

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293228

研究課題名(和文)ゲノムコピー数低下領域に特化した日本人若年糖尿病の発症機構の解明

研究課題名(英文)Identification of the molecular cause of MODY in Japanese by deep sequencing of the regions of the MODY-specific deletion type of Copy Number Variant

研究代表者

堀川 幸男(Horikawa, Yukio)

岐阜大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10323370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：アレイ解析にてゲノム重複のない領域にMODY患者特異的に認められる欠失型CNV領域を同定した。次にその領域内のハプロ不全型遺伝子を候補遺伝子として抽出し、候補遺伝子変異を全エクソンシーケンスにて網羅した。その結果、日本人メジャーMODY遺伝子の存在は否定的で、多数の家系特異的MODY遺伝子変異の存在が考えられた。最終的に単一の大家系解析では1個の核内転写因子を有力な新規MODY候補遺伝子として獲得した。一方、小家系解析では、別の新規MODY候補遺伝子を2個特定しており、現在上記MODY候補遺伝子の変異タンパクのインスリン分泌不全惹起機構との関連について検討を進めている。

研究成果の概要(英文)：We identified the MODY-specific deletion type of CNV in the region without segmental duplication. We next extracted haploinsufficiency genes in the region as MODY candidates and we obtained all candidate variants by sequencing all exons. As a result, it is unlikely that there is a major MODY gene in Japanese, and it is likely that there is a large number of family-specific MODY genes (known as locus heterogeneity). We finally found only one nuclear transcription factor as a convincing new MODY candidate gene by single big family analysis. On the other hand, by small family analysis, we identified two different new MODY candidate genes and push forward the examination of a correlation of the coding protein of the candidate MODY genes with the impaired insulin secretion in the disease.

研究分野：糖尿病遺伝素因の同定 インスリン分泌不全発症機序の解明

 キーワード：若年糖尿病 MODY 原因遺伝子 インスリン分泌不全 エクソーム 連鎖解析 ゲノムコピー数異常 CN

V

1. 研究開始当初の背景

メンデル遺伝の若年糖尿病 MODY (maturity-onset diabetes of the young) は、「やせ型インスリン分泌不全」を特徴とするので、日本人 2 型糖尿病のモデル疾患である。連鎖解析と候補遺伝子解析により、申請者らは、世界に先駆けて MODY 遺伝子 (MODY2,3,5) を同定してきた。本成果により、グルコキナーゼ異常 (MODY2) では、膵細胞の血糖センサー異常がインスリン分泌不全を生じることや、HNF 転写因子異常 (MODY3,5) はインスリン合成・分泌プログラムを障害することを明らかにできた。さらに、MODY3,5 は膵島の発生・分化にも重要な役割を果たしていることも明らかになった。現在までに主たる 6 種類の原因遺伝子が同定されているが、MODY6 から既に 14 年になるも日本人メジャー MODY 遺伝子の説明は進んでいない。その理由として、欧米の残りの 20% では、解析に適した大家系が枯渇状態にあることに加え、肥満インスリン抵抗性という欧米人の基本体質の重なりが解析を困難にしている。一方、75% の未知 MODY を有する日本では、核家族・少子化により大家系の獲得は望めず、従来型の連鎖解析による原因遺伝子同定は困難である。そこで我々は、MS (マイクロサテライト) より感度の高い SNPs を用いて多数の小人数家系を連鎖解析に供することにより、全ゲノムレベルで連鎖確実と言われる LOD 値 3.7 以上の候補領域の獲得を試みた。しかし、家系数が依然足りないため検出力が低く、確定的な LOD 値には届かず、またその候補領域も広く、原因遺伝子同定までには至っていなかった。

(本研究の着想に至った経緯)

従来 MS や SNPs 多型にもとづいた連鎖解析はゲノムコピー数異常 (CNV: Copy Number Variant) 領域には無力であり、全ゲノムレベルでの MODY 特異的な CNV 領域の探索は今まで報告がなかった。我々は、準備実験として 10 名の未知 MODY 発端者サンプルを CGH アレイ (400 K) に供して、全部で 118 種類の CNV 領域を獲得した。疾患に関連が強い欠失型は 60 領域であり、そのうち 5 領域は報告のない新規欠失型 CNV であった。糖尿病と CNV の関連については、日本人若年発症の 2 型糖尿病で 4 番染色体の高頻度欠失型 CNV の報告もあり興味深い。そこで、欠失型 CNV 領域には、MODY 遺伝子が存在する可能性が高いと考え、本領域に存在する遺伝子群から原因遺伝子を効率よく同定する本研究を考案した。

(申請者らの MODY 解析の特色)

申請者らは、15 歳以下で発症した日本人の非肥満例は、家族歴を考慮しなくても大半が MODY であることを既に明らかにしており、日本人最大規模の約 400 家系のサンプルを集積する原動力となっていた。欧米では肥満が多く非 MODY の除外が困難である上に、医療費の関係で日本のような臨床表現型に基

づいた詳細な亜分類が困難である。そこで新規 MODY 遺伝子同定からインスリン分泌不全病態解明に焦点を絞った本研究は、日本において最も効果的であると考えた。

2. 研究の目的

申請者らは、2 型糖尿病のインスリン分泌不全を解明するために、単因子モデルである若年糖尿病 MODY の成因解明を行ってきた。昨今、ゲノム解析技術の進歩により、既知の MODY1,2,3,5 遺伝子でゲノムコピー数異常が報告された。そこで本研究では、MODY 特異的 CNV 領域を抽出した後、全エクソシーケンスによりその領域に存在する真の MODY 遺伝子変異を効率よく同定する。そして変異タンパクの機能解析により糖尿病のインスリン分泌不全の発症機序に関する新たな理解を得るとともに、新規 MODY の臨床像を確立することを目指した。

(新規 MODY 原因遺伝子の同定)

本申請研究では、先ず CGH アレイ解析にてゲノム重複のない領域に MODY 患者特異的に認められる欠失型 CNV 領域を同定する。常染色体優性遺伝疾患の原因遺伝子はハプロ不全型遺伝子が多いので、次にその領域内のハプロ不全型遺伝子を候補遺伝子として抽出し、候補遺伝子変異を全エクソシーケンスにて網羅する。そして複数家系でコピー数異常や遺伝子変異が認められている遺伝子から他の家系で検証して、新規 MODY 遺伝子を特定する。同時に複数個の遺伝子が領域内にある場合には、遺伝子相互作用についても解析を加える。

(新規 MODY 原因遺伝子の機能解析によるインスリン分泌不全機構の解明)

膵細胞での新規 MODY タンパクのインスリン分泌機序における役割を培養細胞・個体レベルで明らかにするとともに、標的臓器での糖脂質代謝への寄与も検討する。さらに IPA などを用いたネットワーク解析を加えて、新規 MODY 変異タンパクのインスリン分泌不全惹起機構を解明するとともに、詳細な臨床表現型を用いた病態解析により日本人の新規 MODY の臨床像を確立する。

(本研究の意義)

個々の MODY 家系にとっては、遺伝子変異を同定し、その変異と表現型の関連を見いだす事は、早期診断や遺伝カウンセリングを可能にするとともに、オーダーメイド医療を可能にする。インスリン分泌不全が日本人コモン 2 型糖尿病病態の本質であることも疑いなく、新規 MODY 遺伝子同定からインスリン分泌不全病態解明までの本研究知見は、その病態解明や治療法の開発に展開し貢献する事は疑いない。さらに、全ゲノムでの欠失型 CNV 領域の同定と全エクソシーケンスとの効率的な併用によって従来の連鎖解析の壁を突破する本研究は、今後レアな常染色体優性遺伝疾患の原因遺伝子同定のための戦略モデルになることも疑いない。

3. 研究の方法

(1). 候補 CNV 領域の同定と領域内候補遺伝子の同定 (H25-26)

①. 統計学的検出率を考慮して、最低 25 名の MODY 患者の CGH アレイ (SurePrintG3, Agilent) を施行する。比較検定する DGV 等のデータベースのアジア人対照数が少ないため、同時に最低 25 名の家系内正常耐糖能者の CGH を施行し in-house の対照 CNVDB を確立する (合計 100 染色体)。そして MODY 候補欠失型 CNV 領域を獲得する。ただし CNV 領域高頻度領域ではゲノム重複が多いので、そうではない領域に位置する遺伝子群が有力候補となる。

DECIPHER データベースを用いて、まず、欠失型 CNV 領域の明らかなハプロ不全型遺伝子を優先候補遺伝子とする。次に、対照者にも認められる非特異的 CNV 領域の非ハプロ不全型の遺伝子も対側アリルに変異がある場合は候補遺伝子とする。

(2). 候補遺伝子の全エクソンシーケンスと変異の差別化 (H25-26)

全エクソンシーケンスによって非常に多くの領域内遺伝子変異が認められると予想される。単一遺伝子疾患の異質性を鑑みても、ほとんどの家系は家系独特の遺伝子変異をもつことが想定される。

①. 上記 25 名の MODY 患者で全エクソンシーケンスを施行し、ハプロ不全型遺伝子のヘテロ型候補遺伝子変異を同定する。一方、非ハプロ不全型の遺伝子のホモ型遺伝子変異も抽出する。

全エクソンシーケンスは、DNA の断片化からライブラリーの調整後、エクソン配列の DNA 断片を SureSelect Human All Exon Kit (Agilent) で濃縮する。シーケンスは HiSeq2000 (Illumina) で行い、UCSC hg19 を標準ゲノム配列として BWA でマッピングした後、SAMTools および GATK により信頼性も評価し変異リストを獲得する。

複数の家系で遺伝子変異が認められている遺伝子から、他の家系サンプルで MLPA 法によるコピー数検索、並びに従来のサンガー法にて配列を検索して、罹患状態との整合性を検定する。

膵島や糖尿病関連組織のトランスクリプトーム解析にて構築した遺伝子カタログや BioGPS データベース等を参考して、獲得遺伝子の組織特異性や生物学的効果を in silico (SIFT, PolyPhen2 etc.) で検定することにより、最終的に新規 MODY 遺伝子特定する。

(3). 新規 MODY の病態解明と疾患概念の確立 (H26-27)

まず、膵細胞でのインスリン分泌における役割を分子レベルで明らかにするために、新規 MODY 遺伝子変異や siRNA をアデノウィルスを用いて培養細胞系 (MIN6m9) やモデル動

物で発現させ、網羅的な発現遺伝子の変化やインスリン分泌を解析する。また糖尿病標的臓器間での発現プロファイルを比較し、標的臓器での糖脂質代謝への寄与も検証する。さらにインスリン分泌能の異なる 2 型糖尿病患者における遺伝素因の寄与も検証する。本研究に使われるゲノムと患者の臨床情報 (BMI, FPG, 2h-glucose, HbA1c, HOMA- β , -IR, CPR, 合併症の有無、投薬内容 etc) は既に準備されている。また申請者らは、「MODY1-6 の病態調査と鑑別的診断基準の策定」(厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)) 課題 (平成 22-24 年度) を進めており、新規 MODY 遺伝子変異による表現型の特定と臨床像を確立するためにその知見を活用する。

4. 研究成果

アレイ CGH は Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray 2x400K を用いた。その結果、Gain 領域は、1 人平均で 36 領域 51.9 遺伝子、平均長は 202.8kb / 人 (106-274kb) であった。Loss 領域では、1 人平均で 21 領域 51.5 遺伝子、平均長は 405.7kb / 人 (293-579kb) であった。25 年度は Loss 領域に注目し、ヒトゲノム構造変異データベースである DGV、DECIPHER にて、その領域内のハプロ不全型遺伝子 5 個を MODY 候補遺伝子として抽出した。そのうち、まず常染色体劣性遺伝疾患の Bloom 症候群の原因遺伝子である BLM 遺伝子を検討した。Bloom 症候群は小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全のほか、若年での癌腫の合併が特徴であるが、高率に糖尿病を合併することも報告されている。MODY1~6 遺伝子に異常を認めない MODY-X 患者 111 人で解析したが、タックマンコピーナンバーアッセイでは、BLM 遺伝子エクソン 1 の CNV は検出されなかった。同時に、Bloom 症候群では高頻度な姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange; SCE) について、発端者と家族について解析したが、BLM エクソン 1 欠損と糖尿病発症および SCE 頻度の間の関連性は否定的と考えられた。

次に、25 年度全エクソンシーケンスで同定された 68 個の候補遺伝子変異と申請者らが 7000 個の膵島発現遺伝子群の in-situ 検討から獲得している 13 個の膵島高発現遺伝子、13 個の既知 MODY 遺伝子をネットワーク解析に供して 7 個の有望な MODY 候補遺伝子変異を獲得した。26 年度はそのうち日本人 576 人のコントロールで変異の認められなかった 2 個の MODY

候補遺伝子 (X1, X2) について、まず 30 人のデンマーク人 MODY 様患者で検証したが、家系内で集簇している変異は認められなかった。次に 2000 人のデンマーク人 (1000 人の 2 型糖尿病患者と 1000 人の健常者) で調べたところ、MODY-X1 には 5 つのミスセンス変異を含む 11 個の変異を認められたが、糖尿病発症や関連病態との関連は認められなかった。MODY-X2 に関しては、19 個のミスセンス変異

を含む 31 個のタンパク変異を認め、そのうちの 1 つの変異は糖尿病発症リスクと関連が、また別の変異は 細胞の機能と関連が認められ、変異の種類に応じて糖尿病発症や関連病態と関連する可能性が示唆された。頻度がきわめて低い変異の検証には同民族であれば大多数の健常者サンプルが必要になるが、頻度の違う異民族で検討することにより短時間で評価が可能であった。

さらに 26 年度は新規に取得した MODY 大家系から罹患、非罹患合わせて 18 名、他にそれぞれ 3 名、4 名および 5 名で構成される 3 家系の MODY 家系のエクソーム解析を追加施行した。検出されたエクソンの多型・変異から、非同義置換、スプライスサイトの塩基置換または挿入欠失を選択し、次いで HGVD (The Human Genetic Variation Database) における日本人 1,208 名の頻度情報からレアバリエーションを選択、家系内 co-segregation から原因候補となる変異を検索した。加えて、エクソームの結果から HapMap の SNP を抽出、連鎖解析を実施し、これまで解析してきた家系も含めた高 LOD スコアを示すゲノム領域の同質性・異質性を精査した。その結果、大家系で候補変異の数は 11 カ所に絞られた。そのうち第 9 番染色体には LOD スコア 2.7 を示す約 11Mb の領域を認めた。

27 年度は比較的家系情報の多い小家系の全エクソンシーケンスを次世代シーケンサーにて追加施行し、その後アミノ酸変異、家系内連鎖解析、変異アレルの頻度解析を統合した尤度比検定を用いる新規家系変異解析プログラム pVAAST に供して、真の MODY 遺伝子変異を効率よく同定することを目指した。従来のエクソーム変異フィルタリングはコントロールのもつレア変異を全部消してしまうことが大きな問題であった。即ち、もし罹患状態の設定が違っていればレスキュー不可能になるが、これに対して pVAAST は連鎖における不完全浸透率を考慮しており、罹患状態の設定変更にも強くレア変異も落としにくい解析法と考えられた。先ず既知 MODY (MODY5) 家系と若年発症 2 型糖尿病の大家系を本プログラムに供して、浸透度始めパラメーター設定と検出感度を検証して解析のための最適条件を設定した。そして pVAAST に他の家系の MODY 発端者や、日本人コントロールサンプルを 197 名供することにより、候補遺伝子変異の効率的差別化を図った。

その結果、日本人メジャー MODY 遺伝子の存在は否定的で、多数の家系特異的 MODY 遺伝子変異 (locus heterogeneity) の存在が考えられた。実際、単一の大家系解析ではある核内転写因子を有力な新規 MODY 候補遺伝子として獲得することができた。一方、小人数の家系解析では、複数家系で遺伝子変異が認められた遺伝子から、MLPA 法によるコピー数の検定並びに従来のサンガー法による配列の検定を加えて、別の新規 MODY 候補遺伝子

を 2 個特定することができた。

上記の MODY 候補遺伝子の絞込みと同様に予想外に時間を要したため、期間内に完結できなかったが、引き続き現在 MODY 候補遺伝子の変異タンパクのインスリン分泌不全惹起機構との関連について検討を進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

1. Saito J, Suzuki E, Tajima Y, Takami K, Horikawa Y, Takeda J.

Increased plasma serotonin metabolite 5-hydroxyindole acetic acid concentrations are associated with impaired systolic and late diastolic forward flows during cardiac cycle and elevated resistive index at popliteal artery and renal insufficiency in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Endocr J.* 63:69-76, 2016 doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0343 (査読有)

2. Noda Y, Kanematsu M, Goshima S, Tanaka K, Osada S, Tomita H, Hara A, Horikawa Y, Takeda J, Kajita K, Kondo H, Watanabe H, Kawada H, Kawai N, Takahashi Y, Bae KT. Findings in Pancreatic MR Imaging Associated with Pancreatic Fibrosis and HbA1c Values

J Magn Reson Imaging 43 : 680-87, 2016 doi: 10.1002/jmri.25019 (査読有)

3. Hashimoto K, Horikawa Y, Takeda J.

Complementary glucagonostatic and insulinotropic effects of DPP-4 inhibitors in the glucose-lowering action of Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetol Int (in press)* DOI 10.1007/s13340-015-0219-x (査読有)

4. Noda Y, Kanematsu M, Goshima S, Horikawa Y, Takeda J, Kondo H, Watanabe H, Kawada H, Kawai N, Takahashi Y, Bae KT.

Diffusion Kurtosis Imaging of the Pancreas for the Assessment of HbA1c levels *J Magn Reson Imaging* 43:159-65, 2016 doi: 10.1002/jmri.24982 (査読有)

5. Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I.

The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *J Hum Genet.* 60:665-73, 2015 doi: 10.1038/jhg.2015.102. (査読有)

6. Wu W, Tsuchida H, Kato T, Niwa H,

Horikawa Y, Takeda J, Iizuka K.
Fat and carbohydrate in western diet contribute differently to hepatic lipid accumulation.

Biochem. Biophys. Res. Commun 461: 681-6, 2015 doi: 10.1016/j.bbrc.2015.04.092 (査読有)

7. Tajima Y, Suzuki E, Saito J, Murase H, Horikawa Y, Takeda J

Elevated plasma B-type natriuretic peptide concentration and resistive index, but not decreased aortic distensibility, associate with impaired blood flow at popliteal artery in type 2 diabetic patients

Endocr. J. 62: 503-511, 2015 doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0608 (査読有)

8. Oba S, Suzuki E, Yamamoto M, Horikawa Y, Nagata C, Takeda J.

Active and passive exposure to tobacco smoke in relation to insulin sensitivity and pancreatic β -cell function in Japanese.

Diabetes metab. 41:160-167, 2015 doi: 10.1016/j.diabet.2014.09.002 (査読有)

9. Daido H, Horikawa Y, Takeda J.

The effects of pitavastatin on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes with hypercholesterolemia

Diabetes Res. Clin. Pract. 106:531-537, 2014 doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.048 (査読有)

10. Enya M*, Horikawa Y*, Iizuka K, Takeda J.

Association of genetic variants of the incretin-related genes with quantitative traits and occurrence of type 2 diabetes in Japanese. * These authors equally contributed to this work.

Mol. Genet. Metab. Rep. 1: 350-361, 2014 doi:10.1016/j.ymgmr.2014.07.009 (査読有)

11. Hattori T, Iizuka K, Horikawa Y, Takeda J.

LRH-1 heterozygous knockout mice are prone to mild obesity.

Endocr. J. 61: 471-80, 2014 http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0017 (査読有)

12. Horikawa Y, Enya M, Fushimi N, Fushimi Y, Takeda J.

Screening of diabetes of youth for HNF-1 mutations: clinical phenotype of HNF1B-MODY and HNF1A-MODY in Japanese.

Diabet Med 31:721-727, 2014 doi: 10.1111/dme.12416 (査読有)

13. Iizuka K, Wu W, Horikawa Y, Saito M, Takeda J.

Feedback looping between ChREBP and PPAR in the regulation of lipid metabolism in brown adipose tissues.

Endocr J. 60:1145-53, 2013 http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0079 (査読有)

14. Iizuka K, Wu W, Horikawa Y, Takeda J. Role of glucose-6-phosphate and xylulose-5-phosphate in the regulation of glucose-stimulated gene expression in the pancreatic cell line, INS-1E.

Endocr J. 60: 473-82, 2013 http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0413 (査読有)

15. 堀川 幸男

若年糖尿病 MODY における遺伝的背景と子宮内環境

糖尿病と妊娠 14: 51-54, 2014 (査読有)

16. 塩谷 真由美, 堀川 幸男

次世代シーケンサーを用いた糖尿病遺伝子同定戦略

Diabetes Frontier 24:321-326, 2013 (査読無)

17. 堀川 幸男

脂質異常とインスリン分泌不全

Diabetes Frontier 24:396-401, 2013 (査読無)

〔学会発表〕(計 11 件)

(教育講演、シンポジウム 国際学会)

1. 堀川 幸男

日本人若年糖尿病の新規原因遺伝子同定戦略とその展開

第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 2015 年 5 月 22 日 下関 山口

2. 堀川 幸男

日本人若年糖尿病 (MODY) 研究における内科-小児科連携構築の提言

第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 2015 年 5 月 21 日 下関 山口

3. 堀川 幸男

日本人若年糖尿病 (MODY) の遺伝素因の解明

第 59 回日本人類遺伝学会、2014 年 10 月 21 日 江戸川区 東京

4. 堀川 幸男

若年糖尿病 MODY における遺伝的背景と子宮

内環境
第 29 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会
2013 年 11 月 1 日 岐阜 岐阜

5. 堀川 幸男
2 型糖尿病の遺伝素因解明の現状
第 47 回糖尿病学の進歩、2013 年 2 月 15 日 四
日市 三重

6. Enya M, Horikawa Y, Takeda J.
Investigation of clinical differences
between MODY1 and MODY3 in Japanese
13th International Congress of Human
Genetics April 5, 2016, Kyoto

7. Iizuka k, Niwa H, Kato T, Wudelehu W,
Tsuchida H, Horikawa Y, Takeda J.
The role of ChREBP in the development of
high-fat diet-induced fatty liver
75th American Diabetes Association Annual
Meeting, June 5 - 9, 2015, Boston

8. Iizuka k, Wudelehu W, Niwa H, Tsuchida
H, Dokuko K, Horikawa Y, Takeda J.
Deletion of ChREBP Gene in Mice Did Not
Improve Glucose Intolerance in
Insulin-Deficient State
74th American Diabetes Association Annual
Meeting, June 13-17, 2014 San Francisco

9. Iizuka K, Wu W, Hattori T, Horikawa Y,
Saito M, Takeda J.
Role of ChREBP and PPAR in the regulation
of glucose and lipid metabolism in brown
adipose tissues.
49th European Association for the Study of
Diabetes Annual Meeting, September 23 - 27,
2013, Barcelona

10. Horikawa Y (invited speaker)
Genetic dissection of early-onset
non-type 1 diabetes in Japanese
Beta Cell Workshop 2013, April 23-26, 2013,
Kyoto

11. Iizuka k, Wudelehu W, Horikawa Y,
Takeda J.
Crosstalk between ChREBP and PPARalpha in
Brown Adipocytes Lipid Metabolism
73th American Diabetes Association Annual
Meeting, June 21-25, 2013, Chicago

〔図書〕(計 2 件)

1. 塩谷 真由美、堀川 幸男、武田 純
遺伝子異常による糖尿病
新時代の臨床糖尿病学 日本臨床 pp74 :
329-335, 2016

2. 塩谷 真由美、堀川 幸男、武田 純
遺伝子異常による糖尿病
糖尿病学 西村書店 pp250-256, 2015

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：
〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀川 幸男 (HORIKAWA Yukio)
岐阜大学 医学部附属病院 准教授
研究者番号：10323370

(2) 研究分担者

武田 純 (TAKEDA Jun)
岐阜大学 大学院医学系研究科 教授
研究者番号：40270855

飯塚 勝美 (IIZUKA Katsumi)
岐阜大学 医学部附属病院 講師
研究者番号：40431712

(3) 連携研究者

細道 一善 (HOSOMICHI Kazuyoshi)
国立遺伝学研究所, 総合遺伝研究系,
助教
研究者番号：50420948