

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、前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に、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ことを目的とする。

本年度は、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、これまで実施していた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となった。

平成24年度までの共同研究施設は9施設であったが、2施設追加して11施設になった。また、症例数は平成24年度では急性発症1型15例、緩徐進行1型6例、劇症1型6例、病型未確定の15例が既に登録されており、平成25年度は新規症例を追加、病型を確定し、急性発症1型49例、緩徐進行1型23例、劇症1型16例の登録となり、うち38症例の2年度目以降の追跡調査を完了した。なお登録目標症例数には達しなかったため、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18/31、10/13、12/4、発症時年齢（歳）は40±17、51±13、44±15（P<0.01；急性 vs 緩徐）、HbA1c(%)は8.7±2.4、9.0±3.0、7.1±1.2、血清CPR(ng/ml)は0.56±0.72、1.27±1.23、0.05±0.08、GAD抗体陽性率(%)は94、100、13、IA-2抗体陽性率(%)は43、37、0、ZnT8抗体陽性率(%)は47、35、0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38症例において、急性発症（20症例）、緩徐進行（9症例）、劇症（9症例）別に、血清CPRやGAD抗体陽性率について検討を加えた。

遺伝子解析では、上記以外の新たな候補遺伝子は現時点では明らかではないが、GWASの一次スキャン（900K）、二次パネル解析、imputation、HLA層別解析、欧米GWASで同定された候補遺伝子の解析と有望なSNPに関する三次パネルでの検証を進めるとともに、WTCCC遺伝子型データベースへのアクセス許可を得て、欧米のGWASデータとのメタ解析を進めている。また、劇症1型糖尿病234例でAxiom ASI Arrayを用いた解析を施行し、HLA-DQ、-DR遺伝子領域（P = 1.25×10⁻²²）の他に351遺伝子（524SNPs）領域でP<10⁻⁴に達する関連を新たに見いだし、確認を進めている。また、マイクロアレイを用いた末梢血発現遺伝子の解析では、劇症1型糖尿病慢性期において、NK細胞に発現するKLRC3の発現が増強することを分担施設から報告した。

以のように、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、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 undergoing the present 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 of the patients and gene (genome) typing of these samples referring to the genes already known to be related with type 1 diabetes. 3) Collection of the data on the onset and the clinical data every year of each patient in detail. 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 a promotion of a patent registration system from the personal mailing system to that under the control of JCRAc data management center for the security and the stability of the database.

We added two more hospitals as the collaboration institutes, totally 11 institutes. The numbers of the registered patients increased; from 15 to 49 patients with acute onset type 1 diabetes, from 6 to 23 patients with slowly progressive type 1 diabetes and from 6 to 16 patients with fulminant type 1 diabetes. We performed the follow-up surveillance of 38 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 18/31, 10/13 and 12/4. The onset ages (year) of diabetes are 40 ± 17 , 51 ± 13 and 44 ± 15 ($P<0.01$; acute vs slowly). HbA1c(%) are 8.7 ± 2.4 , 9.0 ± 3.0 and 7.1 ± 1.2 . Serum CPR(ng/ml) are 0.56 ± 0.72 , 1.27 ± 1.23 and 0.05 ± 0.08 . Positivity of anti-GAD antibody (%) are 94, 100 and 13. Positivity of anti-IA-2 antibody (%) are 43, 37 and 0. Positivity of anti-ZnT8 antibody (%) are 47, 35 and 0. As for the data one year after the registration, we evaluated the serum CPR levels and the positivity of anti-GAD antibody for 38 patients; 20 patients with acute onset type 1 diabetes, 9 patients with slowly progressive type 1 diabetes and 9 patients with fulminant type 1 diabetes.

We have not made a conclusion for new candidate genes at the moment. We are making the analysis of the genes; the analysis of the candidate genes identified by GWAS first scan, second panel analysis, imputation, HLA layer analysis and GWAS for the Caucasians, the reassessment of SNPs as promising candidates by GWAS third panel, and the performance of meta-analysis combined with QWAS data for the Caucasians with permission of the access to WTCCC gene data base. We found significant associations of 351 gene areas (524 SNPs) with fulminant type 1 diabetes for 234 cases ($P<10^{-4}$), besides HLA-DQ and HLA-DR gene areas ($P=1.25\times10^{-22}$), with the analysis using Axiom ASI Array. We have reported the over-expression of KLRC3 on NK cells during the chronic phase of fulminant type 1 diabetes by the microarray analysis of the genes expressed in the peripheral blood cells.

Conclusion

We made a confirmation of the different characteristics among the three subclasses at the registration. The accumulation of prospective data will give 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な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11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
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

研究1年目登録症の例数 合計88例

急性発症1型.....49例
緩徐進行1型.....23例
劇症1型.....16例

登録時のデータ

| | 急性発症 | 緩徐進行 | 劇症 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| 性別(男／女) | 18／31 | 10／13 | 12／4 |
| 発症時年齢(歳) | 40±17 | 51±13 | 44±15 |
| HbA1c(%) | 8.7±2.4 | 9.0±3.0 | 7.1±1.2 |
| 血清CPR (ng/ml) | 0.56±0.72 | 1.27±1.23 | 0.05±0.08 |
| GAD抗体陽性(%) | 94 | 100 | 13 |
| IA-2抗体陽性(%) | 43 | 37 | 0 |
| ZnT8抗体陽性(%) | 47 | 35 | 0 |

抗GAD抗体の変化(登録時から1年後)

| | 急性発症 | | 緩徐進行 | | 劇症 | |
|----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | 登録時 | 1年後 | 登録時 | 1年後 | 登録時 | 1年後 |
| 症例数 | 49 | 20 | 23 | 9 | 16 | 9 |
| 中央値 | 50 | 9.35 | 27.2 | 38.8 | <0.3 | <0.3 |
| 最大 最小 | 2500 0 | 1600 0 | 1800 0 | 8100 0.8 | 7.8 <0.3 | 0.7 <0.3 |
| 陽性率 | 89 | 70 | 100 | 89 | 6 | 11 |

遺伝子解析

- GWASの一次スキャン(900K)、二次パネル解析、imputation、HLA層別解析、欧米GWASで同定された候補遺伝子の解析と有望なSNPに関する三次パネルでの検証を進めるとともに、WTCCC遺伝子型データベースへのアクセス許可を得て、欧米のGWASデータとのメタ解析を進めている。
- 劇症1型糖尿病234例でAxiom ASI Arrayを用いた解析を施行し、HLA-DQ、-DR遺伝子領域($P = 1.25 \times 10^{-22}$)の他に351遺伝子(524SNPs)領域で $P < 10^{-4}$ に達する関連を新たに見いだし、確認を進めている。
- マイクロアレイを用いた末梢血発現遺伝子の解析では、劇症1型糖尿病慢性期において、NK細胞に発現するKLRC3の発現が増強することを分担施設から報告した。

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。
- 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 :

本研究は前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、これまで実施していた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を変更した。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。

平成24年度までの共同研究施設は9施設であったが、2施設追加して11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24年度では急性発症1型15例、緩徐進行1型6例、劇症1型6例、病型未確定の15例が既に登録されており、平成25年度は新規症例を追加、病型を確定し、急性発症1型49例、緩徐進行1型23例、劇症1型16例の登録となり、うち38症例の2年度目以降の追跡調査を完了した。なお登録目標症例数には達しなかったため、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18/31、10/13、12/4、発症時年齢（歳）は40±17、51±13、44±15（P<0.01；急性vs緩徐）、HbA1c(%)は8.7±2.4、9.0±3.0、7.1±1.2（P<0.005；急性vs劇症、P<0.05；緩徐vs劇症）、血清CPR(ng/ml)は0.56±0.72、1.27±1.23、0.05±0.08（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94、100、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43、37、0（P<0.005；急性vs劇症、P<0.005；緩徐vs劇症）、ZnT8抗体陽性率(%)は47、35、0（P<0.005；急性vs劇症）であった。

1年後の追跡調査を完了した38症例において、急性発症（20症例）、緩徐進行（9症例）、劇症（9症例）別に、登録時と1年後では血清CPR(ng/ml)は0.59±0.82から0.53±0.96、1.79±1.70から1.80±1.81、0.08±0.09とから0.06±0.11、GAD抗体陽性率は90%から70%、100%から89%、22%から22%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。

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にし、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」のゲノムワイヤー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年度は症例の登録をさらにすすめ、急性発症1型糖尿病49例、緩徐進行1型糖尿病23例、劇症1型糖尿病16例および病型未確定1例の登録が完了した。また、既に登録されていた69例において、2年度目以降の追跡調査を行い、38例の調査を完了した。なお登録目標症例数には達しなかったため、参加施設数を増やす予定である。H25年度はその基盤となるデータ入力方法の更新を行い、現行の2倍程度の施設からの登録に対応できるよう整備中である。

上記以外の新たな候補遺伝子は現時点では明らかにならなかつたが、現在、GWASの一次スキャン（900K）、二次パネル解析、imputation、HLA層別解析、欧米GWASで同定された候補遺伝子の解析と有望なSNPに関する三次パネルでの検証を進めるとともに、WTCCC遺伝子型データベースへのアクセス許可を得て、欧米のGWASデータとのメタ解析を進めている。また、劇症1型糖尿病234例でAxiom ASI Arrayを用いた解析を施行し、HLA-DQ、-DR遺伝子領域 ($P = 1.25 \times 10^{-22}$) の他に351遺伝子（524SNPs）領域で $P < 10^{-4}$ に達する関連を新たに見いだし、確認を進めている。

次に、マイクロアレイを用いた末梢血発現遺伝子の解析では、劇症1型糖尿病慢性期において、NK細胞に発現するKLRC3の発現が増強することを分担施設から報告した。

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 |
|---|---|------------|---------------|----------|
| 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 | 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, 内瀬 安子, 大久保 実, 大澤 春彦, 梶尾 裕, 川口 章夫, 川畠 由 美子, 佐藤 讓, 清水 一紀, 高 橋 和眞, 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 | 糖尿病 | 56巻8号 | 2013. 08 |
| 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 | 川崎 英二, 丸 山 太郎, 今川 彰久, 栗田 卓 也, 池上 博司, 内瀬 安子, 大 澤 春彦, 川畠 由美子, 小林 哲郎, 島田 朗, 清水 一紀, 高 橋 和眞, 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) | 糖尿病 | 56巻8号 | 2013. 08 |
| Aniridia with a Heterozygous PAX6 Mutation in which the Pituitary Function was Partially Impaired | Shimo N, Yasuda T, Kitamura T, Matsushita K, Osawa S, Yamamoto Y, Kozawa J, Otsuki M, Funahashi T, Imagawa A, Kaneto H, Nishida K, Shimomura I | Intern Med | Vol. 53 No. 1 | 2014年 |

研究発表及び特許取得報告について

| | | | | |
|--|--|-------------------|------------------|-------|
| Low gene expression levels of activating receptors of natural killer cells (NKG2E and CD94) in patients with fulminant type 1 diabetes | Nakata S, Imagawa A, Miyata Y, Yoshikawa, Kozawa J, Okita K, Funahashi T, Nakamura S, Matsubara K, Iwahashi H, Shimomura I | Immunol Lett. | Vol. 156 No. 1-2 | 2013年 |
| Usefulness of the insulin tolerance test in subjects with type 2 diabetes on insulin therapy | Okita K, Iwahashi H, Kozawa J, Okauchi Y, Funahashi T, Imagawa A, Shimomura I | J Diabetes Invest | | 2013年 |
| Pseudohypoglycemia or hyperglycemia caused by interference with self-monitoring blood glucose measurements in anti-cancer ascorbic acid therapy | Kimura T, Kozawa J, Matsui M, Nishizawa H, Yasuda T, Iwahashi H, Kaneto H, Funahashi T, Hidaka Y, Imagawa A, Shimomura I | J Diabetes Invest | Vol. 4 No. 6 | 2013年 |
| Weight reduction is associated with improvement of glycemic control in Japanese men, whose hemoglobin A1c is 5.6-6.4%, with visceral fat accumulation, but not without visceral fat accumulation | Okauchi Y, Iwahashi H, Okita K, Funahashi T, Kishida K, Noguchi M, Ohira T, Nakamura T, Imagawa A, Shimomura I | J Diabetes Invest | Vol. 4 No. 5 | 2013年 |
| Juxtaglomerular cell tumor that was preoperatively diagnosed using selective renal venous sampling | Osawa S, Hosokawa Y, Soda T, Yasuda T, Kaneto H, Kitamura T, Kozawa J, Otsuki M, Imagawa A, Okumi M, Miyagawa Y, Nonomura N, Shimomura I | Intern Med | Vol. 52 No. 17 | 2013年 |

研究発表及び特許取得報告について

| | | | | |
|--|--|--------------------------|---------------|----------|
| Vascular complications and changes in body mass index in Japanese type 2 diabetic patients with abdominal obesity | Nagao H, Kashine S, Nishizawa H, Okada T, Kimura T, Hirata A, Fukuda S, Kozawa J, Maeda N, Kitamura T, Yasuda T, Okita K, Hibuse T, Tsugawa M, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I | Cardiovasc Diabetol | Vol. 12 No. 1 | 2013年 |
| Predominance of β -Cell Neogenesis Rather Than Replication in Humans With an Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes | Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, Fujita Y, Yoshikawa A, Kozawa J, Okita K, Takiuchi D, Eguchi H, Nagano H, Imagawa A, Shimomura I | J Clin Endocrinol Metab. | Vol. 98 No. 5 | 2013年 |
| Early postprandial glucagon surge affects postprandial glucose levels in obese and non-obese patients with type 2 diabetes | Kozawa J, Okita K, Iwahashi H, Yamagata K, Imagawa A, Shimomura I | Endocr J | Vol. 60 No. 6 | 2013年 |
| 劇症1型糖尿病全国調査 | 今川彰久, 花房俊昭 | 日内会誌 | 102巻 7号 | 2013年 |
| 劇症1型糖尿病を知る | 今川彰久 | さかえ | 53巻 6号 | 2013年 |
| Glycaemic instability correlates with a hyperglucagonaemic response in patients with type 1 diabetes without residual beta-cell function. | Bessho M, Murase-Mishiba Y, Tsutsumi C, Haseda F, Imagawa A, Terasaki J, Hanafusa T. | Diabetes Res Clin Pract. | 02(2):e38-40 | 2013 Nov |
| CD4 ⁺ CD45RA ⁻ FoxP3high activated regulatory T cells are functionally impaired and related to residual insulin-secreting capacity in patients with type 1 diabetes. | Haseda F, Imagawa A, Murase-Mishiba Y, Terasaki J, Hanafusa T | Clin Exp Immunol. | 173(2):207-16 | 2013 Aug |

研究発表及び特許取得報告について

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1報) | 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 和眞, 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 |
| 劇症1型糖尿病患者における血清アディポネクチン濃度の検討 | 岩本 龍哉, 今川 彰久, 岩橋 博見, 前田 法一, 船橋 徹, 下村 伊一郎, 小林 哲郎, 花房 俊昭 | 第56回糖尿病学会 年次学術集会 | 熊本 | 平成25年5月 |
| 1型糖尿病における内因性インスリン分泌能 長期経過と発症早期患者膵の免疫組織学的変化との関連 | 別所 恵, 三柴 裕子, 堤 千春, 長谷田 文孝, 寺前 純吾, 今川 彰久, 花房 俊昭 | 第56回糖尿病学会 年次学術集会 | 熊本 | 平成25年5月 |
| 1型糖尿病患者末梢血のCD4陽性Tリンパ球におけるPD-1の発現 | 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 | 第56回糖尿病学会 年次学術集会 | 熊本 | 平成25年5月 |
| 日本人1型糖尿病におけるPD-1遺伝子多型の検討(第2報) | 堤 千春, 今川 彰久, 廣峰 義久, 能宗 伸輔, 川畑 由美子, 三井 しのぶ, 長谷田 文孝, 寺前 純吾, 池上 博司, 花房 俊昭 | 第56回糖尿病学会 年次学術集会 | 熊本 | 平成25年5月 |

研究発表及び特許取得報告について

| | | | | |
|---|--|-----------------|----|---------|
| DIHSに伴い発症する劇症1型糖尿病はHLA Class I B62と関連する DIHSに伴う劇症1型糖尿病の実態調査 | 大沼 裕, 牧野 英一, 今川 彰久, 藤山 幹子, 大橋 順, 狩野 葉子, 塩原 哲夫, 橋本 公二, 大澤 春彦, 小林 哲郎, 花房 俊昭, 日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会 | 第56回糖尿病学会年次学術集会 | 熊本 | 平成25年5月 |
| 劇症1型糖尿病患者膵島領域に発現する蛋白の同定(第二報) ISG15の機能解析 | 芳川 篤志, 今川 彰久, 中田 信輔, 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 | 第56回糖尿病学会年次学術集会 | 熊本 | 平成25年5月 |
| 劇症1型糖尿病におけるCD4+CD45RA Foxp3high activated制御性T細胞の量的・質的検討 | 長谷田 文孝, 今川 彰久, 堤 千春, 佐野 寛行, 三柴 裕子, 西 峰樹, 寺前 純吾, 花房 俊昭 | 第56回糖尿病学会年次学術集会 | 熊本 | 平成25年5月 |
| 劇症1型糖尿病 | 花房 俊昭 | 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 |
|------|-----|-----|----|-----|
| | | | | |

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。