

鼻粘膜の透過性について

三重大学医学部耳鼻咽喉科

間島雄一, 坂倉康夫, 林秀俊

市立四日市病院耳鼻咽喉科

稲垣政志

鼻腔は気道の門戸であり、種々の異物がここに沈着する。異物が粘膜上皮に到達するのを防いでいるのは気道液であり、気道液に捕えられた異物は粘液繊毛機能により排除される。また粘液繊毛機能を突破して粘膜上皮に到った異物は上皮細胞間の細胞間結合で上皮内や上皮下への侵入を妨げられることになる。ここでは正常と病的状態の細胞間結合につき検討した。

方法

対象は正常対照群として他の鼻疾患を有しない鼻中隔彎曲症患者の下鼻甲介(8例)、非アトピー性副鼻腔炎患者下鼻甲介(8例)、慢性副鼻腔炎に伴うポリープ(8例)、通年性鼻アレルギーの下鼻甲介とした。1mlの生食水に溶解した10mgのhorseradish peroxidase (HRP)をハンドスプレーで鼻腔に散布し、10分後標本を採取した。標本に於けるHRPの局在性はGrahamとKarnovsky¹⁾の方法で検索した。それぞれを対象症例群に4例のHRP非投与例を設け、標本採取後投与例と同一操作を行い対照とした。JEM 100B透過型電子顕微鏡にて隣接する細胞の管腔表面にHRPの反応産物のある細胞間隙のみを選んで透過性を算定した。

結果

HRP非投与対照群では細胞間結合部位と細胞間隙に内在性 peroxidase 活性を認めなかった。

正常対照群ではHRPは繊毛間隙にのみ存在し、細胞間隙にも細胞質内にも存在しなかった(図1)。慢性副鼻腔炎下鼻甲介では繊毛細胞と繊毛細胞との間にHRPを認めなかったが杯

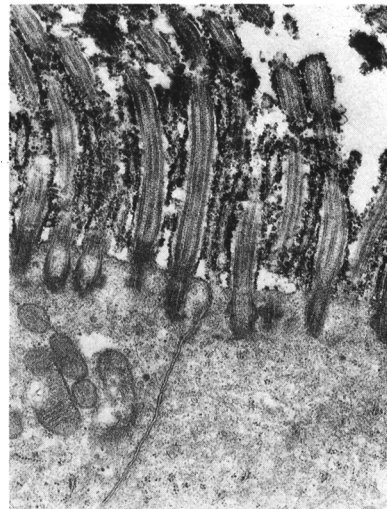


図1 正常人鼻粘膜のHRP透過性
繊毛細胞間隙にHRPを認めない。

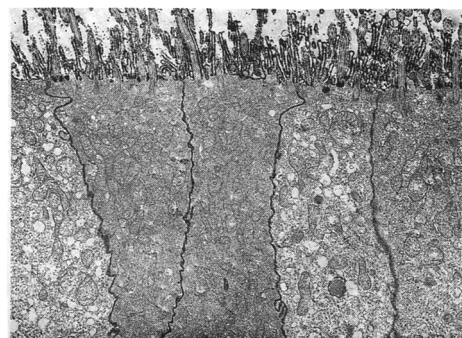


図2 鼻アレルギー患者鼻粘膜のHRP透過性
繊毛細胞間隙にHRPを認める。

細胞と繊毛細胞間、あるいは杯細胞間に認められた。一方、鼻アレルギー下鼻甲介では多量の

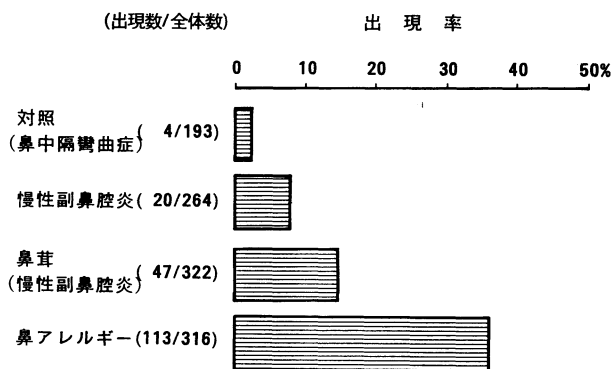


図3 HRPの細胞間隙への出現率

HRPが繊毛細胞間の細胞間隙に認められた(図2)。

HRPの反応産物のある細胞間隙の全細胞間隙に対する割合をみると正常対照群で2.1%,慢性副鼻腔炎下鼻甲介で7.6%,同鼻茸で14.6%,鼻アレルギーで35.6%であった(図3)。

考 察

本研究で分子量4万のHRPは隣接する繊毛細胞間のtight junctionを通過することができないことが明らかとなった。このような状態ではHRPのごとく分子量の大きな物質はendocytosisによって一旦上皮細胞内にとり込まれ、その後細胞間隙や上皮下組織に侵入せねばならず、したがってその侵入には時間がかかり、また侵入の程度も自ずと制限されてくる。

一方、鼻アレルギー患者では隣接する細胞の間隙に多量のHRPを認めた。Richardson²⁾はHRPをモルモット気管に注入し、HRPの局在性を検討しており、注入後15分では細胞間隙へのHRPの侵入を認めず、注入後30分で細胞内にとり込まれたHRPを認めている。また彼らはエーテル麻酔後にHRPを注入し、注入3分後にはtight junctionを通過して細胞間隙に侵入したHRPを認めている。本研究ではHRP鼻内投与後10分で鼻粘膜を採取しており、鼻アレルギー患者の隣接する細胞間隙へのHRPの出現はルーズになったtight junctionを通過して侵入したものと考えられる。鼻アレルギー

におけるこのような鼻粘膜透過性の亢進の報告はヒトに於いて過去に報告を認めないが、実験動物にヒスタミンやメサコリンを投与するとHRPの透過性が亢進することが報告されていることより³⁾、好塩基性細胞より放出されたケミカルメディエーターが、上皮のtight junctionをルーズにしてHRPの透過性を亢進させているものと考えらる。

花粉の主なアレルゲンは約3~4万⁴⁾、ダニでは1万5千~3万⁵⁾であることから、このようなアレルゲンは正常状態のtight junctionを通過することはできない。一方、通年性鼻アレルギー患者では繰り返しの抗原曝露のため、本研究で示されたごとく、鼻粘膜の透過性が亢進しているため、アレルゲンは容易に細胞間隙や上皮下に侵入し、ここに存在する粘膜肥満細胞や結合組織肥満細胞に到達することができることになると考えられる⁶⁾。

参考文献

1. Graham RC, Karnovsky MJ : The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney : ultrastructural cytochemistry by a new technique., J. Histochem. Cytochem., 14 : 291 ~ 302, 1966.
2. Richardson J, et al. : Uptake and transport of exogenous proteins by respiratory epithelium., Lab. Invest., 35 : 307 ~ 314,

- 1976.
3. Boucher RC, et al. : Effect of histamine and methacholine on guinea pig tracheal permeability to HRP., J. Appl. Physiol., 45: 939 ~ 948, 1978.
 4. 油井泰雄, 安枝 浩 : 花粉の抗原性と花粉症, 治療学, 21: 33 ~ 37, 1988.
 5. 灰田美知子 : 抗原としてのダニをめぐって, アレルギーの臨床, 9: 396 ~ 399, 1989.
 6. 間島雄一 : アレルゲンの侵入経路と免疫応答 : 経気道的侵入・上気道, 第7回免疫薬物療法研究会記録集, (メディカルトリビューン, 東京) : 84 ~ 94, 1990.

討 論

質問 ; 鈴木 (帝京大)

tight junction が loose になるというのは、実際に、分子レベルで何が起きているのでしょうか。

鼻腺からの透過はどんな風でしょうか。

応答 ; 間島 (三重大)

- ① 透過性の亢進した tight junction の構造の変化は検討していない。
- ② 腺細胞間の細胞間隙は高分子物質を透過しないと考える。

質問 ; 原田 (広島大)

鼻アレルギーの鼻粘膜の細胞間隙に HRP が侵入しているとの報告であるが、水様鼻汁とこの所見と関係があるか。

応答 ; 間島 (三重大)

アレルギーにおける水分の透過はナトリウムチャンネルの変化による上皮内を通る透過性の亢進による。