

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461368

研究課題名(和文) 1型糖尿病遺伝子解析による免疫制御機構の解明と発症予防への展開

研究課題名(英文) Elucidation of the control structure of immunity and the onset prevention by the type 1 diabetes mellitus gene analysis

研究代表者

廣峰 義久 (HIROMINE, Yoshihisa)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：30460851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：1型糖尿病は膵 細胞が免疫機序により破壊される臓器特異的自己免疫疾患であり、免疫調節機能を明らかにすることが治療につながる。1型糖尿病における免疫調節機能を解明するため、新規1型糖尿病感受性遺伝子の同定を行うとともに、複数の異なる臓器における自己免疫疾患の関連について解析を行い、遺伝子間の関連を明らかにした。新規1型糖尿病感受性遺伝子Mafa遺伝子では、1型のノックアウトマウスを作成し解析をしたところ、Mafa遺伝子が糖尿病発症と膵島炎に関わる遺伝子であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Type 1 diabetes mellitus is the organ-specific autoimmune disease that cell in pancreatic islets is destroyed by immune mechanism and to clarify the mechanism of immunoregulation leads to treatment of type 1 diabetes mellitus. To clarify the immunoregulation in the type 1 diabetes mellitus, we identify new genes susceptibility to type 1 diabetes mellitus and analyze correlation between autoimmune diseases in different organs. As a result, we clarified intergenic correlation between autoimmune genes. Then, we established the Mafa(which is the new genes susceptibility to type 1 diabetes mellitus) knockout NOD mouse, it was revealed that the Mafa gene affected the diabetes onset and insulinitis.

研究分野：糖尿病

キーワード：1型糖尿病 膵島自己免疫 臓器特異性

## 1. 研究開始当初の背景

1型糖尿病は膵細胞が免疫機序により破壊される臓器特異的自己免疫疾患である。免疫機能に何らかの異常が生じて本来攻撃目標でないはずの自己の細胞・臓器が攻撃されるために発症するのが自己免疫疾患であり、1型糖尿病は遺伝素因を有する個体に環境因子が働いて膵細胞が傷害される。

1型糖尿病患者の多くは糖尿病発症後もインスリン分泌能の残存が認められている (Diabetes 53: 250-264, 2004) ため、発症初期の段階で免疫反応に介入することで、1型糖尿病の進展予防がなされる可能性がある。

現在、HLA 遺伝子、INS 遺伝子、CTLA-4 遺伝子、Lyp 遺伝子が欧米白人を中心とした研究の結果、1型糖尿病の疾患感受性遺伝子として判明している。我々は日本人における候補遺伝子の関与に関して詳細な研究を続けており、その成果を報告してきた。

PDCD1: *Metabolism* 56: 905-9, 2007

MafA: *Diabetes* 59: 2579-87, 2010

SUMO4: *Diabetes* 54: 3582-6, 2005

IL21: *Hum Immunol* 68: 384-91, 2007

現在、制御性 T 細胞を標的とした1型糖尿病の治療の可能性に対する検討が内外で行われており、それぞれの遺伝子の免疫調節機能を研究することがメカニズムの解明・発症予防システムの構築に直結する。

## 2. 研究の目的

本研究では私が内外の共同研究者とともにやってきた1型糖尿病疾患感受性遺伝子に関する研究成果を基盤として、(1) 新たな1型糖尿病感受性遺伝子の同定、(2) 1型糖尿病感受性遺伝子における免疫調節機能の解明、を行い、1型糖尿病感受性遺伝子と免疫調節機能の解明を介しての発症予防システムの構築を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 新たな1型糖尿病疾患感受性遺伝子の同定

自施設の1型139例、健常対照者263例に加えて、国内3施設(長崎大学、埼玉医科大学、埼玉社会保険病院)の1型534例、健常対照者346例、さらに米国コロラド大学からの1型228例、健常対照者223例の計1733例(1型901例、健常対照者832例)からDNAサンプルの収集を行い、多施設共同研究を行った。MafA 遺伝子 Gly346Cys 多型のタイピングについては、PCR-RFLP 法を用いた。

### (2) 1型糖尿病疾患感受性遺伝子における免疫調節機能の解明

1型糖尿病と他の自己免疫疾患の関連  
近畿大学医学部附属病院皮膚科通院中の円形脱毛症患者110例を対象とし、病歴の詳細

な聴取とともに、各種自己抗体および DNA サンプルを採取した。HLA-DRB1 および HLA-DQB1 については、PCR-RFLP 法および PCR-SSO and/or SBT 法により決定した。

1型糖尿病疾患感受性遺伝子の機能解析  
我々の研究成果により1型糖尿病疾患感受性であることを示した MafA 遺伝子のノックアウトマウスを1型糖尿病モデルマウスの NOD マウスにスピードコンジュニックの手法を用いて置換した *Mafa*<sup>-/-</sup> マウスを作成した。300 日齢に至るまで週に1回尿糖をテストテープで測定することで累積糖尿病を確認した。

## 4. 研究成果

### (1) 新たな1型糖尿病疾患感受性遺伝子の同定

国内3施設(長崎大学、埼玉医科大学、埼玉社会保険病院)における解析において、MafA 遺伝子多型はマイナーアレル頻度に有意差を認めた(2.9 vs 5.1%, オッズ比 0.56,  $p=0.02$ )。また、自施設例とあわせた解析においても、有意な関連を認めた(オッズ比 0.49,  $p=0.0013$ )。1型糖尿病に関連がすでに認められているインスリン遺伝子多型のリスクアレルを有するものに限って解析を行ったところ、関連がさらに強まった(オッズ比 0.47,  $p=0.00097$ )。

欧米白人における解析において、MafA 遺伝子多型はマイナーアレル頻度に有意差を認めなかった(5.6 vs 6.4%, オッズ比 1.14, NS)。また、インスリン遺伝子多型のリスクアレルを有するものに限定しての解析においても有意差を認めなかった(5.6 vs 6.6%, オッズ比 1.18, NS)。

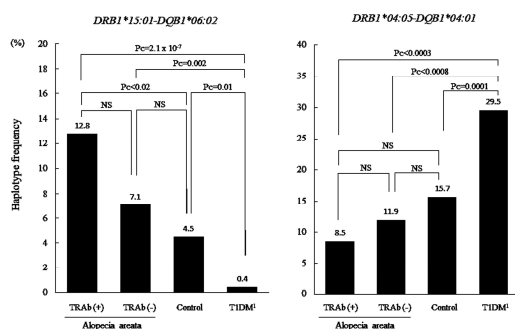
これらの結果より、MafA 遺伝子は1型糖尿病に関連する遺伝子であること、また、インスリン遺伝子と相互作用を示すこと、が示された (Nosso S, *Hirromine Y J Genet Syndr Gene Ther* 4:204, 2013)。

### (2) 1型糖尿病疾患感受性遺伝子における免疫調節機能の解明

1型糖尿病と他の自己免疫疾患の関連  
円形脱毛症患者において、自己免疫性甲状腺疾患合併は10%、自己免疫性1型糖尿病合併は0%であった。円形脱毛症患者における自己免疫性甲状腺疾患の自己抗体は、TRAb、TPOAb いずれにおいても対照群と比較して高値を示した (TRAb: 42.7% vs 1.2%,  $P=1.6 \times 10^{-46}$ , TPO Ab: 29.1% vs 11.6%,  $P=1.7 \times 10^{-6}$ )。一方、円形脱毛症患者における膵島自己抗体については、対照群と比較して差を認めなかった。自己免疫性1型糖尿病に疾患抵抗性を示す HLA ハプロタイプである DRB1\*15:01-DQB1\*06:02 の保有率は、TRAb 陽性の円形脱毛症患者に対照群と比較して高率であり、自己免疫性1型糖尿病に疾患感受性を示す HLA ハプロタイプである DRB1\*04:05-DQB1\*04:01 は円形脱毛症

患者において自己免疫性 1 型糖尿病患者と比較して低率であった。

この結果は、1 型糖尿病に関連する HLA クラス II 領域が、円形脱毛症と自己免疫性甲状腺疾患にも関連することを示しており、自己免疫疾患の臓器特異性に関する情報を得ることができた (Noso S, Hiromine Y *J Clin Endocrinol Metab.* 100:1976-1983, 2015)。



【図 1】円形脱毛症患者と 1 型糖尿病患者における DRB1\*15:01-DQB1\*06:02 と DRB1\*04:05-DQB1\*04:01 のハプロタイプ頻度

1 型糖尿病疾患感受性遺伝子の機能解析ヘテロ接合体の兄妹交配にて得られた、ホモ接合体 (*Mafa*<sup>-/-</sup>)、ヘテロ接合体 (*Mafa*<sup>+/-</sup>)、野生型 (*Mafa*<sup>+/+</sup>) について、累積糖尿病発症を検討した。

雌において、野生型 (*Mafa*<sup>+/+</sup>) と比較してヘテロ接合体 (*Mafa*<sup>+/-</sup>) マウスは有意に糖尿病発症が抑制されていた (95.6 vs 60.0%, p<0.0001)。また、ヘテロ接合体 (*Mafa*<sup>+/-</sup>) と比較してホモ接合体 (*Mafa*<sup>-/-</sup>) マウスは有意に糖尿病発症が抑制されていた (60.0 vs 5.6%, p=0.0004)。

しかしホモ接合体 (*Mafa*<sup>-/-</sup>) マウスの膵島炎の進行は、糖尿病の発症が有意に抑制されているにもかかわらず野生型 (*Mafa*<sup>+/+</sup>) と比較して有意に促進された。

この結果は、1 型糖尿病の候補遺伝子である *MaFa* 遺伝子の役割を *in vivo* において確認したものであり、同遺伝子の役割が明確となった。

## 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 8 件)

池上博司、廣峰義久 (他 2 名、2 番目)

インスリン依存という体質：1 型糖尿病と膵全摘の対比

日本体質医学会雑誌 査読あり、87-92,2016

Noso S, Hiromine Y (他 11 名、4 番目)

Organ-specificity in autoimmune diseases: Thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata

*J Clin Endocrinol Metab.* 査読あり、100:1976-1983, 2015

DOI: 10.1210/jc.2014-3985

Fujisawa R, Hiromine Y (他 9 名、4 番目) Low PD-1 Expression in Peripheral CD4+ T-cells in Japanese Patients with Autoimmune Type 1 Diabetes

*Clin Exp Immunol* 査読あり、180:452-7,2015 DOI: 10.1111/cei.12603

Babaya N, Hiromine Y (他 6 名、4 番目)

Genetic dissection of susceptibility genes for diabetes and related phenotypes on mouse chromosome 14 by means of congenic strains

*BMC Genet* 査読あり、15:93,2014

DOI: 10.1186/s12863-014-0093-8.

Noso S, Hiromine Y (他 11 名、4 番目)

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* 査読あり、4: 204, 2013

DOI: 10.4172/2157-7412.1000204

朴忠勇、廣峰義久 (他 15 名、7 番目)

円形脱毛症に依存する甲状腺及び膵島自己免疫に関する臨床的・遺伝的研究

*近畿大医誌* 査読あり、38.107-114,2013

村田佳織、廣峰義久 (他 13 名、7 番目)

自己免疫性甲状腺疾患に対する主要組織適合遺伝子複合体の関与

*近畿大医誌* 査読あり、38.55-61,2013

村田佳織、廣峰義久 (他 7 名、6 番目)

Graves 病の遺伝子解析: HLA Class II の関与

*日本体質医学会雑誌* 査読あり、

75.74-78,2013

〔学会発表〕(計 54 件)

庭野史丸、廣峰義久 (他 7 名、5 番目)

リング状石灰化副腎腫瘍の 1 例

第 25 回臨床内分泌 Update、2015 年 11 月

28 日、東京国際フォーラム (東京)

荻原達郎、廣峰義久 (他 9 名、5 番目)

腎動脈近傍から発生したパラガングリオーマの 1 例

第 210 回日本内科学会近畿地方会、2015

年 11 月 28 日、神戸国際会議場 (神戸)

庭野史丸、廣峰義久 (他 5 名、2 番目)

膵切除後糖尿病の病態と治療：膵切除術前後での比較検討

第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会、2015

年 11 月 14 日、京都国際会館 (京都)

今藤寿彦、廣峰義久 (他 5 名、3 番目)

糖尿病患者における血糖と尿糖の関連に関する検討

第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会、2015

年 11 月 14 日、京都国際会館 (京都)

安武紗良、廣峰義久（他 5 名、2 番目）  
1 型糖尿病と膵性糖尿病の比較：糖質インスリン比に関する検討  
第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会、2015 年 11 月 14 日、京都国際会館（京都）  
大星隆司、廣峰義久（他 4 名、2 番目）  
当科における 1 型糖尿病患者の追跡結果  
第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会、2015 年 11 月 14 日、京都国際会館（京都）  
池田守、廣峰義久（他 8 名、6 番目）  
高齢で発症した IgG4 関連下垂体炎にともなう尿崩症の 1 例  
第 26 回日本老年病医学会近畿地方会、2015 年 11 月 14 日、京都府立医科大学基礎医学学舎（京都）  
庭野史丸、廣峰義久（他 7 名、5 番目）  
背部痛を契機に発見された原発性アルドステロン症の 1 例  
第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、2015 年 10 月 17 日、奈良県文化会館（奈良）  
池田守、廣峰義久（他 8 名、5 番目）  
自己免疫性膵炎に中枢性尿崩症を合併した 1 例  
第 209 回日本内科学会近畿地方会、2015 年 9 月 12 日、大阪国際交流センター（大阪）  
武友保憲、廣峰義久（他 9 名、4 番目）  
パセドウ病と円形脱毛症における遺伝素因の共通性に関する検討  
第 65 回日本体質医学会総会、2015 年 7 月 5 日、札幌コンベンションセンター（札幌）  
安武紗良、廣峰義久（他 7 名、5 番目）  
両側副腎腫大を伴った副腎皮質機能低下症の 1 例  
第 208 回日本内科学会近畿地方会、2015 年 6 月 27 日、京都テルサ（京都）  
吉田左和、廣峰義久（他 8 名、2 番目）  
2 型糖尿病患者の GI 治療に及ぼす加齢の影響：アカルボースとミグリトールの比較解析  
第 57 回日本老年医学会学術集会、2015 年 6 月 13 日、パシフィコ横浜（横浜）  
大星隆司、廣峰義久（他 5 名、2 番目）  
当科における糖尿病初期治療の現況に基づく治療アルゴリズムの提唱  
第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015 年 5 月 23 日、シーモールホール（下関）  
末吉功治、廣峰義久（他 9 名、2 番目）  
糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究：インスリンデグルデクへの切替え  
第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015 年 5 月 22 日、下関市生涯学習プラザ（下関）  
武友保憲、廣峰義久（他 11 名、4 番目）  
自己免疫性 1 型糖尿病における内因性インスリン分泌能を規定する臨床指標および遺伝因子の解明  
第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、

2015 年 5 月 22 日、シーモールホール（下関）  
武友保憲、廣峰義久（他 8 名、4 番目）  
自己免疫性 1 型糖尿病の遺伝解析：細胞機能廃絶に関わる遺伝素因の解明  
第 88 回日本内分泌学会学術総会、2015 年 4 月 24 日、ホテルニューオータニ東京（東京）  
Noso S, Hiromine Y（他 4 名、4 番目）  
Identification of genetic loci linked to type 1 diabetes susceptibility by linkage analysis with whole exome sequencing in clustered family  
Immunology of Diabetes Society, 14th International Congress 2015, 2015 年 4 月 13 日、Hilton Munich Park（Munich）  
物部圭介、廣峰義久（他 8 名、5 番目）  
多発性脊椎圧迫骨折を伴った妊娠および授乳関連骨粗鬆症の 1 例  
第 207 回日本内科学会近畿地方会、2015 年 3 月 7 日、大阪国際交流センター（大阪）  
能宗伸輔、廣峰義久（他 3 名、3 番目）  
NOD マウスにおける膵島特異的リンパ球浸潤と 1 型糖尿病発症に及ぼす Mafa 遺伝子の役割  
第 29 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、2015 年 2 月 14 日、芝蘭会館（京都）  
物部圭介、廣峰義久（他 8 名、5 番目）  
発症時より著明な低 K 血症を来した糖尿病性ケトアシドーシスの 1 例  
第 206 回日本内科学会近畿地方会、2014 年 12 月 6 日、メルパルク京都（京都）  
②① 吉田左和、廣峰義久（他 13 名、5 番目）  
サブクリニカルクッシング症候群を合併した褐色細胞腫の一例  
第 24 回臨床内分泌代謝 Update、2014 年 11 月 28 日、大宮ソニックシティ（さいたま）  
②② 庭野史丸、廣峰義久（他 12 名、5 番目）  
甲状腺クリーゼの治療経過中に劇症肝炎を併発したパセドウ病の 1 例  
第 15 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、2014 年 11 月 8 日、兵庫医科大学 平成記念会館（西宮）  
②③ 大星隆司、廣峰義久（他 6 名、3 番目）  
内臓脂肪の蓄積した糖尿病患者でのクリニカルパスを使用した教育入院による治療成績  
第 51 回日本糖尿病学会近畿地方会、2014 年 10 月 25 日、大阪国際会議場（大阪）  
②④ 末吉功治、廣峰義久（他 9 名、2 番目）  
強化インスリン療法における基礎インスリンの検討：インスリンデグルデクへの切替え  
第 51 回日本糖尿病学会近畿地方会、2014 年 10 月 25 日、大阪国際会議場（大阪）  
②⑤ 吉田左和、廣峰義久（他 9 名、2 番目）  
糖尿病のテーラーメイド化に関する研究：アカルボースとミグリトールの比較

- 解析  
第 51 回日本糖尿病学会近畿地方会、2014 年 10 月 25 日、大阪国際会議場（大阪）
- ②6 安武紗良、廣峰義久（他 8 名、6 番目）  
認知機能低下が先行した高齢者粘液水腫性昏睡の一例  
第 25 回日本老年医学会近畿地方会、2014 年 10 月 11 日、和歌山県立医科大学生涯研修センター（和歌山）
- ②7 Ito H, Hiramine Y（他 8 名、6 番目）  
A case of mixed cortical-medullary tumor accompanied with unilateral multiple micronodules producing aldosterone  
International Symposium on Pheochromocytoma and paraganglioma 2014、2014 年 9 月 19 日、メルパルク京都（京都）
- ②8 武友保憲、廣峰義久（他 6 名、2 番目）  
自己免疫性 1 型糖尿病（1A 型）におけるインスリン分泌能を規定する遺伝子の解明  
第 64 回日本内科学会総会、2014 年 9 月 7 日、中央電気倶楽部（大阪）
- ②9 庭野史丸、廣峰義久（他 5 名、2 番目）  
1 型糖尿病のインスリン必要量に及ぼす加齢の影響：CSII を用いた検討  
第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 14 日、福岡国際会議場（福岡）
- ③0 吉田左和、廣峰義久（他 5 名、2 番目）  
サブクリニカルクッシング症候群を合併した褐色細胞腫の 1 例  
第 204 回日本内科学会近畿地方会、2014 年 6 月 14 日、大阪国際交流センター（大阪）
- ③1 大星隆司、廣峰義久（他 5 名、2 番目）  
当科での DPP-4 阻害薬による糖尿病の治療状況  
第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、2014 年 5 月 24 日、大阪国際会議場（大阪）
- ③2 庭野史丸、廣峰義久（他 16 名、2 番目）  
糖尿病治療のテーラード化に関する研究：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  
第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、2014 年 5 月 24 日、大阪国際会議場（大阪）
- ③3 藤澤玲子、廣峰義久（他 9 名、4 番目）  
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）  
第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、2014 年 5 月 22 日、大阪国際会議場（大阪）
- ③4 貫戸幸星、廣峰義久（他 13 名、6 番目）  
前縦隔腫瘍とパセドウ病：治療に伴う腫瘍サイズ変化と合併率に関する検討  
第 87 回日本内分泌学会学術総会、2014 年 4 月 24 日、福岡国際会議場（福岡）
- ③5 貫戸幸星、廣峰義久（他 8 名、5 番目）  
糖尿病治療における高用量メトホルミンの有効性と安全性：用量と用法のテーラード化に関する検討  
第 111 回日本内科学会総会、2014 年 4 月 11 日、東京国際フォーラム（東京）
- ③6 吉田左和、廣峰義久（他 8 名、5 番目）  
糖尿病治療にインスリン抵抗性改善薬が有効であった球脊髄性筋萎縮症の 1 例  
第 203 回日本内科学会近畿地方会、2014 年 3 月 1 日、大阪国際交流センター（大阪）
- ③7 安武紗良、廣峰義久（他 7 名、5 番目）  
放射線療法後 20 年以上寛解状態を維持しているクッシング病の一例  
第 23 回臨床内分泌代謝 Update、2014 年 1 月 24 日名古屋国際会議場（名古屋）
- ③8 庭野史丸、廣峰義久（他 8 名、5 番目）  
横紋筋融解症を契機に発見された褐色細胞腫の 1 例  
第 202 回日本内科学会近畿地方会、2013 年 12 月 14 日、大阪国際交流センター（大阪）
- ③9 Noso S, Hiramine Y（他 7 名、4 番目）  
A search for susceptibility genes contributing to islet-specific autoimmunity in type 1 diabetes by association studies with multiple autoimmune diseases  
13th International Congress of the Immunology of Diabetes、2013 年 12 月 7-11 日、Mantra Lorne (Victoria)
- ④0 Fujisawa R, Hiramine Y（他 9 名、4 番目）  
Low expression level of Peripheral CD4+PD-1+T-cells in Japanese Patients with Type 1A Diabetes.  
13th International Congress of the Immunology of Diabetes、2013 年 12 月 7-11 日、Mantra Lorne (Victoria)
- ④1 庭野史丸、廣峰義久（他 10 名、2 番目）  
膵全摘症例における CSII 治療：1 型糖尿病との比較  
第 50 回日本糖尿病学会近畿地方会、2013 年 11 月 23 日、京都国際会館（京都）
- ④2 吉田左和、廣峰義久（他 8 名、5 番目）  
左腰背部痛にて発症し急性壊疽性無石胆嚢炎の診断に至った高齢糖尿病患者の一例  
第 24 回日本老年医学会近畿地方会、2013 年 11 月 16 日、京都国際会館（京都）
- ④3 貫戸幸星、廣峰義久（他 14 名、7 番目）  
抗甲状腺薬治療に伴う前縦隔腫瘍の縮小経過を追跡し得たパセドウ病の 2 例  
第 56 回日本甲状腺学会学術集会、2013 年 11 月 15 日、和歌山県民文化会館（和歌山）
- ④4 安武紗良、廣峰義久（他 13 名、6 番目）  
長期にわたるビスフォスフォネート製剤投与後に下顎骨壊死を発症し敗血症に至るも救命し得た骨粗鬆症の 1 例  
第 14 回日本内分泌学会近畿支部学術集

会、2013年10月19日、メルパルク京都（京都）

- ④5 能宗伸輔、廣峰義久（他13名、5番目）  
甲状腺中毒性周期性四肢麻痺の遺伝子解析：KCNJ18 遺伝子の関与  
第63回日本体質医学会総会、2013年10月6日、久留米大学筑水会館（久留米）
- ④6 Noso S, Hiromine Y（他3名、3番目）  
Mafa knockout NOD mice are protected from type 1 diabetes despite accelerated infiltration of lymphocytes into islets  
49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting、2013年9月25日、Fira de Barcelona Gran Via Gran Via（Barcelona）
- ④7 吉田左和、廣峰義久（他8名、6番目）  
抗甲状腺薬治療にともなう前縦隔腫瘍の縮小経過を追跡し得たバセドウ病の1例  
第201回日本内科学会近畿地方会、2013年9月7日、京都テルサ（京都）
- ④8 Fujisawa R, Hiromine Y（他9名、4番目）  
Low Expression of PD-1 in Peripheral CD4+ T-cells in Japanese Patients with Type 1A Diabetes  
73rd Scientific Session of America Diabetes Association、2013年6月21-25日、Chicago(Illinois)
- ④9 末吉功治、廣峰義久（他8名、6番目）  
甲状腺クリーゼ治療開始時にチアマゾールによる顆粒球減少を来し、早期の甲状腺全摘術にて対応した1例  
第200回日本内科学会近畿地方会、2013年6月8日、神戸国際会議場（神戸）
- ⑤0 貫戸幸星、廣峰義久（他7名、5番目）  
高齢者におけるメトホルミンの用量及び投与回数に関する検討  
第55回日本老年医学会学術集会、2013年6月5日大阪
- 51 貫戸幸星、廣峰義久（他12名、5番目）  
糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究：高用量メトホルミンの用量ならびに投与回数に関する検討  
第56回日本糖尿病学会年次学術集会、2013年5月17日熊本
- 52 武友保憲、廣峰義久（他12名、2番目）  
糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究：GLP-1 受容体作動薬の長期効果決定因子に関する検討  
第56回日本糖尿病学会年次学術集会、2013年5月17日熊本
- 53 能宗伸輔、廣峰義久（他8名、7番目）  
甲状腺中毒性周期性四肢麻痺患者におけるKCNJ18 遺伝子の分子遺伝学的解析  
第86回日本内分泌学会学術総会、2013年4月26日仙台
- 54 村田佳織、廣峰義久（他8名、7番目）  
Graves 病の遺伝子解析：HLA クラス とクラス の関与

第110回日本内科学会総会、2013年4月13日東京

〔図書〕(計 6件)

- 廣峰義久、池上博司、南江堂、糖尿病 最新の治療 2016-2018（1型糖尿病）、54-58,2016
- 廣峰義久、池上博司、日本臨床、新時代の臨床糖尿病学（上）（1型糖尿病感受性遺伝子）、201-205,2016
- 廣峰義久、池上博司、医学のあゆみ、糖尿病のすべて 成因研究 update（1型糖尿病遺伝子）、252,440-444,2015
- 廣峰義久、池上博司、医薬ジャーナル社、糖尿病治療のニューパラダイム第1巻（1型糖尿病の成因と病態）、56-64,2014
- 廣峰義久、池上博司、先端医学社、Life Style Medicine8月号（ドラッグセミナー）46-53,2014
- 廣峰義久、池上博司、医学のあゆみ、糖尿病の疾患感受性遺伝子 Update（1型糖尿病疾患感受性遺伝子研究の現状）、244:1013-1018,2013

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

廣峰 義久（HIROMINE, Yoshihisa）  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号：30460851

### (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

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

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