

Asthma Selected Papers

2019.2~3

論文選定方法

発行時期 : 2019年2~3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4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

Dahlgren MW, Jones SW, Cautivo KM, et al.

Adventitial Stromal Cells Define Group 2 Innate Lymphoid Cell Tissue Niches.

Immunity. 2019 Mar 19 ; 50 (3) : 707-722.

1 【背景・目的】2型自然リンパ球(ILC2)はリモデリングとアレルギー反応の両方を促進するが、生体組織における役割については十分に明らかにされていない。【方法】定量的画像解析を用いて、ILC2の組織における働きを明らかにした。【結果】気管支および血管周囲で、ILC2は樹状細胞および制御性T細胞とともに局在していた。一方で、ILC2はIL-33とThymic Stromal Lymphopoietin(TSLP)を産生する間葉系線維芽細胞様サブセットである外膜間質細胞(ASC)と最も密接に関連していた。In vitroでは、ASCはILC2の集積と活性化を誘導するTSLPを産生した。ILC2とIL-13は、ASC増殖とIL-33発現を促進した。寄生虫感染において、ASCの欠損は、肺におけるILC2とTh2の集積と機能を阻害した。その機序の一つとして、ASC由来IL-33の減少が認められた。【結論】外膜周囲組織はASCがILC2の増殖と機能を制御する部位であることが示された。

Rychlik KA, Secrest JR, Lau C, et al.

In utero ultrafine particulate matter exposure causes offspring pulmonary immunosuppression.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 ; 116 : 3443-3448.

2

【背景】生後早期の空気中微粒子物質(PM)への曝露は新生児呼吸器疾患および小児喘息と関連する。しかし、超微粒子物質(UFPs)の小児呼吸器疾患発症への影響に関する疫学データは限られている。特に、Th2やTh17が惹起する喘息気道炎症の増強や、エフェクターT細胞の抑制による呼吸器系の易感染性におけるUFPsの役割は明らかでない。【方法】胎内UFPs曝露モデルマウスを用いて、0~4週齢までイエダニ(HDM)アレルゲンで刺激された産仔における早期免疫応答を検討した。酸化ストレスに感受性が高いC57BL/6と、アレルゲン曝露に感受性が高いBALB/Cの2系統を用いた。【結果】胎内UFPs曝露を受けた産仔では、HDMに対する免疫応答が低下していた。2系統のマウスとも、除菌空気(FA)曝露/HDM刺激マウスと比較して、UFP曝露した産仔は、気管支肺胞洗浄液中の白血球数が少なく、細気管支周囲炎が軽度であった。中でも、C57BL/6マウスがより顕著な変化を示し、胎内FA/HDM刺激の産仔では、IL-13、IL-17が増強したが、胎内UFPs曝露した産仔ではこれらの応答が認められなかった。また、UFP曝露したC57BL/6マウスの産仔では血中IL-10が有意に上昇しており、制御性T細胞発現の増加とTh2/Th17反応の抑制が示唆された。【結論】以上の結果から、WHOのPMガイドラインに近いレベルの胎内UFP曝露がHDMアレルゲンに対する早期免疫応答を抑制したことが示された。胎内UFP曝露は新生児の呼吸器感染症に対する易感染性や、肺の長期健康に影響を及ぼす可能性がある。

Impellizzeri D, Ridder F, Raeber ME, et al.

IL-4 receptor engagement in human neutrophils impairs their migration and extracellular trap formation.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Jul ; 144 (1) : 267-279.

3

【背景】2型免疫反応は、寄生虫や毒素に対する生体防御に寄与している。しかし、2型免疫反応における好中球の役割と制御については意見が分かれている。寄生虫感染モデルでは好中球は2型免疫反応に寄与することが示唆されているが、一方で、喘息のような2型炎症性疾患では、好中球は疾病の重症化と関連している。【目的】2型サイトカインであるIL-4とIL-13のヒト好中球機能への影響を検討した。【方法】IL-4またはIL-13刺激が、ヒト末梢血好中球における、(1)IL-4受容体サブユニット発現、(2)好中球細胞外トラップ(NET)形成、(3)CXCL8に対するin vitroまたはヒト化マウスにおける遊走、(4)CXCR1、CXCR2、CXCR4発現に及ぼす効果を検討した。また、アレルギー患者と非アレルギー患者由来好中球の比較も行った。【結果】ヒト好中球はIL-4受容体を発現しており、IL-4またはIL-13刺激によって、好中球のNET形成能、in vitroのCXCL8に対する遊走は低下した。同様に、IL-4で刺激したヒト好中球では、NOD-scid-Il2rg^{-/-}マウスにおけるin vivoの遊走能は低下していた。この反応低下には、ヒト好中球におけるIL-4やIL-13刺激によるCXCR1、CXCR2の発現低下を伴っていた。Ex vivoの検討では、アレルギー患者由来の好中球や、アレルギードナー由来血清に曝露した非アレルギー患者由来の好中球では、NET形成能、CXCL8に対する遊走活性が低下しており、IL-4/IL-13刺激した好中球と同様の挙動であった。【結論】2型サイトカインによるヒト好中球のシグナル伝達は、好中球エフェクター機能に影響を及ぼしており、2型炎症性疾患の免疫反応に重要な寄与をしている。

Ojiaku CA, Chung E, Parikh V, et al.

TGF- β 1 Decreases β 2-Agonist-Induced Relaxation in Human Airway Smooth Muscle.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Feb 11. [Epub ahead of print]

4

【背景】喘息において、ヘルパーT細胞に由来するサイトカインは、ヒト気道平滑筋(HASM)細胞の収縮性に関与している。最近われわれは、向線維化サイトカインであるTGF- β 1がHASM細胞の収縮や気道過敏性(AHR)を惹起することを報告した。2刺激薬は喘息のAHRを改善する主な治療薬である。本研究では、TGF- β 1が、2刺激薬によるHASM細胞弛緩に及ぼす影響を検討した。【方法・結果】カルバコール刺激により収縮したHASM細胞は、イソプロテレノール(ISO)投与により弛緩したが、一晚TGF- β 1で前処理することで、その弛緩が有意に阻害された。ISOに対する低応答には、ミオシン軽鎖(MLC)リン酸化の持続的増加が伴っていた。TGF- β 1処理したHASM細胞では、ISOは細胞内cAMPレベルを顕著に減少させた。一方、低下したcAMPレベルは、PDE4、およびSmad3を阻害することにより回復した。TGF- β 1はSmad2/3依存的にHASM細胞のPDE4D遺伝子発現を特異的に誘導した。【結論】これらの結果から、TGF- β 1はSmad2/3依存的に細胞内cAMPレベルを調節し、HASM細胞の2刺激薬による弛緩反応を低下させたことが示唆された。本検討は、喘息における2刺激薬低反応性の機序を明確にし、TGF- β 1が治療抵抗性喘息の増悪に対する、有望な治療標的であることを示唆した。

効果は、AIT療法単独の治療2週間後と同等であった。興味深いことに、今回の検討では、IL-4MはTh2型制御性T細胞 (ST2⁺FOXP3⁺GATA3^{intermediate}) の持続的な減少を誘導していた。【結論】実験的AIT中のIL-4およびIL-13の阻害は、AIT直後に、免疫グロブリンやサイトカイン分泌などの重要な免疫学的パラメータに対する有益な影響を示した。2週間後にこれらの効果は、AIT単独療法と同程度まで低下するが、Th2型制御性T細胞が誘発する疾患の数は、IL-4M治療によって有意に減少した。したがって、IL-4/IL-13を標的とした治療は、治療が奏效するように免疫記憶に刷り込みをずるといえる。

Gupta S, Price C, Agarwal G, et al.

The Electronic Asthma Management System (eAMS) improves primary care asthma management.

Eur Respir J. 2019 Apr 25 ; 53 (4) . pii : 1802241.

4

不適切な喘息コントロールが広く蔓延しているのは、既知のエビデンス-診療ギャップに起因する。我々は、主な喘息管理のギャップに対処するため、電子的診断サポートシステム(the Electronic Asthma Management System : eAMS)を開発し、成人喘息患者の管理におけるシステムの効果を測定した。本研究は、カナダのプライマリケア施設3カ所において、通常の管理(1年目)とeAMSを用いた管理(2年目)を比較した、2年間の分割時系列研究である。試験には、直近12カ月に喘息治療薬の投与を受けている16歳以上の喘息患者を組み入れた。eAMSは、医師の診断サポートを統合した電子医療記録を作成するリアルタイムデータ処理とともに、待合室で回答するタブレット式の患者質問票で構成される。アクションプランの提示(主要評価項目)は、試験適格症例412例中0例(0%)から443例中79例(17.8%)に改善した〔絶対的増加 0.18(0.14-0.22)〕。時系列解析では、治療介入を伴うアクションプランの提示で、医師への訪問が30.5%増加した($p < 0.0001$)。喘息コントロールレベルの評価は、適格症例の受診3,497回中173回(4.9%)から3,062回中849回(27.7%)に増加した〔補正オッズ比 8.62(5.14-12.45)〕。医師によるコントローラー治療は、ベースライン3,422回中108回(3.2%)と比較して、eAMSに基づく介入3,240回中126回(3.9%)と増加傾向がみられた($p=0.12$)。ベースラインでは、短時間作用性₂刺激薬単独は受診62回で、コントローラーは54回で追加されたが、eAMSに基づく介入では、それぞれ33回および229回の追加となった($p < 0.001$)。eAMSは実臨床のプライマリケアにおける喘息管理の質を改善した。臨床医のeAMS採用をさらに増加させる戦略、および、患者のアウトカムへの効果を評価するランダム化比較試験が現在必要とされている。