

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	水 木 満 佐 央
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 2 5 8 2 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	CD 4 ⁺ CD 8 ⁺ 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】

CD 4⁺CD 8⁺ 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：CD 3⁺CD 4⁺CD 8⁺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、CD 1a (Leu-6)、CD 3 (Leu-4)、CD 4 (Leu-3a)、CD 8 α (Leu-2a)、CD 8 β (T 8/2 T 8-5 H 7)、CD 103 (HML-1) の発現の検討を FACScan にて行った。全例 CD 4 は一様に強く発現していたが、CD 8 の発現には各例に相違を認めた。LGLL 2 例、ATL 1 例は、CD 8 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 CD 8 $\alpha\alpha$ 型の subunit を有していた。ATL 2 例は、CD 8 を強く発現し、CD 8 $\alpha\alpha$ 型であった。T-PLL は CD 8 を強発現し CD 8 $\alpha\beta$ 型であった。CD 1a 抗原は全例において陰性であった。IEL 特異抗原 CD 103 は、T-PLL 2 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：Td T (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。Td T 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 OK T-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-4 mRNA の検出を行った。CD 4⁺CD 8 $\alpha\alpha$ dim の表現型を持つ LGLL 2 例 ATL 1 例において、RT-PCR 法にて IL-4 mRNA 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⁺CD8 $\alpha\alpha$ dim IL-4産生能+ (IL-4+), B) CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ dim IL-4-, C) CD4⁺CD8 $\alpha\beta$ 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CD8 subunitが検討された例では、 $\alpha\alpha$ 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CD8 $\alpha\alpha$ 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 $\alpha\alpha$ 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⁺CD8 $\alpha\beta$ 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-ATL 1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知られており、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-prolymphocytic 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⁺CD8 $\alpha\alpha$ IL-4 (+) (LGLL例, ATLL例), 2) CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ IL-4 (-) (ATLL例), 3) CD4⁺CD8 $\alpha\beta$ IL-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。