

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。

データベースおよび症例収集システムとして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を用い、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26年度までの共同研究施設は14施設であったが、1施設追加して15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27年度までに、急性発症1型107例、緩徐進行1型71例、劇症1型28例、病型未確定9例の登録となり、2年度目144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45/66、38/37、19/9、発症時年齢(歳)は 43 ± 17 、 54 ± 14 、 43 ± 16 ($P < 0.01$; 急性 vs 緩徐)、HbA1c(%)は 8.7 ± 2.4 、 8.9 ± 2.5 、 7.3 ± 1.2 ($P < 0.005$; 急性 vs 劇症、 $P < 0.05$; 緩徐 vs 劇症)、血清CPR(ng/ml)は 0.65 ± 0.71 、 1.54 ± 1.87 、 0.06 ± 0.05 ($P = 0.0001$; 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89、97、16 ($P < 0.0001$; 急性 vs 劇症、 $P < 0.0001$; 緩徐 vs 劇症)、IA-2抗体陽性率(%)は51、48、0 ($P < 0.005$; 急性 vs 劇症、 $P < 0.005$; 緩徐 vs 劇症)、ZnT8抗体陽性率(%)は41、25、0であった。

1年後、2年後の各追跡調査を完了した症例(1年目144名、2年目73名)において、急性発症(1年目79名、2年目41名)、緩徐進行(1年目46名、2年目18名)、劇症(1年目19名、2年目14名)別に、1年後、2年後では血清CPR(ng/ml)は 0.60 ± 0.88 から 0.37 ± 0.69 、 1.06 ± 1.07 から 1.06 ± 1.22 、 0.06 ± 0.07 から 0.08 ± 0.13 、GAD抗体陽性率は82%から71%、84%から72%、12%から7%、IA-2抗体陽性率(%)は57%から50%、44%から52%、0%から0%、ZnT8抗体陽性率(%)は44%から47%、20%から37%、21%から9%に変化していた。

Cペプチドの検討では、急性発症1型糖尿病においては登録2年後の血中Cペプチド値が登録時に比べ有意に低下し、緩徐進行1型糖尿病でも同様の傾向を認めるものの、劇症1型糖尿病では発症時既に両群に比べ、Cペプチドが低値であり、経時的に変化しないこと、が明らかになった。

自己抗体をあわせた検討では、緩徐進行1型糖尿病のZnT8抗体陽性群(63%)で陰性群(37%)に比べ登録時の血中Cペプチドが有意に低値であること、IA-2抗体陽性群(62%)で陰性群(38%)に比べ登録時の血中Cペプチドが低値傾向であることが明らかになった(なお、GAD抗体は登録時に95%が陽性)。

Cペプチドの推移は従来の検討を裏付ける結果であり、病型分類の妥当性を示すものと考えられた。また、緩徐進行1型糖尿病のZnT8抗体と臨床データの関連は今までに報告がなく、緩徐進行1型糖尿病の治療法選択に有用な情報を提供するものと考えられた。

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。追跡調査は、徐々に症例が蓄積しつつある状態である。

また、GAD抗体の測定方法が、2015年12月に突然変更になり、本研究で蓄積した血清検体を用いて新旧検査法で同時に測定し、臨床データとの比較検討を行った。その結果、両者の陽性判定は急性発症1型糖尿病では比較的良好に一致するが、緩徐進行1型糖尿病と劇症1型糖尿病では一致しない症例も多かった。この結果は2016年5月の日本糖尿病学会年次学術集会において報告し、本研究が速やかに臨床の重要な課題に対応できる意義のある研究であることを示す結果となった。

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での関連を確認した。これらのSNPのうち、一部のSNPにおいてのみ急性発症1型糖尿病との関連を認めた。さらに限局した候補遺伝子領域においては次世代シーケンサーを用いたシーケンス解析を行った。

以上のように、本研究はほぼ計画通りに進捗し、その成果は日本糖尿病学会年次学術集会において公表できた。しかし、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ためには、今後とも追跡調査を継続し、データベースをより充実させ、さらに追加検討を加える必要があると考えられた。

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, RedCap, under the control of JCRAC data management center for the security and the stability of the database.

We added one more hospital as the collaboration institutes, totally 15 institutes. The number of the registered patients in each sub-class increased; 107 patients with acute onset type 1 diabetes, 71 patients with slowly progressive type 1 diabetes, 28 patients with fulminant type 1 diabetes and 9 patients not yet classified. We performed the follow-up surveillance of 144 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 45/66, 38/37 and 19/9. The onset ages (year) of diabetes are 43 ± 17 , 54 ± 14 , 43 ± 16 ($P<0.01$; acute vs slowly). HbA1c (%) are 8.7 ± 2.4 , 8.9 ± 2.5 and 7.3 ± 1.2 . Serum CPR (ng/ml) are 0.65 ± 0.71 , 1.54 ± 1.87 and 0.06 ± 0.05 . Positivity of anti-GAD antibody (%) are 89, 97 and 16. Positivity of anti-IA-2 antibody (%) are 51, 48 and 0. Positivity of anti-ZnT8 antibody (%) are 41, 25 and 0.

During the follow-up period, we have been accumulating the data on serum CPR as a marker of insulin secretion and the titers of islet-related autoantigens. As for the data one year and two years after the registration, the data are shown for acute onset type 1 diabetes (79 cases for 1st-year, 41 cases for 2nd-year), slowly progressive type 1 diabetes (46 cases for 1st-0±year, 18 cases for 2nd-year) and fulminant type 1 diabetes (19 cases for 1st-year, 14 cases for 2nd-year), respectively. The data are shown for 1st-year and 2nd-year, sequentially. Serum CPR (ng/ml) are $0.60\pm 0.88/0.37\pm 1.33$, $1.06\pm 1.07/1.06\pm 1.22$ and $0.06\pm 0.07/0.08\pm 0.13$. Positivity of anti-GAD antibody (%) are 82/71, 84/72, and 12/7. Positivity of anti-IA-2 antibody (%) are 57/50, 44/52 and 0/0. Positivity of anti-ZnT8 antibody (%) are 44/47, 20/37 and 21/9.

With regard to CPR, the serum CPR level at 2nd-year has been revealed to be significantly lower than that at the entry in acute onset type. The same tendency of CPR has been observed in slowly progressive type 1 diabetes. The serum CPR level at the entry in fulminant type 1 diabetes was significantly lower compared with those in the other types of type 1 diabetes. The CPR level in fulminant type 1 diabetes has not changed during the observation.

Regarding CPR levels in terms of the positivity of islet-related autoantibodies, the serum CPR level of the patients with anti-ZnT8 antibody (+) is lower than that with anti-ZnT8 antibody (-) in slowly progressive type 1 diabetes at the entry. Also, the serum CPR level of the patients with anti-IA-2 antibody (+) has a tendency of lower level compared with that with anti-IA-2 antibody (-) in slowly progressive type 1 diabetes at the entry.

The data derived from our observation on the change of CPR levels confirm the present consideration so far, confirming the validity of sub-classification in type 1 diabetes. Moreover, our new findings on the relationship of

ant-ZnT8 antibody and clinical data contribute to the decision of the treatment for slowly progressive type 1 diabetes. Our cohort study is now going on with accumulating significant evidence.

The method of the measuring the titer of anti-GAD antibody was renewed in December, 2015. Using the preserved serum samples collected for the study, we measured the titers of the samples and decided the positivity with both methods, old one (RIA) and new one (ELISA), at once. We evaluated the outcome in terms of clinical aspect. The evaluation revealed that the positivity of anti-GAD antibody from ELISA method was relatively concordant with that from RIA method in acute onset type 1 diabetes. However, the concordant ratio of the positivity of anti-GAD antibody from both methods was demonstrated to be quite lower in slowly progressive type 1 diabetes as well as in fulminant type 1 diabetes. We reported this result at the annual scientific meeting of Japan Diabetes Association in May, 2016, revealing the significance of this study to approach clinically important problems promptly.

We have not made a conclusion for new candidate genes associated with fulminant type 1 diabetes 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 by fine mapping analysis. We found only some of them having the association with acute onset type 1 diabetes. We performed the sequence analysis for localized candidate gene area with the next-generation sequencer.

Conclusion

We reported this result at the annual scientific meeting of Japan Diabetes Association, revealing the significance of this study. We thought that we will need to continue our cohort study, accumulating the prospective data, thereby giving us 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 15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

国際医療福祉大学 新古賀病院

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215例

急性発症1型……………107例

緩徐進行1型……………71例

劇症1型……………28例

病型未確定……………9例

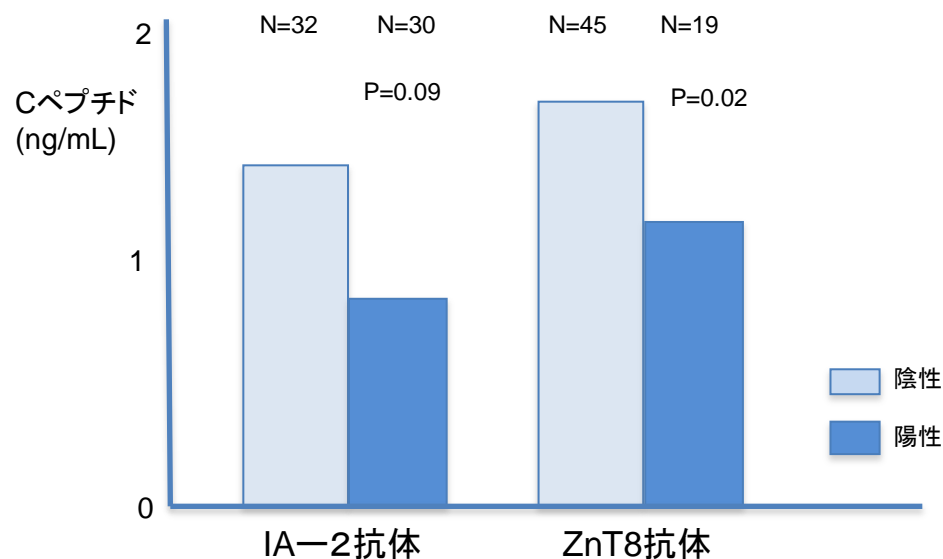
登録時のデータ

	急性発症	緩徐進行	劇症
性別(男/女)	45/66	38/37	19/9
発症時年齢(歳)	43±17.3	54±13.9	43±15.7
HbA1c(%)	8.7±2.4	8.9±2.5	7.3±1.2
血清CPR (ng/ml)	0.65±0.71	1.54±1.87	0.06±0.05
GAD抗体陽性(%)	89	97	16
IA-2抗体陽性(%)	51	48	0
ZnT8抗体陽性(%)	41	25	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	79	41	46	18	19	14
平均	7.5 ±1.2	7.6 ±1.2	7.2 ±1.2	7.4 ±1.3	6.9 ±0.7	7.1 ±0.5
抗GAD抗体 症例数	68	39	38	18	16	13
陽性率	82	71	84	72	12	7

緩徐進行型における抗体と Cペプチド(登録時)

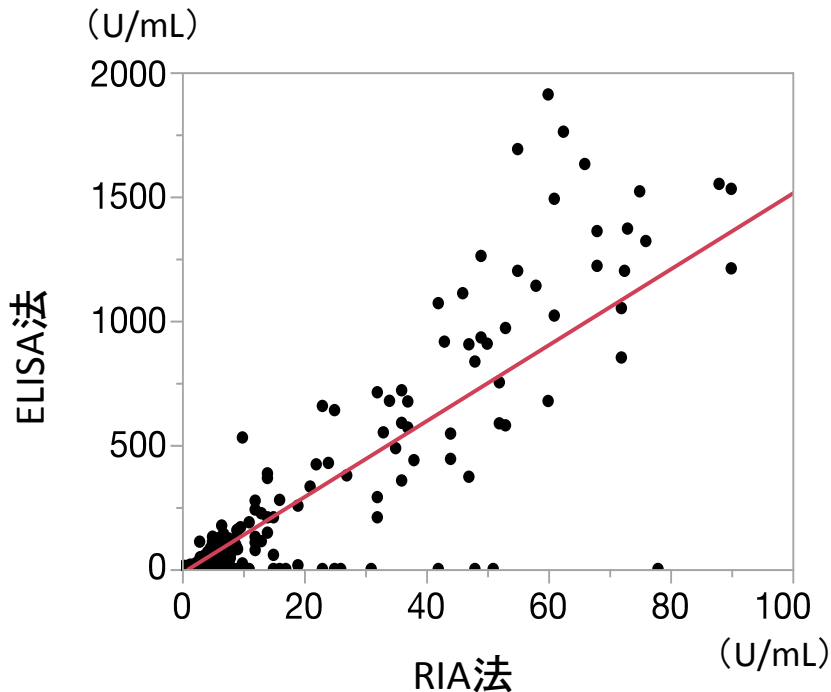


遺伝子解析

- 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 $P < 10^{-4}$ に達する関連を見出し、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、その一部のSNPにおいてのみ、急性発症1型糖尿病との関連を認められた。

抗GAD抗体測定法の変更に伴う RIA法とELISA法の比較検討

- 抗GAD抗体は1型糖尿病の診断において重要だが、2015年12月から、RIA法からELISA法へ変更となった。
- TIDE-Jに登録された1型糖尿病症例を対象に、同一保存血清を用い、RIA法とELISA法の両方の方法で抗GAD抗体を測定し、解析を行った。



(登録初年度検体を用い、RIA<200U/mL, ELISA<2000U/mLの範囲で解析)

RIA法とELISA法での抗GAD抗体陽性率

	全体	急性発症	緩徐進行	劇症
RIA法	79.5 % (147/185)	86.1 % (81/94)	92.1 % (58/63)	24.0 % (6/25)
ELISA法	68.1 % (126/185)	86.1 % (81/94)	65.0 % (41/63)	4.0 % (1/25)

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。今後とも継続して事業を行う。
- 本研究で蓄積した血清検体を用いて新たな検査法について検討を行い、本研究が速やかに臨床の重要な課題に対応できる意義のある研究であることが示された。
- RedCapを用いたインターネット入力方式により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15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26年度までの共同研究施設は14施設であったが、1施設追加して15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27年度までに、急性発症1型107例、緩徐進行1型71例、劇症1型28例、病型未確定9例の登録となり、2年度目144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45/66、38/37、19/9、発症時年齢（歳）は 43 ± 17 、 54 ± 14 、 43 ± 16 （ $P < 0.01$ ；急性 vs 緩徐）、HbA1c(%)は 8.7 ± 2.4 、 8.9 ± 2.5 、 7.3 ± 1.2 （ $P < 0.005$ ；急性 vs 劇症、 $P < 0.05$ ；緩徐 vs 劇症）、血清CPR(ng/ml)は 0.65 ± 0.71 、 1.54 ± 1.87 、 0.06 ± 0.05 （ $P = 0.0001$ ；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89、97、16（ $P < 0.0001$ ；急性 vs 劇症、 $P < 0.0001$ ；緩徐 vs 劇症）、IA-2抗体陽性率(%)は51、48、0（ $P < 0.005$ ；急性 vs 劇症、 $P < 0.005$ ；緩徐 vs 劇症）、ZnT8抗体陽性率(%)は41、25、0であった。

1年後、2年後の各追跡調査を完了した症例（1年目144名、2年目73名）において、急性発症（1年目79名、2年目41名）、緩徐進行（1年目46名、2年目18名）、劇症（1年目19名、2年目14名）別に、1年後、2年後では血清CPR(ng/ml)は 0.60 ± 0.88 から 0.37 ± 0.69 、 1.06 ± 1.07 から 1.06 ± 0.122 、 0.06 ± 0.07 から 0.08 ± 0.13 、GAD抗体陽性率は82%から71%、84%から72%、12%から7%、IA-2抗体陽性率(%)は57%から50%、44%から52%、0%から0%、ZnT8抗体陽性率(%)は44%から47%、20%から37%、21%から9%に変化していた。

また、インスリン分泌能（Cペプチド）と自己抗体を合わせた検討では、緩徐進行1型糖尿病では、登録時にZnT8抗体陽性群(63%)では陰性群(37%)に比べ血中Cペプチドが有意に低値であり、IA-2抗体陽性群(62%)では陰性群(38%)に比べ血中Cペプチドが低値傾向を示した。

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。追跡調査は、徐々に症例が蓄積しつつある状態である。

また、GAD 抗体の測定方法が、2015 年 12 月に突然変更になり、本研究で蓄積した血清検体を用いて新旧検査法で同時に測定し、臨床データとの比較検討を行った。その結果、両者の陽性判定は急性発症 1 型糖尿病では比較的よく一致するが、緩徐進行 1 型糖尿病と劇症 1 型糖尿病では一致しない症例も多かった。この結果は 2016 年 5 月の日本糖尿病学会年次学術集会において報告し、本研究が速やかに臨床の重要な課題に対応できる意義のある研究であることを示す結果となった。

今後、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必要があり、RedCap を用いたインターネット入力方式により、引き続き簡便に、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。

H25-27年度は参加施設数を15施設まで拡充して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107例、緩徐進行1型糖尿病71例、劇症1型糖尿病28例および病型未確定9例、合計215例の登録が完了した。また、既に登録されていた144例において2年度目以降の追跡調査を実施、さらに48例においては4年目の追跡調査を完了した。

データ入力にさいしては、多数例に対応するため、RedCapを用いたインターネット入力方式を導入した。この方法は順調に稼働した。

上記登録症例において、急性発症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病、劇症1型糖尿病の3病型別にHbA1c、Cペプチド、GAD抗体、IA-2抗体、ZnT8抗体を経時変化を含めて検討した。代表的なデータとしてCペプチドの経時変化を表に示す。

Cペプチドの検討では、急性発症1型糖尿病においては登録2年後の血中Cペプチド値が登録時に比べ有意に低下し、緩徐進行1型糖尿病でも同様の傾向を認めるものの、劇症1型糖尿病では発症時既に両群に比べ、Cペプチドが低値であり、経時的には変化しないこと、が明らかになった。

次に自己抗体をあわせた検討では、緩徐進行1型糖尿病のZnT8抗体陽性群(63%)で陰性群(37%)に比べ登録時の血中Cペプチドが有意に低値であること、IA-2抗体陽性群(62%)で陰性群(38%)に比べ登録時の血中Cペプチドが低値傾向であることが明らかになった(なお、GAD抗体は登録時に95%が陽性)。

Cペプチドの推移は従来の検討を裏付ける結果であり、病型分類の妥当性を示すものと考えられた。また、緩徐進行1型糖尿病のZnT8抗体と臨床データの関連は今までに報告がなく、緩徐進行1型糖尿病の治療法選択に有用な情報を提供するものと考えられた。

	急性発症				緩徐進行				劇症			
	登録	1年後	2年後	3年後	登録	1年後	2年後	3年後	登録	1年後	2年後	3年後
症例数	107	79	41	28	71	46	18	11	28	19	14	9
平均	0.65 ±0.71	0.60 ±0.88	0.37 ±0.69	0.30 ±0.46	1.54 ±1.87	1.06 ± 1.07	1.06 ±1.22	1.28 ±1.24	0.06 ±0.71	0.06 ± 0.07	0.08 ± 0.13	0.11 ± 0.11
最大	3.52	4.12	3.99	1.29	13.4	5.88	3.97	3.82	3.52	0.31	0.54	0.32
最小	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0.05	<0.03	<0.03	0.01	<0.03	<0.03
中央値	0.4	0.24	0.09	0.03	1.02	0.81	0.56	0.79	0.44	<0.03	<0.03	<0.03

また、1型糖尿病診断において最も重要な自己抗体であるGAD抗体の測定方法が、十分な検証を経ないまま、2015年12月に突然変更になった。これに対して本研究で蓄積した血清検体による新旧検査法同時測定と臨床データの検証をおこなった。その結果、新法と旧法の結果が急性発症1型糖尿病では比較的よく一致するものの、緩徐進行1型糖尿病と劇症1型糖尿病では陽性率が低いことが明らかになった。この結果は2016年5月の日本糖尿病学会年次学術集会において報告することができ、糖尿病臨床の重要な課題に本研究が速やかに対応できることを示す結果となった。

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での関連を確認した。これらのSNPのうち、一部のSNPにおいてのみ急性発症1型糖尿病との関連を認めた。さらに限局した候補遺伝子領域においては次世代シーケンサーを用いたシーケンス解析を行った。

以上、本研究はおおむね計画通りに進捗し、その成果は日本糖尿病学会年次学術集会において公表したが、追跡調査によるデータベースの構築という本研究の主旨からも、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には、今後さらに追加検討が必要と考えられた。

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
Type 1 diabetes and autoimmunity	Kawasaki E	Clin Pediatr Endocrino	Vol. 23 No 4	2014年

研究発表及び特許取得報告について

<p>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</p>	<p>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</p>	<p>Clin Exp Immunol.</p>	<p>173(2):207-16</p>	<p>2013 Aug</p>
<p>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</p>	<p>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</p>	<p>J Diabetes Invest</p>	<p>Vol. 5 No 1</p>	<p>2014年</p>
<p>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</p>	<p>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 譲, 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, 栗田 卓也, 雨宮 伸</p>	<p>糖尿病</p>	<p>57: 403-415</p>	<p>2014</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2012) 1型糖尿病調査研究委員会 (緩徐進行1型糖尿病分科会) 報告</p>	<p>田中 昌一郎, 大森 正幸, 栗田 卓也, 島田 朗, 村尾 敏, 丸山 太郎, 鴨井 久司, 川崎 英二, 中西 幸二, 永田 正男, 藤井 寿美枝, 池上 博司, 今川 彰久, 内潟 安子, 大久保 実, 大澤 春彦, 梶尾 裕, 川口 章夫, 川畑 由美子, 佐藤 譲, 清水 一紀, 高橋 和真, 牧野 英一, 岩橋 博見, 三浦 順之助, 安田 和基, 花房 俊昭, 小林 哲郎</p>	<p>糖尿病</p>	<p>56巻8号</p>	<p>2013. 08</p>
<p>急性発症1型糖尿病の診断基準(2012)の策定 1型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症1型糖尿病分科会) 報告</p>	<p>川崎 英二, 丸山 太郎, 今川 彰久, 栗田 卓也, 池上 博司, 内潟 安子, 大澤 春彦, 川畑 由美子, 小林 哲郎, 島田 朗, 清水 一紀, 高橋 和真, 永田 正男, 牧野 英一, 花房 俊昭, 日本糖尿病学会 1型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症1型糖尿病分科会)</p>	<p>糖尿病</p>	<p>56巻8号</p>	<p>2013. 08</p>

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
<p>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)</p>	<p>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、栗田 卓也、高橋 和真、小林 哲郎、島田 朗、安田 尚史</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>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 恵三, 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>

研究発表及び特許取得報告について

<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>
<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阻害薬シタグリブ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 曉陽, 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>

研究発表及び特許取得報告について

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	小林 哲郎, 田中 昌一郎, 会田 薫	第57回糖尿病学会 年次学術集会	大阪	平成26年5月
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

研究発表及び特許取得報告について

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
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レデクの効果判定	香月 健志, 渥美 義大, 大澤 昌也, 杉山 輝明, 冲杉 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

研究発表及び特許取得報告について

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)	梶尾 裕、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 英二、栗田 卓也、高橋 和真、小林 哲郎、島田 朗、安田 尚史、阿比留 教生、長澤 幹、田中 昌一郎	第58回糖尿病学会年次学術集会	下関	平成27年5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(TIDE-J) (第4報)	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 英二、栗田 卓也、高橋 和真、小林 哲郎、島田 朗、安田 尚史、阿比留 教生、長澤 幹、田中 昌一郎	第59回糖尿病学会年次学術集会	京都	平成28年5月
1型糖尿病における高GAD抗体測定法間の相関に関する検討(TIDE-J別報)	中條 大輔	第59回糖尿病学会年次学術集会	京都	平成28年5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1報)	花房 俊昭、今川 彰久、池上 博司、大澤 春彦、川崎 英二、栗田 卓也、高橋 和真、小林 哲郎、安田 和基、梶尾 裕、春日 雅人	第56回糖尿病学会年次学術集会	熊本	平成25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。