



Title	Accumulation of Immature CD3-CD4+CD8- Single-Positive Cells That Lack CD69 in Epithelial Cell Tumors of the Human Thymus
Author(s)	竹内, 幸康
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40401
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	たけ 幸 康 竹 内
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 3 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 6 月 3 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	Accumulation of Immature CD3 ⁻ CD4 ⁺ CD8 ⁻ Single-Positive Cells That Lack CD69 in Epithelial Cell Tumors of the Human Thymus (ヒト胸腺腫内における CD69 を欠いた Immature CD3 ⁻ CD4 ⁺ CD8 ⁻ Single-Positive Cell の蓄積)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 暉 (副査) 教 授 岸本 忠三 教 授 宮坂 昌之

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

正常胸腺内の T 細胞分化はトランスジェニックマウスやノックアウトマウスを用いた研究により近年詳細に解明されて来たが、胸腺上皮細胞が腫瘍化した胸腺腫内での T 細胞の分化についての報告は少ない。1987年に Willcox が胸腺腫の上皮細胞の phenotype が正常胸腺皮質の上皮細胞に類似していることを明らかにし、また胸腺腫内の T 細胞が幼児胸腺と同様に大部分が未分化な CD4⁺CD8⁺ cell であることが報告されているが、詳細はいまだ解明されていない。そこで胸腺腫内の T 細胞分化を、positive selection を T 細胞の指標として CD3 および early activating antigen である CD69 を用い、スリーカラーフローサイトメトリーで正常胸腺の T 細胞分化と比較検討した。

[方法ならびに成績]

開心術時に部分切除した正常胸腺 11 例 (年齢中央値 10 か月) と胸腺腫 17 例 (平均年齢 51 歳) を対象にリンパ球を分離し FITC 標識抗 CD4 抗体, PE 標識抗 CD3 または抗 CD69 抗体, biotin 標識抗 CD8 抗体 (+StreptavidinRed670) で染色後 FACSscan で約 5 万個のデータを取りこみ, 解析プログラム LYSYS でスリーカラー解析した。また胸腺腫上皮細胞の HLA-DR 抗原の表現を正常胸腺 1 例と胸腺腫 9 例において免疫組織染色を用い検討した。

スリーカラー解析の結果では、全細胞に占める CD4⁺CD8⁺ cell, CD4⁺CD8⁻ cell, CD4⁻CD8⁺ cell の比率は胸腺腫と正常胸腺に有意差はなかった。CD4⁺CD8⁻ cell に占める CD3⁻ cell, いわゆる immature CD3⁻CD4⁺CD8⁻ single-positive cell は胸腺腫で平均 58 ± 22%, 正常胸腺では平均 12 ± 7% で胸腺腫が有意に高値であった。また, CD4⁺CD8⁻ cell に占める CD69⁻ cell は胸腺腫で平均 55 ± 21%, 正常胸腺では平均 17 ± 11% で, これも胸腺腫が有意に高値であった。一方, CD4⁻CD8⁺ cell に占める CD3⁻ cell は, 胸腺腫では平均 1.3 ± 1.0%, 正常胸腺では平均 1.3 ± 2.0% で有意差をみとめなかった。また CD4⁻CD8⁺ cell に占める CD69⁻ cell は, 胸腺腫では平均 14 ± 8%, 正常胸腺では平均 16 ± 7% で有意差を認めなかった。

以上より、胸腺腫では正常胸腺に比し CD3⁻ で, positive selection を受けていない immature な CD4⁺CD8⁻ cell が増加していることが明らかになった。これらの細胞は CD4⁻CD8⁻ cell と CD4⁺CD8⁺ cell の間に位置することが我々の

以前の研究で明らかになっている。このことの原因として胸腺腫の MHC class II 抗原の表現が低下しているのではないかと考えられたので胸腺腫上皮細胞の HLA-DR 抗原の表現を検討した。CD4⁺CD8⁻ cell に占める CD3⁻ cell の比率が12%の正常胸腺とその比率が16%から82%まで様々な胸腺腫 9 例の HLA-DR の染色程度を検討すると、胸腺腫の上皮細胞の HLA-DR の表現は様々であり、CD4⁺CD8⁻ cell 中の CD3⁻ cell の割合との間に関連は見出せなかった。

[総括]

1. 胸腺腫では CD4⁺CD8⁻, CD4⁻CD8⁺ cell が正常胸腺と同様に存在したが、CD4⁺CD8⁻ cell に占める CD3⁻ cell および CD69⁺ cell は正常胸腺よりも有意に多かった。CD4⁻CD8⁺ cell の分化は正常胸腺と変化を認めなかった。
2. CD4⁺CD8⁻ cell に占める CD3⁻ cell の比率と胸腺腫上皮細胞の HLA-DR 抗原の発現には関連を認めなかった。

[結論]

胸腺腫では CD4 T 細胞の分化成熟が選択的に阻害されている。その原因は胸腺腫上皮細胞の MHC class II 抗原量の低下以外にあると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、重症筋無力症等の自己免疫疾患を効率に合併することで知られる胸腺腫における T 細胞の分化異常を明らかにするため、正常胸腺内の T 細胞分化と比較したものである。重症筋無力症 4 例を含む 17 例の胸腺腫内の T 細胞をスリーカラーフローサイトメリーにより、CD4⁺CD8⁻ cell と CD4⁻CD8⁺ cell に分画し、それぞれについて正の選択を受けた細胞の指標として CD3 および CD69 の発現を解析した。正常対照には免疫性疾患を有しない主として小児 11 例の胸腺細胞を用いた。その結果、CD4⁺CD8⁻ cell および CD4⁻CD8⁺ cell は胸腺腫においても正常胸腺と同様に存在したが、CD4⁺CD8⁻ cell に占める CD3⁻ cell および CD69⁺ cell (immature CD3⁻CD4⁺CD8⁻ single-positive cell) は胸腺腫では正常胸腺よりも有意に増加していた。また、成熟した CD4⁺CD8⁻ cell (CD3⁺CD4⁺CD8⁻ cell) は胸腺腫で有意に減少していた。一方、CD4⁻CD8⁺ cell の分化は正常胸腺と比較し変化を認めなかった。さらに、CD4 T 細胞の分化にかかわる胸腺腫上皮細胞の HLA-DR 抗原の発現を免疫組織学的に解析したところ、immature CD3⁻CD4⁺CD8⁻ single-positive cell の多寡とは関連を認めなかった。

以上の結果は、胸腺腫において CD4 T 細胞の分化が選択的に阻害され、その原因は MHC class II の発現低下以外にあることを示したものと考えられ、胸腺腫の免疫学的異常を明らかにする上で新しい知見であり、本研究は学位に値するものとする。