

図1: 糖尿病多発家系の家系図

(*: DNA採取, #: HNF4A遺伝子T130I変異, WES: 全エクソンシーケンス施行)

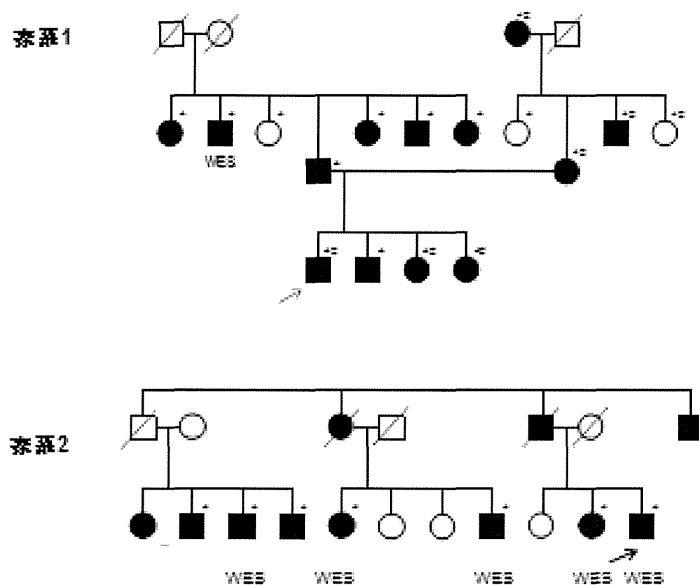


図2: 全ゲノム連鎖解析結果

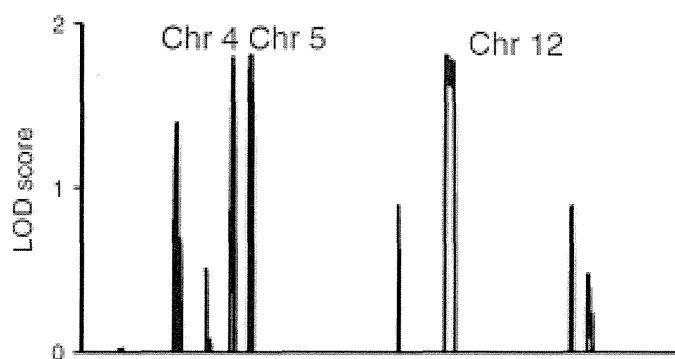


表1:罹患者に集積する7変異の、日本人コホートにおける頻度検討

Allele frequencies of candidate variants in the normoglycemic controls and the lean diabetes subjects.

Gene	Amino acid change	Detected number of alleles					
		Controls (n = 105)			Diabetes (n = 67)		
		Major	Minor	MAF	Major	Minor	MAF
SREK1IP1	R29C	200	10	0.047	126	8	0.059
CENPH	A80T	208	2	0.009	132	2	0.014
TMEM174	F120L	210	0	0.000	134	0	0.000
SMAGP	S33G	208	2	0.009	134	0	0.000
NACA	P1818L	204	6	0.029	134	0	0.000
LRR1Q1	E361G	209	1	0.004	132	2	0.014
EEA1	N1072K	210	0	0.000	130	4 ^a	0.029

MAF = Minor Allele Frequency.

^a Fisher's exact test, p<0.05.

表2: 全エクソンシーケンスによる、罹患者全員に集積し非罹患者に存在しない塩基配列変化の絞り込み

Pos	Gene	MAF		Hom/Het	Gene	AA	Pos
116356748	GPR128	0.0009	probable G-protein coupled receptor 128 precursor	Het	GPR128	T/M	314
140173974	CD000R1L	0.0014	cell surface glycoprotein CD000 receptor 2 isoform 2	Het	CD000R1L	P/S	748
147819688	ACER2	0.0037	cytosolic carboxypeptidase 2	Het	ACER2	P/S	315
78162678	BTBD18 TM62-CTNND1	0.0041	BTB/POZ domain-containing protein 18	Het	BTBD18	S/T	302
149573994	DR5H5	0.006	olfactory receptor 5H5	Het	DR5H5	L/V	288
61744047	DNAH5	0.0096	dynein heavy chain 5, axonemal	Het	DNAH5	R/O	4429
17707947	MYO10	0.0353	unconventional myosin-X	Hom	MYO10	V/I	82
620251	SEK2	0.0366	serine/threonine-protein kinase SEK2	Hom	SEK2	A/P	296
10550066	TTN	0.0426	titin isoform N2-A	Het	TTN	P/R	2,0801
16958445	TBC1D21	0.0444	TBC1 domain family member 21	Hom	TBC1D21	R/O	113
1008697			epiplakin	Het	EPPK1	L/V	2398
10425835	CD177		CD177 antigen precursor	Hom	CD177	L/I	351
61834486			olfactory receptor 2T27	Het	OR2T27	K/M	45
74725576			glycodelin precursor	Hom	PAEP	D/K	726
77264553	MADCAM1		mucosal addressin cell adhesion molecule 1 isoform a precursor	Het	MADCAM1	P/O	362
78179835	FLG		filaggrin	Het	FLG	E/D	2297
114306778	KHR3		KO-related protein 3	Hom	KHR3	F/L	155
NA			guanine tRNA-ribosyltransferase subunit DTRTD1 isoform 2	Het	DTRTD1	N/S	383

E. 結論

EEA1 遺伝子変異が糖尿病多発家系および一般人口において発症感受性遺伝子となっていることが示唆された。EEA1 遺伝子は初期エンドソームの機能にかかわっているとされるが、糖代謝に及ぼす機能に関する知見は存在せず、in vitro 解析により糖尿病発症と EEA1 遺伝子の関わりにつき今後明らかとする必要がある。また、他の家系について、全エクソン解析にて絞り込んだ糖尿病発症感受性遺伝子候補につき、日本人コホートデータでの頻度を検討し、一般人口における糖尿病発症の遺伝的背景に寄与する因子を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Tanaka D, Ogura M, Harashima SI, Inagaki N. Effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. **J. Diabetes Invest.** 3: 80-85, 2012

Nakamura Y, Ogura M, Ogura K, Tanaka D, Inagaki N. SIRT5 deacetylates and activates urate oxidase in liver mitochondria of mice. **FEBS Lett.** 30:586(23):4076-81, 2012

Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Funakoshi S, Kondo Y, Yasuda K, Koizumi A Inagaki N. Exome sequencing identifies a new candidate mutation for susceptibility to diabetes in a family with highly aggregated type 2 diabetes. **Mol. Genet. Metab.**109(1): 112-117, 2013

Takagi T, Furuta H, Miyawaki M, Nagashima K, Shimada T, Doi A,

Matsuno S, Tanaka D, Nishi M, Sasaki H, Inagaki N, Yoshikawa N, Nanjo K, Akamizu T. Clinical and functional characterization of a novel ABCC8 gene mutation associated with permanent neonatal diabetes mellitus. **J. Diabetes Invest.** in press 2013

4. 学会発表

田中大祐, 長嶋一昭, 佐々木真弓, 船越生吾, 小泉昭夫, 稲垣暢也. 日本人糖尿病多発家系における, 全ゲノム連鎖解析および全エクソンシーケンスを併用した糖尿病発症原因遺伝子の同定. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(口演, パシフィコ横浜, 2012/5/17)

長嶋一昭, 佐々木真弓, 田中大祐, 稲垣暢也. 日本人新生児糖尿病の発症頻度、発症原因遺伝子および遺伝子変異部位による薬効変化に関する検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(シンポジウム, パシフィコ横浜, 2012/5/18)

原島伸一, 田中大祐, 長嶋一昭, 佐々木真弓, 王宇, 稲垣暢也. DPP-4阻害薬シタグリプチンが有効であったMODY3一家系. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, パシフィコ横浜, 2012/5/17)

Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Funakoshi S, Koizumi A, Inagaki N. Exome sequencing identifies a new diabetes susceptibility mutation in a Japanese family with highly aggregated type 2 diabetes. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions(Oral, Philadelphia, PA, 2012/6/9)

Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Funakoshi S, Kondo Y, Koizumi A, Inagaki N. Exome sequencing identifies a susceptibility mutation in a Japanese family with highly aggregated type 2 diabetes. KYOTO UNIVERSITY Global COE "Center for Frontier Medicine" International (Symposium, Oral, Hyogo, Japan, 2012/10/5-6)

Ogura M, Nakamura Y, Tanaka D, Zhuang X, Fujita Y, Obara A, Hmasaki A, Hosokawa M, Inagaki N. SIRT5 regulates urea cycle by deacetylation and activation of carbamoyl phosphate synthetase 1. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress / 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes(Poster, Kyoto, Japan, 2012/11/26)

Nakamura Y, Ogura M, Ogura K, Tanaka D, Inagaki N. SIRT5 deacetylates and activates urate oxidase in mouse liver mitochondria. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress / 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes(Poster, Kyoto, Japan, 2012/11/26)

Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Funakoshi S, Koizumi A, Inagaki N. Exome sequencing identifies a susceptibility mutation in a Japanese family with highly aggregated type 2 diabetes. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress / 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes(Oral, Kyoto, Japan, 2012/11/27)

Nagashima K, Yorifuji T, Sasaki M, Tanaka D, Ogura K, Sato H, Tahara Y, Yamano G, Sato Y, Sugizaki K, Ogura M, Inagaki N. Molecular analyses of Japanese patients with neonatal diabetes. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress / 4th Scientific Meeting of the Asian Association for

the Study of Diabetes(Oral, Kyoto, Japan, 2012/11/27)

Nagashima K, Yorifuji T, Tanaka D, Inagaki N. Genetic and functional analyses of K_{ATP} channel gene mutations in patients with neonatal diabetes in Japan. 第90回日本生理学会大会(シンポジウム, 船堀, 2013/3/27-29)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

7. 特許取得
なし

8. 実用新案登録
なし

9. その他
なし

分担研究報告書

日本人糖尿病家族歴濃厚家系の全ゲノム連鎖解析および全エクソンシーケンスを併用した糖尿病関連遺伝子の同定

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：本研究は遺伝的負荷が高い疾患と考えられてる糖尿病の発症関連遺伝子解明のため、家族歴濃厚家系に連鎖解析を行い、全エクソンシーケンス併用による遺伝子変異を解析し、同定された疾患発症原因候補遺伝子について、コホートでの検証とともに Population attributable risk を求め、糖尿病の予防あるいは創薬に資する知見を得ることを目標としている。我々は、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家系を収集した。1家系については、全ゲノム連鎖解析と全エクソンシーケンスを併用することにより、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 (EEA1 遺伝子の N1072K 変異)が見いだされ、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。また本遺伝子変異は、一般健常者にて認められず糖尿病患者において認められ、当該変異は本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の遺伝的背景のひとつである可能性が示唆された。別の1家系については罹患者5名および非罹患者1名につき全エクソンシーケンスを行い、罹患者のみに集積するエクソン変異18個を絞り込んでおり、現在、18個の変異につき日本人ゲノムコホートデータを用いた検討を進行中である。

A. 研究目的

糖尿病の発症と糖尿病腎症などの合併症進展には環境因子に加え遺伝因子が重要な役割を果たしている。糖尿病患者の増加は深刻な問題であり、テーラーメイド医療、さらには発症予測に基づく先制医療の実現のためには、糖尿病発症の遺伝的背景の解明が必須の検討課題である。

現在まで、ゲノムワイド相関解析により様々な糖尿病感受性遺伝子座位が同定されたが、各々の糖尿病発症予測への寄与は小さいものが殆どである。遺伝形式が明らかな単一遺伝子変異による若年発症糖尿病

MODYのように原因遺伝子が同定される例はわずかであり、日本人において、糖尿病の遺伝的背景は大部分が未同定である。

一方、近年急速に進歩しつつある次世代シーケンス技術により、全エクソンシーケンスが実用的となり、原因遺伝子が未同定であった数々の遺伝性疾患において原因変異が同定され、注目を集めている。本研究の目的は、日本人糖尿病多発家系の集積を基盤とし、全ゲノム連鎖解析に基づいたハプロタイプ解析により疾患原因遺伝子の存在領域を絞り込み、全エクソンシーケンスを併用することで領域内エクソン変

異を網羅的に検出することにより、日本人における新規糖尿病発症原因遺伝子をより効率的に同定することである。

B. 研究方法

①全ゲノム連鎖解析.

糖尿病多発家系発端者および親族の末梢血検体からゲノム DNA を用いて解析した。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ファインマッピングを行い、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。

②全エクソンシーケンス.

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配列変化のうち、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ケ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。

③家系の複数名を用いた全エクソンシーケンスによる疾患原因候補変異の選定.

研究開始後、次世代シーケンス技術の価格低廉化に伴い、複数名の全エクソンシーケンスが容易となった。このため、家系内の特徴的な罹患者および非罹患者を複数名選定し、全員の全エクソンシーケンスを行うことで、罹患者に全員に集積し非罹

患者に存在しない疾患原因変異候補を選定する方法が可能となり、③を代替する手段として平成 24 年度より開始した。全エクソンシーケンスにて、罹患者全員に集積し非罹患者に存在しない塩基配列変化のうち、Non-synonymous であり 1000 genome project で未検出あるいは頻度 5%未満の変異を候補変異として選択した。

④日本人コホート（一般人口）を用いた検証.

秋田県能代市および岐阜県高山市において 4000 人以上におよぶ日本人ゲノムコホートデータを収集し、身体診察・既往歴・血液検査データの整理を完了した。非肥満 (BMI<25)糖尿病患者 67 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。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言に基づき行われている。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実施している。

C. 研究結果

研究実施は分担研究者 田中、長嶋らと行い、以下の結果を得た。

各家系発端者につき、既知糖尿病原因遺伝子 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ケンサーにて行ったところ、既知糖尿病感受性変異 HNF4A 遺伝子の T130I 変異が見いだされた。同家系全員につき T130I 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)とすし、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。連鎖解析により糖尿病発症との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 Score1.80の連鎖領域をハプロタイプ解析により確定した。

一方、全エクソンシーケンスの結果、連鎖領域内のNon-synonymousかつdbSNP131に未登録なエクソン変異が10個見いだされ、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名および非肥満(BMI<25)糖尿病患者67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BMI25未満の糖尿病患者67名におけるアレル頻度が優位に高かった(2.9%, 4/134) (Mol Genet Metab. 109(1):112-7, 2013)。

また、別家系を用いての全エクソンシーケンスを主体とした解析では、罹患者全員に集積し非罹患者に存在しない塩基配列変化のうち、Non-synonymousであり1000 genome projectで未検出あるいは頻度5%未満の変異を18個見出した。

D. 考察

糖尿病多発家系において、全ゲノム連鎖解析および全エクソンシーケンスを併用した糖尿病発症原因遺伝子絞り込み戦略は、全ゲノム連鎖解析単独手法での解析より効率的な検出が可能である可能性が示された。また、家系内の特徴的な罹患者および非罹患者を複数名選定し、全エクソンシーケンスを行う方法を用いても、罹患者に全員

に集積し非罹患者に存在しない疾患原因変異候補効率的に少数まで絞り込みが可能である可能性が示唆された。

E. 結論

EEA1遺伝子変異が糖尿病多発家系および一般人口において発症感受性遺伝子となっていることを報告した(Mol. Genet. Metab. 109(1):112-7, 2013)。

家系内の特徴的な罹患者および非罹患者を複数名選定した上で全エクソンシーケンスを行う方法を用いても、罹患者に全員に集積し非罹患者に存在しない疾患原因変異候補効率的に少数まで絞り込みが可能である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Funakoshi S, Kondo Y, Yasuda K, Koizumi A, Inagaki N. Exome sequencing identifies a new candidate mutation for susceptibility to diabetes in a family with highly aggregated type 2 diabetes **Mol. Genet. Metabol.** 109(1): 112-117, 2013

Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi H, Okamoto M, Takamatsu K, Ota T, Manabe Y, Okamoto K, Koizumi A, Abe K. Clinical features of SCA36: A novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan). **Neurology.** 79(4): 333-341, 2012

Koizumi A, Kobayashi H, Liu W, Fujii Y,

Senevirathna ST, Nanayakkara S, Okuda H, Hitomi T, Harada KH, Takenaka K, Watanabe T, Shimbo S. P.R4810K, a polymorphism of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease, is associated with blood pressure. **Environ. Health Prev. Med.** 18(2):121-9, 2013

Kobayashi H, Yamazaki S, Takashima S, Liu W, Okuda H, Yan J, Fujii Y, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Koizumi A. Ablation of Rnf213 retards progression of diabetes in the Akita mouse. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 432(3): 519- 525, 2013

2. 学会発表

田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、船越生吾、小泉昭夫、稲垣暢也. 日本人糖尿病多発家系における、全ゲノム連鎖解析および

全エクソンシーケンスを併用した糖尿病発症原因遺伝子の同定. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜, 2012年5月17-19日)

小林果、劉万洋、巖俊霞、藤井由希子、奥田裕子、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫. Mysterin 遺伝子欠損による Akita マウス糖尿病進行の遅延. 第83回日本衛生学会総会 (金沢, 2013年3月24-26日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

分担研究報告書

大規模日本人ゲノムコホートをを用いた糖尿病感受性候補遺伝子の検証に関する研究

研究分担者 松田 文彦 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター
センター長・教授

研究要旨:2005年に滋賀県長浜市と京都大学が締結したながはま0次予防コホート事業により住民参加者を募った結果、現在、登録者数は1万人を超えた。本年度も様々な疾患解析に利用可能な日本人ゲノムコホートデータ基盤の整備を推進している。本分担研究目的は、本研究全体目標である糖尿病家族歴濃厚家系を用いた連鎖解析、ハプロタイプ解析ならびに全エクソシーケンスを併用して絞り込んだ糖尿病発症原因遺伝子に関するゲノム疫学的妥当性に関して検証作業を行うことにある。本年度も継続的に本ゲノムコホートデータベースの整備を進め、臨床情報を集積した。参加者の糖尿病関連検査値プロフィールの解析も開始し、耐糖能に関するデータスクリーニングを行い、今後の糖尿病発症原因候補遺伝子に関する遺伝統計的検証作業のための基盤整備を推進している。

A. 研究目的

疾患素因および発症感受性遺伝子の探索および検証研究においてコホートデータ整備は重要である。本邦で激増している糖尿病発症に関わる糖尿病発症原因遺伝子および糖尿病感受性遺伝子の多くは未同定であり、同定された原因遺伝子に関しても異常を有する頻度に人種差が報告されている。日本人における検討は本邦およびアジアでの糖尿病発症素因を検討する上で非常に重要である。平成20年度厚労省科学研究（創薬基盤推進事業）から継続して集積している日本人糖尿病家族歴濃厚症例検体で全ゲノムワイド連鎖解析を行うことにより絞り込んだ糖尿病感受性候補遺伝子に関して、本分担研究等で整備された日本人コホートをを用いた Case-Control 解析を行い、日本人における糖尿病発症との関連性に関して検証を行うことにより新たな糖尿病発症関連

遺伝子を同定する。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院および研究分担者所属施設で集積された、3世代以上にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚患者（発端者）およびその親族からの提供検体を用いた全ゲノム連鎖解析、ハプロタイプ解析および全エクソシーケンス等により絞り込まれた糖尿病発症関連候補遺伝子に関して、本分担研究により一般人口における検証作業を行う。日本人コホートデータベース作成のため、京都大学医学研究科は滋賀県長浜市との協力で登録者数1万人を目標に進めており（ながはま0次予防コホート事業）、その整備を継続する。そのデータ基盤をもとに、絞り込まれた糖尿病候補遺伝子に関して、日本人糖尿病患者群と非糖尿病群の Case-Control 解析を行い、

日本人における同遺伝子異常による糖尿病の頻度に関するゲノム疫学的検討を行う。データ管理と解析には、従来通りゲノム医学センター遺伝解析専用データベースを用いる。

ながはま 0 次予防コホート事業は、京都大学医学研究科と滋賀県長浜市の協定に基づき、医学研究科長と市長を事業実施者として、約 1 万人の長浜市民の協力を得て行う共同事業である。本事業は、生活習慣・環境質問票、血液・尿検査、関連検査などにより得られた情報をベースラインとし、疾病罹患・死亡の追跡調査を行って、遺伝子を含む多様な健康危険因子の影響やそれらの相互作用の解明を目指している。このコホート事業は、特定の疾患に限定したのではなく、参加者の健康情報やゲノムワイド解析を中心とした遺伝子解析により得られる遺伝情報を完備したバイオバンク的な性格を持たせ、出来る限り多くの疾患の解析に利用できること、またゲノムコホート研究の標準的モデルを提供し、将来的に国内外で同様のコホート研究を立ち上げることで、より大規模で質の高いゲノム疫学研究を行うためのモデルケースと位置付けている。本事業の特色は、個別同意を得た地域住民を対象としたコホートとして追跡調査を視野に入れ、各種試料（電子データ、血液・尿検体、質問票含む紙などの媒体）を連結可能匿名化として扱うこと、参加者の健康情報の返却に基づく地域健康づくり活動との連携を調和させることにある。如何なる場合でも「個人情報の保護」を最優先し、長浜市民が社会的な不利益を受けないことを必須と認識して事業を運営する。

（倫理面への配慮）

本申請研究は、ヘルシンキ宣言に基づき行われている。京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会にて承認を受けており、検体は匿名化およびデータ保管の厳格化により個人情報保守の厳守を徹底している。

C. 研究結果

2008 年より国民健康保険加入者を対象に健診事業を行い、参加者の健康情報、血液・尿サンプルの取得による各種バイオマーカーの測定をおこなってきた。現時点でのコホートデータ集積状況は、長浜市人口 12 万人、対象年齢 30～74 才は 6 万人のうち、本スタディー参加登録者 1 万人超（対象人口の約 15%）となっている。当初予定されていた 1 万名以上のコホートデータが集積されており、今後もデータ収集継続予定である。終了した「0 次健診」では、“通常健診”（問診、身体測定、診察、血圧測定、尿検査、血液検査：脂質、血糖値、肝機能等）に加え、“健康づくりに役立つ検査項目”として、中心血圧測定、呼吸機能測定、大動脈波速度測定、歯科検診、心電図検査、胸部レントゲン検査、眼底検査、PSA 検査等を設けている。得られた検体と情報は、二重匿名化の後、京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターの検体保管庫および専用データベースに蓄積した。データベースアクセスのためにはあらかじめ登録された研究者の手のひら認証による PC ログイン方式をとっており、外部インターネット、プリンタ等非接続、USB 等でのデータ取り出し不可となっている。これらのゲノム疫学的データベースをもとに、京都大学糖尿病・栄養内科学を中心に進めている糖尿病

家族歴濃厚家系を用いた糖尿病感受性遺伝子検索により絞り込まれた候補遺伝子に対する日本人糖尿病患者および非糖尿病患者による Case-Control 解析等の検証解析のデータ基盤データとした。参加者臨床・検査情報の整理も進行中であり、参加者特徴お

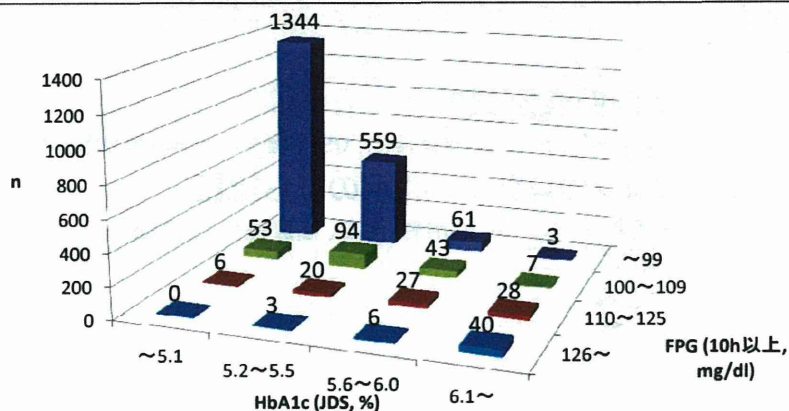
よび空腹時血漿血糖値(FPG)および血糖平
均値 HbA1c 値等の情報整理を行っている
(下図)。

参加者の特徴 ながはまデータ

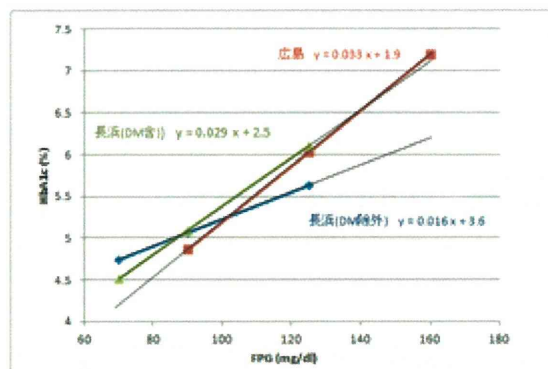
	M:F	age	BMI	空腹血糖時値 (%)	PG (mg/dl)	ins (μ U/ml)	HbA1c (JDS)
n=4638	1512:3126	53.2	22.3	5.14	90.8	5.61	5.12
n=2294		52.7	22.2	7.15	90.8	5.09	5.12
(空腹10時間以上採血)	M:726	54.2	23.5	7.12	95.6	5.43	5.20
	F:1568	52.0	21.5	7.16	88.6	4.92	5.09

耐糖能の分布 ながはまデータ

食後10時間以上採血者2294名/4638名 (50%)
 糖尿病診断可能者40名(2%)
 (糖尿病が強く疑われる者 (HbA1c6.1%以上) 78/2294名(3%) 151/4638名(3%)
 (糖尿病の可能性が否定できない者 (HbA1c5.6%~6.0%) 137/2294名(6%) 289/4638名(6%)
 IFG者 (FPG110mg/dl以上でHbA1c6.1%未満) 62名(3%)



FPGとHbA1cの対応 ながはまデータ



	FPG100時のA1c	110	126
長浜DM含	3.385	5.675	6.137
長浜DM除外	5.23	5.391	5.649
広島	3.199	5.532	6.065

D. 考察

上記のながはま0次予防コホート事業は、糖尿病をはじめとする様々な疾患解析の研究基盤とすることを目的に2008年から開始され継続的に進められている日本人を対象にした大規模ゲノムコホートデータ構築事業である。糖尿病発症関連遺伝子同定に関して、これまで本研究のように日本人糖尿病家族歴濃厚家系検体による遺伝学的解析報告は乏しく、本申請研究全体では、上記長浜0次コホート(1万人)に加え、岐阜県高山コホート(約970人)および秋田県能代市コホート(約3500人)の日本人コホートのデータ蓄積・整備が行われ、上記豊富な日本人でのデータ基盤をもとに、今後、様々な疾患発症原因解析に係る検証解析が可能となる基盤が整いつつある。

E. 結論

糖尿病を含む様々な疾患解析に利用可能

な日本人ゲノムコホートデータベースの整備を進め、コホートデータを集積し、ゲノム検体および臨床情報を集積した。参加者の検査値プロフィールの解析も進行中である。日本人コホートデータ整備により、糖尿病家族歴濃厚検体による全ゲノムワイド連鎖解析および全エクソンシーケンスを併用して絞り込まれる本厚労省研究の候補遺伝子の遺伝統計的検証解析のための基盤整備を継続して実施した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Wakai K, Matsuo K, Matsuda F, Yamada R, Takahashi M, Kawaguchi T, Yatabe Y, Ito H, Hosono S, Tajima K, Naito M, Morita E, Yin G, Sakamoto T, Takashima N, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, Arisawa K, Kubo M, Hamajima N, Tanaka H; for the J-MICC Study Group. Genome-wide association study of the genetic factors related to confectionery intake: potential roles of the ADIPOQ gene. **Obesity (Silver Spring)**. 2013 *in press*

Yoshimura K, Nakayama T, Sekine A, Matsuda F, Kosugi S, Sugino Y, Yoshimura K, Ogawa O; Nagahama Cohort Research Group. Prevalence of postmicturition urinary incontinence in Japanese men: Comparison with other types of incontinence. **Int. J. Urol.** 2013 *in press*

Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, Raj T, Mirkov MU, Canhao H, Ikari K, Terao C, Okada Y, Wedrén S, Askling J, Yamanaka H, Momohara S, Taniguchi A, Ohmura K, Matsuda F, Mimori T, Gupta N, Kuchroo M, Morgan AW, Isaacs JD, Wilson AG, Hyrich KL, Herenius M, Doorenspleet ME, Tak PP, Crusius JB, van der Horst-Bruinsma IE, Wolbink GJ, van Riel PL, van de Laar M, Guchelaar HJ, Shadick NA, Allaart CF, Huizinga TW, Toes RE, Kimberly RP, Bridges SL Jr, Criswell LA, Moreland LW, Fonseca JE, de Vries N, Stranger BE, De Jager PL, Raychaudhuri S, Weinblatt ME, Gregersen PK, Mariette X, Barton A, Padyukov L, Coenen MJ, Karlson EW, Plenge RM. Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. **PLoS Genet.** 9:e1003394, 2013

Terao C, Hashimoto M, Yamamoto K, Murakami K, Ohmura K, Nakashima R, Yamakawa N, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Usui T, Yoshitomi H, Furu M, Yamada R, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T. Three Groups in the 28 Joints for Rheumatoid Arthritis Synovitis - Analysis Using More than 17,000 Assessments in the KURAMA Database. **PLoS One.** 8:e59341, 2013

Jia WH, Zhang B, Matsuo K, Shin A, Xiang YB, Jee SH, Kim DH, Ren Z, Cai Q, Long J, Shi J, Wen W, Yang G, Delahanty RJ; Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium (GECCO); Colon Cancer Family Registry (CCFR), Ji BT, Pan ZZ, Matsuda F, Gao YT, Oh JH, Ahn YO, Park EJ, Li HL, Park JW, Jo J, Jeong JY, Hosono S, Casey G, Peters U, Shu XO, Zeng YX, Zheng W. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. **Nat. Genet.** 45:191-196, 2013

Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. **Arthritis Rheum.** 65:472-80, 2013

Nakata I, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Kumagai K, Tsujikawa A, Liu K, Chen LJ, Liu DT, Lai TY, Sakurada Y, Yoneyama S, Cheng CY, Cackett P, Yeo IY, Tay WT, Cornes BK, Vithana EN, Aung T, Matsuo K, Matsuda F, Wong TY, Iijima H, Pang CP, Yoshimura N. Association of genetic variants on 8p21 and 4q12 with age-related macular degeneration in Asian populations. **Invest Ophthalmol. Vis. Sci.** 53:6576-81, 2012

Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F; Takeshi Okanoue, Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. **PLoS One.** 7:e38322, 2012

Fan Q, Barathi VA, Cheng CY, Zhou X, Meguro A, Nakata I, Khor CC, Goh LK, Li YJ, Lim W, Ho CE, Hawthorne F, Zheng Y, Chua D, Inoko H, Yamashiro K, Ohno-Matsui K, Matsuo K, Matsuda F, Vithana E, Seielstad M, Mizuki N, Beuerman RW, Tai ES, Yoshimura N, Aung T, Young TL, Wong TY, Teo YY, Saw SM. Genetic variants on chromosome 1q41 influence ocular axial length and high myopia.

PLoS Genet. 8:e1002753, 2012

Verhoeven VJ, Hysi PG, Saw SM, Vitart V, Mirshahi A, Guggenheim JA, Cotch MF, Yamashiro K, Baird PN, Mackey DA, Wojciechowski R, Ikram MK, Hewitt AW, Duggal P, Janmahasatian S, Khor CC, Fan Q, Zhou X, Young TL, Tai ES, Goh LK, Li YJ, Aung T, Vithana E, Teo YY, Tay W, Sim X, Rudan I, Hayward C, Wright AF, Polasek O, Campbell H, Wilson JF, Fleck BW, Nakata I, Yoshimura N, Yamada R, Matsuda F, Ohno-Matsui K, Nag A, McMahon G, St Pourcain B, Lu Y, Rahi JS, Cumberland PM, Bhattacharya S, Simpson CL, Atwood LD, Li X, Raffel LJ, Murgia F, Portas L, Despriet DD, van Koolwijk LM, Wolfram C, Lackner KJ, Tönjes A, Mägi R, Lehtimäki T, Kähönen M, Esko T, Metspalu A, Rantanen T, Pärssinen O, Klein BE, Meitinger T, Spector TD, Oostra BA, Smith AV, de Jong PT, Hofman A, Amin N, Karssen LC, Rivadeneira F, Vingerling JR, Eiriksdóttir G, Gudnason V, Döring A, Bettecken T, Uitterlinden AG, Williams C, Zeller T, Castagné R, Oexle K, van Duijn CM, Iyengar SK, Mitchell P, Wang JJ, Höhn R, Pfeiffer N, Bailey-Wilson JE, Stambolian D, Wong TY, Hammond CJ, Klaver CC. Large scale international replication and meta-analysis study confirms association of the 15q14 locus with myopia. The CREAM consortium. **Hum. Genet.**131:1467-1480, 2012

Yoshimura K, Nakayama T, Sekine A, Matsuda F, Kosugi S, Yamada R, Shimizu Y, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O; Nagahama Cohort Research Group. B-type natriuretic peptide as an independent correlate of nocturnal voiding in Japanese women. **Neurourol Urodyn.** 31:1266-1271, 2012

Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tani H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S,

Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. **Nat. Genet.** 44:511-516, 2012

Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Miyake M, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 53:2349-2353, 2012

Kato L, Begum NA, Burroughs AM, Doi T, Kawai J, Daub CO, Kawaguchi T, Matsuda F, Hayashizaki Y, Honjo T. Nonimmunoglobulin target loci of activation-induced cytidine deaminase (AID) share unique features with immunoglobulin genes. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.** 109:2479-2484, 2012

Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed OW, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. **PLoS Genet.** 8:e1002455, 2012

Meziani R, Yamada R, Takahashi M, Ohgashi K, Morinobu A, Terao C, Hiratani H, Ohmura K, Yamaguchi M, Nomura T, Vasilescu A, Kokubo M, Renault V, Hirosawa K, Ratanajaraya C, Heath S, Mimori T, Sakaguchi S, Lathrop M, Melchers I, Kumagai S, Matsuda F. A trans-ethnic genetic study of rheumatoid arthritis identified FCGR2A as a candidate common risk factor in Japanese and European populations. **Mod. Rheumatol.** 22:52-58, 2012

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況	なし
特許取得	
なし	その他
実用新案登録	なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

分担研究報告書

糖尿病多発家系の検索および臨床データの収集に関する研究

研究分担者 池田正毅 医療法人社団正名会池田病院 院長

研究要旨：本年度も糖尿病家族歴濃厚な大家系検体を用いた全ゲノム連鎖解析および全エクソンシーケンス等により日本人新規糖尿病感受性遺伝子を同定する目的で、解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系の検索、臨床データの収集および検体採取を行っている。これまでに3世代にわたる糖尿病患者を有し親族13人中8人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、研究協力承諾を得て検体および臨床データ等収集してきた。継続して他の親族の研究参加に関する同意取得を進めるとともに新たな大家系の検索を進めている。

A. 研究目的

Evidence based Medicine の推進が喚起されて久しいが、糖尿病における発症原因を規定する糖尿病感受性遺伝子の多くは未だ未解明である。糖尿病患者の激増を抑制するための予防医学さらには先制医療の実現には、糖尿病発症原因遺伝子あるいは糖尿病感受性遺伝子を同定することが極めて有益であることは明らかである。また、本邦での糖尿病激増要因としての遺伝的背景を検討する上で、日本人糖尿病家族歴濃厚家系を集積し遺伝的要因が濃縮された条件下で発症原因遺伝子を絞り込む研究戦略は有効であると考えられる。

本分担研究の目的は、平成20年度厚労省科学研究（創薬基盤推進事業）から継続して行っている糖尿病家族歴濃厚家系集積を進めることにより、その後の全ゲノム連鎖解析、ハプロタイプ解析、全エクソンシーケンスによる糖尿病発症関連遺伝子絞り込みのための基盤を築くことである。当院通

院患者における糖尿病家族歴濃厚家系を有する症例および血縁者の検索、臨床データの収集および検体採取を主たる目的としている。

B. 研究方法

昨年同様、正名会池田病院に外来通院または入院中の糖尿病関連自己抗体陰性の糖尿病患者の中で3世代にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を聞き取り調査により抽出し、本人および親族への本研究内容説明および参加協力に関する意向の確認を行い、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会および池田病院倫理委員会にて承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いた文書による研究参加の承諾を得、承諾を得られた患者および親族に関してゲノムDNA抽出用に採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、同様に書面での承諾取得後、ゲノムDNA抽出用採血と

ともに、身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集および糖尿病関連検査を含む一般検査用採血を行う。

(倫理面への配慮)

本申請研究はヘルシンキ宣言に基づき行われており、池田病院倫理委員会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(承認番号 G-267)で承認を受けている。全ての検体は匿名化(記号化)により個人情報保守の厳守を徹底している。

C. 研究結果

糖尿病家族歴濃厚患者家系の集積を進めてきた。これまでに当院内科外来通院中の2型糖尿病として加療されている患者で、3世代にわたり親族13人中8人の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、発端者含め複数の親族への研究参加の承諾を得、ゲノムDNA抽出用採血を行い、各種臨床データを収集している。本年度も候補患者のスクリーニングを行い研究参加への患者リクルートを試みたが、正式エントリーには至らなかった。今後も継続して患者集積を行う予定である。

D. 考察

糖尿病家族歴濃厚患者について、潜在的に条件該当症例の存在がスクリーニング調査により確認できたが、本研究対象に適合すると思われる患者であっても、遺伝子解析に対する不安・一部思い込み等から、研究参加承諾が思ったほど得られず、対象家系、特に大家系内で統計解析可能な数の研究参加同意者を得ることの困難さが浮き彫りになっている。しかしながら、これまで本研究のように日本人において家族歴濃厚

家系検体を基盤とした大規模な遺伝学的解析と全エクソンシーケンスを併用した糖尿病発症原因遺伝子検索の報告はなく、日本人糖尿病発症の遺伝的背景を検討する極めて有望な手法であると考えられる。今後も解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の集積の継続が重要であるとする。

E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の収集を行っている。今後も継続して患者集積を行う予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Ikeda H, Ida K, Usami M, Koshiyama H, Ikeda M. Follow-up Study of Overt Diabetic Nephropathy in Japanese Patients. 第4回アジア糖尿病学会学術集会(京都 2012.11.24~27)

城内繭子、別當憲子、穴倉弘枝、南美樹、宇佐美勝、池田弘毅、池田正毅. GLP-1 受容体作動薬による体重と食事内容の変化. 第49回日本糖尿病学会近畿地方会(京都 2012.11.17)

木村祐子、宇佐美勝、清水祐介、井田健一、池田弘毅、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅、勝野朋幸、難波光義. インスリン治療2型糖尿病に対するシタグリプチンの併用効果. 第49回日本糖尿病学会近畿地方会(京都

2012.11.17)

清水祐介、宇佐美勝、井田健一、池田弘毅、池田正毅。シタグリプチンにて血糖コントロール不十分な際の SU 薬あるいは BG 薬の増量効果の比較検討。第 49 回日本糖尿病学会近畿地方会（京都 2012.11.17）

池田弘毅、井田健一、宇佐美勝、福岡準人、木村祐子、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅。リスプロミックス 50 の 3 回注射による新規インスリン導入後の追加経口薬の違いによる比較。第 49 回日本糖尿病学会近畿地方会（京都 2012.11.17）

城内繭子、別當憲子、穴倉弘枝、南美樹、宇佐美勝、池田弘毅、池田正毅。GLP-1 受容体作動薬にみられる食欲、食嗜好の変化。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会（横浜 2012.5.17～19）

池田弘毅、井田健一、宇佐美勝、木村祐子、小松隆之、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅。GLP-1 受容体作動薬の血中インスリン動態への影響に関する検討。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会（横浜 2012.5.17～19）

清水祐介、宇佐美勝、井田健一、池田弘毅、池田正毅。シタグリプチンで治療中の 2 型

糖尿病患者に対するボグリボースあるいはミグリトールの併用効果の比較検討。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会（横浜 2012.5.17～19）

小松隆之、木村祐子、宇佐美勝、井田健一、池田弘毅、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅。メトホルミン増量による血糖改善効果と血中乳酸値の変化。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会（横浜 2012.5.17～19）

井田健一、宇佐美勝、今井晴恵、佐久間智子、池田弘毅、池田正毅。α グルコシダーゼ阻害薬またはグリニド薬からシタグリプチンへの切り替え症例の検討。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会（横浜 2012.5.17～19）

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

糖尿病家族歴濃厚症例の検索および臨床データの収集に関する研究

研究分担者 岡本 元純 大津赤十字病院 副院長

研究要旨：日本人新規糖尿病感受性遺伝子同定を目的として、継続的に、日本人糖尿病家族歴濃厚家系を用いた全ゲノムワイドの連鎖解析を行うための基盤づくりのための糖尿病家族歴濃厚家系の検索、臨床データの収集および検体採取を行っている。3世代にわたる糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし研究参加の承諾可能な複数の候補患者をリストアップし、同時に、過去に研究参加の承諾得られ、検体採血行った親族の追加の参加者の呼びかけを継続している。今後も糖尿病家族歴濃厚家系を検索しデータを集積する。

A. 研究目的

本分担研究の目的は、糖尿病家族歴濃厚家系を集積し、本申請研究で掲げた全ゲノム連鎖解析、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る糖尿病発症関連遺伝子絞込みのための基盤を築くことである。糖尿病の発症には環境因子と複数の遺伝要因が関与し発症の家族集積性が知られているが、同定された糖尿病発症原因遺伝子は僅かである。それら遺伝子異常に起因する糖尿病患者数と現在の激増している糖尿病患者数を比べても、未だ、日本人糖尿病発症原因遺伝子の多くは未同定であると考えられる。既報の糖尿病原因遺伝子に関しても異常頻度到人種差が報告されるため、海外報告結果を鵜呑みにするのではなく日本人における実態解明が必要である。

本研究は遺伝解析の基盤となる糖尿病多発家系の探索と研究参加の呼びかけ、検体集積することを主たる目的としている。

B. 研究方法

昨年同様、大津赤十字病院外来通院中または入院中の糖尿病患者で、糖尿病関連自

己抗体陰性であり、3世代にわたり糖尿病患者を有する糖尿病家族歴濃厚家系を抽出し、本人および親族への、本研究内容説明および参加協力に関する意向の確認を行い、大津赤十字病院倫理委員会および京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会にて承認されたヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書を用いた文書による研究参加の承諾を得る。承諾を得られた患者および親族に関してゲノム DNA 抽出用採血を行い、医療機関に通院していない親族等に対しては、同様に書面承諾取得後、ゲノム DNA 抽出用採血とともに、身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見収集と糖尿病関連検査を含む一般検査用採血を行う。（倫理面への配慮）

本申請研究はヘルシンキ宣言に基づき行われている。京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会（承認番号 G-267）および大津赤十字病院の倫理委員会に解析申請書提出・承認を受けており、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。京都大学医学部附属病院遺伝子診療部の遺伝子カウンセリングを含

む患者フォローアップ体制を確立している。

C. 研究結果

当院内科外来通院患者で、これまでに見出した3世代にわたり親族12人中9人の糖尿病患者のフォローアップと糖尿病家族歴濃厚家系親族からの追加の研究参加者を募っている。新規の研究条件合致家系のスクリーニングも継続的に行い、複数の該当家系を見出したが、本年度正式な研究参加には至っていない。今後も調査および患者・親族のリクルートを継続する予定である。

D. 考察

これまでの糖尿病家系スクリーニングでも潜在的に多くの糖尿病家族歴濃厚家系の存在が想定されており、日常診療でのより詳細な家族歴聴取が必須である。しかしながら、糖尿病大家系親族は、一か所居住というケースは稀で、殆どが各地に点在して居住されており、お互いの交流もほとんど取れていないケースも多々見受けられる。遺伝子解析という心理的不安感等もケースによっては非常に強く、対象患者（親族）リクルートには困難が伴う場合が多い。遺伝子解析のためには糖尿病家族歴濃厚症例の探索が必須であり、今後も家系探索の継続が必要と考える。

E. 結論

継続的に糖尿病家族歴濃厚家系の検索、臨床データの収集および検体採取を行っている。3世代にわたる糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚家系を見だし研究参加の承諾可能な複数の候補患者をリストアップするとともに、過去に研究参加の承諾得られ検体採血行った親族の追加の参加者を継

続して募っている。今後も継続して糖尿病家族歴濃厚家系を検索し、データを集積していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

池田絵里、荒木美希、荒巻 陽、谷口孝夫、岡本元純、肥満2型糖尿病として加療中ケトアシドーシスを発症し診断に至った緩徐進行1型糖尿病症例. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会、Postr、横浜、2012年5月17-19日

荒木美希、池田絵里、荒巻 陽、谷口孝夫、岡本元純、Tolosa-Hunt症候群の治療中に、褐色細胞腫の診断に至った2型糖尿病の1例. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会、Postr、横浜、2012年5月17-19日

荒巻 陽、荒木美希、池田絵里、谷口孝夫、岡本元純、糖尿病患者133例におけるリポ蛋白異常に関する検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会、Postr、横浜、2012年5月17-19日

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