



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	大腸鋸歯状病変発生における腸管スピロヘータの関与についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大森, 沙織
Description	配架番号 : 2139
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11657号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58969
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Saori_Omori_review.pdf, 審査の要旨



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 大森 沙織

	主査	教授	平野	聡
審査担当者	副査	教授	坂本	直哉
	副査	准教授	神山	俊哉
	副査	教授	有川	二郎

学 位 論 文 題 名

大腸鋸歯状病変発生における腸管スピロヘータの関与についての検討

(Is human intestinal spirochetosis associated with sessile serrated adenoma/ polyp?)

大腸過形成性ポリープは **malignant potential** を欠く非腫瘍性病変と考えられてきたが、近年になり過形成性ポリープを含む鋸歯状構造を有する病変を前駆病変として発癌する **serrated pathway** が注目されている。鋸歯状病変の中でも **SSA/P** の発生に腸管スピロヘータ症(**human intestinal spirochetosis: HIS**)が関与していないかに注目し、その頻度について検討した。大腸腫瘍と **HIS** の関連が示唆され、特に **SSA/P** との関連が疑われる結果とはなったが、**HIS** 診断の精度に課題が残った。

審査にあたり、まず副査の有川二郎 教授から **HIS** について、職業とくに家畜を扱う酪農等との関連の有無、病原性についての報告の有無についての質問があった。さらに **HIS** の菌種によって病原性の有無が異なる場合があり、その同定が有益な情報をもたらすとの前提から、**PCR** や免疫染色についての質問がなされた。申請者は、**HIS** が職業と関連するとの報告はこれまでになく、今回も検討していないと回答した。病原性については下痢や過敏性腸症候群(**irritable bowel syndrome: IBS**)と関連する報告があるが、腫瘍発生について研究対象となっていないが、論文としては少数例での報告のみであると回答した。**PCR** については菌種毎のプライマーもわかっているが、今回は技術的に難度が高く結果が不安定になる可能性がであったこと、また、病理診断に対する確認という位置づけで行った検討であるため、菌種を同定せずにブラキスピラ属に特異的なプライマーを用いたと回答した。副査の神山俊哉 准教授からは、**HIS** とメチル化異常の関連は検討されているかどうかについて、また偽刷子縁を有しない陽性所見について **SSA/P** と腺腫で差が出た理由について質問があった。申請者は、**HIS** がメチル化異常に関わるかどうかの検討は行っておらず、また過去の報告にもない事、また、両者の関連についてまずその頻度からアプローチしようと考えて検討を行ったと回答した。さらに、偽刷子縁を有しない所見については **PCR** ではほとんど陰性であり、偽陽性であった可能性もある事と、**SSA/P** の方が付着粘液が多いため、偽陽性が多く出る原因になった可能性はあると回答した。副査の坂本直哉 教授からは、**SSA/P** とスピロヘータに着目した理由について、また **HIS** が **SSA/P** のみならず腺腫でも高頻度にみられた結果に対する考察についての質問があった。申請者は、**SSA/P** 症例で **IBS** 症状を有する症例

を経験し、IBS の原因を検索したところ HIS を伴っていたこと、また SSA/P にはメチル化異常が多くみられるため、同様にメチル化異常が多くみられる胃癌とピロリ菌との関連のように、感染が原因となって発症する可能性を考え、その仮説を検証する研究を開始したと回答した。また SSA/P のみならず腺腫でも HIS 頻度が高かったことについては HIS が大腸腫瘍の原因ではなく、併存である可能性も考えられると返答した。最後に主査の平野 聡 教授から、SSA/P の病理診断について病理医間で不一致となることはないかどうか、治療検体と生検検体の比較が可能と考えた根拠について、スピロヘータ以外の菌種でエピジェネティックな変化と関連がありそうなものについて文献的な報告がないかについて質問があった。申請者は、SSA/P の病理診断について病理医間で一致しないこともよく知られているため、今回の検討にあたっては他施設から集めた検体についても自施設での複数の病理医で診断を確定していると回答した。治療検体と生検検体の件については、生検鉗子を広げると約 6mm であるため 2 個以上の検体で理論上 12mm となり、治療検体と同等と考えた。しかし、腫瘍より背景の方がスピロヘータの検出率が高かったり、様々な部位からの採取の方が検出率が高くなる可能性も考えられるため、治療検体での比較が必要と考え検討 3 を行ったと回答した。スピロヘータ以外の菌種については、*Fusobacterium* が CIMP (CpG island methylator phenotype) や BRAF と関連するという報告と、腸内細菌叢のバランスが腫瘍発生に影響するという報告があると回答した。その後、平野 聡 教授より、HIS 陽性所見別頻度の統計について、症例数が少ないが検討可能かという質問があった。本来であれば 2×4 分割表を用いての検討になるが、症例数が少ないためそれぞれの比較検定を 4 回行ったと回答した。

本研究は SSA/P の原因として細菌感染に着目した点で新規性を有し、今回、スピロヘータとの関連は明らかとはならなかったものの、今後、SSA/P の研究において重要な意義をもつ可能性が考えられた。

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。