



Title	除菌療法中のヘリコバクター・ピロリ過敏症における細胞外小胞を介した抗原提示の役割に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	伊東, 孝政
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13375号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/72397
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2431
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takamasa_Ito_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 伊東 孝政

審査担当者	主査	教授	清野研一郎
	副査	教授	村上正晃
	副査	教授	小林弘一
	副査	准教授	北村秀光

学位論文題名

除菌療法中のヘリコバクター・ピロリ過敏症における細胞外小胞を介した
抗原提示の役割に関する研究
(Potential role of extracellular vesicle-mediated antigen presentation
in *Helicobacter pylori* hypersensitivity during eradication therapy)

近年除菌療法の保険適応の拡大とともに皮疹の出現を認めることが報告されてきている。一般的には除菌に使用した薬剤による薬疹が考えられており *H. pylori* 除菌に使用した薬剤の使用が禁止になることが多い。しかしながら、これらの症例においてパッチテスト、薬剤リンパ球幼若試験 (DLST)、内服誘発試験といった検査を施行するも原因薬剤を同定できなかった症例も報告されている。これまでの報告では検査陰性例の皮疹の場合、薬疹は否定的であり、薬剤内服終了後に皮疹が出現している臨床経過からも別の機序の存在が推察されているが詳細は解明されていない。本研究において、複数の抗原特異的な反応を評価する実験系を用いたところ、除菌療法後に皮疹を認め DLST が陰性である症例において *H. pylori* を添加した際に抗原特異的な反応を示すことがわかった。さらに *H. pylori* 除菌療法後に皮疹を認めた症例の血清エクソソーム (細胞外小胞) 中において *H. pylori* ペプチドを同定し、さらにエクソソーム を介して反応が生じていることを示唆する結果を得た。

審査にあたり、まず副査の村上教授から症状は皮膚特異的であるかについての質問があり、申請者は「皮膚特異的だとすると薬剤と皮膚のタンパクが結合してハプテン抗原となっている可能性が考えられる。また肝障害、腎障害など他臓器病変もきたすことから非特異的な可能性もある。薬疹モデルマウスやヒトの内臓病変などを調べるのが可能であることが望ましいが、現在のところどちらも難しいのが実情であり、今後、薬疹のモデルマウスが新規に作製されれば病態解明に近づくのではないかと考える」と回答した。副査の小林教授からは薬疹の可能性について質問があり、申請者は「抗生剤による薬疹は頻度も多く否定はできないが今回得られた実験データは *H. pylori* に対して反応していることを踏まえると *H. pylori* による皮疹の存在を示唆している」と回答した。副査の北村准教授からはマウス使用について今後の展望に関する質問があり、申請者は「*H. pylori* 感染マウスに抗生剤を内服させて、薬剤剤投与前後における *H. pylori* 貪食像量の変化や血清エクソソーム中に含まれるペプチドの変化を検討することで薬剤内服による影響を解析していきたいと考えている」と回答した。最後に主査の清野教授から、薬剤を内服していない状態の *H. pylori* 保菌者で同様の皮疹は生じないのかと質問があり、申請者は「*H. pylori* 除菌前の患者血清エクソソームを解析したが *H. pylori* 特異的なペプチドを同定できず、除菌後

において同定することができたことから薬剤によって暴露される抗原量の増加が病態に関与していることが示唆されており、薬剤を内服しない *H. pylori* 保菌者では皮疹が生じないと考えている」と回答した。また、清野教授より暴露される抗原量の増加のみではなく、*H. pylori* と薬剤が相互作用することで T 細胞が活性化する可能性はないかと質問があり、申請者は「薬剤性過敏症候群というウイルスと薬剤が関与して発疹が生じる疾患が存在する。ウイルス特異的な T 細胞の薬剤に対する反応性の獲得がその機序として考えられており、今回報告した *H. pylori* による皮疹も *H. pylori* 単独ではなく薬剤が T 細胞の活性化に関与している可能性はありうる」と回答した。

この論文は、*H. pylori* 除菌療法後に皮疹を認める症例のなかに、薬剤ではなく細菌である *H. pylori* によって発疹が生じている症例が存在することを示した初めての報告である。さらに血清中のエクソソームが病態に関与していることを示唆し、今後の病態の解明において更なる飛躍が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。