

鼻粘膜リモデリングについて

竹内万彦

たけうち かずひこ：三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

● はじめに

リモデリングとは、正常の構造に何らかの障害が加わり、それに対して修復機転が働いた結果、もともとの正常構造とまったく同じではない構造に組織が改築・修復される事象を指す言葉である。本来は、障害に対する正常な修復機構 (repair) との対比においてとらえられるべき概念といわれている¹⁾。

● 喘息との比較

気管支喘息のガイドラインでは、喘息特有の炎症の特徴として「気道粘膜上皮の損傷がみられる。しばしば気道上皮下基底膜肥厚などのリモデリングを示す」とある。気管支喘息の病理変化は、上皮細胞剥離、上皮杯細胞化生、粘膜および粘膜下浮腫、平滑筋肥大、粘膜下腺過形成、基底膜肥厚、血管拡張とまとめることができる。このうち、アレルギー性鼻炎では上皮細胞剥離と上皮杯細胞化生はみられず²⁾、上皮の変化は喘息とくらべると明らかに少ないといえる (表 1)。

● アレルギー性鼻炎でみられるリモデリング

粘膜下腺過形成・基底膜肥厚・細胞外マトリックス (ECM) の増加はアレルギー性鼻炎でもみられる。慢性副鼻腔炎では粘液細胞が増加するのに対して、アレルギー性鼻炎では漿液細胞が増加する傾向にある。アレルギー性鼻炎患者では、健常者に比べて基底膜は明らかに肥厚している。この基底膜はラミニン、IV 型コ

表 1 上・下気道のリモデリングの比較

喘息でみられるリモデリング	アレルギー性鼻炎での有無
上皮細胞剥離	なし
上皮杯細胞化生	なし
粘膜および粘膜下浮腫	あり
平滑筋肥大	なし (平滑筋がない)
粘膜下腺過形成	あり
基底膜肥厚	あり
血管拡張	不明

ラーゲン、プロテオグリカン、テネイシン、フィブロネクチンといったさまざまな ECM 蛋白により形成されている。このうち、テネイシンの増加がもっとも著しい。ECM の蓄積が何を意味するかについては不明な点が多いが、アレルギー反応が起きても鼻粘膜を過度に腫脹させることのないように、機械的な支持組織として機能している可能性がある。しかしながら、コラーゲンが下鼻甲介に過度に蓄積してそれ自体が鼻粘膜腫脹の原因になると、血管収縮薬などの鼻閉を解消する薬剤にも反応しにくくなる。

アレルギー性鼻炎で上皮細胞の障害があるか否かについては、議論のあるところである。ハウスダストアレルギー患者で、細胞間の浮腫、上皮細胞の剥離、上皮細胞層の好酸球の集簇がみられた³⁾との報告や、上皮の障害は季節性鼻アレルギーにおいてももっとも著しかった⁴⁾など、上皮の障害を認めたとする報告もある。また、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜では上皮の

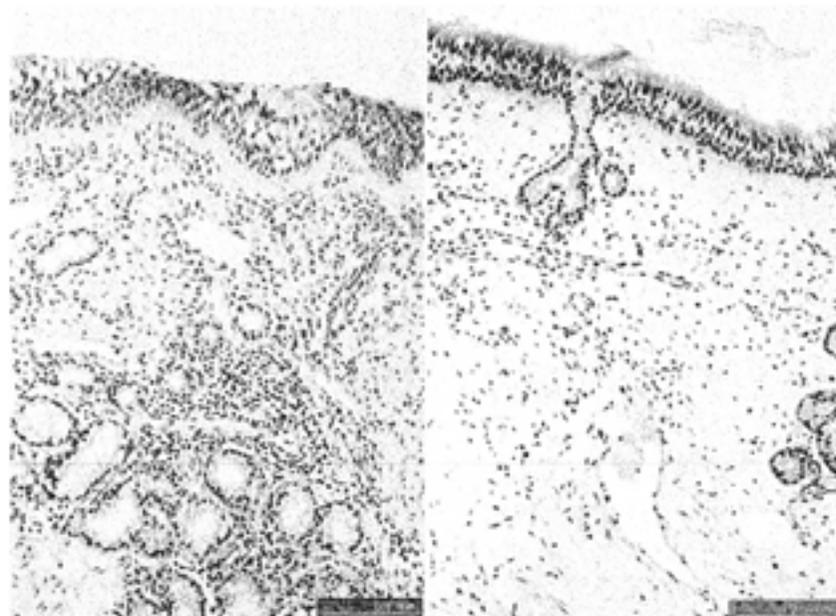


図1 通年性アレルギー性鼻炎（左）と健常者（右）の下鼻甲介粘膜の光顕所見

障害や密着結合の開裂がみられ、好酸球数と有意な正相関があったという報告⁵⁾から考えると、上皮障害は好酸球によるものである可能性がある。しかし、われわれの光顕レベルでの検討では、少なくとも上皮細胞の剥離などの所見は認められず（図1）、アレルギー性鼻炎における上皮細胞は強い障害を受けていないものと考えている。

● スギ花粉症と通年性アレルギーとの比較

通年性アレルギー性鼻炎患者では、粘膜下組織の肥厚のために持続する鼻閉が生じ、下鼻甲介粘膜切除術などの手術治療が行われる。一方、スギ花粉症では不可逆的な粘膜肥厚をきたすことはまれであり、手術適応になることは少ない。

健常者、慢性副鼻腔炎患者、スギ花粉症患者、通年性アレルギー性鼻炎患者における基底膜の厚さの比較では、健常者と慢性副鼻腔炎患者、スギ花粉症との間には有意差はみられなかったが、通年性アレルギー性鼻炎患者では健常者にくらべて基底膜が有意に肥厚していた。中鼻甲介基底膜におけるIII型コラーゲンの厚さ、テネイシン発現部位の厚さの比較でも同様であった（表2）。

テネイシンについての最近の報告では、「アト

表2 スギ花粉症と通年性アレルギー性鼻炎とのリモデリングの比較

リモデリング	スギ花粉症	通年性アレルギー性鼻炎
基底膜の肥厚	なし	あり
基底膜におけるIII型コラーゲンの肥厚	なし	あり
基底膜におけるIV型コラーゲンの肥厚	なし	なし
テネイシン発現部位の肥厚	なし	あり

ピー型喘息患者に抗原誘発すると、24時間後に基底膜でのテネイシンの厚みが増加する⁶⁾や、「アトピー型喘息患者で抗IL-5療法を行うと、テネイシン、プロコラーゲンなどの発現が減少する⁷⁾」などがあるので、好酸球がその肥厚に関与しているものと思われる。また「テネイシンは心筋傷害後の修復過程において筋線維芽細胞のリクルートメントを亢進させる⁸⁾」との報告がみられることから、粘膜の肥厚に関与しているものと思われる。

● スギ花粉症でリモデリングが軽度な理由

スギ花粉症では通年性アレルギー性鼻炎にくらべてリモデリングが軽度であることを述べた

が、両者の差異は抗原に曝露される期間の長さによるものと思われる。繰り返す抗原刺激により鼻粘膜にリモデリングが生じることは、感作動物を用いた実験によっても確認されている(未発表資料)。

長期的な抗原刺激により鼻粘膜にいかなる組織学的変化がみられるかを検討するために、モルモットを用いて卵白アルブミンを腹腔内投与し、最長12週間経鼻チャレンジしたところ、鼻粘膜に上皮細胞障害、杯細胞増殖、ECM沈着が観察された。このうち、杯細胞増殖、ECM沈着は1週の刺激では有意には増加せず、8週と12週の刺激によりはじめて有意に増加し、12週のもの8週より増加していた。よって、鼻粘膜にリモデリングが生じるためには、ある一定期間繰り返す抗原刺激が必要と思われる。

● 鼻茸は高度のリモデリングである

1 鼻茸はアレルギー性鼻炎には少ない

鼻茸形成は上気道の高度のリモデリングといえる。アレルギー性鼻炎における鼻茸合併率は数%と決して高くはなく、むしろアスピリン喘息や好酸球性副鼻腔炎などに60~90%と高率に合併する。また、慢性副鼻腔炎にも鼻茸が合併することが多い。アレルギー性鼻炎における鼻茸合併率とアスピリン喘息や気管支喘息のそれとの違いが、何に由来するのかは今後の検討課題である。

2 好酸球が鼻茸形成に関与するものと考えられている

鼻茸では、鼻茸組織中に多数の好酸球を認める例が多い。とくにアスピリン喘息では鼻茸の合併率は60~90%と高率であり、また鼻茸中に著明な好酸球の集積を認めることから、鼻茸形成と好酸球との関係が注目される。

局所に集積し活性化した好酸球からは、MBP、ECPをはじめとする種々の炎症性物質が放出される。これらは上皮の破壊を生じさせ、鼻茸の萌芽を形成するものと思われる。また好酸球からはTGF- β やPDGFが遊離される。これらは線維芽細胞の分化や増殖をきたすとともに、線維芽細胞からのECM産生を促進し、鼻

茸の成長に関与しているものと考えられる。

3 TGF- β について

TGF- β は当初鼻茸形成に必要なものであり、鼻茸組織では正常鼻粘膜とくらべると増加しているものとみなされていた⁹⁾。しかしながら、最近の報告によると、TGF- β 濃度は鼻茸よりも正常鼻粘膜でのほうが高く、鼻茸ではアトピー性・非アトピー性で差はないことから、TGF- β は鼻茸発生を抑えている可能性が指摘されている¹⁰⁾。また、正常鼻粘膜と比較して、鼻茸ではTGF- β 1が減少し、TGF- β 2が増加していたとの報告もみられる¹¹⁾。

TGF- β 1の活性の低下は、鼻茸のみならず、アレルギー性鼻炎についても報告されている¹²⁾。TGF- β の作用をTGF- β によって誘導される転写物でみる方法がある。DNAマイクロアレイにより、局所でのTGF- β とTGF- β を制御する転写物およびTGF- β で誘導される転写物の発現を、アレルギー性鼻炎と健常者と比較検討した報告では¹²⁾、TGF- β で誘導される28の転写物のうち、23は患者群で健常者群より低かった。

4 ECMを分解する酵素

ECMの合成に対して、これを分解する酵素が存在し、過剰なECMの沈着を抑制している。ECMの分解はセリンプロテアーゼとマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が中心的役割を果たしている。MMPのなかでもMMP-2とMMP-9は、IV型・VII型コラーゲン、エラスチン、ラミニンなどを分解することが知られている。MMP-2 mRNAの発現は鼻茸にはみられたが、下鼻甲介にはみられず、同様に蛋白レベルでもMMP-2は鼻茸にのみ観察された¹³⁾。以上より、MMP-2が鼻茸形成に関与しているものと思われる。

MMP活性の調節機構として、特異的インヒビターが存在し tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) とよばれている。TIMPはMMPを1:1のモル比で阻害する。組織の正常な維持や修復には、ECMの合成、MMPによる分解、MMPに対するTIMPの阻止作用の三者が、時間的・空間的に制御されて発現することが大切

である。気道のリモデリングを正常な修復からの逸脱と考えると、鼻茸形成や通年性アレルギー性鼻炎の下鼻甲介粘膜の肥厚は、これらの修復に関わる因子のアンバランスによって生じてくるものと考えられる。

文献

- 1) 田中康子, 土肥眞, 山本一彦編, アレルギー病学, 朝倉書店; 2002, p.150-4.
- 2) Berger G, Marom Z, Ophir D. *Am J Rhinol* 1997; 11: 233-6.
- 3) Watanabe K, Kiuna C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 564-70.
- 4) Amin K, Rinne J, Haahtela T, Simola M, Peterson CG, Roomans GM, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 249-57.
- 5) 石井諒治, 内藤健晴, 宮田昌, 妹尾淑郎, 横山尚樹, 馬場隼, *アレルギー* 2000; 49: 1156-62.
- 6) Phipps S, Benyahia F, Ou TT, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 626-32.
- 7) Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. *J Clin Invest* 2003; 112: 1029-36.
- 8) Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, et al. *Am J Pathol* 2005; 167: 71-80.
- 9) Ohno I, Lea RG, Flanders KC, Clark DA, Banwatt D, Dolovich J, et al. *J Clin Invest* 1992; 89: 1662-8.
- 10) Hirschberg A, Jokuti A, Darvas Z, Almay K, Repassy G, Falus A. *Laryngoscope* 2003; 113: 120-4.
- 11) Eisma RJ, Allen JS, Lafreniere D, Leonard G, Kreutzer DL. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 405-11.
- 12) Benson M, Carlsson B, Carlsson LM, Mostad P, Svensson PA, Cardell LO. *Cytokine* 2002; 18: 20-5.
- 13) Bhandari A, Takeuchi K, Suzuki S, Harada T, Hayashi S, Imanaka-Yoshida K, et al. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1165-70.