

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 副病院長

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。研究期間中に、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

近年、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-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

研究初年度から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。ほとんどのケース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った。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きた。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
3. 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 日 9-10 日、京都
4. 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

5. 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
6. 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
7. 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

8. 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：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行った。

A. 研究目的

本邦における糖尿病患者数の増加は極めて顕著で、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は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した。

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-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

研究初年度から継続して糖尿病家族歴濃厚家系の検索を行い、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大家系を見だし、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・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

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. 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
2. 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
3. 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

4. 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・内分泌内科 部長

研究要旨：本研究班は、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、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を行ってきた。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きた。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

糖尿病の発症には遺伝素因の関与が指摘されて久しいが、発症原因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、特に大家系の糖尿病家族歴濃厚家系の探索・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きた。

B. 研究方法

研究初年度（平成20年度）から継続して糖尿病家族歴濃厚家系の調査を進めている。

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

糖尿病の病態に関して、欧米人ではインスリン抵抗性が主体で日本人を含むアジア人ではインスリン分泌障害が主体であることが報告されており、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る。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継続して行った。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：本分担研究目的は、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である。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大家系の収集を目的に、研究初年度（平成 20 年度）から進めてきた。

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

これまで本研究のように日本人症例を対象とした糖尿病家族歴濃厚家系検体を基盤とした全ゲノム連鎖解析による発症原因遺伝子解析報告は殆どない。症例の集積、散在する親族からの系統的採血・データ収集など研究遂行に付随する困難は多々あるものの、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

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きた。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
2. 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
3. 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. 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
4. 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日9-10日, 京都
5. 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日9-10日, 京都
6. 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日9-10日, 京都
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

11. 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
 12. 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

Ⅲ. 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
Nishi Y, Fujimoto S, Sasaki M, Mukai E, Sato H, Sato Y, Tahara Y, Nakamura Y, Inagaki N.	Role of mitochondrial phosphate carrier in metabolism-secretion coupling in rat insulinoma cell line INS-1.	<i>Biochem.J.</i>	in press		2011
Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Takahara S, Nagashima K, Hosokawa M, Seino Y, Inagaki N.	Utility of indices using C peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	in press		2011
Harada N, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Joo E, Fujita K, Inagaki N.	Plasma gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 levels are associated with distinct factors after glucose loading in Japanese subjects.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	in press		2011
Yamane S, Hamamoto Y, Harashima S, Harada N, Hamasaki A, Toyoda K, Fujita K, Joo E, Inagaki N.	GLP-1 receptor agonist attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated β -cell damage in Akita mice.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	in press		2011

Fujimoto H, Toyoda K, Okitsu T, Liu X, Mukai E, Zhuang X-T, Uemoto S, Mochizuki N, Inagaki N.	Three dimensional ex vivo imaging and analysis of intraportal islet transplants.	<i>Transpl. Int.</i>	in press		2011
Yamada C, Fujimoto S, Ikeda K, Nomura Y, Matsubara A, Kanno M, Shide K, Tanaka K, Imai E, Fukuwatari T, Shibata K, Inagaki N.	Relationship of homocysteine and homocysteine-related vitamins to bone mineral density in Japanese patients with type 2 diabetes.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	in press		2011
Kuwabara A, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Chiba T, Inagaki N, Tanaka K.	Fat restriction is associated with impaired quality of life (QOL) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.	<i>Ulcers</i>	in press		2011
Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Takenaka K, Harada K, Koizumi A, M, Inagaki N.	<i>GCKR</i> mutations in Japanese families with clustered type 2 diabetes.	<i>Mol. Genet. Metab.</i>	102(4)	453-460	2011
Ogawa E, Hosokawa M, Harada N, Yamane S, Hamasaki A, Toyoda K, Fujimoto S, Fujita Y, Fukuda K, Tsukiyama K, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N.	The effect of gastric inhibitory polypeptide on intestinal glucose absorption and intestinal motility in mice.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	404(1)	115-120	2011
Yoshihara E, Fujimoto S, Inagaki N, Ogawa K, Masaki S, Yodoi J, Masutani H.	Disruption of TBP-2 ameliorates insulin sensitivity and secretion without affecting obesity.	<i>Nature Communications</i>	1	127	2010

Uonaga T, Toyoda K, Okitsu T, Zhuang X, Yamane S, Uemoto S, Inagaki N.	FGF-21 enhances islet engraftment in mouse syngeneic islet transplantation model.	<i>Islets</i>	2(4)	247-251	2010
Mukai E, Fujimoto S, Sato H, Oneyama C, Kominato R, Sato Y, Sasaki M, Nishi Y, Okada M, Inagaki N.	Exendin-4 suppresses Src activation and reactive oxygen species production in diabetic GK rat islets in an Epac-dependent manner.	<i>Diabetes</i>	60(1)	218-226	2011
Fujita Y, Hosokawa M, Fujimoto S, Mukai E, Abudukadier A, Obara A, Ogura M, Nakamura Y, Toyoda K,	Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice.	<i>Diabetologia</i>	53(7)	1472- 1481	2011
Kawasaki Y, Harashima S, Sasaki M, Mukai E, Nakamura Y, Harada N, Toyoda K, Hamasaki A, Yamane S, Yamada C, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N.	Exendin-4 protects pancreatic beta cells from the cytotoxic effect of rapamycin by inhibiting JNK and p38 phosphorylation.	<i>Horm. Metab. Res.</i>	42(5)	311-317	2010
Sato S, Ishida-Nakajima W, Ishida A, Kawamura M, Miura S, Ono K, Inagaki N, Takada G, Takahashi T.	Assessment of a new piezoelectric transducer sensor for noninvasive cardiorespiratory monitoring of newborn infants in the NICU.	<i>Neonatology</i>	98(2)	179-190	2010
Yoneda K, Demitsu T, Manabe M, Igarashi J, Kosaka H, Inagaki N, Takahashi H, Kon A, Kakurai M, Kubota Y.	Expression of wild-type, but not mutant, loricrin causes programmed cell death in HaCaT keratinocytes.	<i>J. Dermatol.</i>	37(11)	956-964	2010

Park SK, Amos L, Rao A, Quasney MW, Matsumura Y, Inagaki N, Dahmer MK.	Identification and Characterization of a Novel ABCA3 Mutation.	<i>Physiol. Genomics</i>	40(2)	94-99	2010
Ogura M, Nakamura Y, Tanaka D, Zhuang X, Fujita Y, Obara A, Hamasaki A, Hosokawa M, Inagaki N.	Overexpression of SIRT5 confirms its involvement in deacetylation and activation of carbamoyl phosphate synthetase 1.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	393(1)	73-78	2010
Toyama K, Yonezawa A, Tsuda M, Masuda S, Yano I, Terada T, Osawa R, Katsura T, Hosokawa M, Fujimoto S, Inagaki N, Inui K.	Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients.	<i>Pharmacogenet. Genomics</i>	20(2)	135-138	2010
Shimodahira M, Fujimoto S, Mukai E, Nakamura Y, Nishi Y, Sasaki M, Sato Y, Sato H, Hosokawa M, Nagashima K, Seino Y, Inagaki N.	Rapamycin impairs metabolism-secretion coupling in rat pancreatic islets by suppressing carbohydrate metabolism.	<i>J. Endocrinol.</i>	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, Inagaki N.	GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	389(3)	523-526	2009
Liu X, Harada N, Yamane S, Kitajima L, Uchida S, Hamasaki A, Mukai E, Toyoda K, Yamada C, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N.	Effects of long-term dipeptidyl peptidase-IV inhibition on body composition and glucose tolerance in high fat diet-fed mice.	<i>Life Sci.</i>	84(25-26)	876-881	2009

Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Hamamoto Y, Hosokawa M, Seino Y, Inagaki N.	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.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	82(3)	353-358	2008
Naitoh R, Miyawaki K, Harada N, Mizunoya W, Toyoda K, Fushiki T, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N.	Inhibition of GIP signaling modulates adiponectin levels under high-fat diet in mice.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	376(1)	21-25	2008
Matsumura Y, Ban N, Inagaki N.	Aberrant catalytic cycle and impaired lipid transport into intracellular vesicles in ABCA3 mutants associated with nonfatal pediatric interstitial lung disease.	<i>Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.</i>	295(4)	L698- 707	2008
Harada N, Fukushima M, Toyoda K, Mitsui R, Izuka T, Taniguchi A, Nakai Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N.	Factors responsible for elevation of 1-h postchallenge plasma glucose levels in Japanese men.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	81(3)	284-289	2008
Sassa M, Yamada Y, Hosokawa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, Tsukiyama K, Seino Y, Inagaki N.	Glycemic instability in type 1 diabetic patients: Possible role of ketosis or ketoacidosis at onset of diabetes.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	81(2)	190-195	2008
Kominato R, Fujimoto S, Mukai E, Nakamura Y, Nabe K, Shimodahira M, Nishi Y, Funakoshi S, Seino Y, Inagaki N.	Src activation generates reactive oxygen species and impairs metabolism-secretion coupling in diabetic Goto-Kakizaki and ouabain-treated rat pancreatic islets.	<i>Diabetologia</i>	51(7)	1226- 1235	2008

Yamada K, Hosokawa M, Yamada C, Watanabe R, Fujimoto S, Fujiwara H, Kunitomo M, Miura T, Kaneko T, Tsuda K, Seino Y, Inagaki N.	Dietary corosolic acid ameliorates obesity and hepatic steatosis in KK-Ay mice.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	31(4)	651-655	2008
Aramaki Y, Mitsuoka H, Toyohara M, Jinnai T, Kanatani K, Nakajima K, Mukai E, Yamada Y, Kita T, Inagaki N, 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.	<i>Atherosclerosis</i>	198(2)	272-279	2008
Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kuroe A, Yasuda K, Hosokawa M, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y.	Short-term intensive glycemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	80(1)	e16-19	2008
Fujiwara H, Hosokawa M, Zhou X, Fujimoto S, Fukuda K, Toyoda K, Nishi Y, Fujita Y, Yamada K, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N.	Curcumin inhibits glucose production in isolated mice hepatocytes.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	80(2)	185-191	2008
Toyoda K, Okitsu T, Yamane S, Uonaga T, Liu X, Harada N, Uemoto S, Seino Y, Inagaki N.	GLP-1 receptor signaling protects pancreatic beta cells in intraportal islet transplant by inhibiting apoptosis.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	367(4)	793-798	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, Inagaki N.	Effect of corosolic acid on gluconeogenesis in rat liver.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	80(1)	48-55	2008
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.	<i>Endocr. J.</i>	57(6)	509-516	2010
Lei X, Zhang S, Barbour SE, Bohrer A, Ford EL, Koizumi A, 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.	<i>J. Biol. Chem.</i>	285(9)	6693- 6705	2010
Huang L, Toyoshima M, Asakawa A, Inoue K, Harada K, Kinoshita T, Chen S, Koizumi A.	Levels of N-acylethanolamines in O,O,S-trimethylphosphor othioate (OOS-TMP)-treated C57BL/6J mice and potential anti-obesity, anti-diabetic effects of OOS-TMP in hyperphagia and hyperglycemia mouse models.	<i>Pharmacol. Biochem. Behav.</i>	92(1)	1-5	2009

Hirosawa M, Minata M, Harada KH, Hitomi T, Krust A, Koizumi A.	Ablation of estrogen receptor alpha (ER α) prevents upregulation of POMC by leptin and insulin.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	371(2)	320-323	2008
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.	<i>PLoS One</i>	6(1)	e16081	2011
Hirosawa 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.	<i>Genet. Epidemiol.</i>	34(6)	543-551	2010
Nalpas B, Lavaille-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.	<i>Gut</i>	59(8)	1120- 1126	2010

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.	<i>Nat. Genet.</i>	42(6)	515-519	2010
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.	<i>Cancer Epidemiol.</i>	34(2)	189-193	2010
Wahlberg K, Jiang J, Rooks H, Jawaid K, Matsuda F, 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.	<i>Blood</i>	114(6)	1254-1262	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, Matsuda F.	A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1.	<i>PLoS Genet.</i>	5(9)	e1000660	2009