

Title	Altered T cell development in human thymoma is related to impairment of MHC class II transactivator expression induced by Interferon- γ
Author(s)	門田, 嘉久
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42599
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	かど た よし ひさ 門 田 嘉 久
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 5 6 2 4 号
学位授与年月日	平成12年5月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Altered T cell development in human thymoma is related to impairment of MHC class II transactivator expression induced by Interferon- γ (胸腺腫上皮細胞のインターフェロンガンマ依存性 MHC クラス II トランスアクティベーター発現異常と胸腺腫内リンパ球分化の関連性)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 暉 (副査) 教授 木下タロウ 教授 白倉 良太

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

胸腺腫には各分化段階の T 細胞が存在しており、腫瘍上皮細胞が持つ胸腺上皮としての機能により腫瘍内で T 細胞が分化しているものと考えられている。胸腺腫内リンパ球では CD4⁺CD8⁻T 細胞中の成熟リンパ球である CD3⁺T 細胞の比率 (CD3⁺/CD4SP) が低下しており、T 細胞分化に関して正常胸腺との相違が認められている。また、胸腺腫上皮細胞では CD4⁺T 細胞のリガンドである MHC クラス II (MHC-II) の発現の低下が免疫組織染色において観察されており、初代培養による胸腺腫上皮細胞の検討から IFN γ による MHC-II の誘導能の低下がその要因となることが示されている。

MHC-II の発現は、IFN γ レセプター (IFN γ R) から Stat1 (Jak-Stat 系転写因子) が核内に移行し CII TA (MHC class II Transactivator) の発現を介して、誘導される。CII TA は MHC-II 発現に必要な MHC クラス II 関連分子 (DMA, DMB, Invariant chain (Ii) 等の発現も制御していることが知られている。

胸腺腫腫瘍上皮細胞の MHC-II 分子の発現低下は、T 細胞選択における avidity に変化をもたらし、正常胸腺とは異なる T 細胞レパートリーが選択され、重症筋無力症の発症の原因となる自己反応性 T 細胞の産生にいたる可能性が考えられる。

本研究では、胸腺腫上皮細胞における MHC-II 発現低下の分子機構を解析し、胸腺腫内 T 細胞分化との関連を検討することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

外科的に切除された術前治療の無い胸腺腫11例を対象とした。WHO分類による病理組織型は、TypeAB: 6例、TypeB1: 3例、TypeB2: 2例であった。正岡分類による臨床病期分類は、I期: 5例、II期: 5例、III期: 1例であった。なお小児の正常胸腺7例を正常対照とした。

初代培養を行った胸腺腫上皮細胞及び、胸腺腫内より抽出したリンパ球を用いて以下の実験を行った。

IFN γ による MHC-II 分子、ICAM-1分子の発現誘導を Flow Cytometry (FCM) により評価した。胸腺腫では MHC-II の発現低下が認められたが、ICAM-1は正常胸腺と同様に発現誘導が認められた。

IFN γ による Stat1の核内移行を Gel shift assay 法により評価した。正常胸腺と同様に胸腺腫においても Stat1の核内への移行を認めた。

CII TA、Ii の mRNA の発現を定量的 RT-PCR (Real-time PCR 法) により評価した。胸腺腫では正常胸腺に比して CII TA の発現量は有意に低値であった ($p=0.02$)。胸腺腫では CII TA と Ii ($r=0.96, p<0.001$)、及び CII TA と MHC-II ($r=0.95, p<0.001$) との間に相関が認められた。

胸腺腫内 T 細胞 subset を CD4, CD8, CD3 による FCM により解析し、CII TA 及び MHC-II の発現と比較した。胸腺腫内リンパ球の CD3⁺/CD4SP と CII TA の間 ($r=0.83, p=0.002$)、CD3⁺/CD4SP と MHC-II の間 ($r=0.81, p=0.001$) に有意の正の相関が認められた。

〔総括〕

- 1) 胸腺腫11例及び正常胸腺7例を対象として、胸腺腫及び正常胸腺の上皮細胞における MHC-II 分子の発現誘導過程を解析し、MHC-II 分子が胸腺腫内 CD4⁺T 細胞分化に与える影響を検討した。
- 2) 胸腺腫では MHC-II 分子の発現低下が認められたが、ICAM-1 の発現誘導、及び Stat-1 の核内への移行は正常胸腺と同様に認められ、腫瘍上皮細胞においても IFN γ R から核へのシグナルトランスダクションが行われているものと考えられた。
- 3) CII TA の発現レベルと Ii、MHC-II の発現レベルに有意な相関関係が認められ、胸腺腫上皮細胞における MHC-II の発現低下は CII TA の発現低下に起因していると考えられた。
- 4) 胸腺腫内リンパ球の CD3⁺/CD4SP と胸腺腫上皮細胞の CII TA、MHC-II の発現との間に有意な相関関係が認められ、胸腺腫内リンパ球の CD3⁺/CD4SP が胸腺腫上皮細胞の CII TA、MHC-II の発現を反映していることが示唆された。
- 5) 以上より、胸腺腫における CII TA の発現異常が MHC-II の発現低下を介して胸腺腫内 T 細胞分化に影響を及ぼしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

胸腺腫には重症筋無力症が高頻度に合併することが知られているが、重症筋無力症発症と胸腺腫の関係については未だ明らかでない。胸腺腫には各分化段階の T 細胞が存在しており、腫瘍内で T 細胞が分化しているものと推測されるが、正常胸腺における T 細胞分化との相違も知られている。すなわち、胸腺腫内リンパ球では CD4⁺CD8⁺T 細胞中の成熟リンパ球である CD3⁺T 細胞の比率 (CD3⁺/CD4SP) が低下しており、また胸腺腫上皮細胞では CD4T 細胞のリガンドである MHC クラス II (MHC-II) の発現の低下が観察されている。

胸腺腫腫瘍上皮細胞の MHC-II 分子の発現低下は、T 細胞選択における avidity に変化をもたらし、正常胸腺とは異なる T 細胞レパートリーが選択され、重症筋無力症の発症の原因となる自己反応性 T 細胞の産生にいたる可能性が考えられる。そこで、胸腺腫上皮細胞における MHC-II 発現低下の分子機構を解析し、胸腺腫内 T 細胞分化との関連を検討することを本研究の目的とした。

MHC-II の発現は、転写因子 Stat1 が核内に移行し MHC class II Transactivator (CII TA) を発現することを介して誘導される。CII TA は MHC-II 発現に必要な MHC クラス II 関連分子の (DMA, DMB, Invariant chain (Ii) 等) の発現も制御していることが知られている。MHC-II 発現の分子機構を解析した結果、胸腺腫上皮細胞では MHC-II 分子の発現が低下していたが、Stat-1 の核内への移行及び ICAM-1 の発現誘導は正常胸腺と同様に認められ、IFN γ 受容体から核への signal transduction は正常胸腺と同様に行われていた。また胸腺腫上皮細胞の CII TA の発現と Ii、MHC-II の発現には有意な相関がみられた。胸腺腫内リンパ球サブセットの解析では、CD3⁺/CD4SP と CII TA 及び、MHC-II の発現との間に有意な相関が認められた。これらの結果は、CII TA の発現低下によって引き起こされる MHC-II の発現低下が胸腺腫内 CD4T 細胞分化に影響を及ぼしていることを示すものである。

本研究は、胸腺腫における MHC-II の発現低下の分子機構を明らかにし、その胸腺腫内 CD4T 細胞分化に及ぼす影響を示したもので、胸腺腫における自己反応性 T 細胞産生の機序の解明につながる新しい知見であり、学位に値すると思われる。