

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

Exploration of Metabolite Biomarkers to Predict the Efficacy of Dupilumab Treatment for Atopic Dermatitis  
(アトピー性皮膚炎に対するデュピルマブ治療の有効性を予測する代謝物バイオマーカーの探索)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

皮膚病態学 (指導教授 金澤 伸雄)

氏 名 宮本 翔子

デュピルマブは、IL-4 と IL-13 のシグナル伝達を遮断するヒト型モノクローナル抗体で、アトピー性皮膚炎の治療薬として最初に承認された生物学的製剤である。デュピルマブは多くのアトピー性皮膚炎患者に有効であるが、一方で十分な効果が得られない患者が存在し、その有効性を予測する因子は不明である。近年、オミクス解析の 1 つであるメタボローム解析が注目され、診断や治療のためのバイオマーカー探索に応用されている。本研究では、メタボローム解析を用いて、デュピルマブ投与前に測定可能な新規かつ信頼性の高いバイオマーカーを同定することを目的とした。当院でデュピルマブの投与を開始したアトピー性皮膚炎患者 109 名のうち男性患者 19 名を対象とした。デュピルマブ投与前に患者の血清を採取し、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いてメタボローム解析を行った。デュピルマブ投与 16 週後に、アトピー性皮膚炎の重症度の指標である EASI スコアが 75%以上改善した患者 11 名を high responder 群、改善しなかった患者 8 名を low responder 群とした。計 148 種類の代謝物が検出され、その相対値を両群で比較した。その結果、乳酸、アラニン、グリセリン酸、フマル酸、ノナン酸、リボース、ソルビトール、オルニチンの 8 種類の代謝物で有意差を認めた。ロジスティック回帰と ROC 解析を施行し、8 種類の代謝物の AUC の値を比較したところ、リボースが 0.920 と最も高値であった。続いて、19 名の患者の血清中のリボース濃度についてガスクロマトグラフ質量分析計で定量的に分析した。ロジスティック回帰と ROC 解析を施行し、AUC は 0.898、予測確率のカットオフ値が 0.855 の場合、感度は 73%、特異度は 100%であった。また、予測確率が 0.855 以上の患者群と 0.855 未満の患者群で、デュピルマブ投与 16 週後の EASI の変化率を比較したところ、両群で有意差を認めた。以上より、リボースがアトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの有効性を予測する有用なバイオマーカーとなる可能性があることが示された。