

らに詳細を明らかにする必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Takenaka K, Harada K Koizumi A, and Inagaki N *GCKR* mutations in Japanese families with clustered type 2 diabetes. *Mol. Genet. Metab.* 102(4):453-460, 2011
2. Takahashi I, Yamada Y, Kadowaki H, Horikoshi M, Kadowaki T, Narita T, Tsuchida S, Noguchi A, Koizumi A, Takahashi T. Phenotypical variety of insulin resistance in a family with a novel

mutation of the insulin receptor gene. *Endocr. J.* 57:509-516, 2010

2. 学会発表

1. 島中裕子、人見敏明、小林果、岩沢ころ、原田浩二、小泉昭夫. Akita mouse 由来 insulinoma 細胞株を用いた ER strss と Box C/D snoRNPs の関連性の検討 **第 81 回日本衛生学会** 2010 年 3 月 25-28 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

1万人ゲノムコホートをを用いた日本人糖尿病感受性候補遺伝子の検証に関する研究

研究分担者 松田 文彦 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター
ゲノム情報疫学教授

研究要旨： 京都大学は2005年12月、滋賀県長浜市と「ながはま0次予防コホート事業」の協定を締結以後、1万人規模の日本人ゲノムコホート事業を推進してきた。本年度（平成22年度）、当初目標としてきた本事業参加者数1万人が達成された。本研究では、同ゲノムコホートデータ基盤を背景に、糖尿病家族歴濃厚家系検体を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析により絞り込まれた疾患感受性候補遺伝子に関して日本人における糖尿病発症と各候補遺伝子との関連性に関するゲノム疫学的妥当性に関して検証作業を行う。日本人における糖尿病の遺伝的背景の解明に寄与することを目的としている。

A. 研究目的

糖尿病発症に関わる糖尿病感受性遺伝子の多くは未同定である。同定された原因遺伝子に関しても異常を有する頻度人種差が報告されており、日本人における検討は本邦およびアジアでの糖尿病患者の激増を検討する上で重要である。本研究は、最近報告の多い Genome-wide association study とは異なり、3世代以上にわたり糖尿病患者を有する日本人糖尿病家族歴濃厚症例を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析を用いて絞り込んだ糖尿病感受性が示唆される候補遺伝子に関して、Case-Control 解析を行い、日本人における糖尿病発症との関連性に関して検証を行うことで新たな糖尿病感受性遺伝子を同定することを目的とする。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院および研究分担

者所属施設で集積された、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患者（発端者）およびその親族からの提供検体を用いた全ゲノム連鎖解析およびハプロタイプ解析等により絞り込まれた糖尿病発症原因候補遺伝子に関して、検証作業を行う。本検証作業のために、京都大学医学研究科が滋賀県長浜市との協力で登録者数1万人を目標に進めている、日本人ゲノム疫学コホート（ながはま0次予防コホート事業）の整備を継続する。そのデータ基盤をもとに、絞り込まれた糖尿病候補遺伝子に関して、日本人糖尿病患者群と非糖尿病群の Case-Control解析を行い、日本人における同遺伝子異常による糖尿病の頻度に関するゲノム疫学的検討を行う。データ管理と解析には、従来通りゲノム医学センター遺伝解析専用データベースを用いる。

ながはま0次予防コホート事業は、京都大学医学研究科と滋賀県長浜市の協定に基づき、医学研究科長と市長を事業実施者として、約1万人の長浜市民の協力を得て行う共同事業である。本事業は、生活習慣・環境質問票、血液・尿検査、関連検査などにより得られた情報をベースラインとし、疾病罹患・死亡の追跡調査を行って、遺伝子を含む多様な健康危険因子の影響やそれらの相互作用の解明を目指している。このコホート事業は、特定の疾患に限定したものではなく、参加者の健康情報やゲノムワイド解析を中心とした遺伝子解析により得られる遺伝情報を完備したバイオバンク的な性格を持たせ、出来る限り多くの疾患の解析に利用できること、またゲノムコホート研究の標準的モデルを提供し、将来的に国内外で同様のコホート研究を立ち上げることで、より大規模で質の高いゲノム疫学研究を行うためのモデルケースと位置付けている。本事業の特色は、個別同意を得た地域住民を対象としたコホートとして追跡調査を視野に入れ、各種試料（電子データ、血液・尿検体、質問票含む紙などの媒体）を連結可能匿名化として扱うこと、参加者の健康情報の返却に基づく地域健康づくり活動との連携を調和させることにある。如何なる場合でも「個人情報の保護」を最優先し、長浜市民が社会的な不利益を受けないことを必須と認識して事業を運営する。

現行の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」では、本事業で取り組む諸課題を明確な形では包含していないため、医学研究科と長浜市は研究倫理に関する独自のルール（「ながはまルール」）作りを進めて、本事業に携わるすべての者が遵守

すべき事項及び事業の基本的な仕組みを定める「ながはま0次予防コホート事業における試料等の蓄積及び管理運用に関する条例」としてまとめ、2008年6月、長浜市議会で成立した。毎年、データ蓄積続けており、集積データは着実に増加し、本年度（H22年度）、かねてから目標としていた本事業参加者1万人に到達した。

（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にて承認を受けており、検体は匿名化により個人情報保守の厳守を徹底している。

C. 研究結果

2008年11月下旬より国民健康保険加入者を対象に健診事業を行い、2000名以上の参加者の健康情報、血液・尿サンプルの取得による各種バイオマーカーの測定をおこなった。それ以降も、コホートデータ集積し、平成22年12月までに当初予定されていた1万名以上のコホートデータが集積されており、今後もデータ収集継続予定である。

得られた検体と情報は、二重匿名化の後、京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターの検体保管庫および専用データベースに蓄積した。これらのゲノム疫学的データベースをもとに、京都大学糖尿病・栄養内科学を中心に進めている糖尿病家族歴濃厚家系を用いた糖尿病感受性遺伝子検索により絞り込まれた候補遺伝子に対する日本人糖尿病患者および非糖尿病患者によるCase-Control解析等の検証解析のデータ基盤データとした。

D. 考察

本研究は、糖尿病をはじめとする様々な疾患解析の研究基盤とすることを目的に2008年から開始され継続的に進められている日本人を対象にした大規模ゲノムコホートデータ構築事業の一環として行われているものである。

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日本人糖尿病家族歴濃厚家系検体による遺伝学的解析報告は乏しく、本申請研究全体では、上記長浜0次コホート(1万人)に加え、岐阜県高山コホート(約970人)および秋田県能代市コホート(約3500人)の日本人コホートのデータ蓄積・整備が行われ、今後も上記豊富な日本人でのデータ基盤をもとに、様々な疾患発症原因解析に係る検証解析が可能であり、本研究は、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、更なる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、日本人ゲノムコホートデータベースの整備を進め、今年度で目標としていた1万人以上のコホートデータを集積した。今後も継続して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・同定を行う。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani

A, Ooto S, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuda F, Yoshimura N. Genetic Variants in Pigment Epithelium-Derived Factor Influence Response of Polypoidal Choroidal Vasculopathy to Photodynamic Therapy. *Ophthalmology*. 2011, in press

2. Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One*. 6(1):e16081, 2011

3. Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Natallia M. Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik M L, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum. Mol. Genet.* 19(12):2516-2523, 2010

4. Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Tohma S, Matsuo K, Tajima K, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 49:2298-2304, 2010

5. Hirose K, Kawaguchi T, Matsuda F, Yamada R. Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables. *Genet. Epidemiol.* 34:543-551, 2010

6. Nalpas B, Laviaille-Meziani R, Plancoulaine S, Jouanguy E, Nalpas A, Munteanu M, Charlotte F, Ranque B, Patin E, Heath S, Fontaine H, Vallet-Pichard A, Pontoire D, Bourlière M, Casanova JL, Lathrop M, Bréchet C, Poynard T, Matsuda F, Pol S, Abel L. Interferon- γ receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Gut* 59 1120-1126, 2010

7. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in *CCR6* is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat. Genet.* 42:515-519, 2010
8. Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, Niimi M, Teramukai S, Takahashi R, Mori Y, Kitano T, Ishiguro H, Yanagihara K, Chiba T, Fukushima M, Matsuda F. Associations between glutathione S-transferase pi Ile(105)Val and glyoxylate aminotransferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiol.* 34:189-193, 2010
9. Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata S. Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Immunol.* 40:1778-17785, 2010
10. Nakanishi H, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Nakata I, Saito M, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N. Joint effect of cigarette smoking and *CFH* and *LOC387715/HTRA1* polymorphisms on polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51(12):6183-6187, 2010
11. Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Yamashiro K, Nakata I, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Ozaki M, Yoshitake S, Kuriyama S, Saito M, Iida T, Matsuo K, Matsuda F, Yoshimura N. Single-nucleotide polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinase-1, -2, and -3 in Japanese with high myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51(9):4432-4436, 2010
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 院長

研究要旨：糖尿病家族歴濃厚な大家系検体を用いた全ゲノム連鎖解析により新たな糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、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ている。3世代にわたる糖尿病患者を有し、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、累積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。継続して他の親族の研究参加に関する同意取得を進めるとともに新たな大家系の検索を進めている。

A. 研究目的

近年の本邦における糖尿病患者数は、1997年時点で有病者数690万人（予備軍数680万人）から10年間（2007年時点）で有病者890万人（予備軍1320万人）と、有病者数のみならず糖尿病予備軍（糖尿病の可能性が否定できない人）数ともに著しい増加が報告されている。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。本邦およびアジア諸国で特に認められている糖尿病の激増要因としての遺伝的背景を検討する上で、糖尿病家族歴濃厚家系を集積し遺伝的要因が濃縮された条件下で発症原因遺伝子を絞り込む研究戦略は、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到人種差が報告されていることから有意義なものであると考えられる。

本研究は、糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノム連鎖解析による疾患感受性遺伝

子の絞り込みを行う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、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-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

研究初年度から本年度まで継続的に糖尿病家族歴濃厚患者家系の集積を進めてきた。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だし、発端者含め親族あわせて5名の研究参加の承諾を得、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。さらに残りの親族に対しても研究説明等行っており、血縁者の研究参加登録を継続して進めている。

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。

同時に、本研究対象に適合すると思われる糖尿病家族歴濃厚家系患者であっても、遺伝子解析に対する不安・一部思い込み等から、研究参加承諾が思ったほど得られず、対象家系、特に大家系内で統計解析可能な

数の研究参加同意を得ることの困難さを実感している。しかしながら、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世代にわたる糖尿病家族歴濃厚な大家系を見いだした。これまでに累計5名の血液検体および臨床データを収集し、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. ピオグリタゾンの体重増加に対するミグリトールの効果. **第47回日本糖尿病学会近畿地方会**、2010年11月13日、大阪
 2. 宇佐美勝、井田健一、清水祐介、池田弘毅、今井晴恵、佐久間智子、木村祐子、小松隆之、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅. ナテグリニドとミチグリニドの血糖降下作用の比較. **第47回日本糖尿病学会近畿地方会**、2010年11月13日、大阪
 3. 池田弘毅、井田健一、木村祐子、小松隆之、児玉光顕、吉崎祐子、宇佐美勝、池田正毅. シタグリプチンの血糖降下作用に関する検討. **第47回日本糖尿病学会近畿地方会**、2010年11月13日、大阪
 4. 宇佐美勝、清水祐介、井田健一、池田弘毅、佐久間智子、木村祐子、小松隆

之、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅、
インスリン治療2型糖尿病患者に対する
ピオグリダゾンの併用効果。第53回日
本糖尿病学会年次学術集会、2010年5
月27-29日、岡山

5. 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、Ikeda Study報告（第6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
ディー。第53回日本糖尿病学会年次学
術集会、2010年5月27-29日、岡山
6. 清水祐介、宇佐美勝、井田健一、池田

弘毅、池田正毅、メトホルミンとピオ
グリダゾンの臨床効果に関する比較検
討。第53回日本糖尿病学会年次学術集
会、2010年5月27-29日、岡山

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同定目的で、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継続し、3世代にわたる糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし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の収集を行った。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っていくとともに、今後も継続して糖尿病家族歴濃厚家系を検索し、データを集積していく予定である。

A. 研究目的

糖尿病の発症には環境因子と複数の遺伝要因が関与するとされ、発症の家族集積性が知られている。糖尿病発症原因遺伝子の検索が長年にわたり精力的に行われているが、明らかになった糖尿病発症原因遺伝子に起因する糖尿病患者数と現在の激増している糖尿病患者数を比べても、発症原因遺伝子（発症感受性遺伝子）の多くは未同定であると考えられる。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るため、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（承認番号 G-267）および大津赤十字病院の倫理委員会（134号）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名に研究協力同意頂き、承諾書取得後、ゲノムDNA抽出用採血および各種臨床データを収集し、他の親族に対しても、発端者を通じて研究協力参加に関して継続的に連絡試みており、複数の親族に研究参加への説明を行った。

D. 考察

近年における本邦の糖尿病患者およびその予備軍の数は、40歳以上の約3人に1人程度と非常に高頻度であるとの統計結果から考察すると、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必須である。また、本研究対象のような糖尿病大家系メンバーは、一か所居住というケースは稀で、殆どが各地に点在して居住されており、お互いの交流もほとんど取れていないケースも多々見受けられる。遺伝子解析という心理的不安感等も含めて、対象患者（親族）リクルートは非常な困難が伴う。解析の基

盤となる糖尿病家族歴濃厚症例を極力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、糖尿病家族歴濃厚な大家系の検索を行い、累計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、継続して家系データ集積を進めている。

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. 荒木美希、荒牧陽、池口絵理、谷口孝夫、岡本元純。下肢皮膚感染症の治療中に、巨大肺動脈血栓症を発症した肥満2型糖尿病の一例。第47回日本糖尿病学会近畿地方会、2010年11月13日、大阪
2. 池口絵理、谷口孝夫、荒木美希、荒牧陽、岡本元純。副腎静脈サンプリングで片側性コルチゾール過分泌と診断した両側副腎腫瘍の糖尿病症例。第47回日本糖尿病学会近畿地方会、2010年11月13日、大阪
3. 大倉朱美子、岡本三希子、山中康裕、岡本元純。糖尿病教育入院患者のバウムテストに出現した「接木」表現の1例。第53回日本糖尿病学会年次学術集会、2010年5月27-29日、岡山
4. 谷口孝夫、荒巻陽、岡本元純。糖尿病コントロール入院患者における無症候性心筋虚血のスクリーニング。第53回日本糖尿病学会年次学術集会、2010年5月27-29日、岡山
5. 荒巻陽、谷口孝夫、岡本元純。糖尿病教育入院後の血糖コントロール再悪化に関する検討。第53回日本糖尿病学会年次学術集会、2010年5月27-29日、岡山

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 副院長

研究要旨：日本人糖尿病家族歴濃厚家系を集積し、全ゲノム連鎖解析を行い新規糖尿病発症関連遺伝子を探索する。本研究基盤となる大家系の糖尿病家族歴濃厚家系を抽出することを目的とする。累計3家系の糖尿病家族歴濃厚家系を見出し、その1つの親族16人中6人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系メンバー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の検索を継続する。

A. 研究目的

Common disease-common variant を論拠仮説とする疾患候補遺伝子探索方法として、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、数多くの Genome-wide association study (GWAS) による糖尿病候補染色体領域および候補遺伝子の報告がなされてきた。しかしながら、あくまで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ほとんどのケースで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、より生物学的妥当性の高い候補遺伝子を効率よく抽出するために、糖尿病家族歴濃厚な大家系検体を用いて、疾患発症と当該遺伝子変異の連関を評価するため、全ゲノム連鎖解析を用いた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、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-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だし、累計 5 名から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。さらに本家系とは別の糖尿病家族歴濃厚大家系 2 家系を見出し、発端者および親族に研究概要を含む研究説明と、研究参加の呼び掛けを行い、参加症例集積中である。

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

研究初年度から継続的に日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のための家族歴濃厚家系の収集を行っている。現在までに合計 3 家系の糖尿病歴濃厚な大家系を見出し、そのうち 3 世代にわたり親族 16 人中 6 人の糖尿病患者を含む家系の累計 5 名から血液検体および臨床データを収集した。継続的に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. 山田剛也、黒江彰、品川兼一、野中太郎、矢野秀樹、糖尿病治療における口腔内病変の Cure と Care. **第47回日本糖尿病学会近畿地方会**、2010年11月13日、大阪

2. 岩崎裕美、柏原香織、北村美樹、森亜希子、瀧口美津子、上村千馨子、山藤知宏、黒江彰、矢野秀樹、知的障害を有する糖尿病患者の療養行動継続のための保健師との関わり. **第53回日本糖尿病学会年次学術集会**、2010年5月27-29日、岡山

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：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ための基盤となる患者・家系の探索・集積を進めることが本研究の目的である。累計 3 家系、そのうちの 1 家系（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）から 3 名の検体採取・臨床情報収集し、継続的に各地に居住する同家系親族の研究参加親族を募っている。全ゲノム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継続する。

A. 研究目的

本邦での 2007 年国民健康・栄養調査では、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一つとなっている。罹患患者数および増加率が著しい 2 型糖尿病の発症に関して、環境因子と複数の遺伝因子の双方が関与することが示されている。しかしながら、候補遺伝子アプローチや GWAS 等の従来手法によって解明された発症原因遺伝子は僅かであり、糖尿病発症と関連を有する遺伝子の大部分はいまだ未同定であると考えられる。本研究は、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、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する。

B. 研究方法

研究初年度から当院では継続して糖尿病家族歴濃厚患者の探索を行っている。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、本人承諾が得られた場合のみ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-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だし、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、他の親族の研究参加も継続して募っている。本家系以外にも、3世代にわたる糖尿病家族歴濃厚家系を2家系見出したが、採血可能（研究承諾）人数が少ないこと、家族歴が一部不明瞭であることなどから、解析採用家系とはなっていない。継続して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

これまで糖尿病家族歴濃厚家系を複数家系見いだした。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研究初年度から顕著にみられ、家系収集

に難渋の原因となった。今後も参加症例集積を継続予定である。本研究のような全ゲノム連鎖解析の絞り込みの成否は、その基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例、それもできる限り大家系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、家族歴濃厚家系を累積3家系見出した。其のうち1家系、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から3名の検体採取、臨床情報集積し、他の親族の参加を継続して進めている。

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. 服部武志、武内真有、山本泰三、認知症の続発によりコントロールが悪化したtype 1 on 2糖尿病の一例、**第47回日本糖尿病学会近畿地方会**、2010年11月13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

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・内分泌内科部長

研究要旨：日本人糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノム連鎖解析により、より生物学的妥当性の高い糖尿病発症原因となる候補遺伝子を絞り込むため、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継続的におこなっている。当院内科外来通院中で2型糖尿病として加療されている患者の中で、3家系、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。京都大学糖尿病・栄養内科学と協力して今後も研究参加者を増やしていく予定である。

A. 研究目的

糖尿病の発症にかかわる遺伝子の大部分は未解明であると考えられている。より効率的に未報告の糖尿病発症原因遺伝子を絞り込むために、従来からのGWAS等とは異なった解析手法の施行とその有効性・効率性を確認するため、本研究では、解析対象として3世代以上にわたる糖尿病家族歴濃厚家系患者を用いた。連鎖解析を行うにあたり、最も重要な点は解析家系の規模と検体収集数である。本研究分担研究者は、京都大学医学部附属病院と協力して、家族歴濃厚患者の探索・研究参加の呼びかけ・承認を経て検体および臨床情報収集することを目的として患者検索を進めている。

B. 研究方法

（平成20年度から行っている糖尿病家族歴濃厚患者の探索を継続して行う）

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3家系見いだした。当院外来に発端者が通院中で、発端者を通じて親族の研究参加を募っている。

D. 考察

糖尿病発症原因遺伝子に関して、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後者はインスリン分泌障害が主因であるなど多くの差異が認められることなどから、アジアおよび欧米各々における遺伝子異常発生頻度が必ずしも同一でない可能性が高い。本研究は日本人を対象とし、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し、本研究過程で

の患者集積の大きな妨げとなっている。しかしながら、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、今後も候補患者（家系）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い、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3家系見いだした。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：本分担研究は、全ゲノム連鎖解析の解析基盤をつくるため、糖尿病家族歴濃厚患者の探索と、研究参加への説明、参加承認の受諾、検体および臨床データ収集を行うことを目的とする。糖尿病家族歴濃厚家系2家系25人（第1家系18人、第2家系7人）から検体および臨床データの収集を完了した。現在、収集検体は、京都大学にて検体解析中で、第1家系に関しては全ゲノム連鎖およびハプロタイプ解析終了、候補領域内での4個の missense SNP を同定し、解析継続中である。

A. 研究目的

本分担研究目的は、糖尿病家族歴濃厚患者の探索と、研究参加への説明、参加承認の受諾、検体および臨床データ収集により、京都大学（研究代表者）を中心に進めている、全ゲノム連鎖解析の解析基盤をつくることである。大目標である、日本人での糖尿病発症原因遺伝子の絞り込み、およびGWAS等と比較してより生物学的妥当性の高い糖尿病候補遺伝子の同定を進めるために、より大きく、研究参加承諾人数の多い糖尿病家系の収集を目的に進めている。

B. 研究方法

（研究初年度から同一プロトコールにより継続して患者・家系収集を行っている）

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なった。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-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。そのうち2家系から累計25名（第1家系18人、第2家系7人）ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集した。現在、本検体を京都大学で解析中で、第1家系については、MODY1~6遺伝子異常に関するスクリーニング終了、全ゲノム連鎖解析（優性モデル全ゲノムパラメトリック連鎖解析）にて3番、4番、5番染色体領域に計3か所の連鎖領域を同定、候補領域のfine mapping(2cM間隔)、ハプロタイプ解析終了し、最終的に3番染色体領域内の遺伝子1個、5番染色体領域に3個の遺伝子に計4個のミスセンスSNPを検出している。これらは全て家系内疾患発症の有無と変異の有無がco-segregateしており、現在、日本人コホートを用いた一般人口（非罹患者）におけるSNP頻度等を検証中である。

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（累計25名）から検体

採取および臨床データ収集し、京都大学にて遺伝子解析中である。今後も検体数増やし、家系データ集積を継続する。

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, Adachi T, Yasuda K, Moritani T, Tsuda K, Nishiyama T, Nonaka M. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms with cardiac autonomic nervous activity in healthy young Japanese males. *Clin. Chim. Acta.* 411(7-8):505-509, 2010

1. 学会発表

1. 馬岡聖、山藤知宏、近藤恭士、矢野剛、藤井淳子、福島光夫、安田浩一朗. インスリン抗体陽性のため低血糖の原因診断に苦慮したダンピング症候群の1例. **第47回日本糖尿病学会近畿地方会**、2010年11月13日、大阪
2. 安田浩一朗、近藤恭士、山本将司、越知博之、山崎正之、田村美貴、波元智香、岡 洋子、武村次郎. 高LDL血症を有する2型糖尿病患者における非スタチン系薬物介入の血管内皮機能に及ぼす効果の検討. **第53回日本糖尿病学会年次学術集会**、2010年5月27-29日、岡山
3. 藤井淳子、近藤恭士、須田尚子、藤田秀佳、村田敬也、木原徹也、小林広明、安田浩一朗、武村次郎. 清涼飲料水多飲が原因と思われる血糖著明高値（いわゆるペットボトル症候群）の患者の栄養指導による介入調査の報告. **第53回日本糖尿病学会年次学術集会**、2010年5月27-29日、岡山

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