

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第740号	氏名	道脇(正) 百合子		
審査委員会委員	主査氏名	小林 栄二 (御)			
	副査氏名	清水 史明 (衛)			
	副査氏名	武田 篤信 (重)			
論文題目					
Stratum corneum ceramide profiles provide reliable indicators of remission and potential flares in atopic dermatitis (角層のセラミドプロファイルは、アトピー性皮膚炎の寛解と再燃の可能性を示す信頼ある指標である)					
論文掲載雑誌名 Journal of Investigative Dermatology					
論文要旨					
アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis: AD)は寛解、増悪を繰り返す湿疹を特徴とする、慢性の炎症性皮膚疾患である。AD患者の皮膚は乾燥と皮膚バリア機能異常などの生理学的な異常がある。AD患者の多くは、適切なステロイド外用剤を用いた外用療法を行うと皮膚は寛解に至るが、その後、外用剤の強さや外用の回数を漸減すると、皮膚が再燃する患者が存在する。寛解期においてその後の再燃を予測する指標はない。そこで、皮膚バリア機能に関連する、角層セラミドとフィラグリン遺伝子変異に着目した。角層セラミドは、角質細胞間脂質の主成分で皮膚バリア機能の形成に寄与する。フィラグリン遺伝子変異はAD発症のリスク因子である。我々は、寛解期における角層セラミドの性状、またはフィラグリン遺伝子変異の存在が、寛解期においてADの再燃しやすさに関連する、との仮説を立て、臨床研究を行い、寛解時の角層セラミドの性状は、その後のADの再燃しやすさを予測すると言える。ADの皮膚が寛解した時点での再燃予測は困難だが、本研究が実臨床に応用ができれば、AD患者の長期にわたる良好なコントロールが可能となる。 結語: ADの寛解時における角層セラミドは、その後の再燃しやすさを予測するバイオマーカーとなりうることを明らかにした。 本研究は、アトピー性皮膚炎の治療寛解時の角質セラミドの正常がその後のADの再燃のしやすさを予測することを示し、臨床応用がなされればAD患者の長期にわたる良好なコントロールができる可能性を示した。 このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。					

最終試験

の結果の要旨

~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第740号	氏名	道脇(正) 百合子
審査委員会委員	主査氏名	小林 栄二	(課)
	副査氏名	清水 史朗	(課)
	副査氏名	武田 篤信	(課)

学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

【目的】

- ADの日本人患者の中でフィラグリン遺伝子変異をもつ割合は
- ADの経過は一般的にどのようなものか、OSなどは健常人と異なるのか
- シクロスポリンなどが必要になる患者の割合はどうか
- セラミド合成関連の分子の遺伝子欠損マウスのphenotypeについて、例えばADモデルを用いた研究やin vitroでの皮膚のバリア機能をみたような研究ではどのような報告がありますか

【方法】

- FLG遺伝子異常以外の有名な遺伝子異常は報告されているのか
- 重症度0-1点でも臨床的に寛解とならないような症例はあるのか
- テープテストの部位は全例同じ位置であったのか
- TARCはアトピー発症にどのような役割を果たしているか
- FLG遺伝子異常の種類により臨床像は異なるのか

【結果】 【考察】

0. セラミドの性質を調べる質量分析は一般臨床で応用可能なのか
1. フィラグリン遺伝子の異常とセラミドの関係性について
2. 結果のカットオフ値を変更した理由は何か
3. カットオフ値変更後AHは有意差なかったが、AHは評価する因子ではないという事か?
4. 将来的に臨床応用を考えた時に、セラミドの炭素鎖長を調べるのにかかる時間とコストは?
5. なぜ、AD再燃群で炭素鎖長が短くなるのですか?そのメカニズムは
6. 生物製剤duplimabで治療した場合でも、セラミドの炭素鎖長は改善するのでしょうか
7. 同じ患者で寛解導入を再度した場合もセラミド発現の程度は同じなのか
8. 眼科でもアトピー性皮膚炎の方で網膜剥離や白内障、水晶体脱臼が生じます。水晶体脱臼に関してはフィラグリン遺伝子変異でチン小帯の脆弱性が生じている可能性はあるのか
9. 方法のところで KAO の外用薬を使うことを必須としているが、寛解時のセラミドの正常に影響を与えている可能性はないのか

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 道脇（正） 百合子

論 文 題 目

Stratum corneum ceramide profiles provide reliable indicators of remission and potential flares in atopic dermatitis

(角層のセラミドプロファイルは、アトピー性皮膚炎の寛解と再燃の可能性を示す信頼ある指標である)

要 旨

緒言：アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）は寛解、増悪を繰り返す湿疹を特徴とする、慢性の炎症性皮膚疾患である。AD患者の皮膚は乾燥と皮膚バリア機能異常などの生理学的な異常がある。AD患者の多くは、適切なステロイド外用剤を用いた外用療法を行うと皮疹は寛解に至るが、その後、外用剤の強さや外用の回数を漸減すると、皮疹が再燃する患者が存在する。寛解期においてその後の再燃を予測する指標はない。そこで、皮膚バリア機能に関連する、角層セラミドとフィラグリン遺伝子変異に着目した。角層セラミドは、角質細胞間脂質の主成分で皮膚バリア機能の形成に寄与する。フィラグリン遺伝子変異はAD発症のリスク因子である。我々は、寛解期における角層セラミドの性状、またはフィラグリン遺伝子変異の存在が、寛解期においてADの再燃しやすさに関連する、との仮説を立て、臨床研究を行った。

研究の対象及び方法：アクティブな皮疹のあるAD患者に連日のステロイド外用剤による外用療法を行い、皮疹が寛解に至った時点（0週目と定義）で角層セラミドの解析とフィラグリン遺伝子検査を施行

した。フィラグリン遺伝子変異は、全血を用いて全エクソーム解析を行った。角層セラミド解析については、AD 患者の前腕屈側よりテープストリッピング法にて角層を採取し、順相液体クロマトグラフィーとエレクトロスプレーイオン化質量分析法を用いて、角層セラミド 11 種の量と炭素鎖長を測定した。その後、ステロイド外用剤の強さや外用頻度を減らし、かつ保湿剤の併用を行い、8 週間外用療法を継続した。8 週目に AD 重症度スコアを参考に寛解維持群と再燃群に振り分けた。最終的に 2 群間で寛解時（0 週目）における角層セラミドとフィラグリン遺伝子異常の差異を検証した。

結果：49 人の患者が登録され、39 人の患者が試験を完了し、寛解維持群は 19 人、再燃群は 20 人であった。フィラグリン遺伝子変異は 39 人の患者で、角層セラミドは 32 人の患者で評価した。39 人中 7 人（17.9%）にフィラグリン遺伝子変異を認めたが、その頻度は 2 群間で差がなかった。角層セラミドの Ceramides containing a-hydroxy fatty acids and 6-hydroxysphingosines : AH が寛解維持群に比べて再燃群で低下していた。さらに、Ceramides containing nonhydroxy fatty acids and dihydrosphingosines : NDS、Ceramides containing nonhydroxy fatty acids and sphingosines : NS、Ceramides containing nonhydroxy fatty acids and 6-hydroxysphingosines : NH、AH の炭素鎖長は寛解維持群に比べて再燃群で短かった。

考察：本研究から、寛解時の角層セラミドの性状は、その後の AD の再燃しやすさを予測する、と言える。AD の皮疹が寛解した時点での再燃予測は困難だが、本研究が実臨床に応用ができれば、AD 患者の長期にわたる良好なコントロールが可能となる。

結語：AD の寛解時における角層セラミドは、その後の再燃しやすさを予測するバイオマーカーとなりうることを明らかにした。