

重症筋無力症研究の最近の動向

川浪, 祥子
福岡大学医学部内科

<https://doi.org/10.15017/7238312>

出版情報：福岡醫學雑誌. 90 (10), pp.365-370, 1999-10-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



解 説

重症筋無力症研究の最近の動向

福岡大学医学部内科
川 浪 祥 子

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG) は骨格筋の易疲労性を特徴とし、眼瞼下垂、複視、構音障害、嚥下障害、四肢脱力を症状とし、急性の症状増悪により呼吸困難 (クリーゼ: myasthenic または cholinergic crisis) を来すことがある。

1972 年、病因と治療に関する研究を推進する、厚生省特定疾患の 1 つとなって医療費が援助され、社会的にも救急医療体制が整備され、クリーゼで死亡することは少なくなり、多数の患者さんが救済されることになった。

ニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) は、電気エイ (Torpedo californica, Narke japonica) や電気ウナギ (Electrophorus electricus) の電気器官に存在し、 α -bungarotoxin (α -BuTx) や cobrotoxin などの蛇毒が、特異的に結合することが見出されて、分離精製が進んだ。1970 年代に nAChR は $\alpha_2 \beta \gamma \delta$ の subunit からなり、分子量 25.5 万、 Na^+ イオンチャンネルを形成し³⁴⁾、 α subunit 上¹⁾ に ACh および α -BuTx の結合部位が存在することが明らかにされた。それらの nAChR 蛋白を抗原としてラット³⁰⁾ やモルモット¹⁷⁾ に免疫し、実験的に重症筋無力症と類似の病態作成に成功し、免疫沈降法による MG 患者血清中の自己抗体の解析が進んだために²¹⁾、MG は 20 世紀後半に最も飛躍的に病因解明が進んだ疾患の 1 つとなった⁵⁾。今までの研究の流れと、最近の進歩について紹介する。

①胸腺異常

MG の 70-80% に胸腺の過形成を伴い、胸腺髄質内にリンパ濾胞形成があり、約 10% に胸腺腫がある。胸腺髄質内リンパ濾胞の形成機序は未だ十分に明らかではないが、胸腺髄質内の血管周囲腔 (perivascular space) に形成され、germinal center 内には CD23 (B6) や L29 陽性の activated B cells が認められる。リンパ濾胞内の activated B cell は、MG に特異的に増加しており⁴⁵⁾、また single positive, mature T が MG 胸腺内に多いことが知られている。nAChR 自己抗原に感作された T cell (CD4) との T-B interaction によって、自己抗体産生系が trigger されると推定されている。

MG における、自己抗原 nAChR の胸腺内存在について、我々は牛胎仔胸腺およびヒト胸腺腫について⁷⁾ 報告していたが、ヒト胸腺においては否定的な報告が多かった。免疫組織学的には thymic myoid cells に nAChR が見い出されていた³⁵⁾¹⁵⁾。牛胎仔胸腺から分離精製した nAChR に対するポリクローナル抗体を用いた我々の検索では²⁹⁾、胸腺上皮細胞、Hassall's 小体周囲の上皮細胞に nAChR 抗原が陽性であった。分子遺伝子生物学の進歩に基づく polymerase chain reaction (PCR) 法の開発によって、培養ヒト胸腺腫上皮細胞に nAChR の α subunit の存在が認められ³⁾、ヒト MG 胸腺に nAChR の 4 subunit の mRNA の存在が報告された²⁾。胸腺内 nAChR は γ subunit³⁶⁾ を含む胎児型が多い⁶⁾。nAChR は、我々の免疫組織学的方法による検索結果²⁹⁾ と同じく、PCR によっても正常胸腺と MG 胸腺の両方の培養胸腺上皮細胞に nAChR の全 subunits の発現が認められた⁴⁰⁾。従って、MG の場合に、自己抗体産生機序がどのような形で始まるのかが問題である。

Sachiko KAWANAMI, M.D.

Department of Internal Medicine & Health Care, Fukuoka University, School of Medicine, Fukuoka 814-0180

ヒトの成人型の神経筋接合部の nAChR は, γ subunit の代わりに ϵ subunit³⁶⁾ からなり, $\alpha_2 \beta \epsilon \delta$ で構成されている²⁶⁾。胸腺, 胎児型または脱神経後の神経筋接合部の nAChR は, $\alpha_2 \beta \gamma \delta$ から成る。

MG の初期症状として, 眼瞼下垂や外眼筋の筋力低下による複視が多いが, 眼筋の nAChR は γ と ϵ subunit を有し⁴⁾²⁶⁾, 胎児型と成人型が共存していることが明らかにされた。胸腺内の nAChR, $\alpha_2 \beta \gamma \delta$ を抗原として自己免疫が trigger され, 抗 nAChR 抗体産生が始まり, 感作された CD4 T cell は, T-B interaction により抗 nAChR 抗体産生を続けると予想される。胸腺外で, γ subunit を有する眼筋が最初の抗原抗体反応の場となり, MG が眼症状で初発するものと推定される。我々は, 胸腺上皮細胞に, nAChR とアポトーシスを誘導する Fas 抗原が共存することを見出し (Kawanami S. et al. 1999), MG 発症との関連について, 研究を進めている。

胸腺腫は Marino & Müller-Hermelink²⁵⁾ によると, 腫瘍性胸腺上皮の型により, 髄質上皮型, 皮質上皮型, 混合-皮質上皮優位型, 分化型胸腺癌 (well differentiated thymic carcinoma, WTCD), 胸腺癌 (high grade carcinoma) に分類され, Quintanilla-Martinez³³⁾ らによると, 116 例の胸腺腫において混合型胸腺腫は良性で, 被膜への浸潤があっても予後が良かったと報告している。我々が経過観察した胸腺腫摘出例においても同様の結果を得ている¹²⁾。

② nAChR 内の T 細胞 epitope と B 細胞 epitope

MG における自己抗原, nAChR における T cell epitope は, 各 subunit の, sequence に相当する合成ペプチドを抗原として, MG の CD₄ + T cell が, 特異的幼若化増殖反応を示す部位として, 決定していくことができる。

Wang ら⁴³⁾ は, MG の CD₄ + T cell および Th₁ subset の, ヒト nAChR の 5 subunits の合成ペプチドに対する幼若化現象を検討し, 全身型 MG では, すべての subunit に反応し, 眼筋型では ϵ subunit に対しては有意な反応は認められなかった。全身型 MG CD₄ + T cell の nAChR subunit に対する反応は, MG の症状の程度に比例せず, 罹病期間が短い場合は, 5 subunit の一部であるが, 5-18 年になるとすべての subunit に反応が広がり, 反応の程度も強くなることを報告している。B epitope は, 血清中の抗体が, どの subunit の合成 peptide に反応するかで決められる。

②-1. MG における抗 nAChR 抗体と B 細胞エピートープおよび動物実験モデル

MG は, 抗 nAChR 抗体が骨格筋の神経筋接合部の nAChR に作用し, 神経筋伝達ブロックを来し, 骨格筋の易疲労性や筋脱力を来すと理解されている。この血清抗体は, ① AChR 崩壊作用, ② 補体介在性神経筋接合部障害作用, ③ ACh 結合阻害作用があり²⁰⁾, ④ Na⁺チャネル機能障害を来すことが推定される。この自己抗体は, ヒト nAChR を ¹²⁵I- α -Bungarotoxin でラベルし, MG 血清と反応させた後, 抗ヒト IgG を加えて沈降させ, その放射活性を測定する免疫沈降 2 抗体法で現在も測定されている²¹⁾。

我々は, MG において, 胸腺内 nAChR 蛋白に対する抗体が, 陽性であることを酵素抗体法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) で証明している¹³⁾。抗 nAChR 抗体の抗原決定基は, 個々の患者によって異なり heterogenous であるが³⁹⁾¹⁶⁾, 実験的重症筋無力症 (experimental autoimmune myasthenia gravis, EAMG) の催起抗原としては, nAChR の α subunit 上の α 67-76 が main immunogenic region (MIR) とされている³⁷⁾。しかしこの部位には, T epitope は, 一部しか重なっていない⁵⁾。Lennon ら¹⁸⁾ は, nAChR の α 125-147 がラットに EAMG を惹起することを報告していたが, H (human) α 121-136, H α 129-145 が, ラットリンパ節細胞増殖反応を来し, T cell epitope であり, H α 129-145 の 17 残基からなるペプチドはラットに自己抗体を産生させ, miniature endplate potential (MEPP) の低下を来すことを見出し, 細胞外 domain にある H α 129-145 に, T と B の epitope が共存することを示した⁴⁷⁾。

抗 nAChR 抗体は, MG 胸腺内 T 細胞が分離培養により in vitro で, 新しい抗原刺激なしに, 産生することが観察された³⁸⁾。我々は, 胸腺抽出物を, マウスに完全 Freund アジュバントとともに免疫して, 誘発筋電図による waning 現象を観察した, 実験的筋無力症を報告していたが⁸⁾, その後, 胸腺から cobrotoxin を用いた吸着カラムクロマトグラフィーにより分離精製した nAChR 蛋白⁶⁾ を抗原とし, 完全 Freund アジュバントとともに免疫するこ

とにより、EAMG が惹起することを報告した⁹⁾。

②-2. T 細胞エピトープ

nAChR の各 subunit のなかに見出された T epitope は、表 1 の通りに多彩である。これらの T epitope は、各 subunit の細胞内・外の domain に認められ、とりこまれた抗原提示細胞の MHC-class II 抗原とともに認識され、CD₄⁺Th 細胞を活性化する。nAChR 内の α subunit の T epitope について、結合する MHC-class II、DR 分子の特異性について、ゲル濾過法又は DEAE disk を用いた assay 法により検討した Manfredi ら²⁴⁾ は、1 つの DR 分子に特異的に結合するものと、数個の DR 分子に結合するものと、DR 分子には全く結合しないものがあると結論しており、T epitope と DR 分子間の特異的結合選択機構については、さらに詳細な研究が必要のようである。これらの T epitope と MG の発症機構との関連は、未だ不明の所が多い。T cell による抗原認識の際に作用する MHC-class II、及び costimulatory pathway²⁸⁾ を含む、B 細胞への細胞間 signal 系の作用の詳細は未だ不明である。これらの T epitope と、T-B interaction から B 細胞による自己抗体産生がどのように trigger されるのか、また MIR, α 61-76 は、B epitope であり、B 細胞系のみの trigger がありうるのか、今後の解明が期待される。

③治療

Prednisolone の隔日大量投与療法が提唱されたのは 1970 年代前半であるが、MG の治療は①抗コリンエステラーゼ剤(副作用のために硫酸アトロピンを併用)、②胸腺又は胸腺腫摘出術、③ Predonisolone 隔日投与療法を主とする副腎皮質ホルモン療法、免疫抑制療法という原則は現在も同じであり、場合によって、④免疫吸着療法、⑤steroid パルス療法、⑥免疫グロブリン静注法が併用される。①はアセチルコリンの分解を阻止することにより、神経筋伝達ブロックの改善を目的とするもので、ACh 受容体そのものには作用せず、日内変動を伴う MG の症状を軽減する。胸腺摘出術は、抗原の除去、抗体発生機構の除去、副腎皮質ホルモン療法は自己抗体産生機構の治療¹⁰⁾、特に activated T¹⁰⁾、memory T 細胞の除去、免疫吸着療法は、抗 AChR 抗体の除去、cyclophosphamide や azathioprine 等の免疫抑制剤により自己抗体産生機構の制御をはかる。神経難病の 1 つと言われる MG の患者さん達も、これらの治療の組み合わせによって、突然死を免れ、天寿を全うできるようになった。そして、治療が患者さん達の quality of life (QOL)、すなわち“生活の質”の予後の改善にどのように貢献できるかが問われるときになってきている。我々は、平成 10 年の神経学会総会に、福岡大の症例について報告しているが¹¹⁾、QOL は必ずしも主観的なものによらず、医学的、客観的な評価が必要と考えられる。

EAMG の発症抑制の方法として、新しく①経口的免疫寛容 (oral tolerance) の導入と⁴²⁾²²⁾¹⁹⁾ ②免疫抑制剤 FK506¹⁴⁾ が開発されている。oral tolerance は、nAChR の各 subunit のペプチドを、経口的に免疫前に投与すると EAMG の発症が抑制されたというものである⁴²⁾。FK506 は、streptomyces から分離精製されたマクロライド系化合物で、T helper 細胞の IL2 産生を阻害する¹⁴⁾。FK506 の免疫前投与によって、H α 125-147 を完全 Freund アジュバントとともに免疫して作製したラット EAMG の、抗 nAChR 抗体産生と、MEPP の低下を抑制することができたと報告している⁴⁶⁾。これらの研究は、今後の発展が期待されるが、ヒト MG は、発症後の治療であり、臨床応用にはまだほど遠く、多くの問題がある。

表 1 T cell epitopes in nicotinic AChR

subunit	T cell epitope
α ⁴⁴⁾³¹⁾	48-67, 101-137, 304-322, 403-437
β ²⁷⁾	181-200, 271-290, 316-335, 331-350
γ ³²⁾	75-94, 105-124, 321-340, 336-355
δ ²³⁾	91-110, 213-230, 271-290, 476-496
ϵ ⁴¹⁾	51-70, 141-160, 241-260, 451-470, 461-473

まとめ

MGの病因に関する研究発展の歴史の一部と、最近の動向について紹介した。MGは、免疫系の中樞器官である胸腺の異常を伴っているが、免疫分子遺伝生物学、蛋白分子遺伝生化学の進歩と相まって、さらに病態解明が進むことが期待される。

文 献

- 1) Conti-Fine BM: Tridimensional structure and transmembrane topology of the acetylcholine receptor, In Conti-Fine BM, Protti MP, Bellone M and Howard JF Jr (ed): *Myasthenia gravis: The immunobiology of an autoimmune disease*. 1st ed. PP. 67-87, RG Landes Company Austin, 1997.
- 2) Hara H, Hayashi K, Ohta K, Itoh N and Ohta M: Nicotinic acetylcholine receptor mRNAs in myasthenic thymuses: association with intrathymic pathogenesis of myasthenia gravis. *Biochem Biophys Res Commun* 194: 1269-1275, 1993.
- 3) Hara Y, Ueno S, Uemichi T, Takahashi N, Yorifuji S, Fujii Y and Tarui S: Neoplastic epithelial cells express α -subunit of muscle nicotinic acetylcholine receptor in thymomas from patients with myasthenia gravis. *FEBS Lett.* 279: 137-140, 1991.
- 4) Kaminski HJ, Kusner LL and Block CH: Expression of acetylcholine receptor isoforms at extraocular muscle endplates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 345-351, 1996.
- 5) Kawanami S: 神経筋接合部における自己免疫。 *神経精神薬理* 12: 105-112, 1990.
- 6) Kawanami S, Conti-Tronconi B, Racs J and Raftery MA: Isolation and characterization of nicotinic acetylcholine receptor-like protein from fetal calf thymus. *J Neurol Sci* 87: 195-209, 1988.
- 7) Kawanami S, Kamei H, Oita J, Kurokawa M, Uchida Y and Hayashi K: Acetylcholine-receptor-like protein from human thymoma associated with myasthenia gravis. *J Neurol* 234: 207-210, 1987.
- 8) Kawanami S and Mori R: Experimental myasthenia in mice; The role of the thymus and lymphoid cells. *Clin Exp Immunol* 12: 447-454, 1972.
- 9) Kawanami S and Mori S: Experimental autoimmune myasthenia gravis induced by thymic acetylcholine receptor-like protein. *Fukuoka Acta Med.* 85: 120-127, 1994.
- 10) Kawanami S, Mori S, Kamei H, Oita J, Yamasaki H, Okumura M, Shimura H and Shirakusa T: Cellular immunity in myasthenia gravis after thymectomy and corticosteroid therapy. *Jpn J Med* 29: 138-145, 1990.
- 11) Kawanami S, Mori S, Nishimaru Y and Shirakusa T: 重症筋無力症における副腎皮質ホルモン療法とQOL (生活の質) の予後。 *臨床神経* 39: 198, 1999.
- 12) Kawanami S, Mori S, Yoneda S, Shirakusa T, Nishimaru K and Kikuchi M: Myasthenia gravis with thymoma and Fas antigen, In Marx A and Müller-Hermelink HK (ed): *Epithelial Tumors of the Thymus*. PP. 247-251, Plenum Press New York, 1997.
- 13) Kawanami S, Tsuji R and Oda K: Enzyme-linked immunosorbent assay for antibody against the nicotinic acetylcholine receptor in human myasthenia gravis. *Ann Neurol* 5: 195-200, 1984.
- 14) Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H and Ochiai T: FK506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 40: 1256-1265, 1987.
- 15) Kirchner T, Tzartos S, Hoppe F, Schalke B, Wekerle H and Müller-Hermelink HK: Pathogenesis of myasthenia gravis-acetylcholine receptor-related antigenic determinants in tumor-free thymus and thymic epithelial tumors. *Am J Pathol* 130: 268-280, 1988.
- 16) Lennon VA and Griesman GA: Evidence against acetylcholine receptor having a main immunogenic region as target for autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 39: 1069-1076, 1989.
- 17) Lennon VA, Lindstrom JM and Seybold ME: Experimental autoimmune myasthenia: A model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 141: 1365-1375, 1975.
- 18) Lennon VA, McCormick DJ, Lambert EH, Griesmann GE and Atassi MZ: Region of peptide 125-147 of acetylcholine receptor α -subunit is exposed at neuromuscular junction and induces experimental autoim-

- mune myasthenia gravis, T-cell immunity and modulating autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 8805-8809, 1985.
- 19) Lindstrom J, Peng X, Kuryatov A, Lee E, Anand R, Gerzanich V, Wang F, Wells G and Nelson M : Molecular and antigenic structure of nicotinic acetylcholine receptors. *Ann N Y Acad Sci* 841 : 71-86, 1998.
 - 20) Lindstrom J : Immunobiology of myasthenia gravis, experimental autoimmune myasthenia gravis, and Lambert-Eaton syndrome. *Ann Rev Immunol* 3 : 109-131, 1985.
 - 21) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S and Duane DD : Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis : prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 26 : 1054-1059, 1976.
 - 22) Ma C-G, Zhang G-X, Xiao B-G, Link J, Olsson T and Link H : Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by nasal administration of acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 58 : 51-60, 1995.
 - 23) Manfredi AA, Protti MP, Dalton MWM, Howard JF Jr and Conti-Tronconi BM : T helper cell recognition of muscle acetylcholine receptor in myasthenia gravis - Epitopes on the γ and δ subunits. *J. Clin. Invest.* 92 : 1055-1067, 1993.
 - 24) Manfredi AA, Yuen M-H, Moiola L, Protti MP and Conti-Tronconi BM : Human acetylcholine receptor presentation in myasthenia gravis. *J Immunol* 152 : 4165-4174, 1994.
 - 25) Marino M and Müller-Hermelink HK : Thymoma and thymic carcinoma : relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch [A]* 407 : 119-149, 1985.
 - 26) Mishima M, Takai T, Imoto K, Noda M, Takahashi T and Numa S : Molecular distinction between fetal and adult forms of muscle acetylcholine receptor. *Nature* 321 : 406-411, 1986.
 - 27) Moiola L, Karachunski P, Protti MP, Howard JF Jr and Conti-Tronconi BM : Epitopes on the β subunit of human muscle acetylcholine receptor recognized by CD $_4^+$ cells of myasthenia gravis patients and healthy subjects. *J. Clin. Invest.* 93 : 1020-1028, 1994.
 - 28) Mondino A and Jenkins MK : Surface proteins involved in T cell costimulation. *J Leuko Biol* 55 : 805-815, 1994.
 - 29) Mori S, Kawanami S, Ogawa K, Shirakusa T and Ueda H : Nicotinic acetylcholine receptor-like protein in the human myasthenic thymus-An immunoelectron microscopical study-. *Med Electron Microsc* 29 : 109-117, 1996.
 - 30) Patrick J and Lindstrom JM : Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180 : 871-872, 1973.
 - 31) Protti MP, Manfredi AA, Straub C, Howard JF Jr and Conti-Tronconi BM : Immunodominant regions for T helper-cell sensitization on the human nicotinic receptor α subunit in myasthenia gravis. *Immunology* 87 : 7792-7796, 1990.
 - 32) Protti MP, Manfredi AA, Wu XD, Moiola L and Dalton MWM : Myasthenia gravis-CD $_4^+$ T epitopes on the embryonic γ subunit of human muscle acetylcholine receptor. *J. Clin. Invest.* 90 : 1558-1567, 1992.
 - 33) Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW Jr, Choi N, Efird J, Hug E and Harris NL : Thymoma-Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 74 : 606-617, 1994.
 - 34) Raftery MA, Hunkapiller MW, Strader CD and Hood LE : Acetylcholine receptor : complex of homologous subunits. *Science* 208 : 1454-1457, 1980.
 - 35) Schluep M, Willcox N, Vincent A, Dhoot GK and Newsom-Davis J : Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ : An Immunohistological study. *Ann Neurol* 22 : 212-222, 1987.
 - 36) Takai T, Noda M, Mishima M, Shimizu S, Furutani Y, Kayano T, Ikeda T, Kubo T, Takahashi H, Takahashi T, Kuno M and Numa S : Cloning, sequencing and expression of cDNA for novel subunit of acetylcholine receptor from calf muscle. *Nature* 315 : 761-764, 1985.
 - 37) Tzartos SJ, Kokla A and Walgrave SL : Localization of the main immunogenic region of human muscle acetylcholine receptor to residues 67-76 of the α subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 2899-2903, 1988.
 - 38) Vincent A, Scadding GK, Thomas HC and Newsom-Davis J : In vitro synthesis of anti-acetylcholine receptor antibody by thymic lymphocytes in myasthenia gravis. *Lancet* 1 : 305-307, 1978.
 - 39) Vincent A, Whiting PJ, Schluep M, Heidenreich F, Lang B, Roberts A, Willcox N and Newsom-Davis J : Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 505 : 106-120, 1987.
 - 40) Wakkach A, Guyon T, Bruand C, Tzartos S, Cohen-Kaminsky S and Berrih-Aknin S : Expression of

acetylcholine receptor genes in human thymic epithelial cells. *J Immunol* 157 : 3752-3760, 1996.

41) Wang ZY, Okita DK, Howard JF Jr and Conti-Fine BM : CD_4^+ T cell repertoire on the ϵ subunit of muscle acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 91 : 33-42, 1998.

42) Wang ZY, Qiao J, Melms A and Link H : T cell reactivity to acetylcholine receptor in rats orally tolerized against experimental autoimmune myasthenia gravis. *Cell Immunol* 152 : 394-404, 1993.

43) Wang ZY, Okita DK, Howard JF Jr and Conti-Fine BM : T-cell recognition of muscle acetylcholine receptor subunits in generalized and ocular myasthenia gravis. *Neurology* 50 : 1045-1054, 1998.

44) Wang ZY, Okita DK, Howard JF Jr and Conti-Fine BM : Th1 epitope repertoire on the α subunit of human muscle acetylcholinic receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 48 : 1643-1653, 1997.

45) Yokono H, Hibi T, Fujisawa T, Suzuki T, Ohbu M, Muraoka M, Tsuchiya M and Hata J : Immunohistochemical study of thymic B cells in myasthenia gravis and ulcerative colitis. *Acta Pathol Jap* 43 : 386-395, 1993.

46) Yoshikawa H, Iwasa K, Satoh K and Takamori M : FK506 prevents induction of rat experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 10 : 11-16, 1997.

47) Yoshikawa H, Lambert EH, Walser-Kuntz DR, Yasukawa Y, McCormick DJ and Lennon V : A 17-Mer self-peptide of acetylcholine receptor binds to B cell MHC class II, activates helper T cells, and stimulates autoantibody production and electrophysiologic signs of myasthenia gravis. *J Immunol* 159 : 1570-1577, 1997.