The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	CD4+ CD8+ double positive 慢性型T細胞性白血病のT細胞分化段階における位置づけ
Author(s)	水木, 満佐央
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39557
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　水木満佐央（みずき まさお）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　12582　号

学位授与年月日　平成8年3月25日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　**CD4⁺CD8⁺ double positive 慢性型T細胞性白血病のT細胞分化段階における位置づけ**

論文審査委員　（主査）
教　授　木谷　照夫

（副査）
教　授　濱岡　利之　　教　授　宮坂　昌之

論文内容の要旨

【目的】

CD4⁺CD8⁺ double positive の形質は，T細胞分化段階の中でも，特に胸腺皮質においてT細胞がpositive／negative selection を受けるときに表現され，胸腺皮質T細胞の多くに認められることが知られている。しかしこのDPの形質を有するT細胞は胸腺のみならず，末梢血中にも極く少数存在し，ウイルス感染症や，自己免疫疾患，また稀に健常人でも末梢血中にこのDP－T細胞の増加例の報告がある。最近では腸管上皮に存在するリンパ球（IEL）にもDP－T subset が存在する事が明らかにされている。慢性型T細胞性白血病は，胸腺段階以降の末梢成熟T細胞の白血病と定義されているが，稀にDPの表現型を示すものが認められ，その細胞のT細胞分化段階への位置づけについて多くの議論がなされてきたが，その解答は未だに出ていない。我々はこの点を明らかにし，末梢血中のDP－T細胞の性格づけを行うべく本研究を行った。

【方法ならびに成績】

対象：CD3⁺CD4⁺CD8⁺DP の表現型を有する large granular lymphocyte leukemia（LGLL）患者2例，adult T cell leukemia（ATL）患者3例，T－prolymphocytic leukemia（T－PLL）患者3例の計8例である。表面抗原の検討：主として，CD1a（Leu－6），CD3（Leu－4），CD4（Leu－3a），CD8α（Leu－2a），CD8β（T8／2T8－5H7），CD103（HML－1）の発現の検討をFACScanにて行った。全例CD4は一様に強く発現していたが，CD8の発現には各例に相違を認めた。LGLL2例，ATL1例は，CD8の発現は弱くその発現量が個々の細胞においてばらつきがあった。またCD8αα型のsubunitを有していた。ATL2例は，CD8を強く発現し，CD8αα型であった。T－PLLはCD8を強発現しCD8αβ型であった。CD1a抗原は全例において陰性であった。IEL特異抗原CD103は，T－PLL2例，ATL例1例において陽性であった。胸腺特異的表現型の検討：TdT（terminal deoxynucleotidyl transferase）の発現を蛍光抗体法にて検討した。また，RAG（recombination activating gene）－1の発現をRT－PCR法にて検討した。RAG－1は8例全例において陰性であった。TdTは，ATL例1例に陽性であった。Interleukin－4（IL－4）の発現の検討：末梢血単核球をOKT－3，IL－2，12－o－tetradecanoylphorbolacetate（TPA）にて刺激し培養上清中のIL－4をELISA法にて検索した。無刺激末梢血単核球由来total RANよりRT－PCR法にてIL－4mRNAの検出を行った。CD4⁺CD8αα dim の表現型を持つLGLL2例ATL 1例において，RT－PCR法にてIL－4mRNAを検

出できた。またこの2例のＬＧＬＬ例ではＯＫＴ－３＋ＩＬ－２＋ＴＰＡの刺激にて正常人の数十倍以上のＩＬ－４の産生が検出できた。

【総括】

ＤＰ－Ｔ細胞性白血病は，Ａ）CD４$^{+}$CD８αα dim ＩＬ－４産生能＋（ＩＬ－４＋），Ｂ）CD４$^{+}$CD８αα dim ＩＬ－４－，Ｃ）CD４$^{+}$CD８αβの３群に分類されることが明かとなった。Ａ）群の表面形質はＩＬ－４活性化CD４ single positive Ｔ細胞由来の double positive Ｔ細胞に対応し，Ａ群例のＩＬ－４産生能からするとこれらの細胞はＩＬ－４活性化CD４SP－Ｔ細胞由来とするのが妥当と考えられる。今までの多くの報告例では，ＤＰ－Ｔ細胞はＬＧＬもしくはＮＫ関連の表現型及び形態を有しているとするものが多く，また CD８subunit が検討された例では，αα型であると報告されている。従って今回の症例と併せ考えると，一般的にＤＰ－Ｔ細胞はCD８αα鎖を発現しその発現にはＩＬ－４が関与している可能性が示唆される。Ｂ）群はＡＴＬ２例であり，CD8鎖がαα型であることより，CD４SP－Ｔ細胞上にCD８分子が誘導されたものの可能性がまず考えられる。ＩＬ－４（－）より，ＩＬ－４以外の要素例えばＨＴＬＶ－Ｉ tax geneによるものが最も有力である。Ｃ）群は，ＤＰ－Ｔ－ＰＬＬである。これらはCD４$^{+}$CD８αβより胸腺段階のＤＰ－Ｔ細胞に似るが，CD１a，ＴｄＴ，ＲＡＧ－１全て陰性より，正常細胞では知られていない末梢成熟Ｔ細胞に位置づけられる。ＩＥＬ特異的integrin分子であるCD103は，ＤＰ－ＡＴＬ１例，ＤＰ－Ｔ－ＰＬＬ例２例に発現がみられたが，これらは腸管特異的浸潤形態は呈しておらずＩＥＬの腫瘍化とは考えられなかった。CD103はＴＧＦ－βで発現が誘導されることがしられており，またCD８分子もＴＧＦ－βによる発現が知られていることより，これらのCD103^{+}DP例ではＴＧＦ－β産生の検討が今後必要である。以上ＤＰ慢性型Ｔ細胞性白血病は全て胸腺以降の末梢成熟Ｔ細胞由来白血病であることが見いだされた。さらにその中に３群が存在することが明らかになり，その各群は白血病病型と相関関係を示し，それぞれの白血病の対応Ｔ細胞に偏りのある可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，CD４$^{+}$CD８$^{+}$ double positive（ＤＰ）という稀な表現型を有する慢性型Ｔ細胞性白血病群の，Ｔ細胞分化段階への位置づけを明らかにする目的で，特にそのCD８ subunit，種々の胸腺マーカー，CD８誘導サイトカインであるＩＬ－４の産生の３点より検討を行ったものである。対象は，large granular lymphocyte leukemia（ＬＧＬＬ），adult Ｔ cell leukemia／lymphoma（ＡＴＬＬ），Ｔ－prolympho－cytic leukemia（Ｔ－ＰＬＬ）の，３病型のＤＰ症例である。ＤＰの表現型は，通常胸腺細胞のものであるが，これらＤＰ－Ｔ細胞性白血病はすべて末梢成熟Ｔ細胞由来と位置づけられた。さらに１）CD４$^{+}$CD８αα ＩＬ－４（＋）（ＬＧＬＬ例，ＡＴＬＬ例），２）CD４$^{+}$CD８αα ＩＬ－４（－）（ＡＴＬＬ例），３）CD４$^{+}$CD８αβＩＬ－４（－）（Ｔ－ＰＬＬ例）の３型に細分類され，この３型は白血病各病型と関連を有していた。この知見は，今まで明らかでなかったＤＰ－Ｔ細胞性白血病の細胞性格及び分化段階を初めて明確にした点で意義深い。本研究は，ＤＰ慢性型Ｔ細胞性白血病の病態ならびに正常人末梢血中にもわずかに存在するＤＰ－Ｔ細胞の分化，機能を究明する上で重要であり，学位に値する研究であると考えられる。