

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	ステロイド抵抗性機序に立脚した重症喘息患者の治療決定のための血中バイオマーカーの構築				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
		所属・職名	静岡県立総合病院 呼吸器内科・部長	氏名	白井 敏博
		所属・職名	静岡県立総合病院 呼吸器内科・医長	氏名	赤松 泰介
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太

講演題目	ステロイド抵抗性機序に立脚した重症喘息患者の治療決定のための血中バイオマーカーの構築
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>重症喘息は高用量の吸入ステロイドなどの治療によっても症状のコントロールが困難であり、治療に抵抗性を示すなどにより喘息死に至るリスクが高いことが知られている。重症喘息に対し、近年、喘息患者特有の炎症（2型炎症）をターゲットとした新規分子標的薬が開発されたが、その有効性を予測する指標はなく、ステロイド治療を継続するのか、分子標的薬を導入するのか、その治療方針を決定する指標は臨床において乏しいのが現状である。</p> <p>我々はこれまでの臨床研究により、2型炎症を有する重症喘息患者では、T細胞中においてマイクロRNAの一つである miR-21 の過剰発現が PI3K 経路を活性化させ、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC2) の機能低下を介してステロイド反応性を低下させる可能性を示した。さらに、新規分子標的薬（ベンラリズマブ、抗 IL-5 受容体抗体）の投与が PI3K 経路の不活化を引き起こし、HDAC2 の機能改善がベンラリズマブ投与後の呼吸機能の改善と関連することを明らかにした。この知見はベンラリズマブが、ステロイド感受性の改善に寄与すること示した初めての報告であり、ステロイド治療に対する有効性が乏しく、ベンラリズマブを開始すべき患者を特定するために有用なものと考えられる。本研究をさらに発展させることにより、喘息患者の治療選択に有用な新たなバイオマーカーの構築に繋がるものと期待される。</p> <p>本申請課題ではステロイド治療と2型炎症をターゲットとした分子標的薬との使い分けを可能とする血中バイオマーカーを、特にマイクロRNAに着目して構築することを目的とする。</p> <p>本年度は、ベンラリズマブ投与患者重症喘息患者17名を対象とし、ベンラリズマブ投与前の末梢血単核球より抽出した total RNA および血清より分離したマイクロRNAを用いた網羅的発現解析を実施し、治療効果およびステロイド感受性分子との関連を解析した。ステロイド感受性および有効性との関連が認められたマイクロRNAに関して、喘息の病態との関連を明らかにするための臨床研究を計画し、本年度より開始した。対象患者は、軽症、中等症、重症を含む喘息患者150名で、マイクロRNA測定のための血清採取およびステロイド感受性をより直接的に評価する手法として、患者末梢血単核球を用いたステロイド反応性試験を血液採取時に行った。2022年3月までに目標症例数の80%の登録を完了した。</p> <p>本研究により、喘息患者の治療選択に資するバイオマーカーの構築に繋がることが期待される。</p>