

扁桃病巣感染症における病態の解明と  
扁桃摘出術の有用性に関する基礎的エビデンス

(研究課題番号 18591855)

平成17年度～平成19年度科学研究費補助金  
基盤研究 (C)

研究成果報告書

平成20年3月

研究代表者 坂東伸幸

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

## 目次

はしがき	2
研究組織	4
交付決定額	4
研究発表	5
研究成果	9

# はしがき

研究代表者 坂東伸幸

(旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

扁桃病巣感染症は扁桃に症状がないか軽微なのにもかかわらず、扁桃が原因となって全身に症状を起こす疾患で、その多くは原因不明で有効な治療法が少なく、慢性難治性疾患とされている。扁桃病巣感染症の代表的な二次疾患はIgA腎症、掌蹠膿疱症、胸肋鎖骨過形成症などであり、扁桃摘出術（以下扁桃摘）が患者の症状や検査所見を改善させるとする報告が多い。しかし、扁桃病巣感染症の病態は十分解明されておらず、扁桃摘の有効性を示す基礎的エビデンスはほとんどみられない。本研究ではIgA腎症を中心とした扁桃病巣感染症における扁桃の免疫学的異常の解明を目的とした。

従来の抗原提示細胞からT細胞を介してB細胞を活性化するT細胞依存性経路に加えて、T細胞非依存性経路の重要性が指摘されていた。その主役をなす分子はB cell activating factor (BAFF)であり、BAFFはIFN- $\gamma$ などのサイトカイン、細菌抗原などの刺激により樹状細胞などから放出され、B細胞上に発現したレセプターに結合し、免疫グロブリンの産生に関与することが報告されていた。本検討においてIgA腎症患者の扁桃単核球を細菌由来DNAと同様の免疫活性を持つCpG-ODNで刺激したところ、非IgA腎症患者と比較して有意にBAFF、IFN- $\gamma$ 、さらにIgAが過剰産生することを見いだした。またCpG-ODN存在下でのIgA腎症患者の扁桃単核球におけるIgAの産生は抗IFN- $\gamma$ 抗体、抗BAFF抗体の双方によって有意に抑制された。したがって、細菌由来DNAに対して扁桃の免疫寛容機構の破綻に起因するIFN- $\gamma$ やBAFFの過剰産生がIgA腎症の病態のメカニズムの1つと考えられた (Clin Immunol 126: 260-269, 2008)。さらに臨床的には扁桃摘例では高率に血尿や蛋白尿などの尿所見が2年程度で改善することを示した。またIgA腎症患者においてIgA腎症患者血清におけるIgA値とBAFF値が有意な正の相関を示し、扁桃摘前の血清BAFF値が高い群では低い群と比較し、血尿の累積改善率が悪い傾向を認めた (日耳鼻 110: 53-59, 2007)。

自己免疫疾患の標的臓器では20種のT細胞受容体 (T cell receptor:TCR) V $\beta$ ファミリーのうち、特定のTCR V $\beta$ を有するT細胞が増加していることが報告され

ていた。本研究ではIgA腎症における扁桃T細胞のレパートリーについて解析した。その結果、IgA腎症の扁桃T細胞ではTCR Vβ6の発現がmRNAレベル、蛋白レベルともに増加していることが判明した。さらに、パラインフルエンザ菌菌体抗原で刺激したところ、TCR Vβ6陽性T細胞の頻度が増加した。したがって、IgA腎症の扁桃にみられるパラインフルエンザ菌に対する過剰免疫応答にはTCR Vβ6が関連している可能性が示唆された (Clin Exp Immunol 151: 25-33, 2008)。

近年注目されているケモカインとケモカインレセプターとの関連についてIgA腎症扁桃を用いて検討したところ、ケモカインの1つであるIP-10が扁桃単核球で過剰発現し、それに対応したケモカインレセプターであるCXCR3陽性T細胞が扁桃に集積していた。ケモカイン-ケモカインレセプターの相互作用が扁桃組織におけるT細胞領域の拡大に関連している可能性がある (口咽科 18: 231-236, 2006)。

IgA腎症扁桃における各種免疫担当細胞の出現頻度を解析した。IgA腎症扁桃と非IgA腎症扁桃とを比較検討したところ、パラインフルエンザ菌非検出群においてCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞の出現頻度はIgA腎症で有意に低かったこと、パラインフルエンザ菌検出群においてβ1インテグリン陽性T細胞の出現頻度はIgA腎症で有意に高かったことなどの結果を得た。またIgA腎症扁桃のCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞におけるFoxP3遺伝子の発現は非IgA腎症扁桃と比較し、低下している傾向が認められた。さらにIgA腎症扁桃においてFoxP3の発現低下と血清IgA値に関連性があった。よってFoxP3の発現低下がCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の機能低下に関連し、IgA過剰生産などの異常な免疫反応を惹起し、IgA腎症の病態に関連している可能性があると考えられた (第19、20回日本口腔・咽頭科学会: 2006、2007)。

以上のごとく扁桃病巣感染症の中でIgA腎症を中心として分子生物学的、免疫学的手法を駆使し、その病態の解明を行った。その結果、いくつかの新たなエビデンスが得られた。今後更なる検討を行い、十分な基礎的エビデンスが得られれば、この容易な治療法である扁桃摘を国内のみならず、国外にも発信することができ、多くの患者にとって福音となると考えられる。

## 研究組織

### 研究代表者

坂東伸幸 (旭川医科大学助教 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

申請した研究者の他に下記の先生方の御協力をいただいたことを  
付記するとともに感謝いたします。

原渕保明 (旭川医科大学教授 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

高原 幹 (旭川医科大学助教 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

後藤 孝 (旭川医科大学病院医員 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

吉崎智貴 (旭川医科大学病院医員 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

上田征吾 (旭川医科大学病院医員 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

## 交付決定額 (配分額)

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	2,600,000	0	2,600,000
平成19年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,500,000	270,000	3,770,000

## 研究発表

### (1) 雑誌論文

#### 原著

1. Goto T., Bandoh N., Yoshizaki T., Nozawa H., Takahara M., Ueda S., Hayashi T., Harabuchi Y., Increase in B-cell-activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy, Clin Immunol 126: 260-269, 2008
2. Nozawa H., Takahara M., Yoshizaki T., Goto T., Bandoh N., Harabuchi Y., Selective expansion of T cell receptor (TCR) V beta 6 in tonsillar and peripheral blood T cells and its induction by in vitro stimulation with Haemophilus parainfluenzae in patients with IgA nephropathy, Clin Exp Immunol 151: 25-33, 2008
3. 後藤 孝, 坂東伸幸, 吉崎智貴, 高原 幹, 野中 聡, 原渕保明. IgA 腎症に対する扁桃摘出術の臨床効果と予後予測因子の検討. 日耳鼻 110: 53-59, 2007
4. 上田征吾, 坂東伸幸, 岸部 幹, 石田芳也, 山中 昇, 原渕保明. 急性咽頭・扁桃炎における重症度スコアを用いた各種抗菌薬の有効性の検討. 日耳鼻感染症誌 25: 107-110, 2008

#### 総説

1. 坂東伸幸, 後藤 孝, 吉崎智貴, 野澤はやぶさ, 高原幹, 原渕保明. 扁桃病巣疾患のエビデンス IgA 腎症 IgA 腎症と扁桃との関連性 基礎的エビデンス. 口咽科 18: 231-236, 2006
2. 原渕保明, 坂東伸幸, 高原 幹, 岸部 幹, 後藤 孝, 野澤はやぶさ, 吉崎智貴. 扁桃病巣感染症の発症機序の解明 掌蹠膿疱症と IgA 腎症を中心に. 耳鼻臨床 99: 805-812, 2006

3. 原渕保明, 吉崎智貴, 後藤 孝, 高原 幹, 坂東伸幸. 扁桃と病巣感染他科との連携 耳鼻咽喉科の立場から. 口咽科 19: 181-187, 2007
4. 原渕保明, 高原幹, 坂東伸幸, 岸部 幹, 後藤 孝, 野澤はやぶさ, 吉崎智貴, 上田征吾. 扁桃病巣疾患の臨床と病態. 耳展 50: 296-305, 2007
5. 吉崎智貴, 坂東伸幸, 高原 幹, 後藤 孝, 原渕保明. 小児口蓋扁桃摘出術の長期成績. 耳鼻臨床 100: 681-686, 2007

## (2) 学会発表

1. 坂東伸幸, 原渕保明, 小田切繁樹, 山中 昇 : 急性咽頭・扁桃炎における重症度スコアを用いた各種抗菌薬の有効性の検討. 第 54 回日本化学療法学会 : 5.18-19, 2006, 東京.
2. 上田征吾, 坂東伸幸, 原渕保明 : 急性咽頭・扁桃炎における重症度スコアを用いた各種抗菌薬の有効性の検討. 第 36 回日本耳鼻咽喉科感染症研究会 : 9.1-2, 2006, 鹿児島.
3. Bandoh N, Goto T, Yoshizaki T, Takahara M, Harabuchi Y. Role of CXCR3 expression in tonsillar T-cells of patients with IgA nephropathy. The 6th International Symposium on Tonsills and Mucosal Barriers of the Upper Airways (ISTMB) : Aug.31-Sept.3, 2006, Siena, Italy.
4. Takahara M, Nozawa H, Bandoh N, Goto T, Harabuchi Y. Selective expansion of T cell receptor (TCR) V-beta 6 in tonsillar and peripheral T-cells and its induction by in vitro stimulation with Haemophilus parainfluenzae in patients with IgA nephropathy. The 6th International Symposium on Tonsills and Mucosal Barriers of the Upper Airways (ISTMB) : Aug.31-Sept.3, 2006, Siena, Italy.
5. Goto T, Bandoh N, Yoshizaki T, Nozawa H, Takahara M, Nonaka S, Harabuchi Y. BAFF up-regulates in vitro IgA production stimulated with CpG-ODN in tonsillar

lymphocytes from patients with IgA nephropathy. The 6th International Symposium on Tonsills and Mucosal Barriers of the Upper Airways (ISTMB) : Aug.31-Sept.3, 2006, Siena, Italy.

6. Yoshizaki T, Bandoh N, Goto T, Nozawa H, Takahara M, Harabuchi Y. Expression of chemokine receptors in tonsillar T-cells in patients with pustulosis palmaris et plantaris. The 6th International Symposium on Tonsills and Mucosal Barriers of the Upper Airways (ISTMB) : Aug.31-Sept.3, 2006, Siena, Italy.
7. 坂東伸幸, 後藤 孝, 吉崎智貴, 高原 幹, 原渕保明 : IgA 腎症扁桃における FoxP3 の発現. 第 19 回日本口腔・咽頭科学会 : 9.7-8, 2006, 東京.
8. 後藤 孝, 坂東伸幸, 吉崎智貴, 野澤はやぶさ, 高原 幹, 野中 聡, 原渕保明 : IgA 腎症に対する扁桃摘出術の臨床効果と予後予測因子の検討. 第 19 回日本口腔・咽頭科学会 : 9.7-8, 2006, 東京.
9. 吉崎智貴, 坂東伸幸, 高原 幹, 野澤はやぶさ, 後藤 孝, 野中 聡, 原渕保明 : 掌蹠膿疱症扁桃におけるケモカインレセプターの発現. 第 19 回日本口腔・咽頭科学会 : 9.7-8, 2006, 東京.
10. 上田征吾, 高原幹, 吉崎智貴, 坂東伸幸, 原渕保明 : 掌蹠膿疱症扁桃 T リンパ球における CD29 の発現. 第 25 回日耳鼻免疫アレルギー学会 : 3.29-31, 2007, 甲府.
11. 吉崎智貴, 坂東伸幸, 後藤 孝, 野澤はやぶさ, 高原 幹, 原渕保明 : 掌蹠膿疱症におけるケモカインレセプターの発現. 第 25 回日耳鼻免疫アレルギー学会 : 3.29-31, 2007, 甲府.
12. 後藤 孝, 坂東伸幸, 吉崎智貴, 野澤はやぶさ, 高原 幹, 林 達哉, 原渕保明 : IgA 腎症扁桃における BAFF の関与. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会 : 5.17-19, 2007, 金沢.
13. Bandoh N, Goto T, Yoshizaki T, Takahara M, Harabuchi Y. Role of CXCR3 expression in tonsillar T-cells of patients with IgA nephropathy. The 13th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI): Jul.9-12, 2007, Tokyo, Japan.

14. 坂東伸幸, 高原 幹, 上田征吾, 吉崎智貴, 原渕保明 : IgA 腎症扁桃リンパ球における表面マーカー解析. 第 20 回日本口腔・咽頭科学会 : 9.6-7, 2007, 名古屋.
15. 高原 幹, 上田征吾, 坂東伸幸, 原渕保明 : 扁桃組織における lymphotoxin beta receptor の発現. 第 20 回日本口腔・咽頭科学会 : 9.6-7, 2007, 名古屋.
16. 上田征吾, 高原幹, 吉崎智貴, 坂東伸幸, 原渕保明 : 掌蹠膿疱症における CD29 の発現. 第 20 回日本口腔・咽頭科学会 : 9.6-7, 2007, 名古屋.
17. 吉崎智貴, 坂東伸幸, 高原 幹, 上田征吾, 片田彰博, 佐々木卓也, 林達哉, 原渕保明 : アレルギー性紫斑病に対する扁桃摘の効果. 第 20 回日本口腔・咽頭科学会 : 9.6-7, 2007, 名古屋.
18. 上田征吾, 坂東伸幸, 高原 幹, 吉崎智貴, 原渕保明 : 病巣性扁桃疾患における扁桃細菌叢の検討. 第 37 回日本耳鼻咽喉科感染症研究会 : 9.21-22, 2007, 旭川.
19. 上田征吾, 高原 幹, 吉崎智貴, 坂東伸幸, 原渕保明 : 掌蹠膿疱症における CD29 の発現. 第 26 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 : 2.21-23, 2008, 大阪.