

Asthma Selected Papers

2019.3~4

論文選定方法

発行時期 : 2019年3~4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5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

Wen T, Aronow BJ, Rochman Y, et al.

Single-cell RNA sequencing identifies inflammatory tissue T cells in eosinophilic esophagitis.

J Clin Invest. 2019 ; 129 (5) : 2014-28.

1 好酸球性食道炎 (EoE) は、特定の食物やアレルゲンへの曝露によって、2型炎症・上皮バリア障害・嚥下困難が引き起こされるという近年提唱された疾患である。単一細胞RNAシーケンシング (scRNA-seq) を用いて、EoE患者の組織T細胞の heterogeneity を検討している。EoE患者の食道上皮には、コントロール群には認められないTh2細胞が大量に含まれていた。EoE患者のTh2細胞においては、短鎖脂肪酸 (SCFA) 受容体であるFFAR3が高発現していた。

Eckalbar WL, Erle DJ.

J Clin Invest. 2019 Apr 8 ; 129 (5) : 1830-1832.

Wenらの研究によって、EoEや喘息のようなアレルギー疾患においてSCFAが2型炎症を促進しているというエビデンスが示された。本研究は、アレルギー疾患の根底に関連する細胞群およびメカニズムを同定するために先進的なscRNA-seqの使用例を示した。

Mostaço-Guidolin LB, Osei ET, Ullah J, et al.

Defective Fibrillar Collagen Organization by Fibroblasts Contributes to Airway Remodeling in Asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Aug 15 ; 200 (4) : 431-43.

2

【背景】組織学的染色は、喘息の気道リモデリングに関連する細胞外マトリックス (ECM) の変化を可視化するゴールドスタンダードとして用いられてきた。しかし、組織学的染色は、組織機能の変化を理解するのに必要なECMの生化学的および構造的特徴に関する情報を提供できない。【目的】喘息でリモデリング状態となっているECMの生化学的および構造的情報を得るために、線維性コラーゲンおよびエラスチンを可視化する非線形光学顕微鏡 (NLOM) とテクスチャ解析アルゴリズムの有用性を検証した。【方法】喘息患者群 (n=13) と対照群 (n=12) から得た移植ができなかったドナー肺を、NLOMによる気道コラーゲンおよびエラスチン線維の評価と、*in vitro*実験のための肺線維芽細胞の抽出に用いた。【結果】NLOMイメージングでは、対照群と比べて、喘息患者群の中樞気道および末梢気道において、線維性コラーゲンが増加しているだけでなく、組織の乱れと崩壊が強くみられた。さらに、そのような構造的変化は、疾患の重症度に関係なく小児喘息患者、成人喘息患者のいずれでも認められた。*In vitro*の検討では、喘息気道の線維芽細胞は、線維性コラーゲンIをパッケージングする能力が减弱しており、コラーゲン原線維パッケージングに重要なデコリンの発現も減少していた。透過電子顕微鏡法を用いると、対照群と比べて、喘息患者の気道ではコラーゲン原線維のパッケージングが障害されていた。【結論】NLOMイメージングはECMの構造的評価を可能にし、それにより、喘息の気道リモデリングには、気道線維芽細胞による組織の乱れた線維性コラーゲンの堆積が関連していることが示唆された。本研究は、*in vivo*で気道リモデリングを評価するためにNLOMが将来的に臨床応用される可能性を示した。

Perkins TN, Oczypok EA, Dutz RE, et al.

The receptor for advanced glycation end products is a critical mediator of type 2 cytokine signaling in the lungs.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Mar 30. [Epub ahead of print]

3

【背景】喘息は世界中で3億人以上に影響を与えており、1年間に約25万人が死亡していると推定されている。軽症から重症の喘息患者の大部分は、type2サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-13により誘導される「Type-2 high」喘息である。これまでの研究では、喘息およびアレルギー性気道炎症 (AAI) の病態形成において、終末糖化産物受容体 (receptor for advanced glycation end products : RAGE) が重要な分子であることを示してきた。すなわち、造血細胞よりも間質細胞に発現するRAGEは、type2炎症反応の誘導によりAAIを惹起することに不可欠である。しかし、type2サイトカインシグナリングの直接的な誘導におけるRAGEの役割はこれまで研究されていない。【目的】本研究の目的は、肺においてRAGEが、type2サイトカイン誘導シグナル伝達、気道炎症、および粘液過産生を調節するという仮説を検証することである。【方法】野生型 (WT) マウスおよびRAGEノックアウト (RAGE^{-/-}) マウスにrIL-5/rIL-13またはrIL-4単独を経鼻投与し、Stat6シグナリング、気道炎症、および粘液過産生を評価した。type2サイトカインの誘導における薬理的なRAGE阻害の効果を検討するために、RAGE小分子拮抗薬が用いられた。【結果】type2サイトカインの投与により、WTマウスでは顕著な気道炎症と粘液過産生を誘発したが、RAGE^{-/-}マウスではほとんど認められなかった。さらに、RAGE特異的拮抗薬の投与により、WTマウスおよび初代ヒト気道上皮細胞培養では、type2サイトカインの作用が减弱したが、ヒトまたはマウスのマクロファージでは减弱しなかった。RAGEの遺伝子除去または薬理的阻害は、マウスおよびヒト気道上皮細胞において、Stat6活性と下流の標的遺伝子発現を阻害することによって、IL-13およびIL-4の作用を遮断していた。【結論】本研究は、RAGEがtype2-high喘息の原動力であるtype2サイトカインシグナル伝達の機序に不可欠な要素であることを初めて示した。

Schofield JPR, Burg D, Nicholas B, et al.

Stratification of asthma phenotypes by airway proteomic signatures.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Jul ; 144 (1) : 70-82.

4

【背景】好酸球数および好中球数による層別化は、喘息に対する理解を向上させ、標的治療に役立つが、治療反応性の予測精度の点では改善の余地があり、基礎的メカニズムをより深く理解する必要がある。【目的】層別化の改善のため、プロテオミクスシグネチャーによって定義された喘息の分子的サブフェノタイプを同定する。【方法】喘息の層別化の新たな手段として、246例の被験者 (206例が喘息患者) の喀痰上澄み液のプロテオームを解析するため、無バイアスラベルフリー定量質量分析法、および、位相的データ解析を使用した。基礎的メカニズムの情報を得るため、喀痰中の細胞をマイクロアレイで解析し、トランスクリプトームのデータを追加で得た。【結果】喀痰のプロテオーム解析では、プロテオミクスの特徴の類似性に基づく10のクラスター、プロテオタイプが同定され、それぞれ個別的な喘息の分子的サブフェノタイプを示した。メタデータとして10クラ

スター上に顆粒球数を重ね合わせると、3つのクラスターが好酸球性、3つのクラスターが好中球性、2つのクラスターが比較的顆粒球性炎症の少ない高アトピー性というように、さらに3つのフェノタイプに定義された。これら3つのフェノタイプそれぞれについて、ロジスティック回帰分析により蛋白バイオマーカー候補が同定され、合致したトランスクリプトームのデータによって、それぞれが活性化される基礎的メカニズムが示された。【結論】本研究は、現在顆粒球性炎症の定量化によって分類されている喘息のさらなる層別化を示し、新規の治療標的となりうる基礎的メカニズムに対するさらなる知見をもたらした。

Thio CL, Lai AC, Chi PY, et al.

Toll-like receptor 9-dependent interferon production prevents group 2 innate lymphoid cell-driven airway hyperreactivity.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Mar 23. [Epub ahead of print]

5

【背景】グループ2自然リンパ球 (ILC2s) は、アレルギー性喘息の重要なメディエーターである。非メチル化CpG DNA、Toll様受容体 (TLR) 9作用物質などの細菌成分は、T細胞誘導性慢性喘息患者において、有益な免疫調節効果をもつことが知られている。しかし、そのILC2制御における役割については解明されていない。【目的】ILC2機能の制御におけるTLR9活性の役割を検討し、自然TLR9リガンドを含有する免疫調節微小粒子 (MIS416) の治療における有用性を評価した。【方法】IL-33誘導性の気道過敏性 (AHR) および気道炎症におけるCpG Aの免疫調節効果を評価した。シグナル伝達兼転写活性化因子1 (Stat1) ^{-/-}マウスと、IFN- γ およびIFN- α/β 受容体サブユニット1に対する中和抗体を用いて、インターフェロンの役割を *in vivo*、*in vitro* で検討し、それらの細胞源を同定した。MIS416の治療における有用性は、アレルギー喘息の *Alternaria alternata* モデルおよびヒト化NSGマウスにて検討した。【結果】CpG AによるTLR9の活性化は、ILC2の阻害を通じて、IL-33誘導性のAHRおよび気道炎症を抑制した。TLR9の活性化は、IFN- α の産生につながり、ナチュラルキラー細胞によるIFN- γ 産生を惹起した。重要なことは、IFN- γ がTLR9による抑制に必要であり、IFN- α はIFN- γ シグナリングの障害を補えないということである。さらに、IFN- γ はSTAT1依存性メカニズムを通じて、ILC2の機能を直接的に阻害した。最後に、*A. alternata*誘発性気道炎症に対するMIS416治療の可能性を示し、ヒトにおいてこれらの研究結果を検証した。【結論】TLR9の活性化は、ILC2細胞の機能を直接的に抑制することで、ILC2誘導性のAHRおよび気道炎症を軽減する。微小粒子によるTLR9リガンドの伝達が、喘息の治療戦略に寄与するかもしれない。

Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, et al.

Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 May 1 : 199 (9) : 1076-1085.

6

【背景】細胞外DNA (eDNA) および好中球細胞外トラップ (NETs) は多様な炎症性疾患に関係している。NETsはインフラマソーム活性や単球からのIL-1 β 分泌を調節しており、気道上皮細胞傷害の原因となっているが、喘息におけるeDNA、NETs、IL-1 β の役割は明らかになっていない。【目的】NETsおよびインフラマソーム活性の測定をとおして、重症喘息における活性化した好中球の役割を特徴づけることを目的とした。【方法】Severe Asthma Research Program-3の喘息患者399例および健常対照者94例の誘発喀痰中のeDNAを測定した。喘息重症度および好中球・インフラマソーム活性によるアウトカムを比較するために、喘息患者を、eDNA低値群とeDNA高値群に細分化した。また、NETsが、デオキシリボヌクレアーゼ (DNase) によって防御可能な気道上皮細胞障害の原因となっているかを検討した。【結果】Severe Asthma Research Program-3コホートの13%が、喀痰中eDNA濃度が健常者の上位95パーセンタイル値を超えることで定義される「eDNA高値」であった。eDNA低値喘息患者と比較して、eDNA高値患者では、Asthma Control Testスコアが低く、慢性的な粘液過分泌の既往の頻度が高く、喘息コントロールの維持治療に経口ステロイド薬の使用頻度が高かった (すべて $p < 0.05$)。喘息の喀痰中eDNAは、気道の好中球性炎症、可溶性NET成分の増加、カスパーゼ1活性およびIL-1 β の増加と関連していた (すべて $p < 0.001$)。 *In vitro* の検討で、NETsは気道上皮細胞の細胞毒性の原因となっていたが、それはDNaseによるNETsの崩壊によって防ぐことができた。【結論】喀痰中eDNA濃度が高いことは、気道にNETsやインフラマソーム活性のマーカーを有する、より重症の喘息患者群を示す。

臨床編

疫学

Mendy A, Wilkerson J, Salo PM, et al.

Synergistic Association of House Endotoxin Exposure and Ambient Air Pollution with Asthma Outcomes.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Apr 9. [Epub ahead of print]

7

【背景】住居のエンドトキシンおよび大気汚染は、喘息の危険因子である。しかし、これらの両方に曝露した場合の喘息に対する影響については、十分に解明されていない。【目的】喘息アウトカムに対するハウスダストエンドトキシンおよび大気汚染の同時曝露の相乗的な関連を検討した。【方法】2005～2006年に米国国民健康栄養調査 (NHANES) に登録されている6,488名のデータを解析した。ベッドおよび寝室の床のほこりからエンドトキシンの含有量を解析した。試験登録者の居住地域における $2.5\mu\text{m}$ 以下の微小粒子物質 (PM_{2.5})・オゾン (O₃)・二酸化窒素 (NO₂) の年間平均曝露量の測定には、The Community Multiscale Air Quality (CMAQ) およびDownscaler (DS) のデータを用いた。ハウスダストエンドトキシンおよび大気汚染への曝露と喘息アウトカムとの関連を評価し、相乗作用を検討した。【結果】補正後の解析において、PM_{2.5} (CMAQ) (OR 1.12、95%CI 1.07-1.18)、O₃ (DS) (OR 1.07、95%CI 1.02-1.13、および、log₁₀10-NO₂ (CMAQ) (OR 3.15、95%CI 1.33-7.45) は、過去12ヵ月における喘息による救急 (ER) 受診と正の相関を認めた。ハウスダストエンドトキシンのレベル上昇およびPM_{2.5} (CMAQ) の両方への曝露は、喘息アウトカムと相乗的に関連しており、オッズ比は5倍に増加していた (OR 5.01、95%CI 2.54-9.87)。相乗的な関連は、小児における高濃度のエンドトキシンおよびNO₂の両方への曝露でも認められた (OR 3.45、95%CI 1.65-7.18)。【結論】すべての試験登録者における住居のエンドトキシンレベル上昇とPM_{2.5}の両方への曝露、および、小児におけるエンドトキシンとNO₂の両方への曝露は、喘息によるER受診の増加と、相乗的に関連していた。したがって、エンドトキシンおよび大気汚染両方への曝露を減少させることが、喘息罹患率の低下に寄与する可能性がある。

Jung CR, Chen WT, Tang YH, et al.

Fine particulate matter exposure during pregnancy and infancy and incident asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Jun ; 143 (6) : 2254-2262. e5.

8

【背景】肺の発育は、妊娠期から出産後にかけての多段階のプロセスであり、大気汚染物質による発育の阻害が、後に呼吸器疾患を引き起こす可能性がある。【目的】妊娠期および乳幼児期の1週間の平均的な微小粒子物質 (PM_{2.5}) 曝露の喘息に対する影響を検討し、喘息に対するPM_{2.5}が影響するメカニズムの解明に役立てるため、傷害を受けやすい時期を同定した。【方法】Taiwan Maternal and Child Health Databaseより、台中市における2004～2011年に出生した児184,604例を含む出生コホート研究を抽出し、2014年まで追跡調査を行った。それぞれの被験児におけるPM_{2.5}曝露量の推定には、衛星観測に基づくハイブリッドモデルが用いられた。分布ラグ非線形モデルと組み合わせたCox比例ハザードモデルを用いて、妊娠期および乳幼児期における喘息とPM_{2.5}曝露との関連を評価した。【結果】出生コホートには、34,336例の喘息児が含まれ、児の喘息診断時の平均年齢は 3.39 ± 1.78 歳であった。妊娠期6～22週および出生後9～46週におけるPM_{2.5}曝露量の増加が、喘息発症率の増加と有意に関連していた。喘息のハザード比 (HR) を示す曝露-反応関係は、妊娠期では $93\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上のPM_{2.5}曝露で急激に増加した。さらに、そのHRsは、出産後の $26\sim 72\mu\text{g}/\text{m}^3$ のPM_{2.5}曝露で有意なまま推移し (範囲 1.01-1.07)、 $73\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上のPM_{2.5}曝露でHRが急激に増加した。【結論】出生前におけるPM_{2.5}への曝露が、後の喘息発症と関連していた。傷害を受けやすい時期は、妊娠前中期および出生後の乳幼児期である可能性が示唆された。

診断

Svenningsen S, Haider E, Boylan C, et al.

CT and Functional MRI to Evaluate Airway Mucus in Severe Asthma.

Chest. 2019 Jun ; 155 (6) : 1178-1189.

9

【背景】重症喘息における気流閉塞に対する気管内の寄与因子は、患者特異的であり、個別化医療のために評価されるべきである。気道好酸球の存在下または非存在下における、気道粘液の産生や機能的役割は、結論付けられていないままである。【目的】本研究の目的は、好酸球の有無における気道粘液の機能的役割を解明すること、および、粘液関連気流閉塞のバイオマーカーを同定することである。【方法】重症喘息患者27例で、粘液栓はCTスキャンにて定量化され、換気不均一に対する粘液栓の寄与 (MRI

換気不良率 (VDP) を使用] が評価された。粘液と好酸球増加の関係を調べるために、患者は喀痰中好酸球増加に基づいて二分され、換気不均一性が測定された。呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) および関連するサイトカインを測定した。【結果】 喀痰中好酸球のある喘息患者の100%、および、喀痰中好酸球のない喘息患者の36%で、粘液栓が認められた ($p=0.0006$)。粘液栓は、気管支拡張薬投与前のMRI VDP ($r=0.68$, $p<0.0001$)、および、気管支拡張薬投与後のMRI VDP ($r=0.72$, $p<0.0001$) と相関していた。多変量回帰分析によって、粘液および好酸球の両方が気管支拡張薬投与後のMRI VDPの予測に寄与していることが判明した ($R^2=0.75$, $p<0.0001$)。粘液スコア高値の喘息患者では、FeNO値 ($p=0.03$) およびIL-4値 ($p=0.02$) の上昇が認められた。粘液栓はFeNOと相関していた ($r=0.63$, $p=0.005$)。【結論】 気道の好酸球および粘液は、ともに重症喘息患者における換気不均一に寄与する。粘液が主な原因となって気道閉塞を生じている患者では、FeNOレベルの増加で特定できるIL-4/IL-13経路が活性化していることが示された。

治療

Ichikawa T, Panariti A, Audusseau S, et al.

Effect of bronchial thermoplasty on structural changes and inflammatory mediators in the airways of subjects with severe asthma.

Respir Med. 2019 Apr ; 150 : 165-172.

10

【背景】 気管支温熱形成術 (BT) は、重症難治性喘息患者の治療に用いられる新規の治療手技である。気道壁のリモデリングを減少させるため、気管支鏡を通じて気道壁に高周波を照射する。いくつかの臨床試験で、BT後に患者の喘息症状が改善したと報告されている。しかし、BTが、気道の構造や気道における炎症性メディエーターに対して、どのように影響しているかについては、いまだ十分に解明されていない。【方法】 ATSの重症喘息の定義に基づき、14例の重症喘息患者を本試験に登録した。患者は、ベースライン時および初回BTの6週間後に気管支鏡検査時の気管支生検を受けた。気管支生検で得たサンプルは、 α 平滑筋アクチン (α -SMA)、蛋白質遺伝子産物9.5 (PGP9.5) (特異的神経マーカー)、フォン・ウィレブランド因子 (vWF) (血管マーカー)、インターロイキン (IL) -17A、トランスフォーミング増殖因子- β 1 (TGF- β 1) の検出のために抗体にて染色を行った。【結果】 α -SMAおよびPGP9.5の発現は、BT後に有意に減少していた。ベースラインとBT後で、血管数に有意な差はみられなかった。さらに、BTは、気道におけるIL-17AおよびTGF- β 1の産生に影響していなかった。 α -SMAおよびPGP9.5発現量の変化は、肺機能改善とは相関していなかった。【結論および臨床的妥当性】 本試験によって、BTは、重症喘息患者の気道における血管の構造や炎症性メディエーターの産生に影響を与えることなく、気道平滑筋量や気道の神経刺激伝達を減少させることが示唆された。

Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, et al.

Long-Term Azithromycin Reduces Haemophilus influenzae and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Aug 1 ; 200 (3) : 309-317.

11

【背景】 マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンは、成人の持続的症候性喘息患者の増悪を減少させる。しかし、マクロライド系薬剤の多面的作用のために、細菌のコロニー形成の増加、または、抗菌薬耐性菌の増殖のような意図しない微生物的な問題が起こることがあり、アジスロマイシン維持療法の長期安全性には疑問がある。【目的】 気道細菌叢、病原菌量、および、抗菌薬耐性遺伝子の発現に対するアジスロマイシンの影響を評価した。【方法】 16S rRNAシーケンシングおよび定量PCR (qPCR) を用いて、AMAZES試験 (持続性コントロール不良成人喘息患者を対象とした、アジスロマイシン500mg週3回経口投与の48週、二重盲検プラセボ対照試験) 登録患者の喀痰中微生物に対するアジスロマイシンの影響を評価した。抗菌薬耐性の評価のため、統合プラットフォーム解析シーケンシング、qPCR、分離全ゲノムシーケンシングを行った。【主な結果】 61例 (プラセボ群 34例、アジスロマイシン群 27例) より、ペア喀痰サンプルを得た。アジスロマイシンは、全体の細菌数には影響していなかった ($p=0.37$)、Faithの微生物多様性 ($p=0.026$)、および、*Haemophilus influenzae*の菌数 ($p<0.001$) を有意に減少させた。アジスロマイシンは、*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Moraxella catarrhalis*の菌数に、有意な影響を与えなかった。検出された89の抗菌薬耐性遺伝子のうち、マクロライド耐性遺伝子 [erm (B)、erm (F)、msr (E)、mef (A)、mel]、および、テトラサイクリン耐性遺伝子 [tet (M)、tet (W)] が有意に増加していた。【結論】 持続性コントロール不良喘息患者において、アジスロマイシンの追加投与は、全体微生物数または病原菌数を変化させることなく、気道の*H. influenzae*菌数を減少させた。これまでの研究結果と同様に、マクロライド耐性は増加していた。これらの結果により、持続性コントロール不良喘息患者に対する長期治療として、非抗菌マクロライドの効果を評価する研究の必要が示された。