

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08530

研究課題名(和文) 1型糖尿病遺伝子の同定と解析：濃厚発症家系における全エクソームシーケンス

研究課題名(英文) Identification of susceptibility genes for type 1 diabetes: whole-exome sequence analysis in rare multiplex families in Japanese

研究代表者

池上 博司 (IKEGAMI, Hiroshi)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：20221062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1型糖尿病の成因を分子レベルで解明し、予知・予防・根治療法への展開を目的として、ゲノムワイド関連解析(GWAS)によるありふれた多型(common variant)の同定と、濃厚発症家系を対象とした全エクソームシーケンスによるrare variantの同定を進めた。GWASではゲノムワイドの有意水準をクリアする遺伝子を既知のHLA領域に加えて、non-HLA遺伝子として世界で初めて染色体12q13.13に同定した。濃厚家系における解析から、複数の家系に共通して疾患感受性に関与する遺伝子と、個々の家系で疾患感受性に関与する遺伝子の両者が存在することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米ではほとんど認めない我が国固有の劇症1型糖尿病のGWASで今回初めて同定した遺伝子は、1型糖尿病の劇症化や日本人固有の膵細胞脆弱性に関する情報を提供する。また我が国では極めて稀な1型糖尿病濃厚発症家系におけるrare variantの同定は寄与率の高い遺伝子の機能解析を通じて1型糖尿病発症の根本に関する基盤情報を提供する。これらの成果は1型糖尿病の予知・予防・根治に不可欠の基盤情報であり、1型糖尿病の根本解決に資することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To clarify pathogenesis of type 1 diabetes for the development of effective methods for prediction, prevention and cure of type 1 diabetes, we performed molecular genetic analysis of type 1 diabetes by using two approaches. 1) Common variants: genome-wide association study on fulminant type 1 diabetes, 2) Rare variants: whole-exome sequencing in rare multiplex families with type 1 diabetes in Japanese population. GWAS identified two loci associated with fulminant type 1 diabetes with genome-wide significance: HLA on chromosome 6 and CSAD/Inc-ITGB7-1 on chromosome 12q13.13. In multiplex families, existence of two categories of susceptibility genes, genes specific to each family and genes common in multiple families, were found to be present, indicating the importance of precision medicine based on susceptibility genes in each family.

研究分野：糖尿病学

キーワード：1型糖尿病 遺伝子 分子遺伝学 次世代シーケンス 濃厚家系 ゲノムワイド関連解析 rare variant common variant

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

・1型糖尿病の根治へ向けての課題：1型糖尿病は一旦発症すると生涯生命の存続をインスリン治療に依存する重篤な疾患で、現時点では移植以外に根治療法がない。再生医療に大きな期待が寄せられているが、再生した膵細胞に対する自己免疫の再発と再破壊が大きな問題となっている。即ち、膵細胞自己免疫の成因解明とその制御は、発症の予知・予防のみならず、根治療法となるべき再生医療の成否にもかかわる大きな研究課題である。

・日本人独自の遺伝子解析が必要：成因解明の有用なアプローチの一つが疾患関連遺伝子の同定とその機能解析である。従来、欧米を中心としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) により 50 以上の疾患感受性遺伝子座が同定されてきたが、その寄与率はいずれも低く、しかも原因遺伝子の同定まで至っていないものが大部分である。また、欧米で同定された遺伝子が日本人 1 型糖尿病の発症に必ずしも寄与しないこともよく知られた事実である。このため、日本人独自の解析が不可欠であるが、発症率が低いわが国では解析が必ずしも容易でない。

・日本人のメリットを活かした解析：一般人口における発症率が低い日本でも患者の同胞 (兄弟姉妹) における発症率は欧米白人並みに高く、その結果、1 型糖尿病の家族内集積率は欧米よりも遙かに高いことが我々の全国調査で明らかとなっている。このような家系では、ありふれた多型ではなく、頻度は稀だが疾患に強く寄与する変異・多型 (いわゆる rare variant) が集積している可能性が高く、日本人はその同定に適した対象である。

2. 研究の目的

本研究では、日本人 1 型糖尿病を対象に、多くの症例に共通するありふれた多型 (common variant) に加えて、頻度は稀であるが疾患への寄与率の高い変異・多型 (rare variant) を同定し、その機能を明らかにすることで 1 型糖尿病の根治に資する基盤情報を得ることを目的としている。

3. 研究の方法

(1) Common variants in rare disease の解析：1 型糖尿病の最も重症型である劇症 1 型糖尿病を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。劇症 1 型糖尿病 257 例、対照者 419 例を対象として、アジア人で多型を認める一塩基多型 (SNP) を中心とした 600,307 個の SNP で構築されている Axiom Genome-Wide ASI 1 Array を用いてタイピングを行い、タイピング結果をチェックして基準に適った 426,851 個の SNP の遺伝子型を用いて関連解析を行った。ゲノムワイド有意水準をクリアした領域周辺でタグとなる新たなマーカーをピックアップして微細マッピングを行った。最も強い関連を示したマーカーが位置する遺伝子を劇症 1 型糖尿病でシークエンスして、reference シークエンスと比較解析した。また、劇症 1 型糖尿病とクラシカルな自己免疫性 1 型糖尿病での比較解析、日本人と欧米白人での比較解析を行った。

(2) Rare variant の解析：発症頻度の低いわが国では極めて稀な 1 型糖尿病濃厚発症家系 (患者 3 名以上が集積) を対象に、全エクソームシークエンスによって同定した変異・多型の中から絞り込みをかけて rare variant を探索、決定した。個々の家系に特異的な遺伝子に加えて、複数の家系に共通する遺伝子をエクソーム連鎖解析により同定を進めた。同定した変異・多型と 1 型糖尿病孤発例ならび他の自己免疫疾患との関連を解析し、発症への寄与を検討した。

4. 研究成果

(1) Common variants in rare disease の解析：ゲノムワイド有意水準 ($p < 5 \times 10^{-8}$) をクリアする領域を今回の解析で 2 ヶ所同定した。1 つめは既に候補遺伝子解析で関連が報告されている HLA 領域で、最も強い関連を示したのは HLA クラス II DR 領域の rs9268853 というマーカー (オッズ比 3.18、 $p=1.56 \times 10^{-23}$) であった。HLA 以外にゲノムワイドの有意水準をクリアする遺伝子を今回初めて染色体 12q13.13 に同定した(1)。GWAS で最も強い関連を示した染色体 12q13.13 の rs11170445 領域を微細マッピングした結果、rs11170445 のごく近傍にある rs3782151 というマーカーがオッズ比 1.97、 p 値 4.60×10^{-9} と更に強い関連を示すこと、近傍の複数のマーカーも低い P 値を示すことが明らかとなった。最も強い関連を示した rs3782151 は CSAD のイントロンに存在する。CSAD がコードする蛋白 cysteine sulfinic acid decarboxylase

(CSAD) は、タウリンというアミノ酸を生合成する際の律速段階に作用する酵素である。タウリンはアポトーシス抑制作用や抗酸化作用を有し、抗炎症作用・細胞の保護作用を示すことが知られている。膵ランゲルハンス島に関しても、ストレプトゾトシンによる糖尿病や1型糖尿病においてタウリンが膵細胞を破壊から保護することが報告されている。このことから、CSADの変異・多型が細胞保護作用の低下、膵細胞の脆弱性を介して1型糖尿病の劇症化に關与する可能性が推測された。一方、最も強い関連を示した rs3782151 が存在する領域には CSAD のみならず、長鎖ノンコーディング RNA (long non-coding [lnc] RNA) をコードする遺伝子 (lnc-ITGB7-1) が重複して存在する。この遺伝子がコードする lnc RNA が近傍にある ITGB7 の発現調節に關与する可能性があることから、遺伝子多型と遺伝子発現に関する内外のデータベースを検索した。その結果、CSAD 領域の多型が ITGB7 の発現に強く影響する eQTL (expression quantitative trait locus) であることが、欧米白人・日本人いずれのデータベースでも確認された。ITGB7 がコードするインテグリン サブユニット 7 (ITGB7) と呼ばれる接着分子は、白血球において別のサブユニットとヘテロ二量体を構築し、白血球が炎症臓器へ移動、侵入、接着する際に働くことが知られている。劇症1型糖尿病感受性のアリルは全て ITGB7 の発現を増加させる方向に働くことから、今回同定した遺伝子は ITGB7 の発現増加を介して、膵細胞の破壊を増強することで1型糖尿病の劇症化に關与する可能性が考えられる。即ち、今回同定した遺伝子は、劇症1型糖尿病とは強い関連を有するが、自己免疫性1型糖尿病(急性発症典型例)とは関連を示さないことから、1型糖尿病の劇症化に關与する遺伝子と考えられる。CSAD はタウリンの減少を介して膵ラ氏島の脆弱性、lnc-ITGB7-1 は白血球の遊走・浸潤に關与する近傍の遺伝子 ITGB7 の発現増強を介して炎症の増強・破壊の促進という機序で作用することから、同定した遺伝子は膵細胞における防御の脆弱性と膵細胞に対する攻撃の増強という両面で1型糖尿病を劇症化させていると考えられる(1-3)。

(2) Rare variant の解析: これまでに全国規模で収集を進めてきた濃厚発症家系においては、家系内に3名以上の患者を有する濃厚家系の構成員(2n=66)と孤発の1型糖尿病孤発例(2n=676)、健常対照者(2n=792)を比較解析した結果、濃厚家系では HLA-DR8 ハプロタイプ (DRB1*08:02-DQB1*03:02) が極めて高率であることが明らかとなった。DRB1*08:02-DQB1*03:02 は欧米では認められない日本人特有のハプロタイプであるが、日本人においても一般人口では頻度が低いため、これまであまり注目されてこなかった。今回、1型糖尿病の濃厚集積家系では高率にみとめたことから、頻度は低いが高率に疾患への寄与が大きい、いわば「rare variant」であることが明らかとなり、更なる解析を進める必要がある。HLA 以外の新規遺伝子座を同定する目的で、濃厚家系における構成員のエクソームシーケンスを完了し、原因となる変異・多型の絞り込みを進めた結果、個々の家系において強く關与する遺伝子座と全ての家系に共通して關与する遺伝子の存在が明らかとなり、「rare variant」の中にも異質性が存在することが判明した。これらの遺伝子座の本体を解明することで、1型糖尿病疾患感受性の全貌解明とそれを基盤とした個別化医療への展開が期待される。

引用文献

- (1) 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. A genome-wide association study confirming a strong effect of HLA and identifying variants in *CSAD/lnc-ITGB7-1* on chromosome 12q13.13 associated with susceptibility to fulminant type 1 diabetes. *Diabetes* 68:665-675, 2019
- (2) Ikegami H, Imagawa A, Shimada A. Fulminant type 1 diabetes: nationwide effort to elucidate genetics, etiology, and pathogenesis since 2000. *Diabetol Int* 11:342-343, 2020
- (3) Kawabata Y, Ikegami H. Genetics of fulminant type 1 diabetes. *Diabetol Int* 11:315-322, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Niwano Fumimaru, Babaya Naru, Hiromine Yoshihisa, Matsumoto Ippei, Kamei Keiko, Noso Shinsuke, Taketomo Yasunori, Takeyama Yoshifumi, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 106
2. 論文標題 Glucose Metabolism After Pancreatectomy: Opposite Extremes Between Pancreaticoduodenectomy and Distal Pancreatectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e2203-e2214
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/clinem/dgab036	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 Naru, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Yoshida Sawa, Yasutake Sara, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual β -cell function in Japanese patients with type 1 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-021-83599-x	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 Naru, Okuda Yuki, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Ueda Kazuki, Tanaka Yumiko, Yamazaki Yuto, Sasano Hironobu, Kawabata Yumiko, Ohno Yasuhiro, Ikegami Hiroshi	4. 巻 5
2. 論文標題 A Rare Case of Adrenal Cysts Associated With Bilateral Incidentalomas and Diffuse Hyperplasia of the Zona Glomerulosa	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/jendso/bvaa184	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 Renard Eric, Ikegami Hiroshi, Daher Vianna Andr? Gustavo, Pozzilli Paolo, Brette Sandrine, Bosnyak Zsolt, Lauand Felipe, Peters Anne, Pilorget Valerie, Juri?i? Er?en Dubravka, Kesavadev Jothydev, Seufert Jochen, Wilmot Emma G.	4. 巻 -
2. 論文標題 The SAGE study: Global observational analysis of glycaemic control, hypoglycaemia and diabetes management in T1DM	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes/Metabolism Research and Reviews	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） 10.1002/dmrr.3430	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 該当する

1. 著者名 Abiru N, Shimada A, Nishimura R, Matsuhisa M, Ozaki A, Ikegami H	4. 巻 -
2. 論文標題 Glycemic control status, diabetes management patterns, and clinical characteristics of adults with type 1 diabetes in Japan: Study of Adults' Glycemia in T1DM subanalysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	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) 10.1007/s13340-021-00504-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Ken, Ikegami Hiroshi, Takata Yasunori, Katsuya Tomohiro, Fukuda Masahiro, Akasaka Hiroshi, Tabara Yasuharu, Osawa Haruhiko, Hiromine Yoshihisa, Rakugi Hiromi	4. 巻 22
2. 論文標題 Glycemic Control and Insulin Improve Muscle Mass and Gait Speed in Type 2 Diabetes: The MUSCLES-DM Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association	6. 最初と最後の頁 834 ~ 838.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2020.11.003	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 Monobe Keisuke, Noso Shinsuke, Babaya Naru, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Yoshida Sawa, Yasutake Sara, Minohara Tatsuro, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical and genetic determinants of urinary glucose excretion in patients with diabetes mellitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 728-737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13417	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 Katsuno Tomoyuki, For the TRUST2 study group, Shiraiwa Toshihiko, Iwasaki Shingo, Park Hyohun, Watanabe Nobuaki, Kaneko Shizuka, Terasaki Jungo, Hanafusa Toshiaki, Imagawa Akihisa, Shimomura Iichiro, Ikegami Hiroshi, Koyama Hidenori, Namba Mitsuyoshi, Miyagawa Jun-ichiro	4. 巻 38
2. 論文標題 Benefit of Early Add-on of Linagliptin to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized-Controlled Open-Label Trial (TRUST2)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Therapy	6. 最初と最後の頁 1514 ~ 1535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-021-01631-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Misato, Ueda Hironori, Babaya Naru, Itoi-Babaya Michiko, Noso Shinsuke, Fujisawa Tomomi, Horio Fumihiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Type 2 diabetes susceptibility genes on mouse chromosome 11 under high sucrose environment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Genetics	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) 10.1186/s12863-020-00888-6	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 Ikegami Hiroshi, Imagawa Akihisa, Shimada Akira	4. 巻 11
2. 論文標題 Fulminant type 1 diabetes: nationwide effort to elucidate genetics, etiology, and pathogenesis since 2000	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 342 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00469-z	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 Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetics of fulminant type 1 diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 315 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00468-0	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 Shimada Akira, Ikegami Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Twenty years since the discovery of fulminant type 1 diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 309 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00464-4	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 Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, Ohsugi M, Ueki K, Mita T, Watada H, Koya D, Mise K, Wada J, Shimizu M, Wada T, Ito Y, Narita I, Kashihara N, Nangaku M, Matsuyama Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-000902.	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 The Committee on the Proper Use of SGLT2 Inhibitors (Abiru N, Ikegami H, Inagaki N, Ueki K, Kaku K, Kadowaki T, Sato S, Seino Y, Haneda M)	4. 巻 11
2. 論文標題 Recommendations on the proper use of SGLT2 inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-019-00415-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	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 Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, Takata Y, Kamide K, Ikezoe T, Kiyoshige E, Makutani Y, Onuma H, Gondo Y, Ikebe K, Ichihashi N, Tsuboyama T, Matsuda F, Kohara K, Kabayama M, Fukuda M, Katsuya T, Osawa H, Hiromine Y, Rakugi H	4. 巻 10
2. 論文標題 Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1471-1479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13070	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 Endocrine Journal	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) 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 Babaya Naru, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Yoshida Sawa, Yasutake Sara, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 -
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 Journal of Diabetes Investigation	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 Sada Kentaro, Hidaka Shuji, Imaishi Nao, Shibata Kohei, Katashima Rumi, Noso Shinsuke, Ikegami Hiroshi, Kakuma Tetsuya, Shibata Hirotaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical and genetic analysis in a family with familial renal glucosuria: Identification of an N101K mutation in the sodium?glucose cotransporter?2 encoded by a solute carrier family?5 member?2 gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 573 ~ 577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13157	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 A 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) 10.2337/db18-0314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Babaya N, Noso S, Hiromine S, Ito H, Taketomo Y, Yamamoto Y, Kawabata Y, Ikegami H.	4. 巻 2
2. 論文標題 Early-onset diabetes mellitus in a patient with a chromosome 13q34qter microdeletion including IRS2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Endocr Soc	6. 最初と最後の頁 1207-1213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2018-00175	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 Yamaguchi M, Ikegami H, Kawabata Y et al. for the consultation of the Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research	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 2019年
3. 雑誌名 Diabetology International	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) 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 Babaya N, Ueda H, Noso S, Hiromine Y, Itoi-Babaya M, Kobayashi M, Fujisawa T, Ikegami H	4. 巻 2018
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 International Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Yamamoto T, Kawabata Y, Ikegami H	4. 巻 2
2. 論文標題 Early-Onset Diabetes Mellitus in a Patient With a Chromosome 13q34qter Microdeletion Including IRS2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 1207-1213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2018-00175	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 9
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 Diabetology International	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) 10.1007/s13340-019-0355-1	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 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) 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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Ikegami H
2. 発表標題 Pathogenesis and treatment of insulin-dependent state
3. 学会等名 the XiJing Diabetes and Endocrine Forum (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	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	川畑 由美子 (KAWABATA Yumiko) (80423185)	近畿大学・医学部・客員准教授 (34419)	
研究分担者	能宗 伸輔 (NOSO Shinsuke) (90460849)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------