

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02779

研究課題名(和文) 集学的な機能ゲノミクスによる希少MODYの成因探索

研究課題名(英文) Genetic dissection of rare MODY by multidisciplinary functional genomics

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：「膵島機能ネットワーク」の視点を考慮した連鎖解析とNGSによるエクソームの組み合わせにより細胞骨格分子であるMYO5Aを有力な新規MODY候補遺伝子として同定した。一方、超高感度質量分析器に2型糖尿病感受性遺伝子カルパイン10を供して解析し、微小管結合蛋白(MAP1B)が標的基質であることを見出したが、興味深いことに、MAP1BとMYO5Aは細胞骨格における重要なパートナーであり、インスリン分泌において協調している可能性を見出した。またグルコキナーゼのセレブロンによるユビキチン化を介した新規制御機構を明らかにして、MODY2におけるアルギニンに対するインスリン分泌低反応の機序を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MODY1-6 遺伝子にコードされる一連のHNF転写因子ネットワークの知見は、インスリン分泌調節のみならず、膵島の発生・分化のプログラムの理解に大きく貢献した。新規MODY候補遺伝子MYO5AとMAP1Bの相互作用やグルコキナーゼ(MODY2)のアルギニンを介した新規制御機構など膵島における新たな機能プログラムの解明は、新規インスリン分泌促進薬の開発研究やその周辺因子による膵島再生や新生による糖尿病根治的治療の開発研究にも発展しうる。さらに本研究成果は、メンデル遺伝のみならず、多因子疾患である2型糖尿病にも貢献する一方、本戦果は他の遺伝性の希少疾患の解析モデルにもなるであろう。

研究成果の概要(英文)：The cytoskeletal molecule MYO5A was identified as a promising novel MODY candidate gene by combining linkage analysis and exosome by NGS with special reference to the islet functional network. On the other hand, the type 2 diabetes susceptibility gene, calpain 10 was subjected to analysis using an ultrasensitive mass spectrometer, and the microtubule-binding protein (MAP1B) was identified as a target substrate. Interestingly, MAP1B and MYO5A are known to be important partners in the cytoskeleton and may be coordinated in insulin secretion. In addition, a novel regulatory mechanism of glucokinase was found to be mediated by ubiquitination by cereblon, and the mechanism of low insulin secretion by arginine in MODY2 was elucidated.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：MODY 原因遺伝子 HNF 単一遺伝子疾患 多因子疾患 インスリン分泌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国では2型糖尿病が急増しているが、環境因子の関与が強い成人に比べて若年ではインスリン分泌不全の発症への寄与度が大きい。即ちインスリン分泌不全を特徴とする単一遺伝子異常の若年発症糖尿病 (MODY: maturity-onset diabetes of the young) は多因子異常の2型糖尿病のモデル疾患となる。一方、1999年のMODY6の報告以来、世界レベルで18年間、新規のメジャー原因遺伝子は発見されていない。MODYの判定基準として、1) 若年発症、2) 非肥満のインスリン分泌不全、3) 3世代以上の家族歴が汎用されているが、申請者らは、日本人のMODY5,6の解析によって低浸透の病態が少なくないことを明らかにし、現在の判定基準は適切でないことを報告した(1,2)。すなわち、未知MODYの背景も同様であると想定されるので、これらの病態解明には新たな解析戦略が必要であると考えた。

申請者らは、全国調査により、旧来のMODY判定基準が適切でないことを報告し、独自の調査基準(家族歴では3世代以上を必須とせず、2世代例や孤発例も対象)を新たに設定した。同基準を用いてMODY家系を全国で大量集積し、予備的に全ゲノム連鎖解析を実施した結果、驚くべきことに、日本人の未知MODYにはコモンな成因(LOD >3.7)は存在せず、希少MODYが大半を占める図式が判明した。またエクソーム解析では、膨大な数の変異が検出され、個々の責任変異の特定には至らなかった。以上より、希少MODY変異の特定には、分子遺伝学のマルチ戦略を採用し、「膵島機能ネットワーク」の視点を考慮した候補選別が必要と考えた。即ち、体質的にインスリン分泌能が低い日本人を対象とする場合は、膵島機能に特化した集学的ゲノム解析を採用すれば、低頻度・低浸透率であっても新規MODY遺伝子の同定は可能であると考えた。

2. 研究の目的

糖尿病の主たる病態はインスリン分泌不全である。日本人は、欧米人に比して体質的にインスリン分泌能が低いので、インスリン分泌不全を特徴とするMODYでは病態が相加的になるので、遺伝素因は検出しやすいと考える。本研究では、マルチ戦略により効率よく濃縮された「膵島機能ネットワーク」の構成遺伝子群から、新規MODY遺伝子を同定する。次いで、同定された変異について機能解析を行い、若年インスリン分泌不全の発症機構を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 【MODY 遺伝子診断パネルの構築と CNV 領域内候補の獲得】

NGSを用いた独自の既知MODY候補遺伝子診断パネルを作成し、短時間かつ数十分の一のコストで既知MODY遺伝子検査を進める。一方、これまでに終了した2つの基盤研究(B)(申請者が代表者及び分担者)のComparative Genomic Hybridization (CGH)解析により、連鎖解析やエクソーム解析では捉え難いアレル欠失 Copy Number Variant (CNV)について、60領域(領域内157遺伝子)を同定している。今後、コモン欠失(5%以上)を除いて欠失領域内で候補遺伝子を獲得すると共に、領域外遺伝子に係わるエンハンサー機能不全についても研究を進める。

(2) 【膵島 EST を用いた大規模 in situ hybridization (ISH) 解析による有力候補の選別】

既知のMODY蛋白はHNFネットワークに属する一連の転写因子なので(HNF-1 α , -1 β , -4 α , PDX1, NEUROD1)、転写産物を網羅した「トランスクリプトーム」の研究成果は重要シーズとなる。申請者らは、膵島機能を包括的に理解するために、世界に先駆けて膵島遺伝子をEST (Expressed Sequence Tag)としてデータベース化した(3,4)。その内、ラット41,000 ESTを用い、膵島特異的な遺伝子群をマイクロアレイ解析とin situ hybridization (ISH)解析により集積した。本研究では更に、MODY蛋白は膵島の発生・分化にも重要なので、胎生期の膵組織を用いて同様にISH解析を実施している。膵島特異的な遺伝子群の網羅的獲得と選別を継続して推進すると共に、胎生期に発現する特異的遺伝子の網羅的獲得を完了させる。

(3) 【膵島機能ネットワークにおける候補分子マッピングを用いた最終候補の選別】

6種類の既知メジャーMODY蛋白は互いに密接に連携した転写因子ネットワークを構成する。従って、臨床像が類似する未知MODYの原因遺伝子も、同ネットワークに属する転写因子または標的分子をコードすると推定される。種々のアルゴリズム(GEO, BioGrid, InterPro Pathway Commons, GeneMANIA,)に従って、6種類の既知MODY蛋白とエクソームで同定されたMODY候補遺伝子をマップすると、「膵島機能ネットワーク」で互いが非常に近い関係にあることが理解できる。さらに、ISHで検出された膵島の高発現遺伝子を同ネットワークにプロットし、同様にCGH解析や4C法により獲得された候補遺伝子もプロットする。そして、6種類の既知MODY分子から直近の候補遺伝子から順にMODY症例で解析する。

(4) 【未知MODY家系の発端者のDNA直接解析による変異スクリーニングと機能解析】

全国の小児内分泌医と糖尿病専門医から20年かけて集積した未知MODYの約550家系を対象とし、上記で得られたMODY候補遺伝子について発端者の変異スクリーニングを行う。なお、コ

ーディング領域の変異については、先のエクソーム解析の結果も活用する。エンハンサー/プロモーター領域の変異についてはレポーターアッセイで転写活性を評価する。特定された責任遺伝子については、ブドウ糖反応性のインスリン分泌能を保持する膵β細胞株 MIN6-m9 における cDNA の過剰発現と siRNA 抑制実験により、コード蛋白の転写調節能を解析する。用いる siRNA は本学独自開発の次世代型ツールを活用する。一方、蛋白コード領域の変異については、変異蛋白を同様に MIN6-m9 細胞で発現させてインスリン分泌能の変化を解析する。発現レベルの変化についてはマイクロアレイ解析を行い、当該経路と既知 MODY 遺伝子である HNF 経路のクロストークを同時に解析する。最後に、新規 MODY 症例を対象として、責任変異を有する家系内保因者の調査、蛋白機能に関連した随伴症状、治療応答等の検討を行い、新規 MODY に特徴的な臨床像を探る。

4. 研究成果

(1) 【独自の MODY 遺伝子診断パネルの開発】

従来 MODY1, 2, 3, 5, 6 に限ってサンガーシーケンス、MLPA 法で遺伝子診断を進めてきたが、NGS を用いた独自の 46 個の MODY 候補遺伝子パネルを作成し検証した。そして従来の結果は NGS による解析と一致していることを確認した。これにより、短時間かつ数十分の一のコストで MODY 遺伝子検査が可能となった (図1)。現在まで、MODY1-16, MODY2-77, MODY3-84, MODY5-32, 他に MODY-4-1, MODY6-5, MODY10-2, MODY12-8 家系を同定できた (5、一部未発表データ)。特にエクソン数の多い ABCC8 では 6 個の変異が同定され、今後インスリン治療を離脱して SU 薬試行など治療選択にも手がかりを与えた。さらに日本人初の RFX6 変異や MODY3 (HNF1A) と MODY12 (ABCC8) の合併症例を同定しており今後インスリン治療からの離脱など治療選択にも手がかりを与えた (6、一部未発表)。他にも幾つかの既知の MODY 遺伝子や単一遺伝子異常による糖尿病の原因遺伝子に ACMG 分類基準 (InterVar にて自動化試行中) にもとづいた病的様変異を同定できたが、これらに関しては今後の症例蓄積や機能解析による検討も必要と考えられた。

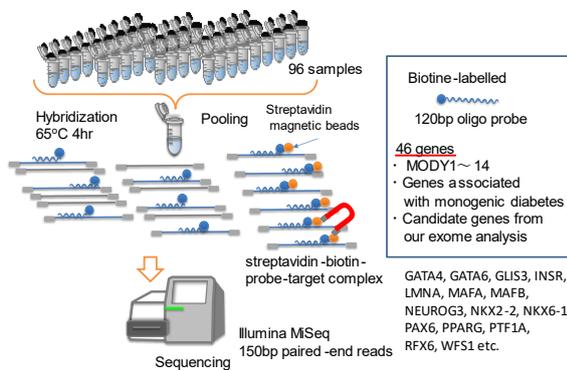


図1 MODYパネルによる遺伝子診断

(2) 【ヒト膵臓由来細胞での MODY 遺伝子近傍の TAD 領域の獲得】

依然多くの原因遺伝子が未知の家系が残っており、エンハンサー領域の探索を含め MODY 関連遺伝子領域のゲノムリシーケンスを施行した。レギュローム解析では、MODY1~6 遺伝子に変異を有さない発端者 2 名について全ゲノムシーケンスを実施し、3,614,470~3,663,511 の点変異を検出した。また、構造変異として、26~32ヶ所の CNV、1,488~2,907ヶ所の大規模挿入、3,553~4,939ヶ所の大規模欠失を検出した。RNA-seq のデータから遺伝子発現との関連が得られ、十分な実験データの根拠を持つ転写調節因子結合領域の多型・変異は 39,433ヶ所認められた。エンハンサー領域の機能異常に起因する疾患要因として既報の MODY1~6 遺伝子発現を制御する可能性も高いため、Hi-C ライブラリ調整のために約 100 万細胞からの調整を実施したが、十分な特異的増幅を得られなかったため、ENCODE における Hi-C データから既知 MODY 遺伝子における TAD 領域を精査したところ多様性が認められた (図2)。今後、各々の TAD 領域内での詳細な多型 3C 解析が必要と考える。

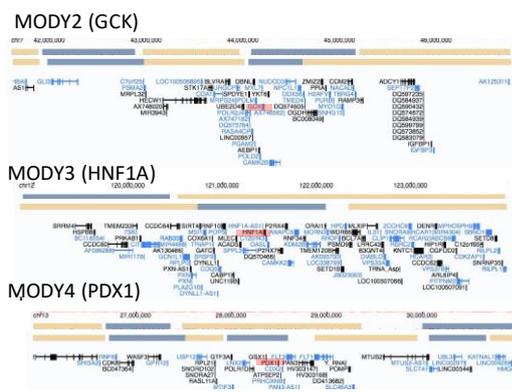


図2 ヒト膵臓由来細胞での MODY 遺伝子近傍の TAD 領域

(3) 【MODY ネットワーク候補遺伝子の絞り込みと未知 MODY 家系スクリーニング】

また CGH 解析により、連鎖解析やエクソーム解析では捉え難いアレル欠失 CNV について、60 領域 (領域内 157 遺伝子) を同定し、その後コモン欠失 (5%以上) を除いて欠失領域内で MODY 候補遺伝子を 14 個獲得した。家系内での集簇状況、対照サンプルでの CNV スクリーニングにより候補遺伝子を 7 個 (DPF1, VSIG10L, ERAP2, RUFY1, SYNE1, FOXD4L3, LOC572558) にまで絞り込んだ。一方、6 種類の既知メジャー MODY 蛋白は互いに密接に連携した転写因子ネットワークを

構成しており、臨床像が類似する未知 MODY の原因遺伝子も、同ネットワークに属する転写因子または標的分子をコードすると推定された。種々のアルゴリズム (GeneMANIA) に従って、6 種類の既知メジャーMODY 遺伝子と連鎖解析とエクソーム解析で獲得できた MODY 候補遺伝子群 (MYO5A, CASZ1, MLLT10, BRWD1, CELSR1, TENM1, SRCAP, KAT6A, PSMD2, COPB1, CELSR2 等) (図 3) (7、一部未発表データ) をマップしたところ「髙島機能ネットワーク」で互いが密接に



図3 連鎖解析と全エクソン解析の組み合わせによるMODY原因遺伝子同定

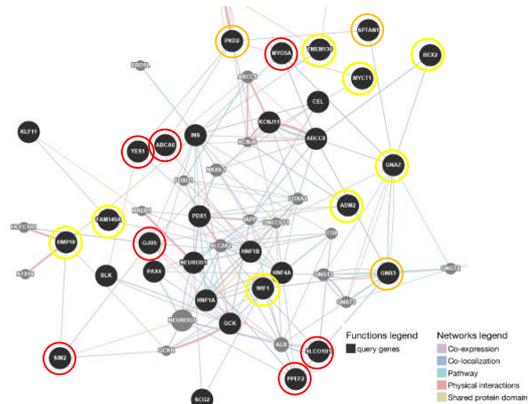


図4 MODY候補遺伝子ネットワーク

リンクしていることが確認できた。そこで、さらに ISH で検出された髙島の高発現遺伝子群 (KIAA1946, BEX2, GNAZ, HMP19, CNM1, TMEM130, SCG2, ADM2 等) をプロットして、6 種類の既知メジャーMODY 分子に近傍の候補遺伝子から順に約 550 家系の未知 MODY 様症例で解析を施行して新規 MODY 候補遺伝子変異を同定した (図 4)。

(4) 【MODY 候補遺伝子の機能解析】

一方、超高感度質量分析器に代表者が同定した世界初の 2 型糖尿病感受性遺伝子カルパイン 10 (CAPN10) を供して解析し、微小管結合蛋白 (MAP1B) が標的基質であることを見出した (8)。CAPN10 欠失マウスを用いた解析の結果、CAPN10 の発現の低下により MAP1B の切断が障害され、微小管機能とアクチン再構築の障害が起こり、インスリン分泌顆粒の細胞内輸送の異常が生じることが示唆された。連鎖解析と NGS によるエクソームの組み合わせにより細胞骨格分子である MYO5A を有力な新規 MODY 候補遺伝子として同定したが、興味深いことに MAP1B と MYO5A は細胞骨格における重要なパートナーであり、インスリン分泌において協調していることが示唆された (図 5)。

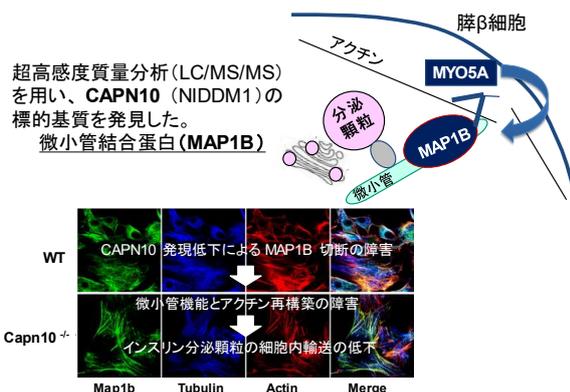


図5 MYO5A とMAP1Bによるインスリン分泌の障害(仮説)

またグルコキナーゼのアルギニンと結合する部位を同定したところ、3つのグルタミン酸残基 (E256 と E442 と E443) を含むことが判明したが、前 2 者は若年発症糖尿病 MODY2 の原因変異として報告されている。そこで E442 変異を有する MODY2 患者にアルギニンを投与し、インスリン分泌を測定したところ、インスリン分泌が健常人と比べて低下していた。そこでアルギニンがグルコキナーゼの量的変化を制御するか検討した。その結果アルギニンが少ないと (いわゆる絶食状態)、グルコキナーゼが E3 ユビキチンリガーゼであるセレブロンと結合し、グルコキナーゼは分解される。一方アルギニンが高くなると (食直後)、グルコキナーゼはセレブロンと乖離し、グルコースをリン酸化し、グルコース 6 リン酸 (G6P) へ変換し、インスリン分泌が増加することが判明した (図 6) (9)。即ち MODY2 ではアルギニンが、結合部位の変異のためグルコキナーゼに結合できず、グルコキナーゼが分解され G6P が増えないためインスリン分泌増加が充分ではないことが分かった。

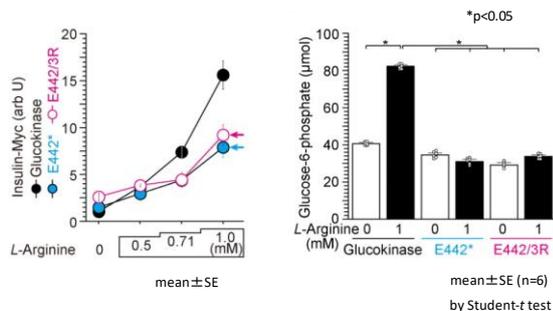


図6 MODY2(E442X)変異患者に認められたアルギニン負荷における低インスリン分泌能

新規 MODY 候補遺伝子 MYO5A と MAP1B の相互作用やグルコキナーゼのアルギニンを介した新規

制御機構など膵島における新たな機能プログラムの解明は、新規インスリン分泌促進薬の開発研究やその周辺因子による膵島再生や新生による根治的治療の開発研究にも発展しうる。さらに本研究成果は、メンデル遺伝のみならず、多因子疾患である2型糖尿病にも貢献する一方、本戦略成果は他の遺伝性の希少疾患の解析モデルにもなるであろう。

引用文献

1. **Horikawa Y**, Enya M, Fushimi N, Fushimi Y, and Takeda J.
Screening of diabetes of youth for hepatocyte nuclear factor 1 mutations: clinical phenotype of HNF1 β -related maturity-onset diabetes of the young and HNF1 α -related maturity-onset diabetes of the young in Japanese.
Diabet Med 31: 721-727, 2014.
2. **Horikawa Y**, Enya M, Mabe H, Fukushima K, Takubo N, Ohashi M, Ikeda F, Hashimoto K, Watada H, and Takeda J.
NEUROD1-deficient diabetes (MODY6): Identification of the first cases in Japanese and the clinical features.
Pediatr Diabetes 19: 236-242, 2018.
3. Jin L, Wang H, Narita T, Kikuno R, Ohara O, Shihara N, Nishigori T, **Horikawa Y**, and Takeda J.
Expression profile of mRNAs from human pancreatic islet tumors.
J Mol Endocrinol 31: 519-528, 2003.
4. Wang H, **Horikawa Y**, Jin L, Narita T, Yamada S, Shihara N, Tatemoto K, Muramatsu M, Mune T, and Takeda J.
Gene expression profile in rat pancreatic islet and RINm5F cells.
J Mol Endocrinol 35: 1-12, 2005.
5. **Horikawa Y**.
Maturity-onset diabetes of the young (MODY) as a model for elucidating the multifactorial origin of type 2 diabetes mellitus.
J Diabetes Investig 9: 704-712, 2018.
6. Imaki K, Iizuka K, **Horikawa Y**, Yasuda M, Kubota S, Kato T, Liu Y, Takao K, Mizuno M, Hirota T, Suwa T, Hosomichi K, Tajima A, Fujiwara Y, Kuwata H, Seino Y, Yabe D
A novel RFX6 heterozygous mutation (p.R652X) in maturity onset diabetes mellitus: A case report
J Diabetes Investig 2021 doi: 10.1111/jdi.13545 202.
7. **Horikawa Y**, Hosomichi K, Enya M, Ishiura H, Suzuki Y, Tsuji S, Sugano S, Inoue I, and Takeda J.
No novel, high penetrant gene might remain to be found in Japanese patients with unknown MODY.
J Hum Genet 63:821-829, 2018.
8. Hatta T, Iemura SI, Ohishi T, Nakayama H, Seimiya H, Yasuda T, Iizuka K, Fukuda M, Takeda J, Natsume T, and **Horikawa Y**.
Calpain-10 regulates actin dynamics by proteolysis of microtubule-associated protein 1B.
Sci Rep 8:16756, 2018.
9. Cho J, **Horikawa Y**, Enya M, Takeda J, Imai Y, Imai Y, Handa H, and Imai T.
L-Arginine prevents cereblon-mediated ubiquitination of glucokinase and stimulates glucose-6-phosphate production in pancreatic β -cells.
Commun Biol 3: 497. 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Imaki K, Iizuka K, Horikawa Y, Yasuda M, Kubota S, Kato T, Liu Y, Takao K, Mizuno M, Hirota T, Suwa T, Hosomichi K, Tajima A, Fujiwara Y, Kuwata H, Seino Y, Yabe D	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel RFX6 heterozygous mutation (p.R652X) in maturity onset diabetes mellitus: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takao K, Iizuka K, Liu Y, Sakurai T, Kubota S, Kubota-Okamoto S, Imaizumi T, Takahashi Y, Rakhat Y, Komori S, Hirose T, Nonomura K, Kato T, Mizuno M, Suwa T, Horikawa Y, Sone M, Yabe D.	4. 巻 248
2. 論文標題 Effects of ChREBP deficiency on lipogenesis and steroidogenesis in mouse adrenal glands.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 317-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-20-0442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nonoyama Y, Yamamoto M, Oba S, Horikawa Y, Nagata C, Yabe D, and Takeda J; Gifu Diabetes Study Group.	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of hypertriglyceridemia in dyslipidemia-induced impaired glucose tolerance and sex differences in dietary features associated with hypertriglyceridemia among the Japanese population: The Gifu Diabetes Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 771-780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13398	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Cho J, Horikawa Y, Enya M, Takeda J, Imai Y, Imai Y, Handa H, and Imai T	4. 巻 3
2. 論文標題 L-Arginine prevents cereblon-mediated ubiquitination of glucokinase and stimulates glucose-6-phosphate production in pancreatic β -cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01226-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda N, Yamamoto M, Nakamura M, Motoooka Y, Nakayama Y, Nonoyama, Y, Oba S, Horikawa Y, Nagata C, and Yabe D; Gifu Diabetes Study Group	4. 巻 11
2. 論文標題 Alcohol-induced impaired insulin secretion in a Japanese population: Five-year follow-up in the Gifu Diabetes Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1207-1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuwabara-Ohmura y, Iizuka K, Liu Y, Takao K, Nonomura K, T Kato, Mizuno M, Hosomichi K, Miyazaki T, Horikawa Y, Yabe D	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of MODY5-like manifestations without mutations or deletions in coding and minimal promoter regions of the HNF1B gene.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 981-988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horikawa Y, Suzuki A, Enya M, Hashimoto K, Nishida S, Kobayashi R, Ohashi T, Yamazaki F, Totani R, Kobayashi H, Yamamoto M, Itoh Y and Takeda J	4. 巻 128
2. 論文標題 Periodontal disease may be associated with the occurrence of diabetic retinopathy: A subgroup analysis of the survey of the Diabetes Coordination Notebook in Gifu	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Clin Endocrinol Diabetes	6. 最初と最後の頁 231-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0879-1890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horikawa Y and Enya M	4. 巻 19
2. 論文標題 Genetic dissection and clinical features of MODY6 (NEUROD1-MODY)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Diab Rep	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11892-019-1130-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ushijima K, Narumi S, Ogata T, Yokota I, Sugihara S, Kaname T, Horiwaka Y, Matsubara Y, Fukami M, Kawamura T, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes	4. 巻 20
2. 論文標題 KLF11 (MODY7) variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Diabetes	6. 最初と最後の頁 712-719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pedi.12868	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omura Y, Yagi K, Honoki H, Iwata M, Enkaku A, Takikawa A, Kuwano T, Watanabe Y, Nishimura A, Liu J, Chujo D, Fujisaka S, Enya M, Horikawa Y and Tobe K	4. 巻 66
2. 論文標題 Clinical manifestations of a sporadic maturity-onset diabetes of the young (MODY) 5 with a whole deletion of HNF1B based on 17q12 microdeletion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 1113-1116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oba S, Yamamoto M, Horikawa Y, Suzuki E, Nagata C, Takeda J, and the Gifu Diabetes Study Group	4. 巻 9
2. 論文標題 Knowledge of diabetes and its determinants: a cross-sectional study among adults in a Japanese community.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e024556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-024556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hatta T, Iemura SI, Ohishi T, Nakayama H, Seimiya H, Yasuda T, Iizuka K, Fukuda M, Takeda J, Natsume T and Horikawa Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Calpain-10 regulates actin dynamics by proteolysis of microtubule-associated protein 1B	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35204-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horikawa Y, Hosomichi K, Enya M, Ishiura H, Suzuki Y, Tsuji S, Sugano S, Inoue I, and Takeda J.	4. 巻 63
2. 論文標題 No novel, high penetrant gene might remain to be found in Japanese patients with unknown MODY.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 821-829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0449-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horikawa Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Maturity-onset diabetes of the young (MODY) as a model for elucidating the multifactorial origin of type 2 diabetes mellitus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 704-712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12812, 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 塩谷真由美、堀川幸男	4. 巻 12
2. 論文標題 遺伝子異常と糖尿病 MODY1-6	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊糖尿病. 堀川幸男(編集)	6. 最初と最後の頁 16-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 堀川幸男	4. 巻 33
2. 論文標題 岐阜県下における「糖尿病連携手帳」の実態調査.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 岐阜県医師会医学雑誌	6. 最初と最後の頁 57-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 矢部大介、加藤丈博、堀川幸男	4. 巻 9
2. 論文標題 糖尿病性腎症重症化予防プログラムと糖尿病連携手帳の活用.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 DM Ensemble	6. 最初と最後の頁 20-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 酒井 麻有、窪田 創大、加藤 丈博、堀川 幸男、矢部 大介	4. 巻 78
2. 論文標題 糖尿病に関する教育と支援	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 特集 糖尿病診療update : 最新の診断と治療	6. 最初と最後の頁 1066-1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 堀川幸男	4. 巻 62
2. 論文標題 単一遺伝子異常による糖尿病-MODY	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 461-463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 堀川幸男	4. 巻 48
2. 論文標題 MODY遺伝情報と臨床的知見を糖尿病日常臨床にどう活かすか?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科 1000万通りの糖尿病個別化医療に向けた遺伝情報の活用のしかた	6. 最初と最後の頁 181-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 堀川幸男、塩谷真由美	4. 巻 35
2. 論文標題 若年発症成人型糖尿病(MODY) -多因子型コモン2型糖尿病のモデル疾患として	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 糖尿病プラクティス	6. 最初と最後の頁 378-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tanaka D, Okamoto S, Liu Y, Iizuka K, Hamamoto Y, Horikawa Y, Yabe D, Inagaki N.
2. 発表標題 Whole-exome sequencing in a family with multiple cases of early-onset diabetes reveals a candidate causative mutation in the PTF1A gene.
3. 学会等名 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka D, Okamoto S, Liu Y, Iizuka K, Hamamoto Y, Horikawa Y, Yabe D, Inagaki N.
2. 発表標題 Exome Sequencing in a Family with Multiple Cases of Early-Onset Diabetes Reveals a Candidate Causative Mutation in the PTF1A Gene.
3. 学会等名 80th Scientific Sessions, American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今木咲歩、飯塚勝美、安田愛、窪田創大、加藤丈博、細道一善、田島敦、藤原結花、桑田仁司、堀川幸男、矢部大介
2. 発表標題 RFX6 遺伝子変異を同定した若年発症糖尿病の1例
3. 学会等名 第94回日本糖尿病学会中部地方会 (会長 堀川幸男)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iizuka K, Takao K, Liu Y, Nonomura K, Kato T, Mizuno M, Horikawa Y, Yabe D.
2. 発表標題 High-Sucrose Diet Causes Increased Hepatic Histone Acetylation Due to Increased Bacterial Acetate Production and Reduced Lipogenesis in ChREPB-Deficient Mice.
3. 学会等名 80th Scientific Sessions, American Diabetes Association. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井 麻有、飯塚 勝美、石原 拓磨、鷹尾 賢、加藤 丈博、野々村 健太、劉 彦言、水野 正巳、堀川 幸男、矢部大介
2. 発表標題 SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬の治療効果予測因子の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細道一善、堀川幸男
2. 発表標題 メガケノミクスによる糖尿病遺伝素因の同定 (シンポジウム)
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩谷 真由美 金子 至寿佳 矢部 大介 堀川 幸男
2. 発表標題 新規インスリン遺伝子変異を同定しMODY10と考えられた1家系
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩谷 真由美、吉治智志、阿部 恵、濱崎 暁洋、細道 一善、矢部 大介、堀川 幸男
2. 発表標題 日本人初MODY4 (PDX1-MODY) の1症例についての報告
3. 学会等名 第64回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鷹尾 賢、飯塚勝美、加藤文博、堀川幸男
2. 発表標題 FGF21誘導におけるChREBPとPPAR の協調作用
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤文博、飯塚勝美、鷹尾 賢、堀川幸男
2. 発表標題 ChREBP欠失マウスではSGLT2阻害薬による血糖低下作用が現弱する
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀川幸男 (教育講演)
2. 発表標題 遺伝子異常と糖尿病
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩谷真由美、堀川幸男、水野正巳、橋本健一、廣田卓男、諏訪哲也、武田 純
2. 発表標題 単一遺伝子異常による糖尿病 (MODY) 表現型への子宮内環境の影響に関する検討
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩谷真由美、酒井麻有、野々村健太、鷹尾 賢、加藤丈博、水野正巳、橋本健一、廣田卓男、飯塚勝美、諏訪哲也、堀川幸男
2. 発表標題 若年発症糖尿病 (MODY) における片親起源効果についての包括的検討
3. 学会等名 第34回日本糖尿病妊娠学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 堀川幸男	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 550
3. 書名 臨床遺伝専門医テキストシリーズ (成人領域) 遺伝子異常による代謝疾患 糖尿病.	

1. 著者名 塩谷真由美、堀川幸男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 629
3. 書名 内分泌症候群 (第3版) 若年発症糖尿病 (MODY) の遺伝素因と臨床病態について	

1. 著者名 堀川幸男、武田 純	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 763
3. 書名 内分泌代謝専門医ガイドブック 遺伝子異常による糖尿病.	

1. 著者名 堀川幸男、塩谷真由美、武田 純	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルドゥ社	5. 総ページ数 300
3. 書名 遺伝子医学MOOK 別冊. 最新多因子遺伝性疾患-研究と遺伝カウンセリング 遺伝子異常による脂質異常症	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学 糖尿病代謝内科・免疫内分泌内科ホームページ http://www.med.gifu-u.ac.jp/diabetes/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	塩谷 真由美 (ENYA MAYUMI) (10293565)	岐阜大学・医学部附属病院・講師 (13701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	飯塚 勝美 (IIZUKA KATSUMI) (40431712)	岐阜大学・医学部附属病院・講師 (13701)	
研究分担者	細道 一善 (HOSOMICHI KAZUYOSHI) (50420948)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	
研究分担者	矢部 大介 (YABE DAISUKE) (60378643)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関