

アレルギー性鼻炎におけるリモデリングとその制御

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学

竹 内 万 彦

はじめに

正常の修復機転においては、活性化好酸球由来の major basic protein などにより上皮細胞が障害され、欠落した部位にフィブリノーゲンの析出がおこり、周囲の上皮細胞が遊走、接着し損傷部をカバーし修復される。喘息でみられるリモデリングはこの修復機転で何らかの障害が起こっているものと考えられている。Holgate らは、障害を受けた気道上皮細胞由来の成長因子が筋線維芽細胞の増殖やコラーゲン産生を亢進させる¹⁾ことを報告している。喘息では、上皮細胞の剥離の他、杯細胞化生、基底膜の肥厚、平滑筋の肥大、粘膜下腺過形成、血管拡張などの顕著なリモデリングが報告されている。ここでは、アレルギー性鼻炎ではいかなるリモデリングがみられるか、そのリモデリングの形成機序はいかなるものか、リモデリングはどのように制御できるかなどについて述べる。

アレルギー性鼻炎でみられるリモデリング

通年性アレルギー性鼻炎と健常者の下鼻甲介粘膜の光顕所見を比較すると、アレルギー性鼻炎においては上皮細胞に明らかな障害はみられない。粘膜下腺細胞は増加している。電顕で観察してもアレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜上皮に明らかな障害はみられない。アレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜に分子量 6 万の HRP を投与し、手術で粘膜を摘出し、電顕用に固定してから観察すると、細胞間隙に HRP の反応物がみられるが、密着結合は開裂していない。よって、何らかの機序で密着結合が開き、分子量 6 万の HRP の分子が密着結合を通過したものと考えられる。HRP をトレーサーとして各種疾患の上皮の透過性を測定、比較すると、アレルギー性鼻炎で最も亢進しており、鼻茸、慢性副鼻腔炎、肥厚性鼻炎と続く。われわれはアレルギー性鼻炎上皮に明らかな障害を示唆する所見は認めなかった。しかし、上皮が障害されているとする報告は散見される。

基底膜の厚さは通年性アレルギー性鼻炎では健常者に比べて有意に厚く、花粉症患者では明らかな肥厚はみられなかった。基底膜におけるⅢ型コラーゲンの厚さも同

様に通年性アレルギー性鼻炎で有意に肥厚しており、花粉症では健常者と差はみられなかった。基底膜におけるⅣ型コラーゲンの厚さはどの疾患でも肥厚はみられなかった。粘膜固有層単位面積あたりの腺細胞数はアレルギー性鼻炎群では健常者に比べて有意に増加していた。

よって、アレルギー性鼻炎のリモデリングの特徴は、上皮細胞の障害はなく、基底膜は肥厚し、粘膜下腺が増生することといえる。今回は検討しなかったが、海綿静脈洞・静脈の増加の報告もみられる。

アレルギー性鼻炎におけるリモデリング形成の機序

次にアレルギー性鼻炎におけるリモデリング形成の機序の考察をした。アレルギー性鼻炎では粘膜上皮が残っているので喘息における剥離した上皮の修復はそのままはあてはまらない。むしろ上皮が intact であることが重要ではないかと考えられる。基底膜が肥厚したり粘膜下腺が増殖してもそれだけでは鼻閉を起こすような粘膜肥厚にはつながらないと考えられ、むしろ粘膜の浮腫や静脈のうっ血などによる容積変化がリモデリングの引き金になっていないかと考えた。また、花粉症ではリモデリングはあまりみられないことから、長期にわたる抗原刺激がリモデリングの形成に必要ではないかと考えられる。

そこで、アレルギー性鼻炎におけるリモデリング形成の機序を考える上での 2 つのポイントとして、mechanical stress と長期にわたる抗原刺激が重要ではないかと考えた。Mechanical stress とは、機械的な力が細胞に加わることであり、下鼻甲介の腫脹や高度の鼻閉により上皮細胞は進展や圧迫などの機械的なストレスにさらされている。また、機械的な力が生化学的情報に変換されることは普遍的に知られている。たとえば、骨は重力と筋肉の収縮によって形成され、血液の圧や shear stress が心臓や血管の形状に影響を与える。

Mechanical stress が上皮細胞に加わると、その情報が上皮細胞から線維芽細胞に伝達され、線維芽細胞からコラーゲンが産生される報告を紹介した。Swartz ら²⁾は、ヒト気道上皮細胞をしっかりとした 0.4 μm 孔膜の上に培養し、培養液を隔てて下の層にヒト肺線維芽細胞

を培養するシステムで上皮細胞のみに 40cm 水柱までの水圧をかけることにより上皮細胞と線維芽細胞の反応を観察した。その結果、気道上皮細胞からはフィブロネクチン, Egr-1, MMP-9 などの遺伝子発現の亢進がみられた。また、線維芽細胞からはコラーゲン産生が確認され、上皮細胞に水圧という mechanical stress をかけるだけでその下層の線維芽細胞から細胞外マトリックスの産生がおきることが確かめられた。

Matrix metalloproteinase は上皮細胞に発現し、Ⅲ型コラーゲンはその直下の基底膜領域に蓄積していることは鼻の組織でも観察されている。

では mechanical stress に上皮細胞はどう反応するのだろうか。Tschumperlin DJ らの Nature の報告³⁾によると、mechanical stress のない状態では細胞間隙は全体の容積の15%を占めるが、水圧がかかると細胞の高さが10%低くなり、細胞刺激は87%減少することを報告している。

狭くなった細胞間隙での EGF ligands の濃度が上昇し、細胞内シグナリングが増加する。すなわち、細胞間隙から水分が抜ける分、EGF リガンドの濃度が増加する。水圧がかかるとおよそリガンドが10倍の増加に相当する細胞内シグナルがはいることになる。

Mechanical stress により減少した細胞間隙では EGFR ligands 濃度が増加し、EGFR を刺激する。EGFR の刺激は MAP kinase を介して、HB-EGF, amphiregulin (AREG), epiregulin (EREG) の転写が亢進する。これらのリガンドは autocrine あるいは paracrine 的に更に EGFR を刺激する⁴⁾。

Mechanical stress により上皮細胞より産生される EGFR リガンドの機能としては、EGF はムチン産生亢進、腺細胞増殖亢進などが、Amphiregulin にはムチン産生亢進や線維芽細胞増殖などが報告されている。

鼻汁中の amphiregulin 濃度は喘息の発作期の痰中の amphiregulin 濃度と同等であり、喘息の非発作期や健康者の痰よりも増加していることは mechanical stress などが働いて EGFR が増加している可能性を示唆している。

次に長期の抗原刺激によるリモデリングを動物実験によって示した。Hartley 系モルモット24匹を4群に分け、卵白アルブミンによる腹腔内投与の後、鼻内への卵白アルブミン投与1週投与群、8週投与群、12週投与群とした。最終の抗原刺激24時間後に鼻粘膜を採取し、各種染色により組織学的にリモデリングを検討した。検討項目は、鼻粘膜中の好酸球数、杯細胞数、細胞外マトリックス沈着であり、杯細胞数は AB-PAS 染色で鼻中隔粘膜

上皮における単位面積あたりの杯細胞数を数えた。細胞外マトリックス沈着は Masson's Trichrome 染色にて青染する線維が占める面積を定量化した。杯細胞数は8週群と12週群で有意に増加した。細胞外マトリックスが占める面積も8週、12週群では有意差を認め増加していた。

次に同じモルモットの系でデキサメサゾンとブランルカストがこれらの組織学的変化を抑制することができるか否かを検討した。Hartley 系モルモット24匹を4群に分け、卵白アルブミンによる腹腔内投与の後、鼻内投与を12週行った(感作群)。デキサメサゾン群、ブランルカスト群では12週間連日それぞれの薬剤を腹腔内投与した。対照群では、卵白アルブミンの代わりに生食を投与した。最終の抗原刺激24時間後に鼻粘膜を採取し、各種染色により組織学的にリモデリングを検討した。その結果、デキサメサゾン投与群、ブランルカスト投与群とも好酸球数、杯細胞数、鼻中核粘膜および鼻甲介粘膜の細胞外マトリックス占有面積は感作群に比べて有意に低値であり、両薬剤によりこれらのリモデリングが抑制されたことが明らかになった。

このモデルにおけるブランルカストは2つの作用機序によりリモデリングを抑制したものと思われる。ひとつはロイコトリエン受容体拮抗作用であり、これにより、気道への好酸球のリクルートメントの抑制・粘液分泌抑制・コラーゲンの産生抑制がもたらされる。もうひとつは NF- κ B の活性化抑制作用であり、これにより細胞内の炎症のシグナルが抑制されたものと思われる。

以上の結果から、臨床においてリモデリング制御をするためには、局所ステロイド薬や抗ロイコトリエン受容体拮抗薬を早期から投与することによりアレルギー性鼻炎の発作回数をできるだけ少なくすることが重要と考えられる。

ま と め

アレルギー性鼻炎のリモデリングは、好酸球からのサイトカインやメディエーターの産生によるもののほか、mechanical stress などによる上皮からの EGF リガンドなどの産生によってもたらされるものが考えられる。

参 考 文 献

- 1) Holgate ST, Holloway J, Wilson S, et al: Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 93-8.
- 2) Swartz MA, Tschumperlin DJ, Kamm RD, et al:

- Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6180-5.
- 3) Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, et al: Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature* 2004; 429: 83-6.
- 4) Chu EK, Foley JS, Cheng J, et al: Bronchial epithelial compression regulates epidermal growth factor receptor family ligand expression in an autocrine manner. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 373-80.