

Asthma Selected Papers

2023.12~2024.1

論文選定方法

発行時期 : 2023年12~2024年1月の約1ヵ月間([Online ahead of print]も対象としたため、実際には2024年2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

Sage SE, Leeb T, Jagannathan V, Gerber V.

Single-cell profiling of bronchoalveolar cells reveals a Th17 signature in neutrophilic severe equine asthma.

Immunology. 2024 ; 171 (4) : 549-565.

1

馬の重症喘息(SEA)は、慢性気道炎症を特徴とする複雑な呼吸器疾患である。SEAの臨床特性と病理学的特性はヒトの好中球性喘息と共通点が多いため、SEAはヒトの好中球性喘息を研究する際のモデルとして有用であるが、SEAを引き起こす免疫機構はいまだ解明されていない。SEAには主にTh2反応が関与するとされているが、Th1反応、Th17反応、またはその両方を媒介した反応の関連も報告されている。本研究では、SEA発症の免疫機構を明らかにするため、温血種の馬11頭(対照馬5頭、SEA馬6頭)の凍結保存気管支肺胞細胞を用いて、単一細胞mRNAシーケンシング(scRNA-seq)を実施した。その結果、B細胞、T細胞、単球-マクロファージ、樹状細胞、好中球、マスト細胞という6種類の主要な細胞タイプを特定した。いずれの細胞タイプも、これまでに特定されている細胞サブタイプと新規の細胞サブタイプの間で顕著な不均一性を示した。特に、単球とリンパ球の複合体と顕著なTh17のシグネチャーがSEAで検出され、中間単球におけるCXCL13の発現増強を伴った。喘息馬では、

B細胞集団の増殖、T細胞集団のTh17分極化、T細胞機能に関連する遺伝子の調節異常が認められた。好中球では、遊走能と好中球細胞外トラップ形成能が亢進していた。これらの所見は、好中球性SEAでTh17免疫応答が優位であり、これは単球およびT細胞遺伝子の調節異常によることを示す有力な証拠である。scRNA-seqで特定された調節異常を伴う遺伝子は、SEAのバイオマーカーや治療標的となる可能性があり、ヒトの好中球性喘息を理解するための手がかりとなる。

Tamari M, Del Bel KL, Ver Heul AM, et al.

Sensory neurons promote immune homeostasis in the lung.

Cell. 2024 ; 187 (1) : 44-61. e17.

2

サイトカインは、downstreamのヤヌスキナーゼ (JAK) を利用して慢性炎症性疾患を誘発する。JAK1依存性2型サイトカインはアレルギー性炎症を引き起こし、JAK1機能獲得型 (gain-of-function : GoF) 変異を有する患者はアトピー性皮膚炎 (AD) や気管支喘息を発症する。組織特異的な機能を探索するため、ヒトのJAK1 GoF変異 (JAK1^{GoF}) をマウスに挿入したところ、AD様皮膚疾患を自然発症したが、JAK1^{GoF}の発現が間質に限定された場合、肺の炎症に対する想定外の抵抗性が認められた。われわれは、迷走神経感覚ニューロンのJAK1が気道炎症の抑制に果たす未知の役割を明らかにした。さらに、Calcib/CGRP β の発現は迷走神経のJAK1に依存性を示し、CGRP β が2型自然リンパ球の動きとアレルギー性気道炎症を抑制していた。本研究の結果は、感覚ニューロンにおけるJAK1の動きは、進化的に一定に保たれているが、組織によって異なることを明らかにするものである。この生物学的知見から、JAK阻害剤の治療効果を組織特異的に最適化することで、将来の精密医療をより向上させる可能性があることが示唆された。

Coenen I, de Jong E, Jones AC, et al.

Impaired interferon response in plasmacytoid dendritic cells from children with persistent wheeze.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (4) : 1083-1094.

3

【背景】インターフェロン (IFN) 応答の低下とアレルギー感作は、幼児のウイルス性喘鳴・喘息の発症に寄与している可能性がある。形質細胞様樹状細胞 (pDC) は、抗ウイルス免疫において重要なI型IFN産生細胞として大きな役割を果たしており、さらにI型IFNの産生を負に調節する高親和性IgE受容体も発現しているが、pDCの抗ウイルス機能が幼児の反復性喘鳴と関連するかどうかは十分に解明されていない。【目的】本研究では、喘鳴を有する表現型であることを長期的に同定された小児を対象に、血中pDCの表現型と機能を評価した。【方法】急性の喘鳴のために救急外来を受診した小児38例と対照19例から得た末梢血単核細胞 (PBMC) に対して、マルチパラメーターフローサイトメトリーを実施した。同じ被験者から単離したpDCのRNAシーケンシングも実施した。各被験者について、西オーストラリアの公立病院データベースを用いて、長期的な増悪の表現型を決定した。【結果】喘鳴の表現型が持続する幼児では、血中pDCが著しく減少していることが明らかになった。同じ被験者でpDCのFc ϵ RI発現増加も認められた。トランスクリプトーム解析の結果、これらの被験者のpDCは非再発性喘鳴の表現型を呈する小児でみられるような強力な全身性の抗ウイルス応答を増加させなかった。【結論】長期的に持続する増悪の表現型を有する幼児では、血中pDCの表現型と機能が変化することが示唆された。喘鳴の急性増悪時には、高親和性IgE受容体の発現が亢進し、主要なIFN産生細胞としてのpDCの動きは低下すると考えられた。

臨床編

疫学

Çolak Y, Afzal S, Marott JL, et al.

Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population.

Thorax. 2024 ; 79 (4) : 349-358.

4

【背景】2型炎症が気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の肺機能低下の進行と関係しているかどうかは不明である。本研究では、一般集団を対象に、血中好酸球（BE）増加と呼気一酸化窒素（FeNO）上昇によって表される2型炎症が肺機能低下の進行と関係しているという仮説を検証した。【方法】Copenhagen General Population Studyに参加し、フォローアップ検査でBE（15,605名）およびFeNO（2,583名）を測定された成人を対象として、過去10年間のFEV₁の低下を評価した。気管支拡張薬投与前後の肺機能、喫煙歴、フォローアップ検査時の喘息の有無に基づき、参加者を気道疾患なし群、完全可逆性の喘息（AR）群、持続性閉塞を伴う喘息（APO）群、COPD群、分類不能の気流制限（NAL）群のいずれかに分類した。【結果】FEV₁の年間低下量は、BEが100cells/ μ L増加するごとに1.0mL/年（95%CI 0.6-1.4、 $p<0.0001$ ）、FeNOが10ppb上昇するごとに3.2mL/年（95%CI 2.0-4.5、 $p<0.0001$ ）増加した。調整後のFEV₁の年間低下量は、BEが300cells/ μ L未満かつFeNOが20ppb未満の参加者では18mL/年（95%CI 17-20）、BEが300cells/ μ L以上またはFeNOが20ppb以上の参加者では22mL/年（95%CI 19-25）、BEが300cells/ μ L以上かつFeNOが20ppb以上の参加者では27mL/年（95%CI 21-33）であった（傾向検定 $p<0.0001$ ）。同様にAR群のFEV₁低下量はそれぞれ24mL/年（95%CI 19-29）、33mL/年（95%CI 25-40）、44mL/年（95%CI 31-56）（傾向検定 $p=0.002$ ）、APO群では26mL/年（95%CI 14-37）、36mL/年（95%CI 12-60）、56mL/年（95%CI 24-89）（傾向検定 $p=0.07$ ）、COPD群では32mL/年（95%CI 27-36）、31mL/年（95%CI 24-38）、44mL/年（95%CI 24-65）（傾向検定 $p=0.46$ ）、NAL群では27mL/年（95%CI 21-33）、35mL/年（95%CI 26-45）、37mL/年（95%CI 25-49）（傾向検定 $p=0.10$ ）であった。【結論】一般集団に含まれる慢性気道疾患患者において、BE増加とFeNO上昇によって示される2型炎症はFEV₁低下の進行と関連があり、この関連は喘息様表現型で特に顕著であった。

Nopsopon T, Barrett NA, Phipatanakul W, et al.

Lung function trajectories in a cohort of patients with moderate-to-severe asthma on mepolizumab, omalizumab, or dupilumab.

Allergy. 2024 Jan 2. [Online ahead of print]

5

【背景】肺機能は死亡の独立した予測因子である。本研究では、生物学的製剤治療を受けている気管支喘息患者のコホートを対象に、肺機能の経時的推移を評価した。【方法】マサチューセッツ州ボストンの大規模な医療システムから、それまでモノクローナル抗体の投与歴がなく、2010～2022年にオマリズマブ、メポリズマブ、デュピルマブのいずれかの投与が開始された中等症～重症喘息の成人患者229例を特定した。一般化加法混合モデルを用いて、生物学的製剤の投与開始から156週間の肺機能の経時的推移を推定した。FEV₁の改善または年間低下率が0.5%以下の場合を治療反応性ありと定義した。Kaplan-Meier推定量を用いて、治療反応性あり例においてFEV₁のさらなる改善がみられなくなるまでの期間を評価した。すべてのモデルを、年齢、性別、BMI、喫煙状況、ベースラインの増悪率・血中好酸球数で調整した。【結果】メポリズマブ投与患者は88例、オマリズマブ投与患者は76例、デュピルマブ投与患者は65例であった。ベースラインの好酸球数は、メポリズマブ群が最も高く（405cells/ μ L）、オマリズマブ群が最も低かった（250cells/ μ L）。メポリズマブ群ではFEV₁（+20mL/年）とFVC（+43mL/年）がどちらも改善した。オマリズマブ群では、1年目の初めに改善したが、その後は低下し、全期間で見るとFEV₁低下量は-44mL/年、FVC低下量は-32mL/年となった。デュピルマブ群では、FEV₁（+61mL/年）とFVC（+74mL/年）がどちらも全期間で改善した。治療反応性あり例の割合はメポリズマブ群が50%、オマリズマブ群が58%、デュピルマブ群が72%であった。治療反応性あり例でFEV₁のさらなる改善がみられなくなるまでの期間（中央値）は、オマリズマブ群が24週間、メポリズマブ群が48週間、デュピルマブ群が57週間であった。【結論】今回の臨床コホートでは、メポリズマブ、オマリズマブ、デュピルマブはFEV₁とFVCに対して有益な効果を示したが、それぞれの薬剤群における治療開始後のFEV₁とFVCの経時的推移は明確に異なっていた。

Leal Rodríguez C, Shah SA, Rasmussen MA, et al.

The infant gut virome is associated with preschool asthma risk independently of bacteria.

Nat Med. 2024 ; 30 (1) : 138-148.

6

腸内のバクテリオファージ（ファージとも呼ばれる）群は細菌叢の構造や機能に大きく影響するが、その役割や生後早期の健康状態および疾患との関連はいまだ不明である。本研究では、出生時から詳細に表現型が決定され、経時的に気管支喘息の診断が評価されているCopenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood₂₀₁₀（COPSAC₂₀₁₀）母子コホートに登録された1歳児647の腸内ウイルス叢（virome）を解析した。腸内の特定のテンプレートファージ分類群が気管支喘息の発症時期が遅くなることと関連することが明らかになった。特に、結合した多量の19種類のカウドウイルス科がこの関連に有意に寄与することが明らかになった。気管支喘息関連のウイルス叢とバクテリオームのシグネチャーを組み合わせると、喘息リスクに相加的な影響を及ぼし、ウイルス叢と気管支喘息の間に独立した関連があることが示唆された。さらに、ウイルス叢関連の喘息リスクは宿主のTLR9rs187084遺伝子バリエーションによって調節されたことから、ファージと宿主免疫系との直接的な相互作用が示唆された。今後の研究で、細菌および宿主の遺伝的性質と同時に、ファージが気管支喘息の前臨床バイオマーカーとして使用可能かどうかが明らかになると思われる。

Yao X, Kaler M, Qu X, et al.

Asthmatic patients with high serum amyloid A have proinflammatory HDL : Implications for augmented systemic and airway inflammation.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (4) : 1010-1024. e14.

7

【背景】血清アミロイドA（SAA）は、血中で高比重リポ蛋白（HDL）と結合することが知られている。気管支喘息患者は血中のSAAが増加しているが、これによって喘息重症度に変化が生じるかどうかは不明である。【目的】本研究では、SAA高値の気管支喘息患者の臨床的特徴を明らかにし、これらの患者でHDLが炎症誘発性を示すかどうかを評価した。【方法】気管支喘息患者と非気管支喘息患者の血清中のSAA値をELISAで測定した。SAA高値の気管支喘息患者から単離したHDLを用いて、ヒト単球を刺激し、BALB/cマウスに静脈内投与した。【結果】SAA $\geq 108.8 \mu\text{g/mL}$ を閾値としたところ、気管支喘息患者の11%（146例）がSAA高値であることが確認された。SAA高値の気管支喘息患者の特徴として、血清C反応性蛋白・IL-6・TNF- α が高値で、高齢であり、肥満と重症喘息を有する割合が高かった。SAA高値の気管支喘息患者から単離したHDL（SAA-high HDL）は、SAA低値の気管支喘息患者から単離されたHDLと比較してSAAの含有量が多く、ホルミルペプチド受容体2/ATP/P2Xプリン受容体7経路を介してヒト単球からのIL-6、IL-1 β 、TNF- α の分泌を誘導した。マウスにSAA-high HDLを静脈内投与すると、全身性炎症が誘導され、アレルギーによる好中球性気道炎症および好細胞化生が増強されたが、正常HDLではこのような作用はみられなかった。【結論】SAA高値の気管支喘息患者は、全身性炎症、高齢、高い肥満率、高い重症喘息有病率を特徴とすることが示された。SAA高値の気管支喘息患者から得たHDLは炎症誘発性を示し、マウスに静脈内投与すると全身性炎症を誘導し、アレルギーによる好中球性気道炎症を増強した。SAA-high HDLによる全身性炎症は、気管支喘息の疾患重症度を高める可能性があることが示唆された。

診断

Gibson PG, Urroz Guerrero PD, Poon C, et al.

Ventilation Heterogeneity Is a Treatable Trait in Severe Asthma.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 ; 12 (4) : 929-935. e4.

8

【背景】換気不均一性（VH）は気管支喘息の特徴の1つであり、末梢気道病変を示している。核医学画像法でVHを評価することで、臨床診断の一助となり、病因の理解が深まる可能性がある。【目的】本研究では、肺換気/血流単一光子放射型断層撮影法（V/P SPECT）を用いて重症好酸球性喘息（SEA）患者のVHを評価し、SEA患者の換気障害に対する生物学的製剤治療の効果を調べる際の客観的検査としての利用可能性を評価した。【方法】18歳以上の成人重症喘息患者を対象とする横断的観察研究を行い、参加者に臨床評価とテクネガスを換気剤として用いたV/P SPECT CTを実施した。生物学的製剤投与を開始したSEA患者を対象として治療前後の比較研究のため、測定を繰り返し実施した。【結果】重症喘息患者62例を組み入れ、このうちSEA患者38例を治療前後の比較研究の対象とした。VHは、肺機能障害などの臨床評価項目と関連し、重症喘息群ではモノクローナル抗体投与後に有意に改善した。VHの変化は、気管支拡張薬投与後の%FEV₁（ $r = -0.503$, $p = 0.001$ ）およびFEV₁/FVC（ $r = -0.415$, $p = 0.01$ ）の変化と相関していた。【結論】VHは臨床的に重要で、測定可能かつ治療可能であり、重症喘息における治療可能な特徴であると考えられた。

Leung C, Tang M, Huang BK, et al.

A Novel Air Trapping Segment Score Identifies Opposing Effects of Obesity and Eosinophilia on Air Trapping in Asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2023 Dec 19. [Online ahead of print]

9

【背景】肺のCTにおける密度閾値は、肺全体の空気とえこみ現象 (air trapping : AT) を定量することができるが、特定の気管支肺区域のATを知る手がかりにはならない。【目的】本研究では、気管支喘息でみられるATの区域別の指標を適用し、気管支喘息におけるATの臨床的決定因子を調べた。【方法】気管支喘息患者199例の肺CT画像における19の気管支肺区域のそれぞれについて、肺野の15%以上で呼気時の肺のX線吸収値が-856 Hounsfield unit未満の場合にATが存在すると定義した。結果として得られるATの区域スコア (0~19) を患者アウトカムと関連付けた。【結果】ATは肺区域によって異なり、患者レベルおよび肺区域レベルで3年間以上持続する傾向を示した。ATが広範囲 (10区域超) に及ぶ患者では喘息重症度が高かった ($p < 0.05$)。BMIが30を超える患者のAT区域スコアの平均値 ($\pm$ SD) はBMIが30未満の患者よりも低く (3.5 ± 4.6 vs. 5.5 ± 6.3 , $p = 0.008$)、肥満患者で下葉区域にATが認められる頻度は上葉および中葉区域よりも低かった (35% vs. 46%, $p = 0.001$)。喀痰中好酸球が2%超の患者のAT区域スコアは、喀痰中好酸球増加のない患者よりも高かった (7.0 ± 6.1 vs. 3.3 ± 4.9 , $p < 0.0001$)。ATが認められる肺区域は、ATが認められない肺区域よりも気道粘液栓の発生頻度が高かった (48.0% vs. 18.0%, $p \leq 0.0001$)。【結論】気管支喘息患者では、気道好酸球増加および気道粘液栓のみられる患者でATの程度が高いのに対し、肥満患者では下葉区域が影響を免れているためにATの程度が低いことが示された。