

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462554

研究課題名(和文)咽頭扁桃におけるM細胞の機能解析：反復性中耳炎発症の内的因子の解明

研究課題名(英文)Functional analysis of M cells in pharyngeal tonsil

研究代表者

杉本 寿史(Hisashi, Sugimoto)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：20547179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：咽頭扁桃が薬剤耐性菌に暴露されることで反復性中耳炎を発症する乳幼児がいる。この最大の要因は宿主側の免疫能であると考えられている。M細胞は鼻咽頭関連リンパ組織において病原微生物等の外来抗原の取り込みを行い、粘膜免疫に重要な役割を担っている。このM細胞がその重要な内的要因であると考えられた。しかし「咽頭扁桃におけるM細胞の量的あるいは質的狀態のよくない患児では抗原の取り込み能が減少し、初期免疫の機能が低下するために上気道難治性感染症および反復性中耳炎をひきおこしやすい」という仮説の立証はできなかった。

研究成果の概要(英文)：Some infants develop repetitive otitis media as pharyngeal tonsils are exposed to drug resistant bacteria. This maximum factor is thought to be the immunocompetence of the host side. M cells take up foreign antigens such as pathogenic microorganisms in nasopharyngeal related lymphoid tissues and play an important role in mucosal immunity. This M cell was considered to be an important internal factor. However, the hypothesis that "Inadequate quantitative or qualitative status of M cells in the pharyngeal tonsils decreases antigen uptake capacity and decreases the function of early immunity, leading to upper airway refractory infection and repetitive otitis media" could not be proved.

研究分野：耳鼻咽喉科・頭頸部外科

キーワード：M細胞

1. 研究開始当初の背景:

咽頭扁桃が多量の薬剤耐性菌に暴露されても急性中耳炎を全く発症しない乳幼児もいれば、反復性中耳炎となり頻回の通院治療を余儀なくされる乳幼児もいる。この最大の要因は宿主側の免疫能であると考えられている。M細胞はパイエル板と鼻咽頭関連リンパ組織 (Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue; NALT) において病原微生物等の外来抗原の取り込みを行い、粘膜免疫に重要な役割を担っているが、申請者はこのM細胞がその重要な内的要因であると考えた。今回「咽頭扁桃におけるM細胞の量的あるいは質的状态のよくない患児では抗原の取り込み能が減少し、初期免疫の機能が低下するために上気道難治性感染症および反復性中耳炎をひきおこしやすい」という仮説の立証をおこなった。

2. 研究の目的

申請者らは今回、1. 反復性中耳炎に罹患する乳幼児の免疫能の弱さは何に起因するのか。2. 十全大補湯 (JTT) の投与によりなぜ反復性中耳炎は治癒にいたるのか。という二つの命題に対して「咽頭扁桃におけるM細胞の量的あるいは質的状态のよくない患児では抗原の取り込み能が減少し、初期免疫の機能が低下するために薬剤耐性菌が上咽頭粘膜に定着し、難治性上気道感染症および反復性中耳炎に至りやすい」、「JTT により咽頭扁桃のM細胞が量的または質的に改善され反復性中耳炎が治癒する」という仮説を立て、その立証をおこなった。

3. 研究の方法

1) 反復性中耳炎罹患児のアデノイド組織と、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症状改善目的にアデノイド切除を行ったアデノイド組織におけるM細胞の質的および機能的相違について解析した。2) JTT 投与による反復性中耳炎の制御に、NALT のM細胞の発現度および取り込み能が関与しているかどうか検

証した。

4. 研究成果

1) マウスを JTT 投与群と非投与群に分け、それぞれの咽頭扁桃におけるM細胞の発現度および取り込み能を比較した。JTT 投与により、M細胞の発現度あるいは取り込み能には有意差を認めなかった。

2) RANKL 欠損マウスに対して JTT を投与し、その咽頭扁桃におけるM細胞の発現度を検討した。JTT によりM細胞の欠損の回復は見られなかった。

3) JTT 投与により反復性中耳炎が治癒し、かつ睡眠時無呼吸のためにアデノイド切除をおこなった患児5例と、反復性中耳炎が治癒しない患児5例、コントロールとして睡眠時無呼吸のためにアデノイド切除をおこなった患児5例の咽頭扁桃組織を用いてM細胞の発現度を解析した。JTT 投与により反復性中耳炎が治癒し、かつ睡眠時無呼吸のためにアデノイド切除をおこなった患児群の発現度が高い傾向をしめした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7件)

1. Sugimoto H, Hatano M, Noda M, Hasegawa H, Yoshizaki T. Reply to the Letter to the Editor concerning "Combined microscopic/endoscopic management of petrous apex lesions". *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Jan;275(1):323. doi: 10.1007/s00405-017-4834-y.

2. Sugimoto H, Hatano M, Noda M, Hasegawa H, Yoshizaki T. Endoscopic management of petrous apex cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Dec;274(12):4127-4130. doi: 10.1007/s00405-017-4763-9.

3. Hasegawa H, Hatano M, Sugimoto H, Ito M, Kawasaki H, Yoshizaki T. The effects of unilateral cochlear ablation on the expression of vesicular glutamate transporter 1 in the lower auditory

pathway of neonatal rats. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Dec;44(6):690-699. doi: 10.1016/j.anl.2017.01.007.

4. Nakanishi Y, Wakisaka N, Kondo S, Endo K, Sugimoto H, Hatano M, Ueno T, Ishikawa K, Yoshizaki T. Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Sep;36(3):435-447. doi: 10.1007/s10555-017-9693-x.

5. Yoshida H, Muro S, Ueno T, Nakanishi Y, Tsuji A, Hatano M, Endo K, Kondo S, Sugimoto H, Wakisaka N, Yoshizaki T. Usefulness of human papillomavirus detection in oral rinse as a biomarker of oropharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol*. 2017 Jul;137(7):773-777. doi: 10.1080/00016489.2016.1274426.

6. Seishima N, Kondo S, Wakisaka N, Kobayashi E, Imoto T, Moriyama-Kita M, Nakanishi Y, Endo K, Muro S, Sugimoto H, Hatano M, Ueno T, Yoshizaki T. EBV infection is prevalent in the adenoid and palatine tonsils in adults. *J Med Virol*. 2017 Jun;89(6):1088-1095. doi: 10.1002/jmv.24737.

7. Sugimoto H, Hatano M, Noda M, Hasegawa H, Yoshizaki T. Cochlear implantation in deaf patients with eosinophilic otitis media using subtotal petrosectomy and mastoid obliteration. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Feb;274(2):1173-1177. doi: 10.1007/s00405-016-4091-5.

8. Hatano M, Ito M, Sugimoto H, Noda M, Hasegawa H, Yoshizaki T. Soft-wall reconstruction of the canal wall with retrograde bone work for pediatric cholesteatoma: Long-term results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Dec;91:159-165. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.10.029.

9. Hirai N, Wakisaka N, Kondo S, Aga M, Moriyama-Kita M, Ueno T, Nakanishi Y, Endo K, Sugimoto H, Muro S, Sato H, Yoshizaki T. Potential Interest in Circulating miR-BART17-5p As a Post-Treatment Biomarker for Prediction of Recurrence in Epstein-Barr Virus-Related Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS One*. 2016 Sep 29;11(9):e0163609. doi: 10.1371/journal.pone.0163609.

10. Sugimoto H, Hatano M, Yoshida S, Sakumoto M, Kato H, Ito M, Yoshizaki T. Efficacy of concurrent superselective intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for late-stage squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Clin Otolaryngol*. 2015 Oct;40(5):500-4. doi: 10.1111/coa.12431.

11. Yoshizaki T, Kondo S, Muro S, Endo K, Tsuji A, Nakanishi Y, Nakanishi S, Sugimoto H, Hatano M, Ueno T, Wakisaka N. Progress and controversy for the role of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Mar;45(3):244-7. doi: 10.1093/jco/hyu212. Epub 2015 Jan 12. Review.

〔学会発表〕(計 4件)

1, 杉本寿史 波多野都 吉崎智一 Combined microscopic/endoscopic-assisted approach を施行した錐体部真珠腫の2例 第27回日本耳科学会(2017年11月横浜)

2, 杉本寿史 武居渡 永井理紗 広瀬みずき 瀧口哲也 安田健二 波多野都 伊藤真人 吉崎智一 石川県における難聴児支援体制 第12回日本小児耳鼻咽喉科学会(2017年6月宇都宮)

3, 杉本寿史 波多野都 野田昌生 吉崎智一 中耳術後耳に対するTEESによる伝音再建. 第118回日本耳鼻咽喉科学会(2017年5月広島)

4, Hisashi Sugimoto, Hatano Miyako, Masao Noda, Tomokazu Yoshizaki. Endoscopy assisted surgery for petrous apex cholesteatoma. 2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery (2017年4月イタリア ポローニャ)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 寿史 (SUGIMOTO Hisashi)
金沢大学附属病院・耳鼻咽喉科・頭頸部外科・講師

研究者番号：20547179

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()