

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月22日現在

機関番号：84412

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591813

研究課題名（和文） 胸腺上皮性腫瘍のT細胞分化におけるオートファジーの役割の解析

研究課題名（英文） The role of autophagy in the differentiation of T cells in the thymic epithelial tumors.

研究代表者

内海 朝喜（UTSUMI TOMOKI）

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・呼吸器外科・医長

研究者番号：40423165

研究成果の概要（和文）：胸腺腫手術症例で組織を採取し、リンパ球表面マーカーの発現、胸腺腫の病理分類、オートファジー関連遺伝子の発現について解析を行った。胸腺腫の臨床的特徴や病理分類、リンパ球表面マーカーの発現と、今回の解析の対象とした3種類のオートファジー関連遺伝子の関連について、一定の傾向は明らかでなかった。

研究成果の概要（英文）：Thymoma tissues were accumulated from the surgical specimens to investigate phenotype of lymphocyte markers, expression of autophagy-related genes and histological cell types. There were no apparent relationships between 3 studied autophagy-related genes and clinical characteristics of thymomas, lymphocyte phenotypes, and histological cell types.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	1500000	450000	1950000
平成22年度	1000000	300000	1300000
平成23年度	1000000	300000	1300000
年度			
年度			
総計	3500000	1050000	4550000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 胸部外科学

キーワード：縦隔外科学

## 1. 研究開始当初の背景

胸腺腫は胸腺上皮細胞由来の新生物であり、しばしば重症筋無力症をはじめ、赤芽球癆、低γグロブリン血症など様々な自己免疫疾患を合併することが特徴的である。その病理分類は、1999年に世界保健機関（WHO）により、タイプA、AB、B1、B2、B3の5つの亜型に分類することが提唱された。このWHO病理分類は、予後をよく反映するだけでなく、免疫学的機能と密接な関連がみられる。

また、胸腺腫はT細胞分化を有する機能性腫瘍である。しかしながら、胸腺腫内には未熟なCD4 single positive (SP)細胞が多くみられ、CD4SP細胞分化が障害されており、このCD4SP細胞分化異常は胸腺腫腫瘍上皮細胞上のMHC class IIの低下が関与している。

一方、最近の研究において、胸腺上皮細胞のMHC class II拘束性のT細胞選択において、オートファジーが重要であると報告されている。一般に、外来性抗原はリソソームで

プロセッシングされた後に、MHC クラス II 分子により抗原提示されるが、近年の報告では内在性抗原も MHC クラス II 分子によって抗原提示されることが明らかになった。食食能のない胸腺上皮細胞においても恒常的にオートファジーが誘導されていることが報告され、オートファジーが抗原提示に強く関与していることが示唆された。さらに、胸腺上皮細胞における T 細胞分化においてもオートファジー関連分子である Atg5 が重要な役割を示すことが報告された。マウス胸腺皮質上皮細胞は、オートファジーを高発現し、CD4SP 細胞の正の選択に関与している。これらから敷衍すると、胸腺腫の T 細胞分化に、オートファジーが重要な役割を果たしていることが推測される。

## 2. 研究の目的

ヒト正常胸腺および胸腺腫においてオートファジー関連分子 Atg5, Beclin 1, LC3 の発現を解析することにより、胸腺腫の T 細胞分化におけるオートファジーの役割について検討すること。

## 3. 研究の方法

- (1) リンパ球表面マーカーの評価
- (2) 病理学的評価
- (3) 遺伝子発現評価
- (4) タンパク発現評価
- (5) 胸腺腫の腫瘍上皮細胞の初代培養
- (6) 初代培養された腫瘍上皮細胞におけるオートファジー遺伝子発現の評価
- (7) コントロールとしての、胸腺組織、重症筋無力症における胸腺、小児胸腺を同様に解析、比較する。

## 4. 研究成果

大阪大学呼吸器外科において手術を施行した胸腺腫症例の組織を冷凍・パラフィン包埋で保存するとともに、研究方法の(1)(2)(3)に挙げた、リンパ球表面マーカーの発現の解析、病理学的評価、オートファジー関連遺伝子 (Atg5, Beclin 1, LC3) の発現を解析するための免疫組織染色を行った。それぞれのオートファジー関連遺伝子の発現とリンパ球表面マーカー、胸腺腫の病理分類、臨床的特徴との関連について、一定の傾向は明らかでなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内海 朝喜 (UTSUMI TOMOKI)  
独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部  
疾患センター・呼吸器外科・医長  
研究者番号：40423165

### (2) 研究分担者

奥村 明之進 (OKUMURA MEINOSHIN)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：40252647  
南 正人 (MINAMI MASATO)  
大阪大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：10240847  
澤端 章好 (SAWABATA NORIYOSHI)  
大阪大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：50403184  
井上 匡美 (INOUE MASAYOSHI)  
大阪大学・医学系研究科・講師  
研究者番号：10379232  
門田 嘉久 (KADOTA YOSHIHISA)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：50464243  
重村 周文 SHIGEMURA NORIHISA)  
大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30505508  
徳永 俊照 (TOKUNAGA TOSHITERU)  
大阪大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：70448059  
出口 寛 (IDEGUCHI KAN)  
大阪大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：60448058

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：