



博士(人間科学)学位論文 概要書

重症筋無力症に高率に見出される胸腺筋様細胞が産生する

造血因子群の生理機能に関する研究

特に新規 100 kDa 造血因子について

2001年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

岩上 登

重症筋無力症は、全身の骨格筋の運動低下を来し、死の転帰をとることもある重篤な疾患である。病因論的には、アセチルコリン受容体に対する自己抗体が産生され、受容体機能や構造を障害し、その結果筋力低下に至る自己免疫疾患と考えられる。そのため長い間骨格筋のアセチルコリン受容体抗原性が重要視され、その解析が重症筋無力症発症機構解明の中心課題をなしてきた。

しかし本疾患では、高頻度で胸腺リンパ球の異常増殖である胸腺過形成を随伴し、稀れに胸腺腫を伴うといった胸腺異常がほぼ全例に認められる。そのため胸腺摘出例が集積し、抗アセチルコリン受容体抗体価の低下、筋力の回復、寛解へと導かれることが経験的に知られている。このように胸腺摘出が症状の改善に至る自己免疫疾患は他になく、また異種のアセチルコリン受容体を動物に免疫し作製した実験的重症筋無力症でも胸腺摘出が全く功を奏しないことから、ヒト重症筋無力症では胸腺がT細胞の分化増殖の免疫中枢器官としてのみならず、重症筋無力症の発症及び病態に重要な役割を果たしていると考えられる。

摘出された胸腺には通常存在しない多数の抗アセチルコリン受容体抗体産生B細胞が見出される。このことは、胸腺に異物視されたアセチルコリン受容体抗原が存在し、それに対する抗体産生が胸腺内で起こったと考えられる。胸腺で産生された抗アセチルコリン受容体抗体や、その産生に預かるT、B細胞が血流やリンパ流を介し胸腺外に流出し、交差性のある骨格筋が二次的に障害を受け、重症筋無力症が起こると考えられる。

しかし、これまで胸腺のどの細胞が免疫異常の原因となっているのかは不明であった。そこで本研究では、胸腺内でアセチルコリン受容体を有する筋様細胞が胎生期から幼若期にかけて多数出現するところから、筋様細胞が血球系細胞の増殖分化促進機能を持ち、その異常が重症筋無力症と胸腺異常の両現象を引き起こすのではないかと考えた。

そのために、まずアセチルコリン受容体を発現するクローン化ラット胸腺筋様細胞のリンパ球増殖因子産生能について調べた。その結果、胸腺筋様細胞はIL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-7、さらには未同定の胸腺リンパ球刺激因子の4種のサイトカイン、さらに2種類の新規造血因子(100kDa造血性パイグリカンおよび80kDa因子)を産生していることが明らかにできた。これらの多種の因子は、正及び負の選択による主要組織適合抗原(MHC抗原)拘束性の獲得や自己非反応性T細胞の生成、Pre Tリンパ球-間質細胞ネットワークの形成、及びサイトカインカスケード形成の微環境を供し、T細胞の正常な分化増殖に重要な作用をすると考えらる。

本研究では特に、新規100kDa造血性パイグリカンの作用、生化学的性状、組織分布、他因

子との相関、重症筋無力症への関与等の観点から実験を行った。本因子はマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)と作用は類似するが、異なる分子種であることを確認した。分子構造解析の結果、100kDaバイグリカンは分子量約40kDaのコア蛋白に、50kDaのコンドロイチン硫酸鎖と10kDaのN-型オリゴ糖よりなるプロテオグリカンであった。また、バイグリカンには非共有結合性の他サイトカインは認められず、バイグリカン自身に造血作用があることが判明した。

モノサイト-マクロファージ系細胞は、臓器による多様性を示すが、その発生機構は不明であり、特に脳内の免疫機能を司るミクログリアの分化増殖は不明な点が多い。バイグリカンは、骨髄幹細胞由来モノサイト-マクロファージ系細胞と同様に、ミクログリアの分化増殖を促進すること、脳内ではM-CSFと共にアストロサイトと神経細胞から産生されることを確認した。この脳バイグリカンは、ミクログリア細胞の分化増殖ばかりでなく神経系の恒常性、生存維持に関与すると考えられる。

ラットバイグリカンの合成ペプチドに対する特異抗体を用いて、ヒトの重症筋無力症胸腺を免疫組織化学的に調べたところ、種を越えて反応し、過形成胸腺内に筋様細胞が多数集中して存在するところから、本細胞は成人後になって何らかの理由で増加したものと考えられた。この細胞自体が発現するアセチルコリン受容体の質・量的変化が筋無力症の病因抗原となり、もう一方で100kDaバイグリカンをはじめとするIL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-7、80kDa因子等の多種のサイトカインが総合してリンパ球異常増殖である胸腺過形成を誘導し、免疫反応を増強していると考えられる結果を初めて得た。

すなわち、胸腺筋様細胞は、重症筋無力症の病態の形成・維持において中心的な役割を果たしていると考えられた。この結果、重症筋無力症において胸腺摘出が有効であることが論理的に説明できた。

以上、重症筋無力症を出発点として、ラット胸腺筋様細胞から新規造血因子バイグリカンを見出した。本因子は単独ではモノサイト系の細胞の分化増殖を促し、脳細胞からも産生され、ミクログリアの分化増殖などのモノサイト系に多様性を与えるなど、正常生理機能を有するばかりでなく、胸腺内での局所産生は重症筋無力症を増大させるなど、重要な作用をする因子と思われる結果を得た。また、本因子の多様性と共同作用性については今後の課題の一つであり、医薬品としての作用も期待できる。