

平成 22 年 6 月 23 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17019047
 研究課題名（和文） 糖尿病疾患関連遺伝子の同定と医療への応用
 研究課題名（英文） Identification and clinical application of susceptibility genes for diabetes mellitus.
 研究代表者
 春日 雅人（KASUGA MASATO）
 国立国際医療センター・研究所・所長
 研究者番号：50161047

研究成果の概要（和文）：10万 SNP を用いた全ゲノム解析により、2型糖尿病のなりやすさに関係する、*KCNQ1* という遺伝因子を同定し機能解析を行った。これは現時点で人種をこえて糖尿病と最も強く関連する遺伝子の 1 つである。一方、他の遺伝因子も合わせた検討により、人種により SNP の頻度が異なること、まだ未知の遺伝因子が存在する可能性が高いことを示した。また候補遺伝子アプローチなどにより、新しい遺伝因子を同定・報告した。

研究成果の概要（英文）：By a genome-wide association study (GWAS) using 100,000 SNPs, we identified *KCNQ1* as a novel susceptibility gene for type 2 diabetes mellitus, and performed functional analysis. This turned out to be one of the most important genetic factors in multiple ethnic groups. We also examined other genetic factors for diabetes and found that risk allele frequencies of the SNPs are variable among populations. Furthermore, we reported that the prediction power of all the susceptibility SNPs combined is not sufficient, indicating the existence of unknown genetic factors. We also reported novel diabetes-related genes by candidate gene and candidate region approaches..

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	40,900,000	0	40,900,000
2006年度	39,700,000	0	39,700,000
2007年度	39,300,000	0	39,300,000
2008年度	36,000,000	0	36,000,000
2009年度	36,000,000	0	36,000,000
総計	191,900,000	0	191,900,000

研究分野：糖尿病・代謝学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：糖尿病、遺伝子、*KCNQ1*、GWAS、候補遺伝子、予測モデル

1. 研究開始当初の背景

我が国における糖尿病患者の急増は憂慮すべき問題であり、平成14（2002）年国民健康・栄養調査では、糖尿病が強く疑われる人、糖尿病の可能性が否定できない人（予備群）は合わせて1,620万人にのぼり、かつ増加しつつある（実際、その後平成19年調査では2,210万人）。糖尿病は、透析導入や成人失明の主な原疾患であるとともに、心筋梗塞、

脳卒中など動脈硬化性疾患も引き起こし、健康寿命やQOLに大きく影響し、医療経済上も大きな問題となっている。糖尿病は代表的な多因子疾患であり、発症には遺伝素因が大きく関与しているので、その本体を明らかにすることは、糖尿病の発症予防や新しい治療法の開発に多大の貢献をすると期待される。糖尿病の遺伝素因の解析は、従来、候補遺伝子アプローチが中心であり、一定の成果を挙

げつつあるものの、疾患の遺伝的背景の全体像をとらえるには、ほど遠かった。またゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: 以下 GWAS) についても、国内を含めアジア人の 2 型糖尿病における報告は未だなかった。

2. 研究の目的

本研究は日本人 2 型糖尿病の遺伝素因を系統的に同定するために、ゲノムワイドないわゆる「トップダウン」の手法と、病態の知識に基づきいわゆる「ボトムアップ」の手法を併用する、これらの解析の基盤となる、専門家の手による詳しい臨床情報を完備した臨床パネルの構築にも注力する。また遺伝学的に同定された糖尿病感受性遺伝子が糖尿病の発症に関与するメカニズムを、各種の分子生物学的方法を用いて機能的に明らかにし、これらの成果の医療現場での活用を目指す。

3. 研究の方法

2 型糖尿病の遺伝素因を系統的に同定し、医療への応用へつなげるために、当初は以下の 6 つの柱を計画した。

A. ミレニアムプロジェクトの成果を踏まえた遺伝素因の同定

糖尿病感受性遺伝子同定のために、先行するミレニアムゲノムプロジェクトでは、「糖尿病サブチーム」として、SNP 及びマイクロサテライトマーカー (MS) を用いた多段階的ゲノムワイド関連解析を行った。これは当時としては GWAS の先駆的試みであり、その成果を踏まえ、本計画研究において高密度 SNP 関連解析、再現性の確認、遺伝子機能解析により、糖尿病感受性遺伝子を同定していく。

B. 新たな罹患同胞対解析

既に分担研究者門脇、安田らを中心に日本人を対象とした 2 型糖尿病罹患同胞対解析は 3 報ある。しかしいずれも fine mapping まで到達しておらず、また用いたマーカーも現在のゲノム配列からみると改善の余地があった。そこで、より大規模に新たな罹患同胞対を収集して解析したいと考えた。

C. 連鎖解析などで得られた候補領域についての Even-spacing Common SNPs による解析

糖尿病感受性候補領域について、さらに密に解析するために、いわゆる Even-spacing Common SNPs (公開 SNP データベースから得たマイナーアレル頻度が 15% 以上で、間隔が 5-10kb 以内の SNP) を構築し、それを用いて絞り込みを行い、糖尿病感受性遺伝子を同定する。

D. 候補遺伝子アプローチ

細胞レベルやモデル動物を用いた実験から糖尿病の発症に関連する遺伝子 (糖尿病関連遺伝子) が次々に見いだされている。これらも新たな糖尿病感受性遺伝子の有力な候補であり、候補遺伝子アプローチを行う。

E. 得られた遺伝子の機能解析

遺伝学的に同定された糖尿病感受性遺伝子が真に糖尿病の発症に関与しているかを、分子生物学的あるいは遺伝子改変マウスの作

製などにより検討する。

F. 臨床情報の整備された臨床パネルの構築

専門家の手による詳しい臨床情報を完備したゲノム解析パネルを作成し、日本の糖尿病研究の重要なリソースとする。

しかしながら、予算規模及び新たな家系材料収集の困難さの関係から、残念ながら B は除き、既に進行している A、ヒトゲノム研究の基盤をなす F を、全体研究として推し進め、CDE を個別研究として進めることにした。

4. 研究成果

<研究の主な成果>

(1) 全ゲノム解析

① ミレニアムプロジェクトの成果を踏まえた新規糖尿病遺伝因子 *KCNQ1* の同定

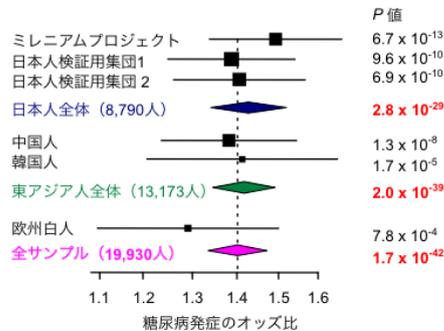
「ミレニアムプロジェクト」では、「5 大疾患 (がん、高血圧、認知症、糖尿病、アレルギー喘息)」のゲノム網羅的解析を行った。具体的には、JSNP データベースに登録された日本人 SNP 10 万個を用いて、第 1 段階は、各疾患患者 188 名を用い、多段階スクリーニングによる患者/対照関連解析を進めた (通称「JSNP スキャン」)。

糖尿病は、全国 10 大学及び国立国際医療センター等が主要施設となって、チームを形成して研究を進めた。3 次スクリーニングのうち、10SNP が統計的に有意に糖尿病と関連したが、最も関連の強かった SNP を含む 3 つの SNP (rs151290, rs163184, rs2237895) が、*KCNQ1* という遺伝子の、しかも同じイントロン (イントロン 15) 領域に存在した。また、アミノ酸代謝とタンパク合成をつなぐ *EIF2AK4* 遺伝子の SNP についても関連が陽性であった。この 2 つの遺伝子領域の全域にわたって高密度 SNP タイピングを施行したところ (dense mapping)、*KCNQ1* でさらに強く関連する SNP が得られた (特に rs2237892、統計学的 p 値で 6.7×10^{-13} 、オッズ比 1.49)。EIF2AK4 については、ゲノムワイドな有意水準を満たす SNP は得られなかった。

そこで *KCNQ1* で最も強く関連した 3SNP を用いて、多施設共同研究にて以下の検討を行った。まず本計画研究班で作成したパネルも含め日本人集団を 2 つ用意して検証したところ、この遺伝子の SNP は全く同様に 2 型糖尿病のなり易さに関連した (再現性)。続いて、日本人と糖尿病の表現型の近い韓国人 1,390 人、中国人 (香港) 2,993 人についても 2 型糖尿病との明らかな関連を認め、*KCNQ1* は東アジア人では、非常に重要な 2 型糖尿病関連遺伝因子であることがわかった (Dr Hong Kyu Lee, Dr Juliana CN Chan らとの共同研究)。さらに意外なことに、北欧白人 2,570 人を用いた解析 (Dr Leif Groop らとの共同研究) でも糖尿病と強い関連を認めた (普遍性)。すべての結果を合わせると、解析した人数は合計で約 2 万人にのぼり、2 型糖尿病発症に関するオッズ比は 1.4、統計学的 P 値は 1.7×10^{-42} となった (図)。最後に *KCNQ1* リ

スクアリルと表現型との関係を主に対照群で調べた結果、日本人でも北欧人でもこの遺伝子は、インスリン分泌障害を介して2型糖尿病のリスクを上げていることがわかった(病態)(Yasuda et al 2008) [業績論文 9, 以下同様に表示]。

KCNQ1のSNPは、人種を越えて2型糖尿病と関連した(SNP rs 2237892)



Yasuda K, et al Nature Genetics 2008

KCNQ1 遺伝子の機能の検証については、本研究班の個別研究で行った。KCNQ1 がコードする電位依存性 K チャネルは、心筋の活動電位の再分極などに関与し、この遺伝子の機能喪失性変異が、QT 延長症候群の原因となることが知られていたが、このチャネルと糖尿病や糖代謝などの関連は、全く不明であった。KCNQ1 タンパクは膵β細胞で発現しており、*in vitro* で Kcnq1 をノックダウンしたβ細胞株の機能及び遺伝子発現ネットワーク解析を行った。Kcnq1 ノックアウトマウスの供与を受けて解析を行ったところ、ヘテロ及びホモ欠損マウス群において、出生時に膵β細胞量の有意な減少と、個々の膵島の構造形成不全傾向が認められた。またゲノム上近接した遺伝子の発現変化を認めており、ヒト SNP との関係を検討中である。

② マイクロサテライト (MS) スキャンによる解析

ミレニアムプロジェクトでは JSNP スキャンと同時に、2 万のマイクロサテライト (MS) を用いた多段階全ゲノム関連解析を行った。3 次スクリーニングで有意な関連を認めた 14MS、および全検体の一元化した解析により有意となった 16MS を候補領域として、2 型糖尿病および正常対照者それぞれ約 1600 検体による、SNP 関連解析を行った。3 遺伝子で有意な関連 ($P < 0.05$) を得たが、JSNP スキャンの陽性領域とは全く別であり意義づけが難しいことから、それ以上の解析はとりあえず行わず、今後の課題とした。

③ 白人の GWAS で報告された遺伝因子の日本人における検証

平成 19 (2007) 年以降、白人を中心に GWAS から 10 以上の 2 型糖尿病遺伝素因が報告されており、その日本人糖尿病との関連を検討した。全体研究として、本研究班で構築したパネルを用いて行った検討では、TCF7L2 [14] をはじめ、ほとんどの遺伝因子が日本人でも糖尿病とよく関連した [12]。このほか個別

研究でも、それぞれの独自のパネルで、TCF7L2、HHEX を中心に日本人における糖尿病や表現型との関連を確認した [2、7、13、18、22]。すなわち GWAS で得られた遺伝因子は驚くほど人種をこえてよく再現した。ただし、リスクアレルは共通するものの、そのアレル頻度にはかなりの人種差があることも明らかになった。

④ 日本人における予測モデルの構築

多因子病の遺伝素因が系統的に同定されると、臨床応用としてまず期待されるのは、これらの組み合わせによる発症予測モデルの構築である。約 5,000 人の日本人サンプルを用い、日本人でこれまで強い関連を認めた 11 の SNP (KCNQ1、TCF7L2、CDKAL1、CDKN2A/B、IGF2BP2、SLC30A8、HHEX、GCKR、HNF1B、KCNJ11、PPARG) による糖尿病予測モデルを構築し、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、ROC 曲線の AUC (area under the curve) は遺伝子のみで 0.63、年齢、性、BMI を加えても 0.72 であり、遺伝因子による予測力は現時点では不十分であった [6]。

(2) 候補遺伝子解析及び候補領域解析

応用ゲノム支援班、東京女子医大岩崎・岩本らとの共同研究により、日本人 2 型糖尿病の罹患同胞対法で連鎖を認めた染色体 21 番領域から、やせ型糖尿病と関連する新しい糖尿病遺伝因子 KCNJ15 を同定した [1]。これは、オッズ比が 2.5 と高く、アジア人特異的で、リスクアレル頻度も高くないことから、common variant を対象とする GWAS では得られない、効果の強い比較的 rare な variant であり、今後のゲノム研究の方向性に有用な情報を得た。

個別研究として、各分担研究者の得意とする研究分野から候補遺伝子を抽出し、2 型糖尿病との関連を検討した。スペースの関係で詳細は省くが、インスリン抵抗性や肥満に関連する遺伝子として、INSIG2、UCPI、RETN [8、15、19、20]、ADRB1 [11]、CPT1A [21]、PRKAA2 [24]、JNK1 など、膵β細胞に関連するものとしてミトコンドリア DNA [5]、NEURODI [16]、PAX4 [17]、BTC、HNF4A [23]、ミトコンドリア DNA [5] など、合併症に関連して UCP2、SUMO4 [4] など、薬物代謝酵素として CYP2C9 [3] などを検討した。

さらに染色体 11 番短腕について、候補領域の連鎖不平衡マッピングから有望な遺伝子 X を得ており、このノックアウトマウスが高脂肪食負荷によりインスリン分泌低下と耐糖能異常を示すことから、その病態をさらに解析している。

(3) 新たな GWAS

ミレニアムプロジェクトは、GWAS の先駆的な試みであったが、1 次パネルは 188 人で、しかも用いた 10 万 SNP は必ずしもゲノムワイドな分布を示していなかった。他の研究費により分担研究者安田を中心に、糖尿病者

400人を対象として、イルミナ社 550K SNP セットを用いた GWAS が行われており、先行する GWAS の知見とノウハウを有する本研究班としては、この研究に協力して解析を進め、特に2次解析以降はこの班の有するパネルを用いて行うこととした。1次スキャンにて、trend test の p 値で、 10^{-6} 以下が4個、 10^{-5} 以下が56個であった。有意な上位200SNPには、*TCF7L2*や*KCNQ1*も含まれ、現 replication panel でタイピングを行い、統計学的に有望な可能性のある SNP も得られており、高密度 SNP 解析を行っている。さらに1次パネルを1000人に増やしたタイピングも追加して行っている。

(4) パネルの作成

ミレニアムプロジェクト「糖尿病サブチーム」において、2型糖尿病および正常対照者の DNA 検体をそれぞれ約1500ずつ収集しており、これらの検体を用いてミレニアムプロジェクトからの候補領域をさらに解析していく。さらに本研究班として、独自に糖尿病対照各1,000名を収集し、ミレニアムプロジェクトの replication panel として活用した。合計で2型糖尿病患者・正常対照者それぞれ約2,400検体から成るパネルを作成したことになる。これらは、糖代謝疾患の解析に必要な臨床情報を専門家が収集し、完備している特徴があり、重要なリソースにきわめて有効に利用できた。なお、東京大学・徳永勝士先生ならびに九州大学・山本健先生に、タイピングのご支援、千葉大学・羽田明先生にゲノム試料収集のご支援をいただいている。

<国内外での成果の位置づけ>

最も大きな成果である*KCNQ1*の同定について、その意義は大きく3つ挙げられる。

まず、日本人2型糖尿病において、現時点で最も重要と思われる遺伝因子を明らかにした。全く独立に行われた、理化学研究所の「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」でも、やはり日本人で一番強力な2型糖尿病関連遺伝子は*KCNQ1*であったことが同時に報告された。

次に我々が報告した*KCNQ1*は、その後全世界で糖尿病との相関が追試・確認され、白人も含めて普遍的な2型糖尿病遺伝因子であることが確認された。現在までに主にGWASにより、15~20の2型糖尿病関連遺伝子が報告されているが、その中でも、オッズ比で見ると、*KCNQ1*は1.4程度と、*TCF7L2*と並んで高く、ほかの遺伝因子はだいたい1.1-1.2程度である。すなわち、ヒト2型糖尿病の成因のうち、common SNPでは最も重要な分子の一つを同定したことになる。

*KCNQ1*は人種をこえて効果がみられる遺伝因子であるが、白人のGWASにおいて同定されなかった理由は、白人ではrs2237892などのMAFが小さかったためと思われる。すなわち、病態の解明には、それぞれの人種でのGWASが必要であることを初めて具体的に明らかに

した。Nature Genetics掲載号でも、Editorialでこの点を評価いただいている。

個別研究の候補遺伝子アプローチも有効であり、興味深いデータを示すことができた。例えばレジスチン (*RETN*) 遺伝子多型については、SNP と血中レジスチン濃度、さらにインスリン抵抗性や糖尿病、合併症など臨床像との関係を確立し、世界の他民族でも再現する報告がなされるなど、オリジナリティの高い成果を発信することができた。

<今後の課題、展望>

*KCNQ1*に限らず一般にGWASで得られる遺伝因子は、タンパクコード領域以外に存在するSNPのことが多く、機能的意義の証明は難しい。*KCNQ1*の発現変化を介する可能性の他、隣接する遺伝子(細胞周期に関連する*CDKN1C*など)や、SNP近傍の未知の転写産物(非コードRNA、マイクロRNAを含む)の発現や機能に影響を与える可能性、DNAメチル化などエピジェネティックな調節機構に変化を生じる可能性(この領域はインプリティングを受けている)もありうる。これらの可能性も含め、なぜこのSNPがインスリン分泌低下を生じるかの検証を継続している。

日本人における*KCNQ1*の臨床的意義の確立が必要であり、他の遺伝因子と共に、生活習慣介入の効果や薬物の治療反応性を、より大規模な共同研究により検討してゆきたい。

日本人の糖尿病遺伝素因は、まだ解明尽くされていないと思われ、より網羅的なGWASからの報告を待つ必要がある。一方で、白人からも、common SNPを対象とするGWASで得られた遺伝因子だけでは不十分であるという同様の報告が相次いでいる。従って臨床像や家族歴から絞りこんだ症例を対象として、次世代シーケンサーなどを用いた「リシーケンス」により、いわゆるrare variantも視野に入れた遺伝因子探索も今後計画したい。2型糖尿病は、GWASが最も成功した疾患の一つであり、*KCNQ1*を中心としたcommon SNPと、こうしたrare variantとの意義がそれぞれ明らかになれば、個別化医療・予防への応用についても、生活習慣病のモデルケースとなると期待される。

こうしたゲノム研究では多施設共同研究により、多数のサンプルを常時解析可能な体制を確立し、維持していく必要がある。今後は、環境因子の定量化を含めた精度の高い一般住民サンプルが必要であると思われる。

最後になるが、非常に多くの試料提供者、研究協力者の参加をいただいたことを記し、感謝の意を表したい。

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38件) すべて査読有り

1. Okamoto, K., Yasuda, K. (16番目), Osawa, H. (17), Nanjo, K. (18), Kadowaki, T. (19), Kasuga, M. (20) ほか19名:

Identification of KCNJ15 as a susceptibility gene in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 86(1): 54-64(2010).

2. Omori, S., Kadowaki, T. (10番目) ほか10名: Replication study for the association of new meta-analysis-derived risk loci with susceptibility to type 2 diabetes in 6,244. Japanese individuals. *Diabetologia* 52(8): 1554-60(2009).

3. Maekawa, K., Yasuda, K. (9番目) ほか11名: Substrate-dependent functional alterations of seven CYP2C9 variants found in Japanese subjects. *Drug Metab Dispos*, 37(9), 1895-1903(2009).

4. Shimada, T., Yasuda, K. (4番目), Nanjo, K. (11人中11番目) ほか8名: SUM04 Met55Val polymorphism is associated with coronary heart disease in Japanese type 2 diabetes individuals. *Diabetes Res Clin Pract*, 85(1), 85-9(2009).

5. Park, KS., Nanjo, K. (6番目) ほか16名: A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians. *Diabetologia*, 51(4), 602-608(2008).

6. Miyake, K., Yasuda, K. (4番目), Osawa, H. (6番目), Makino, H. (32番目), Nanjo, K. (33), Kadowaki, T. (34), Kasuga, M. (35人中35番目) ほか28名: Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet*, 54(4), 236-41(2009).

7. Tabara, Y., Osawa, H. (2番目), Makino, H. (8人中8番目) ほか5名: Replication study of candidate genes associated with type 2 diabetes based on genome-wide screening. *Diabetes*, 58(2), 493-498(2009).

8. Osawa, H., Makino, H. (11番目) ほか10名: The PPAR γ Pro12Ala Pro/Pro and resistin SNP-420G/G genotypes are synergistically associated with plasma resistin in the Japanese general population. *Clin Endocrinol*, 71, 341-345(2009).

9. Yasuda, K., Miyake, K., Osawa, H. (5番目), Makino, H. (44番目), Nanjo, K. (45), Kadowaki, T. (46), Kasuga, M. (47人中47番目) ほか40名: Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*, 40(9), 1092-1097(2008).

10. Takeuchi, F., Yasuda, K. (10番目) ほか

11名: Search for type 2 diabetes susceptibility genes on chromosome 1q, 3q and 12q. *J Hum Genet*, 53(4), 314-324(2008).

11. Ohshiro, Y., Nanjo, K. (11人中11番目) ほか9名: Mutations in the $\beta 1$ adrenergic receptor gene and massive obesity in Japanese. *Diabetes Res Clin Pract*, 80(2), 213-217(2008).

12. Horikawa, Y., Miyake, K., Yasuda, K., Kasuga, M. (18人中18番目) ほか14名: Replication of genome-wide association studies of type 2 diabetes susceptibility in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(8), 3136-3141(2008).

13. Furukawa, Y., Nanjo, K. (10人中10番目) ほか8名: Polymorphisms in the IDE-KIF11-HHEX Gene Locus Are Reproducibly Associated with Type 2 Diabetes in a Japanese Population. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(1), 310-314(2008).

14. Miyake, K., Yasuda, K. (4番目), Osawa, H. (5番目), Makino, H. (20番目), Nanjo, K. (21), Kadowaki, T. (22), Kasuga, M. (23人中23番目) ほか16名: Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *J Hum Genet*, 53(2), 174-180(2008).

15. Osawa, H., Makino, H. (15人中15番目) ほか13名: The G/G genotype of single nucleotide polymorphism at -1066 of c-Jun N-terminal kinase 1 gene (MAPK8) does not affect type 2 diabetes susceptibility despite the specific binding of AP2a. *Clin Endocrinol*, 69, 36-44(2008).

16. Liu, L., Nanjo, K. (6番目) ほか5名: A novel mutation, Ser159Pro in the NeuroD1/BETA2 gene contributes to the development of diabetes in a Chinese potential MODY family, *Mol Cell Biochem*, 303, 115-120(2007).

17. Plengvidhya, N., Nanjo, K. (7番目) ほか10名: PAX4 Mutations in Thais with Maturity Onset Diabetes of the Young, *J Clin Endocrinol Metab*, 92(7), 2821-2826(2007).

18. Horikoshi, M., Kadowaki, T. (7人中7番目): Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*, 50(12), 2461-2466(2007).

19. Ochi, M., Osawa, H., Kadowaki, T. (13番目), Kasuga, M. (15番目), Makino, H. (16人中16番目) ほか11名: Frequency of the

G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 appears to be increased in younger-onset type 2 diabetes. *Diabetes*, 56, 2834-8(2007).

20. Osawa, H., Makino, H. (12人中12番目) ほかに10名: Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL, and high sensitivity CRP in the Japanese general population. *Diabetes Care*, 30, 1501-1506(2007).

21. Hirota, Y., Miyake, K. (8番目), Kasuga, M. (10人中10番目) ほかに7名: Lack of association of CPT1A polymorphisms or haplotypes on hepatic lipid content or insulin resistance in Japanese individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 56, 656-661(2007).

22. Horikoshi, M., Kadowaki, T. (6人中6番目) ほかに4名: A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*, 50, 747-751(2007).

23. Hara, K., Kadowaki, T. (11人中11番目) ほかに9名: Association of Hepatocyte Nuclear Factor-4 α P2 Promoter Haplotypes With Type 2 Diabetes in the Japanese Population. *Diabetes*, 55, 1260-1264(2006).

24. Horikoshi, M., Miyake, K. (4番目), Kasuga, M. (7番目), Kadowaki, T. (9人中9番目) ほかに5名: A polymorphism in the AMPK α 2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes*, 55, 919-923(2006).

[学会発表] (計 15 件)

・安田和基 「2 型糖尿病遺伝子のゲノム全域検索」ゲノム 4 領域主催シンポジウム『ゲノム医学のこれから』平成 20 年 10 月 14 日 (東京国際フォーラム)

・Yasuda K, Miyake K, Kasuga M 「Hunt for susceptibility genes for type2 diabetes in Japanese by GWAS」第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 平成 21 年 5 月 (大阪)

・門脇孝 「ゲノムワイド関連解析に基づく疾患の病態解明: 糖尿病」日本人類遺伝学会第 5 4 回大会、平成 21 年 9 月、東京

[図書] (計 1 件)

・春日雅人『糖尿病とゲノム科学』文部科学省 特定領域研究「応用ゲノム」編「ゲノム科学と社会—ゲノム科学の明日の医学へのインパクト」p35~50、平成 19 (2007) 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 「遺伝子多型を用いた 2 型糖尿病の検査方法」

発明者: 安田和基、春日雅人、門脇孝、古田浩人、牧野英一、岩崎直子、堀川幸男、山縣和也、岡芳知

権利者: 国立国際医療センター他

種類: 特許

番号: 特願 2007-325366、特開 2009-142239

出願年月日: 平成, 19 年 12 月 18 日

国内外の別: 国内、(国外移行申請準備中)

[その他]

ホームページ等

・文部科学省特定領域研究: ゲノム研究 HP より「2 型糖尿病に関連する新規遺伝子 KCNQ1 を同定」

[<https://www.genome-sci.jp/modules/contents3/index.php?id=13>]

・国立国際医療センター研究所 HP より [<http://www.ncgm.go.jp/rese/top/j/news/news0015.html>]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

春日 雅人 (KASUGA MASATO)

国立国際医療センター・研究所・所長
研究者番号: 50161047

(2) 研究分担者

門脇 孝 (KADOWAKI TAKASHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 30185889

安田 和基 (YASUDA KAZUKI)

国立国際医療センター・研究所・部長
研究者番号: 80311611

大澤 春彦 (OOSAWA HARUHIKO)

愛媛大学・医学部・教授

研究者番号: 90294800

(平成 20 年 7 月~21 年度迄)

南條 輝志男 (NANJO KISHIO)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40164511

木戸 良明 (KIDO YOSHIAKI)

神戸大学・保健学研究科・准教授

研究者番号: 10335440

(平成 21 年度~平成 21 年度迄)

牧野 英一 (MAKINO EIICHI)

愛媛大学・医学部・教授

研究者番号: 50009578

(平成 17 年度~20 年 7 月迄)

三宅 一彰 (MIYAKE KAZUAKI)

神戸大学・医学部付属病院・医員

研究者番号: 40452495

(平成 20 年度~平成 20 年度迄)