

## Topics 1

## 気管支喘息：病態理解の進歩

横山 彰仁

要旨：好酸球性喘息は Th2 反応に基づき生じると考えられる。この Th2 反応は主として Th2 型 T 細胞によると考えられるが、Th2 細胞が存在しなくても、新たな経路として自然免疫による Th2 反応が生じることが明らかになっている。同じ好酸球性喘息であっても、Th2 細胞によるものはステロイドに反応しやすいが、自然免疫による場合はステロイド抵抗性である。さらに、肥満や Th17 に関連する非好酸球性喘息も存在する。また近年、気道炎症のみならず、気道平滑筋の収縮など機械的なストレスによっても気道のリモデリングが生じることが明らかになっている。したがって、喘息患者に対しては近年の病態理解の進歩と上記の機序に基づく臨床的フェノタイプを考慮しつつ、個別的な治療を行うことが重要である。

キーワード：好酸球性炎症，フェノタイプ，メカニカルストレス，  
リモデリング  
Eosinophilic inflammation, Phenotype,  
Mechanical stress, Remodeling

連絡先：横山 彰仁  
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮  
高知大学医学部血液・呼吸器内科  
(E-mail: ayokoyama@kochi-u.ac.jp)

## はじめに

気管支喘息は、気道過敏性および可逆性の気道閉塞が特徴であり、それらの上流には特異な慢性の気道炎症が存在すると理解されている。この慢性気道炎症は、好酸球、マスト細胞、リンパ球の浸潤と気道上皮の剥離が特徴的であり、「慢性剥離性好酸球気管支炎」と表現され、慢性気管支炎の「慢性化生性好中球性気管支炎」と対比される。現在でもこのような病態の理解に大きな変化はないが、本稿では近年明らかになってきた病態形成機序や、それに基づく表現型（フェノタイプ）など、最近の話題を概説する。

## Th2 細胞を中心とした好酸球性気道炎症

1986年にマウスのヘルパーT細胞クローンにおいて、Th1, Th2という機能的な分離が報告され、その後の新規サイトカインの発見・解析の進歩と相まって、その後数年の間にはT細胞クローンのみならず、生体免疫反応のパターン認識を変えることとなった<sup>1)</sup>。

また当時、気道過敏性が発現しないといわれていたマウスにおいて、喘息モデルの開発がなされ、盛んにモデルが作製されるようになった。この頃は、吸入ステロイド薬（ICS）の効果も広く認知され、気管支喘息は気道の炎症であることが再認識された時期に重なり、このマウスモデルを基盤に好酸球性気道炎症成立機序の解明など、喘息の病態理解は急速に進歩することとなった。

マウスモデルにより、Th2細胞が特徴的に分泌するサイトカインであるIL-5による好酸球増加、またIL-4/IL-13によるIgE産生は喘息の病態においても大きく関与していることが明らかとなった。ヒトの喘息においても、気道に浸潤しているT細胞のサイトカイン発現はIL-13, IL-5, IL-4といったTh2優位であることも明らかとなり、当初の予想どおり、Th2細胞が喘息病態の根幹をなすものとの理解が進んだ。

疫学的には、より清潔な環境においてTh2型の反応がみられやすいことから衛生仮説が唱えられたが、Th1によってTh2反応が拮抗されるのではなく、制御T細胞（Treg）によるgate-keeper的な制御であることも明らかになった。このように、疫学的な研究と同時に、病

態制御の研究も盛んに行われるようになった。

## 新たな Th2 反応のメカニズム

近年、Th2反応がTh2細胞によらずに出現しうることが明らかになっている（図1）<sup>2)</sup>。IL-25（Th17E）、thymic stromal lymphopoietin（TSLP）といった気道上皮由来のサイトカインが、natural helper細胞やNKT細胞からのTh2サイトカイン（IL-4, IL-5, IL-13）を誘導しうる。natural helper細胞とはlineage-negative（ILC2, natural type-2 helper,あるいはnuocytesとも呼ばれる）の新たなTh2サイトカインの産生細胞群であり、現在その重要性は活発に研究されている。

IL-25は構造的にIL-17に類似したものとして、2001年に同定された。IL-25の点鼻投与あるいは気道上皮細胞への過剰発現はTh2反応を促進し、IL-25のノックアウトは喘息モデルの気道過敏性を抑制する。TSLPの過剰発現は気道過敏性を誘導し、ノックアウトはTh2反応を抑制する。また、同様に気道上皮から産生されるIL-33は、肥満細胞、好酸球など多種細胞からTh2サイトカインを誘導する。IL-33の投与はIgE産生や好酸球増多を誘導し、ノックアウトは気道過敏性を抑制する。

ヒトの気管支喘息においてもこれらのサイトカインの重要性が示唆されており、またgenome-wide association study（GWAS）により、IL-33, IL-33レセプター（ST2）、TSLPは主要な罹患遺伝子として同定されている<sup>3)</sup>。

自然免疫（innate immunity）は、病原微生物由来のpathogen-associated molecular patterns（PAMPs）を認識することで刺激されるが、近年、自己自然免疫（auto-innate immunity）といわれる反応が生じることが明らかになっている。すなわち、heat-shock protein（HSP）やhigh-mobility group protein box-1（HMGB1）など内因性のdamage-associated molecular patterns（DAMPs）を認識して起こる免疫反応である。たとえばこの機序により、マクロファージから上記のTSLPやIL-13, IL-17といったサイトカインの放出が生じる（図1）。

## メカニカルストレスとリモデリング（図2）

喘息の症状は、気道過敏性に基づく気道平滑筋の収縮

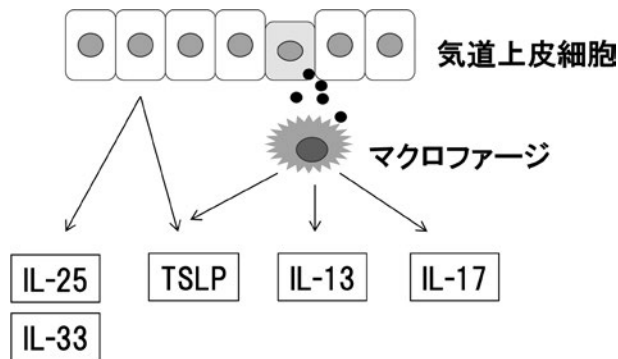


図1 Th2細胞に依存しないinnateなTh2反応. IL-25(Th17E)あるいは thymic stromal lymphopietin (TSLP)は natural helper 細胞やNKT細胞からのTh2サイトカインを誘導する. また, IL-33による肥満細胞, 好酸球など多種細胞の刺激はTh2サイトカインを誘導する. ●: damage-associated molecular patterns (DAMPs).

により起こる. これらの上流には特異な慢性気道炎症がある. 慢性気道炎症は気道リモデリングを引き起こし, 臨床的には非可逆的な気道閉塞をきたすと考えられている. したがって, 発作が生じるのは気道炎症の制御が十分でないためであり, そのような状態が続くとリモデリングをきたすと考えられてきた. 組織学的なリモデリングは, 気道上皮基底膜直下の線維化 [基底膜網状層におけるコラーゲン, プロテオグリカン, 糖蛋白などの細胞外マトリックス (ECM) の沈着による肥厚] や杯細胞の過形成, 平滑筋肥厚, 血管新生, 粘膜下腺の過形成などである. 上皮細胞や炎症性細胞からの刺激が線維芽細胞, 筋線維芽細胞からECM産生を促進すると考えられている.

しかし, 近年平滑筋収縮のみによっても気道リモデリングが生じることが示唆されている (図2). 抗原の吸入は気管支平滑筋の攣縮 (気道狭窄) と同時に炎症の増悪をきたすが, 一方で, メサコリン (methacholine) は非特異的な気管支攣縮を起こし気道狭窄をきたすものの炎症の増悪は生じない. しかし, メサコリンによっても気道リモデリングは引き起こされることが明らかにさ

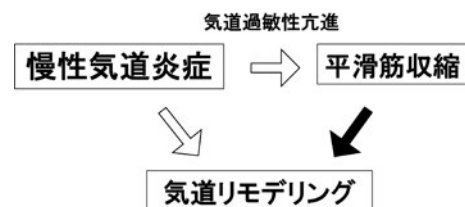


図2 気道収縮はリモデリングを誘導する. 喘息の症状は気道過敏性に基づき, 気道平滑筋の収縮により起こる. これらの上流には慢性気道炎症がある. 慢性気道炎症は気道リモデリングを引き起こすが, 平滑筋収縮のみによっても気道リモデリングが生じることが明らかとなっている.

れている<sup>4)</sup>. 気道は気道狭窄 (発作) のみならず, 呼吸や咳に伴った物理的な力にさらされており, このような物理的な力は, 気道上皮細胞や線維芽細胞・筋線維芽細胞に作用し, *in vitro*において細胞増殖やECM産生に影響することが報告されている. また, 慢性咳や咳喘息でも高分解能CTにより気道壁の肥厚が認められていたが, 咳に伴う物理的な力によるリモデリングにより説明可能と考えられる. また, これまで指摘されてきた気道炎症とリモデリングの乖離の説明となりうると同時に, 平滑筋の収縮あるいは発作を起こさない治療の重要性を確認するものといえる.

## 臨床的フェノタイプ

図3に示すように, 気管支喘息の病因としてあげられるものは多様であり, ゆえに演繹的に喘息は多様で喘息症候群と呼ぶにふさわしいといわれてきた. 近年は, その多様な病像における測定可能なパラメータを, 逆に帰納的にクラスター解析などを用いて分類し, 臨床的に類

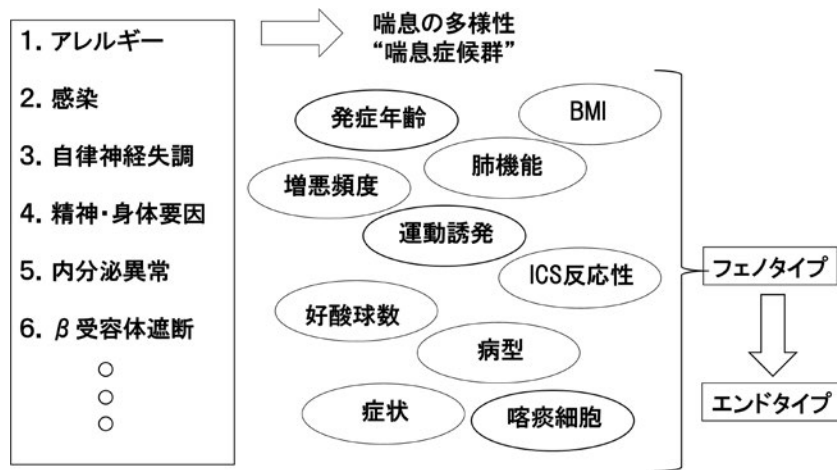


図3 病因とフェノタイプ、エンドタイプの考え方 (本文参照).

似した表現型 (フェノタイプ) を明らかにする試みが多くなされている。そして、さらに逆をたどる格好で、フェノタイプから共通の病因による患者群 (エンドタイプ) を明らかにするという戦略が考えられている。

代表的な臨床的フェノタイプは、Haldar らにより報告された好酸球性炎症と症状の程度できわめて単純に2次元分類したものである<sup>5)</sup>。この分類では好酸球性炎症と症状が一致する concordant なものと、一致しない discordant なものが存在することが示されるなど、臨床的な有用性は高い (図4)。喘息において Th2 型反応が基盤にあることは疑いが無いが、好酸球性炎症が優位の群は分子的に Th2-high と考えられるのに対して、必ずしも好酸球が重要ではない Th2-low の分子フェノタイプも存在する。Th2-high のバイオマーカーとして、IL-13 依存性の遺伝子である、POSTN, CLCA1, SERPINB2 がある<sup>6)</sup>。

図4において concordant なものには、左下に炎症も症状も乏しい真にコントロールされた患者群、右上には両者とも強いコントロール不良患者群がある。このコントロール不良患者群ではアドヒアランスの低下が主たる

原因とされる。一方、discordant なものとして、右下に好酸球性炎症は強いが症状は乏しい群があり、これらは将来の増悪リスクが高い患者群である。

また、左上には好酸球性炎症に乏しいが症状が強い、非好酸球喘息群がある<sup>7)</sup>。これらは Th2-low と考えられ、一つは欧米に多い肥満女性に多くみられるもので、アディポサイトカインの影響や高脂肪食の影響が考えられている。また、肥満に関連しないものもあり、Th17 がかわる好中球性炎症が主と考えられており、マクロライドの有効性が示唆されている。Th17 は IL-17A-17F といった IL-17 ファミリーサイトカインを産生する T 細胞サブセットであり、IL-17 は好酸球と好中球両者を誘導し、気道平滑筋の収縮を促し、気道過敏性を亢進させる作用がある。IL-17A や IL-17F は喘息肺で発現しており、それらの濃度は好中球性炎症や重症度とよく相関するとされる。

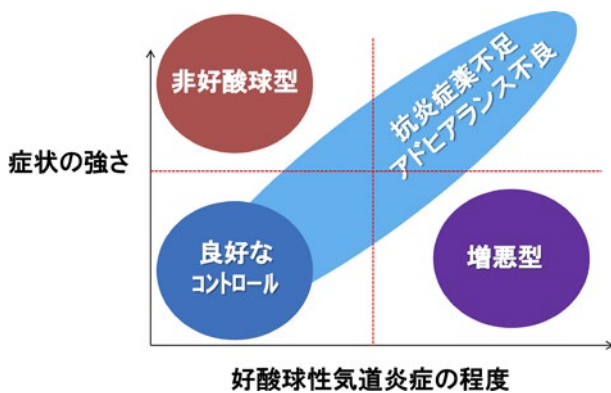


図4 臨床的フェノタイプ. (Haldar<sup>9)</sup>より改変)

## 病態に応じた治療

種々のガイドラインにおいてICS中心の治療が推奨されているが、Th2-highでありながら、ICSが効きにくい病態も明らかになってきた。図4にあてはめれば、同じTh2-highであっても、concordantな患者群ではTh2細胞が優位な病態であり、ICSを中心として、アドヒアランスを高める戦略が重要である。右下の患者群もTh2優位ではあるが、Th2細胞よりも先に述べたような自然免疫由来のTh2型反応が主と考えられ、ICSは効きにくい(図5)<sup>8)</sup>。発症時期により分類すると、若年発症ではTh2細胞が優勢でICSが効きやすいのに対して、late-onsetではTh2-highであっても、よりICSの有効性は低く、Th2細胞の関与は乏しくinnateなTh2反応が主となっていると考えられる。このような患者群においては、増悪頻度を低下させるためには、抗IL-5抗体などによる治療が有効である可能性がある<sup>9)</sup>。

また、非好酸球性喘息では、好酸球も関与するとしてもICSによりすでにTh2型反応は制御されており、む

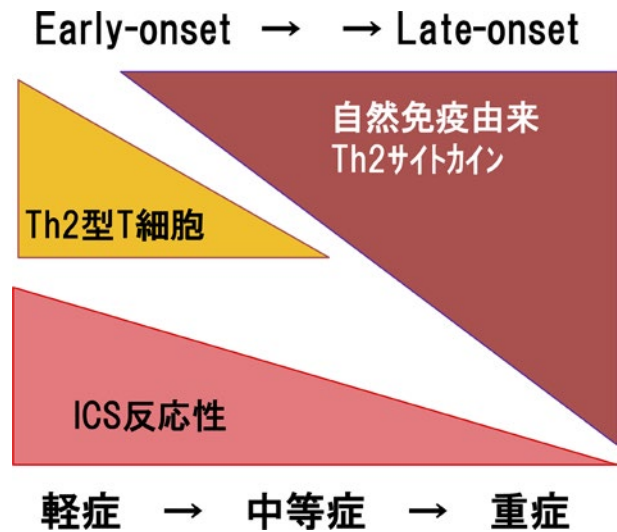


図5 好酸球性喘息の多様性とステロイド感受性. (Anderson<sup>8)</sup>より改変)

しろICSの過剰投与に注意が必要である。マクロライドや、COPDに準じて抗コリン薬などが有用のことが多い<sup>10)</sup>。好中球性炎症で重要なIL-17A、IL-17FやIL-25の活性を阻害するbrodalumabは、乾癬において有効性が示唆されている。気管支喘息に対しては、中等症～重症例を対象に(非好酸球性喘息を対象にしたものではない)最近報告されたフェーズ3の結果からは、その有用性はきわめて限定的であった。

## おわりに

近年の気管支喘息の病態理解の進歩について、臨床的な視点で述べた。今後も気管支喘息の病態に基づいた新たな分子標的薬の開発がなされていくものと考えられ、本稿が多少なりとも病態理解に役立てば幸いである。

### 引用文献

- 1) 横山彰仁. CD4+T細胞サブセット(Th1, Th2)について. Annual Review 免疫1990. 菊池浩吉,



他編, 東京: 中外医学社. 1990; 42-9.

- 2) Kim HY, et al. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 577-84.
- 3) Wjst M, et al. Genome-wide association studies in asthma: what they really told us about pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 112-8.
- 4) Grainge CL, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2006-15.
- 5) Haldar P, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-24.
- 6) Woodruff PG, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-95.
- 7) Haldar P, et al. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1043-52.
- 8) Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-19.
- 9) Haldar P, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.
- 10) Iwamoto H, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008; 31: 1379-80.

## Abstract

### Recent progress in understanding pathophysiology of asthma

Akihito Yokoyama

Department of Hematology and Respiratory Medicine, Kochi Medical School, Kochi University

Eosinophilic asthma is assumed to be caused by airway inflammation driven by Th2-like responses. Although these responses are predominantly mediated by Th2-type T cells, recent studies revealed a novel pathway: innate Th2 responses in the absence of Th2 cells. The eosinophilic asthma driven by Th2 cells is sensitive, but that by innate Th2 response is refractory to corticosteroids. Furthermore, there is noneosinophilic phenotype of asthma, which is associated with obesity and/or Th17. Recent studies suggested that airway remodeling could be caused not only by inflammation, but also by mechanical stress, such as contraction of airway smooth muscles. Asthma patients should be treated individually in consideration of these recent findings and clinical phenotypes based on the mechanisms mentioned above.