

nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab.*, 29:737-743, 2011

Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, Ishige-Wada M, Usui H, Yoshino M, Ohtake A, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Miida T, Fukui M, Okano Y. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.*, 103: 220-225, 2011

Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, Sakamoto S, Kasahara M, Ogawa K, Miyagawa-Hayashino A, Yonekawa Y, Yorifuji T, Watanabe KI, Doi H, Nguyen JH, Chen F, Baine AM, Gardner LB, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation

during two decades in Japan. *Clin Transplant.*, 25:776-785, 2011

Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N. Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome. *Clin Genet.*, 80:478-483, 2011

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 2. 特許取得

なし

### 3. 実用新案登録

なし

### 4. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

糖尿病家族歴濃厚家系を用いたゲノム解析

研究分担者 小泉 昭夫 京都大学医学研究科環境衛生学教授

研究要旨： 糖尿病は家族集積性が知られており、遺伝的負荷が高い疾患と考えられる。特に、糖尿病多発家系においては糖尿病発症原因遺伝子変異の関与の可能性が想定され、その一部は、先天的な糖代謝異常の原因となっている可能性が考えられる。

我々の目的は、①遺伝的要因が極めて強いと考えられる家系に連鎖解析を行い、発症感受性遺伝子を見出し、②同定された遺伝子について、コホートでの検証とともに **Population attributable risk** を求め、糖尿病発症原因遺伝子を絞り込むことにある。上記戦略に基づき、3世代にわたり糖尿病に罹患している2家系を収集し、全ゲノム連鎖解析と全ゲノムシーケンスを併用し罹患者のみに集積するエクソン変異7個を絞り込んだ。7個の変異を日本人ゲノムコホートデータの一般健常対照者と糖尿病患者においてタイピングしたところ、糖尿病患者において多発する変異が1個(EEA1 遺伝子の N1072K 変異)見いだされた。このことから、EEA1 遺伝子が、糖尿病多発集積家系において発症感受性遺伝子である可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病発症には遺伝素因が関与し、その重篤度により、新生児糖尿病のように生後まもなく著明な高血糖呈する重篤ケースから成人後の糖尿病発症リスクを上昇させる程度のものまで様々な程度での関与が報告されている。糖尿病多発家系においては糖尿病発症原因遺伝子変異の関与が想定され、その一部は、新生児糖尿病を含む先天的な糖代謝異常の原因遺伝子となり得る可能性も想定される。

我々の目的は、①遺伝的要因が極めて強いと考えられる家系に連鎖解析を行い、発症感受性遺伝子を見出し、②同定された遺伝子について、コホートでの検証とともに **Population attributable risk** を求め、糖尿病発症原因遺伝子を絞り込むことにある。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院糖尿病・栄養内科および共同研究施設で、3世代にわたる

糖尿病多発家系を見出し、患者に参加協力を依頼。遺伝的負荷の濃厚な家系を収集した。対象となる糖尿病家族歴濃厚家系を選別し、文書による同意書崇徳の上、臨床情報の収集・整理、発端者および親族の末梢血検体からゲノム DNA を抽出した。3世代家系では、一般的に常染色体優性遺伝形式が仮定できる。そこで、全ゲノムを約 10cM 間隔で網羅するマイクロサテライトマーカーを用いて家系全員のゲノムをタイピングし、常染色体優性モデルにてパラメトリック連鎖解析(全ゲノム連鎖解析)を行った。連鎖が認められた候補領域に対してはマイクロサテライトマーカーを追加して約 2cM のファインマッピングを行った。さらにハプロタイプ解析を行い疾患原因遺伝子の存在領域を確定させた。続いて、発端者ゲノム DNA を断片化し、全エクソン領域を濃縮し、イルミナ社 GAIIX を用いてシーケンスを行った。連鎖領域に含まれる塩基変化のうち、Non-synonymous であり dbSNP131

に未登録のものを候補変異として選択した。選択された変異はキャピラリシークエンサーにて再確認するとともに、家系内で罹患者のみにみられ非罹患者にはみられない変異を絞りこんだ。

一般人口での検証のため、秋田県能代市および岐阜県高山市において日本人ゲノムコホートデータを整備し、身体診察・既往歴・血液検査データの整理を完了した。糖尿病患者 130 名および一般健常対照者 105 名をランダムに抽出し、候補変異についてゲノム DNA のタイピングを行った。糖尿病患者において一般対照者より多く見られる変異については、さらに京都大学医学部附属病院糖尿病・栄養内科および共同研究施設で見出された家族歴を有する糖尿病患者 64 名においてもタイピングし確認を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は京都大学大学院医学研究科「医の倫理委員会」の承認を得ており、すべての研究はヘルシンキ宣言に基づき行われている。

### C. 研究結果

今回、ゲノム DNA 提供を受けた 2 家系の構成員の内、糖尿病罹患者は 21 名で、そのうち 11 名 (52.4%) は 40 歳未満で糖尿病を発症していた。また 21 名中 5 名がインスリン療法で、10 名が経口血糖降下薬にて治療中であった。

そのうち罹患者のみに集積する変異は 7 個であった。7 個の変異について一般健常対照者 105 名および糖尿病患者 130 名において頻度を検討したところ、EEA1 遺伝子の N1072K 変異に関して一般健常者におけるアレル頻度が 0.0% (0/210) であったのに対し糖尿病患者において 1.9% (5/260) と、糖尿病患者における頻度が高い傾向を認めた。さらに、同変異については、105 名のうち遺伝的負荷が大きいと推定される BMI25 未満の糖尿病患者 67 名におけるアレル頻度

発端者における既知糖尿病原因遺伝子のシーケンス：各家系発端者につき、既知糖尿病原因遺伝子である MODY1-6 (HNF4A 遺伝子・GCK 遺伝子・HNF1A 遺伝子・PDX1 遺伝子・HNF1B 遺伝子・NEUROD1 遺伝子) のエクソンシーケンスをキャピラリシークエンサーにて行った。その結果、家系 1 の発端者に既知糖尿病感受性変異である HNF4A 遺伝子の T117I 変異が見いだされた。同家系全員につき T117I 変異のタイピングを行い、変異保持者は連鎖解析から除外するか表現型を不知 (Unknown) とするとともに、全エクソンシーケンスの対象として発端者以外の 1 名を選んだ。家系 2 については発端者を全エクソンシーケンスの対象とした。

連鎖解析：連鎖解析に際して用いたパラメータは、遺伝子頻度=0.0001、phenocopy 率=0.0001、浸透率=0.9999 である。家系 1 での連鎖解析の結果、染色体 4 番・5 番・12 番に LOD Score の高い領域を認めた。これらの領域において fine-mapping を行い、連鎖領域を絞り込んだ。その結果、染色体 4 番・5 番・12 番それぞれに LOD Score 1.80 の連鎖領域をハプロタイプ解析により確定した。

全エクソンシーケンス：全エクソンシーケンスの結果、家系 1 の解析では連鎖領域内の Non-synonymous かつ dbSNP131 に未登録なエクソン変異は 10 個存在した。

が高く (2.9%, 4/134)、また家族歴を有する糖尿病患者 96 名 (コホートデータと家系データを合算) におけるアレル頻度が高い (2.6%, 5/192) ことが示され、いずれもフィッシャーの正確確率検定にて一般健常者に比して有意であった。

### D. 考察

今回同定した EEA1 遺伝子変異は、解析に用いた糖尿病家族歴濃厚家系内で糖尿病罹患者にのみ集積し、糖尿病非罹患者での集

積は認めず、一般健常者と糖尿病患者における比較で糖尿病患者に変異を有する頻度が有意に大きかった。これらから、本遺伝子変異は、今回解析した糖尿病多発家系における糖尿病発症原因であり、かつ一般人口における糖尿病発症に係わる遺伝的背景のひとつである可能性が示唆された。

#### E. 結論

日本人糖尿病家族歴濃厚家系による全ゲノム連鎖解析、ハプロタイプ解析、および全エクソンシーケンス併用により、糖尿病発症原因候補遺伝子として EEA1 遺伝子を絞込み、EEA1 遺伝子変異が当該糖尿病多発家系および一般人口において糖尿病発症に関与する可能性が示唆された。今後 *in vitro* 実験等による検証が必要であると考えられる。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Abe K, Ikeda Y, Kurata T, Ohta Y, Manabe Y, Okamoto M, Takamatsu K, Ohta T, Takao Y, Shiro Y, Shoji M, Kamiya T, Kobayashi H, Koizumi A. Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation *Asidan*.

*Eur J Neurol*. In press

Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi K, Okamoto M, Takamatsu T, Oota T, Manabe Y, Okamoto K, Koizumi A, Abe K. Clinical features of SCA36: a novel hereditary dominant spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (*Asidan*). *Neurology* in press

Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Harada K, Koizumi A. Distribution of Moyamoya Disease

Susceptibility Polymorphism p.R4810K in RNF213 in East and Southeast Asian Populations. *Neurologia medico-chirurgica*, 35(5): 1-4, 2012

Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Krischek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One*. 6(7): e22542, 2011

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):453-60, 2011

Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Liu W, Okuda H, Koizumi A. Expansion of intronic GGCCGTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet*. 89(1):121-130, 2011

##### 1. 学会発表

Searching a causative gene by next-generation sequencing in familial moyamoya cases. 小泉昭夫. 招待口演, **Asian Neurosurgical Conference on Moyamoya Disease**. 2011年6月2日, 京都

劉万洋、小林果、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫. もやもや病に対する感受性遺伝子として *Mysterin* の同定. 口演, 第 82 回日

本衛生学会総会, 2012年3月24-26日, 京都

もやもや病感受性遺伝子である ATPase/ユビキチンリガーゼ Mysterin の生化学的検討. 人見敏明、森戸大介、劉万洋、小林果、原田浩二、永田和宏、小泉昭夫 口演, 第82回日本衛生学会総会, 2012年3月24-26日, 京都

ゼブラフィッシュモデルによるもやもや病感受性遺伝子 mysterin の機能解析. 小林果、山崎悟、高島成二、人見敏明、劉万洋、原田浩二、小泉昭夫 口演, 第82回日本衛生学会総会, 2012年3月24-26日, 京都

NOP56 遺伝子イントロンにおける 6 塩基リピート拡張は脊髄小脳変性症 36 型を引き起こす. 小林果、阿部康二、松浦徹、池田佳生、人見敏明、土生敏行、劉万洋、奥田裕子、原田浩二、小泉昭夫 口演, 第82回日本衛生学会総会, 2012年3月24-26日, 京都

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, 菱澤方洋, 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. 口演, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会.

2011年5月19-21日, 札幌

天野雅子、青木茂行、牧田幸三、井上純子、小泉昭夫. 肺動静脈瘻で発見され、遺伝子診断にて診断した孤発性 Osler-Weber-Rendu 病 (オスラー病) の一例. 口演, 第51回日本呼吸器学会学術講演会, 2011年4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

分担研究報告書

新生児糖尿病の分子遺伝学的原因に関する検討

研究分担者 棚橋 祐典 旭川医科大学小児科学助教

研究要旨： 新生児糖尿病の発症原因遺伝子を明らかにすることは成因および病態解明のみならず治療法選択に関しても重要な情報となる。本研究は、新生児糖尿病および MODY の発症原因遺伝子を明らかにすることを目的とする。本年度は新生児糖尿病 12 症例および MODY 5 症例に関して発症原因となりえる遺伝子変異および染色体異常に関してスクリーニングを行った。新生児糖尿病症例 12 例 (TNDM5 例、PNDM7 例) 中、TNDM 2 症例で pUPD6 を同定、1 症例で ABCC8 遺伝子に c.134C>T, P45L ヘテロ接合変異を同定し、PNDM 4 症例で KCNJ11 遺伝子ヘテロ接合変異 (R201H ; 3 例、G334S ; 1 例) を同定した。今後も解析を継続予定である。

A. 研究目的

新生児糖尿病（生後 6 か月未満発症）の原因遺伝子を明らかにすることならびにその血糖コントロールマーカーの確立を目的とする。

B. 研究方法

1. 当科に遺伝子解析依頼のあった新生児糖尿病症例に対し、既知原因遺伝子である *KCNJ11*、*ABCC8*、*INS* および染色体 6q24 のスクリーニングを行った。原因不明症例に対しては、症例を選択し、次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンスを行った。

2. 当院で出生した健常新生児およびヘルニア等の小手術の際、採血が必要となった健常乳児を対象に、グリコアルブミン (GA) と血糖を測定し、乳児の GA 基準値作成を試みた。症例数は、のべ 58 例 [男性のべ 31 例、女性のべ 27 例、年齢 81±103 (4-348) 日]。健常乳児は年齢に応じて、早期新生児 (EN 群) (n=18、年齢 4.9±0.4 日)、新生児 (N

群) (n=19、年齢 33.3±1.9 日)、乳児 (I 群) (n=21、年齢 192±99 日) の 3 群に分割し、各年齢層を比較した。また健常乳児における GA と血糖、日齢、ALB との関連を解析した。

(倫理面への配慮)

本申請研究は、ヘルシンキ宣言および当院医の倫理委員会規定に則り施行され個人情報保守の厳守を徹底している。

C. 研究結果

1. 遺伝子解析

今年度、新に解析依頼のあった症例およびこれまで解析未施行であった症例は、併せて 9 例 (TNDM5 例、PNDM4 例) であった。

【一過性新生児糖尿病 (TNDM) 解析結果】

2 症例で paternal uniparental disomy (pUPD6) を同定した。

他の 1 症例で、*KCNJ11* 遺伝子に c.149G>A, R50Q ヘテロ接合変異を同定した。

他の3症例で、pUPD6、6q24 duplication、6q24 メチル化異常および KCNJ11 遺伝子、ABCC8 遺伝子、INS 遺伝子変異の検索を行ったが全て否定的であった。これら3症例はいずれも早産極低出生体重児であった。

【永続型新生児糖尿病 (PNDM) 解析結果】  
PNDM4 症例の解析を行い、1 症例に KCNJ11 遺伝子ヘテロ接合変異を同定した (c.149G>C, p.R50P *de novo*)。

他の3症例はこれまで、PDX1 遺伝子変異の否定された腓形成不全症例であった。このうち、1 例に対し、Agilent SureSelect Human All Exon Kit を用いて、全エクソン領域をキャプチャーし、SOLiD を用いて解析した。結果、22479 個の SNP が同定され、そのうち、1843 個が未報告の SNP であった。Hetero stop codon mutation のスクリーニングにて、GATA6 遺伝子に c.1477C>T, p.Arg493X となる変異を認めた。他の2例においても GATA6 遺伝子解析を施行したところ、1 例に c.839\_841delTACinsGTGA を同定した。

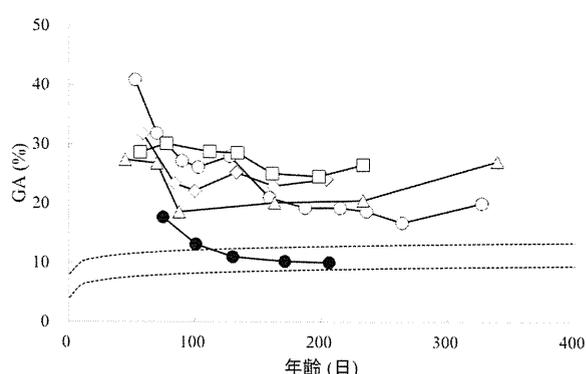
## 2. 乳児の GA 基準値

健常乳児において、GA は日齢とともに上昇し、対数変換した日齢 (log 日齢) と強い正の相関を示し ( $y=2.31x + 5.50$ ,  $r=0.831$ ,  $p<0.0001$ )、日齢毎の 95% 信頼区間が算出可能であった。それにより、表 1 に示す基準値を設定した。GA と血糖は、有意の正の相関を認めた ( $r=0.596$ ,  $p<0.0001$ )。GA と ALB の関連を検討すると、血糖より強い正相関を認めた ( $r=0.768$ ,  $p<0.0001$ )。また、ALB は log 日齢と強い正相関を認めた ( $r=0.770$ ,  $p<0.0001$ )。ステップワイズ重回帰分析を行うと、log 日齢 ( $\beta=0.495$ ,  $p<0.0001$ )、ALB ( $\beta=0.308$ ,  $p=0.005$ )、血糖 ( $\beta=0.173$ ,  $p=0.041$ ) が GA に対する有意な説明変数であった。

表 1 乳児 GA 基準値

| Age         | GA (%)   |
|-------------|----------|
| 1-7 days    | 3.5-9.4  |
| 7-14 days   | 5.5-10.1 |
| 2-4 weeks   | 6.2-10.8 |
| 1-2 months  | 6.9-11.6 |
| 3-6 months  | 8.0-12.7 |
| 6-12 months | 8.9-13.4 |

図 1 乳児 GA 基準値と新生児糖尿病 GA の経時的変化



## D. 考察

### 1. 遺伝子解析

TNDM の主たる原因は、6q24 異常であることが再確認された。KCNJ11 遺伝子変異は TNDM1 例および PNDM1 例に認められた。KCNJ11 遺伝子変異は PNDM の原因であることが多いが、6q24 異常を認めない場合には解析を考慮すべきである。また、遺伝子異常を認めなかった TNDM 例は、早産極低出生体重児であり、未熟性に伴う糖代謝異常の可能性も考えられた。

腓形成不全症例に関しては、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を行った。その結果、GATA6 遺伝子にナンセンス変異を認めた。GATA6 遺伝子変異が腓形成不全を来すことは、つい最近、他のグループから報告された (Nat Genet. 2011;44:20-2)。本遺伝子変異は PNDM に加え、先天性心疾患、

消化器奇形を有することが特徴である。今回、変異を同定した2症例とも先天性心疾患を有しており、また、変異陰性例は合併奇形を認めなかった。従って、これらの合併奇形を有する腭形成不全例ではGATA6遺伝子変異である可能性が高いと考えられる。

## 2. 乳児のGA基準値

乳児のGAは年齢依存性に上昇し、成人基準値より低値であることを初めて明らかとした。実際、我々の経験した新生児糖尿病例の診断時のGA (Diabetologia. 2011 54:2247-53) を当てはめると、基準値より高値であった (図1)。と比較すると乳児のGAは血糖以上に、血清ALB値と強い正の相関を認め、ALBがGAの日齢変化に大きな影響を与えていた。乳児期にはアルブミン合成が亢進していること、乳児期のALBは小児や成人より低値であることが報告されており、乳児においてGAが低値でかつ日齢依存性に上昇する現象は、血糖よりもALB代謝亢進の関与が示唆された。従って、乳児のGAは年齢に基づいた基準値と比較する必要がある

## E. 結論

新生児糖尿病症例9例 (TNDM5例、PNDM4例) の遺伝子解析を行い、TNDM5例中2例でpUPD6を同定、1例でKCNJ11遺伝子変異を同定し、PNDM4例中1例でKCNJ11遺伝子ヘテロ接合変異を同定し、2例 (腭形成不全および先天心疾患合併例) においてGATA6遺伝子変異を同定した。

乳児GAの基準値を設定し、その特性を明らかにした。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Suzuki S, Koga M, Takahashi H, Matsuo K,

Tanahashi Y, Azuma H: Glycated albumin in patients with neonatal diabetes mellitus is apparently low in relation to glycemia compared with that in patients with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr*, in press

Suzuki S, Koga M, Amamiya S, Nakao A, Wada K, Okuhara K, Hanano S, Sarhat AR, Takahashi H, Matsuo K, Tanahashi Y and Fujieda K : Glycated albumin but not HbA1c reflects glycaemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. *Diabetologia* 54:2247-2253, 2011

### 2. 学会発表

Shigeru Suzuki, Masafumi Koga, Noriyasu Niizeki, Satoshi Amamiya, Atsushi Nakao, Keiko Wada, Koji Okuhara, Satoshi Hayano, Hironori Takahashi, Kumihira Matsuo, Fumikatsu Nohara, Toshio Okamoto, Ken Nagaya, Tokitsugi Hayashi, Yusuke Tanahashi and Kenji Fujieda: Glycated albumin is a useful indicator of glycemic control in patients with neonatal diabetes mellitus, ADA 71st Scientific Sessions, 2011/6/24-28, San Diego

鈴木滋、古賀正史、雨宮聡、中尾厚、和田佳子、奥原宏治、早野聡、高橋弘典、松尾公美浩、棚橋祐典、浅井洋子、土田悦司、野原史勝、岡本年男、長屋建、藤枝憲二：グリコアルブミンの新生児糖尿病における血糖コントロール指標としての有用性と健常乳児における検討、第45回日本小児内分泌学会学術集会、2011年10月6-8日、大宮市

鈴木滋、岡山亜貴恵、高橋弘典、松尾公美浩、向井徳男、棚橋祐典、荒木章子、雨宮聡、大島美保、岡敏明：KCNJ11遺伝子変異による新生児糖尿病と診断し、インスリンからglibenclamide内服へ変更可能であつ

た 1 例、第 63 回北日本小児科学会、2011 年 9 月 10 日、盛岡市

なし

鈴木滋、古賀正史、雨宮聡、中尾厚、和田佳子、奥原宏治、早野聡、Sarhat Ashoor R、高橋弘典、松尾公美浩、棚橋祐典、藤枝憲二：グリコアルブミン（GA）は新生児糖尿病患者の血糖コントロール指標として有用性である、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 19-21 日、札幌市

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

分担研究報告書

小児1型糖尿病に関する遺伝素因に関する検討

研究分担者 雨宮 伸 埼玉医科大学小児科教授  
研究協力者 横田一郎 国立病院機構香川小児病院臨床研究部

研究要旨： 多施設共同研究によって『小児1型糖尿病に関する遺伝素因』の解析を進めている。膵自己抗体陰性の5歳未満発症乳幼児期発症患者34症例において *INS*, *KCNJ11* の遺伝子変異を検討し、*INS* の変異4種5例、*KCNJ11* の1種ミスセンス変異が同定された。*INS* 異常の2例および *KCNJ11* 異常の1例は生後6か月未満の所謂『新生児糖尿病』の定義に合致していたが、*INS* 異常の他の3例はこの定義より遅い発症であった。*INS* 異常は従来考えてきたよりも高頻度に存在し、同じ変異でも発症が遅い家族・同胞の存在し、インスリンが枯渇していないと思われる症例もいると考えられる。また5歳以上での発症例の追加検索で *INS* 異常を1例が新たに同定した。さらに、新生児期より空腹時高血糖として発見される可能性のある *GCK* 遺伝子変異のヘテロ変異が従来成人で報告されたものより多く学校検尿尿糖スクリーニングから発見されることを報告した。

A. 研究目的

従来1型糖尿病と分類される小児期発症患者における遺伝素因を明らかに、病態の解析とともに、診断・治療における特異性を明らかにする。この研究では特に自己免疫機転の明確でない乳・幼児期発症例について単一遺伝子変異による糖尿病の存在を明らかにする。

また、新生児期から高血糖が存在すると考えられる *GCK* 異常のヘテロ変異の日本人における同定を学校検尿尿糖スクリーニングから糖尿病と診断された症例から検討した。

B. 研究方法

小児期発症1型糖尿病に関する多施設共同研究組織『インスリン治療研究会』の研究課題として5歳未満発症患児のうち膵自己抗体が陰性であった34例のゲノムDNAを用いて *INS*, *KCNJ11* の遺伝子変異を全 coding 領域、splice junctions の塩基配列

を決定した。さらに5歳以上で発症し、1B型と分類されている32例について *INS* 遺伝子解析を行った。

香川小児病院および徳島大学小児科の共同研究において、25例中初診時非肥満であった10例の糖尿病から *GCK* 遺伝子変異を検索した。

（倫理面への配慮）

『小児1型糖尿病に関する遺伝素因』研究としてDNA検体を患児、父母、同胞について文書同意を得て採取した。研究計画は各施設の倫理委員会の承認を得た。

*GCK* 遺伝子変異の検討については患児施設から患児および両親の同意書を得た。

C. 研究結果

膵自己抗体陰性の5歳未満発症乳幼児期発症患者34症例において *INS*, *KCNJ11* の遺伝子変異を検討し、*INS* の変異4種5例、*KCNJ11* の1種ミスセンス変異が同定された。*INS* 異常の2例および *KCNJ11* 異常の1例は

生後6か月未満の所謂『新生児糖尿病』の定義に合致していたが、*INS*異常の他の3例はこの定義より遅い発症であった。*INS*異常は従来考えてきたよりも高頻度に存在し、同じ変異でも発症が遅い家族・同胞の存在し、インスリンが枯渇していないと思われる症例もいると考えられる。5歳以上で発症し、1B型と分類されている32例について*INS*遺伝子解析を行い、7歳発症女児例に変異を検出した。この変異は新生児糖尿病の原因変異として報告されている変異と同一であった。父親も1型糖尿病として加療されており、変異の連鎖が推定された。

*GCK*遺伝子変異については学校糖尿病検診で2型糖尿病と診断された25例中初診時非肥満であった10例から、 $FBS > 100\text{mg/dl}$ 、 $HbA1c$ 値 $< 7\%$ (*JDS*値)の7例を抽出し、*GCK*遺伝子変異を検討したところ、5例に5種の変異を見いだした。*GCK*遺伝子変異による糖尿病は、日本においても稀ではないことが推定された。

#### D. 考察

*INS*異常は従来考えてきたよりも高頻度に存在し、同じ変異でも発症が遅い家族・同胞が存在し、インスリンが枯渇していないと思われる症例もいると考えられる。*INS*異常は優性遺伝し、保因者の子どもの50%はインスリン依存糖尿病が新生児・乳幼児期に発症することの認識がひつようである。

*GCK*遺伝子変異のヘテロ変異の糖尿病は新生児期に高血糖が存在するすると考えられるが、今回の学校検尿糖スクリーニングから診断される糖尿病に少なからず存在することが明らかとなった。ホモ変異では重症新生児糖尿病となるので、日本人でも従来の成人での検討より多数ヘテロ変異による軽症糖尿病が存在したことは、新生児糖尿病の原因に*GCK*遺伝子変異の検討の必要性が考えられた。ただし、*GCK*遺伝子変異の

ヘテロ変異の糖尿病を新生児糖尿病と定義することには疑問が残る。

#### E. 結論

従来1型糖尿病と臨床されていた症例、特にtype 1Bにおいては、*INS*異常を含めた疾患感受性遺伝子の関与の検討が必要である。また、*GCK*異常のヘテロ変異およびホモ変異症例の存在は日本人でも少なくない可能性がある。

#### 研究協力者

プロジェクトリーダー：杉原 茂孝（東京女子医科大学東医療センター小児科）

プロジェクトサブリーダー：緒方 勤（浜松医科大学小児科）

プロジェクトサブリーダーおよび『インスリン治療研究会』代表世話人：雨宮 伸（埼玉医科大学小児科）

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara 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; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families. *Pediatr Diabetes* 13:33-44, 2012

### 3. 学会発表

Amemiya S: Genetic or Etiologic Background in Japanese Juvenile Diabetes Mellitus: Recent Topics from Multicenter Collaborative Studies. 2011 International Conference of Diabetes and Metabolism, *Korea Diabetes Association* (Nov. 12th, 2011 : Seoul, Korea)

横田一郎、森谷眞紀、緒方勤、杉原茂孝、雨宮伸、小児インスリン治療研究会：1 B型糖尿病における単一遺伝子異常による糖尿病の紛れ込みの検討、第45回 日本小児内分泌学会。平成23年10月6-8日、埼玉

森谷眞紀、緒方勤、杉原茂孝、雨宮伸、横

田一郎、小児インスリン治療研究会：5歳未満発症1 B型糖尿病における単一遺伝子異常による糖尿病の紛れ込みの検討、第54回日本糖尿病学会。平成23年5月19-21日、札幌

### 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

分担研究報告書

単一遺伝子異常による糖尿病発症に関する検討

研究分担者 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

研究要旨：新生児糖尿病を含む単一遺伝子異常による糖尿病の原因遺伝子および臨床的特徴を明らかにすることが本分担研究の目的である。新生児糖尿病患者検体を用いた解析では、SUR1 をコードする *ABCC8* 遺伝子に新規の Pro1198Leu 変異を同定し、同変異に関する *in vitro* 機能解析により上記変異を有する変異 KATP チャネルの ATP 感受性およびトルブタミド反応性はともに低下を認めた。同変異は、SUR1 のトルブタミド結合領域内に位置しており、トルブタミド結合領域にのみ結合する SU 薬であるグリクラジドとベンズアミド結合領域にも結合するグリベンクラミドの薬効を比較したところ、後者においてより強い血糖改善作用が認められ、インスリンからグリベンクラミドへ治療が変更された。MODY の解析では *GCK* 遺伝子に新規の Cys371Tyr 変異を同定。変異保有者の臨床像の解析から、同遺伝子異常による糖尿病は生涯にわたり軽症であることが示唆された。若年発症糖尿病の診療において遺伝子診断は有用であり、今後、遺伝子診断の必要性がさらに高まるものと思われる。

A. 研究目的

若年発症糖尿病は 1 型糖尿病と診断され治療を受けていることが多いが、単一遺伝子異常がその原因である場合が混在することが明らかになって来ている。単一遺伝子異常による糖尿病は、原因となる遺伝子によりその病像（重症度、臨床経過、治療に対する反応性など）が異なる。本研究では、新生児糖尿病および maturity-onset diabetes of the young (MODY) 症例の原因遺伝子ならびに病像の解析を行った。本研究は、古田浩人博士（分担研究者）らと共に実施した。

B. 研究方法

書面にてインフォームドコンセントを取得後、患者末梢血有核細胞から DNA を抽出し新生児糖尿病症例には *KCNJ11*, *ABCC8*, *PDX1*, *INS* 遺伝子に関して、MODY 症例では

*GCK*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A* 遺伝子に関して、PCR-直接シーケンス法にて解析を行った。さらに、*ABCC8* 遺伝子変異に関しては COS1 細胞に *KCNJ11* と正常もしくは変異 *ABCC8* を導入し、パッチクランプ法にて  $K_{ATP}$  チャネル活性に与える影響を評価した。

また、新生児糖尿病は診断基準も定かではなく早急なる基準策定が望まれている。本研究班は、内科および小児科の糖尿病領域専門科により構成されている。各領域の有機的協議により、本邦における新生児糖尿病診断基準案を協議した。

（倫理面への配慮）

本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C. 研究結果

【新生児糖尿病の解析結果】

生後 7 ヶ月目にケトアシドーシスを伴う高血糖で糖尿病を発症しそれ以後インスリン治療が行われていた症例において *ABCC8* 遺伝子にこれまで報告のないミスセンス変異 (Pro1198Leu 変異) を同定した。さらに、機能解析において ATP に対する感受性とトルブタミドに対する反応性はともに変異を有するチャンネルでは低下していた。SU 薬の中で、グリベンクラミドは SU 受容体蛋白のトルブタミド結合部位に加えベンズアミド結合部位にも結合し作用を発揮する。Pro1198Leu 変異は、SU 受容体蛋白のトルブタミド結合領域内に位置しており、トルブタミド結合部位にのみ結合する SU 薬であるグリクラジドとグリベンクラミドの薬効を比較したところ、グリベンクラミドにおいてより強い血糖改善作用が認められた。今回の遺伝子診断後、インスリン治療からグリベンクラミドへ治療が変更された。

#### 【MODY の解析結果】

若年発症の MODY 患者は検診システムが整備されている我が国においては小児・学校検診での検尿が初発症状であることが多い。今回、新たに 3 歳児検診時に尿糖陽性を指摘された男児の遺伝子解析を行い *GCK* 遺伝子 (*MODY2* 遺伝子) にこれまで報告のないミスセンス変異 (*Cys371Tyr* 変異) を認めた。糖尿病を有する母親、母方祖父にも同じ変異が認められた。母親は 11 歳時に学校検尿で尿糖陽性を指摘、現在 (42 歳) まで食事療法のみで血糖コントロールは良好。母方祖父は 30 歳時に職場検診で糖尿病を指摘。死亡時 (71 歳) まで食事療法のみで血糖コントロールは良好であった。一方、我々は、2002 年に *HNF1B* 遺伝子 (*MODY5* 遺伝子) 異常 (*Arg276X* 変異) による症例を報告している (*J Clin Endocrinol Metab* 87:3859, 2002) が、今回、その後の臨床経過も併せて検討した。同症例も同じく 13 歳時に学校検尿で尿糖陽性を指摘されており、当初、食事療法のみで血糖コントロールは

良好だったものの、インスリン分泌が徐々に低下し 24 歳時よりインスリン治療が必要となっている。さらに、*HNF1B* 遺伝子異常では腎機能障害を高率に合併することが知られているが、同症例の腎臓もやや小さく多発性のう胞を伴っており、24 歳の時点で  $80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  であった eGFR は、36 歳の時点で  $55\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  に低下していた。

#### D. 考察

*ABCC8* 遺伝子変異による新生児糖尿病症例において、遺伝子診断は治療法の選択においてきわめて有用であった。さらに、MODY 症例の解析では、原因となる遺伝子によってその後の臨床経過が大きく異なっており、遺伝子診断が治療方針を考える上で有用であると考えられた。

#### E. 結論

若年発症糖尿病の診療においては、1 型糖尿病のみならず遺伝子異常による糖尿病の可能性を常に念頭に置く必要があり、今後、遺伝子診断の必要性がさらに高まるものと思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsuno S, Sasaki H, Yamazaki H, Yamaoka H, Ogawa K, Nakatani M, Hamanishi T, Doi A, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T, Nanjo K :Pro 198 Leu missense polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene might be a common genetic predisposition of distal symmetric polyneuropathy and macrovascular disease in Japanese type 2 diabetic patient. *J Diabetes Invest.*, 2012 in press

## 2. 学会発表

遠藤久子、古田浩人、松野正平、土井麻子、高木伴幸、西理宏、佐々木秀行、南條輝志男、赤水尚史：学童検診での尿糖陽性が診断の契機となった MODY2 の 1 家系、**第 48 回日本糖尿病学会近畿地方会**、口演、2011 年 10 月 29 日、大阪

古田浩人、松野正平、古川安志、土井麻子、西理宏、佐々木秀行、三家登喜夫、南條輝志男、赤水尚史：2 型糖尿病疾患感受性遺伝子多型とグルカゴンによるインスリン分泌との関係、**第 54 回日本糖尿病学会総会**、

ポスター、2011 年 5 月 19-21 日、札幌

## 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

分担研究報告書

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

研究分担者 古田 浩人

研究要旨：本研究の目的は、新生児糖尿病を含む単一遺伝子異常による糖尿病の原因遺伝子および臨床的特徴を明らかにすることである。新生児糖尿病の解析では、SUR1 をコードする *ABCC8* 遺伝子に新規の Pro1198Leu 変異を同定。機能解析では ATP に対する感受性とトルブタミドに対する反応性はともに低下していた。同変異は、SUR1 のトルブタミド結合領域内に位置しており、トルブタミド結合領域にのみ結合する SU 薬であるグリクラジドとベンズアミド結合領域にも結合するグリベンクラミドの薬効を比較したところ、後者においてより強い血糖改善作用が認められ、インスリンからグリベンクラミドへ治療が変更された。MODY の解析では *GCK* 遺伝子に新規の Cys371Tyr 変異を同定。変異保有者の臨床像の解析から、同遺伝子異常による糖尿病は生涯にわたり軽症であることが示唆された。若年発症糖尿病の診療においては、遺伝子診断が治療方針を考える上で有用であると考えられる。

A. 研究目的

若年発症糖尿病は 1 型糖尿病と診断され治療を受けていることが多いが、単一遺伝子異常がその原因である場合が混在することが明らかになって来ている。単一遺伝子異常による糖尿病は、原因となる遺伝子によりその病像（重症度、臨床経過、治療に対する反応性など）が異なる。本研究では、新生児糖尿病および maturity-onset diabetes of the young (MODY) 症例の原因遺伝子ならびに病像の解析を行った。

B. 研究方法

書面にてインフォームドコンセントを取得後、患者末梢血有核細胞から DNA を抽出し新生児糖尿病症例には *KCNJ11*, *ABCC8*, *PDX1*, *INS* 遺伝子に関して、MODY 症例では *GCK*, *HNFI1A*, *HNFI1B*, *HNFI4A* 遺伝子に関して、PCR-直接シーケンス法にて解析を行った。

さらに、*ABCC8* 遺伝子変異に関しては COS1 細胞に *KCNJ11* と正常もしくは変異

*ABCC8* を導入し、パッチクランプ法にて  $K_{ATP}$  チャンネル活性に与える影響を評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C. 研究結果

【新生児糖尿病の解析結果】

生後 7 ヶ月目にケトアシドーシスを伴う高血糖で糖尿病を発症しそれ以後インスリン治療が行われていた症例において *ABCC8* 遺伝子にこれまで報告のないミスセンス変異 (Pro1198Leu 変異) を同定した。さらに、機能解析において ATP に対する感受性とトルブタミドに対する反応性はともに変異を有するチャンネルでは低下していた。SU 薬の中で、グリベンクラミドは SU 受容体蛋白のトルブタミド結合部位に加えベンズアミド結合部位にも結合し作用を発揮する。Pro1198Leu 変異は、SU 受容体蛋白のトルブ

タミド結合領域内に位置しており、トルブタミド結合部位にのみ結合する SU 薬であるグリクラジドとグリベンクラミドの薬効を比較したところ、グリベンクラミドにおいてより強い血糖改善作用が認められた。今回の遺伝子診断後、インスリン治療からグリベンクラミドへ治療が変更された。

#### 【MODY の解析結果】

若年発症の MODY 患者は検診システムが整備されている我が国においては小児・学校検診での検尿が初発症状であることが多い。今回、新たに 3 歳児検診時に尿糖陽性を指摘された男児の遺伝子解析を行い *GCK* 遺伝子 (*MODY2* 遺伝子) にこれまで報告のないミスセンス変異 (*Cys371Tyr* 変異) を認めた。糖尿病を有する母親、母方祖父にも同じ変異が認められた。母親は 11 歳時に学校検尿で尿糖陽性を指摘、現在 (42 歳) まで食事療法のみで血糖コントロールは良好。母方祖父は 30 歳時に職場検診で糖尿病を指摘。死亡時 (71 歳) まで食事療法のみで血糖コントロールは良好であった。一方、我々は、2002 年に *HNF1B* 遺伝子 (*MODY5* 遺伝子) 異常 (*Arg276X* 変異) による症例を報告している (*J Clin Endocrinol Metab* 87:3859, 2002) が、今回、その後の臨床経過も併せて検討した。同症例も同じく 13 歳時に学校検尿で尿糖陽性を指摘されており、当初、食事療法のみで血糖コントロールは良好だったものの、インスリン分泌が徐々に低下し 24 歳時よりインスリン治療が必要となっている。さらに、*HNF1B* 遺伝子異常では腎機能障害を高率に合併することが知られているが、同症例の腎臓もやや小さく多発性のう胞を伴っており、24 歳の時点で  $80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  であった eGFR は、36 歳の時点で  $55\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  に低下していた。

#### D. 考察

*ABCC8* 遺伝子変異による新生児糖尿病症

例において、遺伝子診断は治療法の選択においてきわめて有用であった。さらに、MODY 症例の解析では、原因となる遺伝子によってその後の臨床経過が大きく異なっており、遺伝子診断が治療方針を考える上で有用であると考えられた。

#### E. 結論

若年発症糖尿病の診療においては、1 型糖尿病のみならず遺伝子異常による糖尿病の可能性を常に念頭に置く必要があり、今後、遺伝子診断の必要性がさらに高まるものと思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsuno S, Sasaki H, Yamazaki H, Yamaoka H, Ogawa K, Nakatani M, Hamanishi T, Doi A, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T, Nanjo K :Pro 198 Leu missense polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene might be a common genetic predisposition of distal symmetric polyneuropathy and macrovascular disease in Japanese type 2 diabetic patient. *J Diabetes Invest.*, 2012 in press

##### 2. 学会発表

遠藤久子、古田浩人、松野正平、土井麻子、高木伴幸、西理宏、佐々木秀行、南條輝志男、赤水尚史 :学童検診での尿糖陽性が診断の契機となった MODY2 の 1 家系、第 48 回日本糖尿病学会近畿地方会、口演、2011 年 10 月 29 日、大阪

古田浩人、松野正平、古川安志、土井麻子、西理宏、佐々木秀行、三家登喜夫、南條輝志男、赤水尚史 : 2 型糖尿病疾患感受性遺

伝子多型とグルカゴンによるインスリン分泌との関係、第 54 回日本糖尿病学会総会、ポスター、2011 年 5 月 19-21 日、札幌

2. 実用新案登録  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし

3. その他  
なし

分担研究報告書

劇症 1 型糖尿病における疾患感受性遺伝子の検討

研究分担者 花房 俊昭 大阪医科大学医学部内科学 I 教授

研究要旨：新生児糖尿病において、Kir6.2、SUR1、インスリン等の遺伝子異常が明らかにされている。病態の観点からは、生涯インスリン治療を必要とされる例も少なくないことから、1 型糖尿病との異同が問題となる。私どもは本分担研究において、新生児糖尿病の遺伝子研究および糖尿病分類における位置づけの一助とするため、1 型糖尿病の中でも最重症型である劇症 1 型糖尿病において疾患感受性遺伝子の検討を行った。今年度はとくに、GAD 抗体の有無と遺伝的背景の関連について検討した。その結果、劇症 1 型糖尿病における疾患感受性遺伝子の関与が、GAD 抗体の有無により異なることを明らかにした。以上より、劇症 1 型糖尿病は 2 つのサブタイプに分けられることが示唆された。

A. 研究目的

1 型糖尿病の中でも最重症型である劇症 1 型糖尿病と関連する遺伝子を、HLA 領域の遺伝子に焦点を絞り明らかにする。とくに GAD 抗体の有無との関連について解析する。

B. 研究方法

劇症 1 型糖尿病患者 207 名（GAD 抗体陽性群 25 名、GAD 抗体陰性群 182 名）と、75g 糖負荷試験により正常耐糖能と診断された 343 名の健常対照者を対象とした。末梢血白血球から DNA を抽出し、HLA-DRB1 および DQB1 を PCR-SSP あるいは PCR-SSO 法によってタイピングを行い、 $\chi$  二乗検定を用いて比較検討した。P 値は、アリル数で修正した  $P_c$  値を用い、 $P_c < 0.05$  を統計学的有意とした。

（倫理面への配慮）

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、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（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

*DRB1-DQB1* ハプロタイプの頻度は、全劇症 1 型糖尿病患者において、*DRB1\*04:05-DQB1\*04:01* および *DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* が健常対照者に比べ有意に高頻度であり、*DRB1\*01:01-DQB1\*05:01*、*DQB1\*08:03-DQB1\*06:01* および *DRB1\*15:02-DQB1\*06:01* が有意に低頻度で

あった。GAD 抗体陰性群も同様の傾向を示した。しかし、GAD 抗体陽性群においては *DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* のみが有意に高頻度であり、GAD 抗体陰性群と比較しても有意に高頻度であった (44.0 vs 22.8%、 $P_c=0.031$ )。

有意に高頻度であった *DRB1\*04:05-DQB1\*04:01* および *DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* の遺伝学的関与の差異を明らかにするため、各々のホモとヘテロの頻度について比較した。全劇症 1 型糖尿病患者において *DRB1\*04:05-DQB1\*04:01* のホモおよびヘテロ、かつ *DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* をホモで有する頻度は、健常対照者に比べ有意に高頻度であった。GAD 抗体陰性群においても同様の傾向を示したが、GAD 抗体陽性群においては、*DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* のホモおよびヘテロが、健常対照者と比べ有意に高頻度であった。

#### D. 考察

本研究では、全国規模で調査を行い、多数例において劇症 1 型糖尿病と Class II HLA 遺伝子型の関連を明らかにし、GAD 抗体の有無によって劇症 1 型糖尿病と Class II HLA 遺伝子型の関連が異なることを示した。一般に GAD 抗体陽性の自己免疫性 1 型糖尿病においては、GAD 抗体陽性の劇症 1 型糖尿病と同様に *DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* が高頻度である。今回の結果より、Class II HLA と GAD 抗体の両者の観点から、劇症 1 型糖尿病には、1) 多数を占め、GAD 抗体陰性で、*DRB1\*04:05-DQB1\*04:01* との関係が強いサブタイプと、2) 少数の、GAD 抗体陽性で、*DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* との関係が強いサブタイプ、の少なくとも 2 つのサブタイプが存在することが示唆された。

#### E. 結論

今回の大規模研究は、劇症 1 型糖尿病に

おける Class II HLA 遺伝子型の特徴を明らかにし、劇症 1 型糖尿病の疾患感受性に対する遺伝因子の関与が、GAD 抗体の有無によって異なることを示した。Class II HLA と GAD 抗体の両者の観点から、劇症 1 型糖尿病には、2 つのサブタイプが存在す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

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)

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

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.* 3: 62-69, 2011

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.* 139(1-2):80-6, 2011

Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H,