

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 27 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461349

研究課題名(和文) 免疫寛容破綻の機序解明とその制御による1型糖尿病発症修飾への応用

研究課題名(英文) Genes related to islet-specific autoimmune destruction and prevention of type 1 diabetes by regulating immune tolerance

研究代表者

能宗 伸輔 (NOSO, Shinsuke)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：90460849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：1型糖尿病における膵細胞破壊のメカニズムを解明する目的で以下の解析をおこなった。(1) ヒトにおいて標的臓器を決定するHLA遺伝子とnon-HLA遺伝子について解明した(J Clin Endocrinol Metab 2015, Hum Immunol 2017)。また1型糖尿病発症家系を集めて日本人特有の新規Rare variantを同定した。(2) インスリンに対する免疫寛容を誘導する転写因子Mafa遺伝子の欠損マウスモデルを作出し、膵島炎は亢進するが免疫制御性リンパ球浸潤も増加するため糖尿病発症が抑制されることを解明した(第29回糖尿病・肥満動物学会、京都、平成27年2月14日にて発表)。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to clarify the mechanism of specific destruction of insulin-producing pancreatic beta cells and to prevent beta cell specific destruction. As for human study, genes related to organ specificity were clarified by association study of patients with type 1 diabetes, Graves disease and alopecia areata. Whole exome sequence analysis identified causal variant for familial, as well as sporadic type 1 diabetes in the Japanese population. As for mouse study, disruption of Mafa gene caused accelerated infiltration of lymphocytes into pancreatic islets, but suppressed spontaneous development of diabetes in the NOD mouse. Immunohistochemical staining by Foxp3 antibody suggested the involvement of a regulatory mechanism in benign insulinitis.

研究分野：糖尿病

キーワード：1型糖尿病 免疫寛容 細胞

1. 研究開始当初の背景

ヒト1型糖尿病に対する免疫療法として、新規発症者に対して T 細胞を標的とした抗 CD3 抗体(*N Engl J Med* 352: 2598-2608, 2005), B 細胞を標的とした抗 CD20 抗体(*N Engl J Med* 361: 2143-2152, 2009), 免疫制御蛋白である CTLA4 免疫グロブリン融合蛋白の投与(*Lancet* 378:487-497, 2011)などが試みられている。しかしインスリン分泌能低下の抑制効果を認める報告は散見されるものの明確な進展抑制が得られたとは言い難く、頭痛・発熱・関節痛や、EB ウイルス感染の再活性化など全身性の副反応に対する懸念が残されている。その要因として免疫応答全般に関わる非特異的機能を有する分子を標的としていることが考えられる。そこで膵島への免疫細胞浸潤の契機となる主要膵島自己抗原であるインスリン(Babaya N et al. *Nature* 435:220-3, 2005) に対して特異的に自己免疫反応を抑制(免疫寛容を誘導)する目的で、1型糖尿病の危険因子保有未発症者に対して、インスリンの皮下・経口投与が行なわれたが発症は抑制されなかった(*N Engl J Med* 346: 1685-1691, 2002)。同様に、膵島自己抗原であるグルタミン脱炭酸酵素(GAD)の皮下投与による免疫寛容誘導試験でも、明確な進展抑制効果は得られず(*Lancet* 378: 319-327, 2011),安全且つ有効な細胞特異的免疫療法については、これまでと全く異なる新たなアプローチが必要と考えられる。多腺性自己免疫症候群の原因遺伝子として同定された Aire 遺伝子は、自己抗原に対する免疫寛容誘導の場である胸腺に発現し、胸腺における自己抗原の異所性発現調節のマスター遺伝子である。Aire 欠損マウスでは、胸腺における多種の自己抗原の異所性発現が低下し、複数の臓器に対する自己抗体が血清中に検出されたことから(*Science* 298:1395-401, 2002),自己免疫疾患における免疫寛容の維持に胸腺における自己抗原の発現調節が重要であることが示された。しかし、同マウスの背景遺伝子を NOD マウス(1型糖尿病モデルマウス)に改変した実験系でも、膵島に対する自己免疫反応は確認されず、胸腺における膵島自己抗原の発現調節と免疫寛容破綻の機序は未解明であった(*J Exp Med* 202: 805-15, 2005)。これらの研究はいずれも欧米から報告されたものであり、国内での研究は我々がおこなっているのみである。こうした背景から本研究では、胸腺における膵島自己抗原の発現調節因子を同定することにより1型糖尿病において膵島自己抗原に対する免疫寛容破綻の機序を解明し、安全かつ効率的な臓器特異的免疫療法を確立することを目的としている。

2. 研究の目的

1型糖尿病は、膵細胞特異的に自己免疫反応が生じ、エネルギー代謝に不可欠な同化ホルモンであるインスリンの分泌能が廃絶す

ることにより慢性の高血糖状態に至る難病であり、生命維持のためにインスリン注射を生涯続ける必要がある。本来生体内では、自己抗原に対する免疫応答は生じない(免疫寛容)が、1型糖尿病では膵細胞の自己抗原に対する免疫寛容が破綻しているために、細胞を標的として免疫細胞浸潤が生じる。本研究では、「膵細胞特異的自己抗原に対する免疫寛容の破綻」に関わる遺伝素因を同定し、その機序を分子レベルで解明することにより、免疫応答全般を非特異的に修飾することなく、膵細胞に対する自己免疫応答のみを制御する方法を見出し、副反応を最小化することで安全かつ効率的な治療法の確立へと展開することを目的としている。

3. 研究の方法

下記3項目について解析をおこなう。

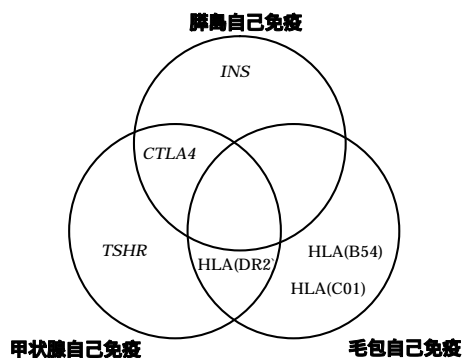
- 1) ヒト1型糖尿病における候補遺伝子の関連解析:これまで欧米で報告されている1型糖尿病候補遺伝子の多くは機能が未解明である。これら遺伝子の本邦における関連解析を、1型糖尿病、バセドウ病、円形脱毛症患者で並行して行なうことにより、各候補遺伝子が膵島・甲状腺・毛包など臓器特異的反応の標的臓器の決定に関与するかを解明する。
- 2) *Mafa*ノックアウトマウスを用いた機能解析:胸腺での*Mafa*発現欠損NODマウスにおいて、膵島炎および1型糖尿病発症に与える影響を解析し、*Mafa*の膵島自己免疫における機能解明をおこなう。
- 3) *Mafa*トランスジェニックマウスを用いた機能解析:胸腺特異的*Mafa*過剰発現NODマウスを樹立し、発症予防・治療への応用・展開を目的とした機能解析をおこなう。

4. 研究成果

1) 膵島特異的自己免疫疾患である1型糖尿病、甲状腺特異的自己免疫疾患であるバセドウ病、毛包特異的自己免疫疾患である円形脱毛症を対象に、自己免疫反応の標的臓器を規定する因子の解明をおこなう目的で、円形脱毛症患者に合併する1型糖尿病、バセドウ病患者の有病率を検討したところ、バセドウ病が6.4%と最も頻度が高く、1型糖尿病は0.0%であった。自己抗体の陽性率では、円形脱毛症の42.7%がTSH受容体抗体(TRAb)陽性であり($p=1.58 \times 10^{-46}$) GAD抗体陽性率は健康人と同等であった。HLA遺伝子型の検討でTRA b陽性円形脱毛症患者は、1型糖尿病疾患抵抗性ハプロタイプ(DRB1*15:01-DQB1*06:02)が高頻度であり、HLAクラスIIハプロタイプにより膵島自己免疫の合併が少なく、甲状腺自己免疫の合併が規定されている可能性が示された(*J Clin Endocrinol Metab* 100: 1976-1983, 2015, 図1)。さらに

自己免疫疾患における臓器特異性を規定する non-HLA 遺伝子について検討する目的で、総計 543 名の日本人を対象に (バセドウ病患者 235 名、円形脱毛症患者 110 名、健常対照群 211 名) バセドウ病における円形脱毛症の合併率を調査し、バセドウ病、および円形脱毛症 (TRAb 陽性者および陰性者) と non-HLA 遺伝子の遺伝的関連解析をおこなった。バセドウ病患者における TSHR 遺伝子 (rs12101261) および CTLA4 遺伝子多型 (rs3087243) のマイナーアレル頻度は、健常対照群 (TSHR: 0.285 vs 0.384, オッズ比 0.64, 95%CI: 0.48-0.85, P=0.0018, Pc=0.0072, CTLA4: 0.177 vs 0.257, オッズ比 0.63, 95% CI: 0.45-0.86, P=0.0039, Pc=0.016) および TRAb 陽性の円形脱毛症患者 (TSHR: 0.285 vs 0.438, オッズ比 1.95, 95%CI: 1.23-3.05, P=0.0033, Pc: 0.013, CTLA4: 0.177 vs 0.292, オッズ比 1.91, 95%CI: 1.16-3.13, P=0.0097, Pc=0.04) よりも有意に低頻度であった。円形脱毛症における FCRL3 遺伝子多型 (rs7528684) のマイナーアレル頻度は、TRAb 陰性円形脱毛症患者より TRAb 陽性円形脱毛症患者で高頻度である傾向を示した (FCRL3: オッズ比 1.87, 95%CI: 1.09-3.23, P=0.024)。PTPN22 遺伝子多型 (rs2476601) は、既報通り日本人において多型を認めず、CD40 (rs1883832)、ULBP6 (rs9479482)、ULBP3 (rs2009345)、PRDX5 (rs694739)、STX17 (rs1997368) に関してはバセドウ病、円形脱毛症ともに有意な関連は得られなかった。本研究は、バセドウ病と円形脱毛症の表現型に強い関連が観察されるという我々の仮説を支持するものであり、甲状腺と毛包に対する自己免疫反応に共通の病因学的基盤があることを示唆している。我々のこれまでの研究と本研究を併せて考察すると、バセドウ病と円形脱毛症における共通の表現型は主に HLA class II プロタイプである DRB1*15:01-DQB1*06:02 (DR2) と関連し、non-HLA 遺伝子である TSHR と CTLA4 はバセドウ病とのみ関連を示し、円形脱毛症 (TRAb 陽性、陰性ともに) と明らかな関連を認めないことから、両者の標的臓器の共通性に関与す

図 1. 臓器特異性に関わる遺伝因子

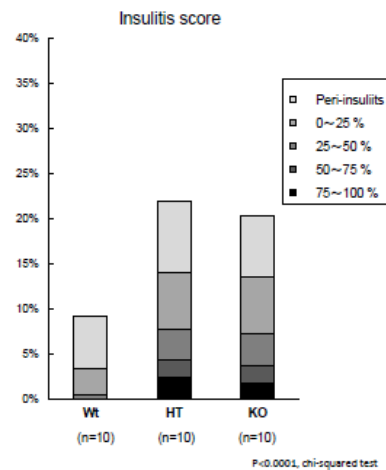


る主要因ではないと考えられた (*Hum Immunol* 78: 185-189, 2017、図 1)。

さらに、1 型糖尿病発症が家族内集積している濃厚発症家系を日本全国から 4 家系集積し、次世代シーケンス法にて全エクソーム解析をおこなうことにより、本家系のうち 1 家系の発症に関わる rare variant を同定した。さらにこの変異は、欧米白人では認められない日本人に特異的な変異であることを突き止め、我が国の孤発例 1 型糖尿病を用いた関連解析により、より一般的な 1 型糖尿病の発症にも関連する新たな日本人特有の遺伝子座であることを解明した (*Immunology of Diabetes Society, 15th International Congress 2017* にて発表)。

2) Mafa ノックアウト NOD マウスにおいて、1 型糖尿病累積発症率が有意に抑制されていることから (累積糖尿病発症率 [雌性マウス] KO: 95.6%, Ht: 60.0%, Wt: 5.6%) 8 週齢雌性マウスにおいて膵島の組織学的検討をおこなった結果、予想に反してノックアウトマウスにおいて高度な膵島炎を認めた (KO: 20.3%, HT: 21.9%, Wt: 9.2%、図 2)。その要因として、ノックアウトマウスにおいて Foxp3 陽性細胞が有意に高頻度に認めていたことが考えられた (第 29 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会にて発表)。

図 2. Mafa ノックアウト NOD マウスの膵島炎スコア



3) 胸腺特異的 Mafa トランスジェニック NOD マウスについて、2 ライン (015 系統、114 系統) を作出し、トランスジェニック陽性マウスと陰性マウスの累積糖尿病発症率について解析中である。平行して、膵臓の組織学的検討、胸腺におけるインスリンまたは Mafa 遺伝子の発現解析もおこなっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

1. Ina Y, Kawabata Y, Sakamoto R, Sekiguchi N, Ikegami H: A rare HLA genotype in two siblings with type 1 diabetes in Japanese family clustered with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* [査読有り] 2017 [in press], doi: 10.1111/jdi.12628.
2. Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, Kai Y, Sakai T, Shimizu F, Yamada Y, Mori H, Noso S, Ikegami H, Kojima H, Fujiwara S, Hatano Y: A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab in malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms. *Eur J Dermatol* [査読有り] 2017 [in press], doi: 10.1684/ejd.2016.2923.
3. Taketomo Y, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Kanto K, Niwano F, Oiso N, Kawada A, Kawabata Y, Ikegami H: Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata. *Hum Immunol* [査読有り] 78: 185-189, 2017, doi: 10.1016/j.humimm.2016.10.019.
4. Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, Uchigata Y, Osawa H, Kajio H, Kawabata Y, Shimada A, Takahashi K, Yasuda K, Yasuda H, Hanafusa T, Kobayashi T, Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research: Clinical and Genetic Characteristics of Non-Insulin-Requiring Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Autoantibody-Positive Diabetes: A Nationwide Survey in Japan. *PLoS One* [査読有り] 11(5): e0155643, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0155643.
5. Ikegami H, Kawabata Y, Noso S: Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes *Diabetology International* 7:221-227, 2016, doi: 10.1007/s13340-016-0276-9.
7. Noso S, Park C, Babaya N, Hiromine Y, Harada T, Ito H, Taketomo Y, Kanto K, Oiso N, Kawada A, Suzuki T, Kawabata Y, Ikegami H: Organ-specificity in autoimmune diseases: Thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata *J Clin Endocrinol Metab* [査読有り] 100: 1976-1983, 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3985.
8. Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, Hiromine Y, Noso S, Kawabata Y, Mitsui S, Terasaki J, Ikegami H, Imagawa A, Hanafusa T: Low PD-1 Expression in Peripheral CD4 T-cells in Japanese Patients with Autoimmune Type 1 Diabetes. *Clin Exp Immunol* [査読有り] 180: 452-7, 2015, doi: 10.1111/cei.12603.
9. Tanaka S, Ohmori M, Awata T, Shimada A, Murao S, Maruyama T, Kamoi K, Kawasaki E, Nakanishi K, Nagata M, Fujii S, Ikegami H, Imagawa A, Uchigata Y, Okubo M, Osawa H, Kajio H, Kawaguchi A, Kawabata Y, Satoh J, Shimizu I, Takahashi K, Makino H, Iwahashi H, Miura J, Yasuda K, Hanafusa T, Kobayashi T, Committee on Type 1 Diabetes: Diagnostic criteria for slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (SPIDDM) (2012): report by the Committee on Slowly Progressive Insulin-Dependent (Type 1) Diabetes Mellitus of the Japan Diabetes Society. *Diabetology International* [査読有り] 6: 1-7, 2015, doi: 10.1007/s13340-014-0199-2.
10. Babaya N, Ueda H, Noso S, Hiromine Y, Itoi-Babaya M, Kobayashi M, Fujisawa T and Ikegami H: Genetic dissection of susceptibility genes for diabetes and related phenotypes on mouse chromosome 14 by means of congenic strains *BMC Genet* [査読有り] 15:93,2014, doi: 10.1186/s12863-014-0093-8.
11. Wang X, Sugimoto K, Fujisawa T, Shindo N, Minato S, Kamada Y, Hamano M, Ohishi M, Ikegami H, Rakugi H: Novel effect of ezetimibe to inhibit the development of non-alcoholic fatty liver disease in Fatty Liver Shionogi mouse. *Hepatol Res* [査読有り] 44:102-113, 2014, doi: 10.1111/hepr.12092.
12. Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Osawa H, Kawabata Y, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Takahashi K, Nagata M, Makino H, Hanafusa T: Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* [査読有り] 5:115-8, 2014, doi: 10.1111/jdi.12119.
13. Ikegami H (332 名中 117 番目の Author) : Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nature Genetics* [査読有り] 46: 234-244, 2014, doi: 10.1038/ng.2897.

〔学会発表〕(計 59 件)

1. Immunology of Diabetes Society, 15th International Congress 2017
Noso S, Hosomichi K, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Kawabata Y, Ikegami H: Identification of Genetic Variants co-segregated with Islet Autoimmunity in Multiplex Families of Type 1 Diabetes by Genome-wide Exome Analysis
2017.1.20 San Francisco, USA
2. Joint Conference of the International Association of Pancreatology, the Japan Pancreas Society and the Asian Oceanic Pancreatic Association 2016 in Sendai
Ikegami H: Luncheon Seminar 13: Devices for improvement of long-term prognosis after pancreatectomy
2016.8.6 仙台国際センター Sendai, Japan
3. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会
梶尾裕、中條大輔、安田和基、霜田雅之、春日雅人、今川彰久、池上博司、大澤春彦、阿比留教生、島田朗、長澤幹、金重勝博、及川洋一、安田尚史、粟田卓也、川崎英二、高橋和真、小林哲郎、花房俊昭「日本人 1 型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開 (TIDE-J) (第 4 報)」
2016.5.20 国立京都国際会館 (京都市)
4. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会
伊奈雄二郎、平田由紀、田中和子、市野功、関口直孝、真弓武仁、川畑由美子、池上博司、井口登與志「1 型糖尿病が濃厚集積した 1 家系: HLA との関連の検討」
2016.5.20 国立京都国際会館 (京都市)

5. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会
池上博司、能宗伸輔、川畑由美子 シンポジウム 3. 1 型糖尿病の成因と治療「1 型糖尿病の遺伝因子：濃厚集積家系の解析」2016.5.19 国立京都国際会館（京都市）
6. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会
中條大輔、安田和基、今川彰久、池上博司、大澤春彦、阿比留教生、島田朗、長澤幹、金重勝博、及川洋一、安田尚史、粟田卓也、川崎英二、高橋和真、小林哲郎、霜田雅之、春日雅人、花房俊昭、梶尾裕 シンポジウム 3 < 1 型糖尿病の成因と治療：GAD 抗体測定法の変更における問題点と対策 > 「1 型糖尿病における抗 GAD 抗体測定法間の相関に関する検討（TIDE-J 別報）」2016.5.19 国立京都国際会館（京都市）
7. 第 89 回日本内分泌学会学術総会
川畑由美子、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、細道一善、前川聡、池上博司「全エクソーム解析を用いた 1 型糖尿病濃厚発症家系における原因遺伝子変異の検索」2016.4.22 国立京都国際会館（京都市）
8. 第 113 回日本内科学会総会・講演会
武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、伊藤裕進、貫戸幸星、吉田左和、庭野史丸、川畑由美子、池上博司「自己免疫性 1 型糖尿病の細胞機能廃絶に関わる臨床指標と遺伝因子の解明」2016.4.17 東京国際フォーラム（東京都千代田区）
9. 第 13 回 1 型糖尿病研究会
池上博司、能宗伸輔、川畑由美子 シンポジウム 2 1 型糖尿病の遺伝子研究の展望「1 型糖尿病の遺伝解析：遺伝子と機能」2015.11.1. TKP ガーデンシティ PREMIUM 神保町（東京都千代田区）
10. 第 13 回 1 型糖尿病研究会
伊奈雄二郎、平田由起、田中和子、市野巧、真弓武仁、川畑由美子、池上博司、関口直孝「同胞と母に 1 型糖尿病を発症した 1 家系」2015.10.31. TKP ガーデンシティ PREMIUM 神保町（東京都千代田区）
11. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術総会
川畑由美子、能宗伸輔、池上博司 シンポジウム 26 1 型糖尿病のすべて「1 型糖尿病遺伝：common variant から rare variant まで」2015.5.23. ぱしふいっくびーなす号（下関港）
12. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術総会
梶尾裕、中條大輔、霜田雅之、安田和基、春日雅人、花房俊昭、今川彰久、池上博司、大澤春彦、川崎英司、粟田卓也、高橋和真、小林哲郎、島田朗、安田尚史、阿比留教男、長澤幹、田中昌一郎「日本人 1 型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開（TIDE-J）（第 3 報）」2015.5.22. 下関市民会館（下関市）
13. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術総会
武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、原田剛史、伊藤裕進、貫戸幸星、吉田左和、庭野史丸、安武紗良、川畑由美子、池上博司「自己免疫性 1 型糖尿病における内因性インスリン分泌能を規定する臨床指標および遺伝因子の解明」2015.5.22. 下関市民会館（下関）
14. 第 88 回日本内分泌学会学術総会
武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、伊藤裕進、原田剛史、貫戸幸星、川畑由美子、池上博司「自己免疫性 1 型糖尿病の遺伝子解析：細胞機能廃絶に関わる遺伝素因の解明」2015.4.24. ホテルニューオータニ東京（東京千代田区）
15. Immunology of Diabetes Society, 14th International Congress 2015
Nosó S, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Hosomichi K, Ikegami H: Identification of genetic loci linked to type 1 diabetes susceptibility by linkage analysis with whole exome sequencing in clustered family 2015.4.13. Munich, Germany
16. 第 49 回糖尿病学の進歩
池上博司：シンポジウム 4 ゲノム・エピゲノムと糖尿病「1 型糖尿病の成因：遺伝子からのアプローチ」2015.2.20. 岡山全日空ホテル（岡山市）
17. 第 29 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、川畑由美子、池上博司「NOD マウスにおける脾臓特異的リンパ球浸潤と 1 型糖尿病発症に及ぼす Mafa 遺伝子の役割」2015.2.13-14. 芝蘭会館（京都市）
18. 第 24 回臨床内分泌代謝 Update
池上博司：【Update6】糖尿病 / 糖代謝：糖尿病研究 Update 「1 型糖尿病の成因：なぜ細胞だけが破壊されるのか？」2014.11.28-29. 大宮ソニックシティ（さいたま市）
19. 第 12 回 1 型糖尿病研究会
武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、伊藤裕進、原田剛史、貫戸幸星、川畑由美子、池上博司：「1 型糖尿病の遺伝子解析：インスリン分泌能を規定する遺伝素因の解明」2014.11.1-2. イーグレひめじあいめっせホール（姫路市）
20. 第 51 回日本糖尿病学会近畿地方会
能宗伸輔、川畑由美子、池上博司 シンポジウム 1：糖尿病の遺伝素因「1 型糖尿病の遺伝素因」2014.10.25. 大阪国際会議場（大阪市）
21. 第 64 回日本体質医学会総会
武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、伊藤裕進、原田剛史、貫戸幸星、川畑由美子、池上博司「自己免疫性 1 型糖尿病（1A 型）におけるインスリン分泌能を規定する遺伝因子の解明」2014.9.6-7. 中央電気倶楽部（大阪市）
22. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会
能宗伸輔、池上博司 シンポジウム 18：1 型糖尿病の成因 - 最先端研究はどこまで解明したか - 「1 型糖尿病の成因：脾臓細胞特異性を規定する遺伝因子の解明とその制御」2014.5.22-24. 大阪国際会議場（大阪市）
23. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会
梶尾裕、中條大輔、安田和基、春日雅人、花房俊昭、今川彰久、池上博司、大澤春彦、川

崎英二、粟田卓也、高橋和眞、小林哲郎、島田朗、安田尚史「日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開(TIDE-J)(第2報)」2014.5.22-24. 大阪国際会議場(大阪市)

24. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会
藤澤玲子、長谷田文孝、堤千春、廣峰義久、能宗伸輔、川畑由美子、三井しのぶ、寺前純吾、池上博司、今川彰久、花房俊昭:「自己免疫性1型糖尿病患者末梢血CD4陽性Tリンパ球におけるPD-1の低発現とPD-1遺伝子多型に関する検討(第2報)」2014.5.22-24. 大阪国際会議場(大阪市)

他国内学会 35件

〔図書〕(計2件)

1. 能宗伸輔、池上博司
糖尿病学「1型糖尿病 - 遺伝」
西村書店、188-198, 2017
2. 能宗伸輔、池上博司
特集 糖尿病と遺伝子「1型糖尿病の遺伝子研究における進歩」
杏林社 糖尿病 57: 82-84, 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/emdm/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

能宗 伸輔 (NOSO, Shinsuke)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号: 90460849

(2)研究分担者

池上 博司 (IKEGAMI, Hiroshi)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号: 20221062

川畑 由美子 (KAWABATA, Yumiko)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号: 80423185

馬場谷 成 (BABAYA, Naru)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号: 10449837

廣峰 義久 (HIROMINE, Yoshihisa)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号: 30460851

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし