

上皮細胞

竹内 万彦

三重大学大学院医学系研究科病態修復医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教授

はじめに

アレルギー性鼻炎における鼻粘膜上皮細胞の役割や機能については、近年急速に明らかになってきた。以前は単に物理的バリアーと考えられてきた鼻粘膜上皮細胞もいろいろな受容体を発現しており、種々のメディエーターを産生し、アレルギーや免疫反応のimmunoregulatorとしての役割を果たしている¹⁾。ここでは数多くある上皮細胞の役割の中で、①上皮細胞に発現する受容体、②上皮細胞が産生するサイトカインを主とするケミカルメディエーター、③バリアーとしての上皮細胞の微細構造とアレルゲンがどのような機序で上皮細胞のシートを通過してアレルギーを引き起こすかの3点について概説する。

上皮細胞に発現する受容体

上皮細胞は多くの情報を細胞表面の受容体で捉えて細胞質内に情報伝達し、メディエーターを産生するなどの応答を行っている。ここでは、まず上

皮細胞の膜上に発現する受容体について整理したい(図1)。

まず、サイトカイン受容体として、IL-1R, IL-4R, IL-13R, TNF- α Rなどが発現している。このうち、アレルギー性鼻炎では、IL-4, IL-13などのTh2型サイトカインにより、好酸球を集簇させるeotaxinが産生²⁾され、また、MUC5ACなどのムチン産生が惹起される。

鼻粘膜上皮細胞にはH₁R, H₂R, H₃R, H₄Rの4種のヒスタミン受容体のうち、H₁RとH₂Rが発現している^{3,4)}。通年性アレルギー性鼻炎の鼻粘膜上皮細胞をマイクロダイセクションし、H₂R mRNAの発現の検討では、通年性アレルギー性鼻炎のない対照群に比較して有意に増加を認めている⁵⁾。血管内皮細胞では両者に差がみられなかった⁶⁾。アレルギー性鼻炎におけるH₂Rの増加は鼻粘膜の非特異的過敏性の亢進に関与しているものと思われる。

Prostaglandin E₂ (PGE₂)はアスピリン喘息患者における気管支の収縮を抑制することが知られている。アスピ

リンなどの薬剤はCOX-1という酵素を阻害するが、COX-1の阻害により喘息や鼻炎の悪化が起こるのはPGE₂産生が減少するためと考えられている。PGE₂に対する受容体は、G蛋白受容体で4種類あり、E-prostanoid (EP)₁₋₄と呼ばれている。鼻粘膜上皮細胞はEP₁₋₄をすべて発現し、特に好酸球性副鼻腔炎の線毛細胞ではEP₁, EP₂, EP₃が健常者のそれと比べて有意に増加しており、好中球、好酸球、肥満細胞、T細胞などの遊走細胞においては、アスピリン喘息患者と非アスピリン喘息患者との間に差がみられ、アスピリン喘息患者ではEP₂陽性細胞数が減少している⁶⁾。

PAF受容体も好酸球、マクロファージ、好中球、肥満細胞、リンパ球、血管内皮細胞のほか、鼻粘膜の上皮細胞や粘膜下腺細胞に発現している⁷⁾。

トロンピンは血液の凝固因子として知られているが、アレルギー性炎症においてもさまざまな働きをすることが明らかになってきている。トロンピンはprotease-activated receptor (PAR)を介して作用を発現するが、気道上皮

アレルギー性鼻炎のプレーヤーたち

サイトカイン受容体	ヒスタミン受容体	脂質メディエーター受容体
IL-1R	H ₁ R	EP ₁
IL-4R	H ₂ R	EP ₂
IL-13R		EP ₃
TNF- α R		EP ₄
		PAFR

Protease-activated receptor	Toll-like 受容体	その他
PAR1	TLR2	HLA-DR
PAR2	TLR4	NGFR
PAR3		
PAR4		

図1 上皮細胞に発現する受容体

サイトカイン	ケモカイン	成長因子	酵素類
GM-CSF	RANTES	TGF- α	MMP-2
IL-1	Eotaxin	TGF- β	MMP-9
IL-6	IL-8	SCF	
IL-10	IL-16	bFGF	
IL-11		PDGF	
TNF- α		VEGF	
		Neurotrophins	

エイコサノイド	接着分子	活性酸素種
PGD ₂	ICAM-1	NO
PGE ₂	VCAM-1	
PGF _{2α}		
PAF		

図2 上皮細胞由来のメディエーター

● 上皮細胞由来のメディエーター

粘膜上皮細胞はいろいろな刺激に反応して粘液の分泌やイオン輸送、粘液線毛輸送といった機能を行う target cells として認識されていた。もちろんこれらは上皮細胞の重要な機能であるが、上皮細胞が自らサイトカインを産生、遊離し、炎症を増悪させることが明らか¹⁾になっている。図2に上皮細胞由来のメディエーターのまとめを示す。

上皮細胞から産生されるサイトカインのうち、GM-CSF は好酸球の生存期間を延長し、好中球、好酸球、マクロファージの細胞障害性、メディエーターの放出、食食能を亢進させることが知られている。IL-1, IL-6, TNF- α などは炎症性サイトカインとして知られている。

上皮細胞は炎症細胞を呼び寄せるケモカイン (chemotactic cytokines) も産生する。いかなるケモカインが産生されるかは BEAS-2B 細胞において明らかにされており、TNF- α のみが働く状況下では IL-8 が産生されて好中球が集簇し、TNF- α に加えて IL-4 や IL-13 などの Th2 型のサイトカインが働くと eotaxin が産生されて好酸球が集簇し、さらに IFN- γ が加わると RANTES が産生されてリンパ球や単球が集簇する²⁾。

TGF- β , bFGF, PDGF などは、喘息においては上皮細胞から産生されて間質の細胞に働くことによりリモデリングを引き起こす成長因子として重要視されている¹³⁾が、鼻アレルギーにおいてどれほど重要であるかはまだ明らかにされていない。MMP-2 は上皮細胞に由来し、MT1-MMP (MMP-14) により活性化され、上皮下の線維芽細胞

細胞には PAR1, PAR2, PAR3, PAR4 がすべて発現している。このうち PAR1 を介して PDGF 産生を惹起したり⁹⁾、気道上皮細胞の透過性を亢進させる¹⁰⁾ことが下気道の培養上皮細胞を用いた実験で明らかにされている。

アレルギー性炎症において鼻粘膜の知覚神経を介する神経反射がその病態に何らかの役割をしているものと思われるが、NGF (nerve growth factor) はその神経の増殖に関与する成長因子である。アレルギー性鼻炎患者の鼻洗

浄液中の NGF 濃度が増加していることが知られている。また、アレルゲンによる誘発によっても NGF 値は上昇する。NGF は活性化された好酸球や粘膜下腺に陽性であり、NGF 受容体は、神経のみならず、鼻粘膜上皮、粘膜下腺、間質の細胞に陽性である¹⁰⁾。

このように鼻粘膜を含む気道上皮細胞にはさまざまな受容体が発現しているが、そのほかにも、HLA-DR¹¹⁾や TLR2 と TLR4 の mRNA が鼻粘膜に発現していることが知られている¹²⁾。

と思われる。ヒスタミンは、ヒト気道上皮細胞において、E-cadherinに基づく細胞接着を弱めることにより透過性を亢進させるとの報告もみられる²⁰⁾。また、前述のように、トロンビンも培養上皮細胞の透過性を亢進させ、それは上皮細胞にあるPAR-1を介して細胞内のアクチンフィラメントが収縮して細胞間隙が生ずる⁹⁾。このように、アレルギーに関与するサイトカインやメディエーターには細胞の形態や機能に変化をもたらし、結果的に上皮細胞の透過性が亢進する。アレルギー反応の結果として上皮細胞の透過性が亢進し、アレルゲンの侵入を容易にするのは確かであろうが、アレルギー性鼻炎の成立以前に、鼻粘膜局所での非特異的過敏反応によりヒスタミンが遊離され、鼻以外の臓器でのアレルギーにより血中のTh2型サイトカインの濃度が上昇し、そのため鼻粘膜の透過性が亢進し、ダニやスギ花粉の上皮下への侵入が起こり、アレルギーが発症する可能性がある。

おわりに

鼻粘膜上皮細胞とアレルギー性鼻炎について、特に、①上皮細胞に発現する受容体、②上皮細胞が産生するサイトカインを主とするケミカルメディエーター、③バリアーとしての上皮細胞の微細構造とアレルゲンがどのような機序で上皮細胞のシートを通過してアレルギーを引き起こすかの3点について概説した。ここで紹介した知見のいくつかは下気道に関するものであり、上気道でも同様のことが起こっているものと思われる。アレルギー炎症のプレーヤーとしての上皮細胞の役割は大きく、今後も新たな作用が明らかにされていくものと思われる。

参考文献

- 1) Polito AJ, Proud D: Epithelia cells as regulators of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 102:714-718, 1998
- 2) Fujisawa T, Kato Y, Atsuta J, et al.: Chemokine production by the BEAS-2B human bronchial epithelial cells: differential regulation of eotaxin, IL-8, and RANTES by TH2- and TH1-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 105: 126-133, 2000
- 3) Iriyoshi N, Takeuchi K, Yuta A, et al.: Increased expression of histamine H₁ receptor mRNA in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 26:379-385, 1996
- 4) Hirata N, Takeuchi K, Ukai K, et al.: Expression and localization of histamine H₂ receptor messenger RNA in human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 103:944-949, 1999
- 5) Dinh QT, Cryer A, Dinh S, et al.: Transcriptional up-regulation of histamine receptor-1 in epithelial, mucus and inflammatory cells in perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 35: 1443-1448, 2005
- 6) Ying S, Meng Q, Scadding G, et al.: Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 117:312-318, 2006
- 7) Shirasaki H, Seki N, Kikuchi M, et al.: Expression and localization of platelet-activating factor receptor in human nasal mucosa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95:190-196, 2005
- 8) Shimizu S, Gabazza EC, Hayashi T, et al.: Thrombin stimulates the expression of PDGF in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: L503-510, 2000
- 9) Hayashi S, Takeuchi K, Suzuki S, et al.: Effect of thrombin on permeability of human epithelial cell monolayers. *Pharmacology* 76:46-52, 2006
- 10) Wu X, Myers AC, Goldstone AC, et al.: Localization of nerve growth factor and its receptors in the human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 118:428-433, 2006
- 11) Nonaka M, Nonaka R, Jordana M, et al.: GM-CSF, IL-8, IL-1R, TNF-alpha R, and HLA-DR in nasal epithelial cells in allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1675-1681, 1996
- 12) Dong Z, Yang Z, Wang C.: Expression of TLR2 and TLR4 messenger RNA in the epithelial cells of the nasal airway. *Am J Rhinol* 19:236-239, 2005
- 13) Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, et al.: Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105:193-204, 2000
- 14) Hahn C, Islamian AP, Renz H, et al.: Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 117:787-794, 2006
- 15) Okano M, Fujiwara T, Sugata Y, et al.: Presence and characterization of prostaglandin D₂-related molecules in nasal mucosa of patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 20:342-348, 2006
- 16) Cruz AA, Naclerio RM, Proud D, et al.: Epithelial shedding is associated with nasal reactions to cold, dry air. *J Allergy Clin Immunol* 117:1351-1358, 2006
- 17) Nagata H, Motosugi H, Sanai A, et al.: Enhancement of submicroscopic damage of the nasal epithelium by topical allergen



Players in Allergic Rhinitis

- challenge in patients with perennial nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 236-242, 2001
- 18) Takano K, Kojima T, Go M, et al.: HLA-DR- and CD11c-positive dendritic cells penetrate beyond well-developed epithelial tight junctions in human nasal mucosa of allergic rhinitis. *J Histochem Cytochem* 53:611-619, 2005
- 19) Wan H, Winton HL, Soeller C, et al.: *Der p* 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 104:123-133, 1999
- 20) Kobayashi N, Terada N, Hamano N, et al.: Transepithelial migration of activated eosinophils induces a decrease of E-cadherin expression in cultured human nasal epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 30:807-817, 2000
- 21) Inagaki M, Sakakura Y, Itoh H, et al.: Macromolecular permeability of the tight junction of the human nasal mucosa. *Rhinology* 23:213-221, 1985
- 22) Laoukili J, Perret E, Willems T, et al.: IL-13 alters mucociliary differentiation and ciliary beating of human respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 108: 1817-1824, 2001
- 23) Takeuchi K, Kishioka C, Ishinaga H, et al.: Histamine alters gene expression in cultured human nasal epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 107:310-314, 2001
- 24) Zabner J, Winter M, Excoffon KJ, et al.: Histamine alters E-cadherin cell adhesion to increase human airway epithelial permeability. *J Appl Physiol* 95:394-401, 2003