

氏 名	みや さま まさ ゆき 宮 坂 昌 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1391 号
学位授与の日付	平 成 4 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Characterization of lymphatic and venous emigrants from the thymus (胸腺から末梢へ移住する血行性, およびリンパ行性移住T細胞の研究)

論文調査委員 (主 査)  
教 授 日 合 弘 教 授 淀 井 淳 司 教 授 桂 義 元

### 論 文 内 容 の 要 旨

胸腺では多数の胸腺細胞が産生されるが、その殆どは分化、成熟過程の途中で死滅し、産生された細胞の一部のみが成熟 T 細胞として末梢リンパ組織へ放出されるとされている。しかし、産生細胞に対する移住細胞の実際の量的割合、その形質、機能（末梢へ放出される T 細胞が成熟細胞のみなのか否か）、および胸腺からの移住経路などについては不明な点が多い。特に胸腺から放出される T 細胞のこれまでの解析は、開胸による胸腺細胞の標識とその後の移住細胞の採取によるもので、これらの手技自身が胸腺細胞の産生、放出に影響を与えることから、その解釈には困難な点が多かった。

本論文では、頸部に胸腺の大部分をもつヒツジを用いて、可及的生理的条件下で血行性、およびリンパ行性に末梢へ移住する T 細胞を選択的に採取し、その形態、表面抗原の発現、胸腺で産生される細胞数に対する移住細胞数の定量を行った。まず、リンパ行性に放出される細胞を採取するために、頸部胸腺の輸出リンパ管にカニューレを挿入し、移住 T 細胞の直接的な採取、解析を行った。採取された細胞の走査電顕による形態的解析により、移住細胞には活性化細胞のように変形したものが多く、成熟 T 細胞とは異なる微小絨毛の少ない表面構造をもった細胞が多いことが示された。モノクローナル抗体を用いた表面抗原解析では、移住細胞の大部分は成熟 T 細胞に酷似する形質を示したが、約 40% の細胞が末梢 T 細胞とは異なり MHC クラス II 抗原を発現していた。このことはリンパ行性に末梢へ移住する細胞のかなりのものは、典型的な末梢 T 細胞とはきわめて似るものの、若干異なる性質をもつことを示唆する。

次に胸腺から血行性に末梢へ移住する T 細胞の同定、解析を行うために、全身麻酔下にヒツジ頸部胸腺を支配動静脈を介して体外灌流装置に接続し、胸腺を恒温、恒圧下で蛍光色素（フルオレセインチオシアネート）を含む灌流液で灌流した。この操作により胸腺は生体内で選択的に蛍光標識され、血行性に末梢へ移住する細胞は胸腺静脈中に蛍光陽性細胞として同定された。これは血行性移住細胞の直接的な同定に成功した最初の報告である。モノクローナル抗体を用いた表面抗原解析では、これらの血行性移住細胞は末梢 T 細胞と高い相似性を示したが、約 10% の細胞に MHC クラス II 抗原が細胞表面に検出された。蛍光標識後、胸腺静脈に出現する蛍光細胞の頻度を経時的に測定することにより、血行性に末梢へ移住する T

リンパ球の定量を試みた。この結果、胸腺内で産生される細胞のうちわずか0.3~3.9%の細胞が血行性に末梢へ移住することが示唆された。

既に、リンパ行性に移住する細胞も胸腺内で産生される細胞の5~8%以下であることが山下、宮坂らの研究により明らかになっており、これらのことは、胸腺内で産生される細胞の大部分は、以前からマウスにおいて推測されていたとおり、大動物においても末梢へ移住することなしに死滅することを示唆するものである。血行性、リンパ行性に移住する細胞の表面形質が成熟T細胞と若干異なるのは、移住細胞が末梢リンパ組織でさらに成熟、分化する可能性を示唆するのかもしれない。

### 論文審査の結果の要旨

一次リンパ組織である胸腺で産生されたT細胞は、末梢の二次リンパ組織に移住して機能を果たす。胸腺では多数の細胞が産生されるが、同時に多数の細胞が死滅するといわれている。胸腺で産生された細胞のうち、どのような細胞が生き残り、数的にどの程度の細胞が末梢に移住するのか、その生死の選択の機構は、移住の経路は、などこの現象については不明な点が多い。

本論文では、この問題に直接的なアプローチを行ない、T細胞の末梢移住には胸腺静脈、および胸腺からの輸出リンパ管の二つの経路があることを明らかにした。そして形態的解析および表面抗原解析の結果から、末梢へ移住する細胞は成熟T細胞とは一部異なる性質を持つことを明らかにした。さらに移住細胞の定量を試み、胸腺で産生される細胞の殆どは、末梢移住しないことを初めて直接的に確認した。以上の研究は、胸腺からの細胞移住の機構の解明に大きく貢献するとともに、生体防御に必要な役割をするT細胞の体内での生活史の理解に寄与するところが多い。従って本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。