

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. クローン病・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、児玉光頭、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、児玉光頭、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、児玉光頭、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)

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、児玉光頭、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 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)

清水祐介、宇佐見 勝、井田健一、池田弘毅、池田正毅. ミグリトールの体重と血糖コントロールに対する効果. 口演, 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 (札幌、2011 年 5 月 19-21 日)

宇佐見 勝、清水祐介、今井晴恵、佐久間智子、井田健一、池田弘毅、木村祐子、小松隆之、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅. 各種経口血糖降下薬の作用特性と体重に与える影響—未治療糖尿病患者を対象として—. 口演、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 (札幌、2011. 5. 19-21)

池田弘毅、井田健一、宇佐見 勝、木村祐子、小松隆之、児玉光顕、吉崎祐子、池田正毅. シタグリプチンの血糖降下作用に関する検討. 口演、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 (札幌、2011. 5. 19-21)

佐久間智子、今井晴恵、宇佐見 勝、井田健一、池田正毅. 糖尿病性腎症患者の経口血糖降下薬の適正使用に向けての取り組み. 口演、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 (札幌、2011. 5. 19-21)

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

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行うため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京都大学と連携して継続的に行った。3世代以上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行った。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絞り込みの基盤づくりであ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うことである。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り込みのための基盤づくりに貢献している。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く、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り、そのためには患者・家系集積が極めて重要である。

B. 研究方法

研究期間中、患者および親族の研究参加へのリクルートを継続的に行った。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た。新規の研究条件合致家系も散発的には見出したが、多くは正式な研究参加まで至らなかった。今後も調査および患者・親族のリクルートを継続する。

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)

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、2012.5.17-19)

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、2012.5.17-19)

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、2012.5.17-19)

荒巻 陽、荒木美希、池口絵理、谷口孝夫、岡本元純. 糖尿病教育入院患者50例におけるリポ蛋白(a)に関する検討. 口演、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(北海道、2011.5.19-21)

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日本人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、累計3家系の糖尿病家族歴濃厚家系を見だし、本人および親族のゲノム検体を蓄積し、臨床データ等のフォローアップを継続的に行った。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検索を継続する。

A. 研究目的

当分担研究の目的は、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うことにある。糖尿病に係わる膵島関連自己抗体陰性で、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研究基盤として、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

研究期間中、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糖尿病関連膵島自己抗体陰性で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。本研究期間は終了となるが、倫理委員会承諾の上、今後も継続的に糖尿病家族歴濃厚患者・家系集積を継続予定である。

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

た。今後も、倫理委員会承諾の上、継続的に糖尿病家族歴濃厚患者・家系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

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)

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.—中間報告. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (口演、横浜、2012/5/17-19)

田邊正喜、矢野秀樹、黒江 彰. 当院における高血糖 (随時血糖 400mg/dl) の原因調査. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (Poster、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

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 年度以降、京都大学医学部附属病院糖尿病・内分泌・栄養内科（および大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学）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

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、糖尿病関連膵島自己抗体陰性かつ3世代以上にわたる3家系の発端者を含む家族・親族メンバーの検体採取および臨床データを収集し、継続的フォローアップを続けた。

D. 考察

本邦糖尿病患者の激増を緩和するための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、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3家系、膵島関連自己抗体陰性の糖尿病多発家系を見だし、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

メトホルミン内服外来患者の乳酸値異常についての検討. 水野展寿、小川栄一. **糖尿病**, 55, 175-184, 2012

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：ゲノム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、継続的な臨床データの取得を継続して行った。当院にて膵島関連自己抗体陰性かつ糖尿病家族歴濃厚な2家系25人（第1家系18人、第2家系7人）を見だし、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行った。当院で見出した糖尿病大家系検体を用いて京都大学でゲノム解析を行い、糖尿病関連候補遺伝子を絞り込んだ（Mol. Genet. Metab.109(1):112 -117, 2013）。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

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こと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た。

B. 研究方法

平成20年度以降、同一プロトコールにより一貫した患者・家系集積を継続的に行っている。糖尿病罹患者の定義として、(1) 糖尿病診断歴、(2) 75gOGTTで糖尿病型、(3) HbA1c(NGSP)が6.5%以上のいずれかに該当する者と定義し、糖尿病関連自己抗体陰性かつ3世代以上にわたる糖尿病患者を有

する家系の集積を行った。

済生会野江病院外来通院中または入院中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詳細な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

当院にて膝島関連自己抗体陰性かつ糖尿病家族歴濃厚大家系 2 家系を見だし、累計 25 名に関して、ゲノム DNA 抽出用採血し、以後も継続的に臨床データのフォローアップを継続している。本施設で見いだした糖尿病家系が京都大学で解析され、糖尿病関連候補遺伝子を絞り込む基盤となった (Mol. Genet. Metab.109(1):112-117, 2013)。当院では、継続的に当該患者親族の他の構成メンバーの本研究参加に関するリクルートを進めている。

D. 考察

日本人検体を用いた本研究は、糖尿病病態および発症関連遺伝子に関する人種差の報告から有意義なものと考えられる。上記、糖尿病発症原因候補遺伝子絞り込みまで解析し得た家系も大家系であり、本研究戦略上、糖尿病発症大家系の集積が特に重要であると思われる。患者および親族フォローアップは長期間に及ぶことになるため十分なインフォームド Consent と互いの信頼関係構築が重要であると思われた。

E. 結論

継続的に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い、糖尿病関連膝島自己抗体陰性かつ 3 世代にわたり複数の糖尿病患者を含む糖尿病家族

歴濃厚家系を 3 家系見だし、臨床データを集積した。当院で発見し研究参加承諾された糖尿病大家系検体を用いて京都大学でゲノム解析し、糖尿病関連候補遺伝子が絞り込めた (Mol. Genet. Metab.109(1):112 -117, 2013)。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Koie M, Kondo Y, Santou T, Kitamoto Y, Morita S, Yamasaki M, Fukushima M, Inagaki N, Yasuda K. Effects of non-statin antilipemic drugs on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes with hypercholesterolemia. *Diabetol Int*. 2014 (in press)

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: 112-117, 2013

Kondo Y, Toyoda K, Santo T, Fujii J, Fukushima M, Inagaki N, Yasuda K. A patient who developed symptomatic reactive hypoglycemia 14 years after total gastrectomy and was successfully treated with miglitol. *Diabetol Int*. 4:66-70, 2013

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。—中間報告。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会（口演、横浜、2012. 5. 17-19）

松永哲郎、安達哲也、山崎英恵、安田浩一朗、津田謹輔、近藤高史. Gタンパク質β3サブユニットのC825T遺伝子多型と胃電気活動との関連解析. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster、横浜、2012.5.17-19)

青山紗絵、福島光夫、忻欣、谷口中、中井義勝、矢部大介、安田浩一朗、黒瀬健、稲垣暢也、清野裕. 空腹時血糖値と負荷後血糖値を調節する要因の数理的解析. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(口演、横浜、2012.5.17-19)

安田浩一朗、鯉江基哉、山藤知宏、森田聖、松永哲郎、津田謹輔、安達哲也、福島光夫. 非インスリン治療2型糖尿病患者におけるリラグルチド追加の52週間治療効果の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(Poster、横浜、2012.5.17-19)

山藤知宏、森田聖、北本友佳、鯉江基哉、安田浩一朗. リラグルチド著効例の特徴の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(口演、横浜、2012.5.17-19)

森田聖、小林広明、鯉江基哉、山藤知宏、北本友佳、福島光夫、藤井淳子、須田尚子、藤田秀佳、村田敬也、木原徹也、安田浩一朗. GLP-1受容体作動薬リラグルチドによる血糖改善効果、体重減少効果と栄養摂取量の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(口演、横浜、2012.5.17-19)

松永哲郎、山崎英恵、足達哲也、安田浩一朗、津田謹輔、西山徹、近藤高史、野中
III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雅彦. グレリンおよびグレリン受容体における遺伝子多型と摂取エネルギー量、胃運動機能、自律神経活動との関連解析. 口演、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(2011.5.19-21、札幌)

山藤知宏、藤井淳子、福島光夫、馬岡聖、松永哲郎、津田謹輔、安田浩一朗. GLP-1受容体作動薬による血糖改善効果および体重減少効果について. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会(2011.5.19-21、札幌)

安田浩一朗、福島光夫、藤井淳子、馬岡聖、松永哲郎、津田謹輔、山藤知宏. 当院2型糖尿病患者に対するシタグリプチンの治療効果の解析(7回/日の血糖値とIRIの投与前後比較を中心に)口演、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(2011.5.19-21、札幌)

福島光夫、山名美奈子、谷口中、中井義勝、河北俊子、三浦由美子、土江節子、安田浩一朗、黒瀬健、稲垣暢也、清野裕. 新規開発栄養指導ツールITNA-1を用いた栄養調査とインスリン分泌・感受性および体脂肪分布の検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会(2011.5.19-21、札幌)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 主な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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nasteska D, Harada N, Suzuki K, Yamane S, Hamasaki A, Joo E, Iwasaki K, Shibue K, Harada T, <u>Inagaki N.</u>	Chronic reduction of GIP secretion alleviates obesity and insulin resistance under high fat diet condition.	<i>Diabetes</i>		in press	2014
Béguin P, Nagashima K, Mahalakshmi RN, Vigot R, Matsunaga A, Miki T, Ng MY, Ng YJA, Lim CH, Tay HS, Hwang LA, Firsov D, Tang BL, <u>Inagaki N.</u> Mori Y, Seino S, Launey T, Hunziker W.	BARP suppresses voltage-gated calcium channel activity and Ca ²⁺ -evoked exocytosis.	<i>J Cell Biol.</i>		in press	2014
Tanaka T, Nagashima K, <u>Inagaki N.</u> Kioka H, Takashima S, Fukuoka H, Noji H, Kakizuka A, Imamura H.	Glucose-stimulated single pancreatic islets sustain increased cytosolic ATP levels during initial Ca ²⁺ influx and subsequent Ca ²⁺ oscillations.	<i>J Biol Chem.</i>	289	2205-2216	2014
Suzuki K, Harada N, Yamane S, Nakamura Y, Nasteska D, Sasaki K, Joo E, Shibue K, Harada T, Hamasaki A, Toyoda K, Nagashima K, <u>Inagaki N.</u>	Transcriptional regulatory factor X 6 (Rfx6) increases gastric inhibitory polypeptide (GIP) expression in enteroendocrine K-cells and is involved in GIP hypersecretion in high-fat diet-induced obesity.	<i>J Biol Chem.</i>	288	1929-1938	2013

Harashima SI, Tanaka D, Yamane S, Ogura M, Fujita Y, Murata Y, Seike M, Koizumi T, Aono M, <u>Inagaki N.</u>	Efficacy and safety of switching from basal insulin to sitagliptin in Japanese type 2 diabetes patients.	<i>Horm. Metab. Res.</i>	45	231-238	2013
Takagi T, Furuta H, Miyawaki M, Nagashima K, Shimada T, Doi A, Matsuno S, Tanaka D, Nishi M, Sasaki H, <u>Inagaki N.</u> , Yoshikawa N, Nanjo K, Akamizu T.	Clinical and functional characterization of a novel ABCC8 gene mutation associated with permanent neonatal diabetes mellitus.	<i>J Diabetes Invest.</i>	4	269-273	2012
Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, Yamada C, Hamasaki A, Ida M, Nagashima K, Shide K, Kawamura T, <u>Inagaki N.</u>	A new equation to estimate basal energy expenditure of patients with diabetes.	<i>Clin. Nutr..</i>	32	777-782	2013
Sasaki M, Fujimoto S, Sato Y, Nishi Y, Mukai E, Yamano G, Sato H, Tahara Y, Ogura, K, Nagashima K, <u>Inagaki N.</u>	Reduction of reactive oxygen species ameliorates metabolism- secretion coupling in islets of diabetic GK rats by suppressing lactate overproduction.	<i>Diabetes</i>	62	1996-2003	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.	<i>Mol. Genet. Metab.</i>	109	112-117	2013

Kondo Y, Harada N, Sozu T, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Hatrda T, Shibue K, Nasteska D, Joo E, Sasaki K, <u>Inagaki N.</u>	A hospital-based cross-sectional study to develop an estimation formula for 2-hours post-challenge plasma glucose for screening impaired glucose tolerance.	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	101	218-225	2013
Abudukadier A, Fujita Y, Obara A, Ohashi A, Fukushima T, Sato Y, Ogura M, Nakamura Y, Fujimoto S, Hosokawa M, Hasegawa H, <u>Inagaki N.</u>	Tetrahydrobiopterin has a glucose-lowering effect by suppressing hepatic gluconeogenesis in an endothelial nitric oxide synthase-dependent manner in diabetic	<i>Diabetes.</i>	62	3033-3043	2012
Nakamura Y, Ogura M, Ogura K, Tanaka D, Inagaki N.	SIRT5 deacetylates and activates urate oxidase in liver mitochondria of mice.	<i>FEBS Lett.</i>	586	4076-4081	2012
Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, Pernelle J, Feldmann D, Jonald L, Durand-Schneider AM, Coulomb A, Maurice M, Noguee LM, Inagaki N, Amselem S, Dubus JC, Rigourd V, Brémont F, Marguet C, Brouard J, de Blic J, Clement A, Epaud R, Guillot L.	Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutation associated with diffuse parenchymal lung diseases in children.	<i>Hum. Mol. Genet</i>	21	765-775	2012
Overbeck TR, Hupfeld T, Krause D, Baldmann-Beushausen R, Chapuy B, Guldenzoph B, Inagaki N, Schöndube FA, Danner B, Truemper L, Wulf GG.	Intracellular ABC transporter A3 (ABCA3) is expressed in lung cancer cells and modulates susceptibility to cisplatin and paclitaxel.	<i>J. Thorac. Oncol.</i>	84	362-370	2013

Harashima SI, Horiuchi T, Wang Y, Notkins AL, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Sorting nexin 19 regulates the number of dense core vesicles in pancreatic beta-cells.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	3	52-61	2012
Toyama K, Yonezawa A, Masuda S, Ogawa R, Hosokawa M, Fujimoto S, <u>Inagaki N.</u> , Inui K-I, Katsura T.	Loss of multidrug and toxin extrusion (MATE 1) is associated with metformin-induced lactic acidosis.	<i>Br. J. Pharmacol.</i>	166	1183-1191	2012
Mitsui R, Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, Aoyama S, Takahashi Y, Tsuji H, Yabe D, Yasuda K, Kurose T, Kawakita T, Seino Y, Inagaki, N.	Insulin secretory capacity and insulin sensitivity in impaired fasting glucose in Japanese.	<i>J. Diabetes Invest.,</i>	3	377-383	2012
Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Tanaka D, Ogura M, Harashima S-I, Inagaki N.	The effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	3	80-85	2012
Kawamori R, Inagaki N, Araki E, Watada H, Hayashi N, Horie Y, Sarashina A, Gong Y, von Eynatten M, Woerle HJ, Dugi KA.	Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study.	<i>Diabetes Obes. Metab</i>	14	348-357	2012

Harashima S, Ogura M, Tanaka D, Fukushima T, Wang Y, Koizumi T, Aono M, Murata Y, Seike M, <u>Inagaki N.</u>	Sitagliptin add-on to low dosage sulfonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes.	<i>Int. J. Clin. Pract.</i>	66	465-476	2012
Mukai E, Fujimoto S, Sato H, Oneyama C, Kominato R, Sato Y, Sasaki M, Nishi Y, Okada M, <u>Inagaki N.</u>	Exendin-4 supresses Src activation and reactive oxygen species production in diabetic GK rat islets in an Epac-dependent manner.	<i>Diabetes</i>	60	218-226	2011
Ogawa E, Hosokawa M, Harada N, Yamane S, Hamasaki A, Toyoda K, Fujimoto S, Fujita Y, Fukuda K, Tsukiyama K, Yamada Y, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	The effect of gastric inhibitory polypeptide on intestinal glucose absorption and intestinal motility in mice.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	404	115-120	2011
Tanaka, D., Nagashima, K., Sasaki, M., Yamada, C., Funakoshi, S., Akitomo, K., Takenaka, K., Harada, K., Koizumi, A., Inagaki N.	GCKR mutations in Japanese families with clustered type 2 diabetes.	<i>Mol. Genet. Metab.</i>	102	453-460	2011
Yamane S, Hamamoto Y, Harashima S, Harada N, Hamasaki A, Toyoda K, Fujita Y, Joo E, Inagaki N	GLP-1 receptor agonist attenuates ER stress-mediated β -cell damage in Akita mice.	<i>J. Diabtes Invest.</i>	2	104-110	2011

Harada N, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Joo E, Fujita K, <u>Inagaki N.</u>	Plasma gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 levels after glucose loading are associated with different factors in Japanese subjects.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	2	193-199	2011
Yamada C, Fujimoto S, Ikeda K, Nomura Y, Matsubara A, Kanno M, Shide K, Tanaka K, Imai E, Fukuwatari T, Shibata K, <u>Inagaki N.</u>	Relation of homocysteine and homocysteine-related vitamins to bone mineral density in Japanese patients with type 2 diabetes.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	2	233-239	2011
Nishi Y, Fujimoto S, Sasaki M, Mukai E, Sato H, Sato Y, Tahara Y, Nakamura Y, <u>Inagaki N.</u>	Role of mitochondrial phosphate carrier in metabolism-secretion coupling in rat insulinoma cell line INS-1.	<i>Biochem. J.</i>	435	421-430	2011
Fujimoto H, Toyoda K, Okitsu T, Liu X, Mukai E, Zhuang X-T, Uemoto S, Mochizuki N, Inagaki N.	Three dimensional ex vivo imaging and analysis of intraportal islet transplants.	<i>Transpl. Int.</i>	24	839-844	2011
Cha C-Y, Nakamura Y, Himeno Y, Wang J, Fujimoto S, Inagaki N, Earm YE, Noma A.	Ionic mechanisms and Ca ²⁺ dynamics underlying the glucose response of pancreatic β -cells: A simulation study.	<i>J. Gen. Physiol.</i>	138	21-37	2011

Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Takahara S, Hosokawa M, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Utility of indices using C peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	2	297-303	2011
Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, <u>Inagaki N</u> , Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J.	Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice.	<i>Diabetes</i>	60	2397-2406	2011
Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, Yamada C, Hamasaki A, Shide K, Kawamura T, Inagaki N.	Impact of endogenous and exogenous insulin on basal energy expenditure in patients with type 2 diabetes under standard treatment.	<i>Am. J. Clin. Nutr.</i>	94	1513-1518	2011
Takeda Y, Amano A, Noma A, Nakamura Y, Fujimoto S, Inagaki N.	Systems analysis of GLP-1 receptor signaling in pancreatic β -cells.	<i>Am. J. Physiol.-Cell Physiol.</i>	301	C792-803	2011
Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Takahara S, Seino Y, Inagaki N.	Analysis of factors influencing postprandial C peptide levels in Japanese patients with type 2 diabetes: Comparison with C peptide levels after glucagon load.	<i>J. Diabetes Invest.</i>	2	429-434	2011