

Metabolome subtyping of severe bronchiolitis in infancy and risk of childhood asthma

Zhaozhong Zhu

J Allergy Clin Immunol 2022;149:102-12.

乳児期の重症作気管支炎のメタボロームサブタイピングと小児ぜん息のリスク

背景：細気管支炎の乳児は喘息を発症するリスクが高い。最近の多くの報告は、細気管支炎が不均一な状態（heterogeneous）であることを示唆している。

目的：重度の細気管支炎の乳児のメタボロームシグネチャー（メタボローム：低分子化学物質の総体）に基づいて生物学的に異なるサブグループを特定し、メタボロームと喘息の発症との長期的な関係を調べた。

方法：細気管支炎で入院した乳児（年齢、<12 か月）の多施設前向きコホート研究では、入院時に鼻咽頭エアウェイメタボロームのプロファイルが作成された。クラスタリングアプローチ（データのグループ分け）を行い、この研究では相互に独立したメタボタイプを特定した。この研究では、5歳までに喘息を発症するリスクとの長期的な関連も調べた。

結果：細気管支炎で入院した 918 人の乳児（年齢中央値、3 か月）のうち、この研究では、鼻咽頭メタボロームプロファイルを特徴とする 5 つの異なるメタボタイプを特定した。A、グリセロフォスホコリン-高。 B、アミノ酸-高、多価不飽和脂肪酸-低。 C、アミノ酸-高、グリセロリン脂質-低; D、グリセロリン脂質-高;と E、混合。メタボタイプ A（臨床的に「古典的」細気管支炎に類似している）の乳児と比較して、メタボタイプ B の乳児は喘息を発症するリスクが有意に高かった（23%対 41%;調整オッズ比 2.22; 95% CI、1.07-4.69）。経路分析は、代謝型 B が豊富なアミノ酸（例えば、メチオニン、ヒスチジン、グルタチオン）および α -リノレン酸/リノレン酸代謝経路（偽発見率、すべてについて $<5 \times 10^{-14}$ ）があった。最後に、トランスクリプトーム（ゲノムから転写された RNA の全て）解析により、メタボタイプ B の乳児は、IFN- α および IL-6 / JAK / STAT3 経路が上方制御され、脂肪酸代謝経路が下方制御されていることが明らかになりました（偽発見率、両方で <0.05 ）。

結論：重度の細気管支炎の乳児を対象としたこの多施設前向きコホート研究では、メタボロームデータのクラスタリング分析により、**喘息を発症するリスクが大幅に高**

い高炎症性アミノ酸と低ポリ不飽和脂肪酸を特徴とするメタボタイ

プを含む、生物学的に異なるメタボタイプが特定された。

考察の中で著者は次の事を述べています。

最近の研究では、重度の細気管支炎の乳児におけるメタボロームと疾患の重症度との関係が示唆されています。たとえば、米国の重度の細気管支炎の乳児 140 人のうち、血清メタボロームプロファイル（グルタチオンなど）は、より重症度の高い病気と関連しているとの報告があります。さらに、イタリアの細気管支炎の乳児 52 人を対象とした単一施設の研究では、尿中アミノ酸（メチオニンなど）が 2 年間の追跡期間中に再発性喘鳴のリスクが高いことに関連しているとの報告があります。

重度の細気管支炎、特にメタボタイプ B（アミノ酸高、PUFALow）とその後の呼吸器転帰を結びつけるいくつかの潜在的なメカニズムがあります。まず、研究により、喘息の病理生物学における DNA メチル化に炎症性アミノ酸（ベタイン、メチオニン、ヒスチジンなど）が関与しています。

第二に、免疫調節剤としての PUFA（例えば、 ω -3 PUFA）の役割は、喘息に関連して実証されています。

第三に、メタボタイプ B に高レベルの 9-HODE と 13-HODE も見つかりました。この新たなエビデンスは、HODE が喘息の病理生物学において役割を果たすことを示唆しています。

最後に、トランスクリプトーム解析では、メタボタイプ B が喘息の病理生物学に関与する IFN- α および IL-6 / JAK / STAT3 経路をアップレギュレーションしていることもわかりました。これらのメカニズムの複雑さにもかかわらず、メタボロームデータ（またはメタボタイプ）に基づく重度の細気管支炎サブタイプの特異性、およびメタボタイプと慢性呼吸器転帰との長期的な関係が重要であると考えられています。

以上難しいメカニズムが述べられていますが、**この中で私たちにとって最もアプローチしやすいのは油です。ここでは多価不飽和脂肪酸（PFFA）**

です。とくに ω -3 PUFA に分類されるエイコサペンタエン酸、ドコサペンタ塩酸、ドコサヘキサエン酸、 α -リノレン酸は魚に多く含まれています。自然食品としてしそ油も売られています。食事だけでぜん息は予防できませんが、アレルギーだけではなく、とくに心臓病、血栓予防としての一般健康食品としても ω -3 PUFA が勧められます。