

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科免疫アレルギー (2000.06) 18巻2号:16~17.

扁桃リンパ球と感染防御機構

原 渕 保 明

## 扁桃リンパ球と感染防御機構

### ○原測保明

旭川医科大学耳鼻咽喉科

Immunologic aspects of tonsillar lymphocytes

Harabuchi Y

Dept. of Otolaryngology, Asahikawa Medical College

### はじめに

扁桃は上気道における細菌やウイルスに対する感染防御能を有する免疫臓器であると共に、これらの病原微生物の標的になる感染臓器でもあり、習慣性扁桃炎や扁桃病巣感染症をひきおこす。リンパ組織である扁桃を構成する細胞は主にリンパ球であるが、扁桃リンパ球の機能を考える上では、扁桃の有する免疫臓器と感染臓器の二面性を常に考慮する必要があると云える。教育ワークショップでは、筆者らが行ってきた扁桃リンパ球に関する成績に最近の知見を加え、扁桃リンパ球の生体防御機構における役割について概説する。

### 1. 扁桃リンパ球の機能

扁桃には末梢血リンパ球と異なり、活性化リンパ球が豊富に存在している。すなわち、マイトジェンの非存在下で培養しても、<sup>3</sup>H-thymidine の取り込みが高く、活発に DNA を合成し、S 期および G2+M 期の細胞が比較的多く存在している<sup>1,2)</sup>。また、B 細胞の20~40%が CD71 や Ki-67 などの活性化抗原を有し、T 細胞においても活性化細胞が存在している<sup>3,4)</sup>。また、扁桃リンパ球はマイトジェンの非存在下で培養した培養上清中にも免疫グロブリンや細菌、ウイルス、ダニに対する抗体が検出される<sup>5,6)</sup>。扁桃リンパ球は化膿性レンサ球菌やブドウ球菌などの咽頭に頻繁に検出される菌や上気道から侵入するやウイルスなどの抗原などで刺激すると活性化反応を示すが腸球菌などの腸管に常在する菌に対しては活性化反応を示さない<sup>5-7)</sup>。したがって、扁桃リンパ球は生体内ですでに扁桃や咽頭に存在する菌やウイルスにすでに感作されて活性化状態にあり、このような外来抗原の侵入に対し免疫応答すると考えられる。

生体内にコレラや破傷風ワクチンを全身感作または経口感作しても扁桃リンパ球には特異的抗体を産生する細胞は出現しない。一方、扁桃局所や鼻腔に感作すると扁桃には抗原特異的抗体を産生する細胞が数多く出現し、その後血清や咽頭分泌液中に抗体が検出されるようになる<sup>8)</sup>。また扁桃には分泌型 IgA の存在は認められない。以上の所見

から扁桃の免疫学的位置を考えると、扁桃は咽頭や上気道の局所液性免疫に直接的に防御機能を有するのではなく、免疫学的記憶に関与し、上気道から侵入する細菌やウイルスなどの外来抗原に対し免疫応答し、感作 B 細胞や抗原特異的抗体を咽頭局所や全身に送り出す器官として働いていると思われる。

扁桃リンパ球では T 細胞は約30~40%を占めるが、そのうち CD4 細胞が70~80%で末梢血リンパ球に比較して CD8 細胞は少ない。また、two-color flow cytometry の解析によると、CD4 細胞では B 細胞の分化に関わるヘルパー T (CD4+CD62L-) 細胞がその50%以上を占め、CD8 細胞では細胞傷害作用を有するキラー T (CD8+CD11-) 細胞が主体で、末梢血 T 細胞と対照的にサブセッサー T (CD8+CD11+) 細胞はほとんど存在しない<sup>9)</sup>。

EB ウイルスによってトランスフォームした自己リンパ芽球細胞株と扁桃リンパ球または末梢血リンパ球を混合培養を行うと扁桃リンパ球では末梢血リンパ球に比較して早期にかつ高い EB ウイルス特異的細胞障害活性を有する細胞傷害型 T 細胞株が誘導される。このように扁桃 T 細胞は EB ウイルスに対する非常に高い細胞性免疫能を有することにより効率的に EB ウイルス感染細胞を排除していると考えられる<sup>10,11)</sup>。

### 2. 扁桃リンパ球とサイトカイン

扁桃リンパ球におけるサイトカインレセプターの発現を flow cytometry にて定量的に解析すると、IL-6 レセプター陽性 T 細胞や IFN- $\gamma$  レセプター陽性 B 細胞が末梢血リンパ球に比較して高率に認められる<sup>12,13)</sup>。RT-PCR 法にてサイトカイン mRNA の発現を検索すると、扁桃リンパ球には分離した直後においても IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  などの種々のサイトカインメッセージを同定できる。各サイトカイン mRNA 発現を比較すると、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカイン mRNA の発現が強い<sup>14)</sup>。リンパ球サブセットに分けて検討を行なったところ、CD4 陽性細胞において IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-8、IFN-

$\gamma$ 、TNF- $\alpha$ が、CD8陽性細胞においてIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ が、CD19陽性細胞においてはIL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ のmRNAの発現が認められた<sup>14)</sup>。扁桃リンパ球を溶連菌菌体抗原の存在下で培養するとその培養上清中にはIL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ の産生が見られ、これらのサイトカインはマイトージェン非存在下に培養しても検出される<sup>12)</sup>。したがって、扁桃リンパ球は生体内ですでに活性化状態にあり、炎症性サイトカインやTh1サイトカインを介し、免疫応答すると考えられる。

### 3. 扁桃リンパ球と疾患

T細胞亜群の比率を検索すると習慣性扁桃炎ではサプレッサーT (CD8+CD11+)細胞の割合が上昇し、胚中心に分布しているヘルパーT細胞が減少している<sup>4)</sup>。flow cytometryにて免疫学的記憶に關与する細胞接着分子であるVLA4およびVLA5の発現を解析してみると、習慣性扁桃炎では発現している細胞の割合がT細胞、B細胞共に低い<sup>15)</sup>。EBウイルスのトランスフォーメーションに対する阻害活性も習慣性扁桃炎の扁桃リンパ球では低下している<sup>10)</sup>。またインフルエンザ菌外膜蛋白P6に対する咽頭扁桃リンパ球の幼若化反応や免疫グロブリン産生能は中耳炎患児では低下している<sup>16)</sup>。扁桃リンパ球におけるサイトカインmRNAの発現を検討すると、反復性扁桃炎ではIL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ のmRNAが強く発現している<sup>14)</sup>。このような扁桃リンパ球における免疫能の低下や炎症性サイトカインの亢進が、扁桃炎や中耳炎の反復感染に深く関わっていると思われる。

掌蹠膿疱症患者の扁桃リンパ球を $\alpha$ レンサ球菌抗原存在下で培養すると高い活性化反応がみられ、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、およびIL6の産生が亢進する<sup>17,18)</sup>。また、掌蹠膿疱症の扁桃リンパ球培養上清中や血清中には $\alpha$ レンサ球菌に対する抗体価が高く、ウェスタンブロット法にて解析したところ、25~27kDaの分子量を有する $\alpha$ レンサ球菌抗原がその標的となっている可能性が示唆された<sup>19,20)</sup>。したがって、 $\alpha$ レンサ球菌は口腔内常在菌であり通常の生体内では抗原として認識されないが、掌蹠膿疱症の扁桃では $\alpha$ レンサ球菌に対し過剰免疫応答しているといえる。

### まとめ

以上述べたように、扁桃リンパ球は末梢血リンパ球と異なる種々の機能があり、また、反復炎症や病巣性によってその機能が変化すると思われる。今後、扁桃リンパ球に関する研究を続けることに

よって、反復性扁桃炎や反復性中耳炎に対するワクチン療法や抗サイトカイン療法、扁桃病巣感染症における病巣診断法への応用などが期待できると思われる。

### 文献

- 1) Yamanaka N, Kobayashi K, Himi T, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) 96: 181-187, 1983.
- 2) 松田史明, 山中昇. 日耳鼻 89: 1149-1158, 1986.
- 3) 梁燿, 原淵保明, 形浦昭克. 日耳鼻 92: 1958-1963, 1989.
- 4) Yamanaka N, Matsuyama H, Harabuchi Y, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) 112: 128-137, 1992.
- 5) Harabuchi Y, Hamamoto M, Shirasaki H, et al. Am J Otolaryngol 10: 138-142, 1989.
- 6) Harabuchi Y, Hamamoto M, Kodama H, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 35: 117-125, 1996.
- 7) Rynnel-Dagöö B. Clin exp Immunol 34: 402-410, 1978.
- 8) Quiding-Järbrink M, Granström G, Nordström I, et al. Infect Immun 63: 853-857, 1995.
- 9) 梁燿, 原淵保明, 形浦昭克. 日耳鼻 93: 1869-1873, 1990.
- 10) 平尾元康, 原淵保明. 日耳鼻 97: 473-484, 1994.
- 11) Hirao M, Harabuchi Y, Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 523: 158-160, 1996.
- 12) Harabuchi Y, Wakashima J, Murakata H, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 523: 75-77, 1996.
- 13) 若島純一, 原淵保明. 日耳鼻 102: 265-276, 1999.
- 14) 若島純一, 原淵保明, 白崎英明. 日耳鼻 102: 254-264, 1999.
- 15) Ohguro S, Tsubota H, Harabuchi Y. Acta Otolaryngol (Stockh) 116: 104-111, 1996.
- 16) Kodama H, Faden H, Harabuchi Y, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) 119: 377-383, 1999.
- 17) 久々湊靖, 志藤文明. 日耳鼻 93: 949-961, 1990.
- 18) Murakata H, Harabuchi Y, Kataura A. Acta Otolaryngol (Stockh) 119: 384-391, 1999.
- 19) 久々湊靖, 志藤文明. 日耳鼻 93: 786-795, 1990.
- 20) 村形寿郎, 原淵保明. 日耳鼻 102: 226-235, 1999.