

201128057B

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～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 稲垣暢也

平成24(2012)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～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 稲垣 暢也

平成 24 (2012) 年 4 月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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  
遺伝子変異部位による薬効変化に関する検討 -----1  
稲垣 暢也 京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科学 教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----18

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----37

## I. 総合研究報告

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

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。

本申請研究では、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進め、同定された遺伝子変異に関するin vitro機能解析を行った。未だ明確に提示されていない新生児糖尿病診断基準に関して、内科および小児科の糖尿病領域での専門家で構成された本研究班で有機的に協議・検討し、我が国における新生児糖尿病診断基準案を提示する。

### 分担研究者

長嶋 一昭	京都大学医学研究科	講師	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
佐々木 真弓	京都大学医学研究科	医員	古田 浩人	和歌山県立医科大学	講師
依藤 亨	大阪市立総合医療センター	部長	花房 俊昭	大阪医科大学	教授
小泉 昭夫	京都大学医学研究科	教授			
棚橋 祐典	旭川医科大学	助教			
雨宮 伸	埼玉医科大学	教授			

## 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。

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。現在までに、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, PNAS. 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。これら  $K_{ATP}$  チャンネル (Kir6.2 および SUR1) 遺伝子異常に起因する糖尿病は、2010 年 7 月に 11 年ぶりに改訂された本邦での「糖尿病の分類と診断指針」で、新たな糖尿病発症因子として盛り込まれた (糖尿病 2010, J Diabetes Invest. 2010, Diabetology International 2010)。日本各地および海外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きた。

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、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。平成 23 年度は、当初の計画書通り、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 機能解析を行い、我が国における新生児糖尿病診断基準案の作成を行った。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されている。

## 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

平成 21 年度採択された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する。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、実数把握を進める。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

度を算出する（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、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う（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し、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）。

#### (4) 新生児糖尿病診断基準の策定

本研究研究成果および既報の集積知見を踏まえ、内科糖尿病領域および小児糖尿病領域専門家で作成されている本研究班で討議し、本邦における新生児糖尿病診断基準を策定する（稲垣、雨宮、南條、花房、依藤、長嶋、古田、棚橋、佐々木、小泉）。

（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。1 次アンケートは全国 963 施設中 769 施設から、より詳細な 2 次・3 次アンケートは送付 43 施設中 40 施設から返答得た。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、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（発達遅延、てんかん、新生児糖尿病の合併症例）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 遺伝子変異 (C42R, H46R, R50P, V59M, V64M, W68R, R201H, R201G, R201C, E229K, D323G 等)、SUR1 遺伝子変異 (P45L, R1380C 等)、インスリン遺伝子変異 (G32S 等) を同定した。現時点で遺伝子変異が同定できた 30 症例中、Kir6.2 遺伝子異常 (rare variant のみ) が 15 症例 (50%)、SUR1 遺伝子 2 症例 (6.7%)、インス

リン遺伝子1症例(3.3%)、Kir6.2遺伝子異常が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遺伝子の可能性を報告した。

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臨床意義深い知見であると考えられる。

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種類の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った。新生児糖尿病以外の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症例が存在し得ることが示唆された。

研究最終年度(平成23年度)、新生児糖尿病診断基準案を作成した。研究代表者稲垣、研究分担者長嶋、佐々木、南條、古田、花房は内科糖尿病領域の専門科、研究分担者依藤、棚橋、雨宮は小児科糖尿病領域の専門科、研究分担者小泉は遺伝学の専門家である。以下、新生児糖尿病診断基準案を記す(表1)。

#### D. 考察

我が国における新生児糖尿病の疫学的調査ならびに発症原因遺伝子頻度の解析については今後の調査継続により更なる精度向上が期待できる。新生児糖尿病の診断基準に関しては、臨床現場へのフィードバック、実地検証後の臨床現場からの再フィードバックを繰り返し、改訂を重ねることが必須であると考えられる。

(表1)

<p><b>【臨床診断案】</b></p> <p>新生児糖尿病の診断は、発症時期、持続的高血糖、新生児(乳児)特有の糖尿病の症状の有無に基づく。</p> <p>(1) 生後6か月未満に発症<sup>*</sup></p> <p>(ただし、インスリン遺伝子異常の場合は6ヶ月以上の場合もある)</p> <p>(2) 随時血糖値200mg/dl以上の持続を確認<sup>**</sup></p> <p>(ただし低体重出生に伴う高血糖および輸液時等の特殊な状態は除く)</p> <p>(3) 新生児(乳児)特有の糖尿病の症状を認める<sup>***</sup></p> <p>(1)に加えて(2)又は(3)を確認できれば新生児糖尿病と診断</p> <p><sup>*</sup> インスリン注射の初日を発症日とする</p> <p><sup>**</sup> 日を変えて2回以上の高血糖の確認が原則だが、急速に病状が悪化する(ケトアシドーシス等) ことがあり注意を要する。</p> <p><sup>***</sup> 新生児(乳児)特有の糖尿病の症状：通常の輸液、通常の栄養法で血糖値が高く、臨床的にインスリンを使用しないと哺乳力障害を呈する、脱水を引き起こす、適切な体重増加などが認められない状態</p> <p>臨床診断に際しては、糖尿病の有無のみならず発症原因、代謝異常の程度、随伴奇形および合併症などについても把握するように努める。</p>	
---	--

## 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)であることが判明した。本邦における新生児糖尿病発症原因遺伝子としては、海外(白人)での結果同様、 $K_{ATP}$ チャネルを構成する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。新生児糖尿病の発症原因となる $K_{ATP}$ チャネル遺伝子異常は、新生児糖尿病のみならず他の血糖調節異常を呈する疾患(症候群)・病態に関与し得ることが示唆された。内科および小児科の糖尿病

領域専門科により我が国における新生児糖尿病診断基準案を策定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

稲垣 暢也 (研究代表者)

Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, Pernelle J, Feldmann D, Jonald L, Durand-Schneider AM, Coulomb A, Maurice M, Nogue LM, Inagaki N, Amselem S, Dubus JC, Rigourd V, Brémont F, Marguet C, Brouard J, de Blic J, Clement A, Epaud R, Guillot L. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutation associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. *Hum. Mol. Genet.*, in press.

Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Takahara S, Seino Y, Inagaki N. Analysis of factors influencing postprandial C peptide levels in Japanese patients with type 2 diabetes: Comparison with C peptide levels after

- glucagon load. *J. Diabetes Invest.*, in press.
- Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, Yamada C, Hamasaki A, Shide K, Kawamura T, Inagaki N. Impact of endogenous and exogenous insulin on basal energy expenditure in patients with type 2 diabetes under standard treatment. *Am. J. Clin. Nutr.*, 94: 1513-1518, 2011
- Harada N, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Joo E, Fujita K, Inagaki N. Plasma GIP and GLP-1 levels are associated with distinct factors after glucose loading in Japanese subjects. *J. Diabetes Invest.* 2: 193-199, 2011.
- Yamane S, Hamamoto Y, Harashima S, Harada N, Hamasaki A, Toyoda K, Fujita K, Joo E, Inagaki N. GLP-1 receptor agonist attenuates ER stress-mediated  $\beta$ -cell damage in Akita mice. *J. Diabetes Invest.* 2: 104-110, 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. *Transpl. Int.* 24: 839-844, 2011
- Takeda Y, Amano A, Noma A, Nakamura Y, Fujimoto S, Inagaki N. Systems analysis of GLP-1 receptor signaling in pancreatic  $\beta$ -cells. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* 301: C792-803, 2011.
- Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 60: 2397-2406, 2011.
- Cha C-Y, Nakamura Y, Himeno Y, Wang J, Fujimoto S, Inagaki N, Earm YE, Noma A. Ionic mechanisms and  $Ca^{2+}$  dynamics underlying the glucose response of pancreatic  $\beta$ -cells: A simulation study. *J. Gen. Physiol.* 138: 21-37, 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. *J. Diabetes Invest.* 2: 297-303, 2011.
- 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.* 435: 421-430, 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):453-460, 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. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404:115-120, 2011
- 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* 60:218-226, 2011
- Yoshihara E, Fujimoto S, Inagaki N, Ogawa K, Masaki S, Yodoi J, Masutani H. Disruption of TBP-2/Txnip ameliorates insulin sensitivity and secretion without affecting obesity. *Nat. Commun.* 127 doi: 10.1038/ncomms 1127, 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. *Islets.* 2:247-51, 2010
- 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
- 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.
- 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. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 26; 393: 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. *Pharmacogenet. Genomics.* 20:135-138, 2010

Park S-K, Amos L, Rao A, Quasney MW, Matsumura Y, Inagaki N, Dahmer MK. A novel ABCA3 mutation in a premature infant with chronic respiratory insufficiency. *Physiol. Genomics* 40: 94-99, 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. *J. Endocrinol.* 204:37-46, 2010

長嶋 一昭 (研究分担者)

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

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.* 2(4):297-303, 2011

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

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

長嶋一昭、稲垣暢也。新生児糖尿病の病態・診断・治療。最新臨床糖尿病学, 日本臨床, 2012. in press

長嶋一昭、稲垣暢也。2型糖尿病診断法: 概論。最新臨床糖尿病学, 日本臨床, 2012. in press

長嶋一昭、稲垣暢也。新生児糖尿病。International Review of Diabetes. メディカルレビュー社. 2012 in press.

長嶋一昭、稲垣暢也。SU薬と速効型インスリン分泌促進薬。糖尿病イラストレイテッド. 羊土社, 2012. in press

長嶋一昭、稲垣暢也。糖尿病とイオンチャンネル。細胞, ニューサイエンス社, 43(11), 420-423, 2011

長嶋一昭、稲垣暢也。新生児糖尿病。月刊糖尿病. 医学出版, 3(4),58-64, 2011

長嶋一昭、稲垣暢也。糖尿病の新しい診断基準。その他の特定の機序、疾患による糖尿病。内分泌・糖尿病・代謝内科, 科学評論社, 31 (1): 44~52, 2011

長嶋一昭、稲垣暢也。DPP-4阻害薬の現状と展望。臨床栄養, 医歯薬出版 117(7):753-757, 2010

長嶋一昭、稲垣暢也。新たに取り上げられた遺伝子異常による糖尿病。月刊糖尿病. 2(12) : 68-73, 2010

長嶋一昭、稲垣暢也。インスリン分泌における $K_{ATP}$ チャンネルの役割。糖尿病ナビゲーター (第2版), メディカルレビュー社. 46-47, 2010.

長嶋一昭、稲垣暢也。グリニド薬とその併用は「新しい経口糖尿病薬療法, 糖尿病レクチャー, 1(1),137-142, 2010

長嶋一昭、稲垣暢也。スルホニル尿素薬。治療学, ライフサイエンス出版,44(1), 26-29, 2010

佐々木 真弓 (研究分担者)

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.* 435(2):421-30,

2011

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):453-60, 2011

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):218-26, 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. *Horm Metab Res.* 42(5):311-7, 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. *J. Endocrinol.* 204:37-46, 2010

依藤 亨 (研究分担者)

Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, Tamagawa N, Shiozaki M, Aizu K, Jinno K, Maruo Y, Nagasaka H, Tajima T, Kobayashi K, Urakami T. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2011 in press.

Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, Sugimine A, Doi H, Nomura A, Masue M, Nishibori H, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Nagasaka H. Molecular and Clinical Analysis of Japanese Patients with Persistent Congenital Hyperinsulinism: Predominance of Paternally Inherited Monoallelic Mutations in the KATP Channel Genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 in press.

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.* 2011, in press.

Nagasaka H, Yorifuji T, Takatani T, Okano Y, Tsukahara H, Yanai H, Hirano KI, Hui SP, Hirayama S, Ito T, Chiba H, Miida T. CD36 deficiency predisposing young children to fasting hypoglycemia. *Metabolism* 60:881-7, 2011

Hori T, Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Yorifuji T, Yonekawa Y, Nguyen JH, Uemoto S. Living-donor Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *World J Surg.* 35(2):393-402, 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

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.* 25:776-85, 2011

Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. Diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 75:342-6, 2011

Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, Wada M, Yoshino M, Ohtake A, Yorifuji T, Hirayama S, Miida T, Fujimoto H, Mochizuki H, Hattori T, Okano Y. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab.* 29:737-43, 2011

Yorifuji T, Hosokawa Y, Fujimaru R, Kawakita R, Doi H, Matsumoto T, Nishibori H, Masue M. Lasting F-DOPA PET Uptake after Clinical Remission of the Focal Form of Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 76:286-290, 2011

- Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T. Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Hepatology Research* 40; 295-303, 2010.
- Ueda M, Kanematsu A, Nishiyama H, Yoshimura K, Watanabe K, Yorifuji T, Mikami Y, Kamoto T, Ogawa O. Testicular thecoma in an 11-year-old boy with nevoid basal-cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *J Pediatr Surg.* 45:E1-3, 2010.
- Kita F, Shibata Y, Yorifuji T, Nakahata T, Kawakami J, Kawakami K. Prescription trends for treatment of paediatric gastroenteritis at a Japanese hospital between 1997 and 2007. *J Clin Pharm Ther.* ;35:87-92,2010
- Goto H, Kanematsu A, Yoshimura K, Miyazaki Y, Koyama T, Yorifuji T, Nishiyama H, Ogawa O. Preoperative diagnosis of congenital segmental giant megaureter presenting as a fetal abdominal mass. *J Pediatr Surg.* 45: 269-71, 2010
- Miwa I, Taguchi T, Asano H, Murata T, Yorifuji T, Nagasaka H, Takatani T. Low level of fasting plasma mannose in a child with glycogen storage disease type 0 (liver glycogen synthase deficiency). *Clin Chim Acta.* 411: 998-9, 2010
- Nagasaka H, Yorifuji T, Kobayashi K, Takikawa H, Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Miida T, Tsukahara H, Takatani T, Hayashi H. Favorable effect of 4-phenylacetate on liver functions attributable to enhanced bile salt export pump expression in ornithine transcarbamylase-deficient children. *Mol Genet Metab.* 100:123-8, 2010
- Nagasaka H, Okano Y, Aizawa M, Miida T, Yorifuji T, Tajima G, Sakura N, Takatani T, Sanayama Y, Sugamoto K, Mayumi M, Kobayashi K, Hirano K, Takayanagi M, Tsukahara H. Altered metabolisms of mediators controlling vascular function and enhanced oxidative stress in asymptomatic children with congenital portosystemic venous shunt. *Metabolism* 59:107-13, 2010
- Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K. A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118:405-9, 2010
- 川北理恵、杉峰啓憲、長井静世、河井昌彦、楠田 聡、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症の実態調査 *日本小児科学会誌* 115:563-569, 2011
- 松原康策、和田珠希、依藤 亨、増江道哉、西堀弘記、磯目賢一、由良和夫、仁紙宏之、深谷 隆 3年間のオクトレオチド持続皮下注射により膵手術を回避できた先天性高インスリン血症 *日本小児科学会雑誌* 115; 1445-1450, 2011
- 依藤 亨 高インスリン性低血糖症 特集 最近話題の遺伝子異常による内分泌および類縁疾患 *ホルモンと臨床*, 58; 71-75, 2011
- 依藤 亨 遺伝性インスリン分泌異常症の診療最前線～personalized medicineのモデルとして *日本小児科学会雑誌*, 115; 1727-1735, 2011
- 依藤 亨 新生児糖尿病 別冊プラクティス *糖尿病とヒトゲノム*. 132-133安田和基編. 医歯薬出版, 2011
- 依藤 亨 その他の糖尿病 日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会編 *小児・思春期糖尿病管理の手引き*, 南江堂, 28-331, 2011
- 依藤 亨 MODYを見逃さない 荒木栄一、谷澤幸生編 *ヴィジュアル糖尿病のすべて スマートな糖尿病診断と治療の進め方* 中山書店, 77-79, 2011
- 吉田 彩子, 浦上 達彦, 鈴木 潤一, 齋藤 宏, 和田 美夏, 高橋 昌里, 麦島 秀雄, 依藤 亨 学校検尿による糖尿病検診で発見され遺伝子解析によりMODY 2と診断された母児例. *糖尿病* 53:423-427, 2010
- 依藤 亨. 新生児低血糖・新生児糖尿病 *小児内分泌学*, 135-6 日本小児内分泌学会編 診断と治療社, 2010
- 依藤 亨. 乳児持続性高インスリン性低血糖症 *小児内分泌学*, 487-490 日本小児内分泌学会編 診断と治療社, 2010
- 依藤 亨. 小児の糖尿病 *今日の治療指針* 52, 589-591 医学書院 2010
- 依藤 亨. 先天性高インスリン血症 *小児科臨床ピクシス* 23見逃さない先天代謝異常, 241-243、高柳正樹編 中山書店 2010

依藤 亨 【小児疾患診療のための病態生理】  
代謝栄養性疾患 MODY *小児内科* 41巻増刊;  
517-521, 2009

依藤 亨. 高インスリン血性低血糖症 *小児科診療*,  
73巻増刊 特集 小児の治療指針; 570-572, 2010

依藤 亨. 【小児のメタボリックシンドロームで認められる病態】  
糖尿病 *小児科診療*, 73; 246-250, 2010

依藤 亨. 低血糖症の原因遺伝子 *医学のあゆみ* 232 ; 1214-1215, 2010

小泉 昭夫 (研究分担者)

Koizumi A. A Commentary on Identification of an autosomal dominant locus for intracranial aneurysm through a model-based family collection in a geographically limited area. *J Hum Genet*, 2011 in press.

Senevirathna STMLD, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, Hitomi T, Komiya T, Muso E, Koizumi A, Chronic Kidney Disease of Uncertain Aetiology Consortium. Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain aetiology: a cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka: A cohort study. *Environ. Health Prev. Med.* 2011 in press.

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, Kricshek B, Zou L, Kim J, 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*. published online 20 Jul, 2011;6(7): e22542,

Nanayakkara S, Senevirathna STMLD, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, Watanabe T, Abeysekera T, Aturaliya TNV, Koizumi A, Chronic Kidney Disease of Uncertain Aetiology Consortium. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain aetiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross sectional study. *Environ. Health Prev. Med.* 2011.in press.

Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Liu W, Okuda H, Koizumi A. Expansion of Intronic GGCCTG

Hexanucleotide Repeat in NOP56 Causes a Type of Spinocerebellar Ataxia (SCA36) Accompanied by Motor Neuron Involvement. *Am J Hum Genet.* 89(1): 121-130, 2011

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. Metabol.* 102(4):453-460, 2011

Koizumi A. A Commentary on genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet.* 55: 635-636, 2010

Takahashi I, Yamada Y, Kadowaki H, Horikoshi M, Kadowaki T, Narita T, Tsuchida S, Noguchi A, Koizumi A, Takahashi T. Phenotypic variety of insulin resistance in a family with a novel mutation of the insulin receptor gene. *Endocr J.* 57(6):509-516, 2010

Mohamed El Moghazy W, Ogura Y, Minata M, Harada K, Koizumi A, Uemoto S. Pediatric living-donor liver transplantation for acute liver failure: analysis of 57 cases. *Transpl Int.* 23(8):823-830, 2010

Hashikata H, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Yamada S, Nanayakkara S, Matsuura N, Hitomi T, Takagi Y, Hashimoto N, Miyamoto S, Koizumi A. Confirmation of an association of SNP rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. *Stroke.* 41(6):1138-1144, 2010

Liu W, Hashikata H, Inoue K, Matsuura N, Mineharu Y, Kobayashi H, Kikuta K, Takagi Y, Hitomi T, Kricshek B, Zou L, Fang F, Herzig R, Kim J, Kang H, Oh C, Tregouet D, Hashimoto N, Koizumi A. A rare Asian founder polymorphism in Raptor may explain the high prevalence of moyamoya disease in East Asian and low prevalence in Caucasian. *Environ. Health Prev Med.* 15(2):94-104, 2010

Elmoghazy WE, Ogura Y, Harada K, Koizumi A, Uemoto S. Can children catch-up growth after living-donor liver transplantation? *Liver Transpl.* 16(4):453-460, 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. *J Biol Chem.* 285(9):6693-6705, 2010

Minata M, Harada K, Kärrman A, Hitomi T, Hirose M, Murata M, Gonzalez F, Koizumi A. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in hepatobiliary injury induced by ammonium perfluorooctanoate in mouse liver. *Ind Health.* 48:96-107, 2010

棚橋 祐典 (研究分担者)

Suzuki S, Koga M, Amamiya S, Nakao A, Wada K, Okuhara K, Hayano S, Sarhat AR, Takahashi H, Matsuo K, Tanahashi Y, Fujieda K. Glycated albumin but not HbA(1c) reflects glycaemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. *Diabetologia.* 54(9):2247-53, 2011

Suzuki S, Fujisawa D, Hashimoto K, Asano T, Maimaiti M, Matsuo K, Tanahashi Y, Mukai T, Fujieda K. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia. *Clin. Genet.* 78:580-584, 2010.

雨宮 伸 (研究分担者)

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; The 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.* 2011 in press.

Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druetl C, Marcovecchio ML, Chiarelli F, on behalf of ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group (Amemiya S as a delegate of JSPE). Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective and Future Directions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95: 5189-5198, 2010

Nakamura N, Sasaki N, Kida K, Matsuura N, the Study Group of Health Science Research

(Amemiya S as a co-author). Health-related and diabetes-related quality of life in Japanese children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr. Int.* 52:224-229, 2010

Yagasaki H, Kobayashi K, Saitou T, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Cho H, Ohyama K, Amemiya S, Nakazawa S. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: Differences in the dawn phenomenon between insulin regimens. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 118:195-199, 2010

南條 輝志男 (研究分担者)

Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, Nakazato M, Nanjo K, Senba E, Morikawa Y. Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons. *J Biol Chem* 285:37884-37894, 2010

Wang Y, Nishi M, Doi A, Shono T, Furukawa Y, Shimada T, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK-UCP2 pathway in beta cells. *FEBS Lett* 584:1503-1508, 2010

Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Ohta T, Furuta H, Nishi M, Nanjo K. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 33:150-155, 2010

古田 浩人 (研究分担者)

Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, Nakazato M, Nanjo K, Senba E, Morikawa Y. Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons. *J Biol Chem* 285:37884-37894, 2010

Wang Y, Nishi M, Doi A, Shono T, Furukawa Y, Shimada T, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK-UCP2 pathway in beta cells. *FEBS Lett* 584:1503-1508, 2010

Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Ohta T, Furuta H, Nishi M, Nanjo K. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 33:150-155, 2010

花房 俊昭 (研究分担者)

Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes--an important subtype in East Asia.

*Diabetes Metab Res Rev.* 27(8):959-964, 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):80-86, 2011

Sano H, Terasaki J, Mishiba Y, Imagawa A, Hanafusa T. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses pancreatic  $\beta$ -cell destruction induced by encephalomyocarditis virus. *Biochem Biophys Res Commun.* 21;404(3):756-761, 2011

Nagai K, Takeuchi T, Kotani T, Hata K, Yoshida S, Isoda K, Fujiki Y, Shiba H, Makino S, Hanafusa T. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine microemulsion in interstitial pneumonia with dermatomyositis. *Mod. Rheumatol.* 21(1):32-36, 2011

Okabe T, Hoshiga M, Negoro N, Nakakoji T, Arishiro K, Ishihara T, Ueno H, Hanafusa T. Rabbit plaque models closely resembling lesions in human coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 147(2):271-277, 2011

Uno S, Imagawa A, Saisho K, Okita K, Iwashashi H, Hanafusa T, Shimomura I. Expression of chemokines, CXCL10 and CXCR3 in the inflamed islets of patients with recent-onset autoimmune type 1 diabetes. *Endocr J.* 57(11):991-996, 2010

Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Sugawara J, Hanafusa T, Takahashi T. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 10:45, 2010

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.* 1:283-285, 2010

Hoshiga M, Arishiro K, Nakakoji T, Miyazaki N, Negoro N, Okabe T, Kohbayashi E, Ishihara T, Hanafusa T. Switching to aggressive statin improves vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *J. Atheroscler Thromb.* 17:705-711, 2010

Shibasaki S, Imagawa A, Tauriainen S, Iino M, Oikarinen M, Abiru H, Tamaki K, Seino H, Nishi K, Takase I, Okada Y, Uno S, Murase-Mishiba Y, Terasaki J, Makino H,

Shimomura I, Hyöty H, Hanafusa T. Expression of toll-like receptors in the pancreas of recent-onset fulminant type 1 diabetes. *Endocr. J.* (2010) 57:211-219.

Arishiro K, Hoshiga M, Ishihara T, Kondo K, Hanafusa T. Connexin 43 expression is associated with vascular activation in human radial artery. *Int. J. Cardiol.* 145:270-272, 2011

## 2. 学会発表

長嶋 一昭 (研究分担者)

Nagashima K, Tohru Yorifuji T, Sasaki M, Tanaka D, Inagaki N. Functional analysis of KCNJ11 mutation in neonatal diabetes. *3th Asian Association for the Study of Diabetes (AASD)*. 口演. 2011.7.22-24, 北京, 中国

Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Koizumi A, Inagaki N. Pedigree analysis of a highly aggregated Japanese families with diabetes mellitus. Audio Poster Tour, *American Diabetes Association, 71st Scientific Sessions*, 2011.6.24-28, San Diego, USA

長嶋一昭、依藤 亨、佐々木真弓、田中大祐、船越生吾、菱澤方洋、穂友絹美代、稲垣暢也。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。第54回日本糖尿病学会総会。口演、2011.5.19-21、札幌

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。日本人糖尿病多発家系を用いた全ゲノム連鎖解析と疾患感受性遺伝子の同定。第54回日本糖尿病学会総会。口演、2011.5.19-21、札幌

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

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

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**. 2010.10.17-20, Busan, Kores

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**. 2010.10.17-20, Busan, Kores

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** 2010.5.28, Okayama, Japan

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

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

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

田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、山田千積、船越生吾、穠友絹美代、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

佐々木 真弓 (研究分担者)

Nagashima K, Tohru Yorifuji T, Sasaki M, Tanaka D, Inagaki N. Functional analysis of KCNJ11 mutation in neonatal diabetes. **3th Asian Association for the Study of Diabetes (AASD)**. 口演. 2011.7.22-24, 北京 (中国)

Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Koizumi A, Inagaki N. Pedigree analysis of a highly aggregated Japanese families with diabetes mellitus. Audio Poster Tour, **American Diabetes Association, 71st Scientific Sessions**, 2011.6.24-28, San Diego, USA

長嶋一昭、依藤 亨、佐々木真弓、田中大祐、船越生吾、菱澤方洋、穠友絹美代、稲垣暢也。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。第54回日本糖尿病学会総会、口演、2011.5.19-21, 札幌

田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、山田千積、船越生吾、穠友絹美代、菱澤方洋、小泉昭夫、稲垣暢也。日本人糖尿病多発家系を用いた全ゲノム連鎖解析と疾患感受性遺伝子の同定。第54回日本糖尿病学会総会。口演、2011.5.19-21, 札幌

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

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ラット膝島において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、穠友絹美代、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、向英理、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、向英理、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

依藤 亨 (研究分担者)

依藤 亨。小児期発症遺伝性糖尿病の分子基盤と臨床への応用 第128回内分泌セミナー (特別講演)。2010年9月4日、東京

依藤 亨。小児糖尿病の遺伝要因と臨床の関連。第9回東海小児糖尿病内分泌研究会 (特別講演)。2010年7月31日、名古屋

依藤 亨。優性遺伝性糖尿病の分子基盤と臨床への応用。第43回発育異常研究会 (特別講演)。2010年6月26日、大阪

小泉 昭夫 (研究分担者)

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

棚橋 祐典 (研究分担者)

Suzuki S, Maimaiti M, Matsuo K, Tanahashi Y, Mukai T, Fujieda K. Clinical

implications of a molecular genetic classification for neonatal diabetes mellitus. *International Symposium on Pediatric Endocrinology Official ICE Satellite Symposium*, 2010.3.31-4.1, Tokyo, Japan

鈴木滋、向井徳男、松尾公美浩、棚橋祐典、藤枝憲二：KCNJ11 遺伝子変異による新生児糖尿病に対する4年間のスルホニルウレア治療経過とインスリン分泌評価、第44回日本小児内分泌学会学術集会、2010年10月7-9日、大阪市

雨宮 伸 (研究分担者)

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：1B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1B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

南條 輝志男 (研究分担者)

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。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, 2011年5月19-21、札幌

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*. 2010.10.17-20, Busan, Korea

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回日本糖尿病学会総会, 2010年5月27日、岡山

古田 浩人 (研究分担者)

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. 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, 2011年5月19-21、札幌

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, Korea

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回日本糖尿病学会総会, 2010年5月27日、岡山

花房俊昭 (研究分担者)

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*, 2011.7.22-24. Beijing, China,

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年5月19-21日, 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年5月19-21日, 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年10月29日, 大阪

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

稲垣暢也, 佐治英郎, 豊田健太郎, 木村寛之, 平尾 佳, 永川健児. 「膵島イメージング用分子プローブ前駆体及びその使用」 (特許番号第4642920号) (出願番号

PCT/JP2009/056628、出願年月日 2009年3月31日、登録日 2011年12月10日)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

【政策提言】

平成 20 年度～22 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「難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究」、平成 20 年～21 年度 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインの策定に関する研究」ならびに平成 22 年～24 年度 厚

生労働科学研究費補助金 糖尿病戦略等研究事業「糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証-ガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から」の研究分担者として政策提言に関与している。さらに、糖尿病学会高血圧学会合同委員会の委員として糖尿病患者における高血圧治療のガイドライン作成、日本糖尿病学会の糖尿病診断基準に関する調査検討委員会委員として新しい糖尿病診断基準の策定、ならびに日本糖尿病学会のインクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会委員としてインクレチン関連薬の適正使用に関して提言を行った。