

201231080A

**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 の病態調査と識別的診断基準の策定**

**平成 24 年度 総括研究報告書**

**主任研究者 武田 純**

**平成 25 年 (2013) 5 月**

## 【目次】

I	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

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

III	研究成果の刊行物	21
-----	----------	----

## 【 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：

本年度は「15歳以下の発症で肥満例の経験あり」の回答のあった1040症例について2次追加アンケートを送付し、576症例からの返答があった。MODY遺伝子異常があると回答のあった専門医8名14症例のうち10症例は非肥満、4症例はデータが得られず、今回のアンケートでMODY肥満例のデータを得ることはできなかった。

最終的に、現在までに情報が得られた発端者 240 人の診断時年齢は、0-15 歳が 168 人と最も多く、次いで 16-25 歳の 51 人、26-35 歳の 16 人、36 歳以上が 5 人であった。男女比は男/女=93/147 であり女性が多く、BMI は  $22.9 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$  であった。2 次アンケートでは 105 症例について MODY 遺伝子検査の希望があった。実際に依頼の寄せられた 68 家系について家族サンプルを含め 122 検体のゲノムが送付されたので、MODY1-6 遺伝子の DNA 構造解析による変異スクリーニングを行った。本研究依頼分から同定された 12 例、既に確定診断されている 50 例のアンケート結果を足した 62 例では、MODY1 4 家系 (6.5%)、MODY2 18 家系 (29.0%)、MODY3 29 家系 (46.8%)、MODY4 0 家系、MODY5 11 家系 (17.7%)、MODY6 0 家系だった。(62 例中での割合) BMI 25 未満は、総 MODY では 91.9%、15 歳以下の診断は、総 MODY では 80.6%であった。

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単一遺伝子病 (MODY; maturity-onset diabetes of the young) があるが、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  $\alpha$  異常): Nature 1996, MODY2 (グルコキナーゼ GCK 異常): Nature 1992, MODY3 (HNF-1  $\alpha$  異常): Nature 1996, MODY5 (HNF-1  $\beta$  異常): Nature Genet, 1998)。他の 2MODY は IPF-1 遺伝子 (MODY4) と Beta2/NeuroD 遺伝子 (MODY6) の異常に起因する。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、各病型は 0.1-5 万人と推定されるが、概数や家系内浸透率は不明である。MODY 判定が困難な理由として、1) 核家族と少子化により遺伝様式が不明な場合が多い、2) 一般の 2 型糖尿病が低年齢化して MODY との識別が困難になっている、3) 原因遺伝子の de novo 変異が少なくない可能性がある、4) 修飾因子のために表現型が多様になる、5) 新しく存在が判明したコピー数多型 (CNV) が日本人で検討されていない、6) 煩雑な DNA シーケンス法が唯一の診断法である、7) 検査費用と検査施設が十分に得られないので全 MODY 遺伝子が検査されていない、こと等が挙げられる。本研究では MODY1-6 について実態調査を行い、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、DNA シーケンスの適応基準を設定する。

先ず、初年度から、現在までに全国から依頼例について、承諾のもとに全 MODY

遺伝子の再スクリーニングを実施する。

更に、新しく提供された MODY 家系を加えて SNP 連鎖解析を実施し、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も試みる。平行して、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アンケート調査を実施する。識別的に診断を行うためには、病因に基づいた特徴的な病態を理解することが重要である。しかし、稀な疾病であることから臨床所見のみから抽出することは困難であるので、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と思われる。6 種類のいずれの病型においてもインスリン分泌不全が基本病態として認められるが、その程度や特徴的な病態については明らかではない。各病型に特徴的な差異を明らかにするため、先ず、コード転写因子の標的遺伝子について検索を試みる。

## B. 研究方法

### 【H22-24 年度を通した基本計画】

#### 〈MODY 変異の再スクリーニング〉

小児内分泌学会や関連団体の協力を得て、基準を満たす約 60 の MODY 家系を集積してきた。その後も、全国からの MODY 検査依頼を受諾し、現時点で合計 365 家系に相当する発端者が集積された。

#### 1) 全 MODY 遺伝子のスクリーニング

今までは検査費用の関係で、依頼遺伝子のエクソンのみをスクリーニングしてきた。従って、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う。病態がメンデル遺伝形式を示さない家系では、de novo 変異

の可能性とその出現頻度を求める。

## 2) アリルのコピー数多型 (CNV; copy Number variant) の検討

病態から推定した候補遺伝子でも、通常のエクソンシーケンスで症例に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、アリル部分欠損により遺伝子広領域の欠落する多型 (CNV) が存在することが報告された。日本人 MODY においても、CNV に起因する病態が存在する可能性について検討する

## 3) 頻度に関する全国アンケート調査

若年糖尿病の患者数と全体での割合や、常染色体優性遺伝を呈する家系頻度を調査し (一次調査)、上記の再スクリーニングの結果を総合して、全国レベルでの各 MODY 型の頻度を推定する。

MODY 症例を保有する診療施設を対象に、MODY 亜型の病態について二次調査を次年度以降に実施する。未診断に関しては確定のために DNA 検体の提供を依頼する。

## 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

$\beta$  細胞特異的 HNF4 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 RNA を抽出し、マイクロアレイを用いた発現遺伝子の網羅的解析を行った。

### 〈MODY 臨床像と判定基準の策定〉

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存在する。肥満の有無、治療とその有効性、合併症、検査所見、変異保有者の予後などを調査する。MODY3 ではグルコース刺激以外のインスリン分泌経路は保たれるので、経口剤の調査は重要である。

MODY5 はネフロン形成不全による腎不全が多いので、正常遺伝子を導入する腎移植の有効性について調査を行う。さらに、女性生殖器の異常も多いので、妊娠・出産への影響についても調査する。MODY6 における精神発達の頻度と程度も調査する。これらは、一次調査で MODY を経験したと回答した施設を対象とする (二次調査として予定)。

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判定基準を検討する。

### 〈新規 MODY の同定の試み〉

提供された未知 MODY 家系 (3 世代を満たさない小家系群) を用いて、常染色体優性モデルとして SNP 連鎖解析により、日本人のメジャー MODY 遺伝子座をゲノム上にマップする。全エクソンシーケンス (エクソーム) 並びに全ゲノムコピー数変異探索を併用する。また稀ではあるが、連鎖解析が可能な大人数家系サンプルの収集も続ける、

### 〈MODY 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〉

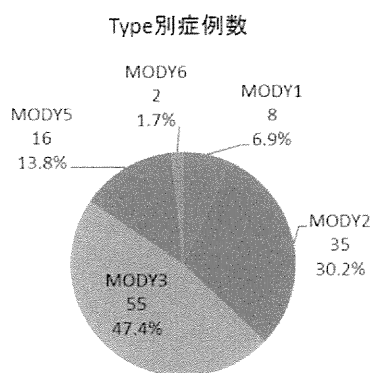
MODY 遺伝子のコード蛋白は基本的に転写因子であることから、病態の特徴は転写下流の標的遺伝子の生理機能に依るところが多い。この標的群が不明であることから臨床病態の実態が明らかとならない背景がある。そこで、MODY 転写因子の評定同定の基礎研究も同時に行うことにより、作用経路の病態を加味した上で、識別的な MODY 診断基準の精度上昇を目指す。

そこで、最も上位の上位転写因子である HNF4 に着目し、β細胞特異的 HNF4 ノックアウトマウス豚島とコントロールマウス豚島から RNA を抽出し、マイクロアレイを用いた発現遺伝子の網羅的スクリーニングを行った。

### C. 研究結果

#### 1) 各 MODY 頻度に関して

本研究依頼分から同定された結果 12 例、既に確定診断されている 50 例のアンケート結果、さらに当教室が以前より所有している MODY 家系 54 例のデータを併せて 116 例の MODY 確定診断例を集計した結果、MODY1 8 家系 (6.9%)、MODY2 35 家系 (30.2%)、MODY3 55 家系 (47.4%)、MODY4 0 人、MODY5 16 家系 (13.8%)、MODY6 2 家系 (1.7%) であった。



MODY4 (IPF) に関しては、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。

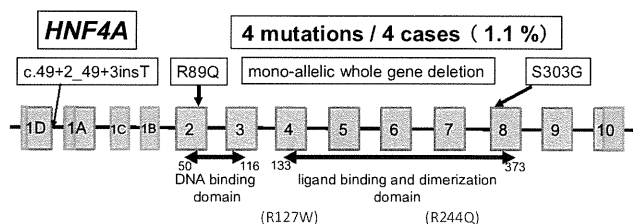
以上のうち、ゲノムコピー数変異 (CNV) は HNF-1α のイントロン 1-5 の欠失 1 人、HNF-1β の約 1Mb の大規模欠失が現時点で 4 人に認められている。その内、MODY5 については、腎嚢胞とともに膵尾部の形成不全が見出された。

以下に、本アンケート依頼分と現在まで収集した MODY 様患者サンプルから、当教室が現在までに同定した全ての MODY 遺伝子変異を列挙する。

#### 2) 糖尿病の孤発例の頻度

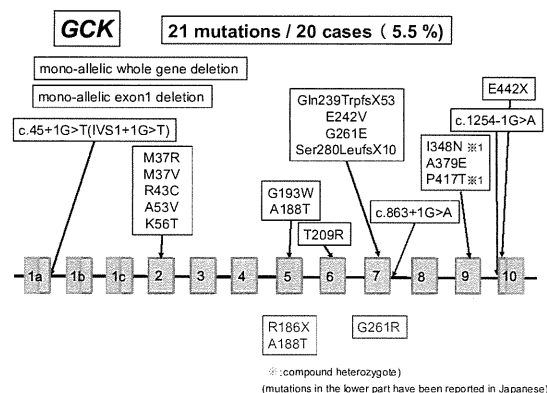
##### HNF-4α 変異 (MODY1) :

MODY1 は低頻度とされてきたが、本調査でも 4 症例の特定に過ぎず、1.1% であった。



##### GCK 変異 (MODY2) :

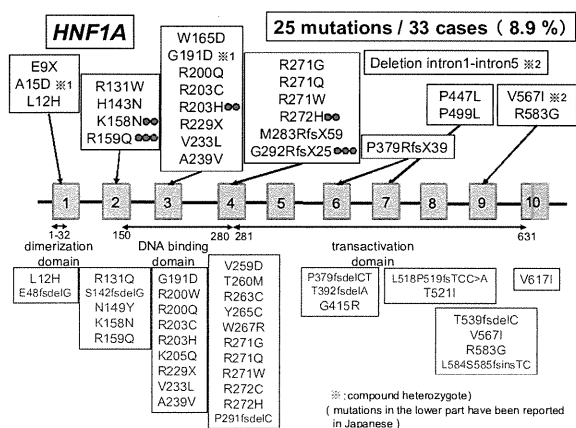
グルコキナーゼ (GCK) 遺伝子異常 (MODY2) は、スクリーニング対象の 5.5% において遺伝子変異を認め、従来想定されていた頻度の 5 倍以上であった。耐糖能異常が軽度であるために、正常型や境界型が多くなり、病態が多世代に亘っていないことによって MODY 基準を乱さないことが見逃されてきた背景と考えられた。今回は、家族歴を考慮せずに、発端者のみを検討したことにより、本知見が顕性化したと考えられた。



### HNF-1 $\alpha$ 変異 (MODY3) :

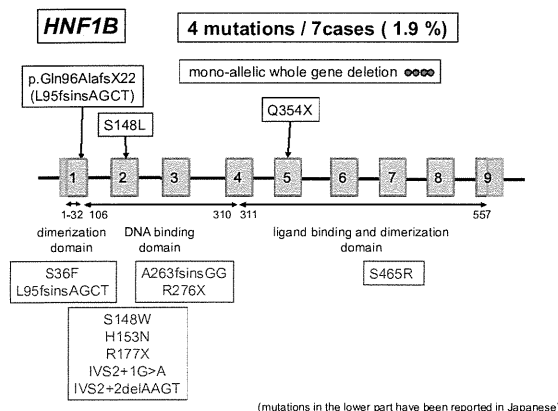
本研究のスクリーニングの結果では、HNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常は8.9%の頻度であった。以前に推定された頻度に比して低く評価されたが、15歳以下の非肥満などのスクリーニング基準を以前と整合させて比較することが必要である。

HNF-1 $\alpha$ 遺伝子においても、アレルの欠失による広領域の欠落 (CNV) が見出された。



### HNF-1 $\beta$ 変異 (MODY5) :

HNF-1 $\beta$ 遺伝子異常の頻度は1.9%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レ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、アレ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結果 101施設から230症例(214発端者)返送された2次調査票に加え、2次アンケート参加医師により新たに31症例が追加され、また、本年度の2次追加アンケートで新たに10症例が追加されて、現時点で271症例(240発端者)の臨床情報が集まった。BMI 25未満は、総MODYでは84.5%、15歳以下の診断は、総MODYでは78%であった。

一方、15歳以下発症で肥満例1040例のうち2次追加アンケートに返答のあった576症例のうちで、MODY遺伝子異常があると回答のあった専門医8名14症例のうち10症例は非肥満、4症例はデータが得られず、今回のアンケートでMODY肥満例を確定することはできなかった。

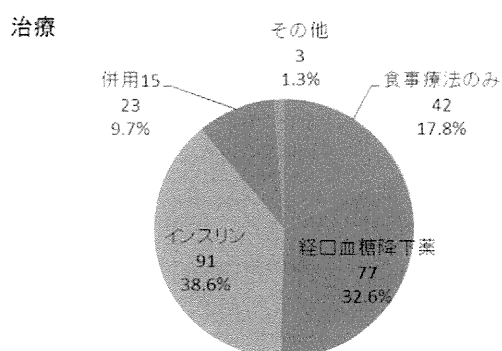
臨床像の調査について、現在までに情報の得られたMODY疑い発端者240例(男性93名/女性147名)のBMIは22.9 $\pm$ 5.6 kg/m<sup>2</sup>、診断時年齢は15.0 $\pm$ 8.1であった。空腹時血糖は165.4 $\pm$ 66.2 mg/dl、随時血糖は193.4 $\pm$ 97.7であった。尿中のCペプチドは34症例のみのデータであるが、64.6 $\pm$ 51.1  $\mu$ g/日とばらつきが強かった。HbA1cは初診時平均9.1 $\pm$ 2.6%であるが、調査時では7.7 $\pm$ 2.1%であった。脂質ではHDL 55.9 $\pm$ 13.9 mg/dl、LDL 110.8 $\pm$ 37.5, TG 150.2 $\pm$ 274.4であった。腎機能に関してはCre 1.3 $\pm$ 7.4, BUN 14.3 $\pm$ 8.3



であった。肝機能に関しては AST 29.5±38.9, ALT 43.3±75.8 であった。

合併症に関しては、網膜症ありが36名、腎症ありが37名、神経症ありが36名であった。トリオパチーは21名に認められた。

治療に関しては、食事・運動療法のみが42名、経口血糖降下薬が77名、インスリンが91名、BOTが23名だった。経口剤の内訳では、BG剤がもっとも多く36%、次いでa-GI剤が23%、そしてSU剤の21%であった。新規薬剤のDPP-4阻害剤は12%、チアゾリジン誘導体が6%、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31%と最も多く、持効型が25%と次に多く、混合型は10%と比較的少なかった。

#### 4) 新規 MODY 遺伝子座のマッピング

本年度、ゲノムコピー数多型 (CNV) を検討し、未知のMODY-X遺伝子獲得を試みた。Multiplex Ligation-dependent Probe Mix (MLPA) 法にてMODY1、2、3、5遺伝子のCNVを検出し、MODY様患者365人(男性162人、女性203人、平均診断年齢15.9歳、平均BMI23.1)を対象とした。次にMODY1~6遺伝子に異常を認めなかった症例のうち、10人のMODY様患者(男性3人、女性7人、平均診断

年齢16.9歳、平均BMI20.5)について、アレイCGHを用いて全ゲノム領域におけるCNV領域を検出し、含まれる遺伝子について検討を行った。アレイCGHはAgilent Sure Print G3 Human CGH Microarray 2×400Kを用いた。MODY1、2、3、5遺伝子のCNVについては、MODY1で1人(全エクソン)、MODY2で2人(全エクソン1人と1エクソン1人)、MODY3で1人(4エクソン)、MODY5で4人(全エクソン)にCNVを認めた。アレイCGHの結果、Gain領域は58領域170遺伝子を検出し、1人平均で36領域51.9遺伝子、最大長は平均1887kb/人(715-2431kb)、最小長は平均7kb/人(4.6-7.6kb)、平均長は202.8kb/人(106-274kb)であった。Loss領域では60領域、157遺伝子を検出し、1人平均で21領域51.5遺伝子、最大長は平均5419kb/人(4735-8140kb)、最小長は平均8.6kb/人(5.8-10.7kb)、平均長は405.7kb/人(293-579kb)であった。特にLoss領域に注目し、ヒトゲノム構造変異データベースであるDGV、DECIPHERにて検出された領域との比較を行い、ハプロ不全型遺伝子を5個同定した。うち1遺伝子は糖尿病との関連が報告されているものであった。

#### 5) HNF-1 $\alpha$ 標的であるトランスサイレチン (Ttr) の機能解析

HNF-1 $\alpha$  (MODY3) の標的遺伝子であるトランスサイレチン (Ttr) は膵島 $\alpha$ 細胞に発現しているが、その機能は不明であった。ノックアウトマウスを解析することにより、Ttrがグルカゴンの発現を制御していることが明らかになった。

## D. 考察

若年糖尿病のスクリーニングにより、日本人では15歳以下の非肥満インスリン分泌不全は、家族歴を考慮しなくてもほぼ全てがMODYであることを示唆しており、これは顕著な肥満体質を持たない日本人ならではの簡易判定法であり、新規発症例や小家系を多く集積する原動力となる。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が、本調査研究でも8割以上のMODY様患者の原因遺伝子が依然未知であることが再認識された。

現在、インクレチン薬は糖尿病治療の多くの部分を変化させつつあるが、インクレチンホルモンやDPP-IVのコード遺伝子は一連のMODY蛋白で制御されることが判明している。糖尿病がインスリン起点からグルカゴン起点にパラダイムシフトしていることを鑑みると、MODY 識別的診断だけでなく、治療選択の選別にも基準を発展させることが必要であるが、これは今後の課題である。

また、全ゲノムでの欠失型CNV領域の同定と全エクソンシーケンスとの効率的な併用によって従来の連鎖解析の壁を突破する試みは、MODYの様な今後レアな常染色体優性遺伝疾患の原因遺伝子同定のための戦略モデルになることも疑いない。インスリン分泌不全が日本人コモン2型糖尿病病態の本質であることも疑いなく、新規MODY 遺伝子同定からインスリン分泌不全病態解明までの知見は、2型糖尿病の病態解明や治療法の開発に展開

し貢献する事も疑いない。

## 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CNV 変異では膵形成不全が合併した。

4) 欠失型CNV 領域に特化して新規MODY 遺伝子を探索して、ハプロ不全型5 遺伝子を同定した。うち1 遺伝子は糖尿病との関連が報告されているものであった。

5) 二次調査で募集した未診断MODY 遺伝子の解析を行い、12 名の新たな確定診断に繋がった。

6) HNF 標的分子であるトランスサイレチン(TTR)の機能解析を行った結果、グルカゴンのMODY病態に関する理解が深まった。

## G. 研究発表

### 論文発表

1) Iiduka K, Tomita R, Takeda J, Horikawa Y.

Rat glucagon receptor mRNA is directly regulated by glucose through transactivation of the carbohydrate response element binding protein.

- Biochem Biophys Res Commun. 417:1107-1112, 2012.
- 2) Iiduka K, Tomita R, Suwa T, Horikawa Y, Takeda J.  
Normalization of fasting hyperglycemia is beneficial for successful introduction of small amount of the GLP-1 analog liraglutide in an obese patient with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 3:61-64, 2012.
- 3) 堀川幸男  
最新臨床糖尿病学 上 - 糖尿病学の最新動向 - 遺伝子異常が同定されている糖尿病  
日本臨床 70 増刊号 3 : 408-413, 2012.
- 4) Murase H, Suzuki E, Tajima Y, Hayashi K, Nakamura T, Noritake N, Takeda J.  
Associations of plasma von Willebrand factor ristocetin cofactor activity and 5-hydroxyindole acetic acid concentrations with blood flow in lower-leg arteries in Japanese type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index  
*Journal of Diabetes and Its Complications.* 26:113-117, 2012.
- 5) Iizuka K, Tomita R, Horikawa Y, Takeda J.  
Effectiveness of the glucagon test in estimating islet function for liraglutide treatment in a lean diabetic patient with impaired insulin response to glucose.  
*Diabetology Intenational.* Vol. 3 No. 2:103-108, 2012.
- 6) Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, Suwa T, Horikawa Y, Yamamoto M, Takeda J, Itoh Y.  
The Evaluation of Risk Associated with Adverse Drug Reactions by Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus  
*Biol. Pharm. Bull.* 35, 6:933-937, 2012.
- 7) Ido-Kitamura Y, Sasaki T, Kobayashi M, Kim H-J, Lee Y-S, Kikuchi O, Yokota-Hashimoto H, Iizuka K, Accili D, Kitamura T.  
Hepatic FoxO1 Integrates Glucose Utilization and Lipid Synthesis through Regulation of Chrebp O-Glycosylation  
*PLOS ONE.* Vol. 7, 10:e47231, 2012.
- 8) Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T, Ohbora A, Kato T, Satui H, Fukui M, Nagata C, Takeda J.  
Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome  
*World Journal of Gastroenterology.* 18 (13) :1508-1516, 2012.
- 9) Su Y, Misumi Y, Ueda M, Shono M, Tasaki M, Jono H, Obayashi K, Senokuchi T, Yamagata K, Ando Y.  
The occurrence of islet amyloid polypeptide amyloidosis in Japanese subjects.  
*Pancreas.* 41: 971-973, 2012.
- 10) Sato Y, Hatta M, Md. f. Karim, Sawa T, Wei F-W, Sato S, Magnuson MA, Gonzalez FJ, Tomizawa K, Akaike T, Yoshizawa T, Yamagata K.

Anks4b, a novel target of HNF4 $\alpha$  protein, interacts with GRP78 protein and regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cells.  
**J Biol. Chem.** 287: 23236–23245, 2012.

11) Ohki T, Sato Y, Yoshizawa T, Yamamura KI, Yamada K, Yamagata K. Identification of hepatocyte growth factor activator (Hgfac) gene as a target of HNF1 $\alpha$  in mouse  $\beta$ -cells.  
**Biochem Biophys Res Commun.** 425: 619–624, 2012.

12) Su Y, Jono H, Misumi Y, Senokuchi T, Guo J, Ueda M, Shinriki S, Tasaki M, Shono M, Obayashi K, Yamagata K, Araki E, Ando Y. Novel function of transthyretin in pancreatic  $\beta$  cells.  
**FEBS Letters.** 586: 4215–4222, 2012

13) Tabuchi Y, Yasuda T, Kaneto H, Kitamura T, Kozawa J, Otsuki M, Imagawa A, Nakae A, Matsuda Y, Uematsu H, Mashimo T, Shibata M, Shimomura I. A case of hypogonadotropic hypogonadism caused by opioid treatment for nonmalignant chronic pain.  
**Case Report Med.** 740603, 2012.

14) Yamaoka M, Maeda N, Nakamura S, Kashine S, Nakagawa Y, Hiuge-Shimizu A, Okita K, Imagawa A, Matsuzawa Y, Matsubara K, Funahashi T, Shimomura I. A pilot investigation of visceral fat adiposity and gene expression profile in peripheral blood cells.  
**PLOS One.** 7(10):e47377, 2012.

15) Onuma H, Tohyama M, Imagawa A, Hanafusa T, Kobayashi T, Kano Y, Ohashi J, Hashimoto K, Osawa H, Makino H; Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research; Japanese Dermatological Association. High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome.  
**J Clin Endocrinol Metab.** 97(12): E2277–81, 2012.

16) Fujita Y, Tamada D, Kozawa J, Kobayashi Y, Sasaki S, Kitamura T, Yasuda T, Maeda N, Otsuki M, Okita K, Iwahashi H, Kaneto H, Funahashi T, Imagawa A, Shimomura I. Successful treatment of reactive hypoglycemia secondary to late dumping syndrome using miglitol.  
**Intern Med.** 51(18):2581–5, 2012.

17) Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, Otsuki M, Tabuchi Y, Fujita Y, Kubo F, Tsuji M, Fujisawa K, Kasami R, Kitamura T, Miyatsuka T, Katakami N, Kawamori D, Matsuoka TA, Imagawa A, Shimomura I. Large adrenal ganglioneuroma.  
**Intern Med.** 51(17):2365–70, 2012

18) Fujishima Y, Maeda N, Inoue K, Kashine S, Nishizawa H, Hirata A, Kozawa J, Yasuda T, Okita K, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I. Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating

behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes.

*Cardiovasc Diabetol.* 11(1):107, 2012.

19) Matsumoto H, Murase-Mishiba Y, Yamamoto N, Sugitatsu-Nakatsukasa S, Shibasaki S, Sano H, Terasaki J, Imagawa A, Hanafusa T.

Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio is a sensitive indicator of blood glucose variability in patients with fulminant Type 1 diabetes.

*Intern Med.* 51(11):1315-21, 2012.

## 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 $\alpha$  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 $\alpha$  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) 佐藤叔史、井上正宏、下村伊一郎、山縣和也

膵島低酸素による HNF4 $\alpha$  の発現低下機

構の解析

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横浜、2012

5) 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

6) 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

7) 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

8) 服部泰輔、飯塚勝美、呉鳥徳勒胡、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

9) 今川彰久

Etiology of fulminant type 1 diabetes mellitus.

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横浜、2012

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 リン酸とキシルロース 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.

11) Horikawa Y

Strategy to find novel T2DM gene in the post GWAS era.

Danish Life Science Seminar, Tokyo, 2012.

12) 堀川幸男、塩谷真由美、武田 純  
日本人若年発症家族性糖尿病 (MODY) の新規原因遺伝子探索

第 46 回日本小児内分泌学会学術集会、大阪、2012.

13) 堀川幸男

2 型糖尿病遺伝素因の解剖

第 86 回日本糖尿病学会専門医更新指定講演、名古屋、2012.

14) 堀川幸男、塩谷真由美、武田 純  
若年発症家族性糖尿病 (MODY) の新規原因遺伝子同定の現状

第 57 回日本人類遺伝学会、東京、2012.

15) 堀川幸男

糖尿病遺伝子素因の解明と臨床的意義

日本内科学会 第 16 回東海支部専門医部会教育セミナー、名古屋、2012.

16) Md. Fazlul Karim, Sato Y, Yoshizawa T, Yamagata K.

SIRT7 interacts directly with Myb-binding protein 1a Md.

第 85 回日本生化学学会、博多、2012.

17) 今川彰久

鑑別が必要な 1 型糖尿病の 3 病型 ~ 劇

症 1 型糖尿病を中心に

第 55 回臨床検査医学会近畿地方会、京都、2012.

18) 今川彰久

劇症 1 型糖尿病の現在

第 47 回糖尿病学の進歩、四日市、2013.

19) 武田 純

家族性の若年糖尿病の見つけ方

第 47 回糖尿病学の進歩、四日市、2013.

20) 堀川幸男

臨床医にも分かる基礎研究 2 型糖尿病の遺伝素因解明の現状- 2 型糖尿病の遺伝素因を解剖する-

第 47 回糖尿病学の進歩、四日市、2013.

(国際学会)

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

Glucagon Receptor and Glucagon-like Peptide-1 Receptor mRNA Expression are Inversely Regulated by Glucose Through ChREBP Activation.

72<sup>nd</sup> American Diabetes Association scientific sessions L. Hunter Limbaugh Philadelphia, Pennsylvania, 2012.

2) Yamagata K, Sato Y, Md. Fazlul Karim, Yoshizawa T

Analysis of a novel HNF4 $\alpha$  target gene Anks4b in pancreatic  $\beta$ -cells.

72<sup>nd</sup> American Diabetes Association scientific sessions L. Hunter Limbaugh Philadelphia, Pennsylvania, 2012.

3) Kato T, Suwa T, Tomita R, Hirota T, Iizuka K, Horikawa Y, Takeda J

Long term Remission of Pulmonary Alveolar Proteinosis after Successful

Surgical Resection of a Cushing 's Disease Pituitary Adenoma.

Endocrine Society' s 94<sup>th</sup> Annual Meeting & Expo 2012. Houston, Texas, 2012.

4) Iizuka K, Wu W, Tomita R, Tsuchida H, Horikawa Y, Takeda J.

Deletion of the small heterodimer partner gene protects against fatty liver and dyslipidaemia, but not obesity and glucose intolerance in C57BL/6J mice fed a high-fat diet.

48<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes Berlin, Germany, 2012.

5) Sato Y, Inoue M, Shimomura I, Yamagata K.

Cellular hypoxia caused dysregulation of HNF4 $\alpha$  expression in pancreatic- $\beta$  cells.

The 33<sup>rd</sup> NAITO conference: Oxygen Biology: Hypoxia, Oxidative Stress and Disease. Sapporo 2012.

6) Iizuka K, Tomita R, Wu W, Horikawa Y, Takeda J

Glucagon Receptor and Incretin Receptors mRNA Expression are Inversely Regulated by Glucose Through ChREBP Activation.

The 9<sup>th</sup> International Diabetes Federation-Western Pacific Region Congress/The 4<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. Kyoto, 2012.

7) Enya M, Horikawa Y, Takeda J.

Survey of MODY1-6 in Japanese Patients with Early-Onset Diabetes.

The 9<sup>th</sup> International Diabetes Federation-Western Pacific Region Congress/The 4<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. Kyoto, 2012.

8) Suzuki H, Yamamoto M, Nakamura M, Oba S, Nagata C, Takeda J

Factors Affecting Glucose Metabolism in Japanese Subjects:A Community-Based Cross-Sectional Study in Gifu City.

The 9<sup>th</sup> International Diabetes Federation-Western Pacific Region Congress/The 4<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. Kyoto, 2012.

9) Yamamoto M, Tanaka M, Kanoh A, Sado T, Isomura Y.

Screening for Insulin Resistance and Prediabetes in University Students: Comparison Between Japanese Students and International Students from Asia.

The 9<sup>th</sup> International Diabetes Federation-Western Pacific Region Congress/The 4<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. Kyoto, 2012.

10) Nonoyama Y, Yamamoto M, Oba S, Nagata C, Matsui K, Takeda J.

Effect of a Diabetes Diagnosis on Quality of Life in the Japanese Population.

The 9<sup>th</sup> International Diabetes Federation-Western Pacific Region Congress/The 4<sup>th</sup> Scientific Meeting of

the Asian Association for the Study of Diabetes. Kyoto, 2012.

11) Imagawa A.

Symposium Type 1 diabetes “Fulminant type 1 diabetes-New insights of its etiology” .

The 9<sup>th</sup> International Diabetes Federation-Western Pacific Region Congress/The 4<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. Kyoto, 2012.

12) Imagawa A.

Plenary lecture “Etiology of type 1 diabetes -Lessons from pancreas biopsy and autopsy”

International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Science School of Physicians 2012. Kyoto, 2012.

#### 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 |



## 【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
Iizuka K, et al.	Rat glucagon receptor mRNA is directly regulated by glucose through transactivation of the carbohydrate response element binding protein.	Biochem Biophys Res Commun	417	1107-1112	2012
Iizuka K, et al.	Normalization of fasting hyperglycemia is beneficial for successful introduction of small amount of the GLP-1 analog liraglutide in an obese patient with type 2 diabetes mellitus.	Diabetol Int	3	61-64	2012
堀川幸男	最新臨床糖尿病学 上 - 糖尿病学の最新動向 - 遺伝子異常が同定されている糖尿病	日本臨床	70	408-413	2012

Murase H, et al.	Associations of plasma von Willebrand factor ristocetin cofactor activity and 5-hydroxyindole acetic acid concentrations with blood flow in lower-leg arteries in Japanese type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index	Journal of Diabetes and Its Complications	26	113-117	2012
Iizuka K, et al.	Effectiveness of the glucagon test in estimating islet function for liraglutide treatment in a lean diabetic patient with impaired insulin response to glucose	Diabetol Int	3	103-108	2012
Okayasu S, et al	The Evaluation of Risk Associated with Adverse Drug Reactions by Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus	Biol. Pharm. Bulletin	35	933-937	2012
Ido-Kitamura Y, et al	Hepatic FoxO1 Integrates Glucose Utilization and Lipid Synthesis through Regulation of Chrebp O-Glycosylation	PLOS ONE	7	e47231	2012

Hamaguchi M, et al	Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome	World Journal of Gastroenterology	18	1508-1516	2012
Sato Y, et al	Anks4b, a novel target of HNF4 $\alpha$ protein, interacts with GRP78 protein and regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in pancreatic $\beta$ -cells	J Biol. Chem	287	23236-23245	2012
Ohki T, et al	Identification of hepatocyte growth factor activator (Hgfac) gene as a target of HNF1 $\alpha$ in mouse $\beta$ -cells	Biochem Biophys Res Commun	425	619-624	2012
Su Y, et al	Novel function of transthyretin in pancreatic $\beta$ cells	FEBS Letters	586	4215-4222	2012
Yamaoka M, et al	A pilot investigation of visceral fat adiposity and gene expression profile in peripheral blood cells	PLOS One	7	e47377	2012
Fujita Y, Et al	Successful treatment of reactive hypoglycemia secondary to late dumping syndrome using miglitol	Intern Med	51	2581-2585	2012