

今日の医学

胸腺の機能形態学 Functional morphology of the thymus

福本哲夫

山口大学医学部高次統御系・解剖学第一講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

胸腺の機能が明らかにされたのはたかだかここ40年ほどの間のことである。心臓のうえにあるこの臓器は年齢によってその大きさを著しく変化させ、特に思春期以降退縮を示すことがよく知られていてそのこともあって、それまでは内分泌腺であろうとされていた。1961年にJ. F. A. P. Millerらの生下時胸腺摘出の仕事など以来胸腺がTリンパ球を作るところであることが明らかになってきた。もちろんそれ以前にすでに免疫現象の説明に抗原に特異的な抗体(免疫グロブリン)が重要な役割を果たすことが明らかにされていたわけではあるが。

1960年代以降、胸腺におけるTリンパ球(T細胞)の産生の機序は急速に明らかにされた。まず白血球

表面抗原に対するモノクローナル抗体による解析の進展(CD4, CD8などの分子の発見)により、また、遺伝子工学の手法を駆使して、Tリンパ球の表面に抗原に特異的なアンテナ(T細胞レセプター, TCR)があることが示されるに及んで急速に明らかになってきた。

即ち、胸腺には構造上、消化管の上皮細胞や皮膚の上皮細胞などと由来を同じくする胸腺上皮細胞が基本としてある(図1, 2)。そこに骨髄からやって来る未熟な胸腺細胞の前駆細胞が胸腺の被膜下で増殖し、胸腺内で分化する。具体的にはCD4⁻CD8⁻(double negative, DN)細胞から、CD4⁺CD8⁺(double positive DP)細胞に分化し、

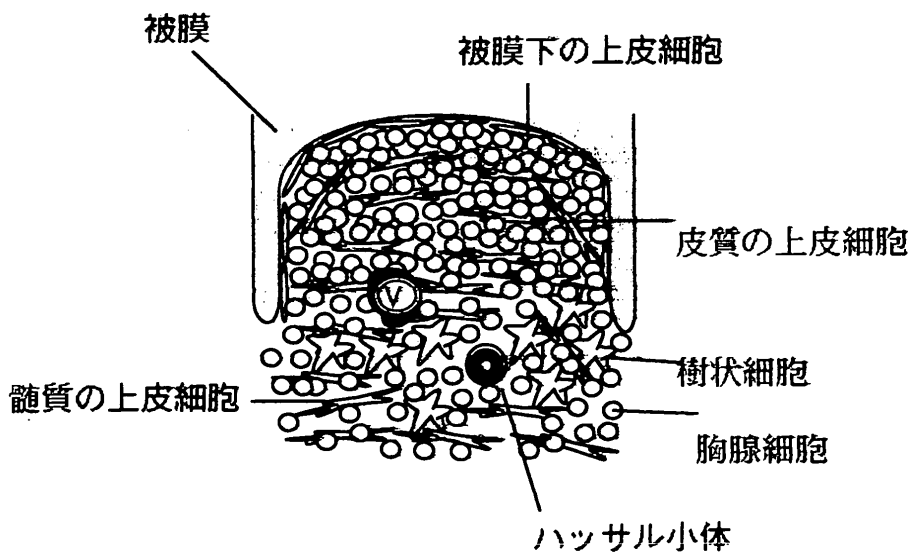


図1. 胸腺の構造のシェーマ

胸腺では上皮細胞(被膜下の上皮細胞, 皮質の上皮細胞および髄質の上皮細胞)の網の目に胸腺細胞が集まっている構造を示す。またここには樹状細胞やマクロファージやハッサル小体がみられる。

V: 血管

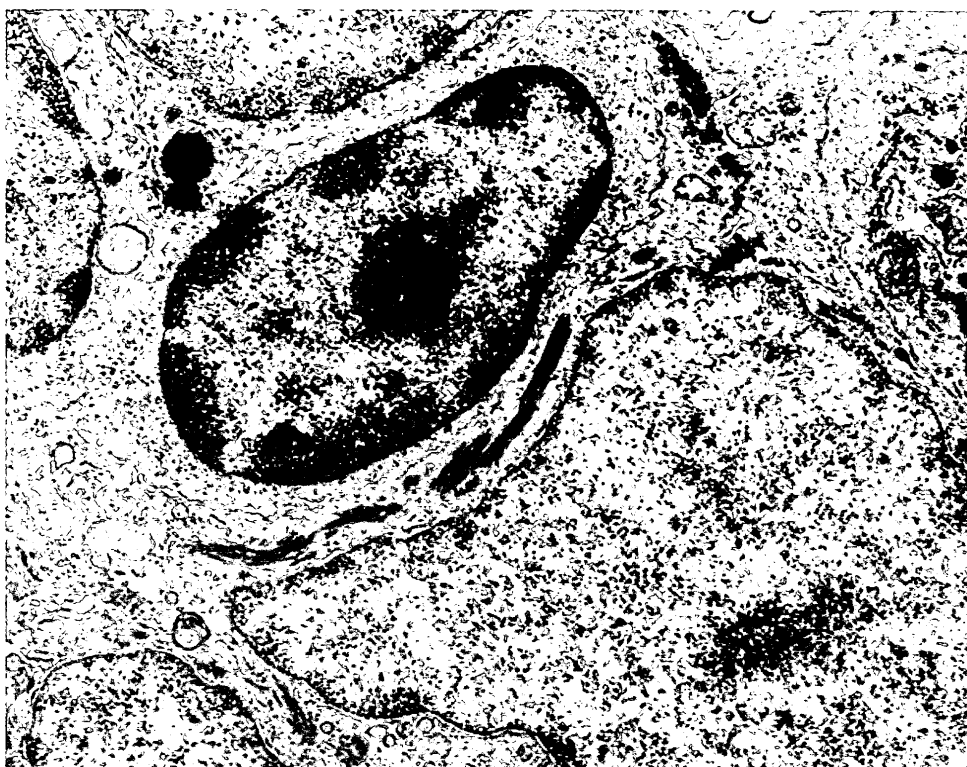


図2. 胸腺細胞 (上) と胸腺上皮細胞 (下)

胸腺上皮細胞の核の染色性は明るく細胞質にはトノフィラメントがみられる。

さらにCD4⁺ CD8⁻ (CD4 single positive CD4SP) 細胞またはCD4⁻ CD8⁺ (CD8 single positive CD8SP) 細胞に分化して末梢に動員されて各々ヘルパーT細胞やサプレッサー (キラー) T細胞として機能することが明らかになってきた。つまり胸腺上皮細胞が骨髄からの幹細胞をT細胞に増殖、分化させる固有の造血微小環境 (Hemopoietic inductive microenvironment, HIM) を持ち合わせているのである。

扱て、胸腺で胸腺細胞が産生される仕組みは、上皮細胞などの産生する増殖因子の助けを借りて胸腺で増えて末梢に動員される (これだけの機序についてすら現在必ずしも全てが解明されているわけではない) というだけではない。実は胸腺細胞が胸腺で育つ過程で、胸腺細胞はいろいろな抗原に反応するTCRを発現する多くの胸腺細胞クローンを作り出す。これは丁度B細胞の産生する抗体 (免疫グロブリン) のvariable portionがその多様性を獲得するために行う遺伝子の再編成と同じ再編成を行う。そして作られた多くのクローンは以下の2種類の選択を受けてから末梢に動員されると考えられている。1つは「正の選択」で、今1つは「負の選択」である。これは何かというと、実はT細胞は抗原認識を行う時にTCRというアンテナで行うが、この

アンテナは抗原とじかに反応することで抗原を認識するわけではない。TCRが認識する相手が細胞の表面に自己のMHC (主要組織適合遺伝子複合体) 分子を発現しており、その自己のMHC分子の表面に抗原のペプチド (だいたい10個くらいのアミノ酸よりなる) をはさみ込んで提示している場合にだけ認識できることがわかっている (MHC拘束性)。そしてMHC分子にも2種類あってMHCのclass I分子 (これはほとんどの種類の細胞がもっている) が抗原を提示するときにはCD4⁻ CD8⁺のT細胞がこれを認識し、MHCのclass II分子 (これはB細胞やマクロファージや樹状細胞がもっている) が抗原提示をするときにはCD4⁺ CD8⁻のT細胞がこれを認識することがわかっている。

扱て、いろいろのTCRを発現するT細胞クローンのうち自己のMHC分子とまず反応できる細胞だけが胸腺のなかで生き残る。これを「正の選択」という。一方、反応することができないアンテナしか持っていない細胞は無視 (neglect) されて死滅する。ちなみに胸腺という臓器は他の組織に比べてとても変わっていて、作られた細胞の95%は死滅し、5%だけが成熟して末梢に出て役立つと考えられている。正の選択を受けて生き残った胸腺細胞のうち更に、MHC分子に自己抗原のペプチドをはさみ込ん

で提示している細胞（胸腺のマクローファージや樹状細胞がこれに当たると考えられている）と出会い、ぴたりとアンテナを抗原にあわせることの出来るクローンはアポトーシスで除かれ、末梢には動員されないということが言われている。これが「負の選択」である。このようにして末梢で役に立つはずの胸腺細胞だけが動員されて行くと考えられている。詳しいことは胸腺についての本²⁾などを御参考下さい。

ところで、果たしてこのような仕組み（増殖と選択）は胸腺細胞と胸腺に在る胸腺上皮細胞やマクローファージや樹状細胞との間のどのような形態学的、機能的相互作用によってなされているのかということが現在我々が興味を持って研究を行っている領域で、この問題については少なくとも胸腺内の出来事として充分には解決されていない重要な問題である^{1, 3, 4)}。

次に、胸腺は年齢によって大きく変化する臓器であると述べたが、思春期以降次第に退縮し、確かに老年期には解剖学的にもその確定にひどく困るぐらいになる。それではその頃は胸腺でT細胞は作られないのであれば、生体のT細胞による免疫系はどのようなになっているのかという疑問が出る。今では「胸腺外T細胞分化」といって肝臓や消化管の粘膜下などでT細胞は分化して補われているという考えがある。

我々は胸腺が老化すると退縮する仕組みに興味をもっている。退縮は実は年を取らなくてもしばしば起こっていることが動物実験ではみられる^{5, 6, 7)}。おおかたの場合はすぐに修復されてもとの大きさに返る。しかしひどい傷害を受けると（例えば上皮細胞までも傷害をうけると）そう簡単にはもとに戻らないことも観察している⁸⁾。胸腺上皮細胞の再生ということも現在次第に注目を集めてきている^{9, 10)}。我々の研究でも修復にはいろいろのサイトカインが複雑にからんでいることも報告してきた¹¹⁾。このあたりのことを解明していけば老化による退縮のことも少しはわかってくるかもしれない。胸腺上皮細胞形成の遺伝子についてもマウスの系でいろいろと明らかになりつつある^{12, 13)}。またこのあたりのことは全身の内分泌系や神経系（ストレスなど）などと密接に関わっているらしいので（脳-免疫-内分泌軸という考え方が^{14, 15)}、そのあたりの機序についても明らかにできるのではないかと考え研究して

いる。いずれの場合にも修復を調節できる因子を追いかけることが可能であると考えているからである。

参考文献

- 1) Fukumoto T. Precise analyses of the structure of the thymus for establishing details of the mechanisms underlying thymocyte proliferation and maturation. *Archi Histol Cytol* 1997 ; 1 ; 1-8.
- 2) 桂 義元, 広川 勝. 胸腺とT細胞. 医学書院 1998
- 3) Arudchelvan Y, Tokuda N, Sawada T, Shinozaki F, Fukumoto T. Spatial relation between major histocompatibility complex-restricted antigen receptor-bearing thymocytes and subtypes of thymic epithelial cells. *Anat Rec* 2002 ; 267 : 131-136.
- 4) Arudchelvan Y, Nishimura Y, Tokuda N, Sawada T, Shinozaki F, Fukumoto T. Differential expression of MHC class II antigens and cathepsin L by subtypes of cortical epithelial cells in the rat thymus: an immunoelectron microscopic study. *J Electron Microscopy* 2002 ; 51(3) : 173-181.
- 5) 福本哲夫, 沢田知夫, 徳田信子, 為近正勝, 王玉雪, 橋本紀子, 山口和人. 胸腺の電顕学的特徴 - 特に再生胸腺について -. *電子顕微鏡* 1999 ; 34 : 123-129.
- 6) Wang Y-H, Tokuda N, Tamechika M, Hashimoto N, Yamauchi M, Kawamura H, Irifune T, Choi M-K, Awaya A, Sawada T, Fukumoto T. Vascular and stromal changes in irradiated and recovering rat thymus. *Histol Histopathol* 1999 ; 14 : 791-796.
- 7) Arudchelvan Y, Tokuda N, Tamechika M, Wang Y-H, Mizutani N, Sawada T, Yamaguchi K, Fukumoto T, Shinozaki F. Semiquantitative morphological analysis of stromal cells in the irradiated and recovering rat thymus. *Arch Histol Cytol* 2000 ; 63(2) : 147-157.

- 8) Tokuda N, Katsube K, Sakuragi A, Nagato S, Harada D, Arudchelvan Y, Mizutani N, Wang Y - H, Sawada T, Fujikura Y, Fukumoto T. MHC class II antigen expression was different from MHC class I antigen expression in irradiated and recovering rat thymus. *Acta Histochem Cytochem* 2002 ; **35(2)** : 101-105.
- 9) Blackburn C C, Manley N R, Palmer D B, Boyd R L, Anderson G, Ritter M A. One for all and all for one : thymic epithelial stem cell and regeneration. *Trends Immunol* 2000 ; **23** : 391-395.
- 10) Gill J, Malin M, Hollander G A, Boyd R L. Generation of a complete thymic microenvironment by MTS24⁺ thymic epithelial cells. *Nature Immunol* 2002 ; **3** : 635-642.
- 11) Mizutani N , Fujikura Y , Wang Y-H, Tamechika M, Tokuda N, Sawada T, Fukumoto T. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines regulate the recovery from sublethal X-ray irradiation in rat thymus. *Rad Res* 2002 ; **157** : 281-289.
- 12) Nehls M, Kyewski B, Messerle M, Waldschutz R, Schuddekopf K, Smith A J H, Boehm T. Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium. *Science* 1996 ; **272** : 886-889.
- 13) Felli M P, Maroder M, Mitsiadis T A, Campese A F, Bellavia D, Vacca A, Mann R S, Frati L, Lendahl U, Gulino A, Screpanti I. Expression pattern of Notch, 2 and 3 and Jagged 1 and 2 in lymphoid and stromal thymus components: distinct ligand-receptor interactions in intrathymic T cell development. *J Immunol* 1999. ; **11** : 1017-1025.
- 14) Mentlein R, Kendall M D. The brain and thymus have much in common: a functional analysis of their microenvironments. *Immunol Today* 2000 ; **21** : 133-139.
- 15) Downing J E G, Miyan J A. Neural immunoregulation : emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000 ; **21** : 281-289.