

Asthma Selected Papers

2024.1~2

論文選定方法

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

Legrand C, Vanneste D, Hego A, et al.

Lung Interstitial Macrophages Can Present Soluble Antigens and Induce Foxp3+ Regulatory T Cells.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2024 Feb 8. [Online ahead of print]

1

肺マクロファージは、高度な監視・防御システムを構成しており、組織の恒常性維持と宿主防御に寄与し、肺粘膜が曝露する無数の刺激や抗原に対して宿主が対処できるようにするための役割を果たしている。肺マクロファージとは対照的に、肺間質マクロファージ(IM)は、抗原提示細胞の特徴である主要組織適合性複合体クラスII(MHC-II)の発現量が高い。本研究では、樹状細胞(DC)のように肺IMがMHC-II拘束性に可溶性抗原を提示する機構を備えていることを明らかにした。ex vivoオボアルブミン(OVA)特異的T細胞増殖アッセイの結果、OVAでパルスしたIMは、MHC-II、インターロイキン(IL)-10、Tgfβ依存的な機構によって、OVA特異的CD4陽性T細胞増殖とFoxp3発現を引き起こすことが示された。さらにIMは、OVA誘発アレルギー性喘息モデルにおいて、in vivoで局所投与された抗原を効率的に捕捉し、流入領域リンパ節に移動せず、CD4陽性T細胞との局所的な相互作用を増強した。以上の結果から、IMはCD4陽性T細胞に抗原を提示し、制御性T細胞を誘導することができ、そ

れによって肺の免疫応答が減弱し、肺の免疫およびT細胞を介した障害に対して機能的な影響を及ぼす可能性があることが示された。

Sakano Y, Sakano K, Hurrell BP, et al.

Blocking CD226 regulates type 2 innate lymphoid cell effector function and alleviates airway hyperreactivity.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (5) : 1406-1422. e6.

2

【背景】2型自然リンパ球 (ILC2) は、2型喘息で中心的な役割を果たしている。CD226は、さまざまな炎症性疾患に関与する共刺激分子である。【目的】本研究では、ヒトおよびマウスILC2内でのCD226の発現と機能を調査し、CD226を標的とした場合のILC2を介した気道過敏性 (AHR) への影響を評価した。【方法】野生型マウスにIL-33を経鼻投与した後、抗CD226抗体またはアイソタイプコントロールを投与した。肺のILC2をソーティングし、RNAシーケンシングおよびフローサイトメトリーによる *ex vivo* 解析を行った。次に、野生型およびRag2^{-/-}マウスを用いて、AHRと肺の炎症に対するCD226の影響を評価した。さらに、ヒトILC2におけるCD226の役割を確認するため、喘息患者および健康対照者の末梢血ILC2を比較した。【結果】活性化ILC2ではCD226の発現が誘導され、サイトカイン分泌およびエフェクター機能が亢進することが明らかになった。機構的には、CD226は細胞内代謝を変化させ、PI3K/AKTおよびMAPKシグナル伝達経路を増強した。IL-33および *Alternaria alternata* 誘発モデルでCD226を阻害すると、ILC2依存的なAHRが改善した。興味深いことに、CD226はヒトILC2で発現して誘導され、CD226を阻害するとサイトカイン産生が減少した。さらに、喘息患者の末梢血ILC2では健康対照者と比較してCD226発現が増強することが示された。【結論】本研究の結果は、CD226がILC2における新規の治療標的分子として、AHRおよびアレルギー性喘息を改善するための有望な手段となる可能性があることを示唆するものである。

Xiao H, Fang LT, Tang AZ, et al.

Mycobacterium vaccae alleviates allergic airway inflammation and airway hyper-responsiveness in asthmatic mice by altering intestinal microbiota.

Immunology. 2024 ; 171 (4) : 595-608.

3

宿主免疫は、腸内細菌叢の組成に影響を及ぼし、ひいては疾患進行にも影響を及ぼしうる。われわれはこれまでに、マイコバクテリウム・バッカエ (*M. vaccae*) ワクチンが、炎症免疫プロセスを制御することによって喘息マウスにおけるアレルギー性炎症を改善する可能性があることを報告した。本研究では、腸内細菌叢の調節を介したアレルギー性喘息に対する *M. vaccae* の抗炎症作用について検討した。オボアルブミン (OVA) 誘発喘息マウスモデルに *M. vaccae* を投与した。16S rDNA遺伝子シーケンシングを行い、BALB/cマウス18匹における腸内細菌叢プロファイルを明らかにした。さらに液体クロマトグラフィー-四重極飛行時間型質量分析法によりメタボロームプロファイリングを行った。OVA誘発アレルギー性喘息マウスにおいて、*M. vaccae* は気道過敏性および炎症性浸潤を軽減した。喘息マウスの細菌叢は破綻しているが、その状態は *M. vaccae* によって改善することができる。さらに、合計24種類の代謝産物をスクリーニングし、グリセリン脂質の一種であるPI (14:1 (9Z)/18:0) の発現量がマクロファージの数と相関することが明らかになった ($r=0.52$, $p=0.039$)。これらの代謝産物は、血清中のケモカイン (マクロファージケモアトラクタント蛋白-1など) の濃度を変化させ、最終的に肺マクロファージのリクルートメントに影響を及ぼす可能性がある。本研究のデータから、*M. vaccae* は腸内細菌叢の不均衡を解消することによって喘息マウスの気道炎症および気道過敏性を改善する可能性があることが示された。このような新たな機構に関する知見が、新規の喘息治療戦略につながると期待される。

臨床編

疫学

Lejeune S, Kaushik A, Parsons ES, et al.

Untargeted metabolomic profiling in children identifies novel pathways in asthma and atopy.

J Allergy Clin Immunol. 2024 ; 153 (2) : 418-434.

4

【背景】喘息やその他のアトピー性疾患は、さまざまなメタボロームの発現や豊富な生物学的経路の特徴により多様な臨床的表現型を示す。【目的】本研究では、アトピーおよび喘息に特有のメタボロームプロファイルを調査した。【方法】米国とフランスの3施設を受診した13歳未満児470例で構成される大規模な小児集団から、非空腹時にベースラインの血漿検体を採取し、解析した。皮膚プリックテストで3mm以上、特異的免疫グロブリン (Ig) Eが0.35 IU/mL以上または総IgEが173 IU/mL以上のいずれか1項目以上に該当する場合をアトピー陽性 (At⁺) と定義した。喘息陽性 (As⁺) は、医師の診断に基づき判定した。このコホートを喘息とアトピーの有無の組み合わせで4群に分け、群間の異なるメタボロームプロファイルを最も適切に評価するために6通りのペアワイズ解析を実施した。【結果】小児470例のうち、At⁻As⁻群は210例、At⁺As⁻群は42例、At⁻As⁺群は74例、At⁺As⁺群は144例であった。超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により、非標的グローバルメタボロームプロファイルを作成した。2つの独立した機械学習分類器を適用し、362種類の代謝産物を判別特性として最終候補に残した。本研究の解析の結果、最も多様なメタボロームプロファイルが認められたのはAt⁺As⁺とAt⁻As⁻の比較であり、次いでAt⁻As⁺とAt⁺As⁻の比較であり、メタボロームの変化と関連する最も判別能力がある疾患が喘息であることが示された。At⁺As⁺のメタボロームプロファイルは、胆汁酸、スフィンゴ脂質およびリン脂質が高値を示し、ポリアミン、トリプトファン、γ-グルタミルの各アミノ酸が低値を示すことが特徴であった。【結論】At⁺As⁺の表現型は、他と明確に異なるメタボロームプロファイルを示し、そのプロファイルからはその背景に宿主と病原体の相互作用および腸内細菌叢の相互作用の調節、T細胞分化におけるエピジェネティック変化、気道上皮の抗酸化特性の低下などの機構が存在することが示唆された。

Nagarajan S, Rosenbaum J, Joks R.

The Relationship Between Allergic Rhinitis, Asthma, and Cardiovascular Disease in the National Health Interview Surveys (NHIS) , 1999-2018.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Feb 8 : S2213-2198 (24) 00154-5. [Online ahead of print]

5

【背景】アトピー性疾患は免疫調節異常および慢性炎症と関連しているが、現行の診療ガイドラインの推奨事項には喘息やアレルギー性鼻炎 (AR) 患者における炎症アウトカムの評価が含まれていない。【目的】本研究では、1999～2018年の米国国民健康調査 (NHIS) のデータを用いて、喘息・AR・心血管疾患 (CVD) の関係を調査した。【方法】NHISに参加した成人603,140名 (人口225,483,286名の代表) を対象とした。曝露は医師の診断による喘息 (生涯罹患/過去1年間) およびAR (過去1年間) とした。アウトカムは、医師の診断による心疾患 [冠動脈疾患 (CHD)、狭心症、心臓発作、非特異的な「心臓の症状」(いずれも生涯罹患)] とした。人口統計学的・社会経済的要因で調整した調査重み付け記述的解析およびロジスティック回帰を実施した。【結果】参加者の11.44%が少なくとも1つの心臓の症状を報告し、20年間の統合データではCHDの有病率 (4.27%) が最も高かった。すべての二変量解析で、喘息とARがCVDの増加と関連した。特に、喘息の生涯罹患はCHDのオッズ上昇 (OR 1.36、95%CI 1.29～1.42) と関連し、過去1年間の喘息発作でより強い影響が認められた (OR 1.66、95%CI 1.55～1.80)。全体で最も強い影響が認められたのは、過去1年間の喘息発作および狭心症のオッズ上昇 (OR 2.42、95%CI 2.24～2.63) を有する参加者であった。ARはCHDのオッズ上昇 (OR 1.25、95%CI 1.18～1.28) と独立して関連していた。【結論】NHISの20年におよぶデータを用いて解析した結果、喘息とARはあらゆる種類のCVDのリスク因子であることが示された。臨床医は、重度/コントロール不良の喘息およびARを有する患者に対しては、CVD、特に狭心症とCHDのスクリーニングを早期に実施することを検討すべきである。このような患者の免疫学的環境を探索し、治療標的を同定するには、今後の研究が必要である。

Brownell J, Lee KE, Chasman D, et al.

Farm animal exposure, respiratory illnesses, and nasal cell gene expression.

J Allergy Clin Immunol. 2024 Feb 2 : S0091-6749 (24) 00122-2. [Online ahead of print]

6

【背景】生後早期に農場曝露すると小児期のアレルギー性疾患や喘息のリスクが低下することが知られているが、農場曝露と呼吸器疾患および粘膜免疫発達がどのように関連するかについての情報は少ない。【目的】われわれは、農場環境で生育された子供はそれ以外の子供に比べて生後2年間の呼吸器疾患の発症率が低いとする仮説を立てた。また、農場曝露や呼吸器疾患と鼻腔細胞の遺伝子発現パターンとの関連の有無も解析した。【方法】対象はWisconsin Infant Study Cohortに参加した農家世帯の子供（156名）と非農家世帯の子供（155名）で、2歳まで追跡した。出生前の農場曝露とその他の環境への曝露は親の報告に基づいた。疾患の頻度と重症度は疾患日誌と定期検診で評価した。さらに、2歳児64名の部分集団を対象に、鼻咽頭細胞の遺伝子発現を農場曝露および呼吸器疾患の既往と比較した。【結果】農家世帯の子供は非農家世帯の子供に比べて呼吸器疾患の発症率が名目上は低く（率比0.82、95%CI 0.69～0.97）、小児が曝露した動物種の数（0種類、1種類、2種類以上）の増加に伴って疾患発症率は段階的に低下したが、多変量モデルではこれらの傾向は非有意であった。農場曝露と呼吸器疾患の既往は、単核細胞および自然免疫・抗菌応答に関する鼻腔細胞の遺伝子シグネチャーと正の相関を示した。【結論】妊娠中および乳児の農場・家畜への曝露は、有意ではないものの呼吸器疾患の減少傾向と関連していた。一部の小児における鼻腔細胞の遺伝子発現状況から、生後早期の農場曝露と呼吸器疾患は粘膜免疫発現の特徴的なパターンと関連することが推察された。

Färdig M, Hoyer A, Almqvist C, et al.

Infant lung function and early skin barrier impairment in the development of asthma at age 3 years.

Allergy. 2024 ; 79 (3) : 667-678.

7

【背景】乳児期の肺機能低下、経表皮水分喪失（TEWL）による皮膚バリア機能障害、湿疹、フィラグリン（FLG）遺伝子変異と幼児期の喘息との関連はほとんど明らかになっていない。【方法】本研究では、これらの関連を明らかにするため、要因デザインのランダム化比較介入試験（PreventADALL試験）を行った。ランダム化した全小児2,394名のうち、3歳時の喘息に関する情報と生後3ヵ月時の肺機能、TEWL、湿疹またはFLG遺伝子変異の少なくとも1つ以上に関する情報がある小児1,337名を評価対象とした。肺機能低下はpeak tidal expiratory flow到達時間と呼吸時間の比（tpTEF/te）が0.25未満の状態と定義し、皮膚バリア障害はTEWLが9.50 g/m²/時間超の高値の状態と定義した。湿疹は臨床的に観察し、DNAの遺伝子型を同定してFLG遺伝子変異の有無を確認した。喘息は、2～3歳時の喘息様症状（気管支閉塞の症状発現が3回以上）と医師に診断による喘息の既往および、または喘息治療薬の使用歴と定義した。ロジスティック回帰モデルで関連を解析し、調整ORと95%CIも示した。【結果】肺機能低下および皮膚バリア障害は喘息全般と関連し、調整OR（95%CI）はそれぞれ5.4（2.1～13.7）および1.6（1.1～2.5）であったが、湿疹およびFLG遺伝子変異はアトピー性皮膚炎またはアレルギー感作のみを有する小児の喘息と関連した。性別で層別化した結果、喘息リスクは肺機能低下を有する男児（調整OR 7.7、95%CI 2.5～23.6）およびFLG遺伝子変異を有する女児（調整OR 3.5、95%CI 1.5～8.2）のみで上昇した。【結論】乳児期の肺機能低下と皮膚バリア機能障害は、3歳時の喘息リスクを上昇させる可能性があることが示された。

● 診断

Högman M, Bowerman C, Chavez L, et al.

ERS technical standard : Global Lung Function Initiative reference values for exhaled nitric oxide fraction (FENO₅₀) .

Eur Respir J. 2024 ; 63 (1) : 2300370.

8

【背景】流量50 mL/sec⁻¹での呼気一酸化窒素（FENO₅₀）濃度高値は、2型ヘルパーT細胞による気道炎症の重要な指標であり、臨床医が喘息の診断およびモニタリングを行うのに役立つ場合がある。本研究では、FENO₅₀のGlobal Lung Function Initiative予測式および基準値上限を導き出すことを目的とした。【方法】FENO₅₀の入手可能な個別データを照合し、コンセンサスに基づく変数および定義を用いて調和させた。調和された「健康」の定義に該当する者から収集されたデータは、generalised additive models of location, scale and shape (GAMLSS) 法を用いて解析した。【結果】15ヵ国34施設の34,782名から得たデータを後ろ向きに照合し、このうち8,022名（11ヵ国19施設）が「健康」の定義に該当した。全体として、身長・年齢・性別はFENO₅₀の参加者間変動の12%しか説明できなかった（R²=0.12）。呼気一酸化窒素（FeNO）測定デバイスはFENO₅₀の予測因子として必要であり、使用デバイスによって健康人の値の範囲と基準値上限が変動した。健康人で認められたFENO₅₀の値の範囲も非常に広く、

その異質性は使用デバイスによってある程度説明することができた。同一デバイスを用いて、より厳密な「健康」の定義に従ってFENO₅₀を測定した一部のデータ（1,027名）を解析した場合でも、施設間の異質性は残った。【結論】異なるプロトコルおよび異なるデバイスを用いて異なる施設から収集されたFENO₅₀のデータは変動が大きく、全年齢に対応した単一の予測式を求めることができなかった。集団での予測式を導き出す前に、FeNO測定デバイスおよび測定項目のさらなる標準化が必要である。

● 治療

Papi A, Castro M, Corren J, et al.

Dupilumab sustains lung function improvements in patients with moderate-to-severe asthma.

Respir Med. 2024 ; 224 : 107535.

9

【背景】 TRAVERSE試験（NCT02134028）は、第III相非盲検延長試験であり、デュピルマブの先行試験を完了した12歳以上の喘息患者を対象に、デュピルマブの安全性と有効性が評価された。本解析では、QUEST試験（先行試験）とTRAVERSE試験での2年間のデュピルマブ投与を完了した2型バイオマーカー高値 [ベースライン好酸球 150 cell/ μ L以上または呼気酸化窒素 (FeNO) 25 ppb以上] の中等症～重症喘息患者を対象に、複数の肺機能パラメーターの変化を評価した。【方法】 解析対象の評価項目は、先行試験ベースライン (PSBL) とTRAVERSE試験の0、2、48、96週目の気管支拡張薬投与前のFEV₁、FVC、FEF_{25-75%}、気管支拡張薬投与前後のFEV₁/FVC、QUEST試験およびTRAVERSE試験の気管支拡張薬投与前後のFEV₁の傾きとした。統計解析は記述解析とした。【結果】 デュピルマブは、QUEST試験において気管支拡張薬投与前のFEV₁、FVC、FEF_{25-75%}を改善し、これらの改善効果はTRAVERSE試験でも続いていた。QUEST試験でプラセボを投与された患者では、TRAVERSE試験でのデュピルマブの投与開始によって肺機能が急速に改善した。TRAVERSE試験の48および96週目の気管支拡張薬投与前のFEV₁のPSBLからの平均変化量（標準偏差）は、デュピルマブ/デュピルマブ群がそれぞれ0.52（0.59）および0.45（0.49）L、プラセボ/デュピルマブ群がそれぞれ0.47（0.42）および0.44（0.45）Lであった。FVCおよびFEF_{25-75%}でも同様の傾向が認められた。デュピルマブはQUEST試験およびTRAVERSE試験でFEV₁の傾きも改善した。【結論】 デュピルマブは、最長3年間にわたりスパイロメトリーによる複数の肺機能測定項目で持続的な改善効果を示した。QUEST試験でプラセボを投与された患者では、TRAVERSE試験でデュピルマブ投与を開始すると肺機能が急速に改善した。