

氏名（本籍） <sup>かつまた</sup>勝又 <sup>りょう</sup>諒 （神奈川県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 685 号

学位授与日付 令和2年3月12日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Cytokine Profile and Immunoglobulin E-mediated Serological Food Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea

審査委員 教授 上野 富雄 教授 金藤 秀明 教授 小賀 徹

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

過敏性腸症候群（IBS）は、腹痛と便通異常（下痢・便秘）が慢性的に続く疾患群で、器質的異常が通常診療では同定されず、ROME 基準で診断される。症状によって下痢型（IBS-D）と便秘型（IBS-C）に大別され、これまでに、IBS 患者では食物アレルギー陽性率が高い可能性がある、IBS-D 患者では食物アレルギーの原因食物を除去することで一部症状の改善を認める、特定の食品の摂取を制限する食事療法（低 FODMAP 食）で IBS 症状の改善がみられる、等の報告がある。本研究は、健常者と IBS-D 患者における IgE 依存性食物過敏性の頻度およびサイトカインプロファイルを評価し、将来的な治療を考案することを目的として着手された。その結果、①IBS-D 群における IgE 依存性食物過敏性の頻度は 33%であり、健常対照者とほぼ同等である、②IBS-D 群で、炎症に関連した血清中サイトカイン（IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）値が、健常対照者群と比較して有意に上昇している、③健常対照者群では、IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  が IgE 依存性食物過敏性陽性群で低値である、④IBS-D 群では TNF- $\alpha$  が IgE 依存性食物過敏性陽性群で低値である、ことが判った。

本申請論文は、IgE 依存性食物過敏性が IBS-D の病態に関与することを示唆し、IBS-D 患者集団は、IgE 依存性食物過敏性の有無により血中 TNF- $\alpha$  の高い群と低い群に区分できることから、そのことが治療戦略につながる可能性があることを示した論文であり、医学的に価値ある研究成果と考えられる。よって、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

まず、審査委員からは、複数の参考論文を提出していることに関し、研究したことを論文にまとめる意識が高く見受けられ、評価すべき事項であり、主論文の内容も英文海外誌に掲載していることも評価できるとの称賛があった。学位審査では、冒頭に本研究に着手した背景が説明され、次に研究仮説を提示し、実際の研究内容の提示とそのデータについて十分な説明がなされた。炎症性サイトカインは健常者に比べて、IBS-D 症例で優位に高値であること、また IgE 依存性食物過敏性陽性 IBS-D 症例では IgE 依存性食物過敏性陰性の IBS-D 症例に比べて炎症性サイトカインが低値であることが示され、そのことが治療戦略につながる可能性があるとの発表であった。その後、腸内細菌との関連性、男女別、年齢別の解析、食物過敏性陽性 IBS-D 症例で炎症性サイトカインが低値となる機序、さらに今回の結果を踏まえての今後の研究の進め方などについて質問があった。質問に対してはひとつひとつ丁寧に対応をしていた。腸内細菌との関連などについては今後さらに検討を進めていくことが望まれるとの意見があった。また、腸疾患の解析をほぼ血清のバイオマーカーのみで分析しており、これが果たして、腸疾患の病態をどの程度反映しているのか、という懸念が示された。もともと本疾患は器質的な病態に乏しいため、やむを得なかったとの回答であったが、局所と全身との関係は常に念頭におくべきところで、今後、研究を継続する上での重要な示唆もあった。審査中、終始本人の臨床研究に対する熱意や努力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。以上、勝又 諒氏は、学位授与に値する研究結果と資質を十分備えていると判断した。