

Asthma Selected Papers

2023.7~8

論文選定方法

発行時期 : 2023年7~8月の約1ヵ月間([Online ahead of print] も対象としたため、実際には2023年9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、Immunology

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、Respir Res

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、J Allergy Clin Immunol Pract

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(大崎市民病院アカデミックセンター監理官)

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)

本資料は、医療関係者からの求めに応じて提供する資料であり、特定の薬剤について紹介するものではありません。
掲載されている薬剤の使用にあたっては各薬剤の添付文書を参照してください。

基礎編

● 病態

Vaghasiya J, Dalvand A, Sikarwar A, et al.

Oxidized Phosphatidylcholines Trigger TRPA1 and Ryanodine Receptor Dependent Airway Smooth Muscle Contraction.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2023 ; 69 (6) : 649-665.

1

喘息の病態生理学的特性には、細胞膜および細胞外のリン脂質を修飾する酸化ストレスが含まれる。アレルギーに曝露されたヒトの肺洗浄液中の酸化ホスファチジルコリン (OxPC) は気道過敏性と相関し、マウスの薄切肺スライス標本 (TCLS) でみられる気管支狭窄を引き起こす。OxPCは多くのシグナル伝達経路を活性化させるが、これらの反応の機序は不明である。われわれは、OxPCが遊離Ca²⁺の細胞内流入を刺激して気道平滑筋の収縮を引き起こすという仮説を立て、Fura-2を負荷した培養ヒト気道平滑筋 (HASM) 細胞を用いてCa²⁺の細胞内流入を評価した。酸化1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (OxPAPC) は、20kDaミオシン軽鎖のリン酸化を約3倍増加させた。これに伴って細胞質内Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺] i) が速やかにピーク (143nM) に達し、[Ca²⁺] iの緩徐な振動を含むプラトーが持続した。Ca²⁺フリー緩衝液およびTRPA1阻害によって [Ca²⁺] iの持続的な上昇が消失した。一方、OxPAPCにより誘発された [Ca²⁺] iのピークは、Ca²⁺フリー緩衝液、

TRPA1阻害およびIP3受容体阻害の影響を受けなかった。 $[Ca^{2+}]_i$ のピークは、筋小胞体からのリアノジン受容体 (RyR) Ca^{2+} 遊離を薬理的に阻害することによって減少した。OxPAPCによって誘発される細胞質内 Ca^{2+} 流入を阻害するには、上流のRyR活性化因子cADPRを8-Br-cADPRで阻害することで十分であった。OxPAPCはTCLSにおいて約15%の気管支狭窄を引き起こしたが、これはTRPA1またはRyRのいずれかを薬理的に阻害することで抑制することができ、この薬理的阻害によって培養HASMにおけるOxPCによるミオシン軽鎖リン酸化も同様に阻害された。以上から、OxPCは、TRPA1およびRyRを介した気道平滑筋の細胞内外の Ca^{2+} の動員を引き起こすことで気道狭窄に関与することが示された。今回のデータから、アレルギー負荷や喘息患者の気道におけるOxPCが気道過敏性に関与している可能性があると推察された。

Badrani JH, Cavagnero K, Eastman JJ, et al.

Lower serum 15-HETE level predicts nasal ILC2 accumulation during COX-1 inhibition in AERD.

J Allergy Clin Immunol. 2023 ; 152 (5) : 1330-1335.

2 【背景】アスピリン喘息 (AERD) では、システインルイコトリエンとプロスタグランジン (PG) D_2 が高値を示し、 PGE_2 が低値を示す。また、15-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (15-HETE) 濃度はアスピリン脱感作療法の治療成績の予測因子となる可能性がある。AERDでは、COX-1阻害を行うと鼻腔へ2型自然リンパ球 (ILC2) が集積することが証明されているが、組織内のILC2集積、反応症状の重症度、新規の脂質バイオマーカーとの関連性は不明である。【目的】AERD患者を対象に、新規の脂質メディエーターがCOX-1阻害薬投与時の鼻腔へのILC2集積および症状スコアの予測因子となりうるかを検討した。【方法】ベースライン時およびCOX-1阻害薬の反応時にAERD患者から血液検体と鼻腔擦過検体を採取して、フローサイトメトリーで鼻腔内のILC2を同定し、血清を用いてリビドミクス解析を行った。【結果】アスピリン脱感作療法を受けているAERD患者8例を対象とした。検討した161種類のエイコサノイドのうち、42種類の血清メディエーターが検出された。15-HETEのベースライン濃度は、気道のILC2数の変化と負の相関を示した ($r=-0.6667$, $p=0.0428$)。ドコサヘキサエン酸のエポキシゲナーゼ代謝物19,20-dihydroxy-4Z,7Z,10Z,13Z,16Z-docosapentaenoic acid (19,20-diHDPA) は、気道のILC2 ($r=0.7143$, $p=0.0305$) および臨床症状スコア ($r=0.5000$, $p=0.0081$) の両方の変化と正の相関を示した。【結論】COX-1阻害薬を投与されているAERD患者において、15-HETEのベースライン値が低いほど、気道のILC2の集積が増加することが予測された。さらに、チトクロームP経路の代謝物19,20-diHDPAの増加は、症状の増加および鼻腔のILC2の集積と関連した。今後の研究でこれらのメディエーターがILC2を制御する仕組みがわかれば、AERDの発症機序への理解が深まる可能性がある。

Alhamdan F, Greulich T, Daviaud C, et al.

Identification of extracellular vesicle microRNA signatures specifically linked to inflammatory and metabolic mechanisms in obesity-associated low type-2 asthma.

Allergy. 2023 ; 78 (11) : 2944-2958.

3 【背景・目的】血漿中の細胞外小胞 (EV) は、健康状態や疾患状態に関する分子情報を得るための重要な情報源である。EVとその内包物は、さまざまな細胞由来であることから、疾患フェノタイプの背景にある特定の病態メカニズムを予測できる可能性がある。本研究では、EVのmiRNAシグネチャーを利用して、肥満を合併したlow type-2喘息の基礎にある分子機序を解明する新たな知見を得ることを目的とした。【方法】肥満のlow type-2喘息患者 (OA群) と非肥満のlow type-2喘息患者 (NOA群) を喘息コホートから抽出し、健康被験者を対照群とした。血漿EVを単離し、その特性をナノ粒子トラッキング解析で明らかにした。EVに関連する低分子RNAを抽出して塩基配列を決定し、バイオインフォマティクス解析を行った。【結果】EVのmiRNA発現プロファイルに基づき、主成分分析により3つの研究群を明確に区別することができた。発現変動miRNAの候補標的遺伝子の統合パスウェイ解析により、炎症性サイトカイン (例: インターロイキン-6、TGF- β 、インターフェロン) および代謝因子 (例: インスリン、レプチン) のシグナル伝達経路がOAと特異的に関連していることが明らかになった。miR-17-92およびmiR-106a-363クラスターはOA群のみで有意に濃縮されていた。これらのmiRNAクラスターは、いくつかの重要な臨床検査パラメーター (例: C反応性蛋白) および呼吸機能パラメーターと明確な二変量相関を示した。血漿EV miRNAシグネチャーは、血液由来の $CD4^+$ T細胞トランスクリプトームのデータと酷似していたが、特異的に影響を受ける生物学的経路の同定において非常に高い感度を示した。【結論】特定された血漿EV miRNAシグネチャーおよび特にmiR-17-92とmiR-106a-363クラスターから、肥満を合併したlow type-2喘息のフェノタイプの特定のメカニズムを明らかにすることができ、これが層別化された治療法開発の基礎になると考えられた。

Ahn S, Maarsingh H, Walker JK, et al.

Allosteric modulator potentiates β_2 AR agonist-promoted bronchoprotection in asthma models.

J Clin Invest. 2023 ; 133 (18) : e167337.

4

喘息は、発作性の気道狭窄を伴う慢性炎症性疾患である。 β_2 アドレナリン受容体 (β_2 AR) 作動薬 (β_2 作動薬) の吸入は、有効性に限界はあるものの、喘息患者における気管支拡張を促進する。 β_2 作動薬はいずれも、内因性エピネフリンと同一部位に結合する古典的なオルソステリックリガンドである。われわれは最近、オルソステリック部位の外側で結合してオルソステリックリガンドの機能を調節する β_2 AR選択的なポジティブアロステリックモジュレーター (PAM) として「化合物6」を単離した。G蛋白質共役型受容体のアロステリックリガンドの治療薬としての可能性が明らかになりつつあることから、われわれは、 β_2 ARが介在する気管支保護作用に対する化合物6の影響を検討した。その結果、ヒト β_2 ARを用いて得られた所見と一致して、化合物6は、 β_2 作動薬のモルモット β_2 ARへの結合と β_2 ARの下流シグナル伝達をアロステリックに増強した。一方で、化合物6のアロステリック結合部位に重要なアミノ酸が存在しないマウス β_2 ARに対しては同様の効果はなかった。重要な点として、化合物6はモルモット肺スライス標本でメタコリン誘発気管支収縮に対して β_2 作動薬による気管支保護作用を増強したが、結合試験と同様、マウスでは同様の効果はなかった。さらに化合物6は、アレルギー性喘息のモルモットモデルから得た肺スライス標本で、アレルギー誘発気道収縮に対する β_2 作動薬による気管支保護作用を強力に増強した。化合物6は、ヒト肺スライス標本でも同様にメタコリン誘発気管支収縮に対する β_2 作動薬による気管支保護作用を増強した。以上から、喘息や他の閉塞性呼吸器疾患に伴う気道狭窄に対して、 β_2 AR選択的なPAMの治療薬としての可能性が示唆された。

臨床編

疫学

Kim M, Brustad N, Ali M, et al.

Maternal vitamin D-related metabolome and offspring risk of asthma outcomes.

J Allergy Clin Immunol. 2023 ; 152 (6) : 1646-1657. e11.

5

【背景】妊娠期のビタミンD欠乏症は出生児の呼吸器疾患発症との関連が指摘されているが、この関連の根底にあるメカニズムは明らかになっていない。【目的】妊娠期のビタミンD曝露と小児喘息のフェノタイプとの関連を、母体血のメタボロミクス・プロファイリングによって検討した。【方法】Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood₂₀₁₀ (COPSAC₂₀₁₀)の母子コホートの女性672例の産後1週時点と、Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART)の母子コホートの女性779例の妊娠32～38週時点で、液体クロマトグラフィー質量分析法によってノンターゲット (untargeted) 血液代謝プロファイルを取得した。COPSAC₂₀₁₀では、多変量モデルおよびパスウェイエンリッチメント解析により、妊娠期の血中ビタミンD濃度と関連する代謝物および経路を特定し、小児期早期の喘息フェノタイプ発症との関連性を検討した。得られた結果をVDAARTおよび細胞モデルで検証した。【結果】COPSAC₂₀₁₀では、産後1週時点の血中ビタミンD濃度高値は、スフィンゴミエリン経路の有意なエンリッチメントを伴う明確な母体メタボロームの乱れと関連した ($p < 0.01$)。産後1週時点のこのビタミンD関連の母体の代謝プロファイルは、46種類の代謝物を含み、0～3歳時の反復性喘鳴のリスク低下 (HR 0.92, 95%CI 0.86-0.98, $p = 0.01$) および喘鳴増悪のリスク低下 (HR 0.90, 95%CI 0.84-0.97, $p = 0.01$) と関連した。同じ代謝プロファイルは、VDAARTでも0～3歳時の喘息/喘鳴のリスク低下と同様に関連していた (OR 0.92, 95%CI 0.85-0.99, $p = 0.04$)。ヒト気管支上皮細胞を高用量ビタミンD₃で処理したところ、細胞質内のスフィンゴ脂質濃度が上昇した ($p < 0.01$)。【結論】2つの独立した出生コホートを用いた今回の探索的メタボロミクス研究では、妊娠期のビタミンD高用量曝露が出生児の呼吸器に及ぼす有益な効果は、スフィンゴミエリン経路が関与する妊娠中の母体における特定の代謝変化によって特徴付けられることが明らかとなった。

Voraphani N, Stern DA, Ledford JG, et al.

Circulating CC16 and Asthma : A Population-based, Multicohort Study from Early Childhood through Adult life.

Am J Respir Crit Care Med. 2023 ; 208 (7) : 758-769.

6

【背景】クラブ細胞分泌蛋白質 (CC16) は気道に高発現する抗炎症蛋白質であり、CC16の不足は呼吸機能障害と関連しているが、喘息での役割は完全には明らかになっていない。【目的】血中CC16と小児期早期から成人期を通しての活動性喘息の存在との縦断的関連性と、小児期早期のCC16が小児喘息の成人期までの臨床経過の予測因子となりうるかを検討した。【方法】Tucson Children's Respiratory Study (年齢6～36歳、合計被験者数814例、合計観察数3,042例)、Swedish Barn/Children, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiological Survey (年齢8～24歳、合計被験者数2,547例、合計観察数3,438例)、UK Manchester Asthma and Allergy Study (年齢5～18歳、合計被験者数745例、合計観察数1,626例)の3つの住民を対象とした出生コホートを用いて、血中CC16と喘息の関連を評価した。いずれのコホートでも、初回調査時に喘息を有していた小児233例については、ベースライン時にCC16を測定して症状持続との関連も調べた。【結果】共変量で調整後、CC16不足はすべてのコホートで喘息のリスク上昇と関連した (メタ解析によるCC16の1SD低下あたりの調整OR 1.20, 95%CI 1.12-1.28, $p < 0.0001$)。この関連は、頻回の症状を伴う喘息で特に強く (メタ解析による調整相対リスク比1.40, 95%CI 1.24-1.57, $p < 0.0001$)、アトピー型喘息と非アトピー型喘息の両方で確認され、呼吸機能低下とは無関係であった。持続性喘息の既知の予測因子で調整後、CC16の最低三分位群の喘息患児は、残り2つの三分位群の小児と比較して、頻回の症状が成人期まで持続するリスクが約4倍であった (メタ解析による調整OR 3.72, 95%CI 1.78-7.76, $p < 0.0001$)。【結論】血中CC16不足は、小児期から中年期を通して頻回の症状を伴う喘息の存在と関連しており、成人期まで持続する喘息症状の予測因子となることが明らかになった。今回の知見から、CC16が喘息に対して防御的役割を果たす可能性とリスク層別化に使用できる可能性が支持される。

Okada N, Yamamoto Y, Oguma T, et al.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis with atopic, nonatopic, and sans asthma-Factor analysis.

Allergy. 2023 ; 78 (11) : 2933-2943.

7

【背景】アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) は、アトピー型であれ非アトピー型であれ、喘息の有無を問わず発症する。喘息の有無や種類にかかわらず一貫している場合とそれらによって変動する場合がある、ABPAの病態形成に必要な要素について検討した。【方法】2013～2023年に日本で行われたABPAとその関連疾患を対象とした前向きレジストリから、浅野氏の診断基準に適合する非嚢胞性線維症性ABPA症例を抽出した。先行する喘息の種類に基づき、ABPAを喘息等の基礎疾患のないABPA (ABPA sans asthma)、アトピー型喘息合併ABPA、非アトピー型喘息合併ABPAの3群に分類した。探索的および検証的因子分析を実施し、ABPAの臨床特性を左右する要素を特定した。【結果】ABPA患者106例のうち、25例 (24%) がABPA sans asthma、57例 (54%) がアトピー型喘息合併ABPA、24例 (23%) が非アトピー型喘息合併ABPAであった。因子分析の結果、アレルギー、好酸球、真菌の3要素が特定された。アトピー型喘息を有する患者は、アレルギー要素 (総IgE抗体価およびアレルギー特異的IgE抗体価と肺陰影により定義) のスコアが最も高く ($p < 0.001$)、真菌要素 (特異的沈降素/IgGまたはA. fumigatus培養陽性により定義) のスコアが最も低かった。好酸球要素 (末梢血中好酸球数および気管支における粘液栓/高吸収粘液栓の存在を含む) は3群間で一貫していた。【結論】ABPAの好酸球要素は、先行する喘息やアトピー素因の有無に関係なくABPAの主な特徴であることが示された。

Chen T, Shi S, Li X, et al.

Improved ambient air quality is associated with decreased prevalence of childhood asthma and infancy shortly after weaning is a sensitive exposure window.

Allergy. 2023 Jul 17. [Online ahead of print]

8

【背景】都市部の大気質は過去10年間で大きく改善した。小児喘息の有病率がトップクラスに高い上海では有病率が今なお上昇傾向にあるのかどうか、大気質の改善は小児喘息にとって有益かどうか、どの程度の曝露期間が決定的な役割を果たすのかは不明である。【目的・方法】反復横断デザインを用いて、上海の就学前児11,825例を対象に2011年には個々の調査、2019年には併合調査を行い、生後早期の粒子曝露と喘鳴/喘息との関連を解析した。【結果】2019年は2011年よりも医師の診断による喘息 (DDA) (6.6% vs. 10.5%, $p < 0.001$) および喘鳴 (10.5% vs. 23.2%, $p < 0.001$) の有病率が有意に低かった。微粒子状物質 (PM_{2.5})、粗大粒子 (PM_{2.5-10})、吸引力性粒子 (PM₁₀) への曝露は、2019年には子宮内でそれぞれ6.3%、35.4%、44.7%減少し、乳幼児でそれぞれ24.3%、20.2%、31.8%減少した。マルチレベル対数二項回帰分析の結果、子宮内曝露で調整後、乳幼児期の曝露は喘鳴/DDAと独立して関連することが示された。PM_{2.5}、PM_{2.5-10}、PM₁₀の乳幼児期曝露の四分位範囲増加あたりのDDAのオッズ比は、それぞれ1.39 (95%CI 1.24-1.56)、1.51 (95%CI 1.15-1.98)、1.53 (95%CI 1.27-1.85) であった。分布ラグ非線形モデルにより、sensitive exposure window (SEW) は生後5.5～11ヵ月であることが示された。層別解析で、SEWは離乳時または離乳直後であることが示されたが、これは完全母乳期間が6ヵ月未満の場合のみであった。【結論】大気中のPMの改善は小児喘息の有病率低下に資することが示された。本研究は、離乳時または離乳直後のPMのSEWと小児喘息の関連を示した初の報告である。

Schiffers C, Faner R, Ofenheimer A, et al.

Supranormal lung function : Prevalence, associated factors and clinical manifestations across the lifespan.

Respirology. 2023 ; 28 (10) : 942-953.

9

【背景・目的】一般集団において呼吸機能は生涯にわたってさまざまな軌跡をたどり、健康アウトカムの改善や悪化と関連する場合があることはよく知られている。しかし、一般集団において一生涯を通じてのさまざまな年齢範囲でFEV₁またはFVCが基準値を上回る人 (基準値上限 [ULN] を上回る人) の割合、臨床特性、危険因子は十分にはわかっていない。【方法】この疑問に答えるため、6～82歳の参加者を対象とするオーストラリアの一般集団コホートであるLEAD (Lung, hEart, sociAl and boDy) 研究をもとに、FEV₁およびFVC値が基準値を上回る割合を調べた。【結果】①気管支拡張薬投与前のFEV₁およびFVCが基準値を上回る割合はそれぞれ3.4%および3.1%で、これらの数値は60歳超の参加者を除くさまざまな年齢範囲で比較的安定しており、60歳超の参加者では上昇した (それぞれ5.0%および4.2%)。基準値を上回る参加者の約50%ではFEV₁とFVCがどちらも高値を示した。②スパイロメトリー測定値が基準値を上回る場合は、常に生涯を通して静的肺気量が大きく、特異的気道抵抗が低く、

呼吸機能全体が良好であることが示された。③多変量回帰分析の結果、女性であること、筋肉量（除脂肪量指数）が多いこと、糖尿病の程度が低いこと、呼吸器症状が少ないことがFEV₁およびFVCが基準値を上回ることと一貫して関連することが明らかになった。【結論】一般集団の約3%ではさまざまな年齢範囲でFEV₁またはFVCが基準値を上回っており、健康状態良好のマーカールと関連することが示された。