異的な自己免疫疾患で、全身の随意筋の易疲労性と筋力低下を症状とする。自己抗体として抗 Acetylcholine Receptor（AChR）抗体が同定されており、全身型 MG の約 80%に抗 AChR 抗体を認める（AChR-MG）。その胸腺は髄質における胚中心形成を特徴とする過形成を呈することが多い。これまでの報告により MG 患者の胸腺からの抗 AChR 抗体産生が示されており、AChR-MG に対する胸腺摘出術の理論的根拠となっている。

抗 AChR 抗体を持たない MG の中に、筋特異的チロシンキナーゼ（muscle-specific tyrosine kinase, MuSK）に対する抗体を有する例がある（MuSK-MG）。MuSK-MG は AChR-MG と発症機序が異なり、胸腺の MuSK-MG 発症への関与は否定的で、胸腺摘出による症状改善効果は認めないと報告されている。

一方、AChR/MuSK いずれに対する抗体も持たない例（AChR/MuSK-negative MG）もみられるが、これらについては発症に於ける胸腺の関与の有無は不明である。

本研究では、AChR/MuSK-negative MG に対する胸腺摘出の臨床的効果、さらに切除胸腺の病理学的および免疫学的評価により AChR/MuSK-negative MG の発症機序に於ける胸腺の役割を考察した。

その結果、AChR/MuSK-negative MG の中には手術による症状改善を得られなかった症例がある一方で、胸腺内に AChR-MG と同程度の胚中心形成、胚中心 B 細胞分化を認め、胸腺摘出による筋無力症状の改善が得られた症例

もあった。このような症例では重症筋無力症の発症に於ける胸腺の関与の可能性が示唆され、胸腺摘出術が治療選択肢の１つとなりうる事が示された。

AChR/MuSK-negative MG の病態については現在不明であるが、本研究では臨床的、病理学的および免疫学的アプローチにより、AChR/MuSK-negative MG の病態は多様であり、発症に胸腺が関与する症例も含まれることが示唆された。これまで AChR/MuSK-negative MG の胸腺の病理学的および免疫学的解析を行った研究報告は無く、本研究内容は学位に値すると考える。