

論文審査の結果の要旨

内田貴裕 氏（毛呂山キャンパス呼吸器内科学）の学位審査委員会は 2022 年 6 月 6 日に毛呂山キャンパス本部棟地下 1 階第 5 講堂で開催された。委員会構成員は、主査：村上 孝（毛呂山キャンパス微生物学）、副査：是松聖悟（川越キャンパス小児科学）、各務 博（日高キャンパス呼吸器内科学）、秋山雄次（毛呂山キャンパスリウマチ・膠原病内科学）からなり、全員が出席した。

はじめに、本人の研究歴、倫理審査申請書類、出版掲載雑誌等について検討し、申請資格に問題がないことを確認した。申請論文は、タイトル「Clinical evaluation of rush immunotherapy using house dust mite allergen in Japanese asthmatics」として、2021 年 7 月 11 日付の Asia Pacific Allergy 誌(Jul;11(3):e32)に電子版掲載されている。

アレルギー患者に関連アレルゲンを皮下や舌下に投与する特異的治療法となるアレルゲン免疫療法（AIT）がある（前者：皮下免疫療法（SCIT）、後者：舌下免疫療法（SLIT））。特に 2015 年に承認された標準化家塵ダニ（HDM）アレルゲンとして利用する皮下免疫療法（SCIT）では、その投与アレルゲンの増量によって早期に気管支喘息の症状緩和が期待できる。本研究では、標準化家塵ダニ（HDM）の急速増量を入院措置化で実施し（急速免疫療法：rush-HDM-IT）、その安全性と臨床的有効性を検討し、さらに末梢血単核球における免疫学的考察を行ったものである。HDM 感受性の高い喘息患者 13 名と HDM 感受性の高い喘息患者対照 12 名を比較した。安全性はアナフィラキシーを含む全身反応（SR）の発生数で評価し、有効性については、rush-HDM-IT およびその後の維持 SCIT 後の治療ステップ、吸入コルチコステロイドの投与量、喘息コントロールの変化を評価した。その結果、rush-HDM-IT を受けた 12 例中、4 例（30.7%）に SR を、3 例（23.1%）にアナフィラキシーがみられた。しかし、アナフィラキシーは全例重症化せずに短期間で回復した。喘息の治療ステップは、対照群より rush-HDM-IT 群の方が良好で、吸入コルチコステロイドの投与量も少なかった。また、HDM による末梢血単核細胞からの Th2 型サイトカイン産生を検討したところ、HDM による末梢血単核細胞からの IL-5 と IL-13 の産生は、rush-HDM-IT 群で有意に少なかった。これらの結果から、rush-HDM-IT は、邦人喘息患者において比較的安全に実施できると結論付けられた。また同法では HDM 特有の Th2 媒介全身性免疫応答を抑制する機序を介し、その後の維持療法とともに喘息患者の臨床的改善をもたらすことが示唆された。

審査委員会においては、申請者からプレゼンテーションの後、研究内容について以下の質疑（コメントを含む）があった：

1. 本邦利用可能な純化抗原を用いて rush-IT を丁寧に実施し、その安全性と有効性が確認されたことは評価できる。
2. rush-IT が従来法よりも優れている点はどこなのか（コントロール性と改善効果）。
3. この論文では IL-5・IL-13 という代表的な Th2 サイトカインの抑制が示されているが、他の影響は調べていないのか（Th 分化制御の点で、IL-10・IFN- γ ・IL-17 は検討したが有意

な結果は得られていない)。

4. Th2 系抑制の根本的な免疫学的機序について検討はされているのか。抗原投与量が多くなる点で Treg の増加は容易に想像がつくので、PHA 刺激による応答性を含めて検討してはどうか。
5. 「純化アレルゲン」とは何か、何が純化されたものなのか説明して欲しい。
6. 末梢血単核球(PBMCs)に抗原を添加しているが、これが応答する機序はどのように評価しているのか。MHC class II や Toll-like receptor への結合や反応はどのようになっているのか。このことはアナフィラキシーを減らす観点では安全性に資するので重要ではないのか。
7. PBMCs からのサイトカイン産生低下は理解できるが、機序推定の観点からはそれらの産生を含めた細胞分画について (FACS) 解析が望ましい。
8. サイトカイン計測について、試験実施前後の細胞試料の保存はどのようにしていたのか。
9. HDM に対するコントロール抗原の実験結果を提示するほうが望ましい。
10. 抗原としてハウスダストからコナヒョウヒダニに純化したものなのか。
11. IL-5・IL-13 産生は PBMCs の Th2 細胞からの確認は必要ではないか。
12. PBMCs 評価以外に IgG4 産生は検討していないのか。
13. 試験における対照患者割り当ては、免疫療法を希望しない方と理解してよいのか。
14. 抗原投与ルートの違いについて、各々免疫応答の主体に違いがあるのか説明してほしい。
15. SR の初期兆候は何を指標にしているのか (膨疹)。
16. Table 1 について、結果的に年齢差が出ているが、この結果について十分な考察や検討はなされたのか。臨床試験参加希望者のバイアスが気になる。
17. この試験においてもっとも苦労した点はどこか (抗原増量によるアナフィラキシー出現の観察)。

以上、申請者は、各委員からの質疑にも的確に回答することができた。また、その応答の仕方や考察内容から、本研究は申請者が主体となり実施されたものであることが確認できた。また本学ディプロマポリシーに則り、申請者の学識、真摯な態度を併せて判断し、審査委員全員が一致して学位授与に相応しいと判定した。