

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591732

研究課題名(和文) ステロイドに著効を呈す急性呼吸窮迫症候群を推定可能にするバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Biomarker research in ARDS for predicting response to corticosteroid therapy

研究代表者

西江 宏行 (NISHIE HIROYUKI)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：20379788

研究成果の概要(和文)：ARDS(急性呼吸窮迫症候群)の死亡率は依然として高い。治療法としてステロイド投与が挙げられるが効果については結論がでていない。我々は遺伝子を解析し、ステロイドの効果を予測するバイオマーカーの探索を行った。喘息におけるステロイド効果の報告があるTBX21遺伝子コドン33の一塩基変異を持つARDS症例では、ステロイド投与前後での人工呼吸設定が改善しやすかった。特に、TBX21遺伝子の変異型ホモを持つ一例では人工呼吸設定が劇的に改善した。これらのことからARDSにおいて、TBX21遺伝子に変異を持つ症例ではステロイドが効きやすい可能性がある。

研究成果の概要(英文)：ARDS is a life threatening condition with mortality rates of about 40-60%. We thought that corticosteroids are one of logical choice for treatment of ARDS. A transcriptional factor T-bet, responsible for the induction of T helper (Th)1 cells and the repression of Th2 cells from naive T lymphocytes, is encoded by the gene TBX21. Only one common nonsynonymous TBX21 SNP has been described to date, which codes for a replacement of histidine 33 with glutamine (H33Q). Tantisira KG et al reported that the nonsynonymous variation in TBX21 coding for replacement of H33Q is associated with significant improvement in the PC20 (a measure of airway responsiveness) of asthmatic children. Additionally, Tantisira KG et al also reported the TBX21 variant H33Q increases T helper 1 and decreases T helper 2 cytokine expression comparably with wild type H33H. Hence, the TBX21 variant H33Q will have a potential to improve airway responsiveness. Therefore, herein this study, we thought that H33Q in TBX21 will also be a predictor for improvement in ARDS with the use of corticosteroids. We developed a Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) method to examine influence of H33Q of the TBX21 gene to the therapy with corticosteroids in ARDS patients. The status of common nonsynonymous TBX21 SNP was compared with clinical outcome and status of ARDS patients. TBX21 SNP analysis was done in 32 cases. Among the 32 patients, 25 (78%) patients showed H33H, 6 (19%) patients showed H33Q, and one patient (3%) showed Q33Q phenotype in the TBX21 gene. In the H33Q/Q33Q group, ARDS patients with functional variant in the TBX21 gene have a possibility to show better outcomes when they treated with some kind of corticosteroids.

In addition, we found a case with homozygous functional variant of Q33Q of the TBX21 gene. The case shows dramatic pharmacogenetic response to the therapy with corticosteroids. The PaO₂/FiO₂ ratio increased from 49 to 220 and pulmonary edema clearly improved after administration of corticosteroids. We found ARDS patients with functional variants in the TBX21 gene, especially Q33Q, have a possibility to show better outcomes when they treated with some kind of corticosteroids.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：集中治療

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：ARDS、ステロイド、一塩基変異、TBX21

1. 研究開始当初の背景

急性呼吸促迫症候群（ARDS）は、敗血症、肺炎、外傷、または誤嚥によって最も多く引き起こされる肺の炎症性疾患であり、死亡率は高い。ALIの特徴は、肺炎、敗血症や外傷が引き金となって宿主体内で発生した、激しい炎症反応による肺実質の傷害である。副腎皮質ステロイドには抗炎症作用があるためにARDSに対する有効性が期待され、数々の研究が進められてきた。しかしその効果は未だにはっきりとした結論が出ていない。

2006年にTBX21遺伝子に遺伝子変異がない喘息の子供（33Hキャリア）に比べて、TBX21遺伝子に変異（SNP）があり、そのproteinのH33がQに置き換えられた喘息の子供（33Qキャリア）は、ステロイドの治療によりよく反応することが示されている。TBX21は転写因子T-betをコードする。このproteinはTリンパ球の発達に影響を与え、喘息の病因に関連し

ているとされている。

2. 研究の目的

ARDSを発症した症例に対してステロイドが有効かどうか予測できるバイオマーカーを探ることである。我々は、TBX21遺伝子における一塩基変異の有無によりステロイドの効果をあらかじめ予測できると推測し、その調査を行うことを目的とした。

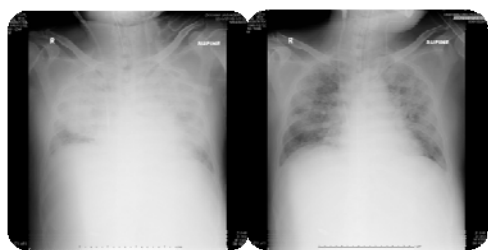
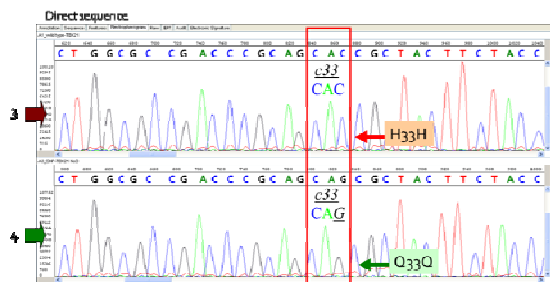
3. 研究の方法

当院ICUに入院しARDSと診断された症例のうち、遺伝子解析が可能であった患者32例において主として血液を用いてTBX21c33SNPを測定した。ステロイド投与前に挿管され人工呼吸器管理を受けており、かつ、ステロイド投与後24時間以上人工呼吸器管理下にあり、ステロイド投与前、投与後24時間後の吸入濃

度を確実に測定可能であった症例においては投与前後のPF ratio、人工呼吸設定を比較した。その他の症例では死亡率、ICU滞在日数などを比較した。

4. 研究成果

遺伝子解析ができた32例のうち、ICU入室前からステロイド投与をされていたのが7例、人工呼吸前からステロイド投与されていた症例もあり、ステロイド投与前後での人工呼吸設定が判明しているのは17例である。32例中、H33Hは25例、H33Qは6例、Q33Qは1例であった。90日死亡はH33H群で25例中16例、H33Q・Q33Q群は7例中2例が死亡した(P=0.094)。PEEPに関しては17例での検討であるが、H33H群で±0cmH2O、H33Q・Q33Q群で-4cmH2Oであり、改善の傾向を示した。また、Q33Qの一症例は、



メチルプレソニゾロン125mg投与前後でPF ratioが48から220に改善した (International Anesthesia Research Society annual meeting 2011でKosaka Award 受賞)。これらの事実から我々はTBX21c33SNPがARDSに対するステロイド投与の指標となるバイオマーカーにな

りうると考える。しかし医療技術の発達によりARDSの発症率が減っていること、研究参加依頼が状態が悪化してからになることから十分な症例数とは言えなかった。さらにその機序についても明らかではない。今後は関連病院を含めた多施設での研究にすることで症例を増やして、免疫学の専門家を交えての検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計3件)

- ① Hiroyuki Nishie、Can TBX21 c33SNP predict the efficacy of corticosteroid treatment for ARDS?、American Society of Anesthesiologists annual meeting 2012、2012年10月13日、ワシントンDC (USA)
- ② 西江宏行、TBX21 遺伝子コドン 33SNPはARDSに対するステロイド効果を予測できるか、日本集中治療医学会第39回大会、2012年3月1日、千葉
- ③ Hiroyuki Nishie、An Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Case with Homozygous Functional Variant of T-BET (T-BOX Expressed in T cells) Shows Dramatic Pharmacogenetic Response to The Therapy with Corticosteroids、International Anesthesia Research Society annual meeting、2011年5月21日、バンクーバー (カナダ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西江 宏行 (NISHIE HIROYUKI)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号 : 20379788

(2) 研究分担者

森松 博史 (MORIMATSU HIROSHI)
岡山大学・岡山大学病院・講師
研究者番号 : 30379797

永坂 岳司 (NAGASAKA TAKESHI)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号 : 30452569

佐藤 哲文 (SATO TETSUFUMI)
独立行政法人国立がん研究センター・
麻酔科集中治療科・科長
研究者番号 : 40362975

溝渕 知司 (MIZOBUCHI SATOSHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授
研究者番号 : 70311800

(3) 連携研究者