



気管支喘息における thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の役割

浅野浩一郎*, 藪田忠孝**

*東海大学医学部医学科内科学系呼吸器内科学 (〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143)

**アストラゼネカ株式会社メディカル本部

要旨

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) は気道炎症の起点となる気道上皮細胞から主に産生されるサイトカインであり、喘息病態に関与する多様な免疫細胞に作用し、気道炎症の誘導や悪化、慢性化に深く関与していることが明らかになってきた。本稿では、TSLPの気道炎症における分子メカニズムと気管支喘息における役割について概説する。

Keywords : 気管支喘息, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), 気道炎症, 分子メカニズム, 気道上皮/bronchial asthma, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), airway inflammation, molecular mechanism, airway epithelium

はじめに

喘息は、喘息発症に関連する遺伝素因などの患者の感受性と、ウイルス、アレルゲン、細菌や大気汚染物質などの環境刺激との相互作用の結果として発症し、多様な気道炎症を背景とした生理学的異常を呈する¹⁾。喘息の気道炎症は、Type 2炎症と非Type 2炎症に分類することができる。Type 2炎症では、Th2細胞やグループ2自然リンパ球 (ILC2) から産生されるサイトカインであるインターロイキン (IL) -4 やIL-5, IL-13, そして好酸球やB細胞, マスト細胞が関与する。非Type 2炎症ではTh1細胞, Th17細胞や好中球が産生するIL-6やIL-17A, インターフェロン (IFN) - γ , tumor necrosis factor (TNF) - α などのサイトカインが関わっている。このように、喘息の病態は多くの免疫細胞やサイトカインが複雑に関係することで成り立っている。近年、上皮細胞から産生される

サイトカインthymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33がこれらの免疫細胞を刺激し、喘息, アトピー性皮膚炎, 好酸球性副鼻腔炎, 好酸球性食道炎などで多様な炎症を誘導することが明らかになり、注目を集めている²⁾³⁾。本稿では、TSLPの気道炎症における分子メカニズムと気管支喘息における役割について概説する。

TSLP受容体とTSLPアイソフォーム

TSLPは、マウス胸腺間質細胞株からリンパ球増殖刺激活性をもつ因子として同定されたサイトカインで、IL-7に類似した構造をもつ⁴⁾。TSLPは、主に気道上皮細胞や腸管上皮細胞, 皮膚ケラチノサイトなどの上皮細胞で産生される¹⁾。TSLP受容体は、Th2細胞やILC2といった免疫細胞から血小板や線維芽細胞など非免疫細胞まで幅広い細胞で発現している³⁾⁵⁾。TSLPは

初めに標的細胞上のTSLP受容体鎖と結合し、その後IL-7受容体 α 鎖と複合体を形成する。TSLPを認識したTSLP受容体複合体は、ヤヌスキナーゼ(JAK)を介してSTATを活性化することで、細胞内へのシグナル伝達を誘導する(図1)⁶⁾。

ヒトTSLPには、short-form TSLPとlong-form TSLPの2つのアイソフォームが存在し、病態や組織によって発現が異なる。Short-form TSLPのmRNAは恒常的に多様な組織で発現が見られるが、その受容体や機能については不明な点が多い⁷⁾。一方で、long-form TSLPは二本鎖RNAなどによる刺激によって気道上皮細胞で高発現することが知られている⁸⁾。そこで、本稿ではlong-form TSLPの気管支喘息における役割について解説する。

気道炎症病態におけるTSLPの分子メカニズム

Pattern recognition receptorによるアレルゲンやウイルス、プロテアーゼの認識、炎症性サイトカイン、たばこ煙のような炎症性物質による刺激や機械的刺激によって気道上皮細胞におけるTSLP産生が開始され、多様な炎症反応を引き起こす²⁾⁹⁾。まず、分泌されたTSLPは樹状細胞(DC)を活性化し、Th2細胞によるType 2サイトカイン産生を誘導する¹⁰⁾。また、TSLPはマスト細胞や好塩基球を直接活性化し、マスト細胞からのType 2サイトカイン¹¹⁾、好塩基球からのType 2サイトカインおよびヒスタミン産生を誘導するとともに¹²⁾、他の上皮サイトカインとの共刺激によりILC2からのIL-5、IL-13の産生を誘導する¹³⁾。さらに、TSLPはM2マクロファージへの誘導を介してType 2炎症を促進す

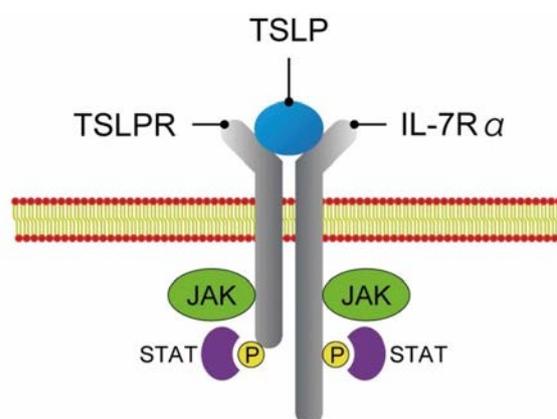


図1 TSLP受容体の構造

TSLP受容体はTSLP受容体鎖(TSLPR)とIL-7受容体 α 鎖(IL-7R α)のヘテロダイマーから構成されている。TSLPがTSLP受容体複合体に認識されると、ヤヌスキナーゼ(JAK)が活性化される。活性化されたJAKはSTATをリン酸化することによって、細胞内へシグナルが伝達される。

(文献⁶⁾より引用して改変)

る¹⁴⁾。加えて、TSLPは気道組織内での好酸球前駆細胞から成熟好酸球への分化を誘導することも報告されている¹⁵⁾。Type 2炎症だけでなく、TSLPはTh17細胞の分化誘導促進を介して好中球性炎症にも関与する可能性が示唆されている¹⁶⁾。

TSLPはフィードフォワードメカニズムにより、TSLPで刺激されたDC¹⁷⁾やマスト細胞¹⁸⁾、線維芽細胞¹⁹⁾は自らもTSLPを産生し、同種の細胞や他の標的細胞へのTSLPの供給源としても機能している。さらに、Type 2炎症によって気道に集積した好酸球はETosisと呼ばれる特異な細胞死を起こすことによってクロマチン(細胞外トラップ)を細胞外に放出するが、この好酸球由来細胞外トラップによっても気道上皮細胞からTSLPが産生される²⁰⁾。このようなメカニズムによって、TSLPは気道炎症反応の起点になるだけでなく、炎症の慢性化においても重要な働きを担っている(図2)。

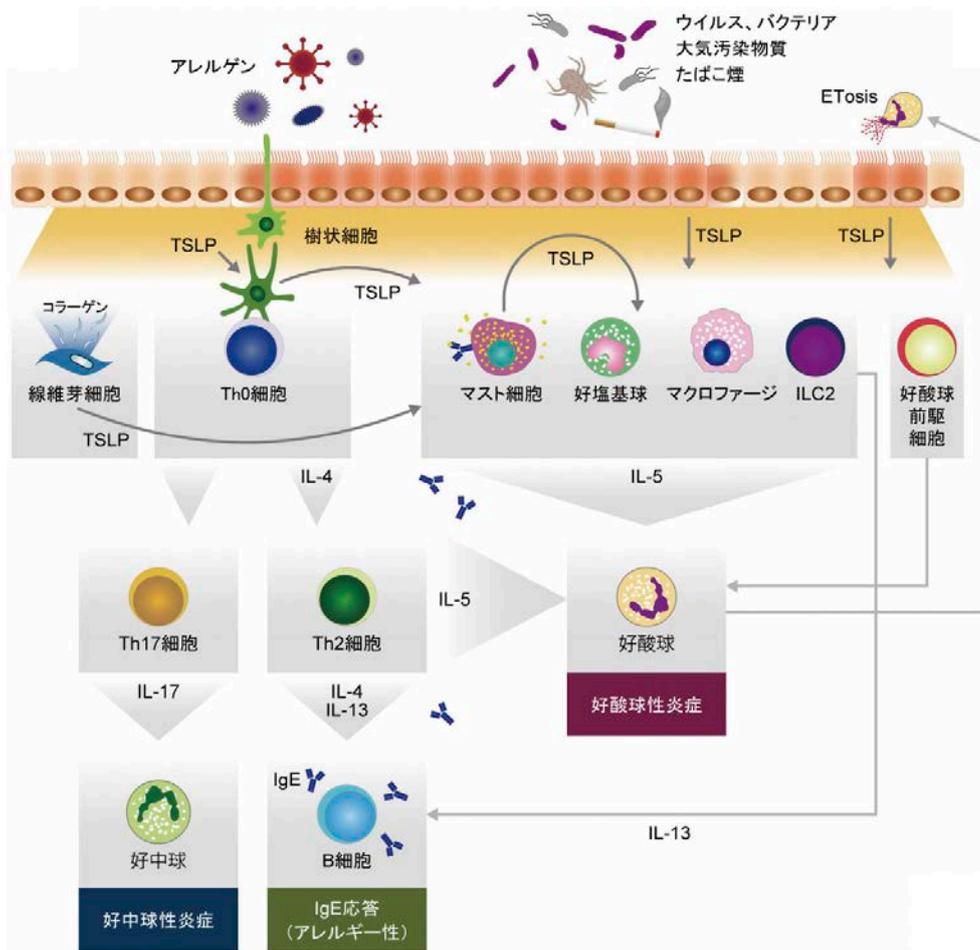


図2 気道炎症病態におけるTSLPの分子メカニズム

アレルギー、ウイルス、細菌、大気汚染物質やたばこ煙で刺激された気道上皮細胞はTSLPを産生する。分泌されたTSLPは樹状細胞を介したTh2細胞やTh17細胞の誘導や、マスト細胞、グループ2自然リンパ球 (ILC2) などの活性化を介した炎症反応を引き起こす。TSLPは樹状細胞やマスト細胞、線維芽細胞からも産生され、炎症反応をさらに増幅・慢性化させる。TSLPが気道内の好酸球前駆細胞から好酸球への分化を誘導する一方で、ETosisと呼ばれる細胞死を起こした好酸球が細胞外に放出したクロマチン (細胞外トラップ) は気道上皮細胞などからのTSLP産生を促進する。

気管支喘息におけるTSLPの作用

ヒトTSLP遺伝子は5番染色体長腕上のアトピー・喘息関連サイトカインクラスターの近傍に存在しており、TSLP関連領域の遺伝子多型が喘息、アトピー素因を有する喘息や気道過敏性のリスク上昇に関連していることが報告されている²¹⁾。この関連は実験的に遺伝子導入によって肺にTSLPを発現させたマウスで気道過敏性の亢進が認められることから裏付けられる²²⁾。気管支肺胞洗浄液中のTSLP濃度は喘息患者で上

昇が認められ、経口ステロイド薬治療を必要とする重症喘息患者で最も高い値を示す²³⁾。これには、TSLPがステロイドによるILC2のアポトーシス・Type 2サイトカイン産生抑制を阻害し、ステロイド感受性を低下させることが関与している可能性がある²⁴⁾²⁵⁾。また、気管支肺胞洗浄液中のTSLP濃度はステロイド薬の使用状態に関わらずFEV₁値と有意な負の相関を示し²³⁾、呼吸機能の低下にも関わっていることが示唆されている。これに関しても、TSLPが線維芽細胞



図3 気管支喘息におけるTSLPの作用
TSLPは喘息の発症から重症化に至る様々な段階に関連している。

を活性化してコラーゲン産生を亢進させ⁵⁾、リモデリングを促進している可能性がある(図3)。

現在、抗TSLP抗体であるTezepelumabの喘息に対するPhase 3試験(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03347279, NCT03406078)および吸入抗TSLP抗体であるCSJ117のPhase 2試験(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04410523)が進められている。これらの開発試験から、重症喘息患者におけるTSLP阻害により末梢血好酸球数や呼気一酸化窒素濃度(FeNO)、血清総IgE、IL-5、IL-13、ペリオスチン、胸腺および活性化制御ケモカイン(TARC)を含む広範なバイオマーカーの低下と、有意な喘息増悪の抑制が報告されてきている^{26)~28)}。

結語

これまでの研究によりTSLPは気道炎症の起点となる気道上皮細胞から産生され、喘息における広範な免疫細胞・構成細胞に作用して多様な気道炎症を誘導し、さらに気道炎症の慢性化・重症化に寄与することが明らかになってきた。このようにTSLPが喘息に対して多面的に関与していることから、今後、TSLP阻害薬が、既存治療薬ではコントロールが難しい喘息患者に対する新たな治療選択肢として臨床応用

されることが期待される。

謝辞: 本論文の作成支援を受けたEMC株式会社の田中優史氏に感謝する。

利益相反: 本論文の作成・投稿に関する費用はアストラゼネカ株式会社が負担した。浅野浩一郎はアストラゼネカ株式会社より講演料および研究助成を受けている。藪田忠孝はアストラゼネカ株式会社の社員である。

Abstract

The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in asthma

Koichiro Asano*, Tadataka Yabuta**

*Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University, School of Medicine, Kanagawa

**Medical, AstraZeneca K.K.

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is a cytokine produced by airway epithelial cells that initiate airway inflammation in response to allergens, microorganisms, pollutants, and other stimuli. TSLP acts on a variety of immune cells related to asthma pathophysiology, and is strongly implicated not only in the induction but also in the aggravation and perpetuation of airway inflammation. Here, we review the

molecular mechanisms of TSLP in airway inflammation and its role in bronchial asthma.

文献

- 1) Bartemes KR, et al. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma. *Clin Immunol.* 2012; 143: 222-35. doi: 10.1016/j.clim.2012.03.001.
- 2) Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 1394-1403. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.022.
- 3) Varricchi G, et al. Thymic stromal lymphopoietin isoforms, inflammatory disorders, and cancer. *Front Immunol.* 2018; 9: 1595. doi: 10.3389/fimmu.2018.01595.
- 4) Sims JE, et al. Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor. *J Exp Med.* 2000; 192: 671-80. doi: 10.1084/jem.192.5.671.
- 5) Wu J, et al. Thymic stromal lymphopoietin promotes asthmatic airway remodelling in human lung fibroblast cells through STAT3 signalling pathway. *Cell Biochem Funct.* 2013; 31: 496-503. doi: 10.1002/cbf.2926.
- 6) Verstraete K, et al. Structure and antagonism of the receptor complex mediated by human TSLP in allergy and asthma. *Nat Commun.* 2017; 8: 14937. doi: 10.1038/ncomms14937.
- 7) Corren J, et al. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol.* 2019; 20: 1603-9. doi: 10.1038/s41590-019-0524-9.
- 8) Harada M, et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 40: 368-74. doi: 10.1165/rcmb.2008-0041OC.
- 9) 權寧博, ほか. 気管支喘息における気道上皮細胞によるサイトカインを介した気道炎症の制御. *呼吸臨床.* 2020; 4: e00113. doi: 10.24557/kokuyurinsho.4.e00113.
- 10) Soumelis V, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002; 3: 673-80. doi: 10.1038/ni805.
- 11) Allakhverdi Z, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* 2007; 204: 253-8. doi: 10.1084/jem.20062211.
- 12) Salter BM, et al. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1636-44. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.039.
- 13) Bartemes KR, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 671-8.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.024.
- 14) Han H, et al. Thymic stromal lymphopoietin amplifies the differentiation of alternatively activated macrophages. *J Immunol.* 2013; 190: 904-12. doi: 10.4049/jimmunol.1201808.
- 15) Salter BMA, et al. Human bronchial epithelial cell-derived factors from severe asthmatic subjects stimulate eosinophil differentiation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018; 58: 99-106. doi: 10.1165/rcmb.2016-0262OC.
- 16) Tanaka J, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 89-100. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03151.x.
- 17) Kashyap M, et al. Thymic stromal lymphopoietin is produced by dendritic cells. *J Immunol.* 2011; 187: 1207-11. doi: 10.4049/jimmunol.1100355.
- 18) Okayama Y, et al. FcεpsilonRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells. *Eur Respir J.* 2009; 34: 425-35. doi: 10.1183/09031936.00121008.
- 19) Datta A, et al. Evidence for a functional thymic stromal lymphopoietin signaling axis in fibrotic lung disease. *J Immunol.* 2013; 191: 4867-79. doi: 10.4049/jimmunol.1300588.
- 20) Choi Y, et al. Eosinophil extracellular traps activate type 2 innate lymphoid cells through stimulating airway epithelium in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75: 95-103. doi: 10.1111/all.13997.
- 21) He JQ, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 222-9. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.018.
- 22) Zhou B, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol.* 2005; 6: 1047-53. doi: 10.1038/ni1247.
- 23) Li Y, et al. Elevated expression of IL-33 and

- TSLP in the airways of human asthmatics in vivo: a potential biomarker of severe refractory disease. *J Immunol.* 2018; 200: 2253-62. doi: 10.4049/jimmunol.1701455.
- 24) Kabata H, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun.* 2013; 4: 2675. doi: 10.1038/ncomms3675.
- 25) Liu S, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 257-68.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.032.
- 26) Corren J, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017; 377:936-46. doi: 10.1056/NEJMoa1704064.
- 27) Nakajima S, et al. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol Int.* 2020; 69: 197-203. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.001.
- 28) Pham TH, et al. Tezepelumab reduces multiple key inflammatory biomarkers in patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 2b PATHWAY Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199: A2677.

受付日：2020年12月9日

掲載日：2021年2月5日

© Koichiro Asano, et al. 本論文はクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに準拠し、CC-BY-SA（原作者のクレジット[氏名, 作品タイトルなど]を表示し、変更した場合には元の作品と同じCCライセンス[このライセンス]で公開することを主な条件に、営利目的での二次利用も許可されるCCライセンス）のライセンシングとなります。詳しくはクリエイティブ・コモンズ・ジャパンのサイト (<https://creativecommons.jp/>) をご覧ください。