

ヒト鼻粘膜に対するステロイドの作用について

札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座

白 崎 英 明

はじめに

ステロイド剤はアレルギー疾患において最も有効性が高い薬剤である。アレルギー性鼻炎に対する局所ステロイド剤は第二世代抗ヒスタミン剤が効きづらい鼻閉に対しても効果があり、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のアレルギー性鼻炎3症状にバランス良く即効性が期待できる薬剤である。グルココルチコイド (GC) の作用は、GC レセプターを介して働くが、以前の我々の研究ではヒト下鼻甲介の GC レセプターの強く発現している細胞は、上皮、浸潤細胞、粘膜下腺組織であった。GC の局所投与はアレルギー性鼻炎に対する高い臨床効果とある程度の即効性がある特徴があるが、この効果は GC が鼻粘膜上皮などの細胞に直接的に作用してもたらされているものと推定される。上気道における主な GC の作用を表1に示したが、GC は種々の細胞に作用し抗炎症作用がもたらされると考えられる。

抗原誘発後のアレルギー性鼻炎の鼻粘膜組織を観察すると好酸球は上皮直下や上皮内に数多く遊走されているのが確認されるが、GC を投与すると局所の好酸球数が減少することが報告されている。気道上皮細胞には細胞接着分子である ICAM-1 が発現していることが知られており、局所への好酸球等の白血球の遊走・浸潤に関与していると思われる。気管上皮培養細胞においては、TNF- α 刺激で ICAM-1 の発現増強が起こることが報告されているが、上気道においては、これら接着分子の発現調節に関する報告はほとんどない。そこで、我々は GC が鼻粘膜上皮細胞の ICAM-1 の発現を調節して抗炎症作用がもたらされていると仮定し *in vitro* の検討を行った。

サイトカインによる鼻粘膜上皮細胞の ICAM-1 の発現調節

気道上皮細胞の ICAM-1 の発現調節については、TNF- α ²⁻⁴⁾、IL-4²⁾、INF- γ ³⁾、IL-1 β ⁴⁾ を用いた報告があ

り、いずれも ICAM-1 の発現を増強させる。これらの報告のほとんどが、気管培養上皮細胞ないし細胞株なため、我々は、鼻粘膜培養上皮細胞を用いて ICAM-1 の発現調節に関する研究を行った。手術時に得られたヒト下鼻甲介粘膜にプロテアーゼを作用させ、遊離した上皮細胞をコラーゲンコートしたカルチャープレートにて培養した。サブコンフルエントになった時点でサイトカインにて刺激し、経時的に RNA を回収しリアルタイム PCR にて ICAM-1 発現量の半定量を行った。気管上皮細胞での報告を参考に TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ にて刺激を加えてみたが、TNF- α が最も ICAM-1 発現量の増強効果が強かったため、TNF- α に関して詳細に検討した。種々の濃度の TNF- α (0.02-20ng/ml) によって引き起こる鼻粘膜上皮細胞の ICAM-1 mRNA 発現増強は、濃度依存性であり経時的に増強された。この TNF- α の作用はデキサメサゾン添加によって著明に抑制された。遺伝子レベルのみならずフローサイトメトリーを用いた細胞膜状の ICAM-1 発現の検討も行ったが同様な結果であった⁵⁾。以上より、下気道のみならず上気道においても上皮細胞に ICAM-1 が発現することが示され、炎症性サイトカインやステロイド剤によって調節されることが明らかとなった。

ステロイド剤による ICAM-1 発現調節機構

我々の研究では、デキサメサゾンによる鼻粘膜培養上皮細胞の ICAM-1 発現抑制作用は、非刺激時は有意な抑制効果は認められなかったが、TNF- α 刺激による発現亢進を著明に抑制した⁵⁾。ICAM-1 の発現調節機構については、すでに転写レベルで詳細に検討されており、気道上皮細胞株 A549 を用いた研究では、TNF- α による ICAM-1 発現亢進は NF κ B 依存性であることが報告されている⁶⁾。一方、GC は glucocorticoid responsible element (GRE) を介して転写調節するが、ICAM-1 のプロモーター領域には GRE サイトはなく、GC による ICAM-1 発現抑制には NF κ B レベルを低下させる作用に

表 1 鼻粘膜の各細胞に対するステロイド剤の作用

細胞	ステロイド剤の作用
上皮細胞	ケモカイン・サイトカイン (GM-CSF, IL-6, IL-8, RANTES) の発現低下 ICAM-1 の発現抑制
リンパ球	細胞数の低下, アポトーシスの亢進 Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5) の発現低下
好酸球	細胞数の低下 (アポトーシスの亢進) 脱顆粒の抑制
肥満細胞	細胞数の低下 (詳細な機序は不明) Th2 サイトカイン (IL-4) の分泌抑制
好塩基球	細胞数の低下 (詳細な機序は不明) サイトカイン (IL-4, IL-13) の産生抑制
血管 腺細胞	抗原刺激時の血管透過性亢進を抑制するが, 直接作用かどうかは不明 種々の刺激による鼻汁分泌を抑制するが, 直接作用かどうかは不明

よることが示されている⁷⁾。したがって、今回の我々の鼻粘膜上皮細胞を用いた ICAM-1 発現亢進に対する GC の抑制作用も NF κ B 経路の抑制によるものと考えられる。

ライノウイルス感染と上皮細胞の ICAM-1

気道上皮細胞上に発現する ICAM-1 は、カゼの原因ウイルスの一つであるライノウイルスの感染受容体としても働くことが報告されている⁸⁾。ライノウイルス感染により喘息やアレルギー性鼻炎の増悪を招き、また前述したように GC により上皮細胞の ICAM-1 発現は抑制されるので、局所ステロイド剤を治療に用いることが多い我々アレルギー専門医にとってもライノウイルス感染は無視できない問題である。海外ではヒトに実験的にライノウイルス感染させた研究がなされている。上気道に対しては、正常ボランティアに対して行われた実験的ライノウイルス感染の報告があるが、感染により鼻粘膜上皮の ICAM-1 の発現亢進が認められている⁹⁾。初代培養気道上皮細胞においてライノウイルスにより ICAM-1 発現は亢進し、デキサメサゾンにより ICAM-1 の発現亢進が抑制され、感染ウイルス量も抑制されたと報告されている¹⁰⁾。GC は多くの場合、免疫抑制剤として働く薬剤であるが、このように、上気道のライノウイルス感染に対しては ICAM-1 発現抑制を介して感染を抑える方向に働く可能性があると思われる。

おわりに

血管内皮のみならず鼻粘膜上皮細胞にも ICAM-1 が発現し、ステロイド剤により抑制されることを中心に示した。上皮細胞は局所ステロイド剤が最も高濃度となる部位であるため、重要な作用部位と考えられる。しかし

ながらその高い有効性は種々の細胞に対する効果の相乗作用によるものと推定され、今後のさらなる基礎および臨床的解析が必要であると思われる。

文 献

- 1) Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, et al: Expression and localization of steroid receptors in human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 124: 958-63, 2004.
- 2) Striz I, Mio T, Adachi Y, et al: IL-4 induces ICAM-1 expression in human bronchial epithelial cells and potentiates TNF- α . *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 277: L58-64, 1999.
- 3) Zhu J, Rogers AV, Burke-Gaffney A, et al: Cytokine-induced airway epithelial ICAM-1 upregulation: quantification by high-resolution scanning and transmission electron microscopy. *Eur Respir J* 13: 1318-28, 1999.
- 4) Tosi MF, Stark JM, Smith CW, et al: Induction of ICAM-1 expression on human airway epithelial cells by inflammatory cytokines: effects on neutrophil-epithelial cell adhesion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7: 214-21, 1992.
- 5) Shirasaki H, Kanaizumi E, Watanabe K, et al: Effect of glucocorticoid on ICAM-1 expression on cultured human nasal epithelial cells, induced by TNF- α . *Clin Exp Allergy* 34: 945-51, 2004.
- 6) Voraberger G, Schäfer R, Stratowa C: Cloning of the human gene for intercellular adhesion molecule 1 and analysis of its 5'-regulatory region. *J Immunol* 147: 2777-86, 1991.

- 7) Liden J, Rafter I, Truss M, et al: Glucocorticoid effects on NK- κ B binding in the transcription of the ICAM-1 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 273 : 1008-14, 2000.
- 8) Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al: The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 56 : 839-47, 1989.
- 9) Winther B, Arruda E, Witek TJ, et al: Expression of ICAM-1 in nasal epithelium and levels of soluble ICAM-1 in nasal lavage fluid during human experimental rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 : 131-6, 2002.
- 10) Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, et al: Effect of dexamethasone on rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278 : L560-71, 2000.