

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「IP-10 is elevated in virus-induced acute exacerbations in childhood asthma」
(IP-10 はウイルス感染による小児喘息発作時において亢進する)

学位申請者 鈴木 一雄

本論文は、小児喘息患者において重要な増悪因子であるウイルス気道感染とアレルゲン感作がどのように喘息急性増悪の病態と関連するかを明らかにするため、急性増悪時のウイルス学的、免疫学的検討を行った研究である。

申請者は、喘息症状の増悪をきたし医療機関を受診した小児 93 例のうち上気道サンプルからウイルス抗原あるいは遺伝子が確認できた 76 症例において、血清中のサイトカイン/ケモカイン等のバイオマーカーを検討した。その結果、Th1 関連ケモカインである IP-10 の血清中濃度が 13 名のコントロール症例に比較し喘息増悪患者において有意に亢進しているという興味深い知見をみいだした。さらに喘息症例を吸入アレルゲン特異的 IgE 陽性である感作群(47 例)と陰性の非感作群(29 例)に分類し検討したところ、感作群では非感作群と比較して末梢血好酸球数、血清 IgE 濃度、Th2 サイトカイン IL-5 の血清中濃度が有意に高値であるが、血清 IP-10 濃度は感作群で有意に低値を示した。さらに血清 IP-10 濃度は血清 IL-5 濃度と逆相関を示していた。これらの知見は、アレルゲン感作を伴う小児喘息患者ではウイルス感染に伴う IP-10 産生を含めた Th1 応答が減弱している可能性を示唆しており、今後の小児喘息の病態解明に役立つ興味深い結果であると考えられた。

本論文に対して、各審査委員から下記のような質疑がなされた。

1. コントロール群の定義とその妥当性
 - a. 喘息安定期症例との比較
 - b. 急性増悪時と回復期との比較
2. ウイルス感染の検査法と判定基準の妥当性
3. 合併する細菌気道感染の有無
4. アレルゲン感作群の定義
 - a. 小児喘息症例として予測されるより感作群の比率が少ない理由について
 - b. 食物アレルゲン感作の影響について
 - c. 患者年齢とアレルゲン感作との交絡、特に非感作群から感作群へ移行する可能性について
5. 繰り返すウイルス感染がアレルゲン感作を促進する可能性
6. 吸入アレルゲン感作群と非感作群の予後（増悪頻度・重症度）の違い
7. 抗 IgE 抗体（オマリズマブ）小児投与の可能性と展望

これらの質問に対して、申請者は小児を対象とした臨床研究が持つ難しさを良く理解した上で、学位論文およびその他の研究成果、ならびに文献的考察を含めて的確な回答をした。小児科学、アレルギー学、免疫学、および関連医学領域に関する幅広い知識とそれに基づいた考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展が期待される。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 鈴木 一雄 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	浅野 浩一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	岩崎 正之	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	望月 博之	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	藤本 修平	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	小熊 剛	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）