

20112805/B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

多施設共同研究：

劇症1型糖尿病の診断マーカー同定と診断基準確立に関する研究

平成22年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 花房 俊昭

平成24(2012)年3月

目 次

I. 研究班名簿

平成22年度・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

平成23年度・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

II. 総合研究報告

多施設共同研究：劇症1型糖尿病の診断マーカー同定と
診断基準確立に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

花房 俊昭

III. 分担研究者 平成22～23年度研究まとめ

1. 小林 哲郎・・・・・・・・・・・・・・・・ 21

2. 池上 博司・・・・・・・・・・・・・・・・ 22

3. 今川 彰久・・・・・・・・・・・・・・・・ 25

4. 徳永 勝士・西田 奈央・・・・・・・・ 27

5. 安田 和基・・・・・・・・・・・・・・・・ 29

6. 大澤 春彦・・・・・・・・・・・・・・・・ 31

7. 栗田 卓也・・・・・・・・・・・・・・・・ 32

8. 川崎 英二・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

9. 島田 朗・・・・・・・・・・・・・・・・ 34

11. 西村 保一郎・・・・・・・・・・・・ 36

12. 永田 正男：平成22年度分担研究者・・・・ 37

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

V. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・ 45

I . 研究班名簿

『多施設共同研究：劇症1型糖尿病の診断マーカー同定と診断基準確立』に関する研究班
平成22年度 研究班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	花房 俊昭	大阪医科大学医学部 内科学 I	教 授
研究分担者	小林 哲郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部 第三内科	教 授
	池上 博司	近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科	教 授
	今川 彰久	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学	特任講師
	徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学	教 授
	西田 奈央	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学	特任助教
	安田 和基	国立国際医療研究センター研究所 代謝疾患研究部	部 長
	大澤 春彦	愛媛大学大学院医学系研究科 分子遺伝制御内科学	教 授
	栗田 卓也	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科	教 授
	川崎 英二	長崎大学病院 生活習慣病予防診療部	准 教 授
	島田 朗	東京都済生会中央病院 内科(慶應義塾大学 内科 非常勤講師)	部 長
	永田 正男	加古川市民病院 糖尿病内科	副 院 長
西村 保一郎	大阪医科大学医学部 数学	教 授	
研究協力者	内潟 安子	東京女子医科大学 糖尿病センター	教 授
	大久保 実	虎の門病院 内分泌代謝科	医 長
	梶尾 裕	国立国際医療研究センター 糖尿病・代謝症候群診療部 糖尿病科	医 長
	嶋井 久司	新潟県立大学 健康栄養学科	教 授
	川畑 由美子	近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科	准 教 授
	佐藤 譲	岩手医科大学医学部内科学講座 糖尿病代謝内科分野	教 授
	清水 一紀	愛媛県立中央病院 糖尿病内分泌代謝科	部 長
	高橋 和真	岩手医科大学医学部内科学講座 糖尿病代謝内科分野	講 師
	田中 昌一郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部 第三内科	医 員
	中西 幸二	フジ虎ノ門整形外科病院 内科	部 長
	藤井 寿美枝	石川県立中央病院 糖尿病・内分泌内科	部 長
	牧野 英一	白石病院 糖尿病センター	センター長
	丸山 太郎	埼玉社会保険病院 内科	副 院 長
	村尾 敏	KKR 高松病院 糖尿病内分泌内科	医 長
	三浦 順之助	東京女子医科大学 糖尿病センター	助 教

※平成22年4月1日現在

『多施設共同研究：劇症1型糖尿病の診断マーカー同定と診断基準確立』に関する研究班

平成23年度 研究班名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	花房 俊昭	大阪医科大学医学部 内科学 I	教授
研究分担者	小林 哲郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部 第三内科	教授
	池上 博司	近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科	教授
	今川 彰久	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学	講師
	徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学	教授
	西田 奈央	国立国際医療研究センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター	上級研究員
	安田 和基	国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 代謝疾患研究部	部長
	大澤 春彦	愛媛大学大学院医学系研究科 分子遺伝制御内科学	教授
	栗田 卓也	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科	教授
	川崎 英二	長崎大学病院 生活習慣病予防診療部	准教授
	島田 朗	慶應義塾大学 内科	非常勤講師
	西村 保一郎	大阪医科大学医学部 数学	教授
研究協力者	内潟 安子	東京女子医科大学 内科学第三講座 糖尿病センター	教授
	永田 正男	加古川市民病院 内科	副院長
	大久保 実	虎の門病院 内分泌代謝科	医長
	梶尾 裕	国立国際医療研究センター 糖尿病・代謝症候群診療部	医長
	嶋井 久司	新潟県立大学 人間生活学部	特任教授
	川畑 由美子	近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科	准教授
	佐藤 譲	岩手医科大学医学部内科学講座 糖尿病代謝内科分野	教授
	清水 一紀	心臓病センター榊原病院 糖尿病内科	部長
	高橋 和真	岩手医科大学医学部内科学講座 糖尿病代謝内科分野	准教授
	田中 昌一郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部 第三内科	診療助教
	中西 幸二	フジ虎ノ門整形外科病院 内科	部長
	藤井 寿美枝	石川県立中央病院 糖尿病・内分泌内科	部長
	牧野 英一	白石病院 糖尿病センター	センター長
	丸山 太郎	埼玉社会保険病院 内科	副院長
	村尾 敏	KKR高松病院 糖尿病内分泌内科	医長
	三浦 順之助	東京女子医科大学 糖尿病センター	助教
	安田 尚史	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 総合内科学分野	特命講師

平成23年7月現在

II . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

多施設共同研究：劇症1型糖尿病の診断マーカー同定と診断基準確立に関する研究

研究代表者 花房 俊昭（大阪医科大学医学部 内科学 I 教授）

研究要旨

平成22～23年度に、劇症1型糖尿病の診断マーカーについて検討し、新診断基準の策定を行った。ゲノムワイド関連解析(GWAS)と二次パネルによるreplication study、imputation、HLA層別解析等の結果、複数の新規候補遺伝子マーカーを抽出した。候補分子からのアプローチでは多数例の検討により、*HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01*ハプロタイプが特異度と陽性的中率に優れていることを明らかにした。これらの結果より、新診断基準を策定しえた。

研究分担者

小林哲郎
山梨大学大学院医学工学総合研究部
第三内科 教授

島田 朗
東京都済生会中央病院 内科 部長
慶應義塾大学 内科 非常勤講師

池上博司
近畿大学医学部
内分泌・代謝・糖尿病内科 教授

西村保一郎
大阪医科大学医学部 数学 教授

今川彰久
大阪大学大学院医学系研究科
内分泌・代謝内科学 講師

(平成22年度分担研究者)
永田正男
加古川市民病院 副院長

徳永勝士
東京大学大学院医学系研究科
人類遺伝学 教授

西田奈央
国立国際医療研究センター国府台病院
肝炎・免疫研究センター 上級研究員
東京大学大学院医学系研究科
人類遺伝学 客員研究員

安田和基
国立国際医療センター研究所
糖尿病研究センター 代謝疾患研究部
部長

大澤春彦
愛媛大学大学院医学系研究科
分子遺伝制御内科学 教授

栗田卓也
埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授

川崎英二
長崎大学病院 生活習慣病予防診療部
准教授

A. 研究目的

申請者らが日本人から発見した新しい疾患単位である劇症1型糖尿病(N Engl J Med 2000)は、膵β細胞の急激な破壊によるインスリン欠乏が原因で、診断が遅れると致命的な救急疾患である。診断後も短期間に糖尿病合併症を発症することもあわせると、臨床上きわめて重要な糖尿病の最重症型といえる。しかし、病因・病態の鍵となる分子の解明は緒についたばかりである。研究者らは平成23年度まで難治性疾患克服研究事業として、「多施設共同研究：劇症1型糖尿病の診断マーカー同定と診断基準確立」を行い、推定患者数(5000-7000人)を明らかにした。劇症1型糖尿病は、自己免疫が主病態である一般の1型糖尿病とは病態が異なり、自己抗体は陰性である。すなわち、難治性疾患である本疾患の診断マーカーは確立しておらず、暫定的な診断基準には合致しない症例も多い。そこで本研究では、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の趣旨に鑑み、世界で唯一体系的な症例登録をしている本邦において、ゲノムワイド関連解析を中心に、劇症1型糖尿病の特異的な診断マーカーを確立し、とそれをを用いた診断基準の作成することを目的とした。最終年度である本年度は、前年度から継続して、ゲノムワイド関連解析(GWAS)による鍵分子候補の同定をおこない、あわせて他の個別研究から診断マーカー候補を明らかにし、さらに多数例でその検証を行い、新しい診断基準の策定を目標とした。

B. 研究方法

ゲノムワイド関連解析(GWAS)による鍵分子候補の同定

本研究班において、Affymetrix社製 SNP Array 6.0アレイを用いた約90万種のSNPsのタイピングを行った。劇症1型糖尿病患者群97名と健常対照群184名に加え、β細胞が破壊されるがその機序が劇症1型糖尿病とは異なる自己免疫性1型糖尿病299名(うち、急性発症203名、緩徐発症96名)の3群について、ゲノムワイド関連解析を実施した。

得られた結果から、有意水準 $P < 0.001$ を満たす SNP および機能的に関連すると予想される遺伝子のうちで有意水準 $P < 0.05$ を満たす SNP を選択し、合計 623 SNPs が選定された。

さらにこの 623 SNPs の散布図を確認し、SNP Array 6.0 アレイによる解析に問題がなかったことが確認された 606 SNPs を選定した。

本年は、上記 606 SNPs を対象に、replication study として、DigiTag2法を用いたタイピングを行った。具体的には 96-plex を 6 セット (pj210-1~6)、32-plex を 1 セット (pj210-7) デザインし、評価実験を行った上で、二次パネル検体 (Replication study 用検体) を用いた解析を行った。二次パネルとして、GWAS (一次パネル) に使用した検体とは別に、新たに劇症1型糖尿病患者群 117 名と健常対照群 357 名、自己免疫性1型糖尿病 321 名(うち、急性発症 207 名、緩徐発症 114 名)を準備した。

二次パネルでさらに有力と考えられた SNP については、TaqMan 法による SNP タイピングを実施し、Replication study の結果を検証した。ここで用いた検体は、一次パネルと二次パネルを併せたものである。

二次パネル有力 SNP の中で TaqMan 法でも再現性が確認された SNP に関して三次パネルによる replication study を行った。また、これと並行して imputation、SNP 間相互作用、HLA による層別解析を行うとともに、欧米の GWAS で同定された遺伝子領域の日本人における関与についても検索を進めた。

遺伝子診断マーカーの測定

分担研究者の今川らは HLA-DR 血清型のうち、DR4 が高頻度であることを明らかにしていた。HLA-DR4 をコードしている HLA-DR 遺伝子を多数例で詳細に検討し、同時に連鎖不平衡にある HLA-DQ 遺伝子型を加え、遺伝子診断マーカーとしての感度、特異度を明らかにした。今回の検討では劇症1型糖尿病 207 名、健常者 325 名を対象とした。

血清診断マーカーの測定

分担研究者の小林らが明らかにした血清診断マーカーの候補である amylase alpha 2A および heat shock protein (HSP) 10、川崎らが明らかにした可溶性 CTLA-4 の血中濃度を新規対象患者において測定した。amylase alpha 2A, heat shock protein 10 については小林らが開発した ELISA 法により測定した。また、可溶性 CTLA-4 については、ELISA 法を用いた市販の測定キット (MedSystems Diagnostics 社製) により測定した。

リンパ球診断マーカーの測定

分担研究者の今川らが明らかにしたリンパ球診断マーカー候補である CTLA-4 の発現を多数例で測定した。患者末梢血より単核球を分離し、CD4 と CTLA-4 の発現を FACS 法にて解析した。具体的には CD4 陽性のヘルパー T 細胞中の CTLA-4 陽性細胞の割合を測定した。また、同じ対象について CTLA-4 遺伝子の CT60 多型を検討した。陽性細胞比率と遺伝子多型の組み合わせにより、診断の感度及び特異度が上昇する否かを検討した。

マーカーの感度・特異度の検討および診断基準の作成

上記のデータと臨床データを総合的に検討した結果に基づき、新たな診断基準を策定した。

(倫理面への配慮)

全ゲノム関連解析における検体の収集は、静脈血採血によるもののみであり、被験者への負担は軽微であると考えられるが、細心の注意をもって検体採取をおこなうとともに十分なインフォームドコンセントを得たうえで実施する。また、本研究の施行に関しては既に日本糖尿病学会倫理委員会の承認を得ているが、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日策定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正)、疫学研究に関する倫理指針 (平成 14 年 6 月 17 日策定、平成 16 年

12 月 28 日、平成 19 年 8 月 16 日全部改正)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年 7 月 30 日策定、平成 16 年 12 月 28 日、平成 20 年 7 月 31 日全部改正) 及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、所定の手続終了後研究を開始した。

C. 研究結果

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による鍵分子候補の同定

1) 二次パネルの検討結果

DigiTag2 法を用いた Replication study の結果、劇症 1 型糖尿病との関連が認められる複数の遺伝子領域を検出した。

表 1 Replication study の結果

No	遺伝子 (SNP)	自己免疫性との重複	DigiTag2 P 値
pj210-1	SNP09	no	0.0146
pj210-2	なし	-	-
pj210-3	SNP44	no	8.43E-03
pj210-4	SNP50	no	2.42E-05
pj210-4	SNP68	no	7.10E-05
pj210-4	SNP80	no	6.43E-05
pj210-5	SNP29	no	0.013
pj210-5	SNP51	no	6.04E-04
pj210-5	SNP84	no	3.10E-05
pj210-6	なし	-	-
pj210-7	なし	-	-

2) タイピングデータの検証

上記の 8 つの SNP において、TaqMan 法によるタイピング結果の検証を実施した。

その一部である SNP09 の結果を表 2 に示す。この SNP は GWAS の一般的な有意水準である $P < 10^{-8}$ レベルには達していないが、診断マーカー候補の 1 つと考えることができる。

表2 SNP09 の TaqMan 法による検証結果
* アレル頻度モデルにおけるカイ二乗検定を実施

SNP09	P-value*	OR (95% CI)
GWAS	5.6×10^{-4}	0.51 (0.35-0.75)
Replication	0.01	0.68 (0.50-0.93)
Combine	3.6×10^{-5}	0.60 (0.47-0.77)

3) Imputation による新規候補遺伝子の探索
Genotype imputation による新規候補遺伝子領域の探索を進めた結果、8 遺伝子領域が候補遺伝子領域として抽出された。

4) HLA ハプロタイプによる層別解析

疾患感受性に最も強く関与する HLA DRB1-DQB1 ハプロタイプによる層別解析を行った結果、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* で 17 遺伝子領域 (35SNP)、*DRB1*09:01-DQB1*03:03* で 12 遺伝子領域 (31SNP) が新規遺伝子領域として抽出された。

5) 欧米人 GWAS で同定された SNP の検証

欧米人 GWAS で同定された遺伝子領域に存在する 9122SNPs に関して日本人 GWAS における解析結果を検証した結果、29 遺伝子領域に存在する 144 の SNPs に関して関連が示唆された。このうち 3 遺伝子領域は replication study の対象 SNP に入っていたが、残り 26 遺伝子領域が新規に抽出された。

遺伝子診断マーカーの測定

劇症 1 型糖尿病 207 名。対照として健常者 325 名の HLA-DR/HLA-DQ 遺伝子型を検討した。その結果、劇症 1 型糖尿病においては、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* のハプロタイプが最も高頻度で 103 名 (50.2%) に認められた。このハプロタイプは健常人では 84 名 (25.8%) において認められた。したがって、遺伝子マーカー *DRB1*04:05-DQB1*04:01* は感度 50.2%、特異度 74.2%、陽性的中率 55.3%、陰性的中率 70.1% であった。さらに *DRB1*04:05-DQB1*04:01* をホモで有する場合には感度 15.0% と低下したが、特異度は 97.5% と向上し、陽性的中率 79.5%、陰性的中率 64.3% も高値であった。他の遺伝子型では、*DRB1*09:01-DQB1*03:03* のみが劇症 1 型糖尿病において有意に高頻度で 83 名 (40.1%) に認められた。このハプロタ

イプは健常人では 85 名 (26.2%) において認められた。したがって、遺伝子マーカー *DRB1*09:01-DQB1*03:03* は感度 40.1%、特異度 73.8%、陽性的中率 49.4%、陰性的中率 65.9% であった。*DRB1*09:01-DQB1*03:03* をホモで有する場合には感度 10.6% と低値であったが、特異度は 98.8% と高値であり、陽性的中率 84.6%、陰性的中率 63.4% も高値であった。さらに、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* ハプロタイプと、*DRB1*04:05* 単独とを比較した。後者では感度は、50.2%、特異度 74.5%、陽性的中率 55.6%、陰性的中率 70.1% とほぼ同様の値が得られた。このように遺伝子マーカーは、十分な症例数を用いて検討することができたが、診断基準に組み入れる際の特異度には優れているものの、感度において十分ではないことが明らかになった。また、DR 座のみでも DR-DQ ハプロタイプに劣らない感度/特異度が得られることから、費用面を考慮すれば、DR 座のみの検討で十分であると考えられた。

血清診断マーカーの測定

1) 抗アミラーゼ抗体および抗 HSP10 抗体の結果

劇症 1 型糖尿病患者 10 名および対照として健常者 16 名の患者血清を用いて抗アミラーゼ抗体および抗 heat shock protein 10 (HSP10) 抗体の検討を ELISA で行った。対照から得られた値の平均 + 3 SD 以上を陽性とした。アミラーゼ蛋白の C 端側の約半分のフラグメントおよび HSP10 の全長を抗原とした検討では劇症 1 型糖尿病における抗アミラーゼ alpha2A 抗体および抗 HSP10 抗体の陽性率は各々 40% および 20% であり感度が不十分であった。抗アミラーゼ alpha2A 抗体の感度の改善を目的にアミラーゼ alpha2A の C 端フラグメントを約 20 個のアミノ酸からなるペプチドに分割して検討を行った。その結果一部のフラグメントでは 50% 以上の陽性率が認められた。現在アッセイ法についてさらに検討中である。

2) 可溶性 CTLA-4 の結果 (今川)

劇症 1 型糖尿病患者 15 名の発症直後と

2週間以上経過した時点での血清をペアで測定した。その結果、前者では 0.51 ± 0.72 ng/ml、後者では 0.63 ± 0.90 ng/ml であり、有意差は認めなかった。また、血清の凍結と解凍を10回行い、前後で測定したが、測定値に有意差は認めなかった。

次に劇症1型糖尿病患者33名と健常対照者10名において測定した結果、前者では 1.00 ± 1.32 ng/ml、後者では 0.92 ± 0.84 ng/ml であり、有意差は認めなかった。

同一測定キットを用いて、異なる対象において測定した以前の検討では、劇症1型糖尿病患者36名と健常対照者23名の測定結果は、前者では 0.56 ± 0.24 ng/ml、後者では 0.89 ± 0.76 ng/ml であり、前者が有意に低値であった。この結果は今回の結果とは異なっており、sCTLA-4を診断マーカーとして用いるには、更なる検討が必要であることが明らかになった。

リンパ球診断マーカーの測定

劇症1型糖尿病患者11名、対照として健常者15名、急性発症1A型糖尿病12名の末梢血CD4陽性ヘルパーT細胞を用い、CTLA-4の発現を解析した。陽性細胞比率のカットオフ値を10%とした場合、陽性患者は劇症1型糖尿病患者10名、健常者4名であった。この場合、感度90.9%、特異度73.3%、陽性的中率71.4%、陰性的中率91.7%と良好な値を示した。CTLA-4CT60遺伝子多型を検討したが、劇症1型糖尿病で高頻度であることが報告されているAA型は、今回の対象では、劇症1型糖尿病患者0名(0%)、健常者2名(15.4%)で認めるのみであり、末梢血CD4陽性ヘルパーT細胞における発現と遺伝子型を組み合わせても、診断の感度、特異度の向上は認められなかった。一方、急性発症1A型糖尿病においては同様のカットオフ値を設定した場合、陽性患者は3名であった。したがって、劇症1型糖尿病との鑑別において、感度90.9%、特異度75.0%、陽性的中率76.9%、陰性的中率90.0%と良好な値を示した。

D. 考察

現在までの解析の結果、ゲノムワイド関連解析により検出された606の候補SNPsを対象としたタイピングと統計解析を実施した。ゲノムワイド関連解析の有意水準に達する遺伝子領域は検出されなかったが、有望な遺伝子領域が複数箇所検出された。二次パネルを用いたreplication studyの結果、これらのうちで8つのSNPに関して再現性が確認された。再現性が確認されたSNPに関して三次パネルによる検証を進めている。また、imputationにより新たに同定された遺伝子領域ならびにHLAによる層別解析で新たに同定された遺伝子領域に関してもreplication studyによる確認を進め、遺伝子マーカーとしての有用性を確認しているところである。さらに、欧米人GWASで同定・報告されたSNPの中で劇症1型糖尿病との関連が新たに確認された26遺伝子領域に存在するSNPも有望な遺伝子マーカーでありreplication studyによる確認解析を進める必要がある。

候補分子の診断マーカーとしての感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を検討した。その結果、遺伝子マーカー「HLA-DR/DQ」が特異度と陽性的中率で優れており、リンパ球マーカー「CD4陽性Tリンパ球におけるCTLA-4発現」が感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率いずれも優れていることが明らかになった。ともに診断マーカーとして有用であると考えられたが、遺伝子マーカーは特に費用において、リンパ球マーカーは簡便性において問題を有しており、今後の解決すべき課題と考えられた。一方、血清マーカーは費用と簡便性において、潜在的に優れているが、高感度測定キットの開発が今後の課題と考えられた。また、HLAを除いては、さらに多数の検体で、検証を続ける必要があると考えられた。

上記を総合的に判定した結果、現時点では診断基準の大幅な改定は行わず、多数例での検証が終了したHLA遺伝子型についての記載のみを2004年診断基準の参考所見に付け加えることが妥当であると考えられた。

表3 劇症1型糖尿病新診断基準(案)(2011)

下記1~3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める。
2. 初診時の(随時)血糖値が288mg/dl(16.0mmol/l)以上であり、かつHbA_{1c}値<8.5%である。
3. 発症時の尿中Cペプチド<10mg/day、または、空腹時血清Cペプチド<0.3ng/ml かつ グルカゴン負荷後(または食後2時間)血清Cペプチド<0.5ng/ml である。

<参考所見>

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1~2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など)が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状(発熱、咽頭痛など)、消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐など)を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1*04:05-DQB1*0401との関連が明らかにされている。

E. 結論

ゲノムワイド関連解析により、劇症1型糖尿病診断の鍵となる分子の候補を抽出することができた。候補分子の診断マーカーとしての感度、特異度などを総合的に検討した結果、現行診断基準に、「HLA DRB1*04:05-DQB1*0401との関連が明らかにされている」という項目を新たに付け加えることが妥当であると考えられた。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

花房俊昭

Yamaoka M, Kitamura T, Moriyama H, Shima Y, Haseda F, Okita K, Sakaguchi Y, Iwahashi H, Hanafusa T, Funahashi T, Nagata M, Otsuki M, Imagawa A, Shimomura I.

A case of long-standing autoimmune type 1 diabetes with common variable immunodeficiency.

Diabetol Int 3:50-53,2012

Hotta K, Hanafusa T et al

Genetic variations in the CYP17A1 and NT5C2 genes are associated with a reduction in visceral and subcutaneous fat areas in Japanese women.

Journal of Human Genetics 57:46-51, 2012

Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, Makino H, Kobayashi T, Hanafusa T. Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes—a nationwide survey with reference to GAD antibodies. *J Diabetes Invest.* (in press)

Shibasaki S, Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus—a new class of type 1 diabetes. In *Diabetes: An Old Disease, a New Insight* (in press)

Haseda F, Imagawa A, Murase-Mishiba Y, Sano H, Hirano-Kuwata S, Ueda H, Terasaki J, Hanafusa T. Low CTLA-4 expression in CD4(+) helper T-cells in patients with fulminant type 1 diabetes. *Immunol Lett.* 2011;139(1-2):80-6.

Hotta K, Hanafusa T et al Computed tomography analysis of the association between the SH2B1 rs 7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area. *J Human Genet* 53: 716-719 2011

Tanimoto K, Hanafusa T et al Intravascular and Intra-atrial Extension of Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2011 21(11): 1281-1282

Tanimoto K, Hanafusa T et al Hypopituitarism in a patient with transsphenoidal cephalocele: longitudinal changes in endocrinological abnormalities. *Endocrine J* 2011 53(3): 193-198

Sano H, Hanafusa T et al. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses pancreatic beta-cell destruction induced by encephalomyocarditis virus.

Biochem Biophys Res Commun. 2011;404(3):756-61.

Uno S, Hanafusa T, et al. Expression of chemokines, CXC chemokine ligand 10 (CXCL10) and CXCR3 in the inflamed islets of patients with recent-onset autoimmune type 1 diabetes. *Endocr J.* 2010 Nov 30;57(11):991-6

Shibasaki S, Imagawa A, Terasaki J, Hanafusa T. Endogenous insulin secretion even at a very low level contributes to the stability of blood glucose control in fulminant type 1 diabetes. *J Diabetes Invest* 2010;1(6):283-285.

Koga M, Hanafusa T, et al. Correlation of glycated albumin but not hemoglobin A1C with endogenous insulin secretion in fulminant type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2010;1(6):279-282.

Koga M, Hanafusa T, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with fulminant type 1 diabetes are lower than those in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem.* 2010 Oct;43(15):1265-7.

Koga M, Hanafusa T, et al. Serum glycated albumin to haemoglobin A(1C) ratio can distinguish fulminant type 1 diabetes mellitus from type 2 diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem.* 2010 Jul;47(Pt 4):313-7.

Shibasaki S, Hanafusa T, et al. Expression of toll-like receptors in the pancreas of recent-onset fulminant type 1 diabetes. *Endocr J.* 2010 Apr 2;57(3):211-9.

今川彰久、花房俊昭

劇症1型糖尿病 臨床病理 58(3):216-224, 2010

小林哲郎

Aida K, Nishida Y, Tanaka S, Maruyama T, Shimada A, Awata T, Suzuki M, Shimura H, Takizawa S, Ichijo M, Akiyama D, Furuya F, Kawaguchi A, Kaneshige M, Itakura J, Fujii H, Endo T, Kobayashi T. RIG-I- and MDA5-Initiated Innate Immunity Linked With Adaptive Immunity Accelerates β -Cell Death in Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes* 60: 884-889, 2011.

Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Shium Dong Hsieh, Kobayashi T. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology Res* 41:524-529, 2011.

Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Shium Dong Hsieh, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T. The Development of Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Internal Med* 50(10):1081-1087,2011.

池上博司

Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, Zhu J, Liu Y, Hu C, Yang Z, Zhang W, Bao W, Cha S, Wu Y, Yang T, Sekine A, Choi BY, Yajnik CS, Zhou D, Takeuchi F, Yamamoto K, Chan JC, Mani KR, Been LF, Imamura M, Nakashima E, Lee N, Fujisawa T, Karasawa S, Wen W, Joglekar CV, Lu W, Chang Y, Xiang Y, Gao Y, Liu S, Song Y, Kwak SH, Shin HD, Park KS, Fall CH, Kim JY, Sham PC, Lam KS, Zheng W, Shu X, Deng H, Ikegami H, Krishnaveni GV, Sanghera DK, Chuang L, Liu L, Hu R, Kim Y, Daimon M, Hotta K, Jia W, Kooner JS, Chambers JC, Chandak GR, Ma RC, Maeda S, Dorajoo R, Yokota M, Takayanagi R, Kato N, Lin X, Loos RJ Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes in up to 96,551 East and South Asians. *Diabetologia* 2011 Nov 23.

Ikegami H, Noso S, Babaya N, Kawabata Y. Genetics and Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Prospects for prevention and intervention. *J Diabetes Invest* 2:415-420, 2011

Moriguchi M, Noso S, Kawabata Y, Yamauchi T, Harada T, Komaki K, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Yamagata S, Murata K, Higashimoto T, Park C, Yamamoto A, Ohno Y, Ikegami H Clinical and genetic characteristics of patients with autoimmune thyroid disease with anti-islet autoimmunity. *Metabolism* 60:761-766, 2011

Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, Kawabata Y, Ikegami H Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int* 11:55-62, 2011

Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, Isono M, Ohnaka K, Fujisawa T, Nakashima E, Ikegami H, Nakamura J, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Takayanagi R, Kato N: Association of obesity susceptibility genetic variants with type 2 diabetes in the Japanese. *Diabetologia* 54: 1350-1359, 2011

Hayasaka N, Aoki K, Kinoshita S, Yamaguchi S, Wakefield JK, Tsuji-Kawahara S, Horikawa K, Ikegami H, Wakana S, Murakami T, Ramabhadran R, Miyazawa M, Shibata S: Attenuated food

anticipatory activity and abnormal circadian locomotor rhythms in Rgs16 knockdown mice. *PLoS ONE* 6, 2011 Mar 11. [Epub (e17655)]

Noso S, Kataoka K, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Yamaji K, Fujisawa T, Aramata S, Kudo T, Takahashi S, Ikegami H: Insulin transactivator MafA regulates intra-thymic expression of insulin and affects susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 59 (10):2579-87, 2010

Babaya N, Fujisawa T, Nojima K, Itoi-Babaya M, Yamaji K, Yamada K, Kobayashi M, Ueda H, Hiromine Y, Noso S, Ikegami H: Direct evidence for susceptibility genes for type 2 diabetes on mouse chromosomes 11 and 14. *Diabetologia* 53:1362-1371, 2010

Miyazaki S, Ikegami H, et al.: Nuclear hormone receptor RXR negatively regulates the glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic β -Cells. *Diabetes* 59 (11):2854-61, 2010

Takeuchi F, Ikegami H, et al: Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11, and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia* 53:299-308, 2010

今川彰久

Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant diabetes in Japan. In *Virus and Diabetes* (in press)

Iwahashi H, Okauchi Y, Ryo M, Noguchi M, Morita S, Kishida K, Okita K, Ohira T, Funahashi T, Nakamura T, Imagawa A, Shimomura I. Insulin secretion capacity in normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and diabetes in obese and non-obese Japanese subjects. *J Diabetes Invest*. DOI 10.1007/s13340-011-0046-7

Yamaoka M, Kitamura T, Moriyama M, Shima Y, Haseda F, Okita K, Sakaguchi Y, Iwahashi H, Hanafusa T, Funahashi T, Nagata M, Otsuki M, Imagawa A, Shimomura I. A case of long-standing autoimmune type 1 diabetes with common variable immunodeficiency. *Diabetol Int*. (in press)

Iwahashi H, Akita E-F, Tokunaga A-F, Okita K, Horikawa Y, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I, Yamagata K. Clinical features of Japanese type 2 diabetics with insulinogenic index in normal range after treatment of glucotoxicity. *Diabetol Int*. (in press)

- Kozawa J, Inoue K, Iwamoto R, Kurashiki Y, Okauchi Y, Kashine S, Kitamura T, Maeda N, Okita K, Iwahashi H, Funahashi T, Imagawa A, Shimomura I. Liraglutide is effective in type 2 diabetic patients with sustained endogenous insulin secretion capacity. *J Diabetes Invest.* (in press)
- Inoue K, Kozawa J, Nakata Y, Mitsui E, Kitamura T, Maeda N, Kishida K, Otsuki M, Okita K, Iwahashi H, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I. Right-sided acute suppurative thyroiditis caused by infectious endocarditis: a case report. *Internal Med.* (in press)
- Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes-an important subtype in East Asia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Nov;27(8):959-64.
- Imagawa A. Fulminant Type 1 Diabetes—Is it Virus-Induced Diabetes? *J Med Virol.* 2011;83:1675.
- Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Ogawa T, Okita K, Iwahashi H, Ohira T, Imagawa A, Nakamura T, Shimomura I. Cross-sectional and longitudinal study of association between circulating thiobarbituric acid-reacting substance levels and clinicobiochemical parameters in 1,178 middle-aged Japanese men - the Amagasaki Visceral Fat Study. *Nutr Metab (Lond).* 2011 Nov 22;8(1):82.
- Eguchi H, Tanemura M, Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, Okita K, Iwahashi H, Imagawa A, Shimomura I, Osuga K, Umeshita K, Wakasa K, Mori M, Doki Y, Nagano H. Arterial Stimulation and Venous Sampling for Glucagonomas of the Pancreas. *Hepatology Gastroenterology.* 2011 Aug 10;59(113).
- Ryo M, Nakamura T, Funahashi T, Noguchi M, Kishida K, Okauchi Y, Nishizawa H, Ogawa T, Kojima S, Ohira T, Okita K, Iwahashi H, Imagawa A, Matsuzawa Y, Shimomura I. Health Education "Hokenshido" Program Reduced Metabolic Syndrome in the Amagasaki Visceral Fat Study. Three-Year Follow-up Study of 3,174 Japanese Employees. *Intern Med.* 2011;50(16):1643-8. Sep;34(9):2084-2089. Epub 2011 Jul 20. PubMed PMID: 21775762.
- Akita-Fukuda E, Iwahashi H, Okauchi Y, Okita K, Noguchi M, Ogawa T, Ryo M, Kishida K, Funahashi T, Nakamura T, Matsuzawa Y, Imagawa A, Shimomura I. Predictors of deterioration of glucose tolerance and effects of lifestyle intervention aimed at reducing visceral fat in normal glucose tolerance subjects with abdominal obesity. *J Diabetes Invest.* 2011;2(3):218-224.
- Sato Y, Endo H, Okuyama H, Takeda T, Iwahashi H, Imagawa A, Yamagata K, Shimomura I, Inoue M. Cellular Hypoxia of Pancreatic {beta}-Cells Due to High Levels of Oxygen Consumption for Insulin Secretion in Vitro. *J Biol Chem.* 2011 Apr 8;286(14):12524-32.
- Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes. In *Immunoendocrinology: Scientific and clinical aspects.* Eisenbarth GS ed. 2011 Humana Press, New York, USA, pp331-342.
- 徳永勝士
Koike A, Nishida N, Yamashita D, and Tokunaga K: Comparative analysis of copy number variation detection methods and database construction. *BMC Genetics.* 12: 29, 2011 Mar [On line pub]
- Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahaera Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya, S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic Characteristics on HLA-Class II and Class I among Japanese Type1A and Type 1B Diabetic Children and Their Families. *Pediatric Diabetes* (in press)
- 小池麻子、徳永勝士：ゲノムワイド関連解析データベースとデータ共有、実験医学増刊 29(15): 160-166, 2011
- 西田奈央、徳永勝士：SNP 解析、バイオチップ 実用化ハンドブック：139-146 (2010)
- 徳永勝士：ゲノムワイド関連解析による疾患感受性遺伝子・薬剤応答性遺伝子の探索、ファルマシア 46: 421-431 (2010)
- 西田奈央
Naka I, Nishida N, et al. (他 1 名、2 番目): No Evidence for Strong Recent Positive Selection Favoring the 7 Repeat Allele of VNTR in the DRD4 Gene. *PLoS One* 6(8):e24410, 2011.
- Kurosaki M, Nishida N, et al. (他 21 名、20 番目): Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antiviral Therapy* 16(5):685-94, 2011.
- Tanaka Y, Nishida N, et al. (他 20 名、3 番目): Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and

ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Human Molecular Genetics* 20(17):3507-16,2011.

Kurotaki N, Nishida N, et al. (他 8 名、7 番目): Identification of novel schizophrenia Loci by homozygosity mapping using DNA microarray analysis. *PLoS One* 6(5):e20589, 2011.

Fursawa T, Nishida N, et al. (他 9 人、8 番目): The serum leptin level and body mass index in Melanesian and Micronesian Solomon Islanders: focus on genetic factors and urbanization. *American Journal of Human Biology* 23(4): 435-44, 2011.

HUGO Pan-Asian SNP Consortium. (コンソーシアムのメンバーとして発表したため、順番はない): Population genetic structure of peninsular Malaysia Malay sub-ethnic groups. *PLoS One* 6(4): e18312, 2011.

Okamoto K, Nishida N, et al. (他 12 名、8 番目): Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nature Genetics* 43(5):459-63, 2011.

Koike A, Nishida N, et al. (他 2 名、2 番目): Comparative analysis of copy number variation detection methods and database construction. *BMC Genet* 12:29, 2011.

Sakamoto N, Nishida N, et al. (他 18 名、7 番目): Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b. *Journal of Medical Virology* 83(5):871-8, 2011.

Kurosaki M, Nishida N, et al. (他 19 名、3 番目): Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *Journal of Hepatology* 54(3):439-48, 2011.

安田和基

Gokoh M, Nishio M, Nakamura N, Matsuyama S, Nakahara M, Suzuki S, Mitsumoto M, Akutsu H, Umezawa A, Yasuda K, Yuo A, Saeki K. Early senescence is not an inevitable fate of human induced pluripotent stem-derived cells. *Cellular Reprogramming* 13(4):361-370, 2011.

Okamoto M, Irii H, Tahara Y, Ishii H, Hirao A, Udagawa H, Hiramoto M, Yasuda K, Takanishi A, Shibata S, Shimizu I. Synthesis of new [6]-gingerol analog and its protective effect on the development of metabolic syndrome in high-fat diet mice. *J Med Chem* 54:6295-6304, 2011.

Tanaka T, Sakurada S, Kano K, Takahashi E, Yasuda K, Hirano H, Kaburagi Y, Kobayashi N, Hang NTL, Lien LT, Matsushita I, Hijikata M, Uchida Y, Keicho N. Identification of tuberculosis-associated proteins in whole blood

supernatant. *BMC Infectious Diseases* 11: 71, 2011.

Tsujimoto T, Takaichi M, Endo H, Yasuda K, Kishimoto M, Noto H, Gomibuchi H, Yasuda H, Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Kajio H, Sasano H, Noda M.

A patient with diabetes and breast cancer in whom virilization was caused by a testosterone-producing mature cystic teratoma containing a Brenner tumor. *Am J Med Sci* 341(1): 74-77, 2011.

大澤春彦

Tabara, Y., Osawa, H., Kawamoto, R., Onuma, H., Shimizu, I., Hideichi Makino, I., Kohara, K., and Miki, T.

Genotype risk score of common susceptible variants for prediction of type 2 diabetes in Japanese: the J-SHIPP study. *Metabolism* 2011 (in press).

Tabara, Y., Saito, I., Nishida, W., Kohara, K., Sakurai, S., Kawamura, R., Onuma, H., Takata, Y., Osawa, H., Miki, T., and Tanigawa, T. Relatively lower central aortic pressure in subjects with impaired insulin sensitivity and resistance: The Toon Health Study. *J Hypertens* 2011 (in press).

Kawamura, R., Tabara, Y., Onuma, H., Kawamoto, R., Ohashi, J., Yasunori Takata, Y., Nishida, W., Kohara, K., Makino, H., Miki, T., and Osawa, H. A single nucleotide polymorphism in the human THADA gene is associated with circulating resistin in the general Japanese population. *Diabetology International* 2011 (in press).

栗田卓也

Yamashita H, Awata T, Kawasaki E, Ikegami H, Tanaka S, Maruyama T, Shimada A, Nakanishi K, Takahashi K, Kobayashi T, Kawabata Y, Miyashita Y, Kurihara S, Morita-Ohkubo T, Katayama S on behalf of The Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics. Analysis of the HLA and non-HLA susceptibility loci in Japanese type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Nov;27(8):844-848.

Yamashiro K, Mori K, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Saito M, Iida T, Yamada R, Matsuda F, Inoue S, Awata T, Yoneya S, Yoshimura N. Association of elastin gene polymorphism to age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Nov 11;52(12):8780-4.

Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Inoue S, Awata T, Katayama S, Yoneya S. Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular

degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1082-8.

Nakano T, Matsui M, Inoue I, Awata T, Katayama S, Murakoshi T. Free immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases. *Clin Chim Acta*. 2011 May 12;412(11-12):843-9.

Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Kabasawa S, Takita H, Ueyama K, Okazaki Y, Inoue S, Awata T, Katayama S, Yoneya S. Complement Factor H and High-Temperature Requirement A-1 Genotypes and Treatment Response of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):93-100.

川崎英二

Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Matsuura N, Miura J, Uchigata Y, Eguchi K. Zinc transporter 8 autoantibodies in fulminant, acute-onset, and slow-onset patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 27(8):895-898, 2011

Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Kobayashi T, Shimada A, Nakanishi K, Makino H, Maruyama T, Hanafusa T; Research Committee on Type 1 Diabetes of the Japan Diabetes Society. Type 1 diabetes and interferon therapy: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*. 34(9):2084-1089, 2011

Satoh T, Abiru N, Kobayashi M, Zhou H, Nakamura K, Kuriya G, Nakamura H, Nagayama Y, Kawasaki E, Yamasaki H, Yu L, Eisenbarth GS, Araki E, Mori M, Oyadomari S, Eguchi K. CHOP deletion does not impact the development of diabetes but suppresses the early production of insulin autoantibody in the NOD mouse. *Apoptosis*. 16(4):438-448, 2011

Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Matsuura N, Miura J, Uchigata Y, Eguchi K. Differences in the humoral autoreactivity to zinc transporter 8 between childhood- and adult-onset type 1 diabetes in Japanese patients. *Clin Immunol*. 138(2):146-153, 2011

Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Matsuura N, Miura J, Uchigata Y, Eguchi K. Differences in the humoral autoreactivity to zinc transporter 8 between childhood- and adult-onset type 1 diabetes in Japanese patients. *Clin Immunol* 138: 146-153, 2011

Nakamura K, Kawasaki E, Abiru N, Jo O, Fukushima K, Satoh T, Kuriya G, Kobayashi M, Kuwahara H, Yamasaki H, Ide T, Eguchi K. Trajectories of anti-islet autoantibodies before development of type 1 diabetes in interferon-treated hepatitis C patients. Case reports and a literature review. *Endocr J* 57: 947-951, 2010

Horie I, Kawasaki E, Shimomura A, Satoh T, Ueki I, Kuwahara H, Ando T, Abiru N, Usa T, Eguchi K. Emergence of anti-islet autoantibodies in Japanese patients with type 1 diabetes. *Endocr J* 57: 623-628, 2010

川崎英二：チロシンホスファターゼ (ICA512/IA-2) 抗体. 日本臨床 68、586-589、2010

川崎英二：亜鉛トランスポーター8 (ZnT8) 抗体. 日本臨床 68、590-593、2010

川崎英二：1型糖尿病の成因と分類. 糖尿病学の進歩 (第44集) 2010、1-4、2010

川崎英二：膝島関連自己抗体. 糖尿病診療 2010、S50-S52、2010

川崎英二：GAD抗体. 糖尿病研修ノート、197-199、2010

川崎英二：解明が進む1型糖尿病の病態. *Medicina*、1883-1887、2010

川崎英二：1型糖尿病. 今日の治療指針 2011年版、626-628、2011

島田 朗

Kabeya Y, Tomita M, Asai Y, Katsuki T, Oikawa Y, Meguro S, Shimada A, Atsumi Y. Determinants of an optimal response to pioglitazone in terms of HDL-cholesterol. *Intern Med*. 2011;50(8):825-31.

Saisho Y, Kou K, Tanaka K, Abe T, Kurosawa H, Shimada A, Meguro S, Kawai T, Itoh H. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio as a predictor of subsequent insulin treatment in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(4):315-22..

Miyakoshi K, Saisho Y, Tanaka M, Shimada A, Itoh H, Yoshimura Y. Pancreatic β -cell function in women with gestational diabetes mellitus defined by new consensus criteria. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):e8.

Kawai T, Takei I, Shimada A, Hirata T, Tanaka K, Saisho Y, Irie J, Horimai C, Matsumoto H, Itoh H. Effects of olmesartan medoxomil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, on plasma concentration of B-type natriuretic peptide, in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary, observational, open-label study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):237-45.

会田薫, 西田頼子, 田中昌一郎, 丸山太郎, 島田朗, 小林哲郎. 感染症と1型糖尿病 劇症1型糖尿病とウイルス感染.

Diabetes Frontier 21巻3号 Page307-313 (2010.06)

西村保一郎

西村保一郎

統計ソフト R によるロジスティック回帰分析, 大阪医科大学雑誌 70-3 (2011), 7-11

永田正男 (平成 22 年度分担研究者)

Tai N, Yasuda H, Xiang Y, Zhang L, Rodriguez-Pinto D, Yokono K, Sherwin R, Wong FS, Nagata M, Wen L.

IL-10-Conditioned Dendritic Cells Prevent Autoimmune Diabetes in NOD and Humanized HLA-DQ8/RIP-B7.1 Mice.

Clin Immunol. 2011 (in press)

Arai T, Moriyama H, Shimizu M, Sasaki H, Kishi M, Okumachi Y, Yasuda H, Hara K, Yokono K, Nagata M.

Administration of a determinant of preproinsulin can induce regulatory T cells and suppress anti-islet autoimmunity in NOD mice.

Clin Immunol. 2010 Jul ; 136(1): 74-82.

Kishi M, Yasuda H, Abe Y, Sasaki H, Shimizu M, Arai T, Okumachi Y, Moriyama H, Hara K, Yokono K, Nagata M.

Regulatory CD8+ T cells induced by exposure to all-trans retinoic acid and TGF-beta suppress autoimmune diabetes.

Biochem Biophys Res Commun. 2010 Mar 26;394(1):228-32.

Yasuda H, Nagata M, Hara K, Moriyama H, Yokono K.

Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome.

J Am Geriatr Soc. 2010 Jan;58(1):181-2.

小林寛和、安田尚史、河野泰博、明寄太一、森山啓明、原 賢太、櫻井 孝、永田正男、横野浩一

1 型糖尿病の経過中に食道アカラシアを合併した多腺性自己免疫症候群の一例

糖尿病 2010 53(12): 829-833

中村 晃、安田尚史、明寄太一、原 賢太、永田正男、横野浩一

膵腎同時移植後に肺クリプトコッカス症を発症した 1 型糖尿病の 1 例

糖尿病 2010 53(8): 607-612.

2. 学会発表

花房俊昭

【国内】 20 件

そのうち主なもの

佐野寛行、寺前純吾、長谷田文孝、堤 千春、大西峰樹、三柴裕子、今川彰久、花房俊昭
Exendin-4 は EMC ウイルスによる膵β細胞破壊を抑制する

第 54 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月 19~21 札幌

堤 千春、今川彰久、池上博司、牧野英一、小林哲郎、花房俊昭

劇症 1 型糖尿病における Class II HLA と臨床的特徴の関連

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011.05 札幌

長谷田文孝、今川彰久、三柴裕子、佐野寛行、上田裕紀、寺前純吾、花房俊昭

劇症 1 型糖尿病患者における CD4+ ヘルパー T リンパ球内の CTLA-4 発現の検討

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011.05 札幌

渡邊 大督、宮脇 正博、宮里 舞、藤澤 玲子、高本 晋吾、忌部 尚、佐野 寛行、平岩 哲也、大西 峰樹、寺前 純吾、花房 俊昭

摂食障害を伴い血糖コントロールに苦慮した 1 型糖尿病の一例

第 48 回日本糖尿病学会近畿地方会 2011.10.29 大阪

堤 千春、今川彰久、長谷田文孝、谷本啓爾、佐野寛行、中川聖子、澤木秀明、三柴裕子、平岩哲也、大西峰樹、寺前純吾、花房俊昭
CGM を用いた 1 型糖尿病における血糖変動指標の評価

第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 2010.5 岡山

大西峰樹、市原登、酒井聡至、上田博文、谷本啓爾、佐野寛行、澤木秀明、平岩哲也、寺前純吾、花房俊昭、上田一仁
高齢者 SPIDDM 患者における Subcutaneous insulin resistance (SIR) の 1 例
第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 2010.5 岡山

重本 翔、大西峰樹、寺前純吾、花房俊昭
妊娠中に発症した自己免疫性 1 型糖尿病の 1 例
第 17 回小児思春期糖尿病談話会 2010 大阪

堤 千春、今川彰久、池上博司、牧野英一、小林哲郎、花房俊昭
劇症 1 型糖尿病における抗 GAD 抗体と HLA の関連
第 8 回 1 型糖尿病研究会：2010.10 長崎

長谷田文孝、今川彰久、三柴裕子、寺前純吾、花房俊昭
劇症 1 型糖尿病における末梢血制御性 T 細胞内の CTLA-4 発現の検討
第 8 回 1 型糖尿病研究会：2010.10 長崎

重本 翔、大西峰樹、忌部 尚、高本晋吾、宮脇正博、堤 千春、佐野寛行、三柴裕子、寺前純吾、花房俊昭、藤田大輔、山下能毅、亀谷英輝、大道正英
妊娠中に発症した自己免疫性 1 型糖尿病の 1 例
第 8 回 1 型糖尿病研究会：2010.10 長崎

長澤紗詠子、忌部 尚、宮里 舞、宮脇正博、高本晋吾、堤 千春、佐野寛行、三柴裕子、大西峰樹、寺前純吾、花房俊昭
インターフェロン α + リバビリン併用療法中に 1 型糖尿病と間質性肺炎を発症した一例
第 47 回日本糖尿病学会近畿地方会 2010.11 大阪

【国際】

Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, Makino H, Kobayashi T, Hanafusa T Heterogeneity of Class II HLA Genotypes in Patients with Fulminant Type 1 Diabetes in Japan.
The 3rd Scientific Meeting of the Asian Association of the Study for Diabetes, Beijing, China, 2011 Jul.

Tsutsumi C, Hanafusa T, et al. Differences in class II HLA haplotype within fulminant type 1 diabetes with or without GAD.

70th scientific sessions of American Diabetes Association, Orlando, FL, USA, 2010 Jun.

Haseda F, Hanafusa T, et al. Reduced expression of intracellular CTLA-4 in regulatory T cells from patients with fulminant type 1 diabetes.
70th scientific sessions of American Diabetes Association, Orlando, FL, USA, 2010 Jun.

Tetsuya H, Iyata R, Tanimoto K, Yamamoto N, Terasaki J, Azuma H, Imagawa A, Hanafusa T. Acute cerebral hemorrhage normalized plasma renin activity in a patient with primary aldosteronism.
14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, Japan 2010 Mar.

Tanimoto K, Hizuka N, Hiraiwa T, Terasaki J, Hanafusa T.
Response of growth hormone compared between growth hormone-releasing peptide-2 test and glucagon stimulation test in adults.
The Fifth International Congress of the GRS and IGF Society, New York, USA. 2010 Oct.
Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, Makino H, Kobayashi T, Hanafusa T.
Relationship between HLA-DR-DQ genotypes and GAD antibody status in Fulminant type 1 diabetes.
The 11th International Congress of the Immunology of Diabetes Society, Incheon, Korea, 2010 Nov.

Haseda F, Imagawa A, Kuwata S, Mishiba Y, Ueda H, Terasaki J, Hanafusa T
Reduced Expression of Intracellular CTLA-4 in Regulatory T-cells from Patients with Fulminant Type 1 Diabetes.
The 11th International Congress of the Immunology of Diabetes Society, Incheon, Korea, 2010 Nov.

小林哲郎

【国内】 13 件
そのうち主なもの

小林哲郎：緩徐進行 1 型糖尿病の自然経過と発症予防。第 45 回糖尿病学の進歩。2011/02 福岡市

会田薫、西田頼子、田中昌一郎、丸山太郎、島田朗、栗田卓也、小林哲郎。劇症 1 型糖尿病と緩徐進行 1 型糖尿病の隣：その異質性。第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011/5/20 札幌市

田中昌一郎, 大久保実, 中西幸二, 長澤薫, 渡部ちづる, 一條昌志, 滝澤壮一, 秋山大一郎, 会田薫, 志村浩己, 古屋文彦, 金重勝博, 森保道, 小林哲郎. 1型糖尿病におけるCTLA4 遺伝子多型と膵残存β細胞機能との関連性に関する検討. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011/5/19 札幌市

西田頼子, 会田薫, 田中昌一郎, 丸山太郎, 島田朗, 栗田卓也, 小林哲郎. :劇症1型糖尿病膵 (FT1D) における自然免疫/獲得免疫関連分子の発現 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011/5/21 札幌市

徳永あゆみ, 西尾博, 早田敏, 今川彰久, 下村伊一郎, 小林哲郎, 花房俊昭, 日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会 :劇症1型糖尿病症例における腹部MRI 所見についての検討. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011/5/21 札幌市

池上博司

【国内】 10件
そのうち主なもの

池上博司

シンポジウム 6「1型糖尿病の成因と予防：新しい展開と洞察」
1型糖尿病の遺伝解析：GWAS 研究から見えること
第54回日本糖尿病学会年次学術集会
2011.5.20 札幌

村田佳織, 川畑由美子, 山内孝哲, 能宗伸輔, 原田剛史, 馬場谷成, 廣峰義久, 伊藤裕進, 守口将典, 山片里美, 東本貴弘, 朴忠勇, 武友保憲, 塚部明大, 岡田真広, 村上卓三, 池上博司
肝臓内脂肪蓄積量の定量評価と2型糖尿病における病態解析
第54回日本糖尿病学会年次学術集会
2011.5.20 札幌

池上博司

教育講演
1型糖尿病：Up to Date
第48回日本糖尿病学会近畿地方会
2011.10.29 大阪

池上博司：

シンポジウム：1型糖尿病の新しい展開
「1型糖尿病の分子遺伝子：up-to-date
2010」

第53回日本糖尿病学会年次学術集会 岡山、
5/27, 2010

池上博司：

シンポジウム：日本における1型糖尿病診療・研究の将来展望

「1型糖尿病診療・研究の新知見」

第8回1型糖尿病研究会、長崎、10/10, 2010
川畑由美子、池上博司ほか

1型糖尿病濃厚発症家系における疾患感受性
遺伝子解析—rare variantの探索—

第53回日本糖尿病学会年次学術集会
岡山、5/27, 2010

能宗伸輔、池上博司ほか

インスリン転写調節因子MafAは胸腺におけるインスリン発現と1型糖尿病疾患感受性
に關与する

第60回日本体質医学会総会
熊本、10/16, 2010

【国際】

awabata Y, Ikegami H et al. Genetic basis for strong familial clustering of type 1 diabetes in a rare Japanese multiplex family.

11th International Congress of the Immunology of Diabetes Society, Inchon, Korea. October 31, 2010

Noso S, Ikegami H et al. MafA is a key regulator of insulin expression in the thymus.

46th Annual Meeting of the European Association of Study Group of Diabetes, Stockholm, Sweden. September 21, 2010

今川彰久

【国内】

シンポジウム「1型糖尿病の成因と予防：新しい展開と洞察」1型糖尿病における膵β細胞傷害機構 第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌、5/20, 2011

レクチャー「劇症1型糖尿病はどこまで解明されたか」 第45回糖尿病学の進歩、福岡、2/20, 2011

シンポジウム「1型糖尿病の新しい展開」劇症1型糖尿病の成因 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 2010年5月27日 (岡山)

【国際】

Symposium “Type 1 diabetes in East Asia” Fulminant type 1 diabetes. 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus. Tokyo, Japan.