

遺伝学的解析報告はなく、更に、本研究では日本人症例を対象とすることから、日本人糖尿病発症の遺伝的背景を検討する極めて有望な手法であると考えられる。今後、*in vitro* 解析による検証と連動して、新規糖尿病感受性遺伝子を同定していく予定である。

E. 結論

糖尿病感受性候補遺伝子の検証のために、1万人規模の日本人ゲノムコホートデータベースの整備を進めている。今後糖尿病家族歴濃厚検体による全ゲノムワイドの連鎖解析により絞り込まれる候補遺伝子に関して、日本人における新規糖尿病感受性遺伝子の検証・同定を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Otani A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. Absence of Association between COL1A1 Polymorphisms and High Myopia in the Japanese Population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 50(2):544-50, 2009
2. Tocharoentanaphol C, Promso S, Zelenika D, Lowhnoo T, Tongsimma S, Sura T, Chantratita W, Matsuda F, Mooney S, Sakuntabhai A. Evaluation of resequencing on number of tag SNPs of 13 atherosclerosis-related genes in Thai population. *J. Hum. Genet.* 53, 74-86, 2008
3. Mandon-Pépin B, Touraine P, Kuttann F, Derbois C, Rouxel A, Matsuda F, Nicolas A, Cotinot C, Fellous M. Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure. *Eur. J. Endocrinol.* 158, 107-115, 2008
4. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Chen C, Goodman G, Field JK, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, McLaughlin J, Liu G, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Hveem K, Vatten L, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Martinez C, Bingham S, Rasmussen T, Hainaut P, Riboli E, Ahrens W, Benhamou S, Lagiou P, Trichopoulos D, Holcátová I, Merletti F, Kjaerheim K, Agudo A, Macfarlane G, Talamini R, Simonato L, Lowry R, Conway DI, Znaor A, Healy C, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* 452, 633-637, 2008
5. Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N, Iida T. Manganese superoxide dismutase gene (SOD2) polymorphism and exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Am. J. Ophthalmol.* 146, 146-147, 2008
6. Tréguet DA, Groop PH, McGinn S, Forsblom C, Hadjadj S, Marre M, Parving HH, Tarnow L, Telgmann R, Godefroy T, Nicaud V, Rousseau R, Parkkonen M, Hoverfält A, Gut I, Heath S, Matsuda F, Cox R, Kazeem G, Farrall M, Gauguier D, Brand-Herrmann SM, Cambien F, Lathrop M, Vionnet N. For the EURAGEDIC Consortium. G/T substitution in intron-1 of UNCI13B gene is associated with increased risk of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 57(10):2843-50, 2008
7. The SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 359, 789-799, 2008
8. Yamano E, Isowa T, Nakano Y, Matsuda F, Hashimoto-Tamaoki T, Ohira H, Kosugi S. Association study between reward dependence temperament and a polymorphism in the phenylethanolamine N-methyltransferase gene in a Japanese female population. *Compr. Psychiatry.* 49, 503-507, 2008
9. Poupon R, Ping C, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, Simon T, Heath SC, Matsuda F, Poupon RE, Housset C, Barbu V. Genetic factors of susceptibility and of severity

in primary biliary cirrhosis. **J. Hepatol.**, 49(6):1038-45, 2008

10. Gotoh N, Yamada R, Nakanishi H, Saito M, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. Correlation between CFH Y402H and HTRA1 rs11200638 genotype to typical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy phenotype in the Japanese population. **Clin. Experiment. Ophthalmol.** 36, 437-42, 2008

11. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianov E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, McLaughlin J, Shepherd F, Montpetit A, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Vatten L, Njolstad I, Axelsson T, Chen C, Goodman G, Barnett M, Loomis MM, Lubiński J, Matyjaski J, Lener M, Oszutowska D, Field J, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A; EPIC Study, Vineis P, Clavel-Chapelon F, Palli D,

Tumino R, Krogh V, Panico S, González CA, Ramón Quirós J, Martínez C, Navarro C, Ardanaz E, Larrañaga N, Kham KT, Key T, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulou A, Linseisen J, Boeing H, Hallmans G, Overvad K, Tjønneland A, Kumle M, Riboli E, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. **Nat Genet.** 40(12):1404-6, 2008

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

糖尿病多発家系の検索および臨床データの収集に関する研究

研究分担者 池田 正毅 正名会池田病院長

研究要旨：日本人における新たな糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析を行うにあたり、ゲノム解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系の検索、臨床データの収集および検体採取を行い、3世代にわたり、親族13人中8人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。発端者を含め親族あわせて3名が当院通院中であり、3名とも研究協力に同意頂き、検体、臨床データ等収集した。今後も同家系において可能な限り多くの研究協力者をつのりデータを集積するとともに、新たな糖尿病家族歴濃厚家系の検索を進める予定である。

A. 研究目的

近年の糖尿病の激増は深刻な社会問題である。2型糖尿病発症は環境因子と複数の遺伝的変異との相互作用に起因し、発症原因遺伝子の多くは未同定であり、同定された原因遺伝子に関しても異常を有する頻度に人種差が報告されており、日本人におけるその実態解明は急務である。本研究は糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析による疾患感受性遺伝子の絞り込みを行うにあたり、ゲノム解析を遂行するための基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系を有する症例および血縁者の検索、臨床データの収集および検体採取を主たる目的としている。

B. 研究方法

正名会池田病院外来通院中または入院中の糖尿病関連自己抗体陰性の糖尿病患者の中で、3世代にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を聞き取り調査によ

り抽出し、本人および親族への本研究内容説明および参加協力に関する意向の確認を主導的に行い、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および池田病院倫理委員会にて承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いた文書による研究参加の承諾を得た。承諾を得られた患者および親族に関してゲノムDNA抽出用に採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、同様に書面での承諾取得後、ゲノムDNA抽出用採血とともに、身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集および糖尿病関連検査を含む一般検査用採血を行った。

（倫理面への配慮）

本申請研究はヘルシンキ宣言に基づき行われている。京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会*および池田病院倫理委員会に申請書提出・承認を受けている（*承認番号G-149およびG-267）。全ての

検体は匿名化（記号化）により個人情報保守の厳守を徹底している。遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制を確立している。

C. 研究結果

当院内科外来通院中の2型糖尿病として加療されている患者で、3世代にわたり、親族13人中8人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。発端者を含め親族あわせて3名が、当院外来に通院しており、京都大学糖尿病・栄養内科と協力して3名とも研究協力を同意頂き、承諾書を取得、その後ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集した。また、当院通院中の発端者を通して、他の親族へ、本研究への協力に関する説明をさせて頂く足がかりつくって頂き、その後、他院での検体収集に便宜をはかって頂いた。

D. 考察

家族歴濃厚家系について、今まで見過ごされてきた複数の家系が、今回の詳細な調査で明らかとなり、潜在的に多くの該当症例の存在が示唆された。糖尿病発症関連遺伝子同定に関して、これまで本研究のように日本人において家族歴濃厚家系検体を基盤とした大規模な遺伝学的解析報告はなく、日本人糖尿病発症の遺伝的背景を検討する極めて有望な手法であると考えられる。今後も解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の集積が重要と考えられる。

E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の収集を行っている。3世代にわたり、親族13人中8人の糖尿病患者

を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、血液検体および臨床データを収集した。今後も継続して家系データ集積を進めていく予定である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 立石晃子, 井田健一, 山内真理, 柴野めぐみ, 宇佐美勝, 池田正毅. eGFRのC-Crとの比較及び有用性の検討. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 大阪
- 宇佐美勝, 井田健一, 清水祐介, 成澤勇樹, 立石晃子, 萬元宏, 柴野めぐみ, 山内真理, 小松隆之, 池田正毅. アナログ混合インスリン製剤注射後の血中インスリン値の変化. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 大阪
- 小松隆之, 井田健一, 木村祐子, 児玉光顕, 吉崎祐子, 別當憲子, 宇佐美勝, 池田正毅. 厳格な食事療法により著明な尿蛋白の改善を認めた一例. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 大阪
- 太田美樹, 別當憲子, 穴倉弘枝, 城内繭子, 木村祐子, 池田正毅. 入院食から算出した炭水化物量とインスリン注射量の関係. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 大阪
- 清水祐介, 宇佐美勝, 井田健一, 池田正毅. ビオグリタゾン投与例におけるHbA1c, 体重, 体脂肪量, 体水分量の6ヶ月間の観察. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 大阪

6. 玉田大介, 風川尊子, 紅林昌吾, 井田健一, 池田正毅. 2型糖尿病患者に対するピオグリタゾン投与による尿中アルブミン排泄量の減少効果. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 大阪
 7. 井田健一, 児玉光顕, 池田正毅. 腹囲100 cmは肥満症治療における、いわば「Point of no return」である. 第29回日本肥満学会, 2008年10月17日, 大分
 8. 井田健一, 池田正毅. 糖尿病患者の頸動脈エコーIMT変化率の検討～大血管症進展予防のために～. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2008年7月10日, 茨城
 9. 宇佐美勝, 山内真理, 立石晃子, 柴野めぐみ, 萬元宏, 清水祐介, 井田健一, 木村祐子, 小松隆之, 児玉光顕, 吉崎祐子, 池田正毅. 10年間の抗GAD抗体測定結果の分析. 第51回日本糖尿病学会学術集会, 2008年5月22日, 東京
 10. 井田健一, 宇佐美勝, 木村祐子, 小松隆之, 児玉光顕, 吉崎祐子, 池田正毅. Ikeda Study 報告(第4報)～インスリン単独とインスリン+SU薬併用療法の比較プロスペクティブスタディ～. 第51回日本糖尿病学会学術集会, 2008年5月23日, 東京
 11. 小松隆之, 井田健一, 木村祐子, 児玉光顕, 吉崎祐子, 佐久間智子, 宇佐美勝, 池田正毅. 糖尿病性腎症2期に対するARBの効果～3剤による半年間の比較～. 第51回日本糖尿病学会学術集会, 2008年5月23日, 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

糖尿病家族歴濃厚症例の検索および臨床データの収集に関する研究

研究分担者 岡本 元純 大津赤十字病院 副院長

研究要旨：新たな糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、日本人糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析を行う。そのゲノム解析の基盤づくりのため、糖尿病家族歴濃厚家系の検索、臨床データの収集および検体採取を行い、3世代にわたり、親族12人中9人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、血液検体および臨床データ等収集した。新規糖尿病家族歴濃厚家系を検索するとともに、今後も同家系において可能な限り多くの研究協力者をつのり、データを集積していく予定である。

A. 研究目的

糖尿病は代表的な生活習慣病であり、発症の家族集積性が知られている。しかしながら糖尿病発症原因遺伝子の多くは未同定であり、同定された原因遺伝子に関しても異常頻度に人種差が報告されている。海外報告結果を鵜呑みにするのではなく日本人における実態解明が必要である。本研究は糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析による疾患感受性遺伝子の絞り込みを行うにあたり、ゲノム解析を遂行するための基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系を有する症例および血縁者の検索、臨床データの収集および検体採取を主たる目的としている。

B. 研究方法

大津赤十字病院外来通院中または入院中の糖尿病関連自己抗体陰性の糖尿病患者の中で、3世代にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を開き取り調査により抽出し、本人および親族への、本研究内容説明および参加協力に関する意向の確認

を主導的に行い、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および大津赤十字病院の倫理委員会にて承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いた文書による研究参加の承諾を得た。承諾を得られた患者および親族に関してゲノム DNA 抽出用に採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、同様に書面での承諾取得後、ゲノム DNA 抽出用採血とともに、身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集および糖尿病関連検査を含む一般検査用採血を行った。

（倫理面への配慮）

本申請研究はヘルシンキ宣言に基づき行われている。京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および大津赤十字病院の倫理委員会に解析申請書提出・承認を受けており（各々、承認番号 G-149、G-267 および 134 号）、検体は匿名化（記号化）により個人情報保守の厳守を徹底している。京都大学医学部附属病院遺伝子診療部にお

ける遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制を確立している。

C. 研究結果

当院内科外来通院中の2型糖尿病として加療されている患者で、3世代にわたり、親族12人中9人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。発端者を含め親族あわせて3名が、当院内科外来に通院しており、京都大学糖尿病・栄養内科と協力して3名とも研究協りに同意頂き、承諾書を取得、その後ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集した。また、当院通院中の発端者を通して、他の親族への本研究協力に関する説明をさせて頂く足がかりつくって頂いた。

D. 考察

家族歴濃厚家系検体を基盤とした糖尿病発症関連遺伝子に関する遺伝学的解析により、従来以上に効率的に糖尿病感受性遺伝子を絞り込むこめるものと考えられる。今後も解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例を多数集積していくことが重要と考えられる。

E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の収集を行っている。3世代にわたり、親族12人中9人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、血液検体および臨床データを収集した。今後も継続して家系データ集積を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 55:429-32, 2008

2. 学会発表

1. 谷口孝夫, 岡本元純, 小林久人. 自己免疫性膵炎および膵外病変におけるMR拡散強調画像の意義. 第90回日本消化器病学会近畿支部例会, 2009年2月14日, 大阪

2. 谷口孝夫, 荒牧陽, 岡本元純. IgG4関連硬化性疾患を合併した糖尿病の一例. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 大阪

3. 岡本元純. 滋賀県下全医療機関を対象にした糖尿病実態調査—平成12年と18年の比較から—, 第51回日本糖尿病学会, 2008年5月22-24日, 東京

4. 谷口孝夫, 荒牧陽, 岡本元純, 浜崎暁洋. 2型糖尿病コントロール入院患者におけるSubclinical Hypercortisolismのスクリーニング. 第51回日本糖尿病学会, 2008年5月22-24日, 東京

5. 浜崎暁洋, 谷口孝夫, 荒牧陽, 岡本元純, 山根俊介, 稲垣暢也. 2型糖尿病における血糖値コントロールの経過予測指標としての血中Cペプチドと遊離脂肪酸. 第51回日本糖尿病学会, 2008年5月22-24日, 東京

96 外松哲彦, 小原章央, 安部純, 戸津崎茂雄, 川合一良, 清水聡, 下河原えり, 相田幸雄, 松林英樹, 小倉雅仁, 山根俊介, 岡本元純, 千葉勉, 岡本三希子. 膵尾部形成不全を合併し、抗甲状腺および抗胃壁抗体が陽性であったSPIDDMの一例. 第51回日本糖尿

病学会, 2008年5月22-24日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

3世代以上にわたる日本人糖尿病多発家系の検索および臨床データの収集に関する研究

研究分担者 矢野 秀樹 彦根市立病院 糖尿病・内分泌科診療局長

研究要旨：新たな糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、日本人糖尿病家族歴濃厚家系を用いたゲノムワイド連鎖解析を行うために、糖尿病家族歴濃厚家系の検索を行い、3世代にわたり、親族16人中6人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、5名の同意を得て、血液検体および臨床データ等収集した。今後も同家系での研究協力者を募り、データ集積していくとともに、新規の糖尿病家族歴濃厚家系を検索する予定である。

A. 研究目的

疾患候補遺伝子探索方法として、頻度の高い SNPs を用いた相関解析による Case-Control 研究手法が頻用され糖尿病感受性遺伝子探索においても、最近、数多くのゲノムワイドアソシエーションスタディの報告がなされた。しかしながら、疾患との相関が示されたのみで、疾患原因遺伝子の同定までは至っていないのが現状である。これら解析手法の方法論的限界を鑑み、今回、糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析による疾患感受性遺伝子の絞り込みを行う。本研究では、ゲノム解析を行うにあたり、その基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系を有する症例および血縁者の検索、臨床データの収集および検体採取を主たる目的としている。

B. 研究方法

彦根市立病院外来通院中または入院中の糖尿病関連自己抗体陰性の糖尿病患者の中で、3世代以上にわたり糖尿病を有する糖尿病家族歴濃厚家系を聞き取り調査により

抽出し、本人および親族への、本研究内容説明および参加協力に関する意向の確認を主導的に行い、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および彦根市立病院倫理委員会にて承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いた文書による研究参加の同意を得た。同意を得られた患者および親族に関してゲノム DNA 抽出用に採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、同様に書面での承諾取得後、ゲノム DNA 抽出用採血とともに、身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集および糖尿病関連検査を含む一般検査用採血を行った。

（倫理面への配慮）

本申請研究はヘルシンキ宣言に基づき行われている。京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および彦根市立病院倫理委員会に解析申請書提出・承認を受けており（京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会承認番号 G-149、G-267 および彦根市立病院倫理委員会承認番号

19-4)、検体は匿名化(記号化)により個人情報保守の厳守を徹底している。遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制(京都大学医学部附属病院遺伝子診療部)を確立している。

C. 研究結果

当院内科外来通院中の2型糖尿病として加療されている患者で、3世代にわたり、親族16人中6人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。発端者が、当院内科外来に通院しており、京都大学糖尿病・栄養内科と協力して合計5名研究協力を同意頂き、承諾書を取得、その後ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集した。また、当院通院中の発端者を通して、他の親族へ、本研究への協力に関する説明をさせて頂く足がかりつくって頂き、その後、他院での検体収集に便宜をはかって頂いた。

D. 考察

近年、効率よく全ゲノム相関解析を遂行する理論基盤が整備されてきたことを背景としてGWASによる解析が盛んである。糖尿病発症関連遺伝子同定に関して、これまで本研究のように家族歴濃厚家系検体を基盤とした遺伝学的解析報告はなく、更に、本研究では日本人症例を対象とすることから、日本人糖尿病発症の遺伝的背景を検討する極めて有望な手法であると考えられる。今後も解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の集積が重要と考えられる。

E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の収集を行っている。3世

代にわたり親族16人中6人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、血液検体および臨床データを収集した。今後も継続して家系データ集積を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 東本真紀子, 栗原満, 河津雄一郎, 山本卓也, 井原裕, 矢野秀樹, 高山博史. 糖尿病患者と非糖尿病患者における血栓傾向と血漿および血小板中コレステロールの関係. 第12回日本病態栄養学会年次学術集会, 2009年1月10日-11日, 京都

2. 山本卓也, 梅本理園子, 小野由美, 池部章子, 振角英子, 大橋佐智子, 井原裕, 矢野秀樹. 2型糖尿病患者における長期継続栄養指導の有用性について. 第12回日本病態栄養学会年次学術集会, 2009年1月10日-11日, 京都

3. 山藤知宏, 井原裕, 矢野秀樹. 発症直前に全身性紅斑、著明な膝腫大を認めた劇症1型様糖尿病の1例. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会, 2008年11月22日, 神戸

4. 北村美樹, 岩崎裕美, 北村正枝, 山藤知宏, 辻裕, 井原裕, 矢野秀樹. 1型糖尿病患者のCAPD導入についての検討. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 2008年5月22日-24日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

糖尿病家族歴濃厚家系の検索と臨床データの集積に関する研究

研究分担者 山本 泰三 京都桂病院 内分泌・糖尿内科部長

研究要旨：新たな糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、日本人糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析を行う。そのゲノム解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系の検索を行い、3世代にわたり、親族12人中5人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。全ゲノムワイドの連鎖解析による糖尿病感受性遺伝子を同定するにあたり、今後もその解析基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例のさらなる集積を進めていく予定である。

A. 研究目的

近年の糖尿病の激増は深刻な社会問題であり、2007年国民健康・栄養調査では、本邦における糖尿病および予備軍は推計2210万人に達し、生活習慣病の中でも患者数急増著しい疾患の1つとなっている。2型糖尿病発症は環境因子と複数の遺伝的変異との相互作用に起因し、発症原因遺伝子の多くは未同定であり、同定された原因遺伝子に関しても異常を有する頻度に人種差が報告されており、日本人におけるその実態解明は急務である。従来からの、頻度の高いSNPsを用いた相関解析によるCase-Control研究手法とは異なり、糖尿病多発家系を多数蓄積した上で連鎖解析およびハプロタイプ解析により候補遺伝子の絞り込みを行いより効率的に糖尿病発症原因候補遺伝子を同定することを目標に、本研究では、その基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の多数集積を目的としている。

B. 研究方法

京都桂病院外来通院中または入院中の糖

尿病関連自己抗体陰性の糖尿病患者の中で、3世代以上にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を聞き取り調査により抽出し、本人および親族への、本研究内容説明および参加協力に関する意向の確認を主導的に行い、京都大学医学部附属病院糖尿病・栄養内科へ患者紹介の上、同科にて京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会にて承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いた文書による研究参加の承諾を得、ゲノムDNA抽出用に採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、同様に書面での承諾取得後、ゲノムDNA抽出用採血とともに、身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集および糖尿病関連検査を含む一般検査用採血を行った。

（倫理面への配慮）

本申請研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会に解析申請書提出・承認を受けており（各々、承認番号G-149、G-267）、検体は匿名化（記号化）により個

個人情報保守の厳守を徹底している。京都大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制を確立している。

C. 研究結果

当院外来通院中の2型糖尿病として加療されている患者で、3世代にわたり、親族12人中5人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。発端者が、当院内科外来に通院しており、京都大学糖尿病・栄養内科と協力して親族含め3名に研究協力を同意頂き、承諾書を取得、その後ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集した。また、当院通院中の発端者を通して、他の親族へ、本研究への協力に関する説明をさせて頂く足がかりつくって頂き、その後、他院での検体収集に便宜をはかって頂けた。

D. 考察

日常診療で見過ごされている糖尿病家族歴濃厚症例を、今回、十分に時間をかけた詳細な聞き取り調査により、複数家系見いだすことができた。今回見いだされた症例以外にも潜在的に多数の同様な家族歴濃厚家系が存在することが推測される。全ゲノムワイドの連鎖解析による糖尿病感受性遺伝子を同定するに先立ち、その基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の集積が重要と考えられる。

E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の収集を行っている。3世代にわたり、親族12人中5人の糖尿病患者

を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。今後も継続して家系データ集積を進めていく予定である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Nakamura Y, Iwakura A, Kuroe A, Ohya M, Yamamoto T, Fujimoto S, Hamamoto Y, Honjo S, Ikeda H, Nabe K, Tsuda K, Inagaki N, Seino Y, Fujioka Y, Hirata K, Kume N. Effect of pitavastatin on lipid profile and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) Investigators. *J Atheroscler Thromb.* 15:345-350, 2008

2. 学会発表

1. 越山裕行, 谷口中, 藤岡由夫, 田中清, 鍵本伸二, 平田健一, 中村嘉夫, 岩倉あかね, 原恭子, 山本泰三, 黒江彰, 大屋道弘, 藤本新平, 浜本芳之, 本庶祥子, 池田弘毅, 奈部浩一郎, 津田謹輔, 稲垣暢也, 清野裕, 久米典昭. ピタバスタチンは日本人2型糖尿病患者の脂質異常を改善し高感度CRPを減少させる (KISHIMEN study). 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 2008年5月22日-24日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

日本人糖尿病多発家系の検索およびデータ収集に関する研究

研究分担者 水野 展寿 滋賀県立成人病センター
糖尿病内分泌科部長

研究要旨：日本人における新たな糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析を行う。本分担研究では、ゲノム解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系の検索を行い、当院内外来通院中で2型糖尿病として加療されている患者の中で、複数例、3世代にわたり糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。発端者を含め数名が当院外来に通院しており、京都大学糖尿病・栄養内科学と協力して研究参加への承諾を取得中である。

A. 研究目的

糖尿病発症は環境因子と複数の遺伝的変異との相互作用に起因し、発症原因遺伝子の多くは未同定であり、さらには欧米人における糖尿病と日本人における糖尿病は、前者はインスリン抵抗性が主であるのに対し、後者はインスリン分泌障害が主因であることなどから、両者の病態には相違点が認められる。糖尿病発症の遺伝的背景に関しても人種差がある可能性が想定されるため、日本人における糖尿病感受性遺伝子を同定する目的にて、糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析による疾患感受性遺伝子の絞り込みを行う。本分担研究では、上記ゲノム解析を行うにあたり、その基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系を有する症例および血縁者の検索、臨床データの収集および検体採取を目的としている。

B. 研究方法

滋賀県立成人病センター外来通院中また

は入院中の糖尿病関連自己抗体陰性の糖尿病患者の中で、3世代にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を聞き取り調査により抽出し、本人および親族への、本研究内容説明および参加協力に関する意向の確認を主導的に行い、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および滋賀県立成人病センターの倫理委員会にて承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いた文書による研究参加の承諾を得る。承諾を得られた患者および親族に関してゲノム DNA 抽出用に採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、同様に書面での承諾取得後、ゲノム DNA 抽出用採血とともに、身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集および糖尿病関連検査を含む一般検査用採血を行った。

（倫理面への配慮）

本申請研究はヘルシンキ宣言に基づき行われている。京都大学大学院医学研究科・医

学部医の倫理委員会および滋賀県立成人病センターの倫理委員会に解析申請書提出・承認を受けており、検体は匿名化（記号化）により個人情報保守の厳守を徹底している。京都大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制を確立している。

C. 研究結果

当院内科外来通院中の2型糖尿病として加療されている患者で、3世代にわたり、糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を複数例見いだした。発端者を含め数名が、当院外来に通院しており、京都大学糖尿病・栄養内科と協力して研究参加への承諾を取得中である。

D. 考察

本研究は、家族歴濃厚家系検体を基盤として遺伝学的解析を行う点に特色があり、糖尿病感受性遺伝子に関しては、人種差も報告されていることから、日本人を対象とし、日本人糖尿病発症の遺伝的背景を検討する点で有意義なものである。今後も解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の集積

が重要と考えられる。

E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の収集を行っている。3世代にわたり複数の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見いだした。今後も継続して家系データ集積を進めていく予定である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

新規糖尿病感受性遺伝子同定のための日本人糖尿病多発家系検索および臨床データ収集に関する研究

研究分担者 安田 浩一朗 大阪府済生会野江病院
内科（糖尿病・内分泌）部長

研究要旨：新たな糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、日本人糖尿病家族歴濃厚家系集積により遺伝的要因を濃縮した検体を用いて全ゲノムワイドの連鎖解析を行う。詳細な聞き取り調査の結果、3世代にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系、2家系を見だし、研究参加の承諾および検体採取を行った。今後も継続して多数の家系データ集積を進めていく予定である。

A. 研究目的

近年、効率よく全ゲノム相関解析を遂行する理論基盤が整備されてきたことを背景としてGWASによる解析が盛んである。糖尿病感受性遺伝子に関しても、最近、英国、米国、フィンランド、アイスランド、フランスなどでゲノムワイドアソシエーションスタディの報告が相次いでなされた（Science 2007, Nature 2007, Nat. Genet.2007）。しかしながら、いずれの報告においても、疾患との相関が示されたのみで、疾患原因遺伝子の同定までは至っていないのが現状である。これら解析手法の方法論的限界を鑑み、今回、疾患（糖尿病）多発家系を集積し、検体収集することにより、疾患発症の遺伝子要因の濃縮された条件下での遺伝学的解析を遂行する。本研究は、ゲノム解析を遂行するための基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系を有する症例および血縁者の検索、臨床データの収集および検体採取を主たる目的としている。

B. 研究方法

済生会野江病院外来通院中または入院中の糖尿病関連自己抗体陰性の糖尿病患者の中で、3世代以上にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を聞き取りにより調査。京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および済生会野江病院倫理委員会にて承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いて、文書による研究参加の承諾取得を行った。承諾を得られた患者および親族に関してゲノムDNA抽出用に採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、ゲノムDNA抽出用採血とともに、糖尿病関連検査を含む一般検査用採血も行った。併せて身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集を行った。

（倫理面への配慮）

京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および済生会野江病院倫理委員会に解析申請書提出・承認を受けており（承認番号 G-149、G-267 および済生会野江病院

2008年7月24日付け承認)、検体は匿名化(記号化)により個人情報保守の厳守を徹底している。京都大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制を確立している。

C. 研究結果

当院外来通院中の2型糖尿病として加療されている患者で、3世代にわたる糖尿病家系を2家系抽出した。現在、京都大学糖尿病・栄養内科と協力して研究協力を同意頂き、承諾書を取得、その後ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集予定である。また、当院通院中の発端者を通して、他の親族への研究参加について説明ならびに承諾を伺う予定である。

D. 考察

糖尿病発症関連遺伝子同定に関して、これまで本研究のように日本人症例を対象とした家族歴濃厚家系検体を基盤とした遺伝学的解析報告はなく、日本人糖尿病発症の遺伝的背景を検討する極めて有望な手法であると考えられる。今後も解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の集積が重要と考えられる。

E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の収集を行っている。3世代にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系、2家系を見いだした。今後も継続して家系データ集積を進めていく予定である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Gu N, Tsuda M, Matsunaga T, Adachi T, Yasuda K, Ishihara A, Tsuda K. Glucose regulation of dipeptidyl peptidase IV gene expression is mediated by hepatocyte nuclear factor-1alpha in epithelial intestinal cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 35(12):1433-1439, 2008

1. 学会発表

1. 近藤恭士, 安田浩一朗, 徳光誠司, 綱島武彦, 武村次郎. 内臓脂肪面積とウエスト周囲径の差に注目したメタボリックシンドロームのサブグループ化の試み. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 2008年5月22-23日, 東京

2. 顧寧, 松永哲郎, 津田麻梨子, 阿閉宏明, 足達哲也, 安田浩一朗, 津田謹輔. グルコースによるジペプチジルペプチダーゼ(DPP-IV)の発現調節におけるHNF-1の役割. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 2008年5月22-23日, 東京

3. 安田浩一朗, 松永哲郎, 近藤恭士, 顧寧, 津田麻梨子, 足達哲也, 野中雅彦, 西山徹, 津田謹輔. 健常若年日本人男性におけるTCF7L2遺伝子多型と自律神経機能との関連性の検討. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 2008年5月22-23日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Hamamoto Y, Hosokawa M, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Analysis of factors influencing pancreatic beta-cell function in Japanese patients with type 2 diabetes; association with body mass index and duration of diabetic exposure.	Diabetes Res Clin Pract.	82(3)	353-8	2008
Naitoh R, Miyawaki K, Harada N, Mizunoya W, Toyoda K, Fushiki T, Yamada Y, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Inhibition of GIP signaling modulates adiponectin levels under high-fat diet in mice.	Biochem Biophys Res Commun.	376(1)	21-5	2008
Matsumura Y, Ban N, <u>Inagaki N.</u>	Aberrant catalytic cycle and impaired lipid transport into intracellular vesicles in ABCA3 mutants associated with nonfatal pediatric interstitial lung disease.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	295(4)	L698-707	2008
Harada N, Fukushima M, Toyoda K, Mitsui R, Izuka T, Taniguchi A, Nakai Y, Yamada Y, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Factors responsible for elevation of 1-h postchallenge plasma glucose levels in Japanese men.	Diabetes Res Clin Pract.	81(3)	284-9	2008
Sassa M, Yamada Y, Hosokawa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, Tsukiyama K, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Glycemic instability in type 1 diabetic patients: Possible role of ketosis or ketoacidosis at onset of diabetes.	Diabetes Res Clin Pract.	81(2)	190-5	2008

Kominato R, Fujimoto S, Mukai E, Nakamura Y, Nabe K, Shimodahira M, Nishi Y, Funakoshi S, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Src activation generates reactive oxygen species and impairs metabolism-secretion coupling in diabetic Goto-Kakizaki and ouabain-treated rat pancreatic islets.	Diabetologia.	51(7)	1226-35	2008
Yamada K, Hosokawa M, Yamada C, Watanabe R, Fujimoto S, Fujiwara H, Kunitomo M, Miura T, Kaneko T, Tsuda K, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Dietary corosolic acid ameliorates obesity and hepatic steatosis in KK-Ay mice.	Biol Pharm Bull.	31(4)	651-5	2008
Aramaki Y, Mitsuoka H, Toyohara M, Jinnai T, Kanatani K, Nakajima K, Mukai E, Yamada Y, Kita T, <u>Inagaki N.</u> , Kume N.	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) acts as a receptor for remnant-like lipoprotein particles (RLPs) and mediates RLP-induced migration of vascular smooth muscle cells.	Atherosclerosis.	198(2)	272-9	2008
Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kuroe A, Yasuda K, Hosokawa M, Yamada Y, <u>Inagaki N.</u> , Seino Y.	Short-term intensive glycemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes.	Diabetes Res Clin Pract.	80(1)	e16-9	2008
Fujiwara H, Hosokawa M, Zhou X, Fujimoto S, Fukuda K, Toyoda K, Nishi Y, Fujita Y, Yamada K, Yamada Y, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Curcumin inhibits glucose production in isolated mice hepatocytes.	Diabetes Res Clin Pract.	80(2)	185-91	2008
Toyoda K, Okitsu T, Yamane S, Uonaga T, Liu X, Harada N, Uemoto S, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	GLP-1 receptor signaling protects pancreatic beta cells in intraportal islet transplant by inhibiting apoptosis.	Biochem Biophys Res Commun.	367(4)	793-8	2008
Yamada K, Hosokawa M, Fujimoto S, Fujiwara H, Fujita Y, Harada N, Yamada C, Fukushima M, Ueda N, Kaneko T, Matsuyama F, Yamada Y, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Effect of corosolic acid on gluconeogenesis in rat liver.	Diabetes Res Clin Pract.	80(1)	48-55	2008

Huang L, Toyoshima M, Asakawa A, Inoue K, Harada K, Kinoshita T, Chen S, <u>Koizumi A.</u>	Levels of N-acylethanolamines in O,O,S-trimethylphosphorothioate (OOS-TMP)-treated C57BL/6J mice and potential anti-obesity, anti-diabetic effects of OOS-TMP in hyperphagia and hyperglycemia mouse models.	Pharmacol Biochem Behav.	92(1)	1-5	2009
Hirosawa M, Minata M, Harada KH, Hitomi T, Krust A, <u>Koizumi A.</u>	Ablation of estrogen receptor alpha (ER α) prevents upregulation of POMC by leptin and insulin.	Biochem Biophys Res Commun.	371(2)	320-3	2008
Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Otani A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, <u>Matsuda F.</u> Yoshimura N.	Absence of Association between COL1A1 Polymorphisms and High Myopia in the Japanese Population.	Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.	50(2)	544-50	2009
Tocharoentanaphol C, Promso S, Zelenika D, Lowhnoo T, Tongshima S, Sura T, Chantratita W, <u>Matsuda F.</u> Mooney S, Sakuntabhai A.	Evaluation of resequencing on number of tag SNPs of 13 atherosclerosis-related genes in Thai population.	J. Hum. Genet.	53	74-86	2008
Mandon-Pépin B, Touraine P, Kuttann F, Derbois C, Rouxel A, <u>Matsuda F.</u> Nicolas A, Cotinot C, Fellous M.	Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure.	Eur. J. Endocrinol.	158	107-115	2008