

タイトル：十二指腸潰瘍の2つの原因遺伝子を発見。なぜ十二指腸潰瘍の人は胃癌になりにくいかが遺伝子レベルで明らかに。O型は十二指腸潰瘍になりやすい。

世界全体の約半数が感染しているヘリコバクター・ピロリ菌は胃癌や胃潰瘍・十二指腸潰瘍の原因となります。しかしながら感染者の内これらの病気になる人はごく一部であり、また同じピロリ菌が原因にも関わらず十二指腸潰瘍の患者は胃癌になりにくい事がこれまで知られていました。しかしこの様な病気のなりやすさの違いがどの様に決まっているかはこれまで明らかになっていませんでした。

今回東京大学医科学研究所、シーケンス技術開発分野の松田浩一准教授、谷川千津博士研究員らは理化学研究所、愛知県がんセンターとの共同研究で、7072人の十二指腸潰瘍患者及び健常者26116人について、約60万箇所の遺伝暗号の違いと十二指腸潰瘍のなりやすさの関係について調べました。その結果、2つの十二指腸潰瘍の原因遺伝子を発見しました。

一つは血液型を決めているABO遺伝子で、O型の人ではA型に比べ1.43倍病気になりやすいことが分かりました(図1)。もう一つは胃癌のリスク遺伝子としても知られていたPSCA遺伝子で、十二指腸潰瘍になりやすいタイプの人では潰瘍のリスクが1.84倍増える一方、胃癌のリスクが約半分(0.59倍)になることが分かりました(図2)。

ではなぜ十二指腸潰瘍のなりやすさが変わるかですが、我々はPSCAの場合遺伝暗号が異なることによって、違う長さのPSCA蛋白質が作られることを見つけました(図3A)。長いタイプのPSCA(T型)は細胞の膜上に出てくるための目印を持っており、細胞膜上のPSCAは細胞の分裂増殖を活性化します(図3B)。その結果、障害を受けた十二指腸粘膜の修復が進み十二指腸潰瘍にはなりにくくなりますが、逆に細胞の増殖が進むことで胃癌のリスクは上昇します。一方短いタイプのPSCAでは目印を失う結果、細胞の中ですぐに分解されてしまいます(図3C,D)。分解されたPSCAは体内の免疫細胞を活性化し、この免疫細胞の攻撃を受けることで十二指腸潰瘍のリスクが増えるものの、胃癌にはなりにくくなることが考えられました(図4)。

さらに各々のタイプの割合を複数の人種間で比較した所、日本人では胃癌になりやすく十二指腸潰瘍になりにくいタイプが11の人種の中で最も多いことが分かりました。日本人では他の人種に比べ胃癌が多く、また胃潰瘍に比べ十二指腸潰瘍が少ないことが知られていますが、このような人種間の違いも今回得られた結果で説明可能となります。

今回の研究により血液型やPSCAの遺伝子を調べることで、十二指腸潰瘍や胃癌のリスクが予測出来るだけでなく、リスクに応じてピロリ菌の除菌や定期的な内視鏡検査を行う事で病気の予防、早期発見が可能となります。さらにPSCAは色々な癌で活性化されている事から、PSCAを標的とした治療法の開発や、PSCA遺伝子の型に応じて薬を使い分けるなど、個別化医療が進んでいくことが期待できます。

用語解説

十二指腸潰瘍：胃と小腸をつなぐ消化管である十二指腸の粘膜がピロリ菌や非ステロイド性抗炎症剤などによって傷つけられ、粘膜や組織の一部が欠損する疾患。主な症状は上腹部や背中の痛みで、空腹時に痛みが強くなる傾向があります。診断は上部消化管内視鏡により行われ、治療は胃酸を抑えるプロトンポンプ阻害薬を用います。予後は良好ですが、進行した場合は消化管出血や腹膜炎など重篤な合併症を引き起こします。

ヘリコバクター・ピロリ菌：経口によって感染し胃に住みつく細菌で、日本人では 50 歳以上で 50-70%が感染しているとされています。感染すると胃粘膜に定着して毒素を出し、粘膜を損傷します。胃・十二指腸潰瘍や胃癌、MALT リンパ腫などの発症原因となることが報告されている他、小児の貧血や蕁麻疹などの原因にもなります。血液や呼気、胃粘膜を調べることにより診断でき、現在は内服薬にて除菌可能です。

SNP (single nucleotide polymorphism) /一塩基多型：我々の細胞がもつ遺伝情報は 30 億塩基対に及ぶ DNA によって決められています。各個人間で DNA の配列が異なる部分が存在します。この違いを遺伝子多型といい、その内一塩基の違いを SNP といいます。数百から千塩基に一箇所 SNP が見つかり、全ゲノム上には SNP は 300 万から 1000 万箇所程あると推測されています。

GWAS (Genome wide association study) /全ゲノム関連解析：ゲノム上の数十万箇所以上の SNP の遺伝子型を決定し、比較対照集団間での各々の SNP の頻度の違いを調べることで、病気のなりやすさ等の様々な表現型と関連する遺伝因子を同定する研究。多因子疾患の疾患関連遺伝子解析のスタンダードな手法となっています。

PSCA (Prostate stem cell antigen)：前立腺、膀胱、胎盤などで高発現しており、細胞の分裂・増殖に寄与します。膀胱癌、膵癌、前立腺癌での高発現や悪性度との関連が報告されていますが、胃癌、食道癌では逆に発現が低下しています。今回同定した SNP は胃癌や膀胱癌で疾患の発症リスクと関連する事が報告されています。

ABO 遺伝子：糖鎖付加酵素の一種で塩基配列、酵素活性の違いにより、A,B,O の 3 つのタイプがあります。2 つのアレルの組み合わせによって赤血球表面に発現している糖鎖抗原のタイプが決まり、A、B、O、AB の血液型に分類されます。十二指腸潰瘍のリスクを高める SNP は O タイプと絶対連鎖の関係にあり、リスク型を 2 つ持つ人は血液型が O 型になります。ABO 遺伝子は赤血球以外にも十二指腸を含む体内の様々な組織に発現しており、各々の組織の糖鎖抗原のタイプ (ABO 式血液型と一致) を規定します。

論文名 "A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population" (全ゲノム関連解析による十二指腸潰瘍疾患感受性遺伝子の同定)

谷川千津¹, 卜部祐司¹, 松尾恵太郎², 久保充明³, 高橋篤³, 伊藤秀美², 田島和雄², 鎌谷直之³, 中村祐輔¹, 松田浩一¹

1 東京大学医科学研究所 ゲノムシーケンス解析分野/シーケンス技術開発分野 2 愛知県がんセンター 3 理化学研究所

問い合わせ先

松田浩一 (マツダ コウイチ)

東京大学医科学研究所 シーケンス技術開発分野 准教授

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

tel 03-5449-5376

E-mail koichima@ims.u-tokyo.ac.jp

HP: <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/nakamura/matsuda/index.html>

谷川千津 (タニカワ チヅ)

東京大学医科学研究所 ゲノムシーケンス解析分野 博士研究員

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

tel 03-5449-5376

E-mail tanikawa@ims.u-tokyo.ac.jp

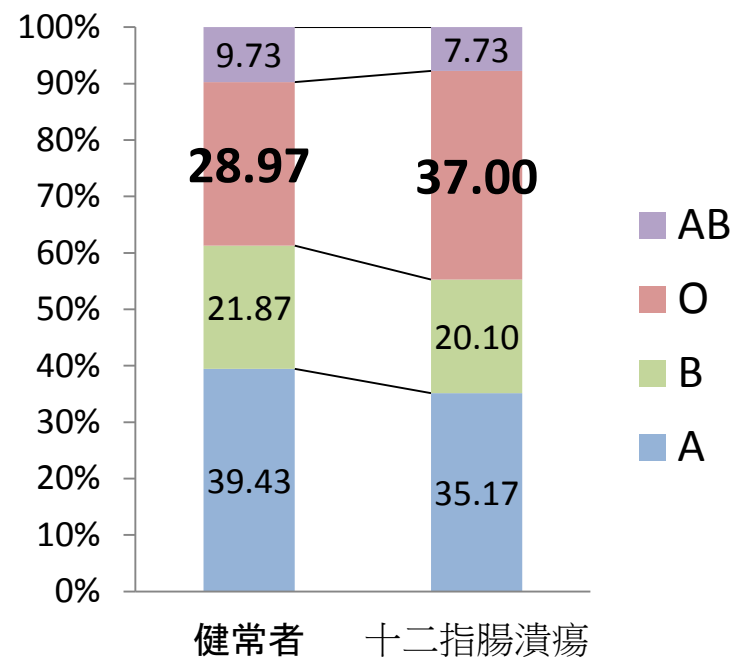


図1

健常者、十二指腸潰瘍における各血液型の頻度。十二指腸潰瘍ではO型のほうがA型よりも多い。

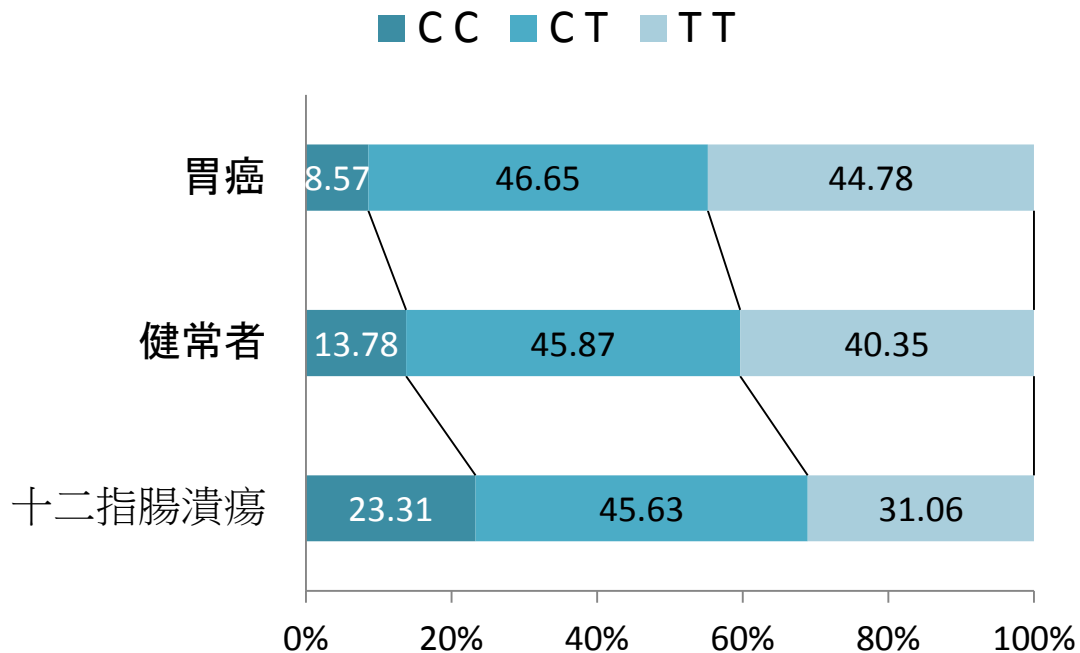


図2

胃癌、健常者、十二指腸潰瘍におけるrs2294008の各遺伝子型の頻度。
CC型では CTやTT型に比べ1.84 倍十二指腸潰瘍になりやすいが、胃癌のリスクは半分近く(0.59倍)になります。

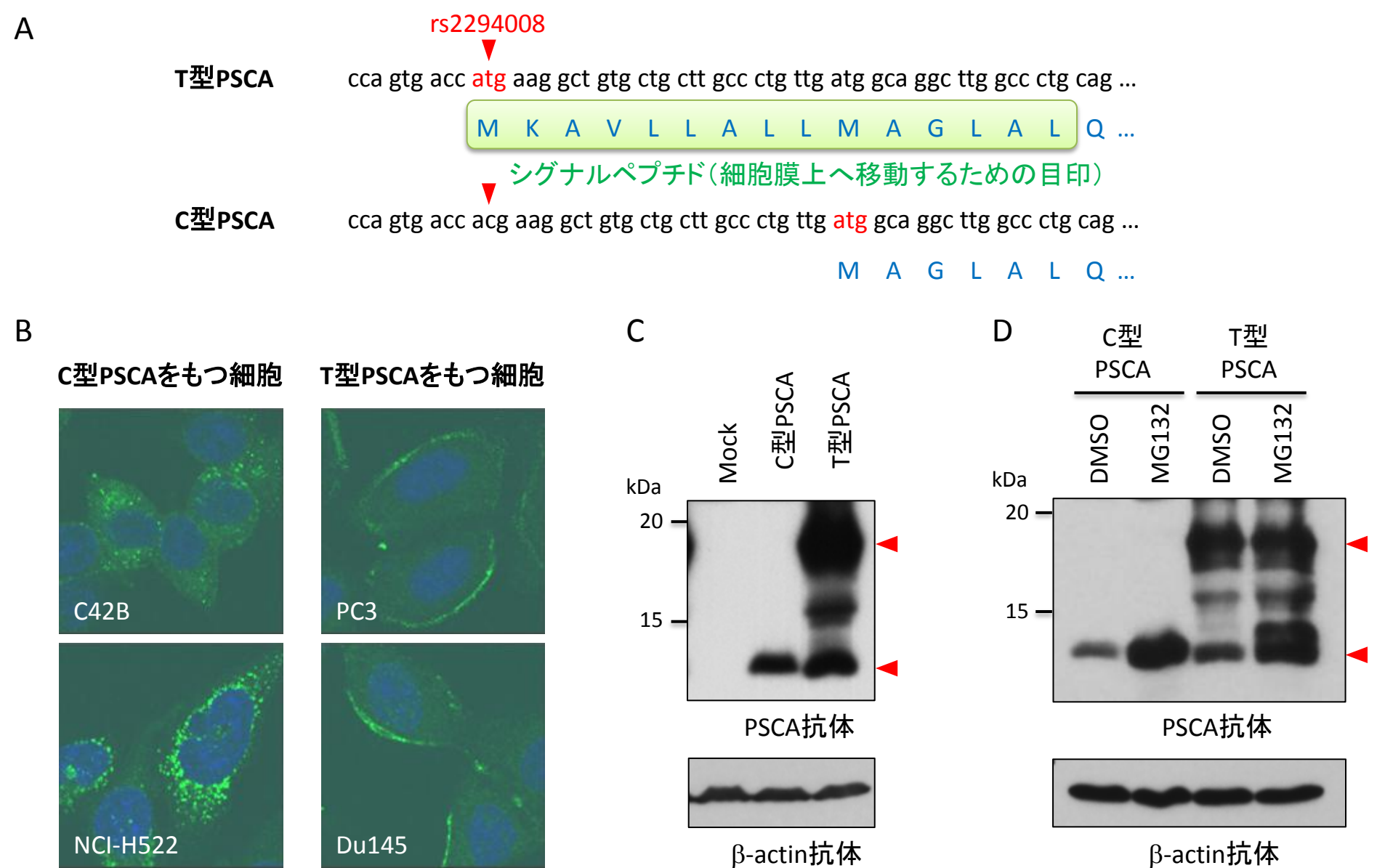


図3

(A)T型PSCAは開始コドンが上流にできるため9アミノ酸長いタンパク質がつくられる。さらにシグナルペプチドが予測される。(B)T型PSCAは細胞膜上に局在するがC型PSCAは細胞質内に局在する。(C)T型PSCAは糖鎖修飾を受けるため、分子量が大きくなる。(D)一方C型PSCAはMG132によってタンパク質分解を抑制するとタンパク質量が顕著に増加する。

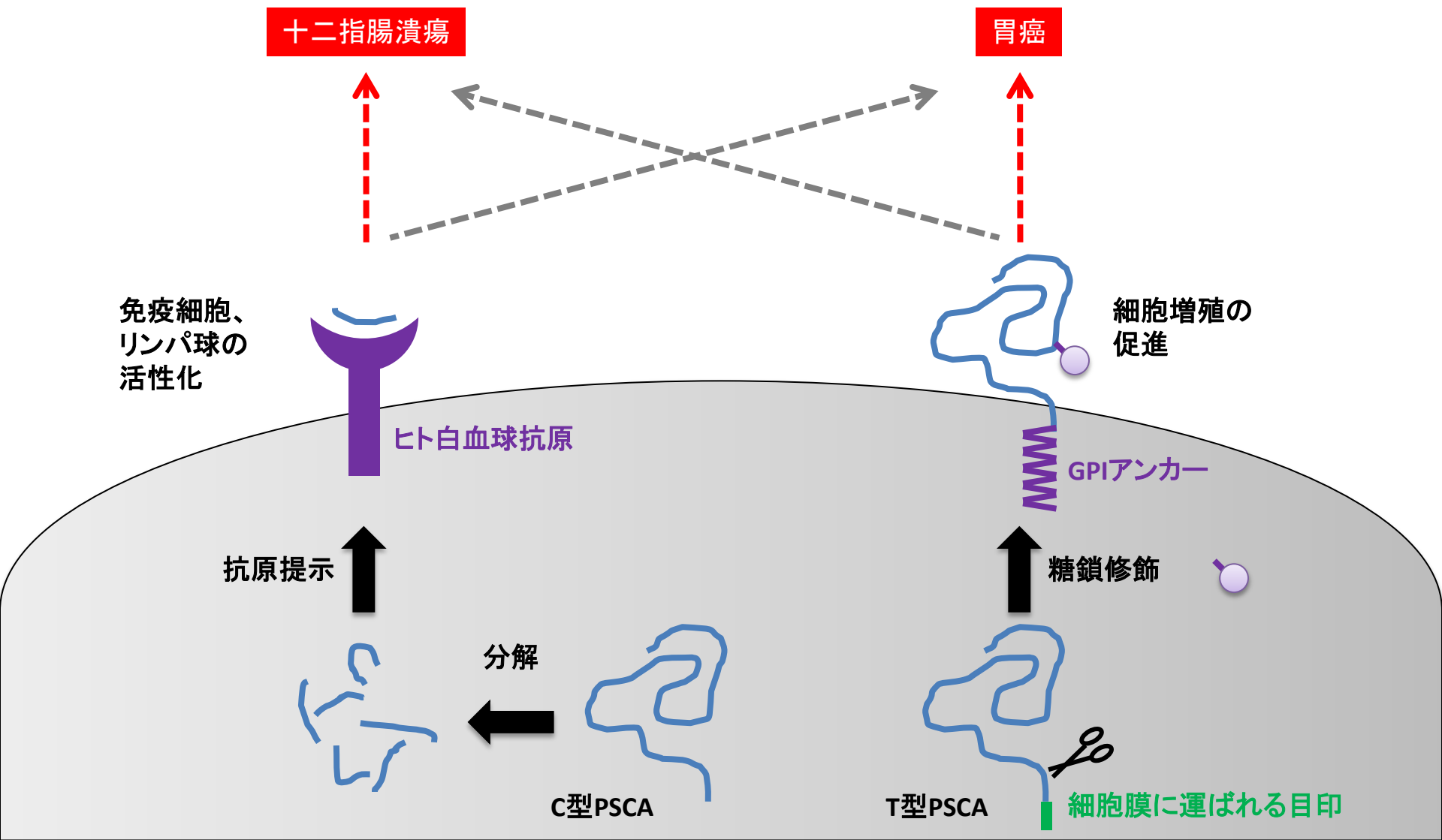


図4

疾患発症メカニズムの仮説

シグナルペプチド(目印)を持つT型PSCAは糖鎖修飾を受けた後、細胞膜に運ばれ細胞の増殖を促進する。そのため胃癌にはなりやすいが、粘膜の損傷が修復されるため潰瘍にはなりにくい。一方、C型PSCAは細胞内で速やかに分解される。その断片がヒト白血球型抗原によって提示されると免疫系が活性化され、炎症反応が引き起こされることで潰瘍になりやすくなると考えられる。