

201128257A

**厚生労働科学研究費
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)**

MODY1-6 の病態調査と鑑別的診断基準の策定

平成 23 年度 総括研究報告書

主任研究者 武田 純

平成 24 年 (2012) 5 月

【目次】

1	総括研究報告	2
---	--------	---

「MODY1-6 の病態調査と識別的診断基準の策定」
岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学

武田 純 (代表)
堀川幸男
山縣和也
今川彰久

2	研究成果の刊行に関する一覧表	16
---	----------------	----

3	研究成果の刊行物	20
---	----------	----

【 1 】 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

MODY1-6 の病態調査と識別的診断基準の策定

主任研究者 武田 純

岐阜大学大学院医学系研究科

分子構造学講座 内分泌代謝病態学分野 教授

研究要旨：

日本人 MODY1-6 の実態調査を行うために、初年度に1次アンケートを全国の糖尿病内科と小児内分泌の専門医 5,524 人に送付した。提示基準に基づいて、若年発症の候補症例ありと回答した 1,843 人（609 施設）のうち、当該年度は、症例が非肥満と回答した 303 施設を対象として、今年度に詳細な臨床情報に関する2次アンケート調査を実施した。現時点で、110 施設から 243 症例について2次調査票が返送されている。

MODY1-6 遺伝子検査の依頼により、107症例のうち、47症例について家族サンプルを含め77検体のゲノムDNA が送付されたので、MODY1-6遺伝子のDNA構造解析による変異スクリーニングとアレル欠失の有無の解析を行った。本成績と既に確定診断されているアンケート結果と併せて、MODY確定診断例を集計した結果、MODY1 4家系4人、MODY2 14家系24人、MODY3 20家系22人、MODY4 0人、MODY5 2家系2人、MODY6 0人であった。BMI 25未満は、MODY1 (100%)、MODY2 (92%)、MODY3 (91%)、MODY5 (100%)であり、95%が非肥満であった。15歳以下の診断は、MODY1 (92%)、MODY2 (68%)、MODY3 (73%)、MODY5 (100%)であり、全体では80%の頻度であった。3世代罹患と非肥満の条件に基づいた従来の推定頻度とは大きく異なる結果が判明した。

2次アンケートによる臨床調査では、発症年齢、性別、肥満の有無、重症度、随伴症状の有無、生化学検査等が各々のMODYによって非常に多様であり、総MODYではなく、個々の亜型に基づいた基準の策定の方が現実的であると示唆された。

研究分担者：

堀川幸男	岐阜大学医学部附属病院	医療連携センター	准教授
山縣和也	熊本大学大学院医学研究科	生体機能病態学	教授
今川彰久	大阪大学大学院医学研究科	内分泌代謝内科	講師

A. 研究目的

インスリン分泌不全を若年発症することに加え、多臓器に亘る多彩な病態を呈する稀な常染色体優性遺伝の単一遺伝子病がある (MODY; maturity-onset diabetes of the young)。多くの亜型の存在が知られ、各々の MODY 固有の重篤な病態 (生殖器異常、腎機能低下、発癌、心血管イベント、精神遅滞、脂質異常など) のために、若年発症であるが故に生涯を通しての生活質の低下は甚だしい。

現在までに MODY1-6 の原因遺伝子が同定されており、申請者らは 4 種類を世界に先駆けて発見した (MODY1 (HNF-4 α 異常): Nature 1996, MODY2 (グルコキナーゼ GCK 異常): Nature 1992, MODY3 (HNF-1 α 異常): Nature 1996, MODY5 (HNF-1 β 異常): Nature Genet. 1998)。他の 2 MODY は IPF-1 遺伝子 (MODY4) と Beta2/NeuroD 遺伝子 (MODY6) の異常に起因するが日本での報告はない。先駆的立場から、我々は全国から DNA 診断依頼を受けており、同定した遺伝子変異は世界最多を誇る。しかし、日本人における各病型の頻度は 0.1-5 万人と幅広く推定されて非常に多様であり、前述の通り MODY4 と MODY6 に至っては本邦での報告例は未だない。従って、概数や家系内浸透率すら不明である。このように MODY 判定が困難な理由として、1) 核家族と少子化で遺伝様式が不明な場合が多い、2) 2型糖尿病が低年齢化して識別が困難になっている、3) de novo 変異が存在する可能性がある、4) 修飾因子のために表現型が多様、5) コピー数多型 (CNV) が日本人で検討されてこなかった、6) DNA シーケンス法が唯

一の診断法、7) 検査費用が高額であり検査施設に限られるので全 MODY 遺伝子が検査されていない、等が挙げられる。

本研究では MODY1-6 について全国実態調査を行い、臨床所見の解析から病型の特徴的症候と識別基準を明確にすると共に、煩雑で高額な DNA シーケンス法の適応基準を設定する。

更に、新しく提供された未知 MODY 家系について SNP 連鎖解析を実施し、前年度までにゲノム上に日本人のメジャー MODY の責任遺伝子座をマップすることに成功したので、当該年度は関心領域の全ゲノムシーケンスを実施した。平行して、前年度に全国の関連する医療施設 (内科、小児科) に対して若年糖尿病に関する一次アンケート調査 (次ページに記載) を実施したので、その応答に基づいて二次調査 (末尾の 14 ページに添付) を実施した。更に、未診断例についての MODY スクリーニング検査を公募し、提供された DNA 検体について MODY1-6 遺伝子の構造解析を行った。

識別的診断を行うには、特徴的な病態を理解することが重要である。しかし、疾病が稀であることから臨床所見から情報抽出することは困難である。そこで、転写標的の分子の生理作用から逆行的に推定する事が効率的であるので、発現組織が亜型ごとに異なるので、組織に起因した特異的な病態を想定し、それに特化したアプローチを試みた。全ての MODY 病型においてもインスリン分泌不全が基本病態であるが、程度や特徴的な病態については明らかでない。特徴的な差異を理解するために、コード転写因子の標的遺

伝子についての検索を前年度から試みている。

当該年度は HNF-1 α (MODY3) の標的分子について検討した。

B. 研究方法

以下の MODY 判定の問題点の解決を研究全体（3年間）の到達目標とする。

1) 疾患頻度：若年糖尿病における MODY の頻度は？ 各 MODY 病型の頻度は？ 新規の MODY は存在するか？

2) 遺伝様式：家系内での浸透率は？ 孤発例での de novo 変異の頻度は？ CNV 多型は？

3) 肥満の有無：MODY における、肥満と非肥満のカットオフ基準は？

4) 膵 β 細胞機能：インスリン分泌不全の程度は？ 抵抗性の関与は？

5) 随伴する病態：MODY 亜型に特徴的な臨床所見は？ 有効治療はあるのか？ 発癌との関連と頻度は？

【H22-24 年度を通した基本計画】

<MODY 変異の再スクリーニング>

1) MODY1-6 遺伝子のスクリーニング

今までは限られた検査費用の関係で、他施設からの検査依頼で要望された遺伝子エクソンのみを変異スクリーニングしてきた。従って、病態が類似した他の MODY 変異を見逃した可能性があるため、全遺伝子領域の再スクリーニングを行った。さらに、両親に糖尿病認めない家系では、de novo 変異の可能性も想定して発端者の解析を行ってきた。

2) アリルコピー数多型 (CNV) の検討

通常のエクソンシーケンスで原因となる

変異が見出されない場合がしばしばある。最近、アリルの広領域欠落による多型 (CNV) が存在することが報告された。日本人 MODY における CNV の可能性について検討するために、当該年度は特に多いと指摘される MODY5 に焦点を絞った。

3) 頻度に関する全国アンケート調査 調査基準と設問 (一次調査)

1) 25 歳以下の発症で 3 世代以上の糖尿病家族歴、2) 家族歴不明で 15 歳以下の糖尿病発症、3) 抗 GAD 抗体、IA-2 抗体などの自己抗体が陰性

問 1：上記の MODY を疑う基準を満たす患者を診療したことがあるか？

問 2：15 歳以下の糖尿病発症で、肥満例を診療したことがあるか？

609 の回答の中で、MODY 症例を保有する 303 診療施設を対象に、MODY 亜型の病態について二次調査 (14 ページ) を実施した。未診断に関しては確定のために DNA 検体の提供を依頼した。

4) MODY 転写標的の特定と生理作用の解析による特徴的臨床像の推定

当該年度は、膵 β 細胞特異的な HNF-1 α ノックアウトマウス膵島とコントロールマウス膵島から mRNA を抽出し、マイクロアレイを用いた発現変化遺伝子の網羅的解析を行った。

<MODY 臨床像の解析と DNA 診断推奨基準の策定>

MODY1-6 は類似した臨床像を呈するが、原因遺伝子の発現組織の違いに応じた特徴がある。性別、肥満の有無、治療、合併症、検査所見、随伴症状などを調査する。一次調査で MODY を経験したと回答した

303施設を対象として二次調査した。

MODY 変異の再スクリーニングで集積された臨床情報、アンケート調査結果に加えて、学会発表・文献検索や日本糖尿病学会の遺伝子診断支援事業の情報などを統合して推奨基準を検討した。

<新規 MODY の同定の試み>

未知 MODY 家系（3世代を満たさない小家系群）を用いて SNP 連鎖解析により、前年度に日本人のメジャー MODY 遺伝子座を第14番染色体上にマップしたので、当該年度は関心領域の全ゲノムシーケンスを実施した。

<MHNF-1, -4 標的の同定による亜型の病態の多様性に対する理解の試み>

MODY 遺伝子のコード蛋白は基本的に転写因子であることから、病態の特徴は転写下流の標的遺伝子の生理機能に依るところが多い。この標的群が不明であることから臨床病態の実態が明らかとならない背景がある。そこで、MODY 転写因子の評定同定の基礎研究も同時に行うことにより、作用経路の病態を加味した上で、識別的な MODY 診断基準の精度上昇を目指す。

前年度は、最も上位の上位転写因子である HNF4 に着目したが、当該年度は前年度研究の継続に加え、shRNA で HNF-1 α をノックダウンした MIN6 細胞における遺伝子発現を、DNA マイクロアレイを用いた発現変化遺伝子の網羅的スクリーニングを行い、転写標的因子の同定を試みた。また、発現低下を認めた遺伝子のプロモーターを用いたレポーターアッセイを行った。前年度からの HNF-4 α の標的 Anks4b の解析については、過剰発現 TG マウスと

欠失マウスを作成して機能解析を行った。

C. 研究結果

1) 各 MODY 頻度に関して

現時点までのプール分の MODY 頻度は、MODY1-6 遺伝子の解析では、発症年齢が15歳以下、BMIが25未満の発症者では、MODY3 (HNF-1 α 変異) が18%、MODY2 (GCK 変異) が7% (GCK に関しては、現時点で80症例分のみ再シーケンスが終了)、MODY5 (HNF-1 β 変異) が2%、MODY1 (HNF-4 α) が0.3%の順であった。

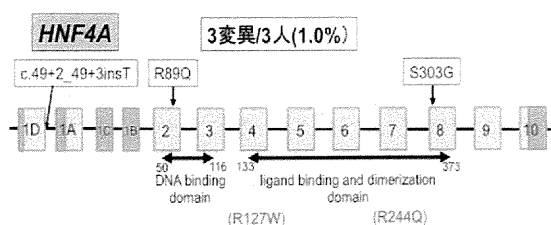
MODY4 (IPF) と MODY6 (Beta2/NeuroD 変異) についても再シーケンスを進めているが、現時点では疾患の原因となる遺伝子変異の同定には至っていない。また、二次アンケート調査でも存在は確認されていない。

以上のうち、CNV は HNF-1 α のイントロン1-5の欠失1人、HNF-1 β の約1Mbの大規模欠失が現時点で2人に認められている。その内、MODY5については、腎嚢胞とともに腓尾部の形成不全が見出された。

以降に、本アンケート集計分（肥満例も含む）と依頼解析のデータを統合したものを列記する（プール分（非肥満例に特化した集計）を含めた総合解析は最終年度に実施する）。

2) 糖尿病の孤発例の頻度

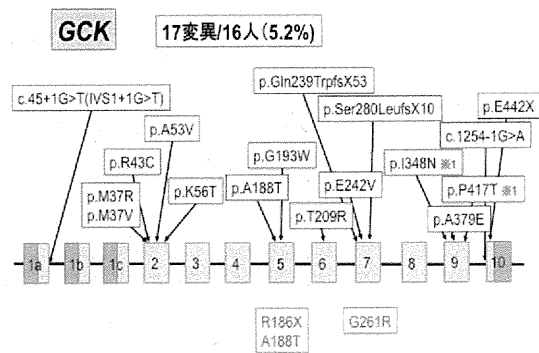
HNF-4 α 変異 (MODY1) :



MODY1は低頻度とされてきたが、本調査でも3症例の特定に過ぎず、1.0%であった。

GCK 変異 (MODY2) :

グルコキナーゼ (GCK) 遺伝子異常 (MODY2) は、スクリーニング対象の7.2%において遺伝子変異を認め、従来想定されていた頻度の5倍以上であった。耐糖能異常が軽度であるために、正常型や境界型が多くなり、病態が多世代に亘っていないことによってMODY基準を乱さないことが見逃されてきた背景と考えられた。今回は、家族歴を考慮せずに、発端者のみを検討したことにより、本知見が顕性化したと考えられた。

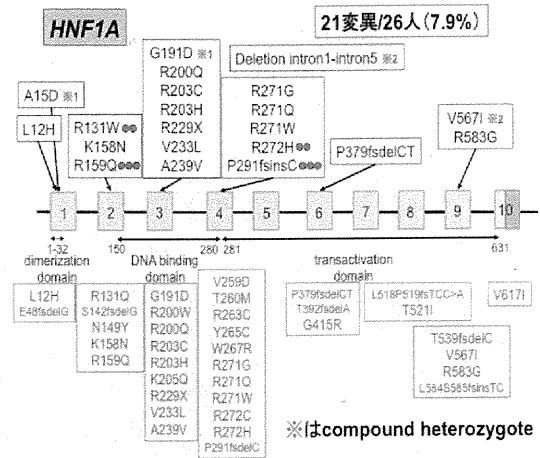


HNF-1α 変異 (MODY3) :

本研究のスクリーニングの結果では、HNF-1α 遺伝子異常は7.9%の頻度であった。以前に推定された頻度に比して低く評価されたが、15歳以下の非肥満などのスクリーニング基準を以前と整合させて比較することが必要である。プールしたサンプルでの評価等を併せた総合評価は最終年度の課題である。

HNF-1α 遺伝子においても、アリの欠失による広領域の欠落 (CNV) が

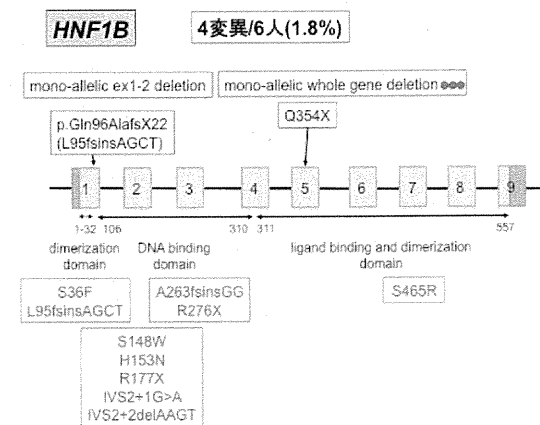
見出された。



HNF-1β 変異 (MODY5) :

HNF-1β 遺伝子異常の頻度は1.8%であり、高頻度ではなかったが第3位の頻度であった。遺伝子の一次配列異常よりもアリル欠損の比率が高かったことが特徴的である。また、未発症例が多く、インスリン分泌不全は相対的に軽症であることが示唆された。従って、「15歳以下」という年齢設定はMODY5においては適切ではないと考えられた。

また、アリル欠落の一症例において、膝尾部の発育不全例が見出されたが、中年以降の糖尿病発症だったので、膝島の絶対的な欠損に加えて、疾患発症には何らかのトリガー因子が必要である事が示唆された。



3) MODY1-6 に関する全国アンケートの第2次調査

1次調査にて、既に遺伝子検査で MODY 型が確定された症例と未診断の症例を合わせて約 800 症例の報告があったが、そのうち経過観察可能と考えられる 716 症例をもつ 303 施設に 2 次調査票を送付した。現時点で 110 施設から 243 症例について 2 次調査票が返送され、そのうち 107 症例で遺伝子検査の希望があった。そのうち 47 症例について家族サンプルを含め 77 検体のゲノムが採取され送付された。患者ならびに家族サンプルゲノムを送付して下さった施設の内訳は、MODY 疑い例が 10 例以上は 2 施設、5 例以上 10 例未満が 2 施設、他は全て 1-2 例の施設であった。この 47 人の発端者の既知 MODY 遺伝子解析はすでに終了しており、MODY2、MODY3 変異を 1 例ずつ認めている。現在、遺伝子検査希望施設に未送付のゲノム獲得のお願いを引き続きしている。

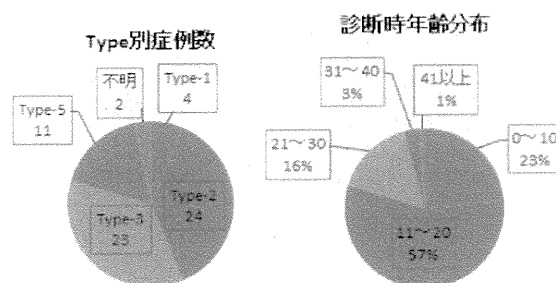
まず、臨床像の調査について (表 1)、2 次調査票の 243 例のうち、発症 30 歳以下の発端者 205 例 (男性 78 名/女性 125 名/不明 2 名) の BMI は $22.8 \pm 5.7 \text{ kg/m}^2$ 、診断時年齢は 13.8 ± 5.8 、診断契機は健診が 132 名と最も多く、自覚症状 (倦怠感、口渇等) が 23 名、他疾患受診時が 27 名、その他が 23 名であった。空腹時血糖は $161.9 \pm 64.6 \text{ mg/dl}$ 、随時血糖は 195.9 ± 100.5 であった。尿中の C ペプチドは 30 症例のみのデータであるが、 $69.1 \pm 52.5 \mu\text{g/日}$ とばらつきが強かった。HbA1c は初診時平均 $9.1 \pm 2.6\%$ であるが、調査時では $7.7 \pm 2.1\%$ であった。脂質では HDL $56.4 \pm 13.4 \text{ mg/dl}$ 、LDL 111.3 ± 37.9 、TG

154.1 ± 291.4 であった。腎機能に関しては Crn 0.87 ± 1.61 、BUN 14.5 ± 8.8 であった。肝機能に関しては AST 27.7 ± 36.1 、ALT 41.1 ± 73.9 であった。肥満に関しては、205 名中 120 名がなしであった。

合併症に関しては、網膜症ありが 34 名、腎症ありが 34 名、神経症ありが 32 名であった。トリオパチーは 20 名に認められた。

治療に関しては、食事療法のみが 36 名、経口血糖降下薬が 65 名、インスリンが 84 名、BOT が 14 名だった。経口剤の内訳では、BG 剤がもっとも多く 32%、次いで SU 剤の 25%、そして a-GI 剤が 20% であった。新規薬剤の DPP-4 阻害剤は 13%、チアゾリジン誘導体が 8%、グリニド系薬剤がもっとも少なく 2% であった。インスリンの内訳では、超速効型が 34% と最も多く、持効型が 27% と次に多く、混合型は 10% と比較的少なかった。

既知 MODY 原因遺伝子調査について、MODY 遺伝子検査済み症例は、2 次調査開始時点で 73 例、その後本課題調査で 47 例追加され合計 120 例が遺伝子解析され、そのうち遺伝子異常は 63 例 (MODY1 4 名、MODY2 24 名、MODY3 22 名、MODY5 11 名、不明 2 名)、発端者では MODY1 が 4 名、MODY2 が 14 名、MODY3 が 19 名、MODY5 が 9 名となっている。



4) 新規 MODY 遺伝子座のマッピング

6家系 29 サンプル、内訳は 17 例の MODY 疑い例と 12 例の対照家族サンプルを HiSeq2000 (illumina) を用いた全エクソーム探索に供した。また同時に Affymetrix SNP Array 6.0 を用いた連鎖解析も併用し、LOD スコア 2.5 以上の連鎖領域に特化した候補変異の絞り込みも併用した。

その結果、6家系中 3家系に共通した 2 個の MODY 候補遺伝子を、また 2家系に共通した 14 個の MODY 候補遺伝子を獲得している。今後も本課題にて MODY 症例を集積しサンガーシークエンスで候補遺伝子検定し、ロッドスコアを蓄積するとともに、トランスクリプトームなども参照しながら MODY 原因遺伝子の同定を進める。

5) HNF-1 α , -4 α 標的である Hgfac と Anks4b の同定と機能解析

HNF-1 α (MODY3) 欠失でのマイクロアレイ解析では、hepatocyte growth factor (HGF) の活性を制御する HGF activator (Hgfac) の発現低下 (0.25 倍) を認めた。レポーターアッセイの結果、HNF-1 α はルシフェラーゼ活性を 3.1 倍に増加させたが、一方、優性阻害変異体は 0.4 倍に減弱させた。HGF は膵 β 細胞量に関係することが知られている。HNF-4 α は Hgfac の発現制御により、膵 β 細胞量を規定している可能性が示唆された。

HNF-4 α (MODY1) 票的である Anks4b の発現レベルは欠失マウスの膵島で対照の約 20% に減少していた。プロモーター領域への HNF-4 α 結合が ChIp アッセイで確認され、ルシフェラーゼ解析の結果、HNF-4

α による同遺伝子の発現調節が明らかとなった。Anks4b 過剰発現 MIN6 細胞においては、ER ストレス誘導下におけるアポトーシスの誘導が増強しており、欠失細胞では逆にアポトーシスの誘導が減少していた。新規 HNF-4 α の標的分子である Anks4b は ER ストレス誘導下におけるアポトーシス制御に関与すると考えられた。

D. 考察

欧米では最近 MODY1, 2, 3 の臨床像を詳細に検討し、1 型、2 型糖尿病と比較することにより 8 つの簡単な臨床情報 (診断時年齢、性、現投薬、インスリン開始時までの期間、BMI、HbA1c、現在の年齢、両親の糖尿病歴) にもとづいた MODY 予想プログラムが開発された。欧米サンプルでの検討では、感度 91%、特異度 94% と試算されている。

欧米のこの MODY calculator を本調査中で既に判明している本邦の MODY1, 2, 3 に適用して検証を行った。入力必須項目が揃っているもの 35 名中、3 名をのぞいて 75% 程度での予測との合致であったので、日本人では十分ではないと考えられた。2 名は 20 代の発症でインスリンを使用しても約 20 年後の現在も血糖コントロール不良のもの、残りの 1 名は 4 歳で発症しているものの、9 歳時に経口剤のみで HbA1c 6.1% と血糖コントロール良好のものであった。欧米との成績の比較では、欧米では MODY2 と MODY3 が全 MODY の約 8 割を占め、一方、未知 MODY が逆に 8 割を占める我が国とは全く事情が異なっていることが挙げられる。さらに欧米人と日本人のインスリン分泌能には大きな差異

があり、これが病態を修飾するため、現時点でのこの予想プログラムの日本での有用性は低いと考えられ、我が国独自の臨床情報項目にもとづいた我が国オリジナルのMODY予想プログラムの開発が必要であり、本課題はその責務を担っている。

F. 結論

1) 臨床像に関する二次調査の結果、発症年齢、性別、肥満の有無、随伴所見等がMODY型によって非常に多様であることが明らかとなった。従って、MODY全体でのDNA検査推奨基準の設定は日本人では困難であり、個々の亜型に応じた基準設定が重要であることが示唆された。

2) MODY2では家系内に未発症例が多く、推定されてきた頻度よりも高いことが明らかになったので、従来基準では見逃されてきたことが判明した。

3) 日本人MODY5に認められたCMV変異では臍形成不全が合併した。

4) SNP連鎖解析により、日本人の新たなMODY遺伝子座が同定されたが、今年度は関心領域の全ゲノムシーケンスが完了して候補遺伝子群が検出された。

5) 二次調査で募集した未診断MODY遺伝子の解析を行い、新たな確定診断に繋がった。

6) HNF標的分子であるHgfacとAnks4bを同定して機能解析を行った結果、MODY病態に関する理解が深まった。

G. 研究発表

論文発表

1) Y. Horikawa, M. Enya, K. Iizuka, G-Y. Chen, S. Kawachi, T. Suwa, and J.

Takeda.

Synergistic effect of α -glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitor treatment.

J Diabetes Invest. 2: 200-203, 2011.

2) K. Iiduka, J. Takeda and Y. Horikawa. Kruppel-like factor-10 is directly regulated by carbohydrate response element binding-protein in rat primary hepatocytes.

Biochem Biophys Res Commun. 412: 638-643, 2011.

3) Sato Y, Endo H, Okuyama H, Takeda T, Iwahashi H, Imagawa A, Yamagata K, Shimomura I, Inoue M:

Cellular hypoxia of pancreatic β -cells due to high levels of oxygen consumption for insulin secretion in vitro.

J Biol Chem. 286: 12524-12532, 2011

4) Yamagata K, Senokuchi T, Lu M, Takemoto M, Karim MF, Go C, Sato Y, Hatta M, Yoshizawa T, Araki E, Miyazaki J, Song W-J:

Voltage-gated K^+ channel KCNQ1 regulates insulin secretion in MIN6 β -cell line.

Biochem Biophys Res Commun. 407: 620-625, 2011

5) Wei F-Y, Suzuki T, Watanabe S, Kimura S, Kaitsuka T, Fujimura A, Matsui H, Atta M, Michiue H, Fontecave M, Yamagata K, Suzuki T, Tomizawa K: Deficit of Lys-tRNA Modification by Cdkal1 Causes the Development of Type 2 Diabetes in Mice.

- J Clin Invest 121: 3598-3608, 2011
- 6) Iwahashi H, Akita E, Tokunaga A, 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* 2: 208-213, 2011.
- 7) Inoue K, Maeda N, Kashine S, Fujishima Y, Kozawa J, Hiuge-Shimizu A, Okita K, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 10: 109-116, 2011
- 8) 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* 50: 1643-1648, 2011.
- 9) 塩谷真由美、堀川幸男、武田 純
インクレチンシステム調節にかかわる遺伝子異常の2型糖尿病への影響-TCF7L2 遺伝子を中心に-
日本臨床 69:930-936, 2011.
- 10) 堀川幸男
糖尿病領域におけるGWASと全ゲノムシークエンス
Diabetes Frontier 22: 87-93, 2011.
- 11) 山縣和也: 膵β細胞の分化にかかわる転写因子と生活習慣病-転写因子と糖尿病-
医学のあゆみ 237 (6):672-676, 2011
- 12) 堀川幸男、武田 純
DPP-IV阻害薬と他剤との併用療法
月刊糖尿病 3: 52-61, 2011.
- 13) 飯塚勝美、堀川幸男、武田 純
DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の使い方とポジショニング
PROGRESS IN MEDICINE 31: 1421-1425, 2011.
- 14) 田中利江子、川地慎一、古田 均、三島百有、榊 美香、日々野美保、岩下明子、小野しとみ、富田礼子、堀川幸男、武田 純
糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病9例における、日常生活下での血糖変動のCGM評価
糖尿病と妊娠 11: 116-121, 2011.
- 15) 山本真由美、飯塚勝美、田中生雅、加納亜紀、白井るり子、野口佳代、岩田美知絵、大森弘美、高井郁恵、佐渡忠洋、浅田修市、清水克時、武田 純
事後指導で抽出し、生活指導のみで正常化した若年境界型糖尿病の一例
CAMPUS HEALTH 48: 223-225, 2011.
- 学会発表
(国内学会および研究会)
- 1) 塩谷真由美、堀川幸男、土田宏美、飯塚勝美、武田 純

日本人若年発症糖尿病患者における既知
MODY 遺伝子異常の調査

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

2) 大木 剛、佐藤叔史、吉澤達也、山
田研太郎、山縣和也

新規 HNF-1 α 標的遺伝子 Hgfac の同定

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

3) 山縣和也、佐藤叔史、Karim Fazlul、
吉澤達也

新規 HNF-4 α 標的遺伝子 Anks4b によるア
ポトーシス制御機構

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

4) 橋本健一、飯塚勝美、諏訪哲也、堀
川幸男、武田 純

インスリン+シタグリプチン併用療法が
有効であった 3 症例 - 膵島機能に注目
した解析 -

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

5) 飯塚勝美、富田礼子、水野政巳、丹
羽啓之、加藤丈博、諏訪哲也、堀川幸男、
武田 純

GLP-1 アナログ導入時における空腹時血
糖正常化の有用性 膵島機能および
adipokine に注目した検討

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

6) 加藤丈博、飯塚勝美、諏訪哲也、堀
川幸男、武田 純

インスリン製剤からの変更時に DPP-IV 阻
害剤と GLP-1 アナログの比較を行った一
例

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

7) 服部泰輔、飯塚勝美、呉烏徳勒胡、
土田宏美、堀川幸男、武田 純

LRH-1 ヘテロノックアウトマウスは摂餌
量増加により体重増加をきたす

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

8) 今川彰久

Etiology of fluminant type 1 diabetes
mellitus.

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横
浜、2012

9) 堀川 幸男、塩谷真由美、西村英尚、
土田 宏美、飯塚勝美、武田 純

膵島トランスクリプトーム解析による血
管合併症関連液性因子の網羅的獲得

第 26 回日本糖尿病合併症学会、埼玉、2011

10) 飯塚勝美、富田礼子、堀川幸男、
武田 純

グルコース活性化転写因子 ChREBP の転写
活性調節におけるグルコース 6 リン酸と
キシロース 6 リン酸の役割

第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋、
2012.

(国際学会)

1) J. Takeda

Etiology of MODY

The 3rd Scientific Meeting of the Asian
Association for the Study of Diabetes,
Beijing, July, 2011

2) Horikawa Y.

The Genetics of Type 2 Diabetes: What
have we learned from GWAS? What is
next?"

Kick-off Workshop “ Molecular Diabetology” Kobe, Japan, 2011

3) Horikawa Y, Takeda J

Molecular Dissection of Early-Onset Type 2 Diabetes in Japanese

16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, Tokyo, 2011

4) Iizuka K, Horikawa Y, Tomita R, Suwa T, Takeda J

Rat Krueppel-Like Factor 10 (Klf-10) Gene Expression Is Regulated by the Carbohydrate Response Element Binding Protein ChREBP in Primary Rat Hepatocytes

71th American Diabetes Association Annual Meeting, San Diego, 2011

5) Iizuka K, Horikawa Y, Tomita R, Takeda J.

Role of glucose-6-phosphate in regulation of glucose-stimulated gene expression in the pancreatic beta cell line INS-1E

47th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Lisbon, 2011

H. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

二次調査票

現在の年齢： _____ 歳、 診断時年齢 _____ 歳

性別： 男 女

身長： _____ cm、 体重： _____ kg (BMI _____ kg/m²)

診断契機： (健診、自覚症状、他疾患受診時、その他 _____)

家族歴：

臨床検査値：

血糖値 (空腹時、随時) , インスリン分泌 (IRI, CPR) , HbA1c, 脂質 (HDL, LDL, TG) , 腎機能 (UA, Cr, BUN) , 肝機能 (AST, ALT) , etc.

肥満歴： あり (最大 BMI _____ kg/m²)、 なし _____ 不明 _____

インスリン分泌低下： あり _____ なし _____ 不明 _____

糖尿病合併症： 網膜症 (あり _____ なし _____ 不明 _____)

腎症 (あり _____ なし _____ 不明 _____)

神経症 (あり _____ なし _____ 不明 _____)

その他の所見： 腎のう胞、膵形成不全、生殖器異常、低出生体重、巨大児
(_____)

治療： 食事療法のみ

経口血糖降下薬 (_____)

インスリン (_____)

遺伝子検査： 済み (遺伝子異常 _____ あり (MODY____) _____ なし _____)

未施行 (遺伝子検査の希望 _____ あり _____ なし _____)

学会または論文発表： あり (_____) _____ なし _____

表1 若年糖尿病患者の全体での臨床検査成績

臨床検査値		平均	標準偏差	データ数
血糖値	空腹時	161.86	64.64	74
	随時	195.85	100.54	116
	75g OGTT 0	123.73	22.31	23
	30	212.68	43.41	19
	60	257.76	57.73	13
	120	238.13	64.91	23
インスリン分泌	FIRI	9.82	9.50	21
	随時 IRI	17.59	21.13	61
	75g OGTT 0	18.28	43.69	18
	30	42.65	30.96	16
	60	56.14	49.40	11
	120	53.36	52.80	13
	FCPR	4.19	8.858	11
	CPR	4.19	13.49	65
	u-CPR	69.07	52.54	30
	インスリンデクックス	0.39	0.28	15
HbA1c	HbA1c	7.65	2.05	173
	初診時 HbA1c	9.11	2.58	46
脂質	HDL	56.39	13.43	137
	LDL	111.33	37.94	129
	TG	154.10	291.41	164
	TC	187.77	41.57	72
腎機能	UA	5.19	1.71	143
	Cre	0.87	1.61	176
	BUN	14.47	8.80	168
肝機能	AST	27.70	36.07	182
	ALT	41.05	73.85	182
	ALB	4.42	0.56	17
	LDH	175	41.24	20
	γ-GTP	26.56	24.72	41
	ChE	476.93	418.30	15

*検査項目 データ数 10 以下は除外

【2】研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	ページ	出版年
Y. Horikawa, et al.	Synergistic effect of α -glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitor treatment.	J. Diabetes Invest	2	200-203	2011
K. Iiduka, et al.	Kruppel-like factor-10 is directly regulated by carbohydrate response element binding-protein in rat primary hepatocytes.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	412	638-643	2011
Inoue K, et al.	Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes.	Cardiovasc Diabetol	10	109-116	2011
Okita K, et al.	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	50	1643-1648	2011

WeiF-Y, et al.	Deficit of Lys-tRNA Modification by Cdkal1 Causes the Development of Type 2 Diabetes in Mice.	J. Clin. Invest.	121	3598-3608	2011
H. Iwahashi, et al	Clinical features of Japanese type 2 diabetics with insulinogenic index in normal range after treatment of glucotoxicity.	Diabetol Int	2	208-213	2011
塩谷真由美、他	インクレチンシステム調 節にかかわる遺伝子異常 の2型糖尿病への影響 TCF7L2 遺伝子を中心に	日本臨床	69	930-936	2011
堀川幸男	糖尿病領域における GWAS と全ゲノムシーケンス	Diabetes Frontier	22	87-93	2011
堀川幸男、 武田 純	DPP-IV 阻害薬と他剤との 併用療法	月刊糖尿病	3	52-61	2011
飯塚勝美、堀川 幸男、武田 純	DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容 体作動薬の使い方とポジ ショニング	PROGRESS IN MEDICINE	31	1421-1425	2011
田中利江子、他	糖尿病合併妊娠および妊 娠糖尿病 9 例における、日 常生活下での血糖変動の CGM 評価	糖尿病と妊 娠	11	116-121	2011
山本真由美、他	事後指導で抽出し、生活指 導のみで正常化した若年 境界型糖尿病の一例	CAMPUS HEALTH	48	223-225	2011

著書

発表者氏名	論文タイトル名	出版社	ページ	発刊年
塩谷真由美、他	遺伝子異常による糖尿病／ 耐糖能異常 スマートな糖尿病診断と治 療の進め方	中山書店	69*76	2011
堀川幸男、 武田 准	メタボリックシンドローム (第二版) 基礎・臨床の最新知見 α -グルコシダーゼ阻害薬	日本臨床 (増刊号)	641-644	2011
飯塚勝美	メタボリックシンドローム (第二版) 基礎・臨床の最新知見 その他の転写因子(ChREBP ほ か) とその役割	日本臨床 (増刊号)	275-278	2011
堀川幸男	Annual Review 糖尿病・代謝内・分泌 2011 糖尿病ゲノム研究の現状と 展望	中外医学社	67-74	2011