OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Regulation of Th-POK and Runx3 in T cell development in human thymoma
Author(s)	徳永, 俊照
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54241
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

【95】

氏名	徳永俊照（とくながとしてる）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 23664 号
学位授与年月日	平成22年3月23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臨床医学専攻
学位論文名	Regulation of Th-POK and Runx3 in T cell development in human thymoma （ヒト胸腺腫内でのT細胞分化におけるTh-POKおよびRunx3の関与）
論文審査委員	（主査） 教授 奥村明之進 （副査） 教授 川瀬一郎　教授 青笹克之

論文内容の要旨

〔目的〕

胸腺腫は前縦隔に好発する低悪性度の胸腺上皮に由来する腫瘍であり、種々の自己免疫疾患を高頻度に伴う。組織学的には腫瘍上皮細胞と非腫瘍性のリンパ球で構成され、多彩な形態をとっている。そのリンパ球成分の多くは正常胸腺で認められるCD4$^+$CD8$^+$ double positive (DP) thymocytes であり、T細胞分化及び成熟T細胞の産生が観察されている。この事は、胸腺腫が胸腺皮質上皮細胞機能を有する機能性腫瘍であることを示唆する。腫瘍という異常な環境下で、免疫反応の主要な担い手であるT細胞が産生されるという現象は、胸腺腫と自己免疫疾患発症の関連を評価していく上で興味深い。胸腺腫では、CD4 single positive (SP) 細胞分画における成熟したCD3$^+$細胞の比率が正常胸腺に比べて低下している。また、胸腺腫腫瘍上皮細胞上のMHC class Ⅱの発現が正常胸腺に比べて低下している。そのため、胸腺腫におけるMHC class Ⅱの発現障害やCD4 T細胞産生の低下は自己免疫疾患発症との関連を予想させるものであり、それゆえ、胸腺腫内でのT細胞産生の機序について検討することは、胸腺腫と自己免疫疾患発症メカニズムを解明する上で重要な検討課題といえる。

近年、マウス正常胸腺のT細胞分化に関する研究において、核内転写因子であるTh-POKとRunx3が拮抗的に作用し、各々CD4系列及びCD8系列へのlineage commitmentを制御していることが明らかになった。そこで、Th-POKおよびRunx3の発現をヒト正常胸腺及び胸腺腫内のリンパ球において解析し、胸腺腫内のT細胞分化との関連を検討することとした。

〔方法〕

術前に治療歴のない胸腺腫10例を対象とした。正岡分類では、Ⅰ期：7例、Ⅱ期：1例、Ⅲ期：1例、Ⅳa期：1例であり、WHO病理分類では、Type AB：3例、Type B1：4例、Type B2：1例、Type B3：2例であった。自己免疫疾患の合併は、1例に重症筋無力症を認めた。小児開心術の際、視野の確保を得るために摘出された小児正常胸腺10例をインフォームドコンセントの下、正常対照として用いた。

ヒト正常胸腺および胸腺腫内のリンパ球を抗CD3、CD4、CD8抗体を用いた3 color flowcytomteryにて解析した。また、それらのリンパ球を磁気ビーズにて、DP, CD4SP, CD8SP細胞に分離した。各リンパ球分画のTh-POKおよびRunx3のmRNAを定量RT-PCR法にて評価し、胸腺腫内のT細胞分化と比較した。さらに、より詳細なリンパ球分画のCD3$^+$DP, CD3$^+$CD4SP細胞について、Th-POKおよびRunx3のmRNAを定量RT-PCR法にて評価した。

〔成績〕

1. CD4, CD8SP細胞における成熟細胞の比率（%CD3/CD4SP, %CD3/CD8SP）

CD8SP細胞においては、正常胸腺、胸腺腫ともにほとんど成熟細胞が占めていた。一方、CD4SP細胞においては、胸腺腫では、成熟細胞の比率は正常胸腺に比べて有意に低下していた。

2. DP, CD4SP, CD8SP細胞のTh-POK mRNA発現量

正常胸腺では、CD4SP細胞において、DP, CD8SP細胞に比べて高発現を認めた。胸腺腫では、CD4SP細胞において、正常胸腺に比べて有意に低下していた（胸腺腫 0.011 ± 0.003, 正常胸腺 0.064 ± 0.021, $p=0.02$）。

3. 胸腺腫内CD4SP細胞におけるTh-POK mRNA発現量と%CD3/CD4SPの比較

胸腺腫内CD4SP細胞のTh-POK mRNA発現量は%CD3/CD4SPと有意な正の相関を認めた。

4. DP, CD4SP, CD8SP細胞のRunx3 mRNA発現量

正常胸腺、胸腺腫ともに、CD8SP細胞において、DP, CD4SP細胞に比べて高発現を認めた。各リンパ球分画においては、正常胸腺と胸腺腫の間で有意差を認めなかった。

5. CD3$^+$DP, CD3$^+$CD4SP細胞のTh-POK, Runx3 mRNA発現量

CD3$^+$DP, CD3$^+$CD4SP細胞においては、Th-POK, Runx3 mRNA発現量はともに、正常胸腺と胸腺腫の間で有意差を認めなかった。胸腺腫内においても、CD4, CD8系列分化に従って、各々Th-POK, Runx3 mRNA発現量の漸増を認めた。

〔総括〕

1. 胸腺腫内CD4SP細胞のTh-POK mRNA発現量は、正常胸腺に比べて低下していたが、成熟したCD4SP細胞においては、胸腺腫と正常胸腺の間で有意差は認めなかった。
2. 胸腺腫内のCD4, CD8系列分化に各々Th-POK, Runx3が関与していた。

論文審査の結果の要旨

胸腺腫は胸腺上皮に由来する腫瘍であり、自己免疫疾患を高頻度に伴う。また、胸腺腫内では、正常胸腺と類したT細胞分化が観察される。それゆえ、胸腺腫内でのT細胞産生の

機序について検討することは、胸腺腫と自己免疫疾患発症メカニズムを解明する上で重要である。近年、マウス正常胸腺のT細胞分化に関する研究において、核内転写因子であるTh-POKとRunx3が拮抗的に作用し、各々CD4及びCD8への系列決定を制御していることが報告された。本研究では、胸腺腫内リンパ球において、Th-POK、Runx3のmRNA発現量を、ヒト正常胸腺を対照として解析した。ヒト正常胸腺のみならず、胸腺腫内においても、CD4、CD8の系列分化にTh-POK、Runx3がそれぞれ関与していることが示唆された。これまで、Th-POK及びRunx3のヒトについての研究報告はなく、本研究内容は学位に値すると考える。