

2家系と1型糖尿病の多発を認める1家系に関して検討を行った。前記2家系発端者に関して、既知糖尿病原因遺伝子である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)に関するスクリーニングをキャピラリーシーケンサーにて行った。一方の発端者に既知糖尿病感受性変異である HNF4A 遺伝子の T130I 変異が見いだされたため、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未知(Unknown)とした。連鎖解析を行い、染色体4番・5番・12番に LOD Score の高い領域を認め、fine-mapping を行い、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 Score 1.80 の連鎖領域をハプロタイプ解析により確定した。更に全エクソンシーケンスを併用し、連鎖領域内の Non-synonymous かつ dbSNP131 に未登録なエクソン変異を10個確認した。そのうち家系内糖尿病罹患者のみに集積する変異は7個であり、それらに関して一般健常対照者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な高値を認めた(2.9%, 4/134)。この結果は全エクソンシーケンスを用いて新規糖尿病原因候補遺伝子候補を同定した成果として論文発表を行った(Tanaka et al. Mol Genet Metab 109: 112-117, 2013)。

もう一方の家系の全エクソンシーケンスによる解析では、若年発症罹患者5名全

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1%未満の変異は14個検出され、うちキャピラリーシーケンサーでの変異の再検証にて糖尿病罹患者のみへの集積が確認されたのは7個であった。7個の塩基配列変化について、105名の一般健常者(岐阜県高山市コホートから)における頻度を検討したところ、日本人健常対照者における頻度が1%未満のものは2個存在し、稀な変異(mutation)と考えられた。このうち GPR128 遺伝子 T314M 変異については、2世代以上の糖尿病多発家系発端者65名において、一般健常者に比して有意に高い頻度で認められた(3.8% vs. 0.0%,  $p=0.007$  (Fisher の正確確率検定))。

また、1型糖尿病患者4名を有する特徴的な糖尿病家族歴濃厚家系についても、罹患者4名と家系内非罹患者2名について全エクソンシーケンスが進行中。罹患者に集積する塩基配列変化を網羅的に検出する予定である。

#### D. 考察

糖尿病多発家系において、①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て塩基配列変化を絞り込む方法、および②家系内の特徴的な罹患者複数名と非罹患者を選定し、全員の全エクソンシーケンスを行い罹患者に集積する塩基配列変化を絞り込む方法を用いた。いずれの方法を用いても、絞り込まれた変異の中に、家系内で罹患者にのみ集積し、一般健常者にて認められず、特徴的な糖尿病患者においては相当な頻度にて認められるものが存在し

た。当該変異は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。

#### 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関与し、脂肪細胞において GLUT4 を介したブドウ糖取り込みを制御するという知見があることから、EEA1 遺伝子変異は脂肪組織におけるブドウ糖取り込みの低下を介して糖尿病発症に関与している可能性がある。GPR128 遺伝子に関しては、ヒトにおける RNAseq データベース (Illumina Body Map) にて肝臓での発現が示唆されているが、機能に関する知見は乏しく、糖尿病発症との関連につきさらに *in vitro* 解析にて明らかにする必要があると考えられる。また、他の保有家系についても、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

Nanayakkara S, Senevirathna STMLD, Abeysekera T, Chandrajith R, Ratnatunga N, Gunarathne EDL, Yan J, Hitomi T, Muso E, Komiya T, Harada KH, Liu W, Kobayashi H, Okuda H, Sawatari H, Matsuda F, Yamada R, Watanabe T, Miyataka H, Himeno S,

Koizumi A. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J Occup Health.* 2014 (in press)

Liu W, Senevirathna STMLD, Hitomi T, Kobayashi H, Roder C, Herzig R, Kraemer M, Voormolen MHJ, Cahova P, Krischek B, Koizumi A. Genome-wide association study identifies no major founder variant in Caucasian moyamoya disease. *J Genet.* 92:605-609, 2013

Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A. The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K induces genomic instability by mitotic abnormality. *Biochem Biophys Res Commun.* 439:419-426, 2013

Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A. Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 438:13-19, 2013

Mitchell T, Johnson MS, Ouyang X, Chacko BK, Mitra K, Lei X, Gai Y, Moore DR, Barnes S, Zhang J, Koizumi A. Ramanadham S, Darley-Usmar VM. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and oxidative stress in Akita<sup>+</sup>/Ins2-derived  $\beta$ -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 305:E585-E599, 2013

Liu W, Yin T, Okuda H, Harada KH, Li Y, Xu B, Yang J, Wang H, Fan X, Koizumi A. Miyata T. Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous

thromboembolism, is limited to Japanese. *Thromb Res.* 132:314-315, 2013

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.* 109:112-117, 2013

Yan JX, Takahashi T, Ohura T, Adachi A, Takahashi I, Ogawa E, Okuda H, Kobayashi H, Hitomi T, Liu WY, Harada KH, Koizumi A. Combined linkage analysis and exome sequencing identifies novel genes for familial goiter. *J Hum Genet.* 58:366-377, 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.* 432:519-525, 2013

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.* 18:121-129, 2013

## 2. 学会発表

小林果、劉万洋、巖俊霞、藤井有希子、奥田裕子、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫. *Mysterin* 遺伝子欠損は Akita マウスにおける糖尿病進行を遅延する. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/16)

田中大祐、長嶋一昭、原島伸一、小泉昭夫、稲垣暢也. 日本人糖尿病多発家系における、全エクソンシーケンスを用いた糖尿病発症原因遺伝子同定の試み. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/16)

## 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  
疾患ゲノム疫学 センター長

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り、2010年に目標の1万人登録を達成し（10082人）、2013年度までにSNPアレイ約4000人、全エクソンシーケンス約1000人、トランスクリプトーム解析約300人を完了した。各種検診データおよび50ページにおよぶ質問紙調査により様々な健康状態・疾患と環境要因・遺伝要因との関連を解析している。本研究で絞り込まれた糖尿病発症原因遺伝子の一般人口との比較・検証解析のために、本コホートから全エクソンシーケンスデータ約1000人分を使用し遺伝子解析した。

A. 研究目的

疾患発症感受性遺伝子の探索および検証研究において研究基盤となるコホートデータの整備は重要である。患者数増加が著しい糖尿病の発症に関わる遺伝子の多くは未同定であり、同定された原因遺伝子についても異常を有する頻度に人種差が報告されていることから、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。本年度も継続的に、日本人糖尿病家族歴濃厚症例検体を用いた全ゲノムワイド連鎖解析、ハプロタイプ解析と全エクソンシーケンス併用により絞り込んだ糖尿病発症原因候補遺伝子変異に関して一般人口における頻度比較等による検証解析を行い、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ことを目的とする。

B. 研究方法

昨年同様、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ン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協力してながはま0次予防コホート事業を行っており、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発症原因候補遺伝子変異に関して日本人一般人口における変異頻度の検証を行う。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。

(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。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り、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ことにある。

### C. 研究結果

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、長浜市民約 1 万人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ものではなく、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。

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。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。以降、5年ごとに調査が継続される。得られた検体と情報は、これまで同様、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。2013年度までにSNPアレイ約4000人、全エクソンシーケンス約1000人、トランスクリプトーム解析約300人を完了し、各種検診データおよび50ページにおよぶ質問紙調査により様々な健康状態・疾患と環境要因・遺伝要因との関連を解析している。本研究で絞り込まれた糖尿病発症原因遺伝子の一般人口との比較・検証解析のために、本コホートから全エクソンシーケンスデータ約1000人分を使用し遺伝子解析した。

また、それらと並行したベースラインデータを用いた横断的研究として、(1) 健診集団における空腹時血糖値とHbA1cの関連の検討、(2) 健診集団における、インスリン分泌能・インスリン抵抗性の分布の検討、(3) 健診集団における、食習慣とインスリン分泌能・インスリン抵抗性の関連に関する検討、(4) 健診集団における、運動量・活動量とインスリン分泌能・インスリン抵抗性の関連に関する検討、(5) 健診集団における、体重変化量とインスリン分泌能・インスリン抵抗性の関連に関する検討を行い、糖尿病発症に関する生活習慣因子の関与についても検討行っている。

#### D. 考察

糖尿病発症原因遺伝子の絞り込みおよび同定のためのコホート整備は重要で、本研究におけるながはまコホート事業の推進は重要である。本コホート以外にも、研究班全体として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）のデータ蓄積・整備が行われており、上記豊富な日本人でのデータ基盤をもとに、今後も、解析を継続する予定である。

#### E. 結論

大規模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。本研究で絞り込まれた糖尿病発症原因遺伝子の一般人口との比較・検証解析のために、本コホートから全エクソンシークエンスデータ約 1000 人分を使用し遺伝子解析した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tanaka K, Terao C, Ohmura K, Takahashi M, Nakashima R, Imura Y, Yoshifuji H, Yukawa N, Usui T, Fujii T, Mimori T, Matsuda F. Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases. *J. Hum. Genet.* 2014 (in press)

Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJH, van Riel PL CM, van de Laar MAFJ, Guchelaar HJ, Huizinga TWJ, Dieude P, Mariette X, Bridges Jr SL, Zhernakova A, Toes REM, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapaa-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M, the RACI consortium, the GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014 (in press)

Yamakawa N, Fujimoto M, Kawabata D, Terao C, Nishikori M, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Kitano T, Kondo T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Saji S, Takaori-Kondo A, Matsuda

- F, Haga H, Mimori T. A Clinical, Pathological and Genetic Characterization of Methotrexate-Associated Lymphoproliferative Disorders. *J. Rheumatol.* 2014 (in press)
- Yamamoto H, Higasa K, Sakaguchi M, Shien K, Soh J, Ichimura K, Furukawa M, Hashida S, Tsukuda K, Takigawa N, Matsuo K, Kiura K, Miyoshi S, Matsuda F, Toyooka S. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014 (in press)
- Terao C, Bayoumi N, McKenzie CA, Zelenika D, Muro S, Mishima M; The Nagahama Cohort Research Group, Connell JM, Vickers MA, Lathrop GM, Farrall M, Matsuda F, Keavney BD. Quantitative Variation in Plasma Angiotensin-I Converting Enzyme Activity Shows Allelic Heterogeneity in the ABO Blood Group Locus. *Ann. Hum. Genet.* 77, 465-471, 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
- Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, Murakami K, Kawabata D, Yurugi K, Tazaki J, Kinoshita H, Kimura, Akizuki M, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Mimori T, Matsuda F. Association of Takayasu arteritis with HLA-B\*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatol.* 52, 1769-1774, 2013
- Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro K, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 289-297, 2013
- Plenge RM, Greenberg JD, Mangravite LM, Derry JM, Stahl EA, Coenen MJ, Barton A, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Mariette X, Moreland LW, Bridges Jr, de Vries N, Huizinga TW, Guchelaar HJ, International Rheumatoid Arthritis Consortium (INTERACT), Friend SH, Stolovitzky, G. Crowdsourcing genetic prediction of clinical utility in the Rheumatoid Arthritis Responder Challenge. *Nat. Genet.* 45, 468-469, 2013
- 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, 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, 472-480, 2013

2.学会発表

なし

実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

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

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 池田弘毅 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る日本人新規糖尿病感受性遺伝子の同定を目的とした解析の基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系の検索、臨床データの収集を継続した。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、継続的に臨床データ等収集してきた。同家系親族のデータ収集継続と新たな大家系の検索を進めている。

A. 研究目的

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、糖尿病発症に関与する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。このような戦略により特殊な糖尿病患者集団から絞り込まれた候補遺伝子であっても、一般人口での検証により、より common な糖尿病の発症関連遺伝子となっているケースは過去にも報告されている。

本分担研究の目的は、当研究コンソーシアムで継続的に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行い、上記研究基盤への貢献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、発端者を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、以後も継続的に臨床データの集積および親族への追加参加を募った。今後も継続的に患者集積を行っている。

#### D. 考察

継続的に糖尿病家族歴濃厚患者の研究参加を募っているが、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、糖尿病家族歴濃厚家系の集積は本研究戦略のみならず将来的発展研究の際にも鍵となる要件であり、地道な集積継続が重要であると考えられる。

#### E. 結論

日本人糖尿病発症原因遺伝子同定のため、家族歴濃厚家系の集積、臨床データの継続

的収集を行っている。今後も継続して患者集積を行う。

#### 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

藤本寛太、浜本芳之、本庶祥子、河崎祐貴子、龍岡久登、松岡敦子、和田良春、池田弘毅、藤川潤、齋藤伊三雄、越山裕行. ピオグリタゾン は 2 型糖尿病患者の糖尿病性黄斑浮腫のリスクを上昇させる. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会(口頭, 熊本市, 2013/5/17)

山口恵理子、浜本芳之、本庶祥子、河崎祐貴子、藤本寛太、龍岡久登、松岡敦子、和田良春、池田弘毅、越山裕行. 血清 BNP (1-32) 値に DPP-4 阻害薬が及ぼす影響の検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会(口頭, 熊本市, 2013/5/18)

本庶祥子、浜本芳之、河崎祐貴子、龍岡久登、藤本寛太、松岡敦子、池田弘毅、和田良春、越山裕行. シタグリプチン併用によるグラルギン BOT の有効性と安全性の検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, 熊本市, 2013/5/16)

越山裕行、本庶祥子、河崎祐貴子、藤本寛太、龍岡久登、松岡敦子、和田良春、池田弘毅、浜本芳之. クロウン病・潰瘍性大腸炎患者におけるインクレチン分泌パターン

の検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/16)

浜本芳之、本庶祥子、河崎祐貴子、藤本寛太、龍岡久登、松岡敦子、和田良春、池田弘毅、越山裕行. GLP-1 長期慢性暴露の影響に関する検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/16)

河崎祐貴子、本庶祥子、浜本芳之、藤本寛太、龍岡久登、松岡敦子、和田良春、池田弘毅、越山裕行. 2 型糖尿病患者における末梢動脈疾患の頻度と臨床的特徴. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/17)

清水祐介、宇佐美勝、井田健一、池田弘毅、池田正毅. シタグリプチンと SU 薬あるいは BG 薬の併用療法における薬剤増量に関する検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (口頭, 熊本市, 2013/5/17)

福岡準人、井田健一、宇佐美勝、佐久間智子、今井晴恵、木村祐子、児玉光顕、吉崎祐子、池田弘毅、池田正毅. sitagliptin と vildagliptin の血糖降下作用の比較についての検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (口頭, 熊本市, 2013/5/17)

井田健一、宇佐美勝、木村祐子、福岡準人、児玉光顕、吉崎祐子、池田弘毅、池田正毅. 加齢に伴う糖尿病の病態および治療内容の変化. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (口頭, 熊本市, 2013/5/17)

穴倉弘枝、別當憲子、南美樹、池内繭子、

宇佐美勝、木村祐子、池田弘毅、池田正毅. 「カーボカウント」クリニカルパスの作成と成果. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (口頭, 熊本市, 2013/5/17)

池田弘毅、井田健一、宇佐美勝、木村祐子、福岡準人、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効果に関する検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/16)

矢野多恵子、木原孝子、日野文子、宇佐美勝、池田弘毅、池田正毅. インスリン導入後フォローシートの改良と 1 年後の指導評価法の検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/18)

和田良春、浜本芳之、河崎祐貴子、本庶祥子、藤本寛太、龍岡久登、松岡敦子、池田弘毅、藤川潤、越山裕行. 2 型糖尿病患者での *Helicobacter pylori* の除菌は血糖コントロールに影響しない. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/18)

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

研究要旨：日本人新規糖尿病感受性遺伝子同定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本年も継続した。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、日本人新規糖尿病感受性遺伝子同定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うことであり、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、糖尿病発症原因遺伝子の全貌解明には程遠いのが現状であり、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ついても異常頻度に人種差が報告されるため、日本人における実態解明が必要である。

#### B. 研究方法

昨年同様、患者および親族の研究参加へのリクルートを継続する。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人の糖尿病患者の継続的臨床データ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も散発的には見出したが、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改めて確認されている。しかしながら、糖尿病大家系親族は、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、患者親族へのアプローチは殆どが毎回新規の1対1対応を強いられる。遺伝子解析という心理的不安感等も特に地方では根強く、対象患者集積には困難が伴う。遺伝子解析の成否は糖尿病家族歴濃厚症例集積の成否が鍵であることは疑いなく、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臨床データフォローアップ継続するとともに、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

池口絵理、谷口孝夫、荒木美希、岡本元純、荒牧陽、濱崎暁洋. 薬物治療中に低血糖をきたし緊急入院となった糖尿病患者についての検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(口頭, 熊本市, 2013/5/16)

荒木美希、谷口孝夫、池口絵理、岡本元純. 当院におけるインスリンとシタグリプチンの併用経験. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, 熊本市, 2013/5/17)

谷口孝夫、池口絵理、荒木美希、岡本元純. CKD 合併糖尿病患者におけるリナグリプチンの使用経験. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, 熊本市, 2013/5/18)

佐藤和美、渡部恵美、佳山智生、安藤理子、原田貴成、鈴木和代、岡本元純、岡本三希子. 2型糖尿病に併発し診断に苦慮した感染性心内膜炎の2症例. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, 熊本市, 2013/5/18)

岡本三希子、渡部エミ、佐藤和美、安藤理子、大倉朱美子、下河原えり、相田幸雄、鈴木和代、原田貴成、岡本元純. 地域における当院糖尿病診療の役割. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, 熊本市,

2013/5/18)

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

3世代以上にわたる日本人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 矢野 秀樹 彦根市立病院 副院長

研究要旨：遺伝子解析研究の基盤となる糖尿病家族歴濃厚な大家系の集積を目的とする。新規の糖尿病多発家系の探索を継続し、以前に見出した累計3家系の糖尿病家族歴濃厚家系の本人および親族の臨床データ等のフォローアップを継続的に行っている。今後も、継続して研究未参加の患者親族の追加協力者を募りデータ集積していくとともに、新規の糖尿病家族歴濃厚家系の探索を継続する。

A. 研究目的

当研究分担者は、本遺伝子解析研究の解析基盤となる糖尿病家族歴濃厚大家系の集積、血縁者の検索、臨床データの収集および検体採取を継続的に行っている。3世代にわたる糖尿病患者を有する大家系を本人同意のもと研究参加頂き、その後も継続的な臨床データフォローを続けている。我々を含む多数の参加施設からの検体集積をもとに、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と全エクソンシーケンス併用による効率的な候補遺伝子絞り込みを行うことが本申請研究全体の目的である。

B. 研究方法

昨年同様、彦根市立病院外来通院中または入院中の糖尿病患者の中で、1型糖尿病除外のため糖尿病関連自己抗体陰性が確認された3世代以上にわた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、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彦根市立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同意を得、同意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った。

（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。京都大学医の倫理委員会および彦根市立病院倫理委員会で承認を受けており（彦根市立病院倫理委員会承認番号19-4）、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。遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制（京都大学医学部附属病院遺伝子診療部）を確立している。

### C. 研究結果

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世代にわたり多数の糖尿病患者を含む糖尿病家族歴濃厚な大家系(1家系)を見だし、同意取得後、ゲノムDNA抽出用採血を行い、その後、継続的に臨床データを収集している。併せて本家系構成員の更なる研究参加を継続的に募っている。また、上記以外にも複数の糖尿病家族歴濃厚大家系を見出しており、継続的に発端者および親族に研究概要を含む研究説明と、研究参加の呼び掛けを行っているが研究参加の意思表示は保留状態であり正式参加に至っていない。今後とも研究参加症例を集積予定である。

### D. 考察

患者リクルートは困難が多い。遺伝子解析という心理的不安感等を少しでも払拭するため慎重、丁寧、かつ性急すぎない患者リクルートを心掛けている。日本人を対象とする本研究は、本邦での糖尿病発症の遺伝的背景を探る上で極めて有用であり、本研究推進のために、解析基盤となる糖尿病家族歴濃厚症例の継続的集積が重要と考えられる。

### E. 結論

研究参加の大家系1家系の臨床データ継続フォローとともに累計3家系の糖尿病家族歴濃厚家系の構成メンバーに対する研究参加に関する説明およびリクルートを行っている。今後とも、同家系親族の研究協力者を募りデータ集積していくとともに、新規の糖尿病家族歴濃厚家系の検索を継続する。

### 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

鯉江基哉、山藤知宏、森田聖、北本友佳、矢野剛、高橋輝、加藤星河、矢野秀樹、安田浩一朗. 前向き介入研究—SU剤加療中の2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬併用効果の検討—(第2報). 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(口頭, 熊本市, 2013/5/18)

山本卓也、茂山翔太、振角英子、木村章子、堀仁美、大橋佐智子、小野由美、黒江彰、矢野秀樹. 2型糖尿病患者に対するE-ガイドを用いた継続栄養指導の有効性. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(口頭, 熊本市, 2013/5/18)

駒田裕子、藤井真琴、茂山翔太、仁坂美穂、赤尾志、山本卓也、矢野秀樹、塚本えり子、谷本道則. 自己効力理論を用いた継続栄養指導による心理的価値観の変化と血糖コントロールとの関係性の検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, 熊本市, 2013/5/16)

茂山翔太、仁坂美穂、山本卓也、堀仁美、振角英子、木村章子、大橋佐智子、小野由美、江川公浩、矢野秀樹. 管理栄養士の指導経験年数の違いが2型糖尿病患者の血糖コントロールに与える影響. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster, 熊本市,

2013/5/16)

森本淳、松下真弓、井上加菜子、小財郁男、菱澤方洋、黒江彰、矢野秀樹。GLP-1 受容体作動薬の脂質改善及び降圧効果に関する考察。第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/17)

宮澤豪、池田智之、黒江彰、日村好宏、矢野秀樹。当院における無症候性外来糖尿病患者の PAD 有病率とその解析。第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/17)

岩崎裕美、森亜希子、境幸、黒江彰、矢野秀樹。高齢糖尿病患者の療養支援を考える。第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster, 熊本市, 2013/5/17)

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

日本人糖尿病多発家系の検索およびデータ収集に関する研究

研究分担者 水野 展寿 滋賀県立成人病センター 部長

研究要旨：本年度も糖尿病家族歴濃厚家系を用いた遺伝子解析を行う基盤となる糖尿病家族歴濃厚家系の検索を継続的におこなった。患者検索のため本研究班は複数の関連病院のネットワークにより、患者探索のみならず、親族へのアプローチを進めた。当院で見いだした糖尿病多発家系の臨床データ等のフォローアップを継続し、京都大学糖尿病・内分泌・栄養内科学と協力して研究参加に関する患者リクルートを行った。

A. 研究目的

糖尿病の発症にかかわる遺伝子をより効率的に絞り込むために、我々は平成 20~22 年度までの厚労省科学研究（創薬基盤推進事業）以降、京都大学と連携して継続的に糖尿病多発家系を探索してきた。これら家系集積は遺伝子研究の基盤として重要であり、より充実した蓄積が望まれるが現実的には多くの困難を伴う。本研究班も複数の関連病院のネットワークをつくり、患者探索のみならず、親族へのアプローチの柔軟性を継続している。本研究分担研究目的は、京都大学医学部附属病院と協力して、家族歴濃厚患者の探索・研究参加の呼びかけ・承認を経て検体および臨床情報収集することである。

B. 研究方法

昨年同様、滋賀県立成人病センター外来通院中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主導的に行い、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滋賀県立成人病センター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った。

（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。滋賀県立成人病センター倫理委員会および京都大学医の倫理委員会で承認を受けており、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における遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制を確立している。

### C. 研究結果

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、これまで見いだした3家系の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メンバーの臨床データのフォローアップを継続し、親族の研究参加を継続的に募っている。

### D. 考察

日本人を対象とした糖尿病発症の遺伝的背景を解析することは本邦での糖尿病対策の科学的論拠を構築する上で避けては通れない課題である。解析には適切な症例集積が必須であり、本研究計画での解析戦略として、遺伝的負荷が濃厚な家系集積による手法がとられている。妥当性が高い結果を期待した連鎖解析では、解析対象家系が大家系であることが成功要件の主たるものである。しかしながら、患者および親族リクルートの現場では、様々な障壁が存在し、本研究過程での患者集積の大きな妨げとなっている。今後も研究条件に合致する候補家系の探索の継続が必要である。

### E. 結論

当院で見出した複数の糖尿病多発家系患者の臨床データを継続フォローするとともに、京都大学糖尿病・内分泌・栄養内科学と協力して研究参加に関する患者・親族のリクルートを継続している。

### 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

なし

### 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

新規糖尿病感受性遺伝子同定のための日本人糖尿病多発家系検索および臨床データ収集に関する研究

研究分担者 安田 浩一朗 大阪府済生会野江病院 部長

研究要旨：昨年同様、全ゲノム連鎖解析の解析基盤をつくるため、糖尿病家族歴濃厚患者の探索と、研究参加への説明、参加承認の受諾、検体および臨床データ収集を継続しており、本年度も、糖尿病家族歴濃厚な大家系（2家系）の継続的な臨床データの収集と他の親族への本研究参加に関する働きかけを継続した。今後も新規の糖尿病家族歴濃厚家系の検索を継続する。

A. 研究目的

昨年同様、糖尿病家族歴濃厚患者の探索、研究参加への説明、参加承認の受諾、検体および臨床データ収集により、京都大学（研究代表者）を中心に進めているゲノム解析の解析基盤をつくるのが本分担研究の主たる目的である。生物学的妥当性の高い糖尿病候補遺伝子の同定を進めるために、より大きく、研究参加承諾人数の多い糖尿病家系（大家系）の収集が成否の鍵となるため継続的な糖尿病多発大家系の検索に努めている。

B. 研究方法

昨年同様、平成 20~22 年度厚労省科学研究（創薬基盤推進事業）当時と同一プロトコルにより一貫した患者・家系集積を継続している。

済生会野江病院外来通院中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 世代以上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により調査。済生会野江病院倫理委員会および

京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会で承認された「ヒト遺伝子研究への協力についての意志の確認書」を用いて、文書による研究参加の承諾取得を行なった。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、ゲノム DNA 抽出用採血とともに、糖尿病関連検査を含む一般検査用採血も行った。併せて身体計測、既往歴、一般検査所見などの臨床所見の収集を行った。

（倫理面への配慮）

済生会野江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における遺伝子カウンセリングを含む患者フォローアップ体制を確立している。

C. 研究結果