

201231080B

**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 23～24 年度 総合研究報告書

主任研究者 武田 純

平成 25 年 (2013) 5 月

【目次】

I. 総合研究報告	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	3 6
--------------------	-----

III. 研究成果の刊行物・印刷	4 3
------------------	-----

【 1 】 総合研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

MODY1-6 の病態調査と鑑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、現在汎用されている考慮基準を満たす患者の診療状況について、初年度に1次アンケートを全国の糖尿病と小児内分泌の専門医5,524人に送付した。回答のあった専門医1,867人のうち若年発症の候補症例ありと回答した613人（495施設）について、症例が非肥満と回答した282施設 845症例を対象として、2年度には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。その結果、101施設から230症例について2次調査票が返送されている。さらに「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心することはできなかった。

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。発見のきっかけは健診による無症候のものが最も多く151人であり、既に自覚症状を有した者は21人であった。家族歴は219人で陽性であったが、21人には認めなかったので無症候とde novo変異が考えられた。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、MODY2 35家系、MODY3 55家系、MODY4 0家系、MODY5 16家系、MODY6 2家系だった。従来の3世代罹患の条件に基づいた従来頻度とは大きく異なる事が判明した。BMI 25未満は、MODY1 (75%)、MODY2 (85.7%)、MODY3 (83.6%)、MODY5 (93.8%)、MODY6 (50%)であり、全体で84.5%が非肥満であった。15歳以下の診断は、MODY1 (75%)、MODY2 (77.1%)、MODY3 (83.6%)、MODY5 (62.5%)、MODY6 (100%)であり、総MODYでは78.4%であった。家族歴ありはMODY1 (75%)、MODY2 (77.1%)、MODY3 (85.5%)、MODY5 (37.5%)、MODY6 (50%)で、全MODYで75%であった。MODY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ことが明らかとなった。しかし各MODYは、単一遺伝子異常の疾患であるにも関わらず病態は非常に多様であり、また他の遺伝素因とも協調するため、現状では直接DNAシーケンス法による原因遺伝子同定がもっとも確定的な病型決定法である。

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 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 1997)。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

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) 肥満度: 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: 亜型に特徴的な臨床

所見は？ 有効治療はあるのか？ 発癌の頻度は？

【H22-24 年度を通じた基本計画】

〈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 (付録 1-4)

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

β 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 臨床の析と判定基準の策定〉

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。

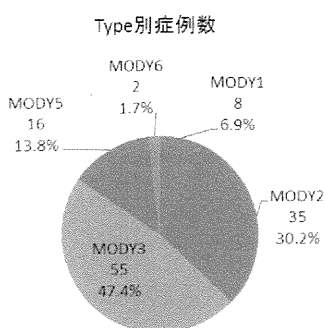
〈MODY 標的の同定による亜型の病態の多様性に対する理解の試み〉

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%)、



(47.4%)、MODY4 0 人、MODY5 16 家系 (13.8%)、

MODY6 2 家系 (1.7%) だった。(116 例中での割合)

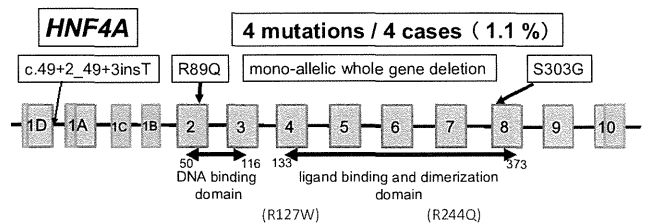
MODY4 (IPF) に関しては、現時点では疾患の原因となる遺伝子変異の同定には至っていない。また、二次アンケート調査でも存在は確認されていない。

以降に、本アンケート依頼分と現在まで収集した MODY 様サンプル群から、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

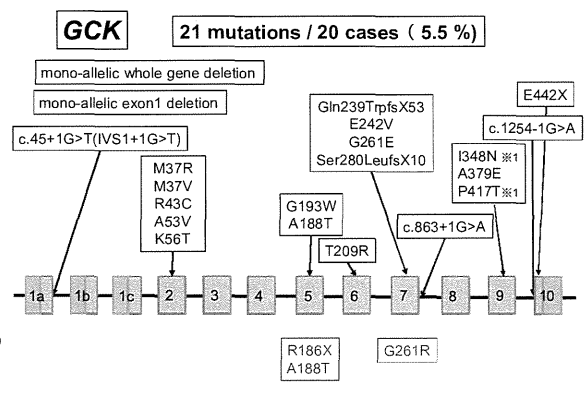
HNF-4 α 変異 (MODY1) :

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) :

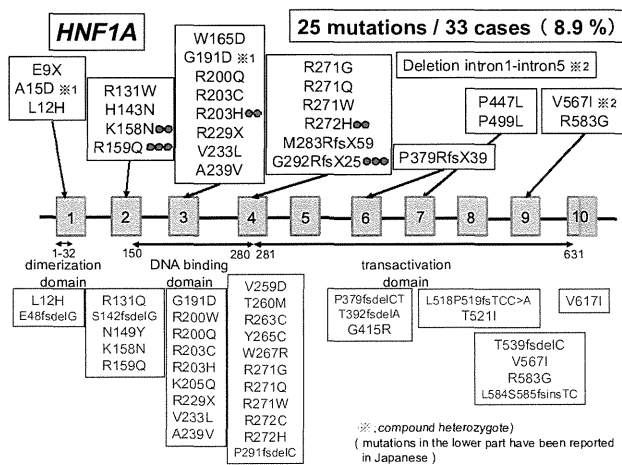
グルコキナーゼ (GCK) 遺伝子異常 (MODY2) は、スクリーニング対象の 5.5% において遺伝子変異を認め、従来想定されていた頻度の 5 倍以上であった。耐糖能異常が軽度であるために、正常型や境界型が多くなり、病態が多世代に亘っていないことによって MODY 基準を乱さないことが見逃されてきた背景と考えられた。今回は、家族歴を考慮せずに、発端者のみを検討したことにより、本知見が顕性化したと考えられた。



HNF-1 α 変異 (MODY3) :

本研究のスクリーニングの結果では、HNF-1 α 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 α 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。

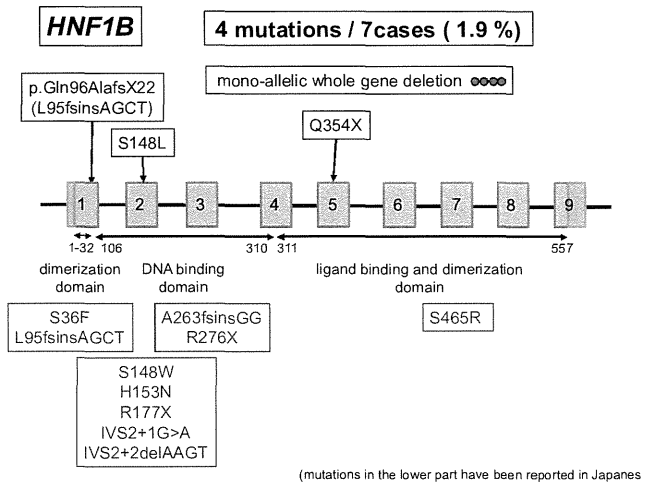


HNF-1 β 変異 (MODY5) :

HNF-1 β 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、腓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、腓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

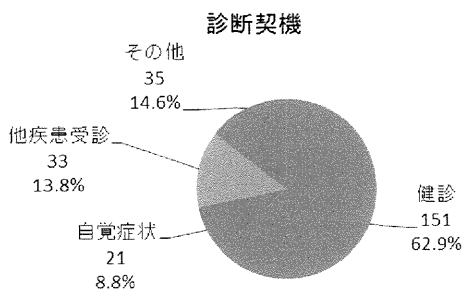
MODYアンケート一次調査は、糖尿病内科および小児内分泌の専門医5,524人に送付され、1,867人から回答を得た。その内、既に確定診断されたMODY家系または提示した暫定基準に沿った候補例を有すると回答した施設は495であった。本研究グループでの実施を希望するか否かも併せて質問した。

症例が非肥満と回答した282施設845症例を対象として、2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。非肥満の症例を中心に、236施設に詳細な臨床情報に関する2次アンケート調査(性別、診断時年齢、診断契機、身長/体重、家族歴、臨床検査値(糖尿病関連の検査と生化学検査)、糖尿病合併症の有無、MODYに関連した特異的な身体所見の有無、治療(経口薬、インスリン等)、遺伝子検査の有無等)を実施した。また、遺伝子検査が未施行ならば、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、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ている。

一方、15歳以下発症で肥満例1040例のうち二次追加アンケートに返答のあった576症例のうち、MODY遺伝子異常があると回答のあった8名14症例のうちの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。

臨床像については、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 $22.9 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ 、診断時年齢は 15.0 ± 8.1 、診断契機は健診が151名と最も多く、自覚症状(倦怠感、口渇等)が21名、他疾患受診時が33名、その他が35名であった。

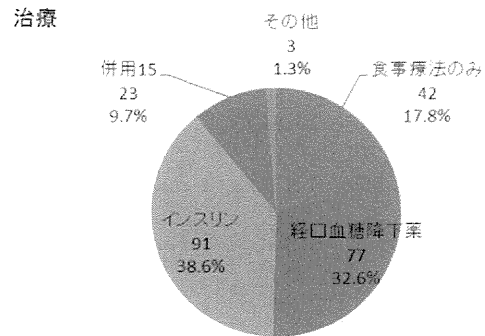


空腹時血糖は $165.4 \pm 66.2 \text{ mg/dl}$ 、随時血糖は 193.4 ± 97.7 であった。尿中のCペプチドは34症例のみのデータであるが、 $64.6 \pm 51.1 \mu\text{g/日}$ とばらつきが強かった。HbA1cは初診時平均 $9.1 \pm 2.6\%$ であるが、調査時では $7.7 \pm 2.1\%$ であった。脂質ではHDL $55.9 \pm 13.9 \text{ mg/dl}$ 、LDL 110.8 ± 37.5 、TG 150.2 ± 274.4 であった。腎機能に関してはCre 1.3 ± 7.4 、BUN 14.3 ± 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。肥満に関しては、240名中137名がなしであった。

合併症に関しては、網膜症ありが36名

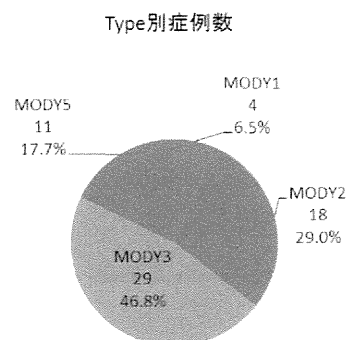
腎症ありが37名、神経症ありが36名であった。トリオパチーは21名に認められた。

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剤が最も多く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%、グリニド系薬剤が最も少なく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。(付録5-1、-2、-3、-4)

本アンケート関連で同定されたMODY62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。



各 MODY 臨床データの比較では、空腹時血糖、発症時 HbA1c では、MODY5 が MODY2、MODY3 に対して有意に高値を示した。インスリン分泌に関しては MODY5 が MODY2、MODY3 に対して高値を示すも有意差は得られなかった。LDL に関しては、MODY1 が MODY2、MODY3、MODY5 に対して有意に高値を示した。AST、ALT、UA に関しては、MODY5 が MODY2、MODY3 に対して有意に高値を示した。(付録 6-1、-2、-3)

最終的な既知 MODY 原因遺伝子調査については、MODY 遺伝子検査済み症例は、2 次調査実施時点で検査済回答 50 例、その後本課題調査遺伝子解析で 12 例、本計画以前よりのプール家系 54 例の合わせて 116 例で、内訳は MODY1 が 8 名、MODY2、が 35 名、MODY3 が 55 名、MODY5 が 16 名、MODY6 が 2 名となっている。(付録 7-1、-2、-3)

以下に本課題で認められた各臓器ごとの MODY 別の機能障害を列記する。

心臓機能障害の有無

高血糖による 2 次性の冠動脈疾患は共通病態としてある。特に MODY3 では、脂質異常を介した動脈硬化により心血管イベントリスクを増大させる。

腎臓機能障害の有無

MODY5 では、ネフロン形成不全に起因した腎のう胞、腎異形成はじめ種々の腎障害の合併が多く、腎機能低下は必発である。本課題では UA に関しては、MODY5 が MODY2、MODY3 に対して有意に高値を示した。

呼吸器機能障害の有無

MODY5 では、気管支拡張症などの報告がある。

肝機能障害の有無

MODY1、3 では肝臓の胆汁酸コレステロールなどの脂質代謝を障害するが、本課題では LDL に関しては、MODY1 が MODY2、MODY3、MODY5 に対して高値を示した。

また AST、ALT に関しても、MODY5 が MODY2、MODY3 に対して有意に高値を示した。

その他の機能障害

MODY5 では性腺形成異常、膝低形成、肝機能異常、高尿酸血症などが認められた。

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、染色体 9, 11, 14, 18 番にピークを認めた、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。現時点で同定には至っていないが、今後も MODY 症例を集積しサンガーシーケンスで候補遺伝子検定し、ロー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。

一方、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 SurePrint 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 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-1 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) 標的である 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。

6) HNF-1 α 標的であるトランスサイレチン (Ttr) の機能解析

HNF-1 α (MODY3) の標的遺伝子であるトランスサイレチン (TTR) は膵島 α 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

日本では核家族と少子化のために遺伝学的解析に適した大家系入手は極めて困難である。欧米でも大家系は解析しつく

され、また欧米では肥満が多く非 MODY の可能性の除外が困難になり、新たな責任遺伝子座を同定できない状況にある。

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 であることを本課題で認めたが、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。(BMI 25 未満は全 MODY で 84.5% であった。15 歳以下の診断は、全 MODY で 78.4% であった。家族歴ありは、全 MODY で 75% であった。) 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。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、一方本課題でも未知 MODY が 82% を占めていたが、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、引き続き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ると考えられる。

MODY 治療指針についてはまだ存在しないが、病型の一部において、部分病態の治療法はある。テーラーメイド治療されている MODY 型として、MODY3 では SU 剤が著効、MODY5 では腎移植が有効など、が挙げられる。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おり、今後は識別的診断だけでなく、治療選択の選別にも基準を進展させることによって、オーダーメイド的な診療への展開も期待される。新規 MODY 遺伝子同定に関しても、個々の未知 MODY 家系にとっては、遺伝子変異を同定し、その変異と表現型の関連を見いだす事は、早期診断や遺伝カウンセリングを可能にするとともに、オーダーメイド医療を可能にする。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、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は疑いない。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、その病態解明や治療法の開発に展開し貢献する事は疑いない。

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 CMV 変異では膵形成不全が合併した。

4) 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。

5) 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、関心領域の全ゲノムシーケンスが完了して 7 個の有力候補遺伝子変異が検出された。またゲノムコピー数変異領域に関しても、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。

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。また 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) Horikawa Y, Enya M, Iizuka K, G-Y. Chen, Kawachi S, Suwa T, Takeda J.

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

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

2) Yano M, Watanabe K, Yamamoto T, Ikeda K, Senokuchi T, Lu M, Kadomatsu T, Tsukano H, Ikawa M, Okabe M, Yamaoka S, Okazaki T, Umehara H, Gotoh T, WJ. Song, Node K, Taguchi R, Yamagata K, Oike Y. Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in Sphingomyelin synthase 1 null mice.

J Biol Chem. 286:3992-4002, 2011.

3) Sano H, Terasaki J, Mishiba Y, Imagawa A, Hanafusa T.

Exenatide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, suppresses pancreatic β -cell destruction induced by encephalomyocarditis virus.

Biochem Biophys Res Commun. 404: 756-761, 2011.

4) Iizuka K, Takeda J, Horikawa Y. 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.

5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Imagawa A, Hanafusa T.
Fulminant type 1 diabetes—an important subtype in East Asia.
Diabetes Metab Res Rev. 27 (8):959-64, 2011.
- 12) 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. 30;139(1-2):80-6, 2011.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.

- 16) 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.
- 17) 飯塚勝美、堀川幸男、武田 純
DPP-IV 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.
- 18) 田中利江子、川地慎一、古田 均、三島百有、榎 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.
- 19) 山本真由美、飯塚勝美、田中生雅、加納亜紀、臼井るり子、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.
- 20) 塩谷真由美、堀川幸男、武田 純
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
- 21) 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
- 22) Iizuka 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.
- 23) Iizuka 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Sato Y, Hatta M, Md. Fazlul 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 α protein, interacts with GRP78 protein and regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in pancreatic β -cells.
J Biol. Chem. 287: 23236-23245, 2012.
- 32) 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 α in mouse β -cells.
Biochem Biophys Res Commun. 425: 619-624, 2012.
- 33) 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 β cells.
FEBS Letters. 586: 4215-4222, 2012
- 34) 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.
- 35) 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.

36) 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.

37) 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.

38) 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

39) 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.

40) 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) 堀川幸男

α -グルコシダーゼと DPP4 の阻害による combination therapy

第2回東海インクレチン研究会、名古屋、2011.

2) 武田 純

DPP-VI 阻害薬と臨床応用

第45回糖尿病学の進歩、福岡、2011.

3) 武田 純

インスリン分泌不全

第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌、2011.

4) 塩谷真由美、堀川幸男、土田宏美、飯塚勝美、諏訪哲也、山本眞由美、武田 純
日本人2型糖尿病発症における Sgkl 遺伝子多型の影響についての検討

第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札

- 幌、2011.
- 5) 今川彰久
シンポジウム「1型糖尿病の成因と予防：新しい展開と洞察」1型糖尿病における膵β細胞傷害機構
第54回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌、2011.
- 6) 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における MODY1-6 の実態調査
日本人類遺伝学会第56回大会 第11回東アジア人類遺伝学会、千葉、2011.
- 7) Sato Y, Hatta M, Md. Fazlul Karim, Yoshizawa T, Yamagata K.
Analysis of a novel HNF4α target gene Anks4b in pancreatic β-cells
第34回日本分子生物学会、横浜、2011.
- 8) 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.
- 9) 大木 剛、佐藤叔史、吉澤達也、山田研太郎、山縣和也
新規 HNF-1α 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.
- 10) 山縣和也、佐藤叔史、Karim Fazlul、吉澤達也
新規 HNF-4α 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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
17) 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.

18) 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

19) 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

20) 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

21) 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 α 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

22) 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

23) 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

24) 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

25) 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

26) 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

27) 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.

28) Horikawa Y

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

Danish Life Science Seminar, Tokyo, 2012

29) 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.

30) 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.

31) 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.

32) 堀川幸男

糖尿病遺伝子素因の解剖と臨床的意義
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.

33) 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.

34) 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.

35) 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.

36) 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.

37) 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) Takeda J

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?"

Japanese-Danish 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.