

氏 名（本 籍）	綾木 麻紀（香川県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	乙 第 98 号
学位授与日付	令和 6 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	A Retrospective Study of the Differences in the Induction of Regulatory T Cells Between Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease
審 査 委 員	教授 向井 知之      教授 本郷 淳司      教授 佐々木 環

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

綾木氏は過去に自己免疫疾患（自己免疫性多内分泌腺症候群 2 型（APS））に合併した好酸球性食道炎の症例を経験し、症例報告として報告している（Clin J Gastroenterol. 2021;14(2):460-5）。さらに、自己免疫疾患と好酸球性食道炎に関する多施設横断調査を行い、その研究成果をまとめている（Intern Med. 2021;60(22):3525-31）。本審査論文では、それらの成果から着想を得て、好酸球性食道炎と制御性 T 細胞の関係について、生検組織を用いた後方視的解析を行った。

好酸球性食道炎は、食道の Th2 型アレルギー性疾患であり、胃食道逆流症（GERD）の増加とともに発生率が上昇している。これらは類似した臨床症状を持つ慢性炎症性疾患であるが、病態の違いが推測されている。最近の研究では FOXP3 陽性の制御性 T 細胞（Treg）がアレルギー性疾患における免疫寛容と Th2 免疫応答の制御に重要な役割を果たしていることが示唆されている。それらを踏まえ、本研究では、好酸球性食道炎と GERD 間で Treg 誘導の違いを解析し、その違いが好酸球性食道炎患者の臨床病理学的所見と関連しているかどうかを明らかにすることを目的とした。30 人の好酸球性食道炎患者と 30 人の GERD 患者を対象にし、患者の特徴や内視鏡的・病理学的所見を比較した。T 細胞と Treg を免疫組織化学染色で同定し、食道上皮内の T 細胞と Treg の数を計測し、Treg/T 細胞割合を算出した。解析の結果、好酸球性食道炎群の食道上皮内の Treg/CD3+T 細胞の割合は GERD 群よりも有意に低かった（9.9% vs. 23.6%）。臨床的所見との関連では、好酸球性食道炎の成人男性例では、GERD 症例よりも Treg/CD3+T 細胞割合が減少していた。それらの結果から、好酸球性食道炎では Treg の誘導は障害されていると結論づけられた。

本申請論文は好酸球性食道炎の病態を明らかとし、Treg 割合と臨床病理的特徴との関連を明らかとした。それらは新規性と共に、医学的、臨床的に重要な意義があり、審査者一同、学位論文に値すると評価した。

### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会において、研究背景、研究方法、結果とその解釈、そして今後の展望にわたり、分かりやすい説明が行われた。特に、研究目的は過去の経験症例を含めて明瞭に提示され、その着想に至る経緯も含めて

十分な説明がなされました。審査委員からは、好酸球性食道炎と逆流性食道炎との病態の関連性、発症の誘因としての食物抗原の可能性、報告されている既知の抗原、花粉症との関連、末梢血での好酸球増多の有無、制御性 T 細胞以外の T 細胞サブセットの関与の可能性、樹状細胞や自然リンパ球（ILC2）の関与の可能性、などの多岐にわたる質問がなされた。いずれの質問に対しても申請者から適切な回答が得られた。また、発表では本研究の **limitation** が示されたが、質疑応答の中で、それらの **limitation** を克服するための発展的な臨床研究を計画していることも示された。

以上より、本学位論文提出者の綾木麻紀氏は研究の立案、研究結果の解釈から考察、研究の **limitation** の理解まで幅広いスキルを習得していた。また審査会では、綾木氏の研究に対する真摯な姿勢と熱意を感じることができ、研究者としての資質を備えていると判断した。今後も研究を継続・発展させるための十分な能力を有していると判断し、審査員全員による合議の結果、合格と判定した。