

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 吉良 潤一

疾 患 名； 重症筋無力症（MG）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和 47 年度 宇尾野公義	本邦MG患者の異常胸腺には腫瘍有無は拘らず濾胞性増生が80%にみられ、全身型でとくに高率（70%）であった。胸腺由来のT細胞、B細胞のsub-populationの変動が著明であった。	P14
2	昭和 50 年度 宇尾野公義	組織適合性抗原 HLA typing で検討の結果、本邦 MG 患者で HLA8 が少なく（欧米では多い）、高齢者で HLA5 が多い、眼筋型で HLA12 が多い。しかし自己抗体の有無と HLA 抗原との間に一定の関連はみられなかった。	P1
3	平成 7 年度 高守正治	重症筋無力症胸腺のアポトーシス機構障害の研究	P128
4	平成 11 年度 納 光弘	アセチルコリン受容体に対する hu-SCID マウスの自己免疫応答の研究（Mayo Clinic との共同研究）	P107
5	平成 15 年度 吉良潤一	重症筋無力症のケモカインシグナル異常の研究	P127
6	平成14年度 吉良潤一	ヒト抗体産生マウスを使い、ヒトアセチルコリンレセプターを認識するヒト型の抗体を作成した	P110
7	平成14年度 吉良潤一	MG患者胸腺での自己抗体の産生の場合をアイソトープ標識ヒト AChRを使い証明した。	P102

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

( 2 ) 発生機序の解明について ( 画期的又は著しく成果のあったもの )

	時期 及び 班長名 ( 当時 )	内容	備考
1	昭和 49 年度 宇尾野公義	電気生理学的に Jitter 現象の測定により潜在性 MG の発掘が容易になった。	P162
2	昭和 50 年度 宇尾野公義	電気ウサギから採出した ACh 受容体を抗原とする抗体が実験動物の神経筋接合部に証明され、 $\alpha$ -bungarotoxin 投与により実験的 MG ( ウサギ ) を作成し得た。	P221
3	昭和 52 年度 里吉栄二郎	MG 患者生検筋の電顕的組織化学手法により運動終板の形態異常および ACh 抗体出現を証明した。	P59
4	昭和 60 年度 井形昭弘	運動終板における免疫複合体沈着が診断に有用であることを明らかにした。	P292
5	昭和 62 年度 井形昭弘	MG 患者胸腺においてアセチルコリン受容体特異的なリンパ球の活性化が起きている可能性を示唆した。	P193
6	平成 5 年度 高守正治	MG 患者血清中の抗リアノジン受容体抗体の発見	P137
7	平成 8 年度 納 光弘	アセチルコリン特異的 T 細胞の移入で抗アセチルコリン抗体産生があることより、MG の発症に T 細胞も重要であることを明らかにした。	P83
8	平成 12 年度 納 光弘	MG における胸腺の意義：ケモカインの重要性	P81
9	平成 14 年度 吉良潤一	抗 MuSK 抗体が MG 患者での神経筋伝達障害を示すことを確認した	P112
10	平成 15 年度 吉良潤一	本邦における抗 AChR 抗体陰性患者において、抗 MuSK 抗体の陽性率が約 30% であること、神経筋シナプス伝達の障害が抗体陽性患者よりも軽度であることを示した。	P114

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 49 年度 宇尾野公義	発症初期、再燃の再発時、筋無力性クリーゼなどで抗 ChE 剤が有効であり、効果、副作用の点から Vagostigmin, Mitelase, Mestinon, Ubretid と開発された。	P193
2	昭和 49 年度 宇尾野公義	中等症、重症、クリーゼ頻発例、抗 ChE 剤の効果減少例に対し、副腎皮質ステロイドの有効性が認められ、隔日減量(増加)法、慢性例にステロイド少量法が適用され、重症、急性悪化に大量ステロイド療法が確立した。	P30
3	昭和 50 年度 宇尾野公義	胸腺摘出術は MG の基本治療と位置づけられ、胸腺及び周囲リンパ節も併せ摘出する拡大手術へと開発された。	P181
4	昭和 53 年度 里吉栄二郎	血中抗 AChR 価をマーカーとして血液浄化(血漿交換)が開発され、重症例、急性悪化例、薬剤耐性例などに効果を示すに至った。	P179
5	平成 6 年度 高守正治	免疫抑制薬タクロリムスの実験的重症筋無力症に対する発症阻止効果の証明	P123
6	平成 12 年度 納 光弘	胸腺摘除術に抵抗する難治性重症筋無力症に対するサイクロスポリン A 長期投与に関する研究	P71
7	平成 14 年度 吉良潤一	胸腺腫非合併の中老年重症筋無力症に対する胸腺摘除術の有効性に関する研究	P94

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 47 ~ 50 年度 宇尾野公義	抗 ChE 剤 ステロイド - MG 治療として現在重要な薬剤。 その他の免疫抑制剤 - サイクロフォスファミド、アザチオプリンが補助的に使用されたが、現在のタクロリムスに比し、効果・副作用とも劣ると考えられた。 拡大胸腺摘出術はその後のステロイドとの併用により MG の予後を著しく改善した。 血液浄化法	

2	昭和 59 年度 井形昭弘	アフィニティタイプの免疫吸着材を用いた MG の新しい治療	P403
3	平成 5 年度 高守正治	MG 治療のためのペプチド吸着カラムの開発	P153
4	平成 11 年度 納 光弘	MG に対するプレドニゾン併用胸腺摘除術の周術期管理に関する研究	P99
5	平成 13 年度 納 光弘	MG の胸腺摘出術後に症状が悪化することがあるが、術前のステロイド投与によって症状が改善することを、全国疫学調査にて明らかにした。	P138
6	平成 12 年度 納 光弘	難治性 MG に対してサイクロスポリン A 長期投与を行い安全で有効であった。	P71
7	平成 14 年度 吉良潤一	MG に対する縦隔鏡下拡大胸腺摘出術の治療効果と免疫動態の変化に関する研究(内視鏡的胸腺摘出術の臨床的・免疫学的有効性を証明した)	P99
8	平成14年度 吉良潤一	高齢者での拡大胸腺摘除術により、長期予後の改善が見られた。	P94

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

#### ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 47 ~ 50 年度 宇尾野公義	当時は上記に記載する程度までに努力が続けられた。	
2	平成 12 年度 納 光弘	新規免疫抑制剤 FTY720 による EAMG モデルの治療的研究	P74
3	平成14年度 吉良潤一	免疫抑制剤のタクロリムスが、自己抗体の産生抑制だけでなく、AChR の機能を増強することを示した。	P107
4	平成 15 年度 吉良潤一	胸腺腫に対するステロイドパルス療法のメカニズム解析に関する研究	P121
5	平成15年度 吉良潤一	コンプリメンタリーペプチドに対する抗体が患者血清中の自己抗体を認識可能なことより、選択的免疫抑制療法の可能性を示した。	P130

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1975	実験的重症筋無力症モデルの作成に成功	J Exp Med 141: 1365-75.
2	1976	患者血清中のアセチルコリン受容体抗体の検出に成功	Neurology 26: 1054-9.
3	1977	胸腺の myoid cell が AChR を発現している。	Science 195: 74-5
4	1980	Early-onset MG と Late-onset MG が異なる HLA と関連している。	Brain 103: 579-601
5	1983	D-penicillamine 治療が MG を誘発し、HLA-DR1 と関連する。	BMJ 286: 338-40
6	1992	SCID マウスにおける重症筋無力症免疫系の再構築の成功	J Clin Invest 90: 245-50.
7	2003	MGの発症初期に胸腺での抗原提示とヘルパー細胞の活性化が見られ、この時期の胸腺摘除が長期予後に影響することを示した。	Ann. N.Y.Acad Sci. 998: 237-56

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1977	胸腺の myoid cell に対して免疫反応が起こることにより MG が発症するとの仮説	Lancet 1:678-80
2	1977	MG の運動終板における免疫複合体 (IgG, C3) の証明	Mayo Clin Proc. 52: 267-80.
3	1981	胸腺の細胞と末梢血リンパ球を培養すると抗 AChR 抗体産生が増強される。	N Engl J Med 305:1313-18
4	1985	アセチルコリン受容体における main immunogenic region の発見	J Immunol 134: 2343-9.
5	2001	胸腺腫から成熟した自己反応性 CD4 陽性または CD8 陽性 T 細胞が末梢に送り出され永く存在する。	Ann Neurol 50:64-72

6	2001	Seronegative MG における MuSK 抗体の発見	Nat Med 7: 365-8.
7	2004	抗アセチルコリン受容体抗体陰性患者において、興奮収縮連関が障害されている可能性 .	JNNP (in press)
8	2004	日本における seronegative MG で抗 MuSK 抗体陽性例があることを示した	Neurology 62: 2132-3

(3) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1994	実験的重症筋無力症モデルにおける経口トレランス誘導の研究	Ann Neurol. 36: 704-13.
2	1997	タクロリムスの実験的重症筋無力症に対する有効性の報告	J Autoimmun 10: 11-6
3	1999	SCID mouse を用いた MG の動物モデルで TCR を標的とした免疫治療が奏功した。	Ann Neurol 46:559-67
4	2000	胸腺摘除術の有効性に関するエビデンスに基づいたレビュー	Neurology 55: 7-15

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1977	重症筋無力症に対する血漿交換療法の導入	N Engl J Med 297: 1134-40
2	1997	MG のクリーゼに対して IVIG は血漿交換と同程度に有効	Ann Neurol 41 : 789-96
3	1998	プレドニゾン単独とアザチオプリン併用のランダム化二重盲検試験	Neurology 50:1778-83
4	1998	重症筋無力症に対するプレドニゾン、アザチオプリン併用療法の有効性に関する研究	Neurology 50: 1778-83
5	2002	タクロリムスが難治症例での治療に有効である。	J. Clin Neurosci 9: 627-8

6	2003	重症筋無力症のタクロリムス治療に関する臨床研究	Muscle Nerve 28: 570-4.
7	2003	タクロリムスが難治症例での治療に有効である。	J. Neurol 28: 570-4
8	2003	Cyclophosphamide の大量投与が難治性 MG に有効	Ann Neurol 53: 29-34

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	1997	実験的重症筋無力症惹起最小エピトープの同定とアナログペプチドによる MHC Class II molecule ブロックに関する研究	J Immunol 159: 1570-7
2	1999	SCID-MG マウスを用いた疾患特異的 T 細胞受容体を標的とした治療に関する研究	Ann Neurol 46: 559-67
3	2000	コンプリメンタリーペプチド抗体により、MGの症状の軽減効果があることを示した。	FASEB J 14: 185-96
4	2003	難治性重症筋無力症に対する高容量サイクロフォスファミド療法に関する研究	Ann Neurol 53: 29-34

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	疾患を起こす外的因子の検索	不明	
2	疾患と関連する遺伝的素因、免疫遺伝学的背景の解明	不明	
3	重症筋無力症患者の免疫学的背景に関する研究	あり	遺伝子データバンクの構築と疫学調査を行う。MGに特異的な遺伝子多型を明らかにする。
4	胸腺腫合併重症筋無力症の免疫異常の解明	あり	臨床検体（血清、胸腺組織）患者臨床データを集め、さらに3年をかけて解析を行う。
5	ヒト抗体産生マウスでの重症筋無力症の自己抗体の作製とその解析	可能性あり。	年内に新たな抗体の作製を試みる

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	発生機序における胸腺の役割	不明	
2	抗 AChR 抗体陰性症例の病態生理の解明	あり	
3	重症筋無力症のリンパ球の機能解析に関する研究	あり	5年間のうちに、MGのリンパ球機能の異常を明らかにするとともに、siRNA等の技術を使い、その分子の役割をさらに5年で、解明する。
4	重症筋無力症と胸腺異常の関連に関する研究	あり	5年間のうちに、基礎データを出すとともに、さらに5年間で実証する。



( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	鏡視下胸腺的手術の長期予後	あり	症例の追跡調査
2	新しい免疫抑制剤の導入	あり	外国での報告を 参考に国内で臨 床試験
3	タクロリムスの重症筋無力症治療薬としての 開発	あり	現在、臨床試験 を計画中 医薬品機構の助 言を受け、来年 度からの臨床試 験への組み入れ を目指しプロト コール案を策定 中
4	コンプリメンタリーペプチドによる中和抗体 の作製 とその抗体を使つての自己抗体除去カラムの 作製	可能性あり	親和性の異なる 抗体を新たに作 製する

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法 確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	抗 titin 抗体、抗 RyR 抗体測定系の確立とその有用性の確認	あり		胸腺腫多数例で測定し予後と比較
2	重症筋無力症に対して、胸腺摘出術が有効であるかについてエビデンスの確立	なし	欧米を中心にグローバル治験が計画中であるが、観察期間が数年を要するた解析結果が出るのは、5年以内では難しい	
3	重症筋無力症に対するタクロリムス有効性の確立	あり		