

## ＜シンポジウム 12—2＞筋炎研究最近の進歩

### 抗 SRP 抗体陽性ミオパチー

鈴木 重明

**要旨：**筋炎の患者血清中には複数の自己抗体が存在する。多様な筋炎に関連する自己抗体は RNA 免疫沈降法で検出でき、この中で抗 signal recognition particle (SRP) 抗体はこれまで重症、治療抵抗性の筋炎との関連が指摘されてきた。しかし、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの筋病理は著明な壊死・再生像がみとめられリンパ球の細胞浸潤が乏しい壊死性ミオパチーが特徴的であり、筋炎とはことなる疾患概念として捉えるべきである。抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの中には比較的若年で発症し、慢性に経過する症例が存在し、筋ジストロフィーに類似した経過をとる症例がふくまれている。

(臨床神経 2011;51:961-963)

**Key words：**自己抗体, RNA免疫沈降法, signal recognition particle (SRP)

#### はじめに

自己免疫疾患の患者血清中には自己の細胞核や細胞質成分と反応する多くの自己抗体が検出され、検出方法にも様々な方法が開発されている。自己抗体には特定の疾患や病型と密接に関連するものが多く、疾患の補助診断、病型分類、治療効果や予後の判定に参考となる。炎症性筋疾患の患者血清中には複数の自己抗体が存在し、抗体測定は診断に有用である。この中で近年注目されているのがシグナル認識粒子(signal recognition particle, SRP) に対する自己抗体である。

#### RNA 免疫沈降法による自己抗体検索

免疫沈降法で使用する抗原は培養細胞抽出液をもちいており、抗原の構成成分から RNA と蛋白に大別される。筋炎に関連する自己抗体の対応抗原の多くは、RNA と複合体を形成しているリボ核蛋白であり、RNA 免疫沈降法により様々な RNA 結合蛋白抗原に対する抗体を高感度かつ特異的に検出することが可能である。一般的には HeLa や K562 (白血病細胞)細胞を使用する方法が主流である。これらの RNA は種を超え細胞の生命現象に深く関与しており、多くの細胞に広く存在している。RNA 免疫沈降法はまず、細胞抽出液と患者血清中の IgG を吸着させたプロテイン A-セファロース粒子と反応させる。形成された免疫沈降物から RNA をフェノール抽出し、7M 尿素-10% ポリアクリルアミドゲルで泳動のうえ銀染色で検出する。

#### 筋炎と自己抗体

自己免疫機序による筋線維が障害される筋炎は、多発筋炎(polymyositis, PM)、皮膚筋炎(dermatomyositis, DM)、封

入体筋炎の3つに大別されるが、その他にも様々な病態機序を背景にもつ疾患がふくまれており、臨床像においても病態機序においても均一ではない。現在、PM と DM は筋病理所見や病態機序からことなる疾患として位置づけられている。しかし厳密な病理所見をもとにした PM の診断基準によると、PM と診断できる症例はまれであり、多くは非特異的筋炎や possible myositis にふくまれてしまう問題点もある。

一方、自己抗体の立場からみればあいは PM と DM は連続した疾患であり、いまだに PM/DM という記載がされている。筋炎はあくまでも臓器病変の1つであり、PM/DM は自己免疫が介在した全身性炎症疾患であり、その約 30% には筋炎関連の自己抗体が検出される。その中心をなすのが抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl transfer RNA synthetase; ARS) 抗体である。ARS はアミノ酸を ATP の存在下で、対応する tRNA に結合し、アミノアシル tRNA を合成する反応を触媒する酵素である。アミノ酸による違いから Jo-1をはじめ、PL-7, OJ, PL-12, EJ, KS など複数の自己抗原が同定されている。

#### 抗 SRP 抗体陽性ミオパチー

SRP は 7SL-RNA と 6 種類の蛋白 (72, 68, 54, 19, 14, 9kD) から構成される細胞質 RNA 結合蛋白である。このうち 54 kD 蛋白が重要な機能を有するものと考えられ、リボゾームとの結合で膜蛋白や分泌蛋白の N 末シグナル配列を認識し、蛋白の小胞体での移動を調節するといわれている。患者からえられた抗 SRP 抗体はこの 54kD 蛋白の機能を抑制することが示唆されている。抗 SRP 抗体は、成人筋炎の患者血清から発見され、筋炎の 5~8% に検出される筋炎特異的な自己抗体として位置づけられてきた<sup>1)~6)</sup>。抗 SRP 抗体陽性筋炎の平均発症年齢は 36~52 歳、女性にやや多く、臨床的には筋症状に限局し、皮膚、肺をはじめ全身病変に乏しく、また悪性腫

瘍や他の膠原病との合併は少ないという特徴がある。ただし筋症状は重篤であり、ステロイド抵抗性、再燃性の筋炎として認識されている<sup>2)~6)</sup>。

抗 SRP 抗体陽性筋炎の多くが膠原病領域から報告された case series に基づくものであり、近年神経内科領域を中心となる疾患概念、臨床像が提唱されている。筋病理では著明な壊死・再生像が特徴でありリンパ球の細胞浸潤が乏しい壊死性ミオパチーが特徴的であり、組織像だけでは筋炎と診断できない<sup>3)5)</sup>。一方、臨床像は亜急性に経過する筋炎の典型例に加えて比較的若年で発症し、慢性に経過する症例が存在する<sup>7)8)</sup>。これらの症例では、筋力低下は進行性であり、重篤な筋力低下と筋萎縮を呈するようになり、むしろ筋ジストロフィーに類似した経過をとる。さらに抗 SRP 抗体は他の筋疾患では検出されず、筋の壊死に対して二次的に出現するものではない<sup>8)</sup>。したがって筋疾患においても、抗 SRP 抗体検出は診断的価値を有しており、1つの疾患概念として位置づけられる可能性がある。

以上から抗 SRP 抗体は筋炎で検出される自己抗体の一部と考えるより抗 SRP 抗体陽性ミオパチーとしてことなる疾患概念として捉えるのが適切である。また抗 SRP 抗体陽性ミオパチーは治療抵抗性であることが多く、ステロイド以外にも免疫抑制剤や免疫グロブリン、rituximab の効果が報告されている<sup>9)</sup>。最近われわれは 10 歳以下で発症した抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの症例も経験しており<sup>10)</sup>、あらゆる年齢におけるミオパチーの鑑別として重要である。

## おわりに

抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの中には臨床、病理所見からは炎症性筋疾患とは考えにくい症例が存在する。小児神経あるいは神経内科領域では、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーと診断されず、適切な免疫治療を受けていない症例が存在する可能性がある。

## 文 献

1) Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies

reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:9507-9511.

- 2) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-1370.
- 3) Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:420-428.
- 4) Kao AH, Lacomis D, Lucas M, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004;50:209-215.
- 5) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-1638.
- 6) Takada T, Hirakata M, Suwa A, et al. Clinical and histological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol* 2009;19:156-164.
- 7) Dimitri D, Andre C, Roucoules J, et al. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 2007;35:389-395.
- 8) Suzuki S, Satoh T, Sato S, et al. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1539-1542.
- 9) Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: A case series. *Arthritis Care Res* 2010;62:1328-1334.
- 10) Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, et al. Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life. *Pediatr Neurol* 2011;45:114-116.

**Abstract****Anti-SRP myopathy**

Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Detection of autoantibodies can provide more important clinical information in assigning patients to clinical subsets, selecting a therapy and predicting prognosis. Muscle biopsy is the principal examination for a diagnosis of myositis; however, autoantibody detection is also useful. Myositis-associated autoantibodies, detected in 30% of myositis patients, can be screened by RNA immunoprecipitation assay. Some case series have revealed that the anti-SRP antibody, detected in 5-8% of polymyositis patients, was generally associated with severe and refractory polymyositis. However, it has been accepted that anti-SRP myopathy should be separated from polymyositis based on histological and clinical features. Some patients with anti-SRP myopathy show chronic progression indistinguishable from muscular dystrophy.

(Clin Neurol 2011;51:961-963)

**Key words:** autoantibodies, RNA immunoprecipitation, signal recognition particle (SRP)

---