

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591327

研究課題名(和文) 1型糖尿病の組織特異的発症機序に関わる遺伝基盤の解明と発症予防・治療への応用

研究課題名(英文) Analysis of genetic basis for islet-specific autoimmunity and the application to prevention and treatment of type 1 diabetes

研究代表者

能宗 伸輔 (NOSO, Shinsuke)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：90460849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：1型糖尿病は、膵臓でのインスリン分泌細胞(β細胞)に対して組織特異的自己免疫反応が生じ発症する。β細胞のみが破壊されるメカニズムを解明し治療に応用する目的で、1型糖尿病の候補遺伝子群と複数の臓器特異的自己免疫疾患(β細胞：1型糖尿病、甲状腺：バセドウ病・橋本病、毛包：円形脱毛症)との関連解析を行ない、膵臓に対する組織特異的自己免疫反応に関連を示す遺伝因子を解明した。ヒトにおいて関連が示されたMafa遺伝子をノックアウトした1型糖尿病モデルマウスを作出したところ、1型糖尿病発症が著明に抑制され、Mafa遺伝子は1型糖尿病の発症機序に関わる重要な遺伝子であることがin vivoにて確認された。

研究成果の概要(英文)：Type 1 diabetes is a tissue-specific autoimmune disease against insulin-producing beta cells in pancreatic islets. To clarify the mechanisms of beta cell-specific destruction and the application of treatment for type 1 diabetes, we identified genetic factors, including Mafa gene, for islet-specific autoimmune response by association studies of candidate genes for type 1 diabetes with multiple organ-specific autoimmune diseases (type 1 diabetes, Graves' disease, Hashimoto thyroiditis and alopecia areata). Then, we established the Mafa knockout NOD mouse by speed congenic protocol. The cumulative incidence of type 1 diabetes in Mafa knockout NOD mouse was significantly protected in homozygotes of knockout allele in comparison with heterozygotes and wild type, suggesting the critical role of Mafa gene on the development of type 1 diabetes in vivo.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：エネルギー・糖質代謝異常

## 1. 研究開始当初の背景

本邦の疫学研究によると強化インスリン療法の普及にも関わらず、1型糖尿病の死亡率は依然として一般人口に比し高い。死亡率改善のためには、早期の治療介入が不可欠であるが、インスリン治療以外の有効な治療法は今日まで確立していない。膵ランゲルハンス島に対して臓器特異的に自己免疫反応が生じる1型糖尿病の発症を安全かつ効果的に予防・阻止するためには、発症機序における臓器特異性を規定する要因を解明し、膵島自己免疫に対する選択的介入方法の確立が不可欠である。これまで1型糖尿病の遺伝解析によって同定された疾患感受性遺伝子には、*CTLA4* (Ikegami H et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:1087-92, 2006)、*PTPN22* (Ikegami H et al. *Am J Med Genet A.* 140:586-93, 2006)、*SUMO4* (Nosso S et al. *Diabetes* 54:3582-6, 2005、Nosso S et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:3138-43, 2006) など1型糖尿病のみならずその他複数の自己免疫疾患にも疾患感受性を有するものが数多く報告されている。これらは、免疫細胞の活性化シグナルを抑制することにより、非特異的に免疫応答を制御する遺伝子であり、広く自己免疫疾患全般に関わる機能を有している。しかしこれらの疾患非特異的な遺伝子の機能を1型糖尿病の治療に応用する場合、1型糖尿病の標的臓器である膵ランゲルハンス島(膵島)に対する自己免疫反応のみならず免疫機能全般が抑制され予期せぬ副反応が生じる可能性を否定できない。対して膵島特異的な自己免疫反応の発症機序に関わる疾患感受性遺伝子としては1997年にインスリン遺伝子が報告(*Nat Genet.* 15:293-7, 1997)されて以来、新たな遺伝子に関する報告に乏しい(*Diabetes* 59:759-774, 2010)。その後ヒト(*Nature* 435:224-8, 2005)およびマウス(*Babayana N et al. Nature* 435:220-3, 2005)において1型糖尿病発症の契機となる自己抗原がインスリンそのものであることが判明した。また多腺性自己免疫症候群の原因遺伝子として同定された Aire 遺伝子のノックアウトマウスを用いた報告では、自己抗原に対する免疫寛容誘導の場である胸腺において、インスリンを含む多種の自己抗原の発現量が低下し、その結果各臓器に対する自己抗体が生じることが示され(*Science* 298:1395-401, 2002) 臓器特異的自己免疫疾患の病態に胸腺における自己抗原発現が重要であることが証明された。こうした背景から本研究では、1型糖尿病患者において膵島特異的に炎症細胞浸潤が生じる機序を、胸腺におけるインスリン発現調節因子を同定することにより解明し、さらに遺伝学的にリスクを有する患者に早期から安全かつ効果的に介入可能な治療法の確立を目的

としている。

## 2. 研究の目的

本研究は、1型糖尿病発症における組織特異性を規定する因子を同定し、その発症への関与を分子レベルで解明、さらに治療法確立へと展開することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) ヒトにおける組織特異的自己免疫反応を規定する遺伝素因の同定

<対象>

近畿大学医学部附属病院に通院中の自己免疫性甲状腺疾患患者 866 例(バセドウ病 546 例、橋本病 320 例)、健常対照者 221 例、近畿大学医学部附属病院皮膚科に通院中の円形脱毛症患者 110 例から、詳細な問診と血清学的データおよび DNA サンプルを収集した。さらに国内 3 施設(長崎大学、埼玉医科大学、埼玉社会保険病院)から 1 型糖尿病患者 532 例、健常対照者 346 例、および米国コロラド大学 George Eisenbarth 教授から 1 型糖尿病患者 228 例、健常対照者 223 例の DNA サンプルを収集し、多施設共同研究をおこなった。

<遺伝子型の決定>

*HLA-DRB1* および *HLA-DQB1* については、PCR-RFLP 法、PCR-SSO and/or SBT 法により決定した。*CTLA4* 遺伝子 rs3087243 多型、*MafA* 遺伝子 Gly346Cys 多型(rs62521874)のタイピングについては、PCR-RFLP 法を用いた。

### (2) 動物モデルを用いた組織特異性を規定する遺伝子の機能解析

<対象>

*Mafa* ノックアウト ICR マウスは、筑波大学高橋智先生より御供与頂いた。NOD/Shi マウスは、大阪大学医学部動物実験施設にて維持交配されていたものを用いた。全ての実験は Specific pathogen free の環境下において行なわれた。

<*Mafa* ノックアウト NOD マウスの確立>

スピードコンジェニック法を用いて、*Mafa* ノックアウト ICR マウスを NOD マウスに戻し交配をおこなった。既報の通り背景遺伝子をタイピングし(*Nosso S et al. Diabetologia* 47:221-224, 2004) NOD 型への置換率が高いマウスを次世代へ選択交配をおこなった。

<累積糖尿病発症率の解析>

ノックアウトアレルについてホモ接合体、ヘテロ接合体、野生型の雌性マウスおよび雄性マウスの累積糖尿病発症率を確認する目的で、週に一度尿糖をテストテープにて 300 日齢まで確認した。統計解析は Logrank test をおこなった。

## 4. 研究成果

### (1) ヒトにおける組織特異的自己免疫反応を規定する遺伝素因の同定

### 膵島自己免疫を合併する他の自己免疫疾患患者についての臨床的・遺伝的検討

バセドウ病や橋本病といった自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) には、膵島関連自己抗体である GAD 抗体の陽性者が高率に存在し (5.8% vs 2.1%,  $P < 0.01$ )。GAD 抗体陽性者には糖尿病合併率が有意に高率であること (40.0% vs 10.1%,  $P < 0.0001$ ) を多数例で検討し報告した<sup>13</sup>。また GAD 陽性者の抗体価を症例数で二分位に群分けした層別解析では、GAD 高抗体価群における糖尿病合併率は、低抗体価群に比し有意に高率であった (64% vs 16%,  $P = 0.001$ 、図 1)。遺伝子解析においては、GAD 抗体陽性 AITD 患者では、1 型糖尿病に対する疾患感受性 HLA ハプロタイプである *DRB1\*04:05-DQB1\*04:01* が健常対照者に比し高率であること (59.5% vs 29.1%,  $P_c = 0.01$ )、GAD 抗体陰性の AITD 患者では健常対照者に比し、*DRB1\*01:01-DQB1\*05:01* が低率で (5.1% vs 16.1%,  $P_c = 0.01$ )、*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01* が高率であること (27.8% vs 13.9%,  $P_c = 0.0098$ ) を示し、AITD 患者のなかでも膵島に対する組織特異的自己免疫反応を有するか否かで、遺伝的に異なる特性を有することを示した<sup>13</sup>。CTLA 4 遺伝子多型については、GAD 抗体陽性者と陰性者で有意な差は認めず、AITD に疾患感受性を示す結果が示され、膵島に対する組織特異的自己免疫反応の有無に関わらず AITD の疾患感受性に関与している可能性が示された<sup>13</sup>。

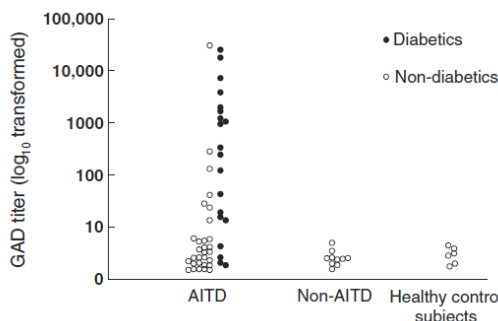


図 1 GAD 抗体陽性 AITD 患者、非自己免疫性甲状腺疾患患者 (Non-AITD)、健常対照者における GAD 抗体価と糖尿病合併者 (文献 13)

### 毛包に対する組織特異的自己免疫疾患である円形脱毛症に合併する膵島自己免疫と甲状腺自己免疫の検討

円形脱毛症は、最も頻度の高い自己免疫疾患の 1 つであるが、本邦における臨床的・遺伝的特徴は必ずしも明らかではなかった。我々は円形脱毛症患者 110 例を収集し、詳細な問診を聴取すると共に血清学的に膵島自己免疫と甲状腺自己免疫の合併を検討し報告した<sup>19</sup>。その結果、円形脱毛症患者に合併する自己免疫疾患としては、AITD が最も多く 7.3% であったが (バセドウ病 5.5%、橋本病 1.8%)、1 型糖尿病を合併する症例は 1 例も認めなかった (0%)。血清学的解析では、円形脱毛

症患者における膵島自己免疫反応の合併率は、健常対照者と同等であること (GAD 抗体: 3.6% vs 2.1%, NS, IA-2 抗体: 1.8% vs 1.3%, NS, インスリン自己抗体: 0.9% vs 1.3%, NS) を示した。対して、甲状腺自己免疫は高率に合併することを示した (TSH 受容体抗体: 42.7% vs 1.2%,  $P = 1.6 \times 10^{-46}$ , TPO 抗体: 29.1% vs 11.6%,  $P = 1.7 \times 10^{-6}$ )。遺伝子解析では、1 型糖尿病に対する疾患感受性 HLA ハプロタイプである *DRB1\*04:05-DQB1\*04:01* が、円形脱毛症患者では 1 型糖尿病患者に比し、有意に低頻度であり (10.5% vs 29.5%,  $P < 0.0001$ 、図 2)。1 型糖尿病の疾患抵抗性ハプロタイプである *DRB1\*15:01-DQB1\*06:02* は、1 型糖尿病に比し、有意に高頻度であった (9.5% vs 0.4%,  $P < 0.0001$ 、図 2)。この結果は、HLA クラス II ハプロタイプが、円形脱毛症患者において膵島に対する組織特異的自己免疫の合併頻度が少ないことに関与している可能性を示唆している<sup>19</sup>。

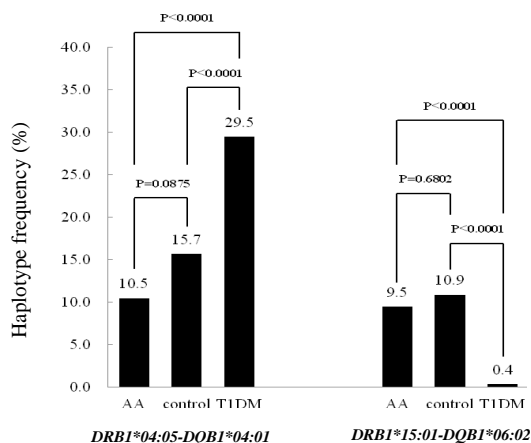


図 2 円形脱毛症患者 (AA)、健常対照者 (control)、1 型糖尿病患者 (T1DM) における HLA クラス II ハプロタイプ頻度 (文献 19)

### ヒト 1 型糖尿病における組織特異性を規定する遺伝素因の同定

我々が 2010 年にヒト 1 型糖尿病の組織特異的自己免疫反応に関わる新規疾患感受性遺伝子として報告した *MafA* 遺伝子 (*Noso S et al. Diabetes* 59:2579-2587, 2010) について、国内 3 施設 (長崎大学、埼玉医科大学、埼玉社会保険病院) と多施設共同研究をおこない報告した<sup>2</sup>。3 施設における独立した再解析においても *MafA* 遺伝子多型はマイナーアレル頻度に有意差を認め (オッズ比 0.56,  $P = 0.02$ )、第一報とのメタ解析ではサマリーオッズ比 0.49,  $P = 0.0013$ ) と有意な関連を認めた。さらにこの関連は、1 型糖尿病の組織特異的自己免疫反応との関連が示されているインスリン遺伝子多型と相互作用を示し、インスリン遺伝子多型のリスクアレルを有する場合に、関連が強まることが示された (オッズ比 0.47,  $P = 0.00097$ )。欧米白人における解析では有意差を認めず (オッズ比 1.14, NS)、*MafA* 遺伝子は、一般人口のほと

んどがインスリン遺伝子多型のリスクアレルを有する日本人において、インスリン遺伝子多型と相互作用を示して1型糖尿病の発症に関わる疾患感受性遺伝子であることが示された<sup>2</sup>。第一報では、すでにAITD患者とMafA 遺伝子多型が関連を示さないことを報告していたが、さらに円形脱毛症患者においても検討し、有意差を認めなかったことから、甲状腺自己免疫や毛包自己免疫とは関連せず、膵島に対する組織特異的自己免疫反応に関わる遺伝素因である可能性が示された<sup>2</sup>。また、1型糖尿病の病型を、急性発症典型例、緩徐進行、劇症の3病型にわけて層別解析をおこなったところ、急性発症典型例においてのみ関連を認めた(オッズ比0.53, P<0.03)。このことは、MafA 遺伝子が典型的な自己免疫性1型糖尿病の発症に関わる疾患感受性遺伝子であることを示唆している。

(2) Mafa ノックアウト NOD マウスの確立  
NOD マウスへの戻し交配におけるN5世代において背景遺伝子がNOD型への置換率100%を確認し、N6世代におけるヘテロ接合体の兄妹交配をおこなった。その結果得られた、雌性マウスのホモ接合体、ヘテロ接合体、野生型について自然発症累積糖尿病発症率について検討したところ、野生型に比しヘテロ接合体において有意に発症が抑制されていた(95.6% vs 60.0%, P<0.0001)。またホモ接合体はヘテロ接合体に比し、有意に発症が抑制されていた(60.0% vs 5.6%, P=0.0004、図3)。雄性マウスにおいても同様の傾向が得られた、雄性NODマウス(野生型)の発症率が低いため有意差には至らなかった。

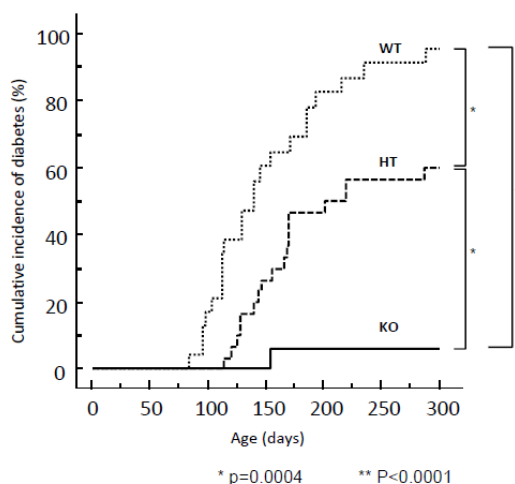


図3 Mafa ノックアウト NOD マウス(雌性マウス)の野生型(WT)、ヘテロ接合体(HT)、ホモ接合体(KO)における累積糖尿病発症率

このことは、Mafa 遺伝子の欠損により1型糖尿病モデルマウスの糖尿病発症率が修飾されることを意味し、Mafa 遺伝子が1型糖尿病発症に関与していることを in vivo で示す結果と言える。

上記の結果は、2013年に開催された49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meetingにおいて口演発表した。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 51件)

1. Wang X, Sugimoto K, Fujisawa T, Shindo N, Minato S, Kamada Y, Hamano M, Ohishi M, Ikegami H, Rakugi H: Novel effect of ezetimibe to inhibit the development of non-alcoholic fatty liver disease in Fatty Liver Shionogi mouse. *Hepatol Res* [査読有り] 44:102-13, 2014
2. Noso S, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Kawasaki E, Awata T, Maruyama T, Sunanda B, Oiso N, Kawada A, Suzuki T, Eisenbarth GS, Ikegami H: Association study of MAFA and MAFB, genes related to organ-specific autoimmunity, with susceptibility to type 1 diabetes in Japanese and Caucasian populations. *J Genet Syndr Gene Ther* [査読有り] 4: 204, 2013
3. Babaya N, Ueda H, Noso S, Hiromine Y, Nojima K, Itoi-Babaya M, Kobayashi M, Fujisawa T, Ikegami H: Dose effect and mode of inheritance of diabetogenic gene on mouse chromosome 11. *J Diabetes Res* [査読有り] 2013 (2013), Article ID 608923, 6 pages
4. Nojima K, Sugimoto K, Ueda H, Babaya N, Ikegami H, Rakugi H: Analysis of hepatic gene expression profile in a spontaneous mouse model of type 2 diabetes under a high sucrose diet. *Endocrine J* [査読有り] 60:261-74, 2013
5. Awata T, Yamashita H, Kurihara S, Morita-Ohkubo T, Miyashita Y, Katayama S, Kawasaki E, Tanaka S, Ikegami H, Maruyama T, Shimada A, Takahashi K, Kawabata Y, Kobayashi T, Nishida N, Mawatari Y; on behalf of the Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics: A low-frequency GLIS3 variant associated with resistance to Japanese type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* [査読有り] 437:521-5, 2013
6. 朴忠勇、能宗伸輔、川畑由美子、山内孝哲、馬場谷成、原田剛史、廣峰義久、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、大磯直毅、川田暁、池上博司  
「円形脱毛症に併存する甲状腺および膵島自己免疫に関する臨床的・遺伝的研究」近畿大学医学雑誌 [査読有り] 38 (3,4):107-114, 2013
7. Ikegami H (42番目他名65名): Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet* [査読有り] 44:67-73,2012

8. Hiromine Y, Kawabata Y, Yamauchi T, Noso S, Babaya N, Harada T, Ito H, Ikegami H: Prolonged hyperinsulinemia after subcutaneous injection of 2400 U regular insulin in a suicide attempt: Time course of serum insulin with frequent measurements. *J Diabetes Invest* [査読有り] 3:468-470, 2012
  9. Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, Makino H, Kobayashi T, Hanafusa T, on behalf of the Japan Diabetes Society Committee on Type 1 diabetes Mellitus Research: Class HLA genotype in fluminant type 1 diabetes: A nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Diabetes Invest* [査読有り] 3:62-69, 2012
  10. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Osawa H, Kawasaki E, Kawabata Y, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Takahashi K, Nagata M, Makino H, Maruyama T: Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fluminant ype 1 diabetes mellitus (2012) *J Diabetes Invest* [査読有り] 3:536-539, 2012
  11. Ikegami H, (45番目他64名): Association of Genetic Variation in FTO with Risk of Obesity and Type 2 Diabetes with Date from 96,551 East and South Asians *Diabetologia* [査読有り] 55: 981-995, 2012
  12. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Osawa H, Kawasaki E, Kawabata Y, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Takahashi K, Nagata M, Makino H, Maruyama T: Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fluminant ype 1 diabetes mellitus (2012) *Diabetol Int* [査読有り] 3:179-183, 2012
  13. Ikegami H, Noso S, Babaya N, Kawabata Y: Genetics and Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Prospects for Prevention and Intervention. *J Diabetes Invest* [査読有り] 2 : 415-420, 2011
  14. Moriguchi M, Noso S, Kawabata Y, Yamauchi T, Harada T, Komaki K, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Yamagata S, Murata K, Higashimoto T, Park CY, Yamamoto A, Ohno Y, Ikegami H: Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Autoimmune Thyroid Disease with Anti-islet Autoimmunity. *Metabolism* [査読有り] 60: 761-6, 2011
  15. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, Isono M, Ohnaka K, Fujisawa T, Nakashima E, Ikegami H, Nakamura J, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Takayanagi R, Kato N: Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals. *Diabetologia* [査読有り] 54: 1350-1359, 2011
  16. Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, Kawabata Y, Ikegami H: Efficacy and safety of low-dose metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int* [査読有り] 11:55-62, 2011
  17. Hayasaka N, Aoki K, Kinoshita S, Yamaguchi S, Wakelield JK, Tsuji-Kawahara S, Horikawa K, Ikegami H, Wakana S, Murakami T, Ramabhadran R, Miyazawa M, Shibata S: Attenuated food anticipatory actibity and abnormal circadian locomotor rhythms in Rgs16 knockdown mice. *Pros ONE* [査読有り] 6: e17655, 2011
  18. Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Kobayashi T, Shimada A, Nakanishi K, Makino H, Maruyama T, Hanafusa T; the Research Committee on Type 1 Diabetes of the Japan Diabetes Society: Type 1 Diabetes and Interferon Therapy: A nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* [査読有り] 34 : 2084-2089, 2011
  19. Yamashita H, Awata T, Kawasaki E, Ikegami H, Tanaka S, Maruyama T, Shimada A, Nakanishi K, Takahashi K, Kobayashi T, Kawabata Y, Miyashita Y, Kurihara S, Morita-Ohkubo T, Katayama S; on behalf of The Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics: Analysis of the HLA and non-HLA susceptibility loci in Japanese type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [査読有り] 27:844-848, 2011
- その他、邦文原著7編、邦文総説25編
- 〔学会発表〕(計 115件)
1. 13th International Congress of the Immunology of Diabetes, Noso S, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Moriguchi M, Murata K, Choongyong Park, Taketomo Y, Ikegami H.: A search for susceptibility genes contributing to islet-specific autoimmunity in type 1 diabetes by association studies with multiple autoimmune diseases. 2013.12.7-11. Lorne, Australia
  2. 13th International Congress of the Immunology of Diabetes, Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, Hiromine Y, Noso S, Kawabata Y, Mitsui S, Terasaki J, Ikegami H, Imagawa A, Hanafusa T: Low expression level of Peripheral CD4+PD-1+T-cells in Japanese Patients with Type 1A Diabetes. 2013.12.7-11. Lorne, Australia



3. 49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Kawabata Y, Ikegami H: Mafa knockout NOD mice are protected from type 1 diabetes despite accelerated infiltration of lymphocytes into islets. 2013.9.25. Barcelona, Spain
4. 73rd Scientific Session of American Diabetes Association, Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, Hiromine Y, Noso S, Kawabata Y, Mitsui S, Terasaki J, Ikegami H, Imagawa A, Hanafusa T: Low Expression of PD-1 in Peripheral CD4+ T-cells in Japanese Patients with Type 1A Diabetes. 2013.6.21-25. Chicago, USA
5. 26th Spring Congress of Korean Diabetes Association, 1st Korea-Japan Diabetes Forum, Ikegami H: Symposium 8 "Islet biology" Genetics and pathogenesis of beta-cell destruction in type 1 diabetes. 2013.5.10. Jeju, Korea
6. 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, Noso S, Ikegami H: Basic Science 13, MDIA Symposium "Genetics" A search for susceptibility genes contributing to islet-specific autoimmunity in type 1 diabetes. 2012.11.27, Kyoto, Japan
7. 48th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Ueda H, Ikegami H: Susceptibility genes for type 2 diabetes and related phenotypes cluster on mouse chromosome 14. 2012.10.3, Berlin, Germany
8. ISPAD Science School for Physicians 2012 in Kyoto, Ikegami H: Plenary Lecture Genetics of type 1 diabetes: HLA and non-HLA genes. 2012.9.3 Kyoto, Japan
9. 12th International Congress of the Immunology of Diabetes, Noso S, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Kawasaki E, Awata T, Maruyama T, Babu S, Eisenbarth GS, Ikegami H: Association of a functional polymorphism *MAFA* Gly346Cys with susceptibility to type 1 diabetes. 2012.6.18, Victoria, Canada
10. 12th International Congress of the Immunology of Diabetes, Tsutsumi C, Hiromine Y, Imagawa A, Mitsui S, Noso S, Kawabata Y, Terasaki J, Ikegami H, Hanafusa T: Association of PDCD-1 (programmed cell death-1) polymorphisms in Japanese Patients with Fulminant and Type 1A diabetes. 2012.6.18, Victoria, Canada
11. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Kobayashi M, Ueda H, Ikegami H: Susceptibility to insulin resistance,

adiposity and obesity is mapped to proximal region of mouse chromosome 14. 2011.10.21 Tokyo, Japan

12. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, Ikegami H: Main Symposium 5 / Type 1 diabetes in East Asia 「Genetics of Type 1 diabetes in East Asia」 2011.10.21 Tokyo, Japan
13. The 3rd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, Makino H, Kobayashi T, Hanafusa T: Heterogeneity of class II HLA genotypes in patients with fulminant type 1 diabetes in Japan. 2011.7.22-7.24 Beijing, China

#### その他国内学会発表 102 件

〔図書〕(計 1 件)

1. 能宗伸輔, 池上博司  
糖尿病学 2011 「胸腺における新たなインスリン発現調節因子としての MafA の役割と 1 型糖尿病発症への関与」  
診断と治療社 81-88, 2011

〔その他〕

ホームページ等

<http://emdm.med.kindai.ac.jp/index.php>

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

能宗 伸輔 (NOSO, Shinsuke)  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号：90460849

### (2) 研究分担者

池上 博司 (IKEGAMI, Hiroshi)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号：20221062

川畑 由美子 (KAWABATA, Yumiko)  
近畿大学・医学部・准教授  
研究者番号：80423185

馬場谷 成 (BABAYA, Naru)  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号：10449837

### (3) 連携研究者 なし