

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	沼田 智史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ①・2 項該当		
<p>論文題目</p> <p>Immunological changes of basophil hyperreactivity to sweat in patients with well-controlled atopic dermatitis          （良好に病勢コントロールされたアトピー性皮膚炎患者における末梢血好塩基球の汗に対する過敏性の免疫学的変化）</p>			
論文審査担当者			
主 査	教授	平田 信太郎	印
審査委員	教授	神沼 修	
審査委員	講師	岩本 博志	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>アトピー性皮膚炎（AD）において、汗は増悪因子の一つであり、汗に対する I 型アレルギーを有する症例では発汗後に皮膚炎が増悪する。AD 患者由来末梢血好塩基球は精製汗抗原（QR）刺激でヒスタミン遊離が生じる。また、汗抗原のコンポーネントは皮膚常在真菌の <i>Malassezia globosa</i> が産生する MGL_1304 であることが証明されており、患者血清中には MGL_1304 に対する特異的 IgE が検出される。近年、AD の治療には、従来のステロイド外用剤、カリシュニューリン阻害薬と保湿剤に加えて、IL4/IL13 受容体抗体製剤である dupilumab が登場し、AD 皮疹の急速な制御が可能となった。</p> <p>アトピー性皮膚炎は食物アレルギーや花粉症など外来抗原に対する I 型アレルギーを合併しやすい。最近では皮膚炎の制御によって、IgE を介したアレルギー反応が予防および改善できることが明らかとなってきた。また、dupilumab は血清総 IgE 値を下げるため、乳幼児期など発症早期から dupilumab を投与することで、皮膚炎の制御だけではなく I 型アレルギーの発症を予防しようとする試みがなされている。しかし、一旦獲得された汗に対する I 型アレルギーが皮膚症状のコントロールによってどのように変化していくかは知られていない。本研究では治療によって皮膚炎症が制御された AD 患者を対象に、1 年以上の経過で汗抗原に対する好塩基球の過敏性がどのように変化するか検討を行った。</p> <p>広島大学病院皮膚科に定期通院中の AD 患者の電子カルテから得られたデータを元に、好塩基球ヒスタミン遊離試験（HRT）で汗抗原に対する過敏性を有する者を対象とした。その中から観察期間中に 2 回以上 HRT を施行しており、1 年以上症状が軽症以下（Investigator's Global Assessment: IGA が 2 以下）で安定している、かつ副腎皮質ステロイド外用（TCS）単独治療 または TCS に dupilumab を併用した治療を行った患者 14 例を対象とした。評価項目として、初回評価（E1）と、初回評価後に 51 週以上皮膚炎が軽症以下（IGA<math>\leq</math>2）で安定した 2 回目評価（E2）の 2 点でそれぞれ QR に対するヒスタミン放出、および MGL_1304 とダニ抗原：Der f 1 に対する血清 IgE 濃度を解析した。</p> <p>14 例中 7 例が TCS 単独療法を受け（TCS 群）、7 例は TCS と dupilumab の併用療法を受けた（dupilumab 群）。1 ヶ月以内の一過性の AD の再燃を除き、53～96 週の間、IGA スコアが 2 以下であった。全患者群の解析では E1 時点と比較し、E2 時点で MGL_1304 特異的 IgE 値は減少したが、QR に対する末梢血好塩基球からのヒスタミンの遊離は統計的に有意な減少を示さず、むしろ増加した。dupilumab 群では、QR に対する末梢血好塩基球からのヒスタミン放出（増加）、MGL_1304 特異的 IgE 値（減少）、Der f 1 特異的 IgE 値（減少）の全ての変化は、統計的に有意であったが、TCS 群ではいずれの変化も有意でなかった。また、QR に対するヒスタミン遊離の変化と病勢コントロール期間の長さには有意な相関はなく、QR に対するヒスタミン遊離の変化と抗ヒト IgE 抗体に対するヒスタミン遊離の変化には正の相関があった。ほとんどの症例で E1 と比較して E2 時に抗ヒト IgE に対するヒスタミン遊離の増加と血清総 IgE 値の減少を示したが、抗ヒト IgE 抗体に対するヒスタミン遊離の変化と総 IgE 値の変化に相関はなかった。</p>			

本研究では、AD の病勢を良好に制御した場合でも、汗抗原に対する末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離は改善しなかった。特に dupilumab 群は dupilumab の使用で強力に Th2 経路を抑制し、抗原特異的 IgE 値を減少させたにも関わらず、好塩基球の過敏性は低下しなかった。抗原特異的 IgE 値の低下が末梢血好塩基球の過敏性の低下をもたらさなかった理由はいくつか考えられる。まず好塩基球の過敏性を低下させるほど十分に血中 MGL 1304 特異的 IgE 値が低下しなかった可能性がある。次に皮膚の深部から汗管を通して皮膚表面に出てくる汗抗原に対する感作機序は、皮膚表面に抗原が接触することで監査される食物抗原の感作機序とは異なる可能性がある。この感作機序の違いが、好塩基球の反応性に影響を及ぼしているかもしれない。さらに、重症アトピー性皮膚炎患者では IgE 刺激に対する末梢血好塩基球の反応性が低下するため、AD の病勢が改善することでむしろ好塩基球の反応性が改善した可能性が考えられた。

以上の結果から、本論文は汗アレルギーを有するアトピー性皮膚炎において1年以上良好に病勢をコントロールした場合であっても、汗に対する末梢血好塩基球の過敏性は改善しない為、発汗後シャワー浴など汗に対する継続的な対処が必要であることを示した重要な研究と考えられる。また、アトピー性皮膚炎の炎症を制御することによって治癒が期待できる I 型アレルギーは抗原の種類によって異なる可能性があることが示された。

よって審査委員会委員全員は、本論文が沼田智史に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。