

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09852

研究課題名(和文) 1型糖尿病における膵 細胞特異的破壊の機序解明と新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Mechanism and novel biomarkers for pancreatic beta cell-specific destruction in type 1 diabetes

研究代表者

能宗 伸輔 (NOSO, Shinsuke)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：90460849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：1型糖尿病は膵 細胞破壊によりインスリン分泌が枯渇する難病である。本邦の1型糖尿病は劇症、急性発症、緩徐進行に分類されるが各病型の発症機序や病態の差異に未解明な点があること、鑑別に用いる検査の感度と特異度に限界がある点などから早期に膵 細胞破壊を捉えインスリン分泌能の転帰を予測するのは困難である。本研究は遺伝子解析により発症のハイリスク者を捉え、膵 細胞破壊の新規バイオマーカーを見出すことで、インスリン分泌能の転帰を発症早期から正確に予測することを目的とする。欧米とは異なる本邦特有の1型糖尿病の遺伝素因を明らかにし、さらに膵 細胞破壊の新規バイオマーカーの候補因子を絞り込むことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦に特有の1型糖尿病発症に関わる遺伝素因を明らかにすることで病態解明とともにハイリスク症例を選別することが可能となる。また低侵襲で汎用性の高い手法で正確な膵 細胞破壊や膵島自己免疫を評価することが可能となれば不確かな病型診断に伴う不適切な治療が是正され血糖の乱高下に伴う急性合併症を抑制し、生活の質を改善するのみならず生産者人口の減少を防ぐことができる。また重篤な慢性合併症の発症が抑制され医療経済的にも社会的貢献度は高い。

研究成果の概要(英文)：Type 1 diabetes is an incurable disease characterized by specific destruction of pancreatic beta cells, leading to absolute exhaustion of insulin secretion. Fulminant, acute-onset, and slowly progressive type 1 diabetes were clinically classified by Japan Diabetes Society. It is still difficult to predict the insulin secretion by exact diagnosis of diabetes at the onset of disease, because the mechanisms and pathogenesis of 3 types of type 1 diabetes is largely unknown. We aimed to clarify the genetic factors of type 1 diabetes to select high-risk individuals who develop insulin-dependent state, and identify novel biomarker of beta-cell destruction at early-stage of disease.

研究分野：糖尿病

キーワード：1型糖尿病 膵 細胞特異的破壊 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

1型糖尿病は、生体内でインスリン分泌を担う唯一の細胞である“膵細胞”が免疫細胞浸潤により特異的に破壊されることにより、生命維持に不可欠なインスリン分泌が枯渇する疾患であり、インスリン自己注射を中断すれば死に至る(“インスリン依存状態”)難病である。

本邦において1型糖尿病は、発症様式、膵島関連自己抗体の有無、インスリン分泌能などにより劇症、急性発症、緩徐進行の病型分類が確立しているが、遺伝因子や環境因子など発症に関わる体質や膵細胞破壊に関わる免疫細胞、消化酵素分泌に関わる膵臓の外分泌腺障害の関与など3病型の発症機序や病態の差異には未解明な点が残されている。特に、膵島関連自己抗体が陰性を示し1週間程度の急激な経過でインスリン分泌能が完全枯渇に至る劇症1型糖尿病は、欧米における報告が少なく(*Diabetes Metab Res Rev* 27:959-64, 2011)、診断基準が確立しているわが国以外での病態や体質の解明は困難と言える。また膵島関連自己抗体が陽性を示し膵細胞への自己免疫反応が示唆されるものの、発症初期はインスリン分泌能が保持されインスリン分泌廃絶に至るまで数ヶ月～数年を要する緩徐進行1型糖尿病には2型糖尿病との鑑別に苦慮することも少なくない。1型糖尿病の3病型に共通し、かつ2型糖尿病と決定的に異なる病態は“細胞の破壊性病変”であり、ひとたびインスリン分泌能が廃絶に至ると血糖変動が高まり(*Diabetes* 37: 81-8, 1988)低血糖や高血糖に曝される危険があることから、細胞機能が完全廃絶に至る前に正確な病型分類をおこなう必要がある。インスリン分泌能の評価は膵細胞が破壊された結果を示しており、現時点での破壊進行の有無までは明らかにはできないことから、実臨床においてインスリン分泌能の転記を予測することは困難である。GAD抗体は最も汎用性が高い膵島特異的自己免疫反応の間接的マーカーであるが、特異度の点で更なる検証が必要であり(*PLoS One* 11:e0155643, 2016)、患者白血球中にインスリン特異的T細胞を見出すELISPOT法はより直接的な細胞性免疫の検出法であるが(*J Clin Endocrinol Metab.* 99: E1793-7, 2014)、感度の点と測定手技の煩雑さから汎用性に欠ける。これらの問題点を克服するためには、(1)疾患感受性遺伝子の解析によってハイリスク症例を抽出し、(2)細胞の破壊を発症早期に検出可能な新たなバイオマーカーを見だし、両者を併用することが有用と考えられる。

(1)のため我々はこれまでヒトおよびマウスにおける1型糖尿病の疾患感受性遺伝子を同定し、その発症に関わる機序を解明してきた。これらの疾患感受性遺伝子は、免疫応答全般に関わる機能をもつ遺伝子(HLA遺伝子、*CTLA4*、*PTPN22*、*IL2RA*、*SUMO4*)と、細胞特異的自己免疫反応に関わる機能をもつ遺伝子(HLAハプロタイプ、*INS*、*MAFA*)に大別され、前者は1型糖尿病だけでなく他の自己免疫疾患にも共通する遺伝子であるのに対し、後者は1型糖尿病特有の疾患感受性遺伝子であり、細胞特異的破壊の機序解明に有用と考えられる。我々はすでに1型糖尿病の発症に最も強く関わる疾患感受性遺伝子としてHLA *DRB1-DQB1*ハプロタイプは、これらの3病型で異なる関連を示すことを報告しており(Kawabata Y et al. *Diabetologia* 52: 2513-21, 2009)、さらにインスリン特異的転写調節因子 *MAFA* を新規候補遺伝子として着目し、ヒトにおいて急性発症1型糖尿病特異的に関連を示すこと、マウスにおいて胸腺でのインスリン発現調節を介して1型糖尿病の発症機序に関わることを見出し、*MAFA* が膵細胞特異的破壊に関与する疾患感受性遺伝子であることを示している(Noso S et al. *Diabetes* 59: 2579-87, 2010)。

(2)におけるバイオマーカーについて今回我々は血漿中に存在する機能性核酸に着目した。生体内には蛋白質に翻訳されないRNA(non-coding RNA)が大量に存在し、そのうちの低分子RNA(miRNA)は遺伝子発現制御において重要な役割を果たしていることが知

られている。現在、ヒトでは既に 1500 種以上の miRNA が報告され、様々な生理現象や悪性腫瘍を中心とした様々病態に関わっている (*Nat. Rev. Cancer* 6: 857-866, 2006, *Nat Rev. Genet.* 10: 704-714, 2009)。自己免疫反応や膵細胞破壊によるインスリン分泌障害を主病態とする 1 型糖尿病と、肥満やインスリン抵抗性を主病態とした 2 型糖尿病では、体内の遺伝子発現制御状態に大きな差がある可能性が高く、血漿中における機能性核酸の網羅的解析により 1 型糖尿病の 3 病型における病態解明と鑑別診断に応用可能と考える。

## 2. 研究の目的

本研究は、1 型糖尿病における膵細胞特異的破壊の機序を、疾患感受性遺伝子の同定と機能解析によって解明し、更に膵細胞破壊の新規バイオマーカーを見出すことにより、1 型の 3 病型および 2 型糖尿病の病態の差異を明確にし、正確な病型診断のもと、転帰を予測する新たな方法を確立することを目的としている。

## 3. 研究の方法

上記目的のために下記の 3 項目について解析をおこなった。

### 1) ヒトにおける 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子解析:

- 劇症 1 型糖尿病の全ゲノム関連解析により新たな疾患感受性遺伝子の同定
- 1 型糖尿病濃厚発症家系の解析による新たな疾患感受性遺伝子の同定
- 1 型糖尿病におけるインスリン分泌能を規定する臨床指標・遺伝因子の同定

### 2) マウスを用いた膵島破壊修飾モデルの作出:

*Mafa* ノックアウト NOD マウスの表現型解析

### 3) 膵島破壊の新規バイオマーカーの探索:

1 型糖尿病、2 型糖尿病、膵全摘後糖尿病、バセドウ病症例の血漿検体から Total RNA を抽出し網羅的に mrRNA 解析をおこなう。

## 4. 研究成果

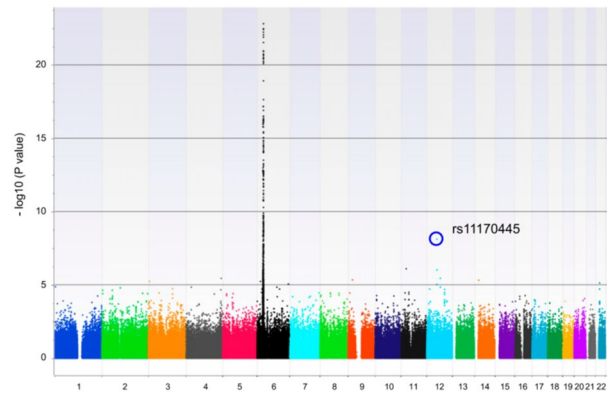
### 1) ヒトにおける 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子解析

#### 劇症 1 型糖尿病の全ゲノム関連解析

劇症 1 型糖尿病患者 257 例、健常対象者 419 例を対象におこなった劇症 1 型糖尿病の全ゲノム関連解析の結果、既に関連が報告されている HLA 遺伝子領域(オッズ比 3.18, 95% CI: 2.53-4.01,  $p=1.56 \times 10^{-23}$ )の他に、新たに第 12 番染色体上に 2 番目に強い疾患感受性領域(rs11170445)を見いだし(図 1、オッズ比 1.96, 95% CI: 1.56-2.46,  $p=7.58 \times 10^{-9}$ )、CSAD 遺伝子領域に位置する一塩基変異(rs3782151)が劇症 1 型糖尿病の発症に関与する HLA 以外の疾患感受性遺伝子であることを世界で初めて報告した(Kawabata Y et al. *Diabetes* 68: 665-675, 2019)。CSAD (Cysteine sulfinic acid decarboxylase)はタウリン合成の律速酵素であり、1 型糖尿病モデルマウス(NOD マウス)にタウリンを投与することにより膵細胞の細胞死(アポトーシス)が抑制されることが報告されており(*Diabetologia* 47: 1831-37, 2004)、本遺伝子変異がインスリン分泌細胞の細胞死を通じて脆弱性に関わる可能性が示唆された。

図1. 劇症1型糖尿病の全ゲノム関連解析

Kawabata Y et al. *Diabetes* 68:665-675, 2019

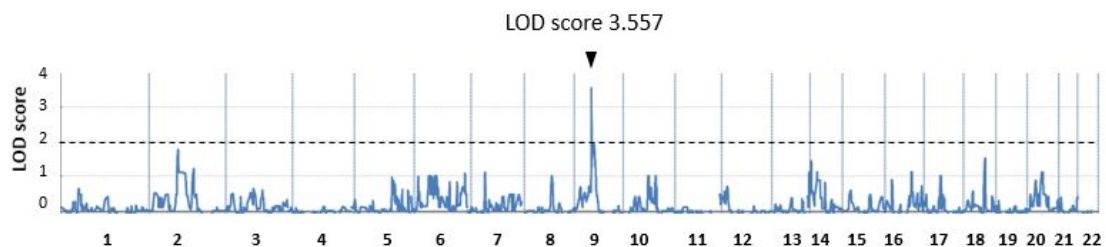


### 1型糖尿病濃厚発症家系を用いた遺伝子解析

本邦における1型糖尿病の患者数は欧米に比少ないが、1型糖尿病を高頻度に発症する濃厚発症家系を10家系集積し、全エクソームシーケンスにて網羅的に遺伝子変異を同定し連鎖解析を行うことで4家系に共通して1型糖尿病の発症に関与する遺伝子領域を同定した(図2、LOD score 3.557)。また一般集団(健常対照者)においてはほとんど認められない稀なHLAハプロタイプ(1.8%) *DRB1\*08:02-DQB1\*03:02* (DR8)が、濃厚発症家系においては突出して高頻度であることが判明し、頻度としては稀な遺伝素因が1型糖尿病の発症や家族内集積に関与するという仮説が正しいことが示唆された(21.2%、オッズ比15.0、 $p=1.1 \times 10^{-9}$ )。

また1家系単独の遺伝子解析では新規の候補遺伝子変異を同定し、同変異が欧米白人には認められず日本人に特有の変異であること、また家族内集積しない一般的な孤発例日本人1型糖尿病症例を用いた関連解析でも有意に関連していることを見いだした(リスクアレル頻度: 患者群 6.1% vs 対照群0.7%、 $p<0.0003$ , オッズ比9.07、95%CI3.05-26.93)。

図2. 全エクソームシーケンス結果を元にした連鎖解析



1. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会  
シンポジウム「1型糖尿病 update 2017」(名古屋、2017.5.20)
2. Immunology of Diabetes Society, 15th International Congress 2017  
Identification of genetic loci linked to type 1 diabetes susceptibility by linkage analysis with whole exome sequencing in clustered family (San Francisco, U.S.A., 2017.1.20)
3. 53rd Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes  
Whole-exome sequencing in rare families identified novel genetic variants for familial type 1 diabetes (Lisbon, Portugal, 2017.9.12)
4. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会  
シンポジウム5. 1型糖尿病研究の最前線 - 多様化する病態と診断上の課題 - 「1型糖尿病の遺伝素因 Genetic factors of type 1 diabetes」(東京、2018.5.24)
5. 第56回日本糖尿病学会近畿地方会  
教育講演1. 「1型糖尿病 Update2019」(大阪、2019.11.9)

## 1型糖尿病におけるインスリン分泌能を規定する臨床指標・遺伝因子の同定

疾患感受性遺伝子と各種臨床指標を独立変数として、1型糖尿病においてインスリン分泌能を規定する因子について解析し、*DRB1\*09:01-DQB1\*03:03*を有する群でインスリン分泌能が枯渇し、*DRB1\*15:01-DQB1\*06:02*または*DRB1\*15:02-DQB1\*06:01*を有する群でインスリン分泌能が保たれる傾向を認めた。

## 2) マウスを用いた膵島破壊修飾モデルの作出

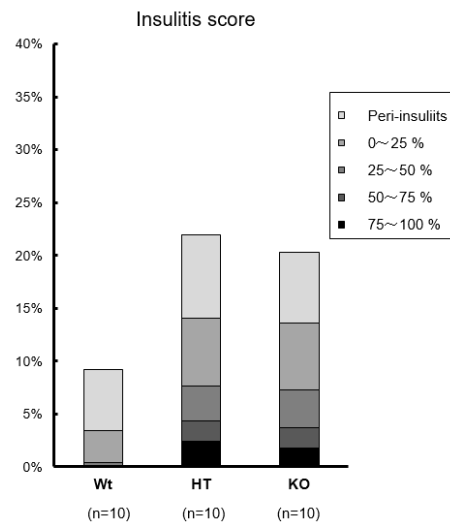
Mafa遺伝子ノックアウトNODマウスを作出し、8週齢における膵島炎スコア(膵島への免疫細胞浸潤率)を検討した結果、Mafaノックアウトマウスにて有意に膵島炎スコアが高いことを見いだした(図3.  $p < 0.0001$ , Chi-squared test)。MafaノックアウトNODマウス(KO)では膵島炎が亢進していたが、その後の1型糖尿病の累積発症率はノックアウトマウスで野生型(WT)よりも抑制されることが判明し(KO: 95.6% vs. WT: 5.6%,  $p < 0.0001$ , log-rank test)、膵細胞破壊の抑制に寄与することが判明した。

図3. Mafaノックアウトマウスにおける膵島炎スコア

Wt: 野生型

Ht: ヘテロ接合体

KO: ノックアウトマウス



## 3) 膵島破壊の新規バイオマーカーの探索

膵島破壊の新規バイオマーカーの探索: 1型糖尿病31名、2型糖尿病9名、膵性糖尿病4名、バセドウ病4名の血漿検体の集積を完了しmiRNA解析をおこなった結果、新規発症1型糖尿病(インスリン微小残存)症例に特異的な22miRNA, 1型糖尿病(インスリン完全枯渇)症例に特異的な20miRNA, またこの両者に共通の14miRNAを用いたスクリーニングパネルを作出した。現在このカスタムパネルを用いて再現性の確認を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, Yoshida S, Yasutake S, Kawabata Y, Ikegami H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Flash glucose monitoring in type 1 diabetes: A comparison with self-monitoring blood glucose.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13229.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Okahata S, Sakamoto K, Mitsumatsu T, Kondo Y, Noso S, Ikegami H, Shiba T.	4. 巻 66
2. 論文標題 Fulminant type 1 diabetes associated with Isolated ACTH deficiency induced by anti-programmed cell death 1 antibody-insight into the pathogenesis of autoimmune endocrinopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 295-300
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0328.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata Y, Nishida N, Awata T, Kawasaki E, Imagawa A, Shimada A, Osawa H, Tanaka S, Takahashi K, Nagata M, Yasuda H, Uchigata Y, Kajio H, Makino H, Yasuda K, Kobayashi T, Hanafusa T, Tokunaga K, Ikegami H.	4. 巻 68
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study Confirming a Strong Effect of HLA and Identifying Variants in CSAD/Inc-ITGB7-1 on Chromosome 12q13.13 Associated With Susceptibility to Fulminant Type 1 Diabetes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 665-675
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.2337/db18-0314.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Yoshida S, Niwano F, Monobe K, Minohara T, Okada T, Tsugawa M, Kawabata Y, Ikegami H.	4. 巻 104
2. 論文標題 Contribution of Asian Haplotype of KCNJ18 to Susceptibility to and Ethnic Differences in Thyrotoxic Periodic Paralysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 6338-6344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00672.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Babaya N, Ueda H, Noso S, Hiromine Y, Itoi-Babaya M, Kobayashi M, Fujisawa T, Ikegami H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Verification That Mouse Chromosome 14 Is Responsible for Susceptibility to Streptozotocin in NSY Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 7654979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1155/2018/7654979.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Niwano F, Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Ito H, Yasutake S, Matsumoto I, Takeyama Y, Kawabata Y, Ikegami H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 1084-1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jdi.12799.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Baden MY, Imagawa A, Abiru N, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Oikawa Y, Osawa H, Kajio H, Kawasaki E, Kawabata Y, Kozawa J, Shimada A, Takahashi K, Tanaka S, Chujo D, Fukui T, Miura J, Yasuda K, Yasuda H, Kobayashi T, Hanafusa T	4. 巻 10
2. 論文標題 Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 58-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s13340-018-0362-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tokunaga A, Imagawa A, Nishio H, Hayata S, Shimomura I, Abiru N, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Oikawa Y, Osawa H, Kajio H, Kawasaki E, Kawabata Y, Kozawa J, Shimada A, Takahashi K, Tanaka S, Chujo D, Fukui T, Miura J, Yasuda K, Yasuda H, Kobayashi T, Hanafusa T	4. 巻 12
2. 論文標題 Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the pancreas of fulminant type 1 diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 257-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s13340-018-0355-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maegawa T, Miyasaka Y, Kobayashi M, Babaya N, Ikegami H, Horio F, Takahashi M, Ohno T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Congenic mapping and candidate gene analysis for streptozotocin-induced diabetes susceptibility locus on mouse chromosome 11.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mamm Genome.	6. 最初と最後の頁 273-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00335-018-9742-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, Kai Y, Sakai T, Shimizu F, Yamada Y, Mori H, Noso S, Ikegami H, Kojima H, Tanaka H, Fujiwara S, Hatano Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab for malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 184-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1684/ejd.2016.2923.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taketomo Y, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Kanto K, Niwano F, Oiso N, Kawada A, Kawabata Y, Ikegami H.	4. 巻 78
2. 論文標題 Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Immunol.	6. 最初と最後の頁 185-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.humimm.2016.10.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Ina Y, Kawabata Y, Sakamoto R, Sekiguchi N, Ikegami H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Rare human leukocyte antigen genotype in two siblings with type 1 diabetes in a Japanese family clustered with type 1 diabetes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 762-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jdi.12628.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計29件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Hiroshi Ikegami
2. 発表標題 Invited lecture: Genetics and pathogenesis of type 1 diabetes
3. 学会等名 The Xijing Diabetes and Endocrine Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Ikegami
2. 発表標題 Symposium: Genetics. Genetics and pathogenesis of type 1 diabetes
3. 学会等名 11th Annual Meeting of Asian Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 E. Renard, P. Pozzilli, P. Choudhary, A. Peters, H. Ikegami, N. Lali J. Kesavadev, A.G.D. Vianna, Z. Bosnyak, R. Castro, F. Lauand, V. Pilorget, S. Brette
2. 発表標題 Suboptimal glycaemic control globally in all age groups of adults with type 1 diabetes: results of a multinational, observational study (SAGE)
3. 学会等名 55th Annual Meeting of the European Association for the Society of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 能宗伸輔
2. 発表標題 教育講演1「1型糖尿病 Update 2019」
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会近畿地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 教育講演2「1型糖尿病の基礎と臨床」
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国地方会第57回総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 教育講演「1型糖尿病」
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 教育講演「1型糖尿病の病態と治療の最前線」
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会・講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今村修三、廣峰義久、能宗伸輔、馬場谷成、武友保憲、庭野史丸、物部圭介、安武紗良、津田直信、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 インスリン依存状態の1型糖尿病における残存インスリン分泌能評価指標の検討
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 1型糖尿病の病態と治療
3. 学会等名 第17回1型糖尿病研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 錦戸慎平、江藤真美、松尾巴瑠奈、野中文陽、庄司寛章、阿比留教生、能宗伸輔、池上博司、山崎浩則
2. 発表標題 弟が急性発症1型糖尿病、姉が膵島関連自己抗体複数陽性の耐糖能異常を発症した家系での遺伝学的検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上博司、川畑由美子
2. 発表標題 シンポジウム9 Recent advances in type 1 diabetes research. Genome-wide association study of fulminant type 1 diabetes
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川村智行, 西川直子, 柚山賀彦, 中島直樹, 横山徹爾, 今川彰久, 池上博司, 満武巨裕, 田嶋尚子
2. 発表標題 シンポジウム9 Recent advances in type 1 diabetes research. Estimated number of patients with type 1 diabetes in Japan
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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, 及川洋一, 安田尚史, 粟田卓也, 川崎英二, 高橋和眞, 小林哲郎, 花房俊昭, 岩橋博見, 香月健志, 福井智康, 滝澤壮一
2. 発表標題 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7報)
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 指定教育講演 「1型糖尿病の最新知見」
3. 学会等名 第53回糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 教育講演3 「1型糖尿病 Update 2018」
3. 学会等名 第55回日本糖尿病学会近畿地方会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 能宗伸輔、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 シンポジウム5. 1型糖尿病研究の最前線 - 多様化する病態と診断上の課題 「1型糖尿病の遺伝素因 Genetic Factors of Type 1 Diabetes」
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 糖尿病治療は新たなステージへ - 高齢化する糖尿病患者を考える - 「1型糖尿病のテーラーメイド医療」
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎英二、及川洋一、福井智康、今川彰久、中條大輔、梶尾裕、阿比留教生、粟田卓也、池上博司、内瀧安子、大澤春彦、川畑由美子、小澤純二、島田朗、高橋和真、田中昌一郎、永淵正法、三浦順之助、安田和基、安田尚史、花房俊昭、小林哲郎
2. 発表標題 シンポジウム5. 1型糖尿病研究の最前線 - 多様化する病態と診断上の課題 「1型糖尿病の遺伝素因 Genetic Factors of Type 1 Diabetes」
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中條大輔、今川彰久、安田和基、阿比留教生、粟田卓也、池上博司、岩橋博見、及川洋一、大澤春彦、香月健志、金重勝博、川崎英二、島田朗、高橋和真、長澤幹、福井智康、安田尚史、春日雅人、小林哲郎、花房俊昭、梶尾裕
2. 発表標題 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6報)
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬殿恵、今川彰久、阿比留教生、粟田卓也、池上博司、内瀧安子、及川洋一、大澤春彦、梶尾裕、川崎英二、川畑由美子、小澤純二、島田朗、高橋和眞、田中昌一郎、中條大輔、永淵正法、福井智康、三浦順之助、安田和基、安田尚史、小林哲郎、花房俊昭
2. 発表標題 抗ヒトPD-1抗体投与後に発症する1型糖尿病に関する疫学調査
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安武紗良、廣峰義久、能宗伸輔、馬場谷成、伊藤裕進、庭野史丸、物部圭介、幕谷由佳子、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 1型糖尿病におけるカーボカウント：糖質インスリン比への体組成の関与
3. 学会等名 第115回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Ikegami
2. 発表標題 Keynote lecture: Pathogenesis and treatment of insulin-dependent state
3. 学会等名 2018 中国西京糖尿病内分泌学術年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池上博司
2. 発表標題 専門医更新のための指定講演 「1型糖尿病の成因と病態 update 2018」
3. 学会等名 第52回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noso S, Hosomichi K, Babaya N, Hiromine Y, Kawabata Y, Ikegami H
2. 発表標題 Identification of genetic loci linked to type 1 diabetes susceptibility by linkage analysis with whole exome sequencing in clustered family
3. 学会等名 Immunology of Diabetes Society, 15th International Congress 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Noso S, Hosomichi K, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Kawabata Y, Ikegami H
2. 発表標題 Whole-exome sequencing in rare families identified novel genetic variants for familial type 1 diabetes
3. 学会等名 53rd Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Ito H, Niwano F, Matsumoto I, Takeyama Y, Kawabata Y, Ikegami H
2. 発表標題 Insulin dependency with and without glucagon: marked difference in insulin requirement between patients with total pancreatectomy and type 1 diabetes
3. 学会等名 53rd Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 能宗伸輔、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 シンポジウム 1型糖尿病 update 2017 「1型糖尿病の遺伝素因 update」
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安武紗良、廣峰義久、能宗伸輔、馬場谷成、伊藤裕進、武友保憲、貫戸幸星、當間純子、吉田左和、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 1型糖尿病における糖質インスリン比と体組成の関連
3. 学会等名 第15回 1型糖尿病研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 健診受診者および臓器特異的自己免疫疾患患者におけるGAD抗体価の検討ーRIA法とELISA法の比較ー
2. 発表標題 武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、伊藤裕進、貫戸幸星、當間純子、末吉功治、吉田左和、山本明伸、川畑由美子、池上博司
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 池上博司、川畑由美子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 158
3. 書名 糖尿病学 2019	

1. 著者名 廣峰義久、池上博司	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 337
3. 書名 糖尿病 最新の治療2019 - 2021	



1. 著者名 池上博司	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカル・ジャーナル社	5. 総ページ数 238
3. 書名 糖尿病UP・DATE 賢島セミナー2018	

1. 著者名 馬場谷成、池上博司	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 300
3. 書名 最新 多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング	

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科ホームページ <a href="http://www.med.kindai.ac.jp/emdm/">http://www.med.kindai.ac.jp/emdm/</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	池上 博司  (IKEGAMI Hiroshi)  (20221062)	近畿大学・医学部・教授    (34419)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川畑 由美子 (KAWABATA Yumiko) (80423185)	近畿大学・医学部・准教授  (34419)	
研究分担者	馬場谷 成 (BABAYA Naru) (10449837)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	
研究分担者	廣峰 義久 (HIROMINE Yoshihisa) (30460851)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	
研究分担者	伊藤 裕進 (ITO Hiroyuki) (20460850)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	