

201024151A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

日本人における新生児糖尿病発症原因
遺伝子異常の実態把握および遺伝子変異
部位による薬効変化に関する検討

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲垣暢也

平成23（2011）年4月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

日本人における新生児糖尿病発症原因
遺伝子異常の実態把握および遺伝子変異
部位による薬効変化に関する検討

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲垣 暢也

平成 23 (2011) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

- 日本人における新生児糖尿病発症原因遺伝子異常の実態把握および -----1
遺伝子変異部位による薬効変化に関する検討
稲垣 暢也 京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学 教授

II. 分担研究報告

1. 日本人新生児糖尿病の疫学的実態把握、発症原因遺伝子および -----8
薬剤反応性変化に関する検討
長嶋 一昭 京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学 講師
2. 本邦における新生児糖尿病発症頻度および発症原因遺伝子に関する検討-----13
佐々木 真弓 京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学 医員
3. 我が国の新生児・乳児糖尿病の遺伝背景 -----16
依藤 亨 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 部長
4. 糖尿病家族歴濃厚家系を用いたゲノム解析-----19
小泉 昭夫 京都大学医学研究科環境衛生学 教授
5. 新生児糖尿病の分子遺伝学的原因に関する検討-----26
棚橋 祐典 旭川医科大学小児科学 助教
6. 小児1型糖尿病に関する遺伝素因に関する検討-----29
雨宮 伸 埼玉医科大学小児科 教授
7. 単一遺伝子異常による糖尿病発症に関する検討-----31
南條 輝志男 那智勝浦町立温泉病院地域医療研究センター 総長
8. 単一遺伝子異常による糖尿病発症および遺伝子変異部位に関する検討-----34
古田 浩人 和歌山県立医科大学第一内科学 講師
9. 劇症1型糖尿病における疾患感受性遺伝子の検討-----37
花房 俊昭 大阪医科大学医学部内科学I 教授

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----39

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷-----47

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服総合研究事業）

総括研究報告書

日本人における新生児糖尿病発症原因遺伝子異常の実態把握および

遺伝子変異部位による薬効変化に関する検討

研究代表者 稲垣 暢也 京都大学医学研究科 糖尿病・栄養内科学教授

研究要旨： 新生児糖尿病は、通常、高血糖あるいはケトアシドーシスを契機に発見され、生涯インスリン治療が必要とされてきた希な疾患である。発症頻度も詳細不明、診断基準および糖尿病成因分類での位置づけも不明瞭、新生児期での急激な発症、治療法がインスリン療法に限定される本人・家族の多大な負担ゆえ、本疾患の疫学的実態の解明、早期発見のための発症原因解明および新たな治療選択肢の開拓が切望されてきた。

本申請研究は、平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）にて行った「新生児糖尿病の疫学的実態把握のための全国調査」を継続し、日本人新生児糖尿病発症頻度の検討を進めるとともに、同疾患で主要な発症原因遺伝子であるKir6.2、SUR1およびインスリン遺伝子変異に関してスクリーニングを行い、その遺伝学的実態の把握を試みる。さらに同定された遺伝子変異に起因する薬効変化等を含めたin vitro機能解析を進めていくことで、より病因・病態に即した診断基準の作成、糖尿病成因分類における位置づけの明確化および個々の患者の遺伝子変異部位に応じた薬効変化の論拠集積と処方薬選択指針策定を目指す。

分担研究者

長嶋 一昭	京都大学医学研究科	講師	雨宮 伸	埼玉医科大学	教授
佐々木 真弓	京都大学医学研究科	医員	南條 輝志男	那智勝浦町立温泉病院地域医療センター	総長
依藤 亨	大阪市立総合医療センター	講師	古田 浩人	和歌山県立医科大学	講師
小泉 昭夫	京都大学医学研究科	教授	花房 俊昭	大阪医科大学	教授
棚橋 祐典	旭川医科大学	助教			

A. 研究目的

新生児糖尿病は、通常、高血糖あるいはケトアシドーシスを契機に発見され、生涯インスリン治療が必要とされてきた希な疾患である。発症頻度も詳細不明、診断基準および糖尿病成因分類での位置づけも不明瞭、新生児期での急激な発症、治療法がインスリン療法に限定される本人・家族の多大な負担ゆえ、本疾患の疫学的実態の解明、早期発見のための発症原因解明および新たな治療選択肢の開拓が切望されてきた。新生児糖尿病発症機序の詳細は不明である。

近年、同疾患発症原因遺伝子として Kir6.2 遺伝子の異常が欧米および本邦（申請者ら）から報告された。この遺伝子は申請者らが世界に先駆けて単離・同定し、インスリン分泌調節に必須であることを証明した分子である。さらに本症例の一部でインスリンから経口薬（スルホニル尿素薬）へ治療薬変更できる可能性が示唆された。極めて画期的なことではあるが、実際の薬効は遺伝子変異部位によって様々で、適切な薬剤の種類・量も確立していない。現在、Kir6.2 遺伝子 (*KCNJ11*) のみならず ATP 感受性 K^+ (K_{ATP}) チャンネル遺伝子を構成するもう一方のサブユニット SUR1 の遺伝子 (*ABCC8*) 異常、2007 年にはインスリン遺伝子 (*INS*) 異常による新生児糖尿病症例も報告されたが、その出現頻度や人種差は詳細不明であり、日本人新生児糖尿病症例における上記遺伝子異常頻度の実態把握は急務である。

本研究を申請するまでの過程で、申請者らは、糖尿病研究領域において、膵β細胞インスリン分泌機序の鍵分子である K_{ATP} チャンネルの分子的基盤を世界に先駆けて確立

し (Science 1995)、生理的条件下での意義を証明し (PNAS. 1997, 1998)、多様な活性調節機構 (EMBO J. 1999) および薬剤作用機序 (DRCP. 2007) 等を明らかにし、同分泌機序で重要な電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (VDCC) の機能調節因子に関する先駆的解明も行ってきた (Nature 2001, Nat. Med. 2005)。インスリン分泌に関わる遺伝子群の機能修飾に関して基礎的視点から詳細かつ広範に研究を重るとともに、臨床的視点でも本邦初の Kir6.2 遺伝子異常を伴う新生児糖尿病症例を同定し、世界で初めて Kir6.2 遺伝子異常による成人発症糖尿病症例の MODY 様家系を報告し (JCEM. 2005)、従来必須とされてきたインスリン治療でなく、経口糖尿病薬による治療選択肢の論拠に寄与する報告を行ってきた。この過程で、日本各地から新生児糖尿病症例での遺伝子異常の解析依頼があり、 K_{ATP} チャンネル遺伝子異常症例の同定、薬剤反応性含む機能解析を行っており現在も継続中である。

また、我々は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）により「新生児糖尿病の疫学的実態把握のための全国調査」を行い、日本人新生児糖尿病発症頻度の把握を進めている。

これらの研究経緯を基に、本年度（平成 22 年度）は、「新生児糖尿病の疫学的実態把握のための全国調査」を継続し、日本人新生児糖尿病発症頻度の検討を進め、さらに遺伝子解析可能なケースに関して、各施設との共同研究で Kir6.2 を含む既知発症原因遺伝子変異のスクリーニングを行った。次年度（平成 23 年度）以降は、当初の計画通り、遺伝子スクリーニングおよび同定された遺伝子変異に起因する薬効変化等を

含めた in vitro 機能解析を進めていくとともに、病因・病態に即した診断基準の作成、糖尿病成因分類における位置づけの明確化および個々の患者の遺伝子変異部位に応じた薬効変化の論拠集積と処方薬選択指針策定を行う予定である。本研究班は、内科、小児科、糖尿病の 3 領域の有機的協議を可能とするため、内科糖尿病領域専門家と小児糖尿病領域専門家で編成している。

B. 研究方法

1) 日本人新生児糖尿病の発症頻度に関する検討

昨年度採択された平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）による、日本人新生児糖尿病発症頻度の実態把握のためのアンケート調査を継続し調査対象施設を増やしていくとともに、症例経験のある施設にはより詳細な追加アンケートを実施し、各症例の生年月、性別および加療地域等により集積された症例間での重複症例を除外することで、症例実数の把握を行う。具体的には、病床数 300 床以上を有し小児科（または新生児科）診療が行われている全国主要病院 963 施設に、過去 3 年間の新生児糖尿病患者の加療経験の有無等に関する 1 次アンケートを実施。さらに新生児糖尿病症例経験有りの施設には、具体的な症例数を含む、より詳細な追加アンケートを実施し、各症例の生年月、性別および加療地域等により、各々の新生児糖尿病症例の重複症例を除外し、実数把握を進めた。さらに総務省住民基本台帳統計および厚生労働省人口動態統計等による本邦出生数を用いて、本邦における疾患発症頻度を算出した（長嶋、依藤、稲垣、棚

橋、雨宮、古田）。

(2) 新生児糖尿病発症関連遺伝子群のスクリーニング

日本人新生児糖尿病症例において現在までに主な発症感受性遺伝子として報告のある Kir6.2、SUR1 およびインスリン遺伝子に関して、患者血液検体から抽出したゲノム DNA を用いて遺伝子シーケンスを行い、各遺伝子に関して変異の有無を検討する（依藤、長嶋、佐々木、棚橋、雨宮、古田、小泉）。さらに中国（上海交通大学、上海糖尿病研究所）から若年～成年発症糖尿病症例の解析依頼をうけ、7 家系に関して遺伝子変異に関する解析をおこなった。また、他疾患（症候群）を合併し、新生児期に血糖調節異常（主に低血糖症）を認める患者群に関して、Kir6.2、SUR1 およびインスリン遺伝子に関してスクリーニングを行った（長嶋、佐々木、稲垣）。

(3) 各遺伝子変異部位に基づく機能異常の検討および治療薬薬効変化に関する検討

各々の遺伝子変異に起因する SU 薬を含む種々の薬剤の薬効変化に関して、分子生物学的手法、電気生理学的手法、細胞膜面への変異蛋白発現実験等により直接的に in vitro 解析する。

a) 遺伝子変異による機能性蛋白の特性変化の検討

変異遺伝子を導入した発現ベクターをリポフェクション法により培養細胞へ遺伝子導入し、当該遺伝子由来の機能性蛋白に関する基本的な特性変化を検討し（チャンネル蛋白においては、チャンネル開口確率、細胞内代謝を反映する細胞内 ATP 濃度によるチ

チャンネル活性変化等)、細胞内局在変化に関しては GFP 等で標識した変異遺伝子を細胞発現させ共焦点顕微鏡にて観察し、あわせて蛋白量直接測定等により、発現蛋白総量変化および細胞内局在変化等を評価する。これら多面的評価により、糖尿病発症に関わるメカニズムを検証する(長嶋、佐々木、稲垣)。

b) 各種治療薬の薬効(主作用および副作用)発現の変化に関する検討

各遺伝子変異に起因する治療薬(糖尿病治療薬であり K_{ATP} チャンネルに結合して薬効を発現する SU 薬およびグリニド薬等)薬効変化を検証する。同チャンネルに結合する上記糖尿病治療薬以外の薬剤(抗不整脈薬等)に関して、各薬剤の副作用発現への変化に関して検討する。これら薬剤にも同様の解析を行い、各遺伝子変異症例における副作用発現リスク変化の検討を行う(長嶋、佐々木、稲垣)。

(倫理面への配慮)

本申請研究は、ヘルシンキ宣言および京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会規定に則り施行され、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。また、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。動物実験に関しては、京都大学動物実験委員会・動物実験指針に則り遂行する。

C. 研究結果

「患者集積および調査」に関しては、平成 22 年度までに、全国主要病院 963 施設に、

過去 3 年間の新生児糖尿病加療経験の有無等に関する 1 次アンケートを実施し、症例有する施設に 2 次アンケートを実施。各症例の生年月、性別および加療地域等により重複症例を除外し、実数把握に努めた。一次アンケートは全国 963 施設中 769 施設から、2 次アンケートは送付 43 施設中 40 施設から返答得、検討期間 3 年間で 37 症例の新生児糖尿病症例を確認。男児 55%(女児 45%)、出生時体重平均 2180g と著変なく、発達遅滞 40%、てんかん 5%、筋力低下 5%、巨舌 10%、重症例である DEND 症候群が 5%に認められ、40%の症例で糖尿病家族歴が認められた。新生児糖尿病の永続型と一過性の比率は、一過性が約 43%であったが、今後の経過により一過性の比率が増加する可能性がある。総務省住民基本台帳統計の本邦総出生数を用いた計算により、従来 30~50 万人出生に 1 人程度と考えられてきた本邦における新生児糖尿病発症頻度は、現時点での計算では約 9 万出生に 1 人程度となり、想定より高頻度であることが示唆された。

新生児糖尿病の発症遺伝子の検討に関して、本研究班での 46 症例の検討中、既報の主な同病発症原因遺伝子である Kir6.2 遺伝子、SUR1 遺伝子およびインスリン遺伝子に関して、Kir6.2 遺伝子異常 17 例(C42R, H46R, R50P, V59M, V64M, W68R, R201H, R201G, R201C, E229K, D323G 等)、SUR1 遺伝子変異 2 例(P45L, R1380C 等)、インスリン遺伝子 3 例(G32S 等)を同定した。現時点で遺伝子変異が同定できた 22 症例中、Kir6.2 遺伝子異常が 17 症例(77.3%)と多くを占めることが確認され、海外での報告(白人の永続型新生児糖尿病に占める

Kir6.2 遺伝子異常の割合は 52%との報告がある;Diabetes, 53, 2719-22, 2004)同様、日本人新生児糖尿病においても遺伝子異常の頻度に関しては Kir6.2 遺伝子異常の頻度が最も高いことが示唆された。

また常染色体優性遺伝形式が示唆される 3 世代以上にわたる糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を用いて MODY 様家系の発症原因遺伝子の同定を試みた。全ゲノム連鎖解析、ハプロタイプ解析により糖尿病発症と関連する候補染色体領域を絞り込み、日本人コホートを用いた検証解析をへて、家族歴濃厚家系における糖尿病発症原因遺伝子として GCKR 遺伝子を同定した。

また、Kir6.2 遺伝子変異を認めた中国人若年～成年発症糖尿病症例 (7 家系) に関して、同定された変異に由来するチャンネル機能変異および蛋白発現量変化を検討した。各遺伝子変異部位により、チャンネル特性(開口率、burst duration 等)、ATP 感受性、チャンネル蛋白細胞膜面発現量は変化し、薬剤 (SU 薬) 反応性も変異部位により変化することを明らかにした (論文投稿準備中)。

遺伝子変異に起因する薬剤反応性変化の検討に関して、上記同様、Kir6.2 および SUR1 遺伝子異常に関して機能解析、薬剤反応性解析を行い、SUR1 遺伝子変異を有する症例で、in vitro での SUR1 遺伝子変異による SU 薬反応性の残存と、異なる SU 薬間での薬効変化の相違が確認され (論文投稿準備中)、それが実際の患者での薬効程度と相関し、結果として、インスリン療法からの離脱、より効果的な SU 薬の選択に寄与した症例も経験した。これらの成果は、経口治療薬反応性の変化を事前の in vitro における機能解析実験で評価することが実際に

可能であることを示唆するものであり、次年度以降の患者遺伝子変異部位に応じた薬効変化の論拠集積と処方薬選択指針策定への可能性を開く成果であると考えられる。

今年度はさらに、ヘテロな疾患群であると想定されている Beckwith-Wiedemann 症候群症例の中で、新生児期に血糖調節異常を認めた一群 (33 症例) に着目して、Kir6.2、SUR1 およびインスリン遺伝子に関して塩基配列決定を行った。33 症例全例において上記 3 遺伝子変異をスクリーニングしたところ、SUR1 遺伝子上に 3 か所の変異が確認され、そのうちの 1 つ SUR1 R275Q 変異がチャンネル機能 (血糖調節異常) に関与する変異であることが判明した (論文投稿準備中)。同様に、新生児糖尿病以外でも、新生児期に血糖調節異常を呈する症例において、新生児糖尿病同様、病態発症原因として Kir6.2 遺伝子異常が関与する場合が存在し得ることを確認した

D. 考察

平成 21 年度からの新生児糖尿病の疫学的調査を継続・精査することで、詳細不明であった日本人新生児糖尿病の出生頻度がより高い精度で明らかになっていくものと思われる。新生児糖尿病発症原因遺伝子 (Kir6.2 遺伝子、SUR1 遺伝子およびインスリン遺伝子) に関して、現時点までの調査結果から、 K_{ATP} チャンネル (Kir6.2 および SUR1) 遺伝子異常が日本人新生児糖尿病発症原因遺伝子変異として高頻度で存在することが示唆され、本邦における新生児糖尿病症例の一部では、電気生理学的 in vitro 解析による経口血糖降下薬 (SU 薬およびグリニド薬) の処方前薬効評価が施行し得る

可能性が示唆され、本成果は今後の本研究遂行にあたって意義ある成果と考えられた。

E. 結論

全国アンケート調査により、従来 30~50 万人出生に 1 人程度と考えられてきた新生児糖尿病発症頻度は、実際は想定されていた以上に高頻度（現時点で約 9 万人出生に 1 人程度）であることが示唆された。本邦における新生児糖尿病発症原因遺伝子としては、白人での結果同様、 K_{ATP} チャンネルを構成する Kir6.2 の遺伝子異常の頻度が最も高いことが示唆された。遺伝子変異に起因する経口血糖降下薬（SU 薬）の薬効変化が in vitro 解析により事前評価可能であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *Biochem. J.* 2011, in press
2. Yamane S, Hamamoto Y, Harashima S, Harada N, Hamasaki A, Toyoda K, Fujita K, Joo E, Seino Y, Inagaki N. GLP-1 receptor agonist attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated β -cell damage in Akita mice. *J. Diabetes Invest.* 2011, in press
3. Harada N, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Joo E, Fujita K, Inagaki N. Plasma GIP and GLP-1 levels after glucose loading are associated with different factors in Japanese subjects. *J. Diabetes Invest.* 2011, in press

4. 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. *J. Diabetes Invest.* 2011, in press

5. Kuwabara A, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Chiba T, Inagaki N, and Tanaka K. Fat restriction is associated with impaired quality of life (QOL) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ulcers* 2011, in press

6. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Takenaka K, Harada K, Koizumi A, M, Inagaki N. *GCKR* mutations in Japanese families with clustered type 2 diabetes. *Mol. Genet. Metab.* 102(4):453-460, 2011

7. 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. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404(1):115-120, 2011

8. Yoshihara E, Fujimoto S, Inagaki N, Ogawa K, Masaki S, Yodoi J, Masutani, H. Disruption of TBP-2/Txrip ameliorates insulin sensitivity and secretion without affecting obesity. *Nature Communications* 1:127, 2010

9. 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. *Islets* 2:247-51, 2010

10. 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. *Diabetes* 60:218-26, 2010

11. Fujita Y, Hosokawa M, Fujimoto S, Mukai E, Abudukadier A, Obara A, Ogura M, Nakamura Y, Toyoda K, Nagashima K, Seino Y, Inagaki N. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice. *Diabetologia* 53:1472-1481, 2010
12. 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. *Horm. Metab. Res.* 42:311-317, 2010
13. 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. *Pharmacogenet. Genomics* 20:135-138, 2010
14. 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. *J. Endocrinol.* 204:37-46, 2010
15. Yabe D, Kuroe A, Lee S, Watanabe K, Hyo T, Hishizawa M, Kurose T, Deacon CF, Holst JJ, Hirano T, Inagaki N, Seino Y. Little enhancement of meal-induced GLP-1 secretion in Japanese: comparison of type 2 diabetes and healthy controls. *J. Diabetes Invest.* 1: 56-59, 2010
16. 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. *Neonatology* 98: 179-190, 2010
17. 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. *J. Dermatol.* 37:956-964, 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

日本人新生児糖尿病の疫学的実態把握、発症原因遺伝子および薬剤反応性変化
に関する検討

研究分担者 長嶋 一昭 京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学講師

研究要旨： 新生児糖尿病の発症頻度および発症機序の詳細は不明である。近年、新生児糖尿病患者において Kir6.2、SUR1 およびインスリンの各遺伝子異常が報告されたが、これら遺伝子変異頻度は人種差も示唆されており、本邦における同病発症頻度の実態調査、発症原因解明、病因・病態に即した診断基準および治療指針の策定等が必要である。これらの策定基盤となるデータ集積を目的として、日本人新生児糖尿病発症頻度の実態把握、発症原因遺伝子に関するスクリーニングおよび同定された遺伝子変異による治療薬効果変化の検討を行うことが本研究の目的である。新生児糖尿病に関する全国アンケート調査を行い、本邦での同病発症頻度を推定した。同定された遺伝子変異による蛋白機能異常および薬剤反応性に関して *in vitro* で検討を行った。

A. 研究目的

新生児糖尿病は生後 6 ヶ月までに発症する希な難治性疾患であり、本邦における疫学的実態の詳細は不明である。

近年、新生児糖尿病の主要な発症原因遺伝子として Kir6.2、SUR1 およびインスリンの各遺伝子異常が報告されたが、ゲノム疫学的実態の詳細は不明であり、本邦における疾患発症原因遺伝子要因として各遺伝子変異が占める割合に関しても不明である。

本研究は、疫学的ならびにゲノム疫学的にも詳細不詳な新生児糖尿病に関して、全国主要病院へのアンケート調査により新生児糖尿病の発症頻度の実態把握を目的とすること、日本人新生児糖尿病発症原因遺伝子に関して検討すること、明らかとなった遺伝子変異による薬剤反応性に関して *in*

vitro での薬効評価の可能性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 本邦における新生児糖尿病の発症頻度の把握。

全国主要病院 963 施設に、過去 3 年間の新生児糖尿病加療経験の有無等に関する 1 次アンケートを実施、返信なかった施設には再度同アンケート返信依頼を行い、アンケート結果の集積をすすめた。新生児糖尿病症例経験有りの施設には、より詳細な追加アンケート（2 次、3 次アンケート）を実施。各症例の生年月、性別および加療地域等により、各々の新生児糖尿病症例の重複症例を除外し実数把握に努めた。また、過去 3 年間の本邦総出生数に関しては、総務

省住民基本台帳統計を用いた。3年間に
おける各施設加療の新生児糖尿病症例数と
当該年度の出生数により、本邦での新生児
糖尿病発症頻度を算出した。

(2) 新生児糖尿病発症関連遺伝子群のスク リーニング

日本人新生児糖尿病症例において現在ま
でに主な発症感受性遺伝子として報告のあ
る Kir6.2 遺伝子、SUR1 遺伝子およびイン
スリン遺伝子に関して、患者血液検体から
抽出したゲノム DNA を用いて遺伝子シー
クエンスを行い、上記各遺伝子に関して変
異の有無を検討した。

(3) 各遺伝子変異による蛋白機能への影響 の検討

変異遺伝子を導入した発現ベクターをリ
ポフェクション法により培養細胞へ遺伝子
導入し、チャネル特性の変化（チャネル開
口確率、細胞内代謝を反映する細胞内 ATP
濃度によるチャネル活性変化および SU 薬
反応性変化等）を検討した。

（倫理面への配慮）

本申請研究は、ヘルシンキ宣言および京
都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理
委員会規定に則り施行され、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

(1) 本邦における新生児糖尿病の発症頻 度に関する検討。

1次アンケートに関しては送付した全国
963施設中769施設から、2次アンケートは
送付43施設中40施設から返答得、検討期
間3年間で37症例の新生児糖尿病症例を確

認。男児55%（女児45%）、出生時体重平均
2180gと著変なく、発達遅滞40%、てんかん
5%、筋力低下5%、巨舌10%、重症例である
DEND 症候群が5%に認められ、40%の症例で
糖尿病家族歴が認められた。新生児糖尿病
の永続型と一過性の比率は、一過性が約43%
であったが、今後の経過により一過性の比
率が増加する可能性がある。総務省住民基
本台帳統計の本邦総出生数を用いて本邦に
おける新生児糖尿病年間出生頻度を計算。
従来30～50万人出生に1人程度と考えられ
てきた本邦における新生児糖尿病発症頻度
は、現時点での計算では約9万出生に1人
程度となり、想定より高頻度であることが
示唆された。

(2) 新生児糖尿病発症遺伝子に関する検 討

H22年度までに新生児糖尿病症例18症
例で遺伝子異常（Kir6.2、SUR1 およびイン
スリンの遺伝子）に関して検討を進め、
Kir6.2 に関しては18症例全症例解析終了
し、18症例中12症例（66.7%）で遺伝子
変異を認め（既報変異8症例、未報告4症
例）、SUR1 遺伝子に関しては2症例（既報
変異1症例、未報告1症例）認め、本邦の
新生児糖尿病症例において発症原因遺伝子
変異として Kir6.2 遺伝子異常が最も多く、
現時点の結果から K_{ATP} チャネル（Kir6.2
および SUR1）遺伝子異常を有する症例は
77.8%と多くを占めることが確認され、海
外での報告（白人の永続型新生児糖尿病に
占める Kir6.2 遺伝子異常の割合は52%と
の報告がある；Diabetes, 53, 2719-22,
2004）同様、日本人新生児糖尿病におい
ても遺伝子異常の頻度に関しては Kir6.2 遺
伝子異常の頻度が最も高いことが示唆され

た。

また、ヘテロな疾患群であると想定されている Beckwith-Wiedemann 症候群症例の中で、新生児期に血糖調節異常を認めた一群（33 症例）に新生児期の血糖調節異常の観点から着目して、Kir6.2、SUR1 およびインスリン遺伝子に関して塩基配列決定を行った。33 症例全例において上記 3 遺伝子変異をスクリーニングしたところ、SUR1 遺伝子上に 3 か所の変異が確認され、そのうちの 1 つ SUR1 R275Q 変異がチャンネル機能（血糖調節異常）に関与する変異であることが判明した（論文投稿準備中）。新生児糖尿病以外でも、新生児期に血糖調節異常を呈する症例に関しては、 K_{ATP} チャンネル（Kir6.2、SUR1）遺伝子異常が関与する可能性があることが示唆された。

(3) 各遺伝子変異部位に基づく機能異常の検討および治療薬薬効変化に関する検討

Kir6.2 遺伝子変異を認めた中国人若年～成年発症糖尿病症例 7 家系に関して、同定された変異に由来するチャンネル機能変異および蛋白発現量変化を検討した。各遺伝子変異部位により、チャンネル特性（開口率、burst duration 等）、ATP 感受性、チャンネル蛋白細胞膜面発現量は変化し、薬剤（SU 薬）反応性も変異部位により変化することを明らかにした（論文投稿準備中）。

遺伝子変異に起因する薬剤反応性変化の検討に関して、上記同様、Kir6.2 および SUR1 遺伝子異常に関して機能解析、薬剤反応性解析を行い、SUR1 遺伝子変異を有する症例で、*in vitro* での SUR1 遺伝子変異による SU 薬反応性の残存と、異なる SU 薬間での薬効変化の相違が確認され（論文投稿準備中）、それが実際の患者での薬効程度と

相関し、結果として、インスリン療法からの離脱、より効果的な SU 薬の選択に寄与した症例も経験した。これらの成果は、経口治療薬反応性の変化を事前の *in vitro* における機能解析実験で評価することが実際に可能であることを示唆するものであり、次年度以降に予定している治療指針策定への可能性を開く成果であると考えられた。

D. 考察

新生児糖尿病の疫学的調査に関しては、全国調査の整理・追加依頼を継続し、本邦新生児糖尿病発症率をより精度の高いものにしていく予定である。現時点までの解析で、日本人新生児糖尿病における遺伝子変異頻度は、欧米同様、 K_{ATP} チャンネル構成遺伝子、なかでも Kir6.2 遺伝子異常の頻度が最も高いと考えられる。変異 K_{ATP} チャンネル異常に関しては電気生理学的 *in vitro* 機能解析にて経口血糖降下薬（SU 薬およびグリニド薬）に対する反応性評価が可能である。

in vitro 解析での薬効評価と、ヒトでの薬効発現が良く相関した結果が得られたことから、経口血糖降下薬の薬剤反応性の変化を処方前の *in vitro* 機能解析で事前に評価することが実際に可能である可能性を示唆し、本成果は臨床的にも大きな可能性を開く成果であると考えられる。

E. 結論

アンケートによる全国調査により、本邦における新生児糖尿病発症頻度は、実際は想定されていたものより多く、約 9 万人出生に 1 人以上であることが示唆された。本邦における新生児糖尿病発症原因遺伝子としては、 K_{ATP} チャンネル構成遺伝子、なかでも

Kir6.2 遺伝子異常の頻度が最も高く、遺伝子変異に起因するSU薬の薬効変化が *in vitro* 解析により事前評価可能であることが示唆されたことから、新生児糖尿病の処方選択に関して電気生理学的な事前薬効評価は非常に有効なアプローチとなり得ることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *J. Diabetes Invest.* 2011, in press

2. Fujita Y, Hosokawa M, Fujimoto S, Mukai E, Abudukadier A, Obara A, Ogura M, Nakamura Y, Toyoda K, Nagashima K, Seino Y, Inagaki N. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice. *Diabetologia* 53(7):1472-1481, 2010

3. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Takenaka K, Harada K, Koizumi A, M, Inagaki N. *GCKR* mutations in Japanese families with clustered type 2 diabetes. *Mol. Genet. Metab.* 102(4):453-460, 2011

2. 学会発表

1. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Hishizawa M, Koizumi A, Inagaki N. Pedigree Analysis of Highly Aggregated Japanese Families with Diabetes Mellitus. *Kick-off Workshop Strategic Japanese-Danish Cooperative Program*

on "Molecular Diabetology"-Roles of Pancreatic Beta-cells in the Pathogenesis and Pathophysiology of Diabetes. 2011.3.8, Kobe, Japan

2. 田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、山田千積、船越生吾、穂友絹美代、小泉昭夫、稲垣暢也。糖尿病多発家系を対象とした全ゲノム連鎖解析による疾患感受性遺伝子の検索。第22回分子糖尿病学シンポジウム、2010年12月4日、品川

3. Takagi T, Miyawaki M, Nagashima K, Nishi M, Sasaki H, Inagaki N, Yoshikawa N, Nanjo K, Furuta H. A P1198L mutation in *ABCC8* gene decreases ATP sensitivity of the K_{ATP} channel and causes permanent neonatal diabetes. *8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress.* 2010年10月17-20日, Busan, Kores

4. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Takenaka K, Harada K, Koizumi A, Inagaki N. Pedigree analysis of highly aggregated Japanese families with diabetes mellitus. *8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress.* 2010年10月17-20日, Busan, Kores

5. Hosokawa M, Hamasaki A, Fujita Y, Fujimoto S, Nagashima K, Toyoda K, Harashima S, Yamada C, Harada N, Sasaki M, Inagaki N. Investigation of rate of achievement of LDL-C goals in patients with type 2 diabetes mellitus. *The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes* 2010年5月28日、Okayama

6. 高木伴幸、古田浩人、宮脇正和、長嶋一昭、西理宏、佐々木秀行、稲垣暢也、吉川徳茂、南條輝志男 *ABCC8* 遺伝子の Pro1198Leu 変異は K_{ATP} チャンネルの ATP 感受性を低下させ永続型新生児糖尿病の原因となる。第53回日本糖尿病学会年次学術集会。2010年5月27日、岡山

7. 山野言、藤本新平、長嶋一昭、中西広樹、田島陽子、田口良、稲垣暢也。糖尿病モデル動物におけるメタボローム解析を用いた組織リン脂質組成の検討。糖尿病モデル動物

におけるメタボローム解析を用いた組織リン脂質組成の検討 **第53回日本糖尿病学会年次学術集会** 2010年5月29日、岡山

8. 長嶋一昭、依藤 亨、佐々木真弓、田中大祐、山田千積、船越生吾、稲垣暢也. 本邦における新生児糖尿病発症頻度に関する全国アンケート調査. **第53回日本糖尿病学会年次学術集会** 2010年5月27日、岡山

9. 田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、山田千積、船越生吾、穂友絹美代、小泉昭夫、稲垣暢也. 糖尿病多発家系を対象とした全

ゲノム連鎖解析による疾患感受性遺伝子の検索. **第53回日本糖尿病学会年次学術集会**. 2010年5月27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

本邦における新生児糖尿病発症頻度および発症原因遺伝子に関する検討

研究分担者 佐々木 真弓 京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学医員

研究要旨： 本邦における新生児糖尿病の発症頻度は詳細不明である。本研究では、従来30～40万人出生に1人程度と考えられてきた日本人新生児糖尿病発症頻度に関して全国規模でのアンケート調査により検討し、さらには既報の発症疾患遺伝子であるKir6.2遺伝子、SUR1遺伝子およびインスリン遺伝子に関して、遺伝子スクリーニングを行い、発症原因遺伝子および変異部位の同定、および本邦における新生児糖尿病発症原因遺伝子としての上記3遺伝子変異の頻度の検証を目的としている。

A. 研究目的

新生児糖尿病の発症頻度等の実態は不明な点が多く、本邦における同疾患の全国的規模での詳細な検討は乏しく、また発症原因の一つである遺伝子異常の実態に関しても不詳な点が多い。

本研究は、疫学的に詳細不詳な新生児糖尿病に関して、全国主要病院へのアンケート調査により新生児糖尿病の発症頻度の実態把握を目的とすることを目的とする。さらに、同疾患の主要な発症原因遺伝子として報告のあるKir6.2遺伝子、SUR1遺伝子およびインスリン遺伝子に関して、日本人新生児糖尿病における各遺伝子変異の占める割合について具体的に検討し、欧米との比較・検討を行うことを目的としている。

B. 研究方法

(1) 本邦における新生児糖尿病の発症頻度の把握。

全国主要病院963施設(主に小児科)に、

過去3年間の新生児糖尿病加療経験の有無等に関する1次アンケートを実施、返信なかった施設には再度同アンケート返信依頼を行い、アンケート結果の集積をすすめた。新生児糖尿病症例経験有りの施設には、より詳細な追加アンケート(2次,3次アンケート)を実施。各症例の生年月、性別および加療地域等により、御連絡頂いた各々の新生児糖尿病症例の重複症例を除外し、実数把握に努めた。また、過去3年間の本邦総出生数に関しては、総務省住民基本台帳統計を用いた。3年間における各施設加療の新生児糖尿病症例数と当該年度の出生数により、直近3年間の本邦での新生児糖尿病発症頻度を算出した。

(2) 新生児糖尿病発症遺伝子群の検討

日本人新生児糖尿病症例において現在までに主な発症感受性遺伝子として報告のあるKir6.2遺伝子、SUR1遺伝子およびインスリン遺伝子に関して、患者血液検体から抽出したゲノムDNAを用いて遺伝子シー

クエンスを行い、上記各遺伝子に関して変異の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

本申請研究は、ヘルシンキ宣言および京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会規定に則り施行され、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

(1) 本邦における新生児糖尿病発症に関する疫学的検討

全国主要病院 963 施設への全国アンケート調査を行った結果、1 次アンケートに関しては 956 施設中 769 施設から返答があり、2 次アンケートは送付 43 施設中 40 施設から返答得、各症例の重複例を除外し検討期間 3 年間で 37 症例の新生児糖尿病症例を確認。

(2) 新生児糖尿病発症関連遺伝子群のスクリーニング

日本人新生児糖尿病症例において現在までに主な発症感受性遺伝子として報告のある Kir6.2、SUR1 およびインスリン遺伝子に関して、18 症例の血液検体から抽出したゲノム DNA を用いて、遺伝子シークエンスを行い、12 症例に 10 種類の rare variant が認められた。その中で、K_{ATP} チャンネル機能に異常をきたし新生児糖尿病の発症の原因となりうる既知の変異は 8 症例 (7 種類) であった。また、2 症例について SUR1 遺伝子の rare variant が確認された。

D. 考察

現時点の解析では、新生児糖尿病発症頻度に関して、従来想定されていた発症頻度

(30~50 万人出生に 1 人程度) を上回る発症率であることが示唆された。

さらに、日本人新生児糖尿病では K_{ATP} チャンネル構成遺伝子 (Kir6.2 および SUR1 遺伝子) に rare variant を認めた症例は、18 症例中 14 症例 (77.8%) であり、そのうち 12 症例 (66.7%) は Kir6.2 遺伝子上の変異であった。日本人新生児糖尿病においても欧米での報告同様、Kir6.2 遺伝子異常の頻度が最も高く、多くの新生児糖尿病症例で薬剤反応性を含めた遺伝子変異による影響が電気生理学的 in vitro 解析により検証できる可能性が示唆された。

E. 結論

アンケートによる全国調査により、本邦における新生児糖尿病発症頻度は、実際は想定されていたものより多く、約 9 万人出生に 1 人以上であることが示唆された。本邦における新生児糖尿病発症原因遺伝子としては、Kir6.2 遺伝子異常の頻度が最も高く、遺伝子変異に起因する経口糖尿病治療薬 SU 薬の薬効変化が in vitro 解析により評価できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *Biochem. J.* 2011, in press

2. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Takenaka K, Harada K, Koizumi A, Inagaki N. *GCKR* mutations in Japanese

families with clustered type 2 diabetes. *Mol. Genet. Metab.* 102(4):453-460, 2011

3. Mukai E, Fujimoto S, Sato H, Oneyama C, Kominato R, Sato Y, Sasaki M, Nishi Y, Okada M, Inagaki N. 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 Goto-Kakizaki rat islets in an Epac-dependent manner. *Diabetes* 60(1):218-226, 2011

4. 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. *Horm. Metab. Res.* 42(5):311-317, 2010

2. 学会発表

1. 向英里、藤本新平、佐藤広規、小根山千歳、佐藤雄一、佐々木真弓、西勇一、岡田雅人、稲垣暢也。exendin-4はGKラット膵島においてEpac依存性にSrc活性を抑制することによりROS産生を減少させる。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

田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、山田千積、船越生吾、穂友絹美代、小泉昭夫、稲垣暢也。糖尿病多発家系を対象とした全ゲノム連鎖解析による疾患感受性遺伝子の検索。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

長嶋一昭、依藤亨、佐々木真弓、田中大祐、山田千積、船越生吾、稲垣暢也。本邦における新生児糖尿病発症頻度に関する全国アン

ケート調査。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

細川雅也、濱崎暁洋、藤田義人、藤本新平、長嶋一昭、豊田健太郎、原島伸一、山田千積、原田範雄、佐々木真弓、稲垣暢也。2型糖尿病患者における脂質管理目標未達成者の未達成理由の医師へのアンケート調査。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

原島伸一、中東有子、藤本新平、小倉雅仁、西勇一、佐々木真弓、福島徹、清野裕、稲垣暢也。経口血糖降下薬で治療中の2型糖尿病患者において自己血糖測定手技が自己血糖測定回数および血糖コントロールに及ぼす影響の検討。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

下田平眞生子、藤本新平、向英里、中村靖彦、西勇一、佐々木真弓、佐藤雄一、佐藤広規、清野裕、稲垣暢也。Rapamycin慢性暴露はTCA回路における代謝障害を介してインスリン分泌を低下させる。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

佐々木真弓、藤本新平、向英里、西勇一、佐藤雄一、佐藤広規、稲垣暢也。活性酸素種産生抑制条件での培養によるGKラット膵島におけるインスリン分泌障害の改善効果。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

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

我が国の新生児・乳児糖尿病の遺伝背景

研究分担者 依藤 亨 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科部長

研究要旨：0歳代で発症した糖尿病25例について遺伝子検索を行った。現在までに、うち15例に遺伝子変異を同定した（同定率60%）。内訳は *KCNJ11* 8例、*ABCC8* 1例、*INS* 1例、*GCK* 1例、*HNF1B* 2例、6番染色体6q24重複2例であった。海外での報告と比較すると *ABCC8* 遺伝子変異が少ない印象である。*HNF1B*が新生児糖尿病の原因になりうることは我々が初めて報告したが、今回の症例の中にも1例エクソン1・4の欠失症例を認めた。本例には臨床的に腎のう胞が認められておらず、また自己抗体陽性で興味ある症例と思われた。新生児糖尿病で主要3遺伝子に変異が認められない症例では、*HNF1B*変異も疑って検討することが重要である。

A. 研究目的

新生児は生後1か月以内を指すが、乳児糖尿病特に生後6か月未満発症の糖尿病では新生児糖尿病と共通の遺伝基盤に立つものが多いことが報告されている。原因遺伝子の同定は、治療方針の策定に重要であることから、我が国で0歳代で発症した糖尿病25例について、包括的遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

我が国で0歳未満で発症した糖尿病25例からインフォームドコンセントを得たうえで末梢血白血球からゲノムDNAを抽出し、永続性糖尿病を示したものは、まず *KCNJ11* のPCR増幅と直接シーケンシングを行った。陰性の患者に対しては、全員 *ABCC8* と *INS* を同様に全エクソンシーケンシングを行った。*ABCC8* については、エクソン欠失を除外するために全エクソンのMLPA解析を行った。これでも変異陰性の患者については *HNF1B* 遺伝子の全エクソンシーケンシングとMLPA法による欠失解析、また病歴から真の糖尿病ではなく *MODY2* 様の高血糖を思わせる患者については *GCK* 遺伝子。膵が画像上同定できない患者においては *GCK*, *PDX1* 遺伝子をそれぞれ同

様に遺伝子解析した。経過から一過性糖尿病と考えられた症例については、染色体6q24領域のメチル化解析、陰性のものには *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS* の遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

15例に遺伝子変異を同定した（同定率56%、表）。内訳は *KCNJ11* 8例、*ABCC8* 1例、*INS* 1例、*GCK* 1例、*HNF1B* 2例、6番染色体6q24重複2例であった。*ABCC8* は全員が点変異であったが、*HNF1B* の一例はエクソン欠失であった。本例は自己抗体陽性で1型が疑われ、また腹部超音波で腎異常を指摘されていない興味ある1例であった。

D. 考察

新生児糖尿病の診療においては、個別化医療を達成するために遺伝子解析を早期に行うことが重要である。海外の報告同様SU剤が有効な可能性のある *KCNJ11* の変異者が最も高頻度であったが、*INS*, *ABCC8* 変異は少ない印象であった。*HNF1B* 異常者は、最終的にインスリン治療が必要になることが多く、腎のう胞がなくても検討する必要があるようであった。