

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09032

研究課題名(和文)ピロリ菌関連胃癌・萎縮性胃炎におけるSNP-setによる遺伝要因探索と再現性検証

研究課題名(英文) Investigation of genetic factors associated with the risk of Helicobacter pylori-induced gastric cancer and gastric atrophy by SNP-set analysis and their validation

研究代表者

菱田 朝陽 (Hishida, Asahi)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40447339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：今回、血清抗ピロリ菌抗体・ペプシノゲン(PG)値の測定値を有する、日本多施設コホート研究(J-MICC Study)、愛知県がんセンター病院症例対照研究(HERPACC2)の参加者検体、各3,385例と2,885例を用いて、萎縮性胃炎(PG1 ≤ 70ng/ml & PG1/PG2 ≤ 3)、重症萎縮性胃炎(PG1 ≤ 30ng/ml & PG1/PG2 ≤ 2)の有無、および、PG1/PG2比とのゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、ピロリ菌関連胃癌発症リスクに関わる8q24.3領域のPSCA遺伝子のSNPsがGWAS有意となり、SNP-set解析でも同遺伝子が有意であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、日本人に多いピロリ菌関連胃癌の前がん病変である、ピロリ菌関連萎縮性胃炎の遺伝的要因が、全ゲノムレベルでPSCA遺伝子にあることが明らかになり、将来の遺伝的体質に基づくピロリ菌関連胃癌及び萎縮性胃炎の個別化予防のための有用な情報(具体的には、事前に疾患リスクを知ることによる、ピロリ菌除菌や、胃がん検診受診などの行動へのきっかけ作り、等)を提供できたものと考えている。

研究成果の概要(英文)：We conducted the genome-wide association study (GWAS) of gastric atrophy (GA) (diagnosed based on pepsinogen 1 [PG1] ≤ 70ng/ml & PG1/PG2 ≤ 3), severe gastric atrophy (sGA) (PG1 ≤ 30ng/ml & PG1/PG2 ≤ 2) and PG1/PG2 ratio using the data from the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study (n = 3,385) and Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center 2 (HERPACC2)(n = 2,885), and found that PSCA SNPs on 8q24.3, which also reportedly associate with the risk of Helicobacter pylori-induced gastric cancer, reached the GWAS significant levels, and subsequent SNP-set analysis supported these findings by the statistically significant associations of PSCA gene with each of the three traits of GA, sGA and PG1/PG2 ratio.

研究分野：ゲノム疫学

キーワード：ゲノム疫学 胃がん ヘリコバクター・ピロリ 前がん病変 予防医学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ピロリ菌関連萎縮性胃炎は、日本人をはじめ、東アジア人に多いピロリ菌関連胃がんの前がん病変であり、その予防・進行予防は、胃がんの予防に繋がるため、重要である。また、近年盛んに行われているゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study, GWAS) に代表されるような、ヒトの慢性疾患を中心とした各種疾患の遺伝的要因の解明は、個々人の疾患リスク予測を通じて疾患の予防行動に繋がらうため、医学的に意義のある研究分野であり、特に、胃がんをはじめとする各臓器のがんや、循環器疾患等の GWAS は既に全世界で進行中であるが、東アジア人に特異的なピロリ菌関連胃がんの前がん病変である、ピロリ菌関連萎縮性胃炎に関する大規模な GWAS 研究は未だ存在しない。一方で、近年の GWAS において、ゲノムワイド有意水準である、P 値 (5×10^{-8}) が厳格すぎるためになかなか基準が達成できず、本質的に重要な一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) を見落としているのではないかと、との批判もあり、遺伝子単位や生物学的パスウェイに基づく SKAT (SNP-set Kernel Association Test) 等の SNP-set 解析が注目されている。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究 (文献①) では、ピロリ菌関連萎縮性胃炎の GWAS を行うと共に、SKAT を用いた解析を併せて行い、日本人におけるピロリ菌関連萎縮性胃炎発症リスクに関する遺伝的要因を明らかにし、将来の遺伝情報に基づくピロリ菌関連萎縮性胃炎と、それに続いて起こる、ピロリ菌関連胃がんの予防に役立てることを目的とした。

3. 研究の方法

<研究対象者> 日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) は、日本全国 14 の大学・研究所で行われている、がん予防のための遺伝子-環境相互作用を見つけ出すことを目的とした多施設共同研究である。ベースライン調査は 2005 年に開始され、2014 年 3 月までに約 10 万人の参加者から研究の参加同意と協力を得た。そのうち、血清抗ピロリ菌抗体 (HP IgG) と血清ペプシノゲン (PG) 値の測定結果のある 4 つの参加地区 (大幸、京都、愛知がん、岡崎) の参加者 26,999 名のうち、4,746 名が GWAS による遺伝子型決定を行い、血清抗ピロリ菌抗体 (HP IgG) と血清 PG 値の測定結果を有する 3,385 名 (61 名は胃がんの既往があり、除外) が、Discovery Phase (Stage I) における解析対象となった。再現性の検証については、愛知県がんセンター病院症例対照研究 (HERPACC2) データセットのうち、2,000 名を Replication Phase の Stage II、885 名を Replication Phase の Stage III として解析を行った。

<検体の測定と表現型の定義> 抗ピロリ菌 IgG 抗体は、免疫酵素 (EIA) 法により測定し、10 単位以上を陽性とした。血清ペプシノゲン値は、化学発光・酵素免疫測定 (CLEIA) 法により測定した。萎縮性胃炎の診断については、 $PG1 \leq 70ng/dl$ 、 $PG1/PG2 \leq 3$ を (軽症) 萎縮性胃炎あり、 $PG1 \leq 30ng/dl$ 、 $PG1/PG2 \leq 2$ を重症萎縮性胃炎あり、とした。

<遺伝子型決定とクオリティー・コントロール> Discovery Phase (Stage I) における遺伝子型決定は、理研においてイルミナ社の HumanOmniExpressExome ver.1.2 アレイを用いて行い、近親者、主成分分析により日本人以外の祖先を持つものが除外された。Genotype call rate 98% 未満、ハーディー・ワインベルグ平衡の P 値が 1×10^{-6} 未満、マイナーアレル頻度 0.01 未満の SNPs は除外され、575,802 SNPs が解析対象となった。Replication Phase の Stage II では、イルミナ社の HumanCoreExome-12 アレイを用いて測定した 542,585 SNPs、Stage III では、同社の Human610-Quad アレイを用いて測定した 592,044 SNPs が、それぞれ解析対象となった。

<統計解析> GWAS における統計解析は、二値形質 (萎縮性胃炎・重症萎縮性胃炎) については、ロジスティック・モデル、連続量 (PG1/PG2 比) については、線形回帰モデルを用いて解析し、調整因子は、性・年齢と、第 5 番目までの主成分とした。統計解析ソフトは、Discovery Phase (Stage I) については、Plink ver.1.07 を、Replication Phase については、Stata ver.15.0 (StataCorp, TX) を用いた。SKAT 解析については、R の SKAT パッケージを、GWAS メタ解析については、METAL を用いて施行した。

4. 研究成果

<参加者特性> 参加者特性を表 1 に示す。Replication Phase は病院ベースの症例対照研究であるため、Discovery Phase に比べ、ピロリ菌感染者や萎縮性胃炎の有病率が高い傾向がみられた。

表 1. 参加者特性

研究名	変数	ピロリ菌(+)			計
		ピロリ菌(-)	萎縮性胃炎(-)	萎縮性胃炎(+)	
Discovery					
Stage I (J-MICC, n = 3,385)					
n	2146	760	479	120	3,385
sex					
Male	880 (41.0%)	373 (49.1%)	218 (45.5%)	72 (60.0%)	1,471 (43.5%)
Female	1266 (59.0%)	387 (50.9%)	261 (54.5%)	48 (40.0%)	1,914 (56.5%)
age					
-39	271 (12.6%)	49 (6.4%)	20 (41.8%)	1 (0.8%)	340 (10.0%)
40-49	588 (27.4%)	129 (17.0%)	59 (12.3%)	6 (5.0%)	776 (22.9%)
50-59	611 (28.5%)	259 (34.1%)	145 (30.3%)	31 (25.8%)	1,015 (30.0%)
60-69	676 (31.5%)	323 (42.5%)	255 (53.2%)	82 (68.3%)	1,254 (37.0%)
Replication					
Stage II (HERPACC2-1st, n = 2,000)					
n	1081	152	767	296	2,000
sex					
Male	449 (41.5%)	106 (69.7%)	433 (56.5%)	163 (55.1%)	988 (49.4%)
Female	632 (58.5%)	46 (30.3%)	334 (43.5%)	133 (44.9%)	1012 (50.6%)
age					
-39	236 (21.8%)	7 (4.6%)	58 (7.6%)	11 (3.7%)	301 (15.1%)
40-49	301 (27.8%)	32 (21.1%)	127 (16.6%)	33 (11.1%)	460 (23.0%)
50-59	309 (28.6%)	59 (38.8%)	298 (38.9%)	115 (38.9%)	666 (33.3%)
60-69	206 (19.1%)	49 (32.2%)	249 (32.5%)	117 (39.5%)	504 (25.2%)
70-	29 (2.7%)	5 (3.3%)	35 (4.6%)	20 (6.8%)	69 (3.4%)
Stage III (HERPACC2-2nd, n = 885)					
n	529	32	324	139	885
sex					
Male	262 (49.5%)	28 (87.5%)	178 (54.9%)	67 (48.2%)	468 (52.9%)
Female	267 (50.5%)	4 (12.5%)	146 (45.1%)	72 (51.8%)	417 (47.1%)
age					
-39	271 (51.2%)	7 (21.9%)	51 (15.7%)	11 (7.9%)	329 (37.2%)
40-49	93 (17.6%)	4 (12.5%)	51 (15.7%)	14 (10.1%)	148 (16.7%)
50-59	69 (13.0%)	9 (28.1%)	90 (27.8%)	39 (28.1%)	168 (19.0%)
60-69	59 (11.2%)	6 (18.8%)	90 (27.8%)	49 (35.3%)	155 (17.5%)
-70	37 (7.0%)	6 (18.8%)	42 (13.0%)	26 (18.7%)	85 (9.6%)

満たした SNP について Replication Phase で検証し、有意水準 ($P < 0.05$) を満たしたものについてメタ解析を行なったところ、9つの SNP が両者のメタ解析でゲノムワイド有意水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たした。中でも、染色体 8q24.3 の PSCA 遺伝子座にある rs2294008 の SNP は、

表 2. ピロリ菌持続感染リスクの SKAT 解析

遺伝子	P値	SNP数	FDR
STRAP	1.83×10^{-6}	4	0.037

表 3. ピロリ菌関連萎縮性胃炎リスクの SKAT 解析

アウトカム	遺伝子	P値	SNP数	FDR
萎縮性胃炎	PSCA	5.42×10^{-7}	11	0.011
	重症萎縮性胃炎	PSCA	1.13×10^{-5}	11
PG1/PG2比	PSCA	3.52×10^{-11}	11	7.20×10^{-7}

<遺伝子レベルSKAT解析の結果> 遺伝子レベルの SKAT 解析では、ピロリ菌の持続感染に有意に関連する遺伝子として、STRAP 遺伝子が見出された (表 2)。また、萎縮性胃炎、重症萎縮性胃炎、PG1/PG2 比に有意に関連する遺伝子として、PSCA が見出された (表 3)。

<ピロリ菌感染、萎縮性胃炎、重症萎縮性胃炎、PG1/PG2 比についての GWAS 結果> まず我々は、ピロリ菌持続感染をアウトカムとして、単 SNP ベースの GWAS を行なった。Discovery Phase で境界有意水準 ($P < 5 \times 10^{-5}$) を満たした SNP について Replication Phase で検証したが、両 Phase を統合してもゲノムワイド有意水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たさず、再現性は得られなかった。次に我々は、萎縮性胃炎と重症萎縮性胃炎発症リスクに関する GWAS を行なった。まず Discovery Phase において、萎縮性胃炎と重症萎縮性胃炎発症リスクとの関連で境界有意水準 ($P < 5 \times 10^{-5}$)

萎縮性胃炎発症リスクについて、 $P = 3.98 \times 10^{-11}$ 、重症萎縮性胃炎発症リスクについて、 $P = 1.75 \times 10^{-13}$ と、最も強い相関を示した (表 4、図 1・図 2)。

続いて、連続量としての PG1 値、PG1/PG2 比をアウトカムとしての GWAS を行なった。まず、PG1 値に関しては、両 Phase を統合しても、ゲノムワイド有意水準を満たす SNP は得られなかった。次に、PG1/PG2 比については、Discovery Phase において、PSCA 遺伝子座にある 10 個の SNPs がゲノムワイド有意水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たし、最も有意なものは rs2976392 の SNP で、 $P = 8.59 \times 10^{-12}$ であった。これらの 10 個の SNPs は、両 Phase のメタ解析において、 $P < 1 \times 10^{-20}$ と、ゲノムワイド有意水準をはるかに超える相関を示し、最も強い相関を示した SNP は、rs2920283 で、 $P = 4.31 \times 10^{-27}$ 、であった (表 4、図 1・図 2)。

表 4. ピロリ菌関連萎縮性胃炎リスクに関するゲノムワイド関連解析 (GWAS)

表現型	SNP	遺伝子座位	遺伝子	機能	J-MICC (Stage I)			HERPACC2-1st (Stage II)			HERPACC2-2nd (Stage III)			メタ解析 P
					β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P	
萎縮性胃炎														
	rs2920283	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	-0.419	0.087	1.35×10^{-6}	-0.536	0.075	2.79×10^{-5}	-0.451	0.167	8.50×10^{-2}	4.91×10^{-11}
	rs2294008	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.426	0.087	9.15×10^{-7}	-0.516	0.076	4.50×10^{-5}	-0.495	0.164	6.60×10^{-2}	3.98×10^{-11}
	rs2976392	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	-0.425	0.087	9.91×10^{-7}	-0.503	0.076	6.89×10^{-5}	-0.496	0.164	6.50×10^{-2}	6.32×10^{-11}
	rs2920298	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	-0.420	0.087	1.29×10^{-6}	-0.503	0.076	6.89×10^{-5}	-0.496	0.164	6.50×10^{-2}	8.07×10^{-11}
	rs10216533	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.419	0.087	1.35×10^{-6}	-0.507	0.076	6.07×10^{-5}	-0.496	0.164	6.50×10^{-2}	7.45×10^{-11}
	rs2976395	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.419	0.087	1.35×10^{-6}	-0.507	0.076	6.07×10^{-5}	-0.496	0.164	6.50×10^{-2}	7.45×10^{-11}
	rs1045547	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.419	0.087	1.35×10^{-6}	-0.507	0.076	6.07×10^{-5}	-0.496	0.164	6.50×10^{-2}	7.45×10^{-11}
	rs1045574	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.419	0.087	1.39×10^{-6}	-0.507	0.076	6.07×10^{-5}	-0.496	0.164	6.50×10^{-2}	7.66×10^{-11}
	rs2976396	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.419	0.087	1.35×10^{-6}	-0.507	0.076	6.07×10^{-5}	-0.496	0.164	6.50×10^{-2}	7.45×10^{-11}
重症萎縮性胃炎														
	rs2920283	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	-0.633	0.153	3.47×10^{-5}	-0.898	0.065	1.01×10^{-8}	-0.745	0.150	0.018	1.75×10^{-13}
	rs2294008	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.633	0.153	3.37×10^{-5}	-0.865	0.067	2.51×10^{-8}	-0.760	0.152	0.019	3.89×10^{-13}
	rs2976392	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	-0.633	0.153	3.47×10^{-5}	-0.844	0.068	4.40×10^{-8}	-0.751	0.155	0.022	7.40×10^{-13}
	rs2920298	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	-0.633	0.153	3.47×10^{-5}	-0.844	0.068	4.40×10^{-8}	-0.751	0.155	0.022	7.40×10^{-13}
	rs10216533	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.633	0.153	3.47×10^{-5}	-0.863	0.067	2.66×10^{-8}	-0.751	0.155	0.022	4.77×10^{-13}
	rs2976395	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.633	0.153	3.47×10^{-5}	-0.863	0.067	2.66×10^{-8}	-0.751	0.155	0.022	4.77×10^{-13}
	rs1045547	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.633	0.153	3.47×10^{-5}	-0.863	0.067	2.66×10^{-8}	-0.751	0.155	0.022	4.77×10^{-13}
	rs1045574	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.632	0.153	3.50×10^{-5}	-0.863	0.067	2.66×10^{-8}	-0.751	0.155	0.022	4.82×10^{-13}
	rs2976396	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	-0.633	0.153	3.47×10^{-5}	-0.863	0.067	2.66×10^{-8}	-0.751	0.155	0.022	4.77×10^{-13}
PG1/PG2比														
	rs9324593	8q24.22	(intergenic)	intergenic	0.094	0.021	1.21×10^{-5}	0.077	0.023	1.00×10^{-3}	0.058	0.034	8.30×10^{-2}	1.32×10^{-8}
	rs10110456	8q24.3	(intergenic)	intergenic	0.100	0.021	2.13×10^{-6}	0.086	0.023	8.50×10^{-5}	0.063	0.033	5.80×10^{-2}	1.50×10^{-10}
	rs2920283	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	0.143	0.021	1.19×10^{-11}	0.164	0.022	6.81×10^{-14}	0.117	0.032	1.53×10^{-4}	4.31×10^{-27}
	rs2294008	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	0.144	0.021	8.92×10^{-12}	0.160	0.022	2.08×10^{-13}	0.114	0.033	1.00×10^{-3}	6.09×10^{-26}
	rs2976392	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	0.144	0.021	8.59×10^{-12}	0.159	0.022	2.60×10^{-13}	0.109	0.033	1.00×10^{-3}	7.22×10^{-26}
	rs2920298	8q24.3	<i>PSCA</i>	silent	0.143	0.021	1.21×10^{-11}	0.159	0.022	2.60×10^{-13}	0.109	0.033	1.00×10^{-3}	1.02×10^{-25}
	rs10216533	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	0.143	0.021	1.19×10^{-11}	0.161	0.022	1.67×10^{-13}	0.109	0.033	1.00×10^{-3}	6.61×10^{-26}
	rs2976395	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	0.143	0.021	1.19×10^{-11}	0.161	0.022	1.67×10^{-13}	0.109	0.033	1.00×10^{-3}	6.61×10^{-26}
	rs1045547	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	0.143	0.021	1.19×10^{-11}	0.161	0.022	1.67×10^{-13}	0.109	0.033	1.00×10^{-3}	6.61×10^{-26}
	rs1045574	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	0.143	0.021	1.23×10^{-11}	0.161	0.022	1.67×10^{-13}	0.109	0.033	1.00×10^{-3}	6.84×10^{-26}
	rs2976396	8q24.3	<i>PSCA</i>	exon	0.143	0.021	1.19×10^{-11}	0.161	0.022	1.67×10^{-13}	0.109	0.033	1.00×10^{-3}	6.61×10^{-26}
	rs2976397	8q24.3	<i>PSCA</i>	intergenic	-0.122	0.021	7.82×10^{-9}	-0.130	0.022	1.82×10^{-9}	-0.157	0.032	5.87×10^{-7}	1.14×10^{-21}

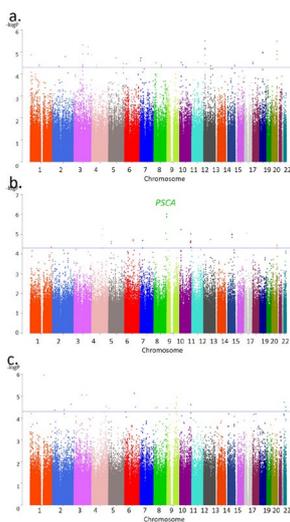


図 1. マンハッタン・プロット

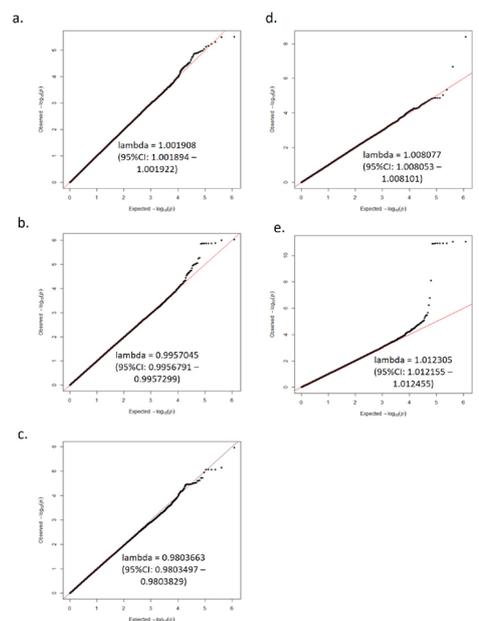


図 2. Q-Q プロット

<考察> 今回の研究で、日本人におけるピロリ菌関連萎縮性胃炎発症リスクには、ピロリ菌関連胃がんのGWASにおいて既報の、*PSCA* rs2294008 SNP を含む、*PSCA* 遺伝子座の SNPs が最も有意に関連していることが明らかになった。これまでの研究で、*PSCA* rs2294008 SNP の T アレルには細胞増殖活性があるため、ピロリ菌関連胃がんのリスクを高めうること、同 SNP の C アレルでは、*PSCA*

蛋白が短くなり、細胞表面の機能性 PSCA 蛋白の欠如により、胃粘膜上皮の増殖能が低下するとともに、PSCA 蛋白のプロテアソームによる分解と続いて起こる免疫の活性化により、胃がんのリスクを低下させる、という事が示唆されている (文献②)。今回の研究で明らかになった、PSCA 遺伝子座の SNPs とピロリ菌関連萎縮性胃炎発症リスクの生物学的背景にはまた未解明の部分も多く残されているが、今後の個々人の遺伝的体質に応じた、ピロリ菌関連胃がんとその前駆病変であるピロリ菌関連萎縮性胃炎の予防法の開発・確立に有用な情報を提供できたものと考えている。

< (補足) その他の SKAT による研究結果について > 上記のピロリ菌関連萎縮性胃炎の GWAS の他に、SNP-set 解析である SKAT を用いて、ピロリ菌関連萎縮性胃炎の遺伝的要因について探索的解析を行ったので、下記に結果の概要を列挙する。

・ Toll-like 受容体遺伝子とピロリ菌関連萎縮性胃炎の関連 : J-MICC Study 大幸地区の参加者 196 名を Discovery Phase、J-MICC Study3 地区 (愛知がん、岡崎、京都) の参加者 1,141 名を Replication Phase として、ピロリ菌感染において重要な役割を担う自然免疫に関わる Toll-like 受容体遺伝子とピロリ菌関連萎縮性胃炎リスクについての SKAT を用いた解析を行い、*TLR2* 遺伝子が統計学的に有意な遺伝子として見出された (Discovery Phase $P = 0.044$, Replication Phase $P = 0.049$, $FDR < 0.25$)。

・ インターロイキン遺伝子とピロリ菌持続感染・萎縮性胃炎 : ピロリ菌感染および関連萎縮性胃炎において、炎症に関わるインターロイキン遺伝子の役割は重要である。我々は J-MICC Study 大幸地区の参加者 1,305 名についてインターロイキン遺伝子とピロリ菌持続感染・萎縮性胃炎の関連について、SKAT を用いた解析を行った。結果、有意水準である、 $FDR < 0.25$ を満たす遺伝子は見出されなかった。

・ ミスマッチ修復・ヌクレオチド除去修復遺伝子とピロリ菌関連萎縮性胃炎 : ミスマッチ修復・ヌクレオチド除去修復遺伝子は、消化器がんをはじめとする発がんリスクとの関連が報告されており、ピロリ菌関連萎縮性胃炎リスクにも関係する可能性がある。我々は、J-MICC Study 大幸地区の参加者 1,305 名のデータを用いて、ミスマッチ修復・ヌクレオチド除去修復遺伝子とピロリ菌持続感染・萎縮性胃炎の関連について、SKAT を用いた解析を行った。結果、有意水準である、 $FDR < 0.25$ を満たす遺伝子は見出されなかった。

< 引用文献 >

① Hishida A, Ugai T, Fujii R, Nakatochi M, Wu MC, Ito H, et al. GWAS analysis reveals a significant contribution of PSCA to the risk of *Helicobacter pylori*-induced gastric atrophy. *Carcinogenesis* 2019; 40: 661-668.

② Tanikawa C, Urabe Y, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44: 430-4, S1-2.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hishida A, Ugai T, Fujii R, Nakatochi M, Wu MC, Ito H, Oze I, Tajika M, Niwa Y, Nishiyama T, Nakagawa-Senda H, Suzuki S, Koyama T, Matsui D, Watanabe Y, Kawaguchi T, Matsuda F, Momozawa Y, Kubo M, Naito M, Matsuo K, Wakai K.	4. 巻 -
2. 論文標題 GWAS analysis reveals a significant contribution of PSCA to the risk of Helicobacter pylori-induced gastric atrophy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1093/carcin/bgz016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hishida A, Fujii R, Nakatochi M, Kawai S, Ito H, Matsuo K, Watanabe M, Suzuki S, Kuriyama N, Naito M, Wakai K.
2. 発表標題 The association of PSCA gene and H.pylori-related gastric atrophy risk detected by GWAS and SKAT.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asahi Hishida, Ryosuke Fujii, Masahiro Nakatochi, Sayo Kawai, Isao Oze, Keitaro Matsuo, Yuya Tamai, Sadao Suzuki, Nagato Kuriyama, Yoshiyuki Watanabe, Mariko Naito, Kenji Wakai
2. 発表標題 The association between the TLR2 gene and risk of H. pylori-related gastric atrophy detected by SNP-set Kernel Association Tests (SKAT)
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（横浜）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hishida A, Naito M, Hamajima N, Tanaka H, Wakai K.
2. 発表標題 SNP-set Kernel Association Tests (SKAT) of the association between interleukin (IL) polymorphisms and risk of H. pylori infection and related gastric atrophy.
3. 学会等名 第13回国際人類遺伝学会（京都）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菱田朝陽, 内藤真理子, 森田えみ, 中枋昌弘, 服部雄太, 川合紗世, 岡田理恵子, 若井建志
2. 発表標題 日本人におけるピロリ菌関連萎縮性胃炎発生リスクとミスマッチ修復遺伝子 (MUTYH, MTH1, OGG1) と塩基除去修復遺伝子 (ERCC1-ERCC6, XPA, XPC) の関連についてのSKATを用いた検討.
3. 学会等名 がん予防学術大会2016名古屋 (第39回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、第23回日本がん予防学会総会) (名古屋)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡辺 能行 (Watanabe Yoshiyuki) (00191809)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	細野 晃弘 (Hosono Akihiro) (00723454)	名古屋市立大学・薬学総合研究院(医学)・研究員 (23903)	
研究分担者	内藤 真理子 (Naito Mariko) (10378010)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	
研究分担者	渡邊 美貴 (Watanabe Miki) (60773695)	愛知県がんセンター(研究所)・その他部局等・その他 (83901)	