

課題番号 : 28 指 1207

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 (第3次)

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22年度から準備を開始し、平成27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(新)」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た。

平成27年度までの共同研究施設は15施設であったが、1施設追加して16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29年度末までに、急性発症1型151例、緩徐進行1型100例、劇症1型35例、合計286例の登録をおこない、1年目は216例、2年目は164例、3年目は113例、4年目は75例、5年目は35例の追跡調査を完了した。

急性発症、緩徐進行、劇症別に性別(男/女)は60/91、48/52、21/14、発症時年齢(歳)(中央値)は41.0、54.5、42.0 ($P<0.0005$; 急性 vs 緩徐、 $P<0.0001$; 緩徐 vs 劇症)、発症時HbA1c(%) (中央値)は12.2、9.8、6.2 ($P<0.0005$; 急性 vs 緩徐、 $P<0.0001$; 緩徐 vs 劇症、急性 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83、85、18 ($P<0.0001$; 急性 vs 劇症、緩徐 vs 劇症)、IA-2抗体陽性率(%)は52、48、0 ($P<0.005$; 急性 vs 劇症、緩徐 vs 劇症)、ZnT8抗体陽性率(%)は42、24、0であった。

血清CPR(ng/ml)は、登録から2年間で、急性発症で有意な低下を認めた。GAD抗体陽性率は、新旧検査法(RIA法、ELISA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、緩徐進行1型糖尿病はELISA法での陽性率が低下していた。また、インスリン分泌能(Cペプチド)と自己抗体をあわせた検討では、緩徐進行1型糖尿病では、登録時にGAD抗体のRIA法のみ陽性の群は両測定法陽性の群と比較して、血中Cペプチドが有意に高値だった。また、GAD抗体想定法の結果とHLAハプロタイプの関係が示唆された。

また、登録時の腹部画像所見では、緩徐進行1型や劇症1型では、急性発症1型よりも膵異常所見を示す症例が多かった(急性発症4.5%(5/111)、緩徐進行16.9%(12/71)、劇症22.2%(6/27))。さらに、緩徐進行1型と劇症1型では膵異常所見に特徴があり、緩徐進行1型では膵萎縮、脂肪置換、嚢胞を認めるのに対し、劇症1型では膵腫大や急性膵炎所見を認めた。

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特徴や、登録時の画像所見についての所見をまとめることが確認でき、各病型の特徴が明らかにされつつある。追跡調査は、徐々に症例が蓄積しつつある状態である。

現在、新たな候補遺伝子を解析中で、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、論文投稿中である。また、さらに各病型における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。

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。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。

Subject No.: 28指1207

**Establishment of Comprehensive database for Japanese type 1 diabetes and Application for Clinical studies
(Third Trial)**

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 since 2010. 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. 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.

Results

We have been collaborating totally at 16 institutes. The number of the registered patients in each sub-class increased; 151 patients with acute onset type 1 diabetes, 100 patients with slowly progressive type 1 diabetes, 35 patients with fulminant type 1 diabetes, thereby totally 286 registered patients. We performed the follow-up surveillance of 216 patients for one year, 164 patients for two years, 113 patients for three years, 75 patients for four years, and 35 patients for five years year after registration.

We analyzed the data at 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 60/91, 48/52 and 21/14. The onset ages (median)(year) of diabetes are 41.0, 54.5, and 42.0 ($P < 0.0005$; acute vs slowly, $P < 0.0001$; slowly vs fulminant). HbA1c (median) (%) at onset are 12.24, 9.8 and 6.2 ($P < 0.0005$; acute vs slowly, $P < 0.0001$; slowly vs fulminant, acute vs fulminant). Serum CPR (ng/ml) are 0.65 ± 0.71 , 1.54 ± 1.87 and 0.06 ± 0.05 . Positivity of anti-GAD antibody (%) are 83, 85 and 18. Positivity of anti-IA-2 antibody (%) are 52, 48 and 0. Positivity of anti-ZnT8 antibody (%) are 42, 24 and 0.

During the follow-up period, we found that the serum CPR level at 2nd-year has been revealed to be significantly lower than that at the entry in acute onset type. Using the preserved serum samples collected for the study, we checked the positivity of the same samples with RIA and ELISA at the same time, and 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 positivity of anti-GAD antibody from ELISA method was quite lower than that from RIA method in slowly progressive type 1 diabetes. Regarding CPR levels in terms of the positivity of islet-related autoantibodies, the serum CPR level of the patients with anti-GAD antibody (+) by RIA but (-) by ELISA was significantly higher than that with anti-GAD antibody (+) by both RIA and ELISA. Our data suggested that the positivity of anti-GAD antibody from RIA or ELISA was related to HLA haplotypes in slowly progressive type 1 diabetes at the entry.

The data derived from abdominal imaging findings at registration revealed that pancreas abnormalities in slowly progressive type 1 diabetes and in fulminant type 1 diabetes appeared more frequently compared with those in acute onset type 1 diabetes. We found pancreas abnormalities in 4.5% (5/111), 16.9% (12/71) and 22.2% (6/27) of the patients with acute onset type 1 diabetes, slowly progressive type 1 diabetes and in fulminant type 1 diabetes, respectively. Moreover, there were distinct differences in the characteristics of the pancreas abnormalities between slowly progressive type 1 diabetes and in fulminant type 1 diabetes. The abnormalities of slowly progressive type 1

diabetes contained atrophy, fat replacement, and cysts of pancreas, while pancreas swelling and acute pancreatitis findings.

Some of our findings confirmed the present consideration about type 1 diabetes. Moreover, our new findings also demonstrated new data contributing to the clarification of the characteristics and the confirmation of the validity of sub-classification in type 1 diabetes. Our cohort study is now accumulating significant evidence.

Regarding gene analysis, we performed the gene analysis using Axiom ASI Array (6×10^5 SNP) with high specificity for Asian population. We found that HLA-DQ and -DR areas at 6th Chromosome ($P=1.25 \times 10^{-22}$) has the most significant association with fulminant type 1 diabetes. We also found that 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 are now submitting the paper on this issue. After investing the association sub types of type 1 diabetes, we will move to the analysis of the association with clinical indicators and investigate their functional roles.

Conclusion

We thought that we will need to continue our cohort study, accumulating the prospective data, thereby giving us more information on diabetes in Japan. By the analysis of the accumulated data and the use of the samples, we will achieve our object of the clarification of 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(第3次)(28指1207)

目的

- 日本人1型糖尿病患者の遺伝情報と臨床情報を統合し、前向き研究の基盤にできるデータベースの構築。
- 3病型(急性発症、劇症、緩徐進行)ごとに臨床データ、血清、DNAを収集し、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 16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 昭和大学
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

膵島関連自己抗体陽性

登録症例数

合計286例

急性発症1型.....151例

緩徐進行1型.....100例

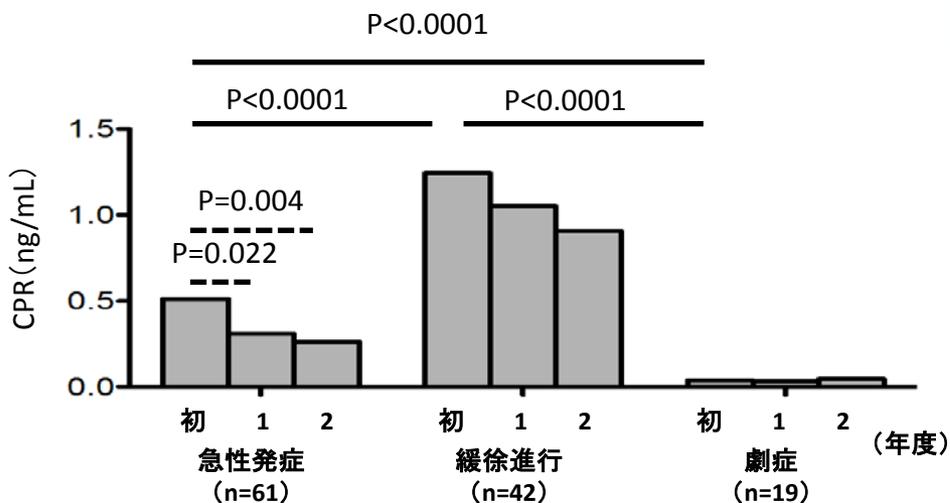
劇症1型.....35例

登録時のデータ

12・02	急性発症	緩徐進行	劇症
性別(男性/女性)	60/91	48/52	21/14
発症年齢(歳)*	41.0	54.5	42.0
発症時HbA1c(%)*	12.2	9.8	6.2
血清CPR (ng/ml)	0.65±0.71	1.54±1.87	0.06±0.05
GAD抗体陽性(%)	83	85	18
IA-2抗体陽性(%)	52	48	0
ZnT8抗体陽性(%)	42	24	0

*: 中央値

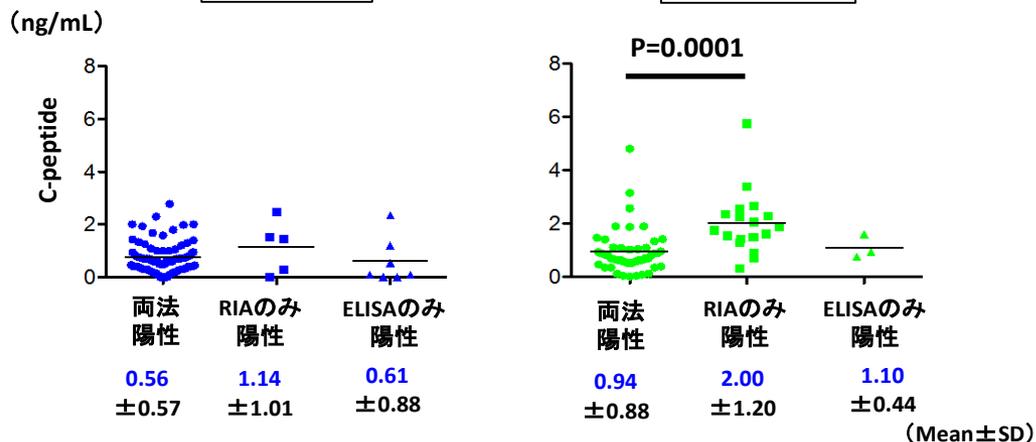
空腹時cペプチドの変化



GAD抗体測定法による空腹時cペプチドの比較

急性発症

緩徐進行



腹部画像所見

		急性発症 (n=111)		緩徐進行 (n=71)		劇症 (n=27)	
膵異常所見	あり	5	4.5%	12	16.9%	6	22.2%
	なし	106	95.5%	59	83.1%	19	77.8%
		急性発症 (n=5)		緩徐進行 (n=12)		劇症 (n=6)	
萎縮		2		2			
脂肪置換				3			
腫大		1				2	
主膵管拡大						1	
膵炎		1		1 (腫瘤形成性膵炎)		3 (急性膵炎)	
嚢胞				5			
膵腫瘍		1		1			

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、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た。

考察

- 本データベースの症例数が増加し、新たなエビデンスが出てきている。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 : 28 指 1207

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 (第3次)

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、インスリン分泌、自己抗体、膵所見

研究成果 :

本研究は平成27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(新)」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ている。

現在の共同研究施設は16施設で、データベース登録の目標症例数は急性発症1型100例、緩徐進行1型100例、劇症1型50例であったが、平成29年度末までに、急性発症1型151例、緩徐進行1型100例、劇症1型35例、合計286例の登録をおこない、1年目は216例、2年目は164例、3年目は113例、4年目は75例、5年目は35例の追跡調査を完了した。

急性発症、緩徐進行、劇症別に性別(男/女)は60/91、48/52、21/14、発症時年齢(歳)(中央値)は41.0、54.5、42.0 ($P<0.0005$; 急性 vs 緩徐、 $P<0.0001$; 緩徐 vs 劇症)、発症時HbA1c(%) (中央値)は12.2、9.8、6.2 ($P<0.005$; 急性 vs 劇症、 $P<0.05$; 緩徐 vs 劇症、急性 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83、85、18 ($P<0.0001$; 急性 vs 劇症、緩徐 vs 劇症)、IA-2抗体陽性率(%)は52、48、0 ($P<0.005$; 急性 vs 劇症、緩徐 vs 劇症)、ZnT8抗体陽性率(%)は42、24、0であった。

血清CPR(ng/ml)は、登録から2年間で、急性発症で有意な低下を認めた。GAD抗体陽性率は、新旧検査法(RIA法、ELISA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、緩徐進行1型糖尿病はELISA法での陽性率が低下していた。また、インスリン分泌能(Cペプチド)と自己抗体をあわせた検討では、緩徐進行1型糖尿病では、登録時にGAD抗体のRIA法のみ陽性の群は両測定法陽性の群と比較して、血中Cペプチドが有意に高値だった。また、GAD抗体想定法の結果とHLAハプロタイプの関係が示唆された。

登録時の腹部画像所見では、緩徐進行1型や劇症1型では、急性発症1型よりも膵異常所見を示す症例が多かった(急性発症4.5%(5/111)、緩徐進行16.9%(12/71)、劇症22.2%(6/27))。さらに、緩徐進行1型と劇症1型では膵異常所見に特徴があり、緩徐進行1型では膵萎縮、脂肪置換、嚢胞を認めるのに対し、劇症1型では膵腫大や急性膵炎所見を認めた。

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特徴や、登録時の画像所見についての所見をまとめることが確認できた。追跡調査は、徐々に症例が蓄積しつつある状態である。

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、引き続き、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 : 28指1207
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(第3次)
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 :

日本人1型糖尿病は「急性発症」「劇症」「緩徐進行」の3亜型に分類されるが、個々の病型の最適治療は確立されていない。本研究では、疾患亜分類に基づき、ゲノム情報と臨床情報の両者を包括的に蓄積したデータベースを構築し、現在の標準治療による発症後経過を明らかにし、最適治療のガイドラインを作成する。また、収集した検体を用いて診断マーカーの開発、発症機構の解明を行い、将来の新規治療法開発の基盤を確立する。

(なお、本研究は平成22年度から春日雅人(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、平成25年から継続課題として開始、さらに平成28年から継続課題(第三次)として開始された研究である。)

すでに、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、患者登録を進めるとともに、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、解析を開始した。

H29年度は症例の登録と追跡をさらにすすめ、H30年3月までに、急性発症1型糖尿病151例、緩徐進行1型糖尿病100例、劇症1型糖尿病35例、合計286例の登録が完了した。2年目の追跡調査は199216例、3年目は149164例、4年目は89113例、5年目は5975例を実施した。現在、RedCapを用いたインターネット入力方式を導入し、多数例の登録(現在15施設)に対応している。このシステムは順調に稼働しており、全体として予定症例数への到達、脱落例の少ない経年的なフォローという目標はほぼ達成されつつある。

その成果は平成25, 26, 27, 28, 29, 30年度日本糖尿病学会年次学術集会にて発表している。特に、平成28, 29, 30年度には、最近変更になったGAD抗体の測定方法の影響についても発表した。このように本データベースに基づく研究成果の一端はすでに臨床現場に還元されつつある。

また、上記以外の新たな候補遺伝子を解析中である。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(論文投稿中)。

今後、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：28 指 1207

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（第3次）

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
High risk of renal dysfunction in patients with fulminant type 1 diabetes.	Takahashi N, Tsujimoto T, Chujo D, Kajio H.	J Diabetes Investig	9(1):146-151	2018
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)	梶尾 裕	内分泌・糖尿病・代謝内科	45巻6号 Page484-488	2017
Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type I diabetes mellitus.	Nakajima H, Nakamura Y, Inaba Y, Tsutsumi C, Unoda K, Hosokawa T, Kimura F, Hanafusa T, Date M, Kitaoka H.	J Neuroimmunol	doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.007	2018
Complete loss of insulin secretion capacity in type 1A diabetic patients during long-term follow-up.	Uno S, Imagawa A, et al.	J Diabetes Investig	印刷中	2017年
Insulin-producing cells derived from 'induced pluripotent stem cells' of patients with fulminant type 1 diabetes: Vulnerability to cytokine insults and increased expression of apoptosis-related genes.	Hosokawa Y, Imagawa A, et al.	J Diabetes Investig	印刷中	2017年
An Impaired Awareness of Hypoglycemia Improved After Vitamin B(12) Treatment in a Type 1 Diabetic Patient.	Fujita S, Imagawa A, et al.	Intern Med.	56巻11号	2017年
A histological study of fulminant type 1 diabetes mellitus related to human cytomegalovirus reactivation.	Yoneda S, Imagawa A, et al.	J Clin Endocrinol Metab.	102巻7号	2017年
GAD抗体およびIA-2抗体陽性劇症1型糖尿病の1例	齋藤太吾 井上和之 大竹啓之 小野啓 栗田卓也 野田光彦 島田 朗	糖尿病	第60巻6号	2017年
Possible Long-Term Efficacy of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, for Slowly Progressive Type 1 Diabetes (SPIDDM) in the Stage of Non-Insulin-Dependency: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Trial (SPAN-S).	Awata T, Shimada A, Maruyama T, Oikawa Y, Yasukawa N, Kurihara S, Miyashita Y, Hatano M, Ikegami Y, Matsuda M, Niwa M, Kazama Y, Tanaka S, Kobayashi T	Diabetes Ther	Vol. 8	2017年

研究発表及び特許取得報告について

Clinical features of cases of seroconversion of anti-glutamic acid decarboxylase antibody during the clinical course of type 2 diabetes: a nationwide survey in Japan.	Oikawa Y, Shimada A, Awata T, Fukui T, Ikegami H, Imagawa A, Kajio H, Kawabata Y, Kawasaki E, Miura J, Osawa H, Takahashi K, Tanaka S, Uchigata Y, Yasuda H, Yasuda K, Hanafusa T, Kobayashi T, Research Committee on Type 1 Diabetes of the Japan Diabetes Society	Diabetol Int	Vol. 8	2017年
Case of type 1 diabetes associated with less-dose nivolumab therapy in a melanoma patient.	Teramoto Y, Nakamura Y, Asami Y, Imamura T, Takahira S, Nemoto M, Sakai G, Shimada A, Noda M, Yamamoto A	J Dermatol	Vol. 44	2017年
1型糖尿病の血清マーカーの使い方、読み方—新規ZnT8抗体や測定法が変更となったGAD抗体も含めて	川崎英二	内分泌・糖尿病・代謝内科	第45巻6号	2017年
膝島関連自己抗体からみた1型糖尿病の病態	川崎英二	内分泌・糖尿病・代謝内科	第44巻2号	2017年
妊娠に関連して発症する1型糖尿病	川崎英二	内分泌・糖尿病・代謝内科	第44巻4号	2017年
A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration.	Yamashiro K, Mori K, Honda S, Kano M, Yanagi Y, Obana A, Sakurada Y, Sato T, Nagai Y, Hikichi T, Kataoka Y, Hara C, Koyama Y, Koizumi H, Yoshikawa M, Miyake M, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Matsumiya W, Ogasawara M, Obata R, Yoneyama S, Matsumoto H, Ohnaka M, Kitamei H, Sayanagi K, Ooto S, Tamura H, Oishi A, Kabasawa S, Ueyama K, Miki A, Kondo N, Bessho H, Saito M, Takahashi H, Tan X, Azuma K, Kikushima W, Mukai R, Ohira A, Gomi F, Miyata K, Takahashi K, Kishi S, Iijima H, Sekiryu T, Iida T, Awata T, Inoue S, Yamada R, Matsuda F, Tsujikawa A, Negi A, Yoneya S, Iwata T, Yoshimura N.	Sci Rep.	158(8):2659-2671.	2017

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Distinct Phenotypes of GAD65-specific CD4+ T Cells among the Three Subtypes of Type 1 Diabetes in Japan	Chujo D, Kawabe A, Takahashi N, Tsujimoto T, Tsutsumi C, Haseda F, Imagawa A, Hanafusa T, Yagi K, Shimoda M, Ueki K, Kajio H	The 77th American Diabetes Association Scientific Sessions	San Diego, USA	2017年6月
特発性CD4陽性Tリンパ球減少症に急性発症1型糖尿病を合併した1例	丸山浩司, 中條大輔, 渡辺恒二, 高橋信行, 杉山雄大, 大杉満, 田辺晶代, 植木浩二郎, 梶尾裕	第55回日本糖尿病学会関東甲信越地方会	横浜	2018年1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5報)	梶尾 裕, 中條 大輔, 安田 和基, 霜田 雅之, 春日 雅人, 今川 彰久, 岩橋 博見, 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, 福井 智康, 小林 哲郎, 花房 俊昭	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
自家膵島移植2例における人工膵臓を用いた膵島注入時の血糖管理	高橋 信行, 中條 大輔, 川邊秋津, 霜田 雅之, 高野 太輔, 黒川 敏昭, 枝元 良広, 大杉 満, 植木 浩二郎, 梶尾 裕	第17回 先進糖尿病治療研究会	新潟	2017年10月
劇症1型糖尿病update—免疫チェックポイント阻害薬投与後発症例の委員会調査結果も含めて(Hot Topics 2『ガン免疫療法にともなう1型糖尿病発症:抗PD1抗体と劇症1型糖尿病を中心に』)	今川彰久、花房俊昭	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
2型糖尿病の経過中にGAD抗体の陽転化をみた症例の臨床像—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報告	及川洋一、島田 朗、粟田卓也、福井智康、池上博司、今川彰久、梶尾 裕、川畑由美子、川崎英二、三浦順之助、大澤春彦、高橋和真、田中昌一郎、内潟安子、安田尚史、安田和基、花房俊昭、小林哲郎	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
Microwave ovenで加熱した超高脂肪食はNODマウスでの1型糖尿病発症を促進させる	佐野寛行、長谷田文孝、稲葉惟子、藤澤玲子、重本 翔、忌部 尚、堤 千春、谷本啓爾、金網規夫、大西峰樹、寺前純吾、花房俊昭、今川彰久	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
1型糖尿病患者において末梢血中血管内皮前駆細胞数の減少はeGFR低下、IMT肥厚と関連する	稲葉惟子、堤 千春、長谷田文孝、藤澤玲子、佐野寛行、金網規夫、大西峰樹、寺前純吾、花房俊昭、今川彰久	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
SMBGより算出した血糖変動指標と胎児発育との関連(第2報):1型糖尿病合併妊娠3症例の比較検討	宮脇正博、堤 千春、橘 恵、佐野寛行、金網規夫、三柴裕子、大西峰樹、寺前純吾、今川彰久、花房俊昭	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
1型糖尿病(シンポジウム「免疫チェックポイント阻害薬の副作用とその対策」)	花房俊昭、馬殿 恵、今川彰久	第15回日本臨床主要学会学術集会	神戸	2017年7月
ケトアシドーシス(DKA)により心肺停止となったが蘇生しえた1型糖尿病の2症例	長谷川耕平、藤澤智巳、大久保明紘、猪飼浩樹、中林晃彦、松浦基夫、花房俊昭	第54回日本糖尿病学会近畿地方会	大阪	2017年11月
膵・膵島移植の登録	今川彰久	第51回糖尿病学の進歩	京都	2017年2月
免疫チェックポイント分子と1型糖尿病	今川彰久	第90回日本内分泌学会学術総会	京都	2017年4月
PD-1抗体薬投与後発症1型糖尿病の病態—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中間集計を中心に	今川彰久、馬殿恵、花房俊昭	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
1型糖尿病の病態と治療	今川彰久	第54回日本糖尿病学会近畿地方会	大阪	2017年11月

研究発表及び特許取得報告について

Immunological Significance of CD4+ T-Cells in Acute-Onset Type 1 Diabetes Characterized by CD4+ T-Cells-Dominant Insulinitis.	Oikawa Y, Yajima K, Hashiguchi A, Shimada A.	76th American Diabetes Association Scientific Sessions	San Diego	2017年6月
Insulin Peptide Reactive T-Cells Detected in Ketosis-Prone Type 2 Diabetes.	Shimada A, Satomura A, Miyashita Y, Oikawa Y, Inoue I, Noda M.	76th American Diabetes Association Scientific Sessions	San Diego	2017年6月
糖尿病の病型診断における新しい抗GAD抗体測定法の有用性と注意点.	及川洋一	第31回日本臨床内科医学会	大阪	2017年10月
1型糖尿病update2017 1型糖尿病の病態update.	島田 朗, 里村 敦, 水谷 元, 酒井 豪太, 池上 裕一, 波多野 雅子, 安田 重光, 栗原 進, 井上 郁夫, 野田 光彦, 宮下 由美, 及川 洋一	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
1型糖尿病update2017 2型糖尿病の経過中にGAD抗体の陽転化をみた症例の臨床像日本人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報告.	及川 洋一, 島田 朗, 栗田 卓也, 福井 智康, 池上 博司, 今川 彰久, 梶尾 裕, 川畑 由美子, 川崎 英二, 三浦 順之助, 大澤 春彦, 高橋 和真, 田中 昌一郎, 内潟 安子, 安田 尚史, 安田 和基, 花房 俊昭, 小林 哲郎	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
日本人糖尿病における新規ZnT8抗体ELISAキットの検討.	川崎 英二, 及川 洋一, 岡田 朗, 金網 規夫, 川村 智行, 菊池 唯史, 寺前 純吾, 三浦 順之助	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017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5報).	梶尾 裕, 中條 大輔, 安田 和基, 霜田 雅之, 春日 雅人, 今川 彰久, 岩橋 博見, 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, 栗田 卓也, 川崎 英二, 高橋 和真, 福井 智康, 小林 哲郎, 花房 俊昭	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
緩徐進行1型糖尿病の膵外分泌腺の病理学的検討.	福井 智康, 小林 哲郎, 神保 江莉加, 島田 朗, 八木橋 操六, 会田 薫	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
T-RFLP法とデータマイニング解析を用いた腸内細菌叢の解析と糖尿病の成因分類ごとの特徴.	中村 祐太, 永井 義夫, 小林 登史夫, 古川 健太郎, 及川 洋一, 島田 朗, 田中 逸	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
1型糖尿病におけるインスリン関連ペプチド特異的Th1応答の経年的変化.	及川 洋一, 坂元 久美子, 服部 豊, 島田 朗	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
IPMAを合併しCD4陽性T細胞が優位であった1A型糖尿病の膵島炎所見.	矢島 賢, 及川 洋一, 橋口 明典, 島田 朗	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
GAD抗体陽性の妊娠糖尿病患者に対しインスリンペプチド特異的T細胞反応を評価し得た一例.	里村 敦, 齊藤 太吾, 飯田 慎一郎, 小野 啓, 野田 光彦, 島田 朗	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
RIA法で陽性であった抗GAD抗体がELISA法で陰性であり、3年間でインスリン分泌能が低下した症例.	矢野 裕也, 引間 雄介, 住田 崇, 一色 政志, 野田 光彦, 島田 朗	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
パセドウ病治療開始後に1型糖尿病を発症し治療に難渋した症例.	水谷 元, 井内 卓次郎, 里村 敦, 矢野 裕也, 佐藤 晴彦, 中島 理津子, 波多野 雅子, 安田 重光, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗	第90回日本内分泌学会学術総会	京都	2017年4月
GAD 抗体測定法の変更をめぐる諸問題	川崎英二	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋市	2017年5月

研究発表及び特許取得報告について

1型糖尿病update	安田尚史	第54回日本糖尿病学会近畿地方会	大阪国際会議場	2017年
-------------	------	------------------	---------	-------

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
ベッドサイド型人工膵臓取り扱いマニユア	中條大輔 (編)	診断と治療社	東京	2017年

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。