

胸腺腫と重症筋無力症がなぜ合併するのか

～1細胞・多サンプル統合オミクス解析により説明～

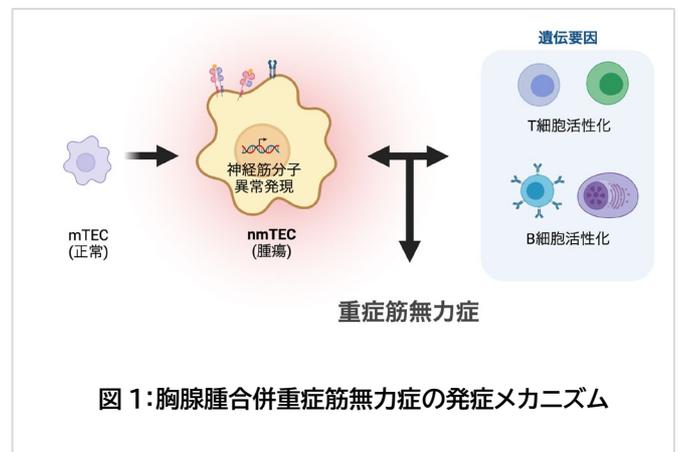
キーワード：重症筋無力症、胸腺腫、オミクス解析

【研究成果のポイント】

- 胸腺腫^{※1}と重症筋無力症^{※2}の合併率が高いことが知られていたが、なぜ合併するのか長らく不明だった
- 重症筋無力症の原因となる神経筋関連因子を発現する新規細胞を同定し、重症筋無力症合併胸腺腫内で、この新規細胞が異常なB細胞とT細胞の活性化を引き起こすことを発見
- 重症筋無力症の病態をターゲットとした新規治療開発に期待

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の大学院生の安水良明さん（博士後期課程）、大倉永也特任教授（常勤）（基礎腫瘍免疫学）、奥野龍禎准教授、望月秀樹教授（神経内科学）、免疫学フロンティア研究センターの坂口志文特任教授（常勤）（実験免疫学）、医学系研究科の新谷康教授（呼吸器外科学）、森井英一教授（病態病理学）らの研究グループは、**胸腺腫と重症筋無力症が合併するメカニズムを明らかにしました。**



胸腺腫は胸腺上皮細胞から発生する腫瘍です。一方、重症筋無力症は、神経筋関連たんぱく質に対する自己抗体が産生されることにより引き起こされる自己免疫疾患です。これまで、これら二つの疾患の合併率が高いことが知られていましたが、その胸腺のなかで何が起きているのかは不明でした。

今回、研究グループは、**重症筋無力症と胸腺腫が合併する原因となる、神経筋関連因子を発現する新規細胞、神経筋胸腺髄質上皮細胞(nmTEC: neuromuscular medullary thymic epithelial cells)を同定**しました。さらに、この nmTEC が胸腺内に蓄積することにより、自己抗体を産生するような環境を作り出し、その結果、自己免疫疾患である重症筋無力症を引き起こしていることが分かりました。これは、通常はリンパ球を産生する組織である胸腺が、免疫反応を誘導するような組織として異常に機能していることを示唆しています。本研究で胸腺と重症筋無力症の関連を示したことにより、重症筋無力症の病態をターゲットとする新たな創薬が期待されます。

本研究成果は、国際科学誌 Nature Communications に、7月22日（金）に公開されました。

❖ 研究の背景

これまで、重症筋無力症患者の 21%が胸腺腫を合併し、逆に胸腺腫患者の 25%が重症筋無力症を合併することが知られていました。重症筋無力症患者において、胸腺過形成や胸腺腫といった胸腺の異常を伴うケースがあることも知られており、胸腺と重症筋無力症の関連が強く示唆されていたものの、その意義は長らく不明でした。

❖ 研究の内容

研究グループでは、116 例の胸腺腫サンプルの RNA-seq^{※3} データを再解析することで、**重症筋無力症合併胸腺腫において、神経関連抗原が特異的に高発現していることを明らかにしました。**次に、神経関連抗原の由来細胞を探索するため、胸腺腫を対象とするシングルセル RNA-seq を行いました。これにより、重症筋無力症合併胸腺腫の中に神経筋関連抗原を発現する nmTEC を同定しました。nmTEC は腫瘍細胞であると同時に、T 細胞に抗原提示を行っていることが示唆されました。また、nmTEC は正常胸腺に存在する mTEC^{※4} と似た性質を持っている事がわかりました。正常胸腺の中で mTEC は自己抗原を T 細胞に提示し、自己反応性 T 細胞を除去するネガティブセレクションに関わる細胞として知られています。重症筋無力症合併胸腺腫内ではこの mTEC が異常に神経筋関連抗原を発現し、高い抗原提示能を有している nmTEC として存在していることがわかりました。加えて、胸腺腫内で胚中心^{※5}を伴う B 細胞の活性化および、濾胞性 T 細胞 (Tfh)^{※6} の集積、制御性 T 細胞 (Treg)^{※7} の活性化を認め、重症筋無力症患者の胸腺腫内で異常な免疫システムの活性化が起こっていることを明らかにしました。また、腫瘍内浸潤リンパ球には特異的に CXCR4 が発現していることも見出しました。

次に、細胞間相互作用解析により、重症筋無力症型胸腺腫内での細胞間の関係性を解析すると、nmTEC や腫瘍関連線維芽細胞 (TAF) が特異的に CXCR4 のリガンドである CXCL12 を発現しており、このリガンドレセプターの相互作用により腫瘍内にニッチを形成していることが示唆されました。また、nmTEC は VEGFA などの血管新生誘導因子も発現しており、実際組織学的にも nmTEC の周囲には血管内皮細胞が多いことも明らかとなりました。

デコンボリューションと呼ばれる、シングルセル RNA-seq のデータを用いてバルク RNA-seq を構成している細胞比率を推定する手法を用いて、TCGA の 116 例の胸腺腫を解析すると、重症筋無力症合併例において有意に nmTEC や胚中心 B 細胞、さらに Th2 レスポンスに関わる cDC2 が増加していました。重症筋無力症を対象とするゲノムワイド関連解析^{※8} のシグナルをシングルセルデータに統合することで、重症筋無力症の感受性は CD4⁺T 細胞、特に Treg や B 細胞に集積することがわかりました。更に、これらの検証として大阪大学医学部附属病院呼吸器外科で手術を受けた 63 例の胸腺腫検体の組織学的評価を行うと、重症筋無力症を引き起こすアセチルコリン抗体価は GABRA5 陽性細胞数や胚中心の有無に相関することがわかりました。

❖ 本研究成果の意義

本研究成果により、重症筋無力症合併胸腺腫の中では、mTEC から分化した異常な nmTEC が神経筋関連抗原や抗原提示分子を発現していることを明らかにしました。さらに、nmTEC は細胞間相互作用のために異常な胚中心形成および T 細胞の活性化、cDC2 の動員を引き起こすこと、血管新生誘導をおこなうことにより、特殊なニッチを胸腺腫内に誘導することが示唆されました。更に、遺伝的要因としては Treg や B 細胞が感受性を有していることがわかりました。これは、胸腺腫合併重症筋無力症の中心病態であると考えられます。今後、中心病態をターゲットとする新しい治療法の確立などが期待されます。

❖ 特記事項

- **Journal:** Nature Communications (July 22, 2022 online)
- **Title:** “Myasthenia gravis-specific aberrant neuromuscular gene expression by medullary thymic epithelial cells in thymoma”
- **Authors:** Yoshiaki Yasumizu^{1,2,3}, Naganari Ohkura^{2,4*}, Hisashi Murata¹, Makoto Kinoshita¹, Soichiro Funaki⁵, Satoshi Nojima⁶, Kansuke Kido⁶, Masaharu Kohara⁶, Daisuke Motooka^{3,7}, Daisuke Okuzaki^{3,7}, Shuji Suganami⁷, Eriko Takeuchi¹, Yamami Nakamura², Yusuke Takeshima², Masaya Arai², Satoru Tada¹, Meinoshin Okumura⁸, Eiichi Morii⁶, Yasushi Shintani⁵, Shimon Sakaguchi², Tatsusada Okuno^{1*}, Hideki Mochizuki^{1,3} (* 責任著者)

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学
2. 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学
3. 大阪大学先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究部門
4. 大阪大学 大学院医学系研究科 基礎腫瘍免疫学
5. 大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器外科学
6. 大阪大学 大学院医学系研究科 病態病理学
7. 大阪大学 微生物病研究所遺伝情報実験センターゲノム解析室
8. 国立病院機構大阪刀根山医療センター 呼吸器外科

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31951-8>

本研究は、日本学術振興会の特別推進研究「制御性 T 細胞による免疫応答制御の包括的研究」ならびに国立医療研究開発機構 (AMED) の Leading Advanced Projects for medical innovation「制御性 T 細胞を標的とした免疫応答制御技術に関する研究開発」の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 胸腺腫

胸腺腫は胸腺上皮細胞から発生する腫瘍。日本では 10 万人あたり 0.5 人程度が罹患する。胸腺腫患者の 25%が重症筋無力症を合併する。

※2 重症筋無力症

神経筋関連たんぱく質に対する自己抗体が産生されることにより引き起こされる自己免疫疾患。全身の筋力低下を引き起こし、重症化すると呼吸筋麻痺による呼吸困難をきたすこともある。日本では 10 万人あたり 23 人が罹患する。重症筋無力症患者の 21%が胸腺腫を合併する。

※3 RNA-seq

RNA をシーケンスすることで、遺伝子発現を網羅的に定量する手法。通常は多細胞を対象にするバルク RNA-seq を指すが、近年は 1 細胞ごとの RNA-seq を行うシングルセル RNA-seq も技術として確立してきた。

※4 mTEC(胸腺髄質上皮細胞: medullary thymic epithelial cells)

胸腺は上皮細胞が網目構造を取っており、この上皮細胞の間を通りながら前駆細胞が T 細胞へと分化していく。この過程の中で、胸腺髄質上皮細胞は、自己抗原を提示し、自己反応性 T 細胞を除去する役割を担っている。

※5 胚中心

免疫応答の場として形成される微小構造で、T 細胞や樹状細胞を介した B 細胞の成熟が起きる。

※6 濾胞性 T 細胞(Tfh)

ヘルパー T 細胞の一種で、肺中心に存在し、B 細胞の抗体産生やクラススイッチを誘導する。

※7 制御性 T 細胞

免疫応答を抑制し、自己免疫寛容の維持や過度の免疫応答による組織障害を防ぐ。

※8 ゲノムワイド関連解析

全ゲノム上で疾患・形質と関連する座位を網羅的に同定する手法。

【安水 良明 大学院生のコメント】

胸腺は T 細胞の教育を行う不思議な臓器です。本研究では胸腺の複雑な免疫機構の異常がどのように重症筋無力症につながるのかという疑問に答えることができました。今回の発見を通じて、将来的に同疾患に苦しまれる患者様に少しでも貢献できればと思います。