

Title	Myasthenia gravis-specific aberrant neuromuscular gene expression by medullary thymic epithelial cells in thymoma
Author(s)	安水, 良明
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96325
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	安水 良明
論文題名 Title	Myasthenia gravis-specific aberrant neuromuscular gene expression by medullary thymic epithelial cells in thymoma (胸腺上皮細胞における胸腺腫合併重症筋無力症特異的神経筋抗原の発現)
論文内容の要旨 (Abstract of Thesis)	
〔目的 (Purpose)〕 重症筋無力症 (MG) は、筋肉接合部に関連するタンパク質に対する自己抗体によって引き起こされる神経疾患である。これまで、重症筋無力症患者の21%が胸腺腫を合併し、逆に胸腺腫患者の25%が重症筋無力症を合併することが知られていた。重症筋無力症患者において、胸腺過形成や胸腺腫といった胸腺の異常を伴うケースがあることも知られており、胸腺と重症筋無力症の関連が強く示唆されていたものの、その意義は長らく不明であった。本研究では、胸腺腫合併重症筋無力症の胸腺内で起こっている病態を解明することを目的とした。	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕 はじめに、116例の胸腺腫サンプルのRNA-seqデータを再解析することで、重症筋無力症合併胸腺腫において、神経関連抗原が特異的に高発現していることを明らかにした。次に、神経関連抗原の由来細胞を探索するため、胸腺腫を対象とするシングルセルRNA-seqを行い、MG合併胸腺腫の細胞アトラスを構築した。更に、重症筋無力症合併胸腺腫の中に神経筋関連抗原を発現するnmTECを同定した。nmTECは腫瘍細胞であると同時に、T細胞に抗原提示を行っていることが示唆された。また、nmTECは正常胸腺に存在するmTECと似た性質を持っていた。加えて、胸腺腫内で胚中心を伴うB細胞の活性化および、濾胞性T細胞 (Tfh) の集積、制御性T細胞 (Treg) の活性化を認め、重症筋無力症患者の胸腺腫内で異常な免疫システムの活性化が起こっていることを明らかにした。また、腫瘍内浸潤リンパ球には特異的にCXCR4が発現していた。 次に、細胞間相互作用解析により、重症筋無力症型胸腺腫内での細胞間の関係性を解析すると、nmTECや腫瘍関連線維芽細胞 (TAF) が特異的にCXCR4のリガンドであるCXCL12を発現しており、このリガンドレセプターの相互作用により腫瘍内にニッチを形成していることが示唆された。また、nmTECはVEGFAなどの血管新生誘導因子も発現しており、実際組織学的にもnmTECの周囲には血管内皮細胞が多いことも明らかとなった。 デコンボリューションと呼ばれる、シングルセルRNA-seqのデータを用いてバルクRNA-seqを構成している細胞比率を推定する手法を用いて、TCGAの116例の胸腺腫を解析すると、重症筋無力症合併例において有意にnmTECや胚中心B細胞、さらにTh2レスポンスに関わるcDC2が増加していた。重症筋無力症を対象とするゲノムワイド関連解析のシグナルをシングルセルデータに統合することで、重症筋無力症の感受性はCD4+T細胞、特にTregやB細胞に集積することが明らかとなった。更に、これらの観察の検証として大阪大学医学部附属病院呼吸器外科で手術を受けた63例の胸腺腫検体の組織学的評価を行うと、重症筋無力症を引き起こすアセチルコリン抗体価はGABRA5陽性細胞数や胚中心の有無に相関していた。	
〔総括 (Conclusion)〕 本研究成果により、重症筋無力症合併胸腺腫の中では、mTECから分化した異常なnmTECが神経筋関連抗原や抗原提示分子を発現していることを明らかにした。正常胸腺の中でmTECは自己抗原をT細胞に提示し、自己反応性T細胞を除去するネガティブセレクションに関わる細胞として知られている。本研究はネガティブセレクションは逆に自己反応性T細胞に抗原を供給し、重症筋無力症を誘導するリスクを有していることを明らかにした。さらに、nmTECは細胞間相互作用のために異常な胚中心形成およびT細胞の活性化、cDC2の動員を引き起こすこと、血管新生誘導をおこなうことにより、特殊なニッチを胸腺腫内に誘導することが示唆された。更に、遺伝要因としてはTregやB細胞が感受性を有していることがわかった。これは、胸腺腫合併重症筋無力症の中心病態であると考えられ、今後、中心病態をターゲットとする新しい治療法の確立などが期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 安水 良明

	(職)	氏名	
論文審査担当者	主査	大阪大学特任教授	坂口 知文
	副査	大阪大学教授	熊、郷 淳
	副査	大阪大学教授	石井 優

論文審査の結果の要旨

本研究は、重症筋無力症（MG）と胸腺腫との疫学的な関連および胸腺機能に着想を得、胸腺内でのどのような異常がMG発症に関わるかを調べたものである。バルクRNA-seq解析により胸腺腫合併重症筋無力症患者の胸腺内で異常に神経筋関連抗原が発現していることを明らかにした。次に、シングルセルRNA-seq解析により、この神経筋関連抗原は髄質胸腺上皮細胞（mTEC）から分化したneuromuscular mTEC（nmTEC）細胞によって発現されていることを明らかにした。更に、付随する免疫細胞応答として、胚中心を介したB細胞の活性化や濾胞性ヘルパーT細胞および制御性T細胞の活性化・集積がMG胸腺腫内で起きていることも明らかにした。更に、nmTECの増加や胚中心形成は抗アセチルコリン受容体抗体価とも有意に相関することを組織学的に検証した。この発見は、重症筋無力症の発症機序を理解する上で重要な発見である。本研究は博士（医学）の学位授与に値すると思われる。