

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	宮本 翔子
論文担当者	主査 五味 文
	副査 竹島 泰弘
	副査 塚本 蔵
学位論文名	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)
<p style="text-align: center;">論文審査の結果の要旨</p> <p>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用いられる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ものの、中には十分な効果が得られない患者も存在することが知られており、その有効性を予測する因子は同定されていない。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が、申請者らは本手法を用いて、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の同定を試みた。デュピルマブ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、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。デュピルマブの有効性は、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 群として、両群で相対値に差のある代謝物を抽出した。その結果、計 148 種類の代謝物のうち、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。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、ロジスティック回帰と ROC 解析を行ったところ、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。本研究内容は、アトピー性皮膚炎に対するデュピルマブの機序を知る上でも重要であり、学位に値すると判断した。</p>	