

課題番号 : 25 指 101

研究課題名 : 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

主任研究者名 : 梶尾 裕

分担研究者名 : 梶尾 裕、花房俊昭

キーワード : 1 型糖尿病、データベース、インスリン分泌、自己抗体、遺伝子

研究成果 :

本研究は、平成 24 年度まで行っていた「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」をさらに展開し、疾患亜分類に基づいた日本人 1 型糖尿病の包括的なデータベースを構築し、治療の最適化に応用するものであり、1) 急性発症 1 型 100 名、緩徐進行 1 型 100 名、劇症 1 型 50 名のデータベース作成を目指し、2) 患者遺伝子 (ゲノム) の収集とすでに 1 型糖尿病と関連が報告されている遺伝子のタイプを決定し、3) 発症時の詳細な経過と臨床データを収集、1 年ごとに調査を継続する。研究期間中は 4) 標準的な治療である強化インスリン療法を行う。同時に、日本糖尿病学会日本人 1 型糖尿病調査研究委員会と共同し、「急性発症典型例」「劇症 1 型糖尿病」「緩徐進行 1 型糖尿病」のゲノムワイド関連解析研究において新たに見いだされた遺伝子の分析を行う。

本年度は、データベースおよび症例収集システムを JCRAC データマネジメントセンターによる症例登録システムに変更し、より多施設からより多くの症例を登録し、定期的に管理するシステムが可能となった。

平成 25 年度までの共同研究施設は 11 施設であったが、3 施設追加して 14 施設になった。症例数は平成 26 年度は新規症例を追加、病型を確定し、急性発症 1 型 80 例、緩徐進行 1 型 53 例、劇症 1 型 20 例、病型未確定 10 例の登録となり、うち 65 症例の 2 年度目以降の追跡調査を完了した。さらに、参加施設数を増やす予定である。

登録時のデータは、急性発症、緩徐進行、劇症別に性別 (男/女) は 26/54、28/25、16/4、発症時年齢 (歳) は 41 ± 16 、 52 ± 13 、 43 ± 15 ($P < 0.01$; 急性 vs 緩徐)、HbA1c(%) は 8.9 ± 2.5 、 8.8 ± 2.7 、 7.2 ± 1.3 、血清 CPR(ng/ml) は 0.59 ± 0.65 、 1.30 ± 1.10 、 0.07 ± 0.06 、GAD 抗体陽性率(%) は 86、97、13、IA-2 抗体陽性率(%) は 48、55、0、ZnT8 抗体陽性率(%) は 53、35、20 と各病型間で有意差を認めた。また、1 年後の追跡調査を完了した 65 症例において、急性発症 (37 症例)、緩徐進行 (17 症例)、劇症 (11 症例) 別に、1 年後では血清 CPR(ng/ml) は 0.55 ± 0.88 、 1.17 ± 1.33 、 0.08 ± 0.08 、GAD 抗体陽性率は 81%、94%、20%、IA-2 抗体陽性率(%) は 54、50、0、ZnT8 抗体陽性率(%) は 65、25、17 に変化していた。

遺伝子解析では、新たな候補遺伝子は現時点では明らかではないが、劇症 1 型糖尿病と対照者でアジア人に特異度の高い Axiom ASI Array (60 万 SNP) を用いた解析を施行した結果、第 6 染色体の HLA-DQ、-DR 遺伝子領域 ($P = 1.25 \times 10^{-22}$) が最も強い関連を示すとともに、第 6 染色体以外に 56 遺伝子領域において $P < 10^{-4}$ に達する関連を見だし、うち 2 つの SNP がゲノムワイド有意水準をクリアした。さらにこの領域の fine mapping を行い、複数の SNP での関連を確認し、現在、急性発症 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病における関連の有無を検討している。各病型における関連の検証後、さらに臨床指標との関連解析を行い、機能的な解析を実施する予定である。

以上のように、各病型の登録時の臨床データの違いを確認できた。2 年目以降の追跡調査は検討するのに十分なデータは集積していない。次年度以降、RedCap を用いたインターネット入力方式を導入し、さらにデータおよび検体を集積し、さらに解析を重ねていくことにより、日本人 1 型糖尿病患者の病型ごとの成因、発症予知・予防・治療法を明らかにする情報が得られるものと思われる。

Subject No.: 25指101

Establishment of Comprehensive database for Japanese type 1 diabetes and Application for Clinical studies

Hiroshi KAJIO, Toshiaki HANAFUSA

Key words: type 1 diabetes, database, insulin secretion, autoantibody, gene

Introduction

We have been performing the study on the comprehensive database for Japanese type 1 diabetes for the last three years. This study is an extended and advanced version. Our aim is to establish this database based on sub-classification of this disease and to apply the database for the investigation of the optimal treatments.

Methods

We have applied several approaches in the study. 1) Establishment of the database classified following the sub-classification of type 1 diabetes: 100 patients with acute onset type 1 diabetes, 100 patients with slowly progressive type 1 diabetes and 50 patients with fulminant type 1 diabetes. 2) Collection of gene (genome) samples and gene (genome) typing of these samples referring to the genes already known to be related with type 1 diabetes. 3) Collection of the clinical data in detail of each patient at the onset and following every year. 4) Performance of the standard treatment, that is, intensive insulin therapy. In collaboration with the Japan Diabetes Society Committee on type 1 diabetes mellitus research, we apply the gene analysis referring to the GWAS results reported by the committee.

Results

We made registrations using a patent registration system under the control of JCRAC data management center for the security and the stability of the database.

We added three more hospitals as the collaboration institutes, totally 14 institutes. The number of the registered patients in each sub-class increased; 80 patients with acute onset type 1 diabetes, 53 patients with slowly progressive type 1 diabetes, 20 patients with fulminant type 1 diabetes and 10 patients not yet classified. We performed the follow-up surveillance of 65 patients one year after the registration. We are planning the increase of the number of the collaboration institutes.

We analyzed the data at the registration. The data are shown for acute onset type 1 diabetes, slowly progressive type 1 diabetes and fulminant type 1 diabetes, respectively. Gender distributions (male/female) are 26/54, 28/25 and 16/4. The onset ages (year) of diabetes are 41 ± 16 , 52 ± 13 , 43 ± 15 ($P<0.01$; acute vs slowly). HbA1c (%) are 8.9 ± 2.5 , 8.8 ± 2.7 and 7.2 ± 1.3 . Serum CPR (ng/ml) are 0.59 ± 0.66 , 1.30 ± 1.10 and 0.07 ± 0.06 . Positivity of anti-GAD antibody (%) are 86, 97 and 13. Positivity of anti-IA-2 antibody (%) are 48, 55 and 0. Positivity of anti-ZnT8 antibody (%) are 53, 35 and 29. As for the data one year after the registration, we evaluated the data of 64 patients; 37 patients with acute onset type 1 diabetes, 17 patients with slowly progressive type 1 diabetes and 11 patients with fulminant type 1 diabetes. Serum CPR (ng/ml) are 0.55 ± 0.88 , 1.17 ± 1.33 and 0.08 ± 0.08 . Positivity of anti-GAD antibody (%) are 81, 94 and 20. Positivity of anti-IA-2 antibody (%) are 54, 50 and 0. Positivity of anti-ZnT8 antibody (%) are 65, 25 and 17.

We have not made a conclusion for new candidate genes at the moment yet, but we performed the gene analysis using Axiom ASI Array (6×10^5 SNP) with high specificity for Asian population. We found the most significant association of HLA-DQ and -DR areas at 6th Chromosome ($P=1.25 \times 10^{-22}$) with fulminant type 1 diabetes. 56 gene areas at other Chromosomes were significantly associated at the level of $P<10^{-4}$. Two SNPs of them were significant for GWAS analysis, and several SNPs of these areas were significant for fine mapping analysis. We are also performing the analysis for acute onset type 1 diabetes and slowly progressive type 1 diabetes. We are planning the functional analysis with clinical indicators.

Conclusion

We made a confirmation of the different characteristics among the three subclasses at the registration. The introduction of the new system, RedCap web system, will facilitate the accumulation of prospective data, thereby giving us clear more information on pathogenesis, prediction, prevention and optimal treatment for each subclass of type 1 diabetes in Japanese.

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(新)(25指101)

目的

- 日本において、日本人1型糖尿病患者の遺伝情報と臨床情報を統合し、前向き研究の基盤とできるようなデータベースの構築が必要。
- 3病型(急性発症、劇症、緩徐進行)ごとに臨床データ、血清、DNAを収集することにより、包括的データベースを構築し、病型ごとの成因解明、発症予知、予防・治療法の開発に資する。

実施施設

日本糖尿病学会

「日本人1型糖尿病の成因、診断、病態、治療に関する調査研究委員会」と

国立国際医療研究センター の共同研究

共同研究者の所属する 14施設

大阪医科大学 長崎大学 大阪大学 埼玉医科大学
近畿大学 岩手医科大学 愛媛大学 山梨大学

東京都済生会中央病院 神戸大学 岩手県立大学

長崎みなとメディカルセンター市民病院

冲中記念成人病研究所 国立国際医療研究センター

対象(エントリー基準)

発症後5年以内の糖尿病を有する。
血清CPR < 1.0 ng/ml
GAD抗体陽性(1.5 U/ml 以上)

収集するデータ

臨床データ:

発症時の年齢、症状、身長、体重、血圧、血糖、HbA1c、GA、血清CPR、GAD抗体価、インスリン使用量、等

血清:

CPR、GAD抗体以外の膵島関連自己抗体(IA-2抗体、ZnT8抗体)を測定

DNA:

すでに疾患への関与が報告されている候補遺伝子(HLA-A、B、C、DR、DQ、DP、insulin、CTLA4など)のタイピング

経過の追跡:

登録後、1年毎に臨床データを収集し、血清を採取・保存

登録症例数

合計163例

急性発症1型……………80例
緩徐進行1型……………53例
劇症1型……………20例
病型未確定……………10例

登録時のデータ

	急性発症	緩徐進行	劇症
性別(男/女)	26/54	28/25	16/4
発症時年齢(歳)	41±16	52±13	43±15
HbA1c(%)	8.9±2.5	8.8±2.7	7.2±1.3
血清CPR (ng/ml)	0.59±0.6 5	1.30±1.1 0	0.07±0.0 6
GAD抗体陽性(%)	86	97	13
IA-2抗体陽性(%)	48	55	0
ZnT8抗体陽性(%)	47	35	0

Cペプチドおよび抗GAD抗体の変化 (1年後および2年後)

	急性発症		緩徐進行		劇症	
	1年後	2年後	1年後	2年後	1年後	2年後
Cペプチド 症例数	37	24	17	10	11	9
平均	0.55 ±0.8 8	0.38 ±0.8 1	1.17 ±1.3 3	1.55 ±1.36	0.08 ±0.0 8	0.11 ±0.16
抗GAD抗体 症例数	37	23	17	10	10	9
陽性率	89	70	100	89	6	11

遺伝子解析

- 劇症1型糖尿病と対照者でアジア人に特異度の高いAxiom ASI Array(60万SNP)を用いた解析を施行した結果、第6染色体のHLA-DQ、-DR遺伝子領域($P = 1.25 \times 10^{-22}$)が最も強い関連を示した。
- 第6染色体以外に56遺伝子領域において $P < 10^{-4}$ に達する関連を見だし、うち2つのSNPがゲノムワイド有意水準をクリアした。
- この領域のfine mappingを行い、複数のSNPでの関連を確認し、現在、急性発症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病における関連の有無を検討している。

結論

- 日本人1型糖尿病患者の包括的データベース構築の症例数が増加し、データベースが構築されつつある。今後継続して事業を行う。
- RedCapを用いたインターネット入力方式を導入し、次年度以降、さらなる症例収集の体制を充実させた。
- 本データベースが日本人1型糖尿病の成因、診断、病態、治療の研究に寄与することが期待される。

課題番号 : 25 指 101

研究課題名 : 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

主任研究者名 : 梶尾 裕

分担研究者名 : 梶尾 裕

キーワード : 1型糖尿病、データベース、遺伝子

研究成果 :

本研究は平成24年度まで行っていた「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」をさらに展開し、疾患亜分類に基づいた日本人1型糖尿病の包括的なデータベースを構築し、治療の最適化に応用するものであり、本分担研究は、そのうち主として日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築とその解析に関する研究を目的とした。

データベースおよび症例収集システムの安定性と安全性を担保するため、個人ベースのメールシステムからJCRAC データマネージメントセンターによる症例登録システムに変更した。これにより、従来よりも多施設からより多くの症例を登録し、定期的に管理するシステムが可能になった。さらに患者数を確保する方策として、参加施設の拡充（現在14施設）、RedCapを用いたインターネット入力方式の導入などを行い一定の成果が得られた。

平成25年度までの共同研究施設は11施設であったが、3施設追加して14施設になった。また、症例数は急性発症1型100例、緩徐進行1型100例、劇症1型50例のデータベース登録を目標とするが、平成26年度までに、急性発症1型80例、緩徐進行1型53例、劇症1型20例、病型未確定10例の登録となり、2年度目65症例の追跡調査を完了した。

登録時のデータは、急性発症、緩徐進行、劇症別に性別（男/女）は26/54、28/25、16/4、発症時年齢（歳）は 41 ± 16 、 52 ± 13 、 43 ± 15 （ $P < 0.01$ ；急性 vs 緩徐）、HbA1c(%)は 8.9 ± 2.5 、 8.8 ± 2.7 、 7.2 ± 1.3 （ $P < 0.005$ ；急性 vs 劇症、 $P < 0.05$ ；緩徐 vs 劇症）、血清CPR(ng/ml)は 0.59 ± 0.65 、 1.30 ± 1.10 、 0.07 ± 0.06 （ $P = 0.0001$ ；急性 vs 劇症、 $P < 0.0005$ ；緩徐 vs 劇症、 $P < 0.0001$ ；急性 vs 緩徐）、GAD抗体陽性率(%)は86、97、13（ $P < 0.0001$ ；急性 vs 劇症、 $P < 0.0001$ ；緩徐 vs 劇症）、IA-2抗体陽性率(%)は48、55、0（ $P < 0.005$ ；急性 vs 劇症、 $P < 0.005$ ；緩徐 vs 劇症）、ZnT8抗体陽性率(%)は53、35、20であった。

1年後の追跡調査を完了した65症例において、急性発症（37症例）、緩徐進行（17症例）、劇症（11症例）別に、1年後では血清CPR(ng/ml)は 0.55 ± 0.88 、 1.17 ± 1.33 、 0.08 ± 0.08 、GAD抗体陽性率は81%、94%、20%、IA-2抗体陽性率(%)は54、50、0、ZnT8抗体陽性率(%)は65、25、17に変化していた。

以上のように、各病型の登録時の臨床データ、特にインスリン分泌能や膵β細胞に対する自己抗体の出現頻度や抗体価の違いを確認できた。2年目以降の追跡調査は、現在始まったばかりであり、検討するのに十分なデータは集積していない。

次年度以降、さらにデータおよび検体を集積し、さらに解析を重ねていくために、RedCapを用いたインターネット入力方式の開発を行った。日本人1型糖尿病患者の病型ごとの成因、発症予知・予防・治療法を明らかにする情報が得られるものと思われる。

課題番号 : 25 指 101
研究課題名 : 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
主任研究者名 : 梶尾 裕
分担研究者名 : 花房俊昭

キーワード : 1 型糖尿病、データベース、遺伝子
研究成果 :

本研究は、1) 急性発症1型糖尿病患者100名、緩徐進行1型糖尿病患者100名、劇症1型糖尿病患者50名のデータベースを作成し、2) 患者遺伝子(ゲノム)の収集とすでに1型糖尿病と関連が報告されている遺伝子のタイプを決定し、3) 発症時の詳細な経過と臨床データを収集、1年ごとに調査を繰り返し、継続する研究である。研究期間中は、4) 標準的な治療である強化インスリン療法を行う。その他、日本糖尿病学会日本人1型糖尿病の成因、診断、病態、治療に関する調査研究委員会と共同し、現在実施中の「急性発症典型例」「劇症1型糖尿病」「緩徐進行1型糖尿病」のゲノムワイド関連解析研究において新たに見いだされた、本疾患に関連する遺伝子の分析を行う。なお、本研究は、平成22~24年度に春日雅人(主任研究者)、花房俊昭(分担研究者)により同課題名で開始された研究を、継続・発展させたものである。

H24年度までに、データベースの構造、調査内容(発症時とフォローアップ期間)などを確定し、実施協力施設として11施設を決定、パイロットスタディとして患者登録し、データベース構築の問題点を修正、候補遺伝子(HLA A, B, C, DR, DQ, DP, insulin, CTLA-4, PTPN22, IL2RA, SUMO-4, vitamin D receptor [*VDR*])の解析システムを確立し、一部は解析を開始していた。

H25-26年度は症例の登録をさらにすすめ、現在までに、急性発症1型糖尿病80例、緩徐進行1型糖尿病53例、劇症1型糖尿病20例および病型未確定10例、合計163例の登録が完了した。また、既に登録されていた65例において、2年度目以降の追跡調査を実施した。さらに、RedCapを用いたインターネット入力方式の導入を行い、多数例の登録に対する準備を行った。なお、登録目標症例数には達しなかったため、昨年度効果のあった参加施設数の拡充(現在14施設)、各施設個別の登録目標数の設定を行い、全体として予定症例数への到達を目標とする。

上記以外の新たな候補遺伝子は現時点では明らかになっていないが、劇症1型糖尿病と対照者でアジア人に特異度の高いAxiom ASI Array(60万SNP)を用いた解析を施行した結果、第6染色体のHLA-DQ、-DR遺伝子領域($P = 1.25 \times 10^{-22}$)が最も強い関連を示すとともに、第6染色体以外に56遺伝子領域において $P < 10^{-4}$ に達する関連を見だし、うち2つのSNPがゲノムワイド有意水準をクリアした。さらにこの領域のfine mappingを行い、複数のSNPでの関連を確認し、現在、急性発症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病における関連の有無を検討している。各病型における関連の検証後、さらに臨床指標との関連解析を行い、機能的な解析を実施する予定である。

次年度以降、収集されたデータおよび検体を解析することにより、日本人1型糖尿病患者の病型ごとの成因、発症予知・予防・治療法を明らかにする、という本研究目的の達成をめざす。

以上、報告する。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：

研究課題名：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（新）

主任研究者名：梶尾 裕

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Comment on Kramer et al. Glucagon response to oral glucose challenge in type 1 diabetes: lack of impact of euglycemia. Diabetes Care 2014;37:1076-1082.	Takahashi N, Tsujimoto T, Kajio H.	Diabetes Care	37(10)	2014
Seasonal variations of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, and non-diabetes mellitus: clinical analysis of 578 hypoglycemia cases.	Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M	Medicine (Baltimore)	93(23)	2014
1型糖尿病の診断と治療の進歩	花房俊昭、堤千春、寺前純吾	日本医師会雑誌	第143巻8号	2014年
1型糖尿病の診断と治療の進歩	花房俊昭、堤千春、寺前純吾	日本医師会雑誌	第143巻8号	2014年
新しく策定された1型糖尿病3病型の診断基準	花房俊昭	Diabetes Journal	第42巻 4号	2014年
1型糖尿病 ～疾患の理解編～	堤千春、花房俊昭	Clinical Study	第35巻1号	2014年
劇症1型糖尿病	宮脇正博、花房俊昭	内分泌・糖尿病・代謝内科	第38巻3号	2014年
Distinct cell clusters touching islet cells induce islet cell replication in association with over-expression of regenerating gene (REG) protein in fulminant type 1 diabetes	Aida K, Saitoh S, Nishida Y, Yokota S, Ohno S, Mao X, Akiyama D, Tanaka S, Awata T, Shimada A, Oikawa Y, Shimura H, Furuya F, Takizawa S, Ichijo M, Ichijo S, Itakura J, Fujii H, Hashiguchi A, Takasawa S, Endo T, Kobayashi T	. PLoS ONE	Apr 23;9(4):e95110	2014年

研究発表及び特許取得報告について

Antibody-validated proteins in inflamed islets of fulminant type 1 diabetes profiled by laser-capture microdissection followed by mass spectrometry	Nishida Y, Aida K, Kihara M, Kobayashi T	PLoS ONE	9: e107664	2014年
Association study of MAFA and MAFB, genes related to organ-specific autoimmunity, with susceptibility to type 1 diabetes in Japanese and Caucasian populations	Noso S, Kawabata Y, Ikegami H et al.	J Genet Syndr Gene Ther	Vol. 4,	2014年
Insulin administration may trigger type 1 diabetes in Japanese type 2 diabetes patients with type 1 diabetes high-risk HLA class II and the insulin gene VNTR genotype.	Nishida, W., Masao Nagata, M., Imagawa, A., Hanafusa, T., Ohashi, J., Takahashi, K., Suehiro, T., Yamada, Y., Chujo, D., Kawasaki, E., Kawamura, R., Onuma, H., Osawa, H., and Makino, H	J Clin Endocrinol Meta	99: E1793-E1797	2014
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	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	J Diabetes Invest	Vol. 6 No 1	2015年
A Novel enzyme-linked immunosorbent assay for bivalent ZnT8 autoantibodies	Kawasaki E, Tanaka M, Miwa M, Abiru N, Kawakami A	Acta Diabetol	Vol 51 No 3	2014年

研究発表及び特許取得報告について

Type 1 diabetes and autoimmunity	Kawasaki E	Clin Pediatr Endocrino	Vol. 23 No 4	2014年
発症時に複数の膵島関連自己抗体の同時出現を認めた急性発症1型糖尿病の1例	安井順一、川崎英二、原口 愛、池岡俊幸、植木郁子、赤澤 諭、堀江一郎、古林正和、阿比留教生、山崎浩則、川上純	Clin Exp Immunol.	173(2):207-16	2013 Aug
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	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	J Diabetes Invest	Vol. 5 No 1	2014年
日本先進糖尿病治療研究会日本先進糖尿病治療研究会によるCSIIおよびCGMに関するステートメント	小林 哲郎, 難波光義, 黒田 暁生, 松久 宗英, 山田研太郎, 今村 洋一, 金重 勝博, 浜口 朋也, 川村智行, 佐藤 謙, 高橋 和真, 丸山太郎, 西村 理明, 勝野 朋幸, 楠 宜樹, 清水 一紀, 柳澤 克之, 粟田卓也, 雨宮 伸	糖尿病	57: 403-415	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
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(第2報)	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、高橋和真、小林 哲郎、島田 朗、安田尚史	第57回糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月

研究発表及び特許取得報告について

<p>内因性インスリン分泌がほぼ枯渇した1型糖尿病8症例におけるinsulin degludecの血糖変動抑制作用</p>	<p>柴崎 早枝子, 栗岡 聡一, 寺前 純吾, 坂根 貞樹, 花房 俊昭</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>乳癌を早期に発見し得たStiff-person症候群合併急性発症1型糖尿病(第2報) GAD抗体による免疫組織学的検討</p>	<p>堤 千春, 佐野 寛行, 稲葉 惟子, 栗栖 義賢, 三井しのぶ, 宮脇 正博, 三柴 裕子, 今川 彰久, 寺前 純吾, 中嶋 秀人, 花房 俊昭</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>劇症1型糖尿病発症時における心停止・突然死例の検討</p>	<p>馬殿 恵, 今川 彰久, 岩橋 博見, 花房 俊昭, 下村 伊一郎</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>インスリンB鎖を含むINS-IGF2は1型糖尿病の新たな自己抗原である</p>	<p>金網 規夫, Taneera Jalal, Vaziri-Sani Fariba, Wierup Nils, Larsson Helena Elding, Delli Ahmed, 堤 千春, Skarstrand Hanna, Balhuizen Alexander, Bennet Hedvig, Steiner Donald F., Torn Carina, Fex Malin, 花房 俊昭, Lernmark Ake, Better Diabetes Diagnosis and Human Tissue Laboratory Study Groups</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>発症前に低血糖を伴う膵炎症状を呈した劇症1型糖尿病の1例</p>	<p>弘田 弘子, 堤 千春, 渡邊 大督, 高本 晋吾, 柴崎 早枝子, 古川 惠三, 寺前 純吾, 今川 彰久, 坂根 貞樹, 花房 俊昭</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>1型糖尿病患者における食事負荷に対するグルカゴン分泌動態の検討 血糖変動、内因性インスリン分泌との関連</p>	<p>宮里 舞, 三柴 裕子, 堤 千春, 長谷田 文孝, 佐野 寛行, 別所 恵, 宍倉 佳名子, 中辻 文彦, 忌部 尚, 宮脇 正博, 大西 峰樹, 今川 彰久, 寺前 純吾, 花房 俊昭</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>劇症1型糖尿病患者膵島領域に発現する蛋白の同定(第三報) ISG15の機能解析</p>	<p>芳川 篤志, 今川 彰久, 中田 伸輔, 宇野 彩, 福井 健司, 黒田 陽平, 宮田 佑吾, 佐藤 叔史, 花房 俊昭, 松岡 孝昭, 金藤 秀明, 岩橋 博見, 下村 伊一郎</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>1型糖尿病におけるCD4+CD45RA+FOXP3low resting制御性T細胞の量的・質的検討</p>	<p>長谷田 文孝, 今川 彰久, 堤 千春, 佐野 寛行, 三柴 裕子, 大西 峰樹, 寺前 純吾, 花房 俊昭</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>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)</p>	<p>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</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>1型糖尿病の成因 最先端研究はどこまで解明したか 劇症1型糖尿病の成因</p>	<p>今川 彰久, 花房 俊昭</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>インスリン非依存GAD抗体陽性糖尿病におけるDPP-4阻害薬シタグリプチンの有効性の検討 SPAN-S(第2報)</p>	<p>栗原 進, 波多野 雅子, 皆川 晃伸, 片山 茂裕, 島田 朗, 小林 哲郎, 風間 要一郎, 丹羽 正孝, 松田 昌文, 栗田 卓也</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>劇症1型糖尿病の膵島内に存在するReg-1αを強発現する腺房細胞様細胞(ATLANTIS)</p>	<p>会田 薫, 齋藤 成, 西田 頼子, 横田 貞記, 大野 伸一, 茅 暁陽, 秋山 大一郎, 高沢 伸, 小林 哲郎</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>
<p>1型糖尿病の成因 最先端研究はどこまで解明したか 緩徐進行1型糖尿病の成因と診断基準</p>	<p>小林 哲郎, 田中 昌一郎, 会田 薫</p>	<p>第57回糖尿病学会 年次学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>平成26年5月</p>

研究発表及び特許取得報告について

糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究 膵全摘後糖尿病と1型糖尿病における病態ならびに治療の比較解析	庭野 史丸, 廣峰 義久, 能宗 伸輔, 馬場谷 成, 原田 剛史, 伊藤 裕進, 村田 佳織, 武友 保憲, 貫戸 幸星, 當間 純子, 末吉 功治, 吉田 左和, 安武 紗良, 川畑 由美子, 亀井 敬 子, 中多 靖幸, 竹山 宜典, 池上 博司	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
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 膵β細胞特異性 を規定する遺伝因子の解明とその制御	能宗 伸輔, 池上 博司	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
GLP-1受容体作動薬を用いた1型糖尿病の膵β 細胞再生促進療法	中田 信輔, 今川 彰久, 小澤 純二, 岩橋 博見, 下村 伊一郎	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病におけ る自律神経機能と血糖変動の関連	岩崎 信吾, 小澤 純二, 中田 信輔, 大月 道夫, 金藤 秀明, 船橋 徹, 岩橋 博見, 今川 彰久, 下村 伊一 郎	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
薬剤性過敏症候群に劇症1型糖尿病を合併 した症例における剖検膵の組織学的検討	米田 祥, 福井 健 司, 中田 信輔, 黒田 洋平, 宇野 彩, 小澤 純二, 弓岡 稔貴, 坂井 誠, 岩橋 博見, 今川 彰久, 下村 伊一郎	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
急性発症1型糖尿病患者におけるインスリン 分泌能長期経過	宇野 彩, 今川 彰 久, 小澤 純二, 岩橋 博見, 下村 伊一郎	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
インフルエンザワクチン接種後に発症した劇 症1型糖尿病の1例	上田 真意子, 村 瀬 明世, 結城 由 恵, 坂本 扶美枝, 安田 哲行, 松岡 孝昭, 今川 彰久, 金藤 秀明, 下村 伊一郎	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
劇症1型糖尿病	今川 彰久	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月

研究発表及び特許取得報告について

インターフェロン治療誘発1型糖尿病における治療中断後の抗GAD抗体価とインスリン分泌能の推移	阿比留 教生, 赤澤 諭, 野崎 彩, 原口 愛, 池岡 俊幸, 安井 順一, 高島 治子, 堀江 一郎, 古林 正和, 川崎 英二, 山崎 浩則, 川上 純	第57回糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
緩徐進行1型糖尿病	川崎 英二	第57回糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
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 膵島関連自己抗体	川崎 英二	第57回糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
1型糖尿病患者における、GA/HbA1c比を使用したインスリンデグルデクの効果判定	香月 健志, 渥美 義大, 大澤 昌也, 杉山 輝明, 沖杉 真理, 川崎 麻紀, 富田 益臣, 壁谷 悠介, 及川 洋一, 目黒 周, 村田 千里, 加藤 清恵, 穴澤 園子, 松岡 健平, 渥美 義仁, 島田 朗	第57回糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
型糖尿病における末梢血ins B9-23反応性IL-10産生単核球の頻度に関する検討	及川 洋一, 坂元 久美子, 服部 豊, 島田 朗	第57回糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
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 自己免疫機序	島田 朗	第57回糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。