

Asthma Selected Papers

2019.1~2

論文選定方法

発行時期 : 2019年1~2月の約1ヵ月間([Epub ahead of print]も対象としたため、実際には2019年3月以降に発刊されたものも含まれます)

対象雑誌 :

基礎系 : Nature, Cell, Science, Nat Genet, Nat Immun, EMBO J, Am J Respir Cell Mol Biol, Am J Physiol, Proc Natl Acad Sci, Nat Med

臨床系 : Immunity, J Clin Invest, Nat Commun, J Exp Med, Lancet, N Engl J Med, JAMA, BMJ, Ann Intern Med, Lancet Respir Med

学会誌 : Chest, Thorax, Eur Respir J, Respir Med, Am J Respir Crit Care Med, Respirology, Ann Am Thorac Soc, J Allergy Clin Immunol, Allergy

1. 対象雑誌に掲載された「Asthma」に関する原著論文より、本コンテンツ編集委員である一ノ瀬正和先生・井上博雅先生・長瀬洋之先生が、医療関係者にとって有益であるという観点から約10論文を厳選します。
2. 掲載論文は、「病態」「疫学」「診断」「治療」のカテゴリーに分け、井上博雅先生・長瀬洋之先生には「病態」カテゴリーから、一ノ瀬正和先生には「疫学」「診断」「治療」カテゴリー(「病態」以外)のなかから論文をそれぞれ4~5編を推薦いただいています。
3. 掲載論文はメディカルレビュー社編集部にて抄訳を付します。
4. 抄訳は一ノ瀬正和先生・井上博雅先生・長瀬洋之先生のご監修を経て、掲載決定となります。

編集委員

一ノ瀬 正和 先生(東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野教授)
井上 博雅 先生(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学教授)
長瀬 洋之 先生(帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学教授)

記載された薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照下さい。

基礎編

● 病態

Winkler C, Hochdörfer T, Israelsson E, et al.

Activation of group 2 innate lymphoid cells after allergen challenge in asthmatic patients.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Feb 4.[Epub ahead of print]

1 【背景】グループ2自然リンパ球(ILC2)は、アレルギー性炎症においてIL-5およびIL-13を強力に産生し、自然免疫と獲得免疫の応答を橋渡ししている。ILC2数は、健常者と比較して、喘息患者で増加している。これまでに、肺における急性アレルギー性炎症のフェノタイプを示したヒトのデータは十分に蓄積されていない。【目的】本研究では、血中好酸球数高値($300/\mu\text{L}$)の軽症~中等症の喘息患者で、局所的アレルギー刺激前後の血中および肺由来ILC2の特徴を比較した。【方法】ILC2は、局所的アレルギー刺激の前後で血液および気管支肺胞洗浄液(BALF)より分離した。フローサイトメトリーを用いて細胞を選別し、培養後のサイトカインの放出・遊走、RNA発現を解析した。【結果】ILC2は、アレルギー刺激前の肺胞内ではほとんど認められなかったが、アレルギー刺激後には有意に増加していた($p < 0.05$)。その一方で、血中ILC2数は有意に減少していた($p < 0.05$)。BALF中のプロスタグランジンD₂およびCXCL12の濃度は血中ILC2数の減少と関連していた(それぞれ $p = 0.004$ 、 $p = 0.024$)。アレルギー刺激後では、2型炎症を促進するいくつかの遺伝子が、血中ILC2と比較してBALF中ILC2でより多く発現しており、血中ILC2は活性化されないままであった。【結論】ILC2はアレルギー性炎症が起きている部位に蓄積し、血液から動員される。その転写および機能的活性化は2型炎症を促進する。

Kan M, Koziol-White C, Shumyatcher M, et al.

Airway Smooth Muscle-Specific Transcriptomic Signatures of Glucocorticoid Exposure.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Jan 29. [Epub ahead of print]

2

【背景】グルココルチコイドは、喘息コントロール薬として一般的に用いられており、大部分の患者の症状を軽減するが、高用量の治療を用いても症状の残存する患者が存在する。グルココルチコイド反応性に関する生理学的原理は、特に重症・難治性喘息患者については、十分理解されていない。【目的】本研究は、致命的喘息患者と非喘息患者由来の気道平滑筋(ASM)細胞におけるグルココルチコイド曝露に対するトランスクリプトームの反応の違いを同定し、ASMに特異的な変化と他の細胞種での変化を比較することを目的とした。【方法】9例の致命的喘息および8例の非喘息ドナー由来の細胞で、ブデソニド(100nM 24時間)または対照溶媒(DMSO)に曝露させた後のASMにおけるトランスクリプトームの変化をRNA-Seqを用いて測定した。【結果】7つの細胞種におけるグルココルチコイドによるトランスクリプトームの反応について公表されている13個のデータセットと同様に、今回のデータセットでは差別的発現の結果が得られた。グルココルチコイド曝露に反応して、非喘息患者では7,835個、致命的患者では6,957個の特異的な遺伝子が発現した(調整済みp値<0.05)。グルココルチコイド曝露によるトランスクリプトームの変化は、致命的喘息患者由来ASMと非喘息患者由来ASMで類似しており、サイトカインおよびケモカイン関連カテゴリーを含む豊富なontological pathwayを有していた。非喘息患者由来ASMにおけるグルココルチコイドによるトランスクリプトームの変化と他の6つの細胞種における変化との比較により、ASMはグルココルチコイドに対する固有の反応を呈しており、この反応は致命的喘息患者由来のASMにも認められた。

Morita H, Kubo T, Rückert B, et al.

Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan 22. [Epub ahead of print]

3

【背景】グループ2自然リンパ球(ILC2)は、アレルギー性気道炎症の誘導や増悪において、重要な役割を担っており、ILC2活性化制御の背景にあるメカニズムの解明は、大きな関心を集めてきた。自然リンパ球は、ヘルパーエフェクターT細胞サブセットを反映する主に3つのサブセットに分けられるが、制御性T細胞に対応するサブセットについては、その特徴が十分には明らかにされていない。【目的】制御性自然リンパ球(ILCregs)を誘導する因子を検討した。【方法】レチノイン酸(RA)を用いてILC2より誘導されたIL-10⁺ILCregsをRNAシーケンシングおよびフローサイトメトリーにて解析した。ILCregsは、健康者および鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者のヒト鼻組織、および、イエダニまたは生理食塩水投与マウスの肺組織において評価した。【結果】RAは、ヒトILC2からIL-10分泌を誘導したが、2型サイトカインを誘導しなかった。RA刺激によってILC2から変換されたIL-10⁺ILCregsは、制御性T細胞でみられるIL-10、細胞傷害性Tリンパ球関連蛋白4およびCD25を発現しており、TH2細胞およびST2細胞における化学誘引物質受容体相同性分子などのエフェクター2型関連マーカーが減少し、CD4⁺T細胞およびILC2の活性を抑制した。ILCregsは、健康者のヒト鼻組織または生理食塩水投与マウスの肺組織においてはほとんど認められなかったが、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の鼻組織およびイエダニ曝露マウスの肺組織においては、ILCregsの数が増加していた。RA合成酵素は、in vivoでは2型炎症において、in vitroではIL-13により、気道上皮細胞で発現が亢進していた。【結果】我々は、RAがILC2をILCregsに変換する独特の免疫制御および抗炎症経路を同定した。気道上皮細胞とILC2の相互作用は、ILCregsの産生において重要な役割を果たしている。

Kuo CS, Pavlidis S, Zhu J, et al.

Contribution of airway eosinophils in airway wall remodeling in asthma: Role of MMP-10 and MET.

Allergy. 2019 Jan 22. [Epub ahead of print]

4

【背景】好酸球は、喘息の病態生理において重要な役割を持ち、気道上皮損傷や気道壁リモデリングに関係している。本研究では、喘息患者における気道リモデリングおよび好酸球性炎症に関連する遺伝子を同定した。【方法】U-BIOPREDコホートの中等症から重症喘息の患者81例の気管支生検から、トランスクリプトームのデータを解析した。発現プロファイリングは、全RNAへのAffymetrixアレイを用いて行った。転写結合部位解析はPRIMAアルゴリズムを用いた。蛋白の局在は免疫組織化学を用いて調べた。【結果】厳格なfalse discovery rateを用いた解析では、MMP-10とMETが、粘膜中の好酸球浸潤が低い生検検体(LE)と比較して、好酸球浸潤が高い生検検体(HE)において有意に過剰発現していた。免疫組織化学解析では、喘息患者の生検検体の気道上皮細胞および上皮下の炎症細胞と常在細胞において、MMP-10とMETの発現が亢進していることを確認した。False discovery rateの条件を緩めると(p値<0.05, log₂倍率変化>0.5)。LE群と比較し、HE群において73の遺伝子セットの特性を

同定した。73遺伝子のうち33遺伝子は、細胞外マトリックス(ECM)組織化・マスト細胞活性化・CC-ケモカイン受容体結合・循環する免疫グロブリン複合体・セリンプロテアーゼ阻害因子・微小管束形成経路を含むpathway annotationを誘導した。ECM組織化と関連するMETとMMP10を含む遺伝子は、粘膜下肥厚と正の相関を示した。転写因子結合部位解析により、MMP10およびMET発現と正の相関を示す2つの転写因子ETS-1とSOXファミリー蛋白を同定した。【結論】気道リモデリングおよび細胞炎症の経路は、粘膜下の好酸球浸潤と関連していた。METおよびMMP-10がこれらのプロセスに重要な役割を有していることが示唆された。

Tortola L, Pawelski H, Sonar SS, et al.

IL-21 promotes allergic airway inflammation by driving apoptosis of FoxP3⁺ regulatory T cells.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan 14.[Epub ahead of print]

5

【背景】IL-21は獲得免疫の主役であり、B細胞および細胞傷害性T細胞反応において確立された役割を担っている。IL-21はエフェクターCD4⁺T細胞の分化誘導およびforkhead box P3陽性制御性T (Treg)細胞の阻害に関与しているが、これらの知見のメカニズムや機能的関連性については、議論の余地がある。【目的】IL-21がエフェクターCD4⁺細胞反応およびTreg細胞恒常性を制御するメカニズムを検討した。【方法】喘息および大腸炎モデルのT細胞反応におけるIL-21の影響を検討するため、IL-21受容体欠損マウスを用いた。IL-21の細胞固有の影響を評価するため、混合骨髄キメラマウス、並びにリンパ球減少マウスへのナイーブCD4⁺T細胞およびTreg細胞の養子移入を用いた。各種のin vitroのT細胞アッセイを用いて、Treg細胞のIL-21介在性阻害のメカニズムの特徴を示した。【結果】Th2および濾胞内ヘルパーT/濾胞外ヘルパーT細胞によるIL-21産生は、Treg細胞を阻害することにより喘息を促進した。Il21r^{-/-}マウスは、Th2細胞産生が減少し、Treg細胞産生が増加した。混合キメラマウスでは、IL-21はTreg細胞の阻害を通じて間接的にTh2反応を促進していた。Il21r^{-/-}マウスにおいてTreg細胞を減少させると、Th2産生および好酸球増加が回復した。さらに、IL-21は大腸炎マウスにおいてTreg細胞産生を阻害した。我々は、Il21r^{+/+}およびIl21r^{-/-}CD4⁺細胞の競合的な移植を用いて、IL-21が分化したTreg細胞の増殖を直接的に阻害している一方で、Th1/Th17エフェクターには必ずしも必要ではないことを示した。我々は、IL-21がBcl-2ファミリー遺伝子の発現を阻害することによって、Treg細胞をアポトーシスしやすくすることを示した。【結論】IL-21はTreg細胞のアポトーシスを直接的に促進し、炎症性Th細胞の産生および関連するエフェクター反応を間接的に維持している。

Zhai J, Insel M, Addison KJ, et al.

Club Cell Secretory Protein Deficiency Leads to Altered Lung Function.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 1;199(3):302-312.

6

【背景】CC16(クララ細胞分泌蛋白16)は、セクレトグロビンファミリーのメンバーの1つで、正常気道分泌物のなかでは最も豊富な蛋白の1つであり、閉塞性肺疾患の血清バイオマーカーとされてきた。【目的】CC16低値が気道病変のマーカーであるか、また進行性気道損傷の病態生理と関連しているかを検討した。【方法】Tucson小児呼吸器研究の出生コホートからのヒトのデータを用いて、小児期から32歳時まで、血液中CC16レベルと、呼吸機能および気道メサコリン刺激への反応との関連を検討した。野生型とCC16^{-/-}マウスにおいて、無刺激の気道内における肺生理、炎症、リモデリングを包括的に検討した。【結果】Tucson小児呼吸器研究参加者を血清CC16濃度で三分位に分類したなかで血清CC16濃度が最も低い群では、11歳から青年期までを通して、有意に呼吸機能が低く、メサコリン刺激に対する気道過敏性の増加があることを認めた。同様に、野生型マウスと比較して、CC16^{-/-}マウスでは有意に呼吸機能が低く、メサコリンに対する気道過敏性が増加しており、この現象は炎症やムチン産生によらないものであった。野生型マウスと比較して、CC16^{-/-}マウスでは、プロコラーゲンタイプ1・プロコラーゲンタイプ1-平滑筋アクチンの遺伝子発現が有意に上昇しており、著しいコラーゲン沈着や有意な平滑筋肥厚を認めた。【結論】本研究は、肺におけるCC16欠乏が、著しい呼吸機能の低下およびリモデリングの増強を伴う構造的変化につながるというエビデンスを提供することにより、臨床的知見を支持するものである。

Wu W, Bang S, Bleecker ER, et al.

Multiview Cluster Analysis Identifies Variable Corticosteroid Response Phenotypes in Severe Asthma.

Am J Respir Crit Care Med. Jun ; c £ : - .