HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Helicobacter pylori除菌後異時性胃癌症例の臨床病理学的特徴とDNAメチル化異常に関する検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	田中, 一光
Description	配架番号：2702
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14962号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85834
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TANAKA_Ikko_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　田中　一光

審査担当者
主査　教授　武冨　紹信
副査　教授　本間　明宏
副査　教授　福原　崇介

学 位 論 文 題 名

Helicobacter pylori 除菌後異時性胃癌症例の臨床病理学的特徴と
DNA メチル化異常に関する検討

(Evaluation of clinicopathological features and aberrant DNA methylation after *Helicobacter pylori* eradication focused on metachronous gastric cancer)

本研究では、除菌後異時性胃癌が発生した症例の胃粘膜のメチル化異常の変化と組織的胃炎の関連性を検討した。除菌後異時性胃癌が発生した症例のメチル化レベルは除菌後に上昇すること、また除菌後の萎縮、腸上皮化生とメチル化レベルは正の相関性が示された。これにより、除菌後に残存する胃粘膜の高メチル化異常は高度な萎縮腸上皮化生を反映し、長期的には異時性胃癌発生に関与していたことが示された。

審査にあたり、まず副査本間教授より、「内視鏡をする場合必ず生検するか」質問があり、胃炎は内視鏡とともに組織学的にも評価することが好ましいとされており、全例ではないが当院では生検で胃炎を評価することが多いと回答した。「*H. pylori* 陰性の症例が多いこと」の質問があり、今回の検討では初回内視鏡治療時に *H. pylori* 陰性の者であり、自然除菌や過去に除菌歴ある症例がほとんどであると回答した。「Point of no return の説明において除菌減少効果とはどのようなものか」質問があり、腸上皮化生は改善乏しい点とそれにより胃発癌抑制効果が乏しくなる点であることを説明した。「EMX1 と NKX6-1 について今回の検討で何がわかったか」質問があり、NKX6-1 では除菌前後のメチル化レベルの変化を調べることで除菌後 1 時点のみよりも正確に発癌予測ができる可能性が示されたと回答した。

次に副査である福原教授より、「なぜこの遺伝子が解析に最適とされたのか」と質問あり、この遺伝子は様々なメチル化の網羅的な検討の後に異時性胃癌発生に胃粘膜メチル化レベルと関連があることが臨床として証明されたものである。本検討では、除菌前後のメチル化異常の変化と異時性胃癌発生との関連を検討したかったため、これらの遺伝子のメチル化異常を調べることが最適と判断した。「Pyrosequencing の精度に関して」質問があり、他にも定量的メチル化解析等があるが、Pyrosequencing は配列を読むこむため比較的精度が高く、それが利点とされていると回答した。「MGC group と Non-MGC group とはメチル化レベルに差はみられなかったが、どのように考察するか」と質問があり、両群とも一度は癌が発生している粘膜のため比較的メチル化レベルが高く、有意差は今回つかなかったが、MGC group は Non-MGC group と比べて除菌後のメチル化レベルが高い傾向はみられた、と回答した。「メチル化をみることで蛋白の発現変化はどのように影響するか」と質問あり、一部の遺伝子・蛋白はメチル化異常により発現量が低下し発癌に関与することは報告され

ているが、今回は検討していないと回答した。「メチル化は *H. pylori* の単なるマーカーなのか、どの程度メチル化が発癌に関与しているのか」と質問があり、通常多段階で遺伝子異常が蓄積され癌を引き起こすが、胃癌でもメチル化以外の異常も蓄積されるが、メチル化異常の蓄積も多いため最終的に胃癌が発生すると報告されている。メチル化は *H. pylori* の単なるマーカーではなく、*H. pylori* によるメチル化異常が発癌に大きく関連するという認識でよいと思われると回答した。「*H. pylori* が消えたにもかかわらずメチル化異常が維持されているので、メチル化以外の機序が除菌後働いているのではないかと思う」と意見をいただき、その可能性もあるため今後別の要因があるか検証したいと回答した。

次に主査である武冨教授より、「発癌の機序として検討したか、バイオマーカーとしてみるのであれば遺伝子全体のメチル化をみた方がよいのでは」との意見をいただいた。今回発癌の機序を調べるためにメチル化異常を検討していない。*H. pylori* がメチル化異常という形で遺伝子を損傷させるが、メチル化という損傷の度合いが異時性胃癌が発生する症例においてどのように違うのか検討したいと考え、それを調べる代表としてこれらの 3 つの遺伝子を調べることが最適と判断した、と回答した。「遺伝子によって測定している CpG サイトの数が異なること」質問あり、メチル化される割合は領域が近ければ近似しているものであり、サイト数自体はメチル化レベルの数値に大きく影響はしないと回答した。「EMX1 や NKX6-1 の除菌後の発現量はどのようになっているのか」と質問があり、これらの分子発現量の変化は検討されていない。これらの分子は胃にほとんど発現していないが、これらの遺伝子のメチル化は発癌リスクの関連をみるのに良い指標となると回答した。「除菌後再発しなかった症例の期間は 5 年でよいのか」と質問があり、5 年後以降も癌は発生するため長期の方がよいが、症例数および胃炎評価の検討には腸上皮化生の変化は少なくとも 5 年程度の時間を要するという報告から今回は 5 年と設定したと回答した。

本研究は除菌後異時性胃癌が発生した症例の胃粘膜メチル化異常の変化において評価され、今後胃癌の病態解明や臨床への応用が期待される。

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充分な資格を有するものと判定した。