

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った。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。発端者含め親族あわせて3名が当院通院中であり、同3名および親族2名の合計5名が研究協力承諾にて検体および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。2007年国民健康・栄養調査では、本邦における糖尿病およびその予備軍は推計2210万人で、40歳以上の約3人に1人が糖尿病またはその予備軍と考えられるという重大な事態になっている。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する。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

正名会池田病院に外来通院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（承認番号 G-149、G-267）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。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

これまでに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名とも研究協力に同意頂き、承諾書を取得、本年度も親族2名が研究参加に同意し、ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集した。今後も、当院通院中の発端者を通して、他の親族へ、本研究参加の可能性を探りより多くの血縁者の参加を募っていく予定である。

#### D. 考察

家族歴濃厚患者について、今まで外来では漫然と見過ごされてきた複数の症例（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改めて再確認された。

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、累計5名の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. 清水祐介、宇佐美勝、井田健一、池田弘毅、池田正毅、非肥満型2型糖尿病疾患に対するメホルミンの有効性の検討。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
  2. 宇佐美勝、立石晃子、柴野めぐみ、山内真理、川口桂、清水祐介、成澤勇樹、井田健一、池田弘毅、池田正毅、新しいキットによるインスリン抗体価の測定—従来法との比較—。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
  3. 立石晃子、井田健一、柴野めぐみ、山内真理、川口桂、宇佐美勝、池田弘毅、池田正毅、糖尿病患者におけるシスタチンCの評価。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
  4. 穴倉弘枝、別當憲子、太田美樹、井田健一、池田弘毅、池田正毅、減量クリニカルパスの作成と活用。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
  5. 成澤勇樹、宇佐美勝、清水祐介、井田健

- 一、小松隆之、木村祐子、児玉光顕、吉崎祐子、池田弘毅、池田正毅。外来での積極的な運動指導による効果。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
6. 井田健一、宇佐美勝、木村祐子、小松隆之、児玉光顕、吉崎祐子、池田弘毅、池田正毅。ノボラピッド30ミックスとヒューマログミックス25の血糖降下作用の違いに関する検討。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
7. 佐久間智子、今井晴恵、宇佐美勝、井田健一、児玉光顕、小松隆之、木村祐子、吉崎祐子、池田正毅。スタチン治療中の2型糖尿病患者に対する、スタチン増量効果とezetimibeの併用効果の比較。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
8. 池田弘毅、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。CKD stage 3の糖尿病性腎症の臨床経過に関する検討。第46回日本糖尿病学会近畿地方会。2009年11月3日、京都
9. 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5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52回日本糖尿病学会総会。2009年5月21-24日、大阪
10. 太田美樹、別當憲子、穴倉弘枝、城内繭子、木村祐子、宇佐美勝、池田正毅。カーボカウントによる食事療法に向けて ～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52回日本糖尿病学会総会2009年5月21-24日、大阪
11. 佐久間智子、宇佐美勝、井田健一、池田正毅。糖代謝に対する、アトルバスタチンとロスバスタチンの作用比較。第52回日本糖尿病学会総会。2009年5月21-24日、大阪
12. 清水祐介、宇佐美勝、井田健一、池田正毅。ピオグリタゾンの体脂肪量、体水分量に与える影響。第52回日本糖尿病学会総会。2009年5月21-24日、大阪
13. 宇佐美勝、清水祐介、佐久間智子、井田健一、小松隆之、木村祐子、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅。経口薬治療に対する一日一回のグラルギン追加併用療法の長期観察と評価。第52回日本糖尿病学会総会。2009年5月21-24日、大阪
- 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、昨年度から継続して研究参加の承諾得られた血縁者の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、既に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、他の親族への本研究協力に関する説明をさせて頂く足がかりをつくって頂き、複数の親族に研究参加への説明を行った。

#### D. 考察

2007年国民健康・栄養調査で本邦における糖尿病およびその予備軍は、推計2210万人（40歳以上の約3人に1人が糖尿病またはその予備軍）との推計が出ている。潜在的に多くの糖尿病家族歴濃厚家系の存在が想定され、日常診療でもより詳細な家族歴聴取が肝要である。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。これまで、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, Kobayashi H, Nishikawa K, Iida E, Michigami Y, Morimoto E, Yamashita R, Miyagi K, Okamoto M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in autoimmune pancreatitis. **Jpn J Radiol.** 27(3):138-42, 2009

##### 2. 学会発表

1. 岡本三希子, 吉津久美子, 澤村敦子, 大倉朱美子, 藤田和代, 山根俊介, 浜崎暁洋, 岡本元純. 栄養指導開始後15年間の検証. 第13回日本病態栄養学会総会. 2010年1月1日9-10日, 京都

2. 岡本三希子, 河部 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. 当院日常診療における病診連携の現状と問題点<糖尿病地域連携パス作成に向けた解析>. 第52回日本糖尿病学会, 2009年5月21-24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52回日本糖尿病学会, 2009年5月21-24日, 大阪

4. 河部 純, 相馬祐人, 岡本三希子, 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. 透析療法期にある糖尿病患者の救急症例. 第52回日本糖尿病学会, 2009年5月21-24日, 大阪

#### 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。同家系親族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 Genome-wide association study (GWAS) 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る。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

現在までに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ている。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既に合計5名研究協力に同意を得、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ている。また、当院通院中の発端者を通して、他の親族へ、本研究への協力者を募り、親族複数名に対し、研究概要を含む研究説明と、研究参加の呼び掛けを行った。今後も1人でも多くの血縁者の参加を募る予定である。

### 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、2型糖尿病におけるGWASの報告が多数なされたが、いずれも疾患との相関が示されたのみで、ほとんどの場合、疾患原因遺伝子の同定までは至っていない。同手法の方法論的限界を鑑み、本研究では、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。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探る上で有用であると考えられる。本研究推進のために、解析基盤とな

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. 池部章子, 小野由美, 大橋佐智子, 西田美香, 山本卓也, 山藤知宏, 黒江 彰, 矢野秀樹. クリティカルパスを用いた2型糖尿病外来栄養指導の取り組み. 第13回日本病態栄養学会総会. 2010年1月1月9-10日, 京都
2. 山藤 知宏, 黒江 彰, 井原 裕, 矢野秀樹. 大腸癌術後インスリン治療が不要となった糖尿病合併末端肥大症の1例. 第189回日本内科学会近畿地方会. 2009年09月26日, 大阪

### 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：より効率的に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集積し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・集積を進めることが本研究の目的であり、これまでに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、その解析基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の更なる集積が重要であり、京都大学医学部附属病院と連携して集積を進めて行く予定である。

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込みを行いより効率的に糖尿病感受性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行う。

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う。

（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、これまでに親族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てきている。その後も、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いている。より多くの血縁者からの協力依頼を受けられるように、また新たな糖尿病家族歴濃厚家系の検索を続ける予定である。

#### 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ました。ま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たが、地域によって研究参加の承諾に難渋するケースがあり、今後も参加症例集積に努めていく予定である。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であると考えられる。

#### 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だし、今後も発端者と連絡をとりながら、他の血縁者の研究協力を募っていく予定である。

#### 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. 武内真有, 服部武志, 山本泰三, 三崎義堅. 胸膜炎, 心外膜炎を来した長期糖尿病の1例. 第190回日本内科学会近畿地方会 2009年12月19日, 神戸

2. 服部武志, 武内真有, 山本泰三. ピルビン酸キナーゼ欠損症に続発した糖尿病の一例—糖尿病の病因としての鉄過剰症. 第46回日本糖尿病学会近畿地方会. 2009年11月3日, 京都

#### 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、当院内外科外来通院中で 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を進めて行く予定である。

A. 研究目的

糖尿病人口は著しい増加を認めている。本邦における糖尿病およびその予備軍は、2007 年国民健康・栄養調査結果では推計 2210 万人で、過去 10 年間(1997 年から 2007 年)で約 1.6 倍に急増している。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る。また欧米人における糖尿病と日本人における糖尿病の病態は、前者はインスリン抵抗性が主因であるのに対し、後者はインスリン分泌障害が主因であることなどから、両者には相違点が認められ、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。本研究では、日本人における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い疾患感受性遺伝子の絞り込みを行うにあたり、その解析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う。

#### (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募っていく予定である。

#### 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。症例集積にあたっては十分な研究参加に関する事前説明と本人の意志の尊重が必須であり、対象が本人・家族を含む親族全般にわたるため、

研究参加承諾には様々な障壁が存在する。解析基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の集積は必須であり、今後も候補家系（患者）に順次アプローチ予定である。

#### 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複数見いだした。今後も今後も京都大学糖尿病・栄養内科学および京都大学医学部附属病院と連携をとり、継続して家系データ集積と研究参加の承諾を募っていく予定である。

#### 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 浩一郎 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。本分担研究は、上記ゲノム解析基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例（家系）を集積することにある。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、3名から研究参加の承諾を得、検体採取および臨床データの収集を行った。今後も継続して上記家系内研究参加者を募るとともに、その他、より多くの糖尿病家族歴濃厚家系データの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 Genome-wide association study (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 GWAS 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、3名から承諾書を取得、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家系を見だし、3名から検  
体採取および臨床データ収集した。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. Matsunaga T, Gu N, Yamazaki H, Tsuda M, Adachi T, Yasuda K, Moritani T, Tsuda K, Nonaka M, Nishiyama T. Association of UCP2 and UCP3 polymorphisms with heart rate variability in Japanese men. **J Hypertens.** 27:305-313, 2009

##### 1. 学会発表

1. 藤井淳子, 近藤恭士, 岸根尚子, 小林広明, 福島光夫, 安田浩一朗, 武村次郎. 糖尿病患者に対する新しい食事診断ツールを用いた栄養指導の試み. 第13回日本病態栄養学会総会. 2010年1月1月9-10日, 京都
2. 藤井淳子, 近藤恭士, 岸根尚子, 小林広明, 福島光夫, 安田浩一朗, 武村次郎. 糖尿病患者における特定保健用食品の利用と食事療法への効果. 第13回日本病態栄養学会総会. 2010年1月1月9-10日, 京都
3. 藤井淳子, 近藤恭士, 岸根尚子, 小林広明, 安田浩一朗, 武村次郎. 多彩な原因により繰り返す低血糖に対し、栄養学的に介入した一例. 第13回日本病態栄養学会総会. 2010年1月1月9-10日, 京都
4. 安田浩一朗, 近藤恭士, 武村次郎. 糖尿病、非糖尿病患者におけるSMBG施行前後におけるアンケートによる意識調査. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009年5月21-24日, 大阪
5. 近藤恭士, 安田浩一朗, 武村次郎. 糖尿病コントロール不良および低血糖患者のインスリン抗体価の追跡調査. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009年5月21-24日, 大阪
6. 顧寧, 松永哲郎, 三神優, 永友文子, 森菜子, 足達哲也, 安田浩一朗, 石原昭彦, 津田謹輔. 酸素濃度musclin遺伝子発現に与える影響. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009年5月21-24日, 大阪

#### 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Park SK, Amos L, Rao A, Quasney MW, Matsumura Y, <u>Inagaki N</u> , Dahmer MK.	Identification and Characterization of a Novel ABCA3 Mutation.	Physiol Genomics.	in press		2010
Fujita Y, Hosokawa M, Fujimoto S, Mukai E, Abudukadier A, Obara A, Ogura M, Nakamura Y, Toyoda K, Nagashima K, Seino Y, <u>Inagaki N</u> .	Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice.	Diabetologia.	in press		2010
Ogura M, Nakamura Y, Tanaka D, Zhuang X, Fujita Y, Obara A, Hamasaki A, Hosokawa M, <u>Inagaki N</u> .	Overexpression of SIRT5 confirms its involvement in deacetylation and activation of carbamoyl phosphate synthetase 1.	Biochem Biophys Res Commun.	393(1)	73-8	2010

Toyama K, Yonezawa A, Tsuda M, Masuda S, Yano I, Terada T, Osawa R, Katsura T, Hosokawa M, Fujimoto S, <u>Inagaki N</u> , Inui K.	Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients.	Pharmacogenet Genomics.	20(2)	135-8	2010
Shimodahira M, Fujimoto S, Mukai E, Nakamura Y, Nishi Y, Sasaki M, Sato Y, Sato H, Hosokawa M, Nagashima K, Seino Y, <u>Inagaki N</u> .	Rapamycin impairs metabolism-secretion coupling in rat pancreatic islets by suppressing carbohydrate metabolism.	J Endocrinol.	204(1)	37-46	2010
Mukai E, Toyoda K, Kimura H, Kawashima H, Fujimoto H, Ueda M, Temma T, Hirao K, Nagakawa K, Saji H, <u>Inagaki N</u> .	GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging.	Biochem Biophys Res Commun.	389(3)	523-6	2009
Liu X, Harada N, Yamane S, Kitajima L, Uchida S, Hamasaki A, Mukai E, Toyoda K, Yamada C, Yamada Y, Seino Y, <u>Inagaki N</u> .	Effects of long-term dipeptidyl peptidase-IV inhibition on body composition and glucose tolerance in high fat diet-fed mice.	Life Sci.	84(25-26)	876-81	2009



Lei X, Zhang S, Barbour SE, Bohrer A, Ford EL, <u>Koizumi A</u> , Papa FR, Ramanadham S.	Spontaneous development of ER stress that can lead to diabetes mellitus is associated with higher calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2beta) expression: A role for regulation by SREBP-1.	J Biol Chem.	285(9)	6693-705	2010
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
Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, <u>Matsuda F</u> , Nagata S.	Aberrant splicing of the milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) gene in human systemic lupus erythematosus.	Eur J Immunol.	in press		2010
Nakanishi H, Gotoh N, Yamada R, Yamashiro K, Otani A, Hayashi H, Tsujikawa A, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, <u>Matsuda F</u> , Yoshimura N.	ARMS2/HTRA1 and CFH polymorphisms are not associated with choroidal neovascularization in highly myopic eyes of the elderly Japanese population.	Eye (Lond)	in press		2010

Le Clerc S, Limou S, Coulonges C, Carpentier W, Dina C, Taing L, Delaneau O, Labib T, Sladek R, ANRS Genomic Group, Deveau C, Guillemain H, Ratsimandresy R, Montes M, Spadoni JL, Therwath A, Schächter F, <u>Matsuda F</u> , Gut I, Lelièvre JD, Lévy Y, Froguel P, Delfraissy JF, Hercberg S, Zagury JF.	Genomewide association study of a rapid progression cohort identifies new susceptibility alleles for AIDS (ANRS Genomewide Association Study .	J Infect Dis.	200(8)	1194-201	2010
Wahlberg K, Jiang J, Rooks H, Jawaid K, <u>Matsuda F</u> , Yamaguchi M, Lathrop M, Thein SL, Best S.	The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells.	Blood.	114(6)	1254-62	2009
Kyogoku C, Morinobu A, Nishimura K, Sugiyama D, Hashimoto H, Tokano Y, Mimori T, Terao C, <u>Matsuda F</u> , Kuno T, Kumagai S.	Lack of association between tyrosine kinase 2 (TYK2) gene polymorphisms and susceptibility to SLE in a Japanese population.	Mod Rheumatol.	19(4)	401-6	2009
Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yoshimura N, <u>Matsuda F</u> .	A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1.	PLoS Genet.	5	e1000660	2009

Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Otani A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, <u>Matsuda F</u> , Yoshimura N.	ARMS2 (LOC387715) variants in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.	Am J Ophthalmol.	147	1037-41	2009
Wada M, Marusawa H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, Kudo M, Nabeshima M, Fukuda Y, Chiba T, <u>Matsuda F</u> .	Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients.	J Viral Hepat.	16	388-96	2009
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	544-550	2009
Taniguchi T, Kobayashi H, Nishikawa K, Iida E, Michigami Y, Morimoto E, Yamashita R, Miyagi K, <u>Okamoto M</u> .	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in autoimmune pancreatitis.	Jpn J Radiol.	27(3)	138-42	2009
Matsunaga T, Gu N, Yamazaki H, Tsuda M, Adachi T, <u>Yasuda K</u> , Moritani T, Tsuda K, Nonaka M, Nishiyama T.	Association of UCP2 and UCP3 polymorphisms with heart rate variability in Japanese men.	J Hypertens.	27	305-313	2009

**Sang-Kyu Park, Louella Amos, Aparna Rao, Michael W. Quasney, Yoshihiro Matsumura, Nobuya Inagaki and Mary K. Dahmer**  
*Physiol Genomics* 40:94-99, 2010. First published Oct 27, 2009;  
doi:10.1152/physiolgenomics.00123.2009

**You might find this additional information useful...**

---

Supplemental material for this article can be found at:

<http://physiolgenomics.physiology.org/cgi/content/full/00123.2009/DC1>

This article cites 21 articles, 9 of which you can access free at:

<http://physiolgenomics.physiology.org/cgi/content/full/40/2/94#BIBL>

Updated information and services including high-resolution figures, can be found at:

<http://physiolgenomics.physiology.org/cgi/content/full/40/2/94>

Additional material and information about *Physiological Genomics* can be found at:

<http://www.the-aps.org/publications/pg>

---

This information is current as of May 13, 2010 .

*Physiological Genomics* publishes results of a wide variety of studies from human and from informative model systems with techniques linking genes and pathways to physiology, from prokaryotes to eukaryotes. It is published quarterly in January, April, July, and October by the American Physiological Society, 9650 Rockville Pike, Bethesda MD 20814-3991. Copyright © 2005 by the American Physiological Society. ISSN: 1094-8341, ESSN: 1531-2267. Visit our website at <http://www.the-aps.org/>.