

急性・慢性ストレスによる胸腺の萎縮

Acute or chronic stress induced thymic atrophy.

1K11C565-0 良永 理子

主査 鈴木克彦先生 副査 赤間高雄先生

【第1章】

胸腺の研究するにあたり、胸腺が萎縮することは健康や疾病と関係するためテーマとして選択した。胸腺に興味があり知識の整理を兼ねて胸腺とストレス、胸腺の萎縮に関する論文や図書を参考に論文を作成した。

【第2章】

胸腺とは心臓の前面に存在する臓器であり、免疫反応の主役であるTリンパ球を分化、成熟させる場である。胸腺の構造は、上皮性網織細胞で作られた網目状の構造中に多数のリンパ球が詰まっており、胸腺の微小構造には様々な種類の細胞が混在している。この胸腺微小環境とのクロストークがTリンパ球の分化と成熟に不可欠である。

胸腺微小環境によってTリンパ球はdouble negative細胞、double positive細胞(DP細胞)、single positive細胞の順に分化し、成熟をする。成熟したTリンパ球は中隔に存在する血管系の高内皮性細静脈を経由して末梢へと輸送される。

【第3章】

胸腺は哺乳類で胎生期第3咽頭嚢の内胚葉から発生し、他の細胞とのクロストークによって胸腺原基を形成すると、前駆Tリンパ球とのクロストークにより皮質の形成し、TCR+Tリンパ球とのクロストークにより髄質の形成を行い、前駆Tリンパ球も同時に分化と成熟をする。

胸腺は加齢によって萎縮するが、加齢は慢性的なストレス状態である。加齢とともに脂肪組織が胸腺組織を覆い始め、胸腺を構成する細胞も萎縮し、胸腺の機能が損なわれる。胸腺は、性ホルモンの増加が起きる思春期頃から萎縮し始める。

胸腺はさらに精神的、物理的・化学的、様々な要因のストレス状態でも萎縮するが、ストレス状態で視床下部・脳下垂体前葉・副腎皮質系から放出されるストレスホルモンであるグルココルチコイドによって、胸腺リンパ球がアポトーシスを起こし減少する。グルココルチコイドレセプターへの親和性が高いため、DP細胞はアポトーシスを起こしやすい。そしてDP細胞は、胸

腺リンパ球の大部分を占めているため、DP細胞の減少によって胸腺の萎縮が起きる。

【第4章】

アポトーシスは、発生上の不用器官の消失や異常細胞の排除、形態形成と成体の恒常性の維持の機能を担う。

胸腺内でのTリンパ球選択において選択を通過できなかった細胞に対してアポトーシスが誘導されるが、正確な分子機構は解明されていない。また胸腺組織の萎縮にもアポトーシスが関わっているが、この分子機構も解明されていない。

胸腺で成熟するCD8+Tリンパ球は細胞傷害を行うが、このとき自己の異常細胞である標的細胞に対して、外的経路であるFactor associate suicide・Factor associate suicide ligandの経路を用いたアポトーシスを起こす。

【第5章】

胸腺は精神的、物理的・化学的等のストレスによって急性のストレス状態が生じ萎縮が起きるが、その原因が取り除かれると自発的な回復が起こる。しかし、回復の程度は萎縮の原因の刺激の程度により、あまりに強い刺激を受けた場合は完全に元の状態に回復することは不可能であり、障害を示す。

慢性的なストレス状態では、加齢による胸腺の萎縮を性ホルモンの除去や成長ホルモン、IL-7等のサイトカイン、ケラチン成長因子等の投与によって、一時的に胸腺の重量や胸腺リンパ球の数を回復させることはできるが、胸腺を永続的に維持する方法は確立されていない。

【第6章】

胸腺の萎縮において、胸腺は慢性的なストレスでは一時的な回復、急性のストレスでは軽い自発的な胸腺のサイズの回復を行うが、胸腺の萎縮の詳しいメカニズムは解明されておらず、胸腺の永続的な維持ができる方法も見つかっていない。胸腺とアポトーシスの関係性、萎縮した胸腺の自発的な回復の仕組み、胸腺上皮細胞の分化機構について今後研究していきたい。