

氏 名（本籍） なが た てつ や
 永 田 哲 也

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 5 0 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 11 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
 （ 博 士 課 程 ） 内 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 重 症 筋 無 力 症 に お け る 胸 腺 異 常 の 研 究

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 糸 山 泰 人 教 授 伊 藤 恒 敏

 教 授 佐 々 木 毅

論文内容要旨

【目 的】

重症筋無力症（以下 MG と略す）発症における胸腺の関与は、高頻度に胸腺腫/胸腺過形成を合併する事、胸腺摘出による MG 症状の著明な改善が得られる事が論拠となっている。MG における胸腺異常を明らかにするために、胸腺細胞のサブセットを系統的に解析し、IL-2 受容体発現パターンの変化を 3 カラーフローサイトメトリーを使い検討した。

【対 象】

免疫抑制剤未使用の MG7 症例（平均年齢 37.9 ± 5.1 歳）の摘出胸腺過形成部分と対照として胸部疾患手術時に摘出された正常胸腺 6 症例（平均年齢 25.2 ± 8.4 歳）を用いた。

【方 法】

胸腺組織から型の如く、胸腺細胞を取り出し CD4 及び CD8 の発現にて 4 つに分けた subpopulation 毎の IL-2 受容体 (IL-2R) α , β , γ 鎖の発現を 3 カラーフローサイトメトリー解析した。

【結 果】

既報の如く、正常胸腺では double positive T cell (DP) の population が大部分を占めており、single positive T cell (SP) の population が 14% であるのに対して、MG 胸腺においては SP population が胸腺細胞の 43% に増加していた。MG 胸腺では B 細胞 population が有意に増加していた。

IL-2R α 鎖陽性胸腺細胞は MG 群で有意に増加していた。しかし IL-2R α 鎖陽性細胞の比率は CD4 SP cell, CD8 SP cell, DPcell においては MG 群と正常群で差はなく、MG 群の DNcell において増加していた。

IL-2R β 鎖陽性 T cell population は double negative cell (DN), DP cell, SP cell のいずれにおいても MG 群と正常群とで差は無かった。

IL-2R γ 鎖陽性胸腺細胞 population は CD4 SP cell, CD8 SP cell, DPcell においては MG 群と正常群とで差がなかった。一方、B cell における IL-2R γ 鎖発現レベルは MG 胸腺において著明に増加していた。

【考 察】

IL-2R α , β , γ 鎖は, T細胞の分化・増殖には非常に重要であるが, MG 胸腺においては正常と比較して, それらの発現レベルに関しての異常は見られなかった。一方, 胸腺内 B cell に関して今回, IL-2R γ 鎖の発現レベルが上昇していた。このことは, 胸腺内 B cell が IL-2R をとおして活性化され, 抗体産生能が上昇していた可能性や, また B cell の増殖因子である IL-4 や Pre-B cell の増殖を促す IL-7 を介する刺激が胸腺内 B cell に加わっていた可能性も考えられた。今後, さらにそれらの変化を詳しく解析していく必要がある。

審査結果の要旨

重症筋無力症（以下 MG と略す）発症における胸腺の関与は、(1) 高頻度に胸腺腫/胸腺過形成を合併する、(2) 胸腺細胞が抗アセチルコリン受容体抗体を産生する、(3) 胸腺摘出による MG 症状の著明な改善が得られる、ことなどが論拠となっている。本研究の目的は MG における胸腺異常を明らかにするために、胸腺細胞のサブセットを系統的に解析し、IL-2 受容体発現パターンの変化を 3 カラーフローサイトメトリーを使い検討した。

免疫抑制剤未使用の MG 7 症例（平均年齢 37.9 ± 5.1 歳）の摘出胸腺過形成部分と対照として胸部疾患手術時に摘出された正常胸腺 6 症例（平均年齢 25.2 ± 8.4 歳）を用いた。

胸腺組織から型の如く、胸腺細胞を取り出し CD4 及び CD8 の発現にて 4 つに分けた subpopulation 毎の IL-2 受容体 (IL-2R) α , β , γ 鎖の発現を 3 カラーフローサイトメトリー解析した。

その結果、正常胸腺では double positive T cell (DP) の population が大部分を占めており、single positive T cell (SP) の population が 14% であるのに対して、MG 胸腺においては SP population が胸腺細胞の 43% に増加していた。MG 胸腺では B 細胞 population が有意に増加していた。

IL-2R α 鎖陽性の胸腺細胞は正常胸腺に比べて MG 群で有意に増加していた。しかし IL-2R α 鎖陽性細胞の比率は CD4 SP cell, CD8 SP cell, DP cell においては MG 群と正常群で差はなく、MG 群の DN cell において増加していた。IL-2R β 鎖陽性の胸腺細胞は正常細胞に比べて MG 群で有意に増加していた。しかし、全体の発現が低い為 subpopulation 毎の比較はできなかった。IL-2R γ 鎖陽性胸腺細胞 population は CD4 SP cell, CD8 SP cell, DP cell においては MG 群と正常群で差はなかった。一方、B cell における IL-2R γ 鎖発現レベルは MG 胸腺において著明に増加していた。

IL-2R α , β , γ 鎖は、T 細胞の分化・増殖には重要であるが、MG 胸腺においては正常と比較して、それらの発現レベルに関しての異常は見られなかった。一方、胸腺内 B cell に関して今回、IL-2R γ 鎖の発現レベルが上昇していた。このことは、胸腺内 B cell が IL-2R をとおして活性化され、抗体産生能が上昇していた可能性や、また B cell の増殖因子である IL-4 や Pre-B cell の増殖を促す IL-7 を介する刺激が胸腺内 B cell に加わっていた可能性を示したことで、今後 MG の病態解明に重要と考える。したがって本研究は学位に値するものとする。