

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		宿主遺伝因子に基づいたピロリ菌感染者に対する個別化医療の導入と新規治療法の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Implementation of Personalized treatment and development of novel therapeutics for <i>H. Pylori</i> carriers			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓)マツダ	名)コウイチ	研究期間 B	2012 ~ 2013 年
	漢字 CB	松田	浩一	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Matsuda	Koichi	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ・ 准教授			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめて下さい。)</p> <p>我々はゲノムワイド関連解析により、新規十二指腸潰瘍疾患感受性遺伝子 PSCA を同定した。PSCA の翻訳開始点 26塩基上流の SNPrs2294008 について、C 型のアレルを持つ人では十二指腸潰瘍のリスクが高くなる一方、T 型のアレルでは胃癌を始めとした癌のリスクが高くなることが明らかとなった。T 型のアレルを持つ人では上流に新たな開始コドンが生じる結果、9アミノ酸長いタンパク質が翻訳される。その結果 N 末端にシグナル配列が生じ、PSCA タンパク質の局在が細胞質から細胞表面に変化することが示された。PSCA は細胞の分裂、増殖に関与することから、T 対立遺伝子を有する人は、PSCA の活性化によって胃癌、膀胱癌の発症リスクが高まると考えられた。一方 C 対立遺伝子を有する人は、細胞質局在型の PSCA 分子を発現するため、潰瘍組織の修復機構がうまく働かず、その結果十二指腸潰瘍のリスクが高まることが示唆された。またこれまでの解析により、T 型の PSCA が培養上清中に分泌されることが明らかとなっている。PSCA は様々な癌で高発現していることから、PSCA が各種癌のバイオマーカーとなるか、また治療標的分子としての有用性について現在検討を進めている。</p> <p>疾患感受性との関連 PSCA SNP について、胃潰瘍、膀胱癌及び肺がんで疾患発症リスクと関連を示すことが明らかとなった。</p> <p>組織での発現 Tissue microarray 解析によって肺がん組織で高発現する事が示された。</p> <p>細胞増殖への影響 PSCA タンパク質を過剰発現した系では、増殖の促進効果は認めなかった。一方発現を抑制した系では、T アレルを有する細胞株でより増殖が抑制される傾向が示された。</p> <p>ピロリ菌感染コホートの収集 PSCA 多型がピロリ菌感染者の予後と相関するかを解析する目的で、胃内視鏡患者200名の血液由来 DNA, 胃組織の採取を行なった。また内20名は、ピロリ菌除菌後の組織も採取している。今後本コホートを用いて、予後との相関を検討する予定である。</p>					
キーワード FA	ピロリ菌	PSCA	SNP		

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility.							
	著者名 ^{GA}	C. Tanikawa, K, Matsuda et al.	雑誌名 ^{GC}	PloS one					
	ページ ^{GF}	e63698	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	8
雑誌	論文標題 ^{GB}	Genome wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population							
	著者名 ^{GA}	K. Matsuda, Y. Nakamura, et al.	雑誌名 ^{GC}	Human Molecular Genetics					
	ページ ^{GF}	In press	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population.							
	著者名 ^{GA}	C. Tanikawa, K, Matsuda et al.	雑誌名 ^{GC}	Nature Genetics					
	ページ ^{GF}	430~434	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	44
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Through a genome-wide association analysis of Japanese duodenal patients, we identified PSCA as a novel duodenal ulcer susceptibility gene. The C allele of SNP rs2294008 at PSCA was associated with increased risk of duodenal ulcer but was associated with decreased risk of gastric cancer. The T allele of rs2294008 encodes a translation initiation codon upstream of the reported site and changes protein localization from the cytoplasm to the cell surface. Therefore cell surface PSCA would play an important role in tumor cell growth and wound healing. We also found that T-type PSCA was cleaved at cell surface and secreted into the medium. Since PSCA is highly expressed in various types of cancer tissues, serum PSCA as well as PSCA variation would be good markers of cancer diagnosis and treatment.

In the project, we have identified that SNP rs2294008 was also associated with lung cancer, bladder cancer, and gastric ulcer. In addition, PSCA expression was shown to be increased in lung cancer tissues.

We constructed a series of plasmid expressing short or long PSCA protein. Then we established PSCA stably expressing cells by using lentivirus vector. As a result, long PSCA protein was localized at cell surface, while short PSCA was located at cytoplasm. In addition, short PSCA protein was subject to proteasomal degradation. When we evaluated allele specific expression of PSCA mRNA, A allele showed dominant expression over T allele of PSCA mRNA. Then we examined the effect of PSCA protein, but long and short PSCA protein did not affect cell proliferation. On the other hand, knockdown of PSCA by siRNA inhibited cell growth, and its effect was more remarkable among cells expressing cell surface PSCA protein (slide 20).

We also recruited more than 200 patients who had medical examination by upper gastrointestinal endoscopy. More than half of participants were positive for H.pylori infection and had received eradication therapy. We collected, germline DNA from blood, and biopsy samples before and after eradication. We are planning to analyze the prognostic values of genetic and bacterial factors.