

Title	Role of Positive Selection of Thymoma-Associated T cells in the Pathogenesis of Myasthenia Gravis
Author(s)	稲田, 啓次
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46324">https://hdl.handle.net/11094/46324</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	稲田啓次
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 19688 号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 28 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	Role of Positive Selection of Thymoma-Associated T cells in the Pathogenesis of Myasthenia Gravis (重症筋無力症の発症における胸腺腫瘍内 T 細胞の positive selection の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 暉  (副査) 教授 白倉 良太 教授 川瀬 一郎

#### 論文内容の要旨

##### 〔目的〕

ヒトの胸腺腫は、胸腺上皮細胞由来の腫瘍であり、重症筋無力症 (MG) を高頻度に合併することが知られている。胸腺腫の病理組織像の特徴は、腫瘍細胞である上皮細胞と非腫瘍性のリンパ球がさまざまな割合で混在することであり、さらにリンパ球成分の大多数は正常胸腺皮質で特異的に認められる CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> double positive の phenotype を有している。この事実は、胸腺腫の腫瘍細胞が胸腺皮質上皮機能を有することを示唆しており、胸腺腫内でも正常胸腺皮質と類似した T 細胞分化が起こっていることを予想させる。したがって、胸腺腫内でも正常胸腺皮質と同様に positive selection が起こっているならば、胸腺腫内でも未熟な T 細胞が CD4 single positive あるいは CD8 single positive の機能的な T 細胞に分化成熟をとげ、腫瘍という特殊な環境のもとでは自己抗原反応性 T 細胞も成熟し、MG をはじめとする自己免疫疾患が惹起される可能性が考えられる。

そこで、胸腺内の T 細胞分化における重要な event である positive selection が胸腺腫内でも起こっているかどうかを検証し、positive selection の状況と MG の合併の関連性を検討することにより、重症筋無力症発症における胸腺腫の役割を明らかにすることを目的とした。

##### 〔方法〕

28 名の胸腺腫患者から外科切除された腫瘍組織を材料とした。

MG 合併は 9 例、MG 非合併は 19 例であった。

胸腺腫の WHO 病理分類の内訳は type AB が 13 例、type B1 が 7 例、type B2 が 8 例であり、MG の合併は type AB には無く、type B1 に 4 例 (57.1%)、type B2 に 5 例 (62.5%) に認めた。

腫瘍内からリンパ球を分離し、4-カラーフローサイトメトリーにより  $\alpha\beta$  あるいは  $\gamma\delta$  の T 細胞抗原受容体 (TCR) の発現と、CD4、CD8、CD69 (positive selection マーカー) の発現を同時に解析した。

##### 〔成績〕

(1) 胸腺腫内リンパ球における TCR  $\alpha\beta$  あるいは TCR  $\gamma\delta$  の発現の比率のあいだには、有意の負の相関が見られた。

- (2) 胸腺腫内リンパ球全体における TCR $\alpha\beta$  陽性 T 細胞の比率は、MG 合併胸腺腫では 47.0%、MG 非合併胸腺腫では 23.4%であり、MG 合併胸腺腫で有意に ( $p=0.0008$ ) 高かった。
- (3) 胸腺腫内 T 細胞における TCR $\alpha\beta^+$  CD69 $^+$  細胞は、CD4 $^+$  CD8 $^+$  double positive サブセットと CD4 $^+$  CD8 $^-$  あるいは CD4 $^-$  CD8 $^+$  single positive サブセットで認められ、positive selection は正常胸腺と同様に CD4 $^+$  CD8 $^+$  double positive stage で始まることが確認された。
- (4) positive selection を受けた  $\alpha\beta$  型 TCR を発現する CD4 single positive T 細胞である TCR $\alpha\beta^+$  CD69 $^+$  CD4 $^+$  CD8 $^-$  T 細胞の比率は、MG 合併胸腺腫では 8.22%、MG 非合併胸腺腫では 2.99%であり、MG 合併胸腺腫で有意に ( $p=0.015$ ) 高かった。
- (5) CD4 $^+$  CD8 $^-$  T 細胞サブセットにおける TCR $\alpha\beta^+$  CD69 $^+$  細胞の比率は、MG 合併胸腺腫では 39.8%、MG 非合併胸腺腫では 17.7%であり、MG 合併胸腺腫で有意に ( $p=0.009$ ) 高かった。
- (6) positive selection を受けた  $\alpha\beta$  型 TCR を発現する CD4 $^-$  CD8 $^+$  T 細胞である TCR $\alpha\beta^+$  CD69 $^+$  CD4 $^-$  CD8 $^+$  T 細胞の比率は、両者間で差を認めなかった。
- (7) CD4 $^+$  CD8 $^-$  T 細胞サブセットにおける TCR $\alpha\beta^+$  CD69 $^+$  細胞の比率を、胸腺腫の病理分類によって検討すると、type AB では 6.2%、type B1 では 36.8%、type B2 では 44.5%であり、3 群間に有意差を認めた ( $p=0.0001$ )。

〔総括〕

- (1) MG を合併する胸腺腫では、MG 非合併胸腺腫に比して、TCR $\alpha\beta^+$  T 細胞の分化が有意に高頻度に認められた。
- (2) MG を合併する胸腺腫では、MG 非合併胸腺腫に比して、CD4 $^+$  CD8 $^-$  single positive T 細胞の positive selection が有意に高頻度で認められた。
- (3) 以上より、胸腺腫内での TCR $\alpha\beta^+$  CD4 $^+$  CD8 $^-$  single positive T 細胞の positive selection が、胸腺腫合併例における MG の発症に関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

ヒトの胸腺腫は、腫瘍性上皮細胞と非腫瘍性リンパ球が混在しており、重症筋無力症 (MG) 合併例と非合併例が存在する。腫瘍内で CD4 $^+$  CD8 $^+$  細胞まで T 細胞が分化していることは解明されているが、次の段階の positive selection の状況は、十分に解明されていない。MG 合併腫瘍内では、T 細胞の positive selection がおこり、アセチルコリン・レセプター反応性 T 細胞も成熟し、MG を惹起する可能性が考えられる。T 細胞が positive selection を受けると、TCR $\alpha\beta$ 、CD69 を発現する。そこで、腫瘍内での positive selection の状況を明らかにするために、胸腺腫切除標本 28 例 (MG 合併 9 例、MG 非合併 19 例) の腫瘍から分離したリンパ球の CD4、CD8、TCR $\alpha\beta$ 、CD69 を Four Color FACS 法で解析した。その結果、腫瘍内リンパ球全体に対する TCR $\alpha\beta$  陽性細胞の比率と CD4 $^+$  CD8 $^-$  TCR $\alpha\beta^+$  CD69 $^+$  細胞の比率、及び、CD4 $^+$  CD8 $^-$  細胞サブセットにおける TCR $\alpha\beta^+$  CD69 $^+$  細胞の比率は、MG 合併例では非合併例に比して有意に高かった。すなわち、MG 合併胸腺腫内では、MG 非合併例に比して、TCR $\alpha\beta^+$  T 細胞の分化と CD4 $^+$  CD8 $^-$  細胞の positive selection が有意に効率よく行われていることが明らかにされた。

本研究は、胸腺腫が MG を合併するためには、腫瘍内で T 細胞の TCR $\alpha\beta$  CD4 $^+$  CD8 $^-$  細胞の positive selection が起こっていることが必要であることを、胸腺腫腫瘍から分離したリンパ球の CD4、CD8、TCR $\alpha\beta$ 、CD69 を Four Color FACS 法で解析することにより、初めて明らかにしたものであり、学位に値すると思われる。