

## ■総説■

## 慢性副鼻腔炎における粘液の過剰産生とその対策

間島 雄一

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

(2006年10月17日受付)

## Mucus hypersecretion and its treatments in chronic sinusitis

Yuichi Majima

Department of Otorhinolaryngology Head &amp; Neck Surgery, Mie University Graduate School of Medicine

**Key words:** 慢性副鼻腔炎, 粘液糖タンパク, 粘液, 腺細胞, 治療**Abbreviations:** ADAM, A disintegrin and metalloproteinase; AP-1, Activator protein-1; COPD, Chronic obstructive lung disease; CTGF, Connective tissue growth factor; cysLT, Cysteinyl leukotriene; ECP, Eosinophil cationic protein; EGF, Epidermal growth factor; HETE, Hydroxyeicosatetraenoic acid; IL-, Interleukin-; KGF, Keratinocyte growth factor; LPS, Lipopolysaccharide; LT, Leukotriene; LTA, Lipoteichoic acid; NANA, N-acetylneuraminic acid; NF- $\kappa$ B, Nuclear factor- $\kappa$ B; MMP, Matrix metalloproteinase; PAF, Platelet-activating factor; PG, Prostaglandin; PDGF, Platelet-derived growth factor; S-IgA, Secretory IgA; TGF- $\alpha$ , - $\beta$ , Transforming growth factor- $\alpha$ , - $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ 

## はじめに

慢性副鼻腔炎患者では粘稠な鼻汁が多量に産生され、患者を悩ませることになる。すなわち鼻汁が鼻腔に貯留することで鼻閉や頻回の擤鼻（こうび）の原因となり、後鼻漏をもきたす。慢性副鼻腔炎のみならず上、下気道の慢性疾患では粘液産生の過分泌が起こり、これが病態の中心的役割を果たしている。気道疾患を扱う医師は常に粘液の過剰産生と対峙しなければならないわけである。本稿では慢性副鼻腔炎の粘液過剰産生のメカニズムとその臨床的意義、そして現時点で考えられる対策について述べるが、その多くの部分は滲出性中耳や慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎などの下気道の慢性疾患にも共通する。すなわち慢性副鼻腔炎における粘液過剰産生の研究は耳や下気道の慢性過分泌疾患（chronic hypersecretory airway diseases）のそれにつながってゆくわけで、ここでは慢性副鼻腔炎と下気道の慢性炎症性疾患や滲性中耳炎との相違についても言及する。

## 1. 慢性副鼻腔炎鼻汁の臨床的意義

成人慢性副鼻腔炎患者の鼻腔の粘液線毛機能は正常成人に比べ低下している<sup>1)</sup>。粘液線毛機能は粘液と線毛、そして両者の相互作用により形成されているが、慢性副鼻腔炎患者の鼻腔では線毛機能障害（線毛数や運動性の障害）はみられないことから<sup>2)</sup>、粘液に粘液線毛機能障害の原因があることが予想される。粘液の物理学的性状の基本的パラメーターである粘性率と弾性率との間には図1に示す関係が存在する。すなわち、線毛によって最も効果的に輸送される粘液の粘性率、弾性率が存在し、この値より粘性率、弾性率が低下すればするほど、また上昇すればするほど、粘液線毛機能が低下する<sup>3)</sup>。この関係のグラフ上に正常鼻汁と慢性副鼻腔炎鼻汁の粘性率、弾性率を示すと正常鼻汁は線毛により効果的に運搬される粘性率、弾性率を有するのに対し、慢性副鼻腔炎鼻汁では粘性率、弾性率が高過ぎて線毛により効果的に運搬されないことが判る<sup>4)</sup>。すなわち慢性副鼻腔炎鼻汁は粘性率、弾性率が高く、これが鼻腔の粘液線毛機能低下の一因であり、また同様に副鼻腔においても粘液線毛機能低下に関与しているものと考えられる。慢性副鼻腔炎副鼻腔では鼻腔とは異なり、種々の程度の線毛数の減少<sup>5)</sup>、線毛運動の障害<sup>6)</sup>が存在するため、粘液の高い粘性率、弾性率と相まって、さらに粘液線毛機能障害が増幅されるものと予想される。

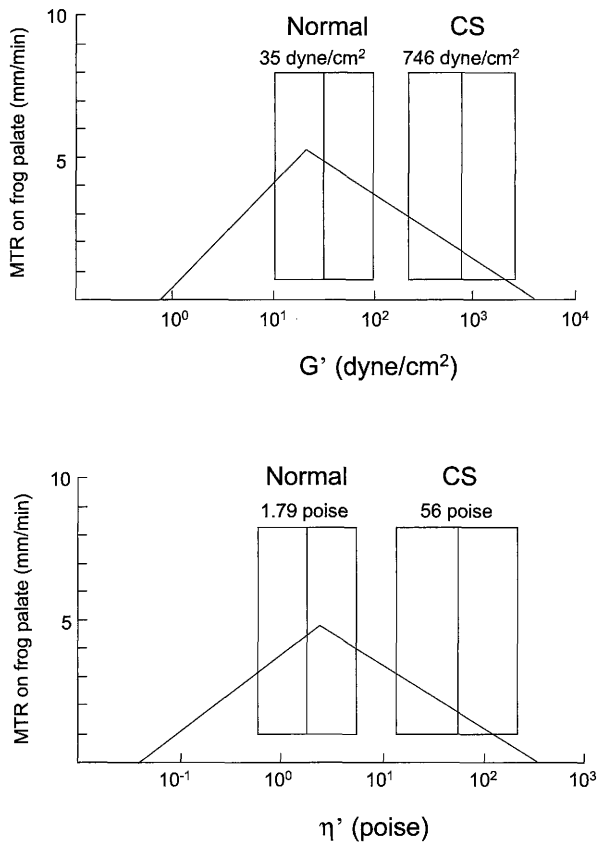


図1 正常と慢性副鼻腔炎鼻汁の粘性率と弾性率(文献4より引用)  
G': 弾性率, η': 粘性率, MTR: 粘液線毛輸送速度

滲出性中耳炎中耳貯留液の粘性率, 弾性率はバラエティーに富んでいるが, 線毛機能により効果的に運搬される粘性率, 弾性率を有する耳は予後が良いことが知られている<sup>7)</sup>。また, 慢性気管支炎やびまん性汎細気管支炎患者の喀痰の粘性率, 弾性率は慢性副鼻腔炎鼻汁のそれに極めて類似していることから<sup>8)</sup>, これらの疾患における喀痰が下気道の粘液線毛機能低下に関与していることが予想される。

なお, 鼻腔や副鼻腔における粘液線毛機能の低下は種々の炎症産物を含んだ粘液を鼻腔や副鼻腔に停滞させることになり, 停滞した炎症産物による鼻・副鼻腔の炎症の維持と遷延化をきたす<sup>9)</sup>。

## 2. 慢性副鼻腔炎鼻汁と粘液糖蛋白

それでは, なぜ慢性副鼻腔炎鼻汁は高い粘性率, 弾性率を有するのであろうか。これを知るために慢性副鼻腔炎鼻汁の主な成分で, 粘液の物理学的性質に影響を及ぼす可能性が高いと報告されている物質(フコース, NANA, アルブミン, IgG, S-IgA, リゾチーム)と粘性率, 弾性率との関係を検討した。フコースは局所産生糖蛋白のみに存在し, NANAは局所と血中の両方の糖蛋白に存在する<sup>10)</sup>。アルブミンをブタ胃粘液に加えるとアルブミン分子と糖蛋白分子

との親水結合により粘液の粘性率が上昇すると報告されている<sup>11)</sup>。IgGは血中にその大部分が, 一部が局所で産生される免疫グロブリンであるが, 喀痰のIgG濃度は慢性気管支炎の喀痰の粘弾性率と相関したとの報告がある<sup>12)</sup>。また, S-IgAは局所産生免疫グロブリンで粘液の糖蛋白分子を水素結合やS-S結合で互いに結合させ粘液の粘弾性率を上昇させる可能性が示唆されている<sup>12)13)</sup>。リゾチームは漿液腺より産生され, COPDの患者喀痰に加えると陰性に荷電した粘液分子と陽性に荷電したリゾチーム分子が互いに結合して, 粘性率を高めるとされている<sup>14)</sup>。

慢性副鼻腔炎鼻汁の粘性率, 弾性率と鼻汁中のこれらの物質との関係を重回帰分析で検討した結果ではフコースが粘性率, 弾性率の最も重要な決定因子であった<sup>15)</sup>。フコースは先に述べたごとく局所産生糖蛋白のマーカーであり, 局所で産生される糖蛋白は粘液糖蛋白であることから, 我々の結果は局所産生の粘液糖蛋白が慢性副鼻腔炎鼻汁の高い粘性率, 弾性率に極めて重要な役割を果たしていることを明確に示したといえる。

下気道の慢性気管支炎やびまん性汎細気管支炎などの粘性痰でもフコース濃度と粘性率, 弾性率が高い相関を示しており, 慢性副鼻腔炎鼻汁と類似した結果であった<sup>8)</sup>。滲出性中耳炎ではこの種の検討はされていないが, これも副鼻腔炎鼻汁と同様の状態ではないかと想像される<sup>16)</sup>。

## 3. 慢性副鼻腔炎鼻汁における粘液糖蛋白の由来

鼻汁は涙, 呼気から凝結した水, 血液成分や組織液の移行, 水やイオンの移行, そして粘液などの混合物である<sup>17)</sup>。しかし中でも中心的存在は溶媒としての水であり, 溶質としての粘液糖蛋白である。水は主として漿膜側から管腔側へ移行しているが, 逆の流れ(吸収)も存在しており, 慢性副鼻腔炎副鼻腔粘膜では逆の, すなわち管腔側から漿膜側への水の移行が亢進している可能性が示唆されている<sup>18)</sup>。溶質の粘液糖蛋白に対し溶媒の水が吸収されて減少すれば溶質の濃度は上昇して粘性率, 弾性率は上昇するが, 慢性副鼻腔炎では鼻汁量そのものが増加していることから, 本症における鼻汁の高い粘性率, 弾性率は溶媒に対する相対的な粘液糖蛋白の上昇のみならず, 粘液糖蛋白自体の産生が亢進しているといえる。粘液糖蛋白は分泌細胞から分泌されるが, 気道粘膜では分泌細胞は杯細胞と粘膜下腺細胞(以下腺細胞)である。慢性副鼻腔炎患者の鼻腔と上顎洞粘膜の杯細胞数と腺細胞数を正常者のそれらと比べてみると, 杯細胞数は鼻腔も上顎洞も両者に差はなかったが, 腺細胞数は鼻腔においても, 上顎洞においても正常人に比べ慢性副鼻腔炎患者が有意に増加していた<sup>19)20)</sup>(図2)。すなわち, 慢性副鼻腔炎では鼻腔や副鼻腔の腺細胞が増加しており, 粘液糖蛋白は主としてこの増加した腺細胞から産生されているものと考えられる。

下気道の慢性炎症では杯細胞, 腺細胞ともに粘液糖蛋白

産生亢進がみられるが、喘息ではどちらかといえば杯細胞優位であり、cystic fibrosis や COPD では腺細胞が優位であることが報告されている<sup>21)</sup>。滲出性中耳炎では中耳の主な分泌細胞は杯細胞であることから主として杯細胞からの産生が亢進しているものと予想される。

#### 4. 慢性副鼻腔における腺細胞の増殖

慢性炎症における腺細胞の増殖のメカニズムについてはほとんど解明されていなかったが、我々は腺細胞の3次元培養を用いた増殖因子の検討により、腺の増殖にEGFとKGFが関与していることを明らかにした<sup>22)</sup>。慢性副鼻腔炎の鼻粘膜ではKGF, KGF受容体のmRNA発現が亢進していること<sup>23)</sup>、喘息患者の気管支粘膜と腺にはEGFとEGF受容体が増加していること<sup>24)</sup>から、これらの疾患の腺細胞の増殖にはEGFやKGFなどの成長因子の関与があるものと考えられる。

図3に我々の結果から予想される慢性副鼻腔炎における腺細胞の増殖のメカニズムを示した<sup>25)</sup>。慢性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜への浸潤細胞はその大部分が単球・マクロファ-

ジとリンパ球である<sup>26,27)</sup>。また慢性副鼻腔炎鼻汁中の炎症細胞の大部分は好中球であり、その数は正常鼻汁の10から100倍と著明に増加している<sup>28)</sup>。したがってこれらの炎症細胞が中心的役割をはたしていると考えられる。これらの中心的炎症細胞からはTGF- $\beta$ が産生され、TGF- $\beta$ は線維芽細胞を活性、増殖させることで線維芽細胞からのKGFの産生を亢進する<sup>29)</sup>。KGFはKGF受容体を介して腺細胞の増殖に関与しているものと思われる。また単球・マクロファージからはIL-1, TNF- $\alpha$ が産生され、これらが上皮細胞(鼻・副鼻腔粘膜の上皮)を刺激することでEGFが産生され、EGF受容体を介して腺細胞を増殖させる<sup>29)</sup>。

また、炎症の場には血液成分も存在しており、血小板からはEGFが産生されるとともに、血小板はTGF- $\beta$ , PDGF, CTGFを産生して線維芽細胞の活性化を介してKGFの産生を促す。他の血清成分であるトロンピンは気道の粘膜上皮細胞からのPDGF産生を亢進し<sup>30)</sup>同様にKGFの産生に関与している可能性もうかがえる。

単球・マクロファージからはTGF- $\alpha$ が産生される。TGF- $\alpha$ はEGF受容体のリガンドであり<sup>31)</sup>、EGF受容体を介して腺細胞を増殖させる可能性が高い。好酸球からも

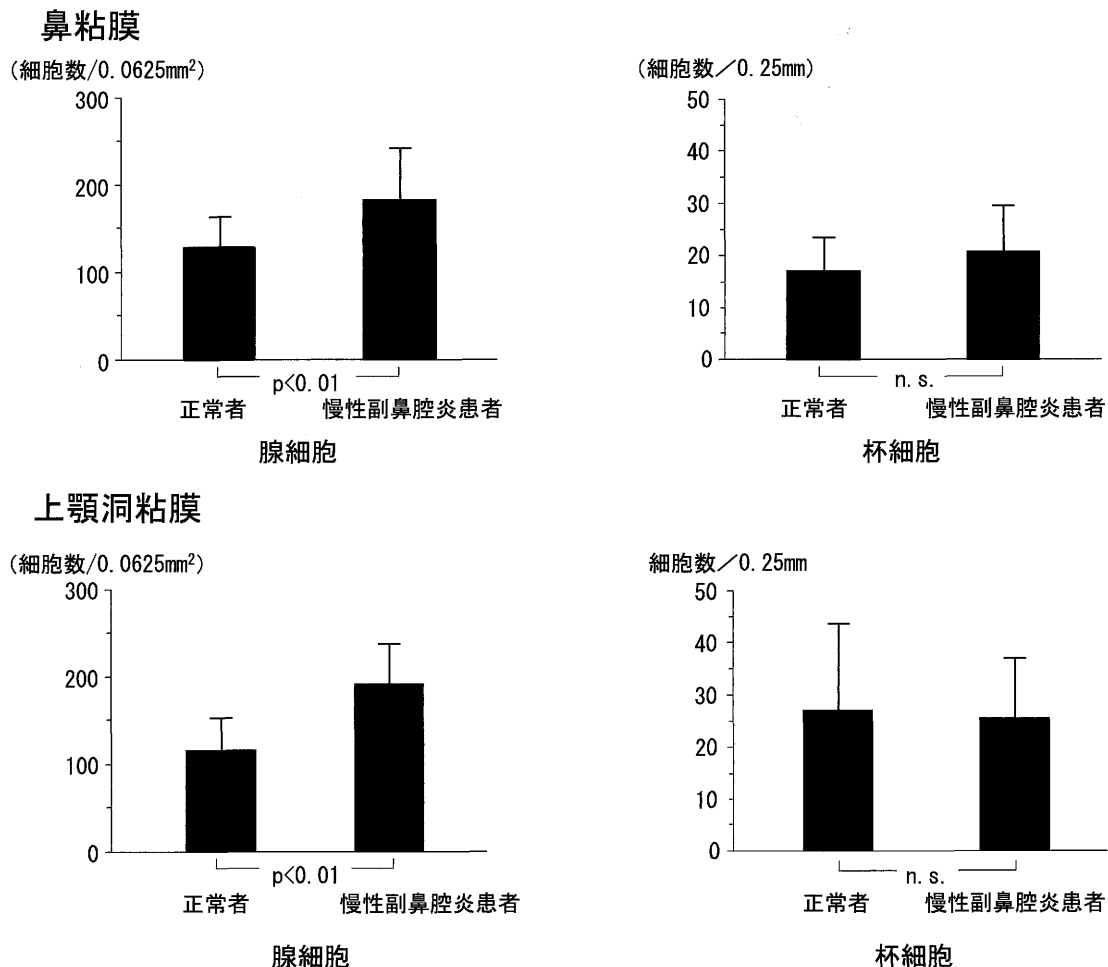


図2 鼻粘膜と上顎洞粘膜の分泌細胞

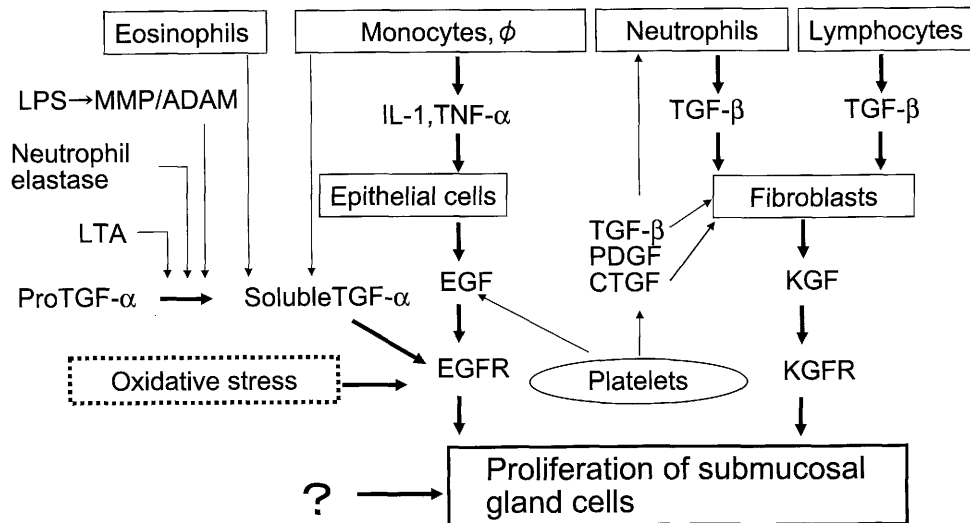


図3 腺細胞の増殖のメカニズム（文献25より引用）

TGF- $\alpha$  が産生されることから好酸球性副鼻腔炎などでは TGF- $\alpha$  が EGF 受容体を介して腺増殖が生じる可能性も予想される。さらにグラム陰性桿菌の外膜の構成成分である LPS は MMP/ADAM を活性化し、気道上皮表面に接着している TGF- $\alpha$  前駆体 (pro-TGF- $\alpha$ ) を気道上皮表面より遊離させ、TGF- $\alpha$  (soluble TGF- $\alpha$ ) に変換する<sup>31)</sup> ことにより腺細胞の増殖に関与している。また好中球エラスターゼやグラム陽性球菌の膜構成成分である LTA は直接 pro-TGF- $\alpha$  を soluble TGF- $\alpha$  に変換することにより同様に腺細胞の増殖に関わっている<sup>31)</sup>。

なお、腺細胞の増殖には EGF, KGF 以外の成長因子の関与も存在する可能性があり、酸化ストレスも理論的には腺細胞の増殖に関与しうるので、今後のこの分野の研究により、さらに詳細な増殖のメカニズムが明らかにされ、それが治療に結びついてゆくことが期待される。なお、下気道における腺細胞増殖のメカニズムは未だ明らかにされていないが、図3に類似した機序が関与しているものと考えられる。

## 5. 腺からの粘液糖蛋白の過剰分泌

通常、腺細胞は腺の一員として腺に分布する分泌神経支配を受けている。腺にはコリン作動性神経、アドレナリン作動性神経、非アドレナリン非コリン作動性神経が分布している。腺からの分泌は腺の粘液糖蛋白の産生亢進と筋上皮細胞の収縮によって腺自体が収縮し、腺で産生された粘液糖蛋白が一気に放出される2通りの分泌機構が存在する。腺の収縮に主として関与するのはコリン作動性神経刺激であり、数分以内の短時間刺激によって生じる。一方、粘液糖蛋白の産生にはコリン作動性神経、アドレナリン作動性神経、非アドレナリン非コリン作動性神経とも15分以上の刺激が必要といわれている<sup>32)</sup>。アレルギー性鼻炎の

即時相における水様性鼻汁はコリン作動性神経刺激による腺の収縮と粘液糖蛋白の産生亢進が主体をなす。一方遅発相では神経刺激以外の粘液産生促進物質による分泌細胞自体からの粘液糖蛋白産生の亢進が存在する<sup>33)</sup>。

慢性副鼻腔炎鼻汁の過剰産生には、先に述べた腺細胞の増殖に加え、増殖した個々の腺細胞からの粘液糖蛋白産生亢進が関与している。上、下気道の慢性過分泌疾患における腺細胞からの粘液糖蛋白の産生亢進に上述の神経支配がどの程度関与しているかは明らかにされていないが、慢性副鼻腔炎では神経支配による腺分泌の亢進よりも、以下にのべる粘液産生促進物質による腺分泌の亢進が主体をなしていると考えられる。その可能性は抗コリン薬の鼻内投与が副鼻腔炎鼻汁の過分泌を効果的に抑制できない点からもうかがえる<sup>34)</sup>。ヒト杯細胞には神経支配は存在しないことから、滲出性中耳炎では粘液産生促進物質による杯細胞からの分泌亢進が主体をなす。

## 6. 粘液産生促進物質による粘液糖蛋白の過剰分泌

この分野は粘液糖蛋白の研究で現在、最も積極的に広く行われている分野であるが、多くの結果は上皮細胞株、粘液産生細胞株、上皮細胞そのもの等を用いた *in vitro* での報告である。また動物モデルを用いたものでは結果の入手と分析が行いやすい杯細胞についてのものが大部分である。しかし、神経支配によらない腺細胞に対する粘液産生促進物質の直接的な作用を考える場合には、これらの研究から得られた結果は腺細胞や杯細胞の枠を超えて分泌細胞としての多くの情報を我々に与えてくれる。したがって以下では分泌細胞からの粘液糖蛋白産生に対する粘液産生促進物質の影響を論じてゆくこととする。

粘液糖蛋白は複雑で大きな分子構造を有するため、その研究は遅々として進まなかった。そのブレイクスルーは糖

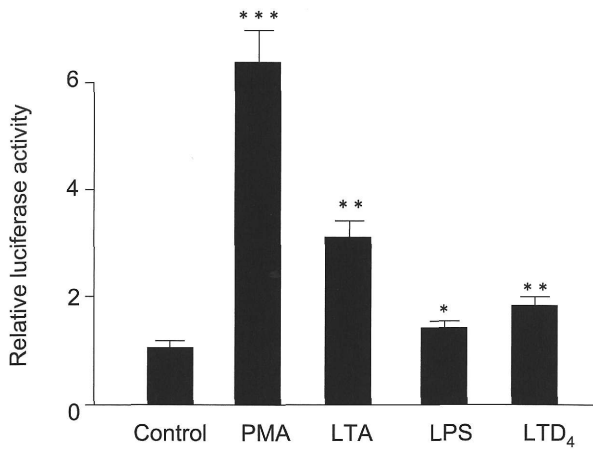


図4 粘液産生刺激物質の粘液糖蛋白産生に及ぼす効果 (文献37より引用)。縦軸はMUC2遺伝子の発現量。Control: 無処置のHM3細胞, PMA: フォルボールエステル, LTA: Lipoteichoic acid, LPS: Lipopolysaccharide. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ 。

蛋白の蛋白をコードする遺伝子 (MUC 遺伝子) の同定である。これにより糖蛋白の研究は飛躍的に向上した。現在のところ糖蛋白遺伝子はMUC1~MUC20まで同定されており, 将来はさらに増加してゆくものと思われる。多くの糖蛋白遺伝子の中で粘液糖蛋白として重要な遺伝子はgel-forming mucinと呼ばれるMUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC19である<sup>35)</sup>。MUC6は消化管粘液で, MUC19は顎下腺などの粘液にみられ, ヒト気道粘液中にみられるのはMUC5AC, MUC5B, MUC2である。MUC5ACは杯細胞に選択的に, MUC5Bは主として腺細胞, そしてMUC2は杯細胞と腺細胞の両方に認められるとされている<sup>35)</sup>。そして, 慢性副鼻腔炎<sup>36)</sup>や下気道の慢性疾患<sup>35)</sup>ではMUC5ACやMUC5Bの発現が亢進している。

図4は種々の粘液産生促進物質が上皮細胞株 (HM3)

におけるMUC2遺伝子の発現に及ぼす効果をみたものであるが, 無処置のコントロールに比べ, フォルボールエステル (phorbol 12-myristate 13-acetate: PMA), LTA, LPS, LTD<sub>4</sub>処置群ではいずれもMUC2遺伝子の発現が亢進していることがわかる。さらに, この図からは本細胞株におけるMUC2の発現はPMA>LTA>LTD<sub>4</sub>>LPSの順に強いことも理解できる<sup>37)</sup>。粘液糖蛋白の産生は, これらの粘液産生促進物質が分泌細胞膜表面の受容体に結合し, そのシグナルが細胞内シグナル伝達経路を経て転写調節因子を活性化することにより粘液糖蛋白遺伝子の転写が開始され, 粘液糖蛋白の合成に至る。しかし, 受容体や細胞内シグナル伝達経路などは粘液産生促進物質により様々であり, その違いが粘液糖蛋白発現量の違いとなって現れてくるといえる。

粘液産生促進物質による粘液糖蛋白発現経路の違いの一例として図5にMUC2遺伝子発現におけるLPSとLTAの受容体および細胞内シグナル伝達経路を示す<sup>38)</sup>。LPSはLPS結合タンパク (LPS binding protein: LBP)と複合体を形成し, この複合体が分泌細胞膜表面のCD14と結合する。その後LPSがtoll-like receptor 4 (TLR4)と結合し, MyD88を介してシグナルがRas → Mek1/2 → pp90rskと細胞質内に伝えられ転写調節因子であるNF- $\kappa$ Bを活性化させる。活性化されたNF- $\kappa$ Bは細胞質から核内に移動しDNAのNF- $\kappa$ B結合部位に結合することで, それより下流にあるMUC2遺伝子の転写が活性化される。一方, LTAは分泌細胞膜表面のPAF受容体に結合する。この結合はメタプロテアーゼであるADAM10依存性の蛋白分解によって細胞膜に存在するheparin-binding EGF (HBEGF)を遊離のEGFにし, この遊離EGFがEGF受容体に結合して, その後はLPSと同様の細胞内シグナル伝達経路を経てMUC2が産生される。

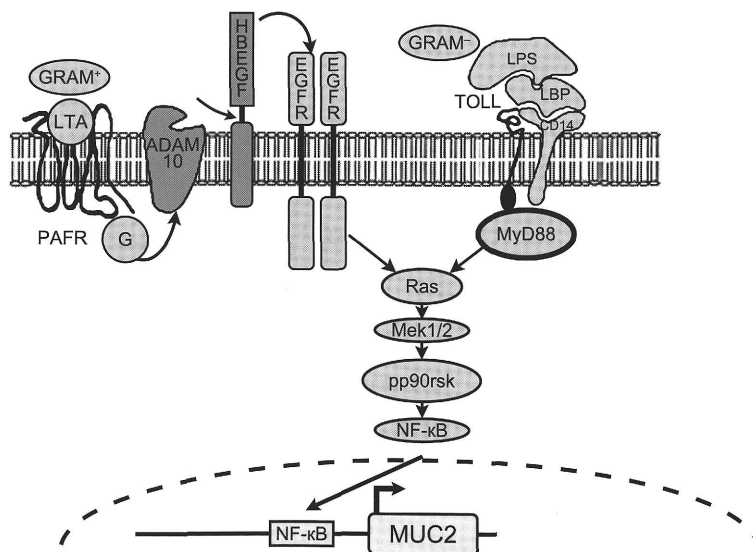


図5 LPSとLTAのMUC2産生機構 (文献38より引用)

表1に粘液糖蛋白産生促進物質を過去の報告を参考にまとめた。このように多くの粘液産生促進物質が存在し、あるものは受容体や細胞内シグナル伝達経路が明らかにされているが、未だ不明なものも多い。しかし、近い将来に粘液産生促進の細胞レベルでのメカニズムが個々に明らかにされてゆけば、その病態に応じて、どの部分で粘液産生を阻止するかの治療戦略が立てられる可能性が高い。このところは将来の粘液過剰産生に対する治療に結びつく重要な分野である。

## 7. 粘液の過剰産生への対策

表1をみると、粘液糖蛋白産生促進物質の多くは炎症の産物であることが判る。そして粘液糖蛋白産生促進物質やそれらが由来する炎症細胞のかなりのものが図3の腺細胞の増殖に関与していることに気づく。この点から治療を考えるなら、慢性副鼻腔炎や滲出性中耳炎では炎症産物を多量に含んだ副鼻腔や中耳貯留液の排除が最も効果的な粘液の過剰産生や腺の増殖に対する治療である<sup>34)</sup>。また慢性副鼻腔炎における鼻腔<sup>39-41)</sup>や副鼻腔<sup>542)</sup>の粘液線毛機能の回復も貯留液の排泄には大切である。下気道においては炎症産物を含んだ喀痰の排泄が重要であり、そのためには消炎と粘液線毛機能の改善が大切であろう。

14印環マクロライド系抗生物質（以下マクロライド）が慢性副鼻腔炎患者の鼻汁量を減少させることは臨床上しばしば経験する。マクロライドが粘液糖蛋白の産生を抑制することは *in vivo* や *in vitro* の研究で明らかである<sup>943)</sup>。マクロライドの一つであるロキシシロマイシン（RXM）の転写調節因子の活性化に及ぼす影響をみてみるとRXMはNF-κBの活性化を抑制したがAP-1の活性化には影響を及

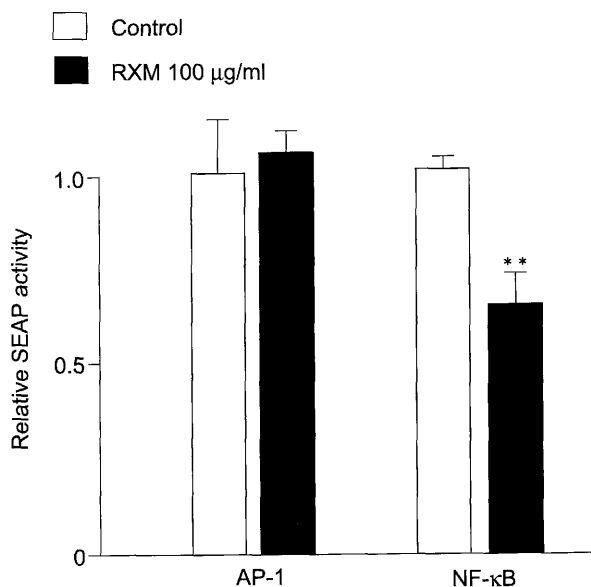


図6 RXMの転写調節因子活性に対する抑制効果（文献37より引用）。縦軸は転写調節因子の活性化度。\*\* p<0.01。

ぼさなかつた<sup>37)</sup>（図6）。一方エリスロマイシン（EM）がNF-κBのみならずAP-1の活性化を抑制したと報告されていることから<sup>44)</sup>同じ14印環マクロライドであっても作用部位が異なる可能性も存在する。またRXMのNF-κBの活性化の阻害の程度はNF-κBの選択的阻害薬であるCAPE（caffeic acid phenethyl ester）に比べてはるかに弱いことから、RXMのNF-κBの活性化の阻害作用は比較的限られていることが予想される<sup>37)</sup>。このようにマクロライドは慢性炎症における粘液過分泌の有効な治療薬ではあるが、まだまだ解決されねばならぬ点も多い。マクロライドの抗菌作用も粘液産生の面からは不必要である。抗菌作用

表1 粘液糖蛋白産生促進物質

炎症細胞由来物質	
肥満細胞より	ヒスタミン <sup>48)</sup> PAF <sup>49)</sup> PGD <sub>2</sub> <sup>50)</sup> , LTC <sub>4</sub> <sup>50)</sup> , LTD <sub>4</sub> <sup>37)</sup> , 5-HETE <sup>50)</sup>
好酸球より	PAF <sup>49)</sup> ECP <sup>51)</sup> LTC <sub>4</sub> <sup>50)</sup> , LTD <sub>4</sub> <sup>37)</sup>
好中球より	エラスターゼ <sup>50)</sup> PAF <sup>49)</sup> LTB <sub>4</sub> <sup>50)</sup>
マクロファージより	マクロファージ由来分泌促進物質 <sup>52)</sup> LTB <sub>4</sub> <sup>50)</sup>
補体	C3a <sup>53)</sup>
サイトカインおよび増殖因子	IL-4 <sup>54)</sup> , IL-9 <sup>55)</sup> , IL-13 <sup>56)</sup> EGF <sup>46)</sup> , TNF-α <sup>57)</sup> , TGF-α <sup>46)</sup>
細菌由来物質	LPS <sup>38)</sup> , LTA <sup>38)</sup> , 緑膿菌エラスターゼ <sup>58)</sup>

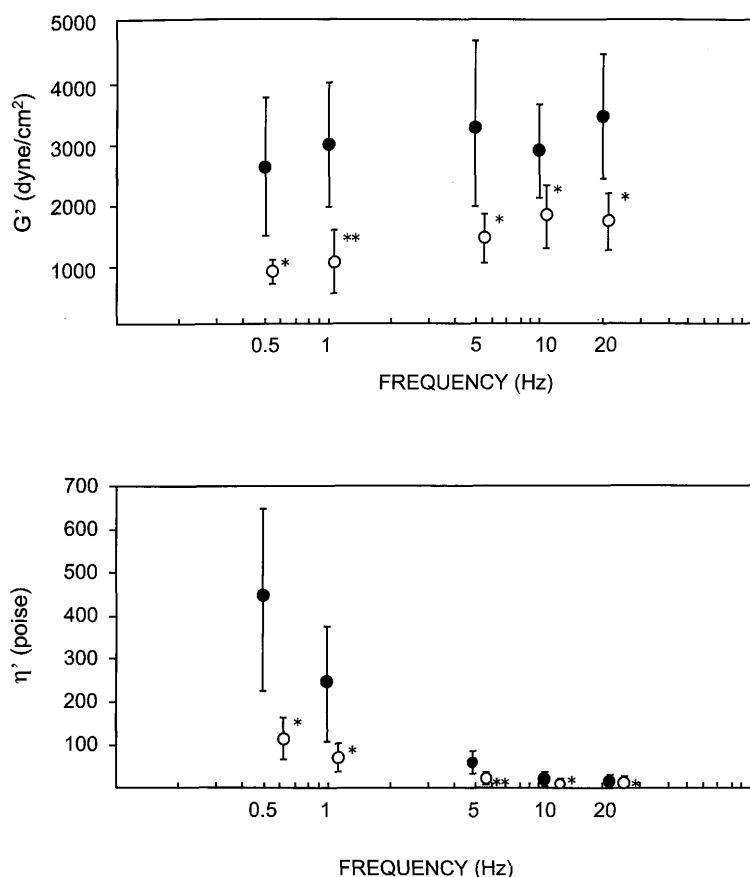


図7 塩酸L-エチルシステインの副鼻腔炎鼻汁に及ぼす効果(文献47より改変)。成人慢性副鼻腔炎患者に塩酸L-エチルシステインを300mg/日、4週間経口投与した。副鼻腔炎鼻汁の粘性率と弾性率とともに投与前に比べ、投与後有意に低下した。G':弾性率, η':粘性率, ●:投与前, ○:投与後。\*p<0.05, \*\*p<0.01。

を有しない新規12印環マクロライド誘導体であるEM703は*in vitro*でLPSによって亢進したMUC5AC蛋白の分泌を抑制した<sup>45)</sup>。このように抗菌作用を有しない、さらに強い粘液糖蛋白産生抑制作用を有するマクロライドが近未来に登場してくる可能性は高い。

LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>はcysLTと呼ばれ、粘液糖蛋白産生促進物質の一つである。すでに市販されているcysLT<sub>1</sub>受容体拮抗薬はcysLTが粘液糖蛋白産生の主役をなす疾患においては有効な治療薬であろう。現在非小細胞肺癌の治療薬として市販されているゲフィチニブ(イレッサ<sup>®</sup>)はEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬である。図3, 5で示したごとくEGF受容体は腺細胞の増殖や粘液糖蛋白産生に重要な役割を果たしており、本薬が腺細胞の増殖や粘液糖蛋白産生を抑制する可能性は高い。またTNF-αはEGF受容体の発現を亢進して腺細胞の増殖や粘液糖蛋白産生に関与している可能性が報告されている<sup>46)</sup>。現在TNF-αモノクローナル抗体製剤インフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>)やTNF-α受容体製剤エタネルセプト(エンブレル)が関節リュウマチやクローン病の治療に用いられている。このような薬物が即、粘液糖蛋白過剰産生の治療に用いられるものではないが、同様のコンセプトを持った粘液糖蛋白過剰

産生の治療薬が開発されてゆく可能性が期待される。

慢性副鼻腔炎鼻汁では粘性率、弾性率が高く、線毛により効果的に運搬されないことを先に示したが、粘性率、弾性率を適度に低下させる薬物の投与は粘液線毛機能や咳による鼻汁や喀痰の排除に有効である。SH基を有するシステイン製剤はSH基が粘液糖蛋白分子を結合しているS-S結合を切断するために、巨大な糖蛋白分子が小さくなり、粘性率、弾性率が低下することが知られている。システイン製剤は局所投与では硫黄臭が強く臨床には適さないが、塩酸L-エチルシステイン(チスタニン<sup>®</sup>)を慢性副鼻腔炎患者に服用させると鼻汁の粘性率、弾性率は有意に低下した(図7)<sup>47)</sup>。すなわち粘液糖蛋白の過剰産生に対する対策は産生の抑制ばかりでなく、産生された粘液糖蛋白に対する対策も考慮することが大切であることがわかる。

## おわりに

慢性副鼻腔炎をモデルとして気道の慢性過分泌疾患における粘液の過剰産生について述べた。慢性副鼻腔炎に特有な部分もあるが、上、下気道で共通する部分も多い。上気道や下気道で得られた、これらの研究結果をもとに、慢性

副鼻腔炎のみならず気道の慢性過分泌疾患における気道粘液の過剰分泌を制御できる日も夢ではないことが本稿の読者に理解していただければ幸いである。

## 文 献

- 1) Sakakura, Y., Ukai, Y., et al.: Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol.* **96**: 167-173, 1983.
- 2) 間島雄一, 坂倉康夫, 他: 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液線毛機能低下に果たす粘液と線毛の役割. *日耳鼻* **87**: 1075-1081, 1984.
- 3) Majima, Y., Sakakura, Y., et al.: Rheological properties of middle ear effusions from children with otitis media with effusion. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **95(suppl. 124)**: 1-4, 1986.
- 4) Majima, Y.: Mucoactive medications and airway disease. *Paediatr. Respir. Rev.* **3**: 104-109, 2002.
- 5) Guo, Y., Majima, Y., et al.: Effects of functional endoscopic sinus surgery on maxillary sinus mucosa. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **123**: 1097-1100, 1997.
- 6) Saida, S.: Ciliary activity of nasal and maxillary epithelia in man. *Mie Med. J.* **36**: 9-18, 1986.
- 7) Takeuchi, M., Majima, Y., et al.: Prognosis of secretory otitis media in relation to viscoelasticity of effusions in children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **98**: 443-446, 1989.
- 8) Tatenuma, Y., Yasuoka, S., et al.: Relationship between dynamic viscoelasticity and biochemical parameters in whole sputum from patients with hypersecretory respiratory diseases. *Tokushima J. Exp. Med.* **38**: 49-59, 1991.
- 9) Majima, Y.: Clinical implication of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis. *Am. J. Med.* **117(9A)**: 20S-25S, 2004.
- 10) Lopez-Vidriero, M.T., Reid, L.: Chemical markers of mucous and serum glycoproteins and their relation to viscosity in mucoid and purulent sputum from various hypersecretory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* **117**: 467-477, 1978.
- 11) List, S.J., Findlay, G.G., et al.: Enhancement of the viscosity of mucin by serum albumin. *Biochem. J.* **175**: 565-571, 1978.
- 12) Marriott, C., Beeson, M.F., et al.: Biopolymer-induced changes in mucus viscoelasticity. *Adv. Exp. Med. Biol.* **144**: 89-92, 1982.
- 13) Clamp, J.R.: The relationship between secretory immunoglobulin A and mucus. *Biochem. Soc. Trans.* **5**: 1579-1581, 1977.
- 14) Janssen, A.O., Smidsrod, O., et al.: The importance of lysozyme for the viscosity of sputum from patients with chronic obstructive lung diseases. *Scand. J. Clin. Invest.* **40**: 727-731, 1980.
- 15) Majima, Y., Harada, T., et al.: Effect of biochemical components on rheologic properties of nasal mucus in chronic sinusitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**: 421-426, 1999.
- 16) McCall, A.L., Postic, W.P., et al.: Physiological properties of human middle ear effusions (mucus) and their relation to ciliary transport. *Laryngoscope* **88**: 729-738, 1978.
- 17) 坂倉康夫: 気道液の由来. 上気道液の生理と病態, 協和企画通信 11-12, 1987.
- 18) Takuechi, K., Suzumura, E., et al.: Role of transepithelial ion transport as a determination of mucus viscoelasticity in chronic inflammation of the maxillary sinus. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **111**: 1133-1138, 1991.
- 19) Majima, Y., Masuda, S., et al.: Quantitative study of nasal secretory cells in normal subjects and patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* **107**: 1515-1518, 1997.
- 20) 堀みどり: ヒト上顎洞分泌細胞の定量的組織化学. *耳鼻臨床* **80**: 979-986, 1987.
- 21) Kirkham, S., Sheehan, J.K., et al.: Heterogeneity of airway mucus: variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B. *Biochem. J.* **361**: 537-546, 2002.
- 22) Kimura, T., Majima, Y., et al.: The effect of growth factors on the proliferation and differentiation of human nasal gland cells. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **128**: 578-782, 2002.
- 23) Ishibashi, T., Tanaka, T., et al.: Keratinocyte growth factor and its receptor messenger RNA expression in nasal mucosa and nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **107**: 885-890, 1998.
- 24) Amishima, M., Munakata, M., et al.: Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **157**: 1907-1912, 1998.
- 25) Majima, Y.: Upper respiratory mucus. *Proceeding of Airway Secretion Research* **7**: 29-36, 2006.
- 26) Forsgren, K., Fukami, M., et al.: Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **104**: 350-357, 1995.
- 27) Nishimoto, K., Ukai, K., et al.: Lymphocyte subsets of maxillary sinus mucosa in chronic inflammation. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **106**: 291-298, 1988.
- 28) Lee, H.S., Majima, Y., et al.: Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. *Laryngoscope* **103**: 533-537, 1993.
- 29) 間島雄一: 鼻・副鼻腔のリモデリング. *耳鼻免疫アレルギー* **21**: 7-14, 2003.
- 30) Shimizu, S., Gabazza, E.C., et al.: Thrombin stimulates the expression of PDGF in lung epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **279**: L503-L510, 2000.
- 31) Brugel, P.-R., Nadel, J.A.: Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* **59**: 992-996, 2004.
- 32) Shimura, S., Takishima, T.: *Airway submucosal gland secretion: Airway secretion*, ed by Takishima, T., Shimura, S. Marcel Dekker: pp 325-398, 1994.
- 33) Shimizu, T., Shimizu, S., et al.: A mechanism of antigen-induced goblet cell degranulation in the nasal epithelium of sensitized rats. *J. Allergy Clin. Immunol.* **112**: 119-125, 2003.
- 34) 間島雄一: 慢性副鼻腔炎鼻汁の成因と対策. *耳鼻臨床* **94**: 393-401, 2001.
- 35) Williams, O.W., Sharafkhaneh, A., et al.: Airway mucus. From production to secretion. *A. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **34**: 527-536, 2006.
- 36) Kim, D.H., Chu, H., et al.: Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **130**: 747-752, 2004.
- 37) Kim, D., Takeuchi, K., et al.: Roxithromycin suppresses mucin gene expression in epithelial cells. *Pharmacology* **72**: 6-11, 2004.
- 38) Lemjabbar, H., Basbaum, C.: Platelet-activating factor receptor and ADAM10 mediate responses to *Staphylococcus aureus* in epithelial cells. *Nat. Med.* **8**: 41-46, 2002.



- 39) Majima, Y., Sakakura, Y., et al.: Mucociliary clearance in chronic sinusitis: Related human nasal clearance and in vitro bullfrog palate clearance. *Biorheology* **20**: 251-262, 1983.
- 40) Sakakura, Y., Majima, Y., et al.: Reversibility of reduced mucociliary clearance in chronic sinusitis. *Clin. Otolaryngol.* **10**: 79-83, 1985.
- 41) 羽柴基之, 宮本直哉, 他: 慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン (クラリスロマイシン) の効果. *日本鼻科学会誌* **31**: 17-28, 1993.
- 42) Ikeda, K., Oshima, T., et al.: Restoration of the mucociliary clearance of the maxillary sinus after endoscopic sinus surgery. *J. Allergy Clin. Immunol.* **99**: 48-52, 1997.
- 43) Shimizu, T., Shimizu, S., et al.: *In vivo* and *in vitro* effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **168**: 581-587, 2003.
- 44) Desaki, M., Takizawa, H., et al.: Erythromycin suppresses nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **267**: 124-128, 2000.
- 45) 服部玲子, 清水猛史, 他: 新規マクロライド誘導体 EM703 の生物活性—気道上皮細胞からの粘液分泌に及ぼす影響. *Jpn. J. Antibiotics* **57(suppl. A)**: 123-125, 2004.
- 46) Takeyama, K., Dabbagh, K., et al.: Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**: 3081-3086, 1999.
- 47) Majima, Y., Hirata, K., et al.: Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. *Am. Rev. Respir. Dis.* **141**: 79-83, 1990.
- 48) Tamaoki, J., Kakata, J., et al.: Histamine H2 receptor-mediated airway goblet cell secretion and its modulation by histamine degrading enzymes. *J. Allergy Clin. Immunol.* **99**: 233-238, 1997.
- 49) Rieves, R.D., Goff, J., et al.: Airway epithelial cell mucin release; immunologic quantitation and response to platelet-activating factor. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **6**: 158-167, 1992.
- 50) Lundgren, J.D., Shelhamer, J.H.: Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J. Allergy Clin. Immunol.* **85**: 399-417, 1990.
- 51) Lundgren, J., Davey, R.T., et al.: Eosinophil cationic protein stimulates and major basic protein inhibits airway mucus secretion. *J. Allergy Clin. Immunol.* **87**: 689-698, 1991.
- 52) Sperber, K., Chanez, P., et al.: Detection of novel macrophage-derived mucus secretagogue (MMS-68) in bronchoalveolar lavage fluid of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **95**: 868-876, 1995.
- 53) Marom, Z., Shelhamer, J., et al.: Anaphylatoxin C3a enhances mucous glycoprotein release from human airways in vitro. *J. Exp. Med.* **161**: 657-668, 1985.
- 54) Dabbagh, K., Takeyama, K., et al.: IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J. Immunol.* **15**: 6233-6237, 1999.
- 55) Louahed, J., Toda, M., et al.: Interleukin-9 upregulates mucin expression in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **22**: 649-656, 2000.
- 56) Zuh, Z., Homer, R.J., et al.: Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.* **103**: 779-788, 1999.
- 57) Levine, S.J., Larivee, P., et al.: Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces mucin hypersecretion and MUC2 gene expression by human airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **12**: 196-204, 1995.
- 58) Klinger, J.D., Tandler, B., et al.: Proteinases of *Pseudomonas aeruginosa* evoke mucin release by tracheal epithelium. *J. Clin. Invest.* **74**: 1669-1678, 1984.