

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

日本人妊娠糖尿病発症女性における糖尿病・妊娠糖尿病関連遺伝子に関する研究

研究分担者 宮越 敬 慶應義塾大学医学部産婦人科 専任講師

研究要旨

近年、諸外国では分子遺伝学的解析手法を用いて妊娠糖尿病（GDM）の遺伝因子の同定が試みられている。一般に、疾患発症に関与する遺伝因子の頻度は人種間で異なるため、日本人 GDM の病態解明には日本人妊婦の集団における独自の遺伝因子関連解析が不可欠である。しかしながら、本邦ではこのような観点からの GDM 感受性遺伝因子の網羅的な解析は行われていない。今回我々は、日本人妊婦（GDM：174 名、正常耐糖能群：554 名）を対象に既知の糖尿病関連候補遺伝子（計 13 遺伝子）について多型情報を取得し、GDM との関連を検討した。本検討では全例で塩基配列解析を行うことができ、ケース・コントロール関連解析の結果、膵臓形成に関与する遺伝因子に関して GDM および正常耐糖能群間でアレル頻度差を認めた。今後、さらに症例を集積して、日本人 GDM 発症に関与する遺伝因子を同定するとともに、遺伝子多型を反映する臨床情報を抽出し日本人 GDM 既往女性の予後予測および産後のフォローアップ体制の構築を目指す予定である。

研究協力者

秦健一郎（独立行政法人国立成育医療研究センター、周産期病態研究部）

右田王介（独立行政法人国立成育医療研究センター、周産期病態研究部）

関根章博（京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター ファーマコゲノミクスプロジェクト）

A. 研究目的

一 塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）とは、DNA において 1 箇所の塩基配列が別の塩基に置換している状態である（図 1）。この SNP が遺伝子およびタンパクの働きの違い、そして病

気になりやすさの違いに関与すると考えられている。そのため、SNP 解析は疾患に関与する遺伝子の同定、すなわち病因の解明に繋がるとされる。

疾患の発症には遺伝要因と環境要因が関わっており、多くは両者が複雑に関与する多因子疾患である（図 2）。これまで、高血圧や 2 型糖尿病（T2DM）において SNP 解析や全ゲノム関連解析（genome wide association study: GWAS）を中心とした分子遺伝学的解析手法を用いて、疾患関連候補遺伝子の探索が行われてきた[1, 2]。例えば、膵β細胞機能不全と慢性的なインスリン感受性低下を認める T2DM の発症には、膵β細胞およびインスリン感受性関

連の遺伝因子の関与が指摘されている(図3)。また、T2DM と類似した病態を示す妊娠糖尿病 (GDM) にも遺伝要因の関与が推測され、欧米人・アジア人を対象とした多型解析例も報告されている[3, 4]。

一般に、疾患発症に関与する遺伝因子の頻度は人種間で異なるため、日本人 GDM の病態解明には日本人妊婦の集団における独自の遺伝因子関連解析が不可欠である。しかしながら、本邦ではこのような観点からの GDM 感受性遺伝因子の網羅的な解析は行われていない。本研究の目的は、既知の糖尿病関連遺伝子の SNP に着目して日本人 GDM および正常耐糖能 (NGT) の SNP 解析を行うことである。

B. 研究方法

対象：2011 年 1 月以降に当院で周産期管理を行い、本研究について同意の得られた日本人単胎妊婦 728 名 (GDM : 174 名、NGT : 554 名) である。GDM の診断には 2010 年 7 月に発表されたいわゆる新診断基準を用い、明らかな糖尿病合併例は対象から除外した。なお、対象例の臨床情報は当院の周産期データベースより抽出した。

方法：(1)分娩後に母体末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出した。(2)得られた DNA を用いて、表 1 に示す既知の計 13 遺伝子の SNP (*HHEX* および *ADIPOQ* については 2 箇所) について Invader 法 (Third Wave Technologies 社) により塩基配列解析を行った。Invader 法はミレニアム・ゲノムプロジェクトや国際 HapMap プロジェクトにおいても採用された簡便かつ高精度の SNP 解析法である

(<http://hologic.co.jp/invader/>)。(3)塩基配列解析結果をもとに、GDM および NGT においてアレル頻度を比較検討した (ケース・コントロール関連解析)。なお、統計学的検討にはカイ二乗検定を用い、 $P < 0.05$ の場合に統計学的有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守し、研究分担者の所属機関である慶應義塾大学医学部の倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号 20130160)。また、本研究では研究協力者に新たな負担は発生せず、かつ個人情報の保護に万全を期すことにより不利益も生じない。

C. 研究結果

表 2 には両群の母体背景を示す。NGT 群に比べ GDM 群の BMI (kg/m^2) は有意に高値 (20.1 ± 2.4 vs 21.9 ± 3.5 , $P < 0.0001$) であり、GDM 群では肥満妊婦 (BMI ≥ 25) が高率であった (17.8% vs 4.2% , $P < 0.0001$)。また、GDM 群では糖尿病家族歴が有意に高頻度 (25.2% vs 7.2% , $P < 0.0004$) であった。

塩基配列解析では、全例において異なるアレルが明瞭に分離され、塩基配列の同定が可能であった。図 4 にはその一例を示す。また、ケース・コントロール関連解析の結果、インスリン感受性に関連する 3 遺伝子 (*PPAR γ* 、*FTO*、*ADIPOQ*) の SNP について

は、両群間でアレル頻度に偏りを認めなかった(表3)。一方、膵β細胞関連の遺伝子(*HHEX*, *KCNJ11*, *TCFL2*, *IGFBP2*, *GCK*, *CDKAL1*, *CDKN2A*, *KCNJ15*, *KCNQ1*, *SCL30A8*)に関しては、*HHEX*のみに両群間でアレル頻度に偏りを認めた。

D. 考察

近年、GWASを用いた多因子疾患関連遺伝因子の同定が試みられているが、同手法には疾患群および正常対照群、ともに少なくとも1000~1500症例を要する。臨床研究においてGWASを実施可能なGDM症例を収集することは困難であることが多いため、GDM感受性遺伝因子の探索は糖尿病関連のSNPを中心としたケース・コントロール関連解析が主流である。例えば、Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome studyのサブグループ解析ではインスリン分泌に関与する*GCK*が欧米人GDMの発症に関与する可能性が示された[5]。また、最近発表されたsystematic reviewによると、*TCF7L2*, *GCK*, *KCNJ11*, *CDKAL1*, *IGFBP2*, Melatonin receptor 1B(*MTNR1B*)、Insulin receptor substrate(*IRS1*)の遺伝子多型がGDM発症に関与するものと推測されている[4]。

本検討では、既知の代表的な糖尿病関連遺伝子のSNPに着目して塩基配列解析およびケース・コントロール関連解析を行った。まず、全例においてアレルのシグナルが明瞭に分離され、本検討で構築した臨床遺伝情報解析体制がSNP解析に有用であることが確認された。また、関連解析の結果、*HHEX*のみに両群間でアレル頻度に偏

りを認めた。なお、同遺伝子における2箇所のSNPに関し、GDM発症のオッズ比(95%信頼区間)は1.87(1.09-3.21)および2.64(1.14-6.14)であった。

2011~2012年に施行した我々の予備検討では、インスリン感受性関連の*PPARγ*および*FTO*、膵β細胞関連の*HHEX*, *KCNJ11*, *IGFBP2*および*GCK*がGDM発症に関与すると推測された[6,7]。予備検討に比べ、本検討の対象症例数はGDMおよびNGT群ともに約2倍となった。膵臓・肝臓となるとなる前腸に発現する転写因子をエンコードする*HHEX*は、胎生期の膵臓形成への関与が推測される遺伝子である[8]。インスリン分泌不全が日本人T2DMの特徴であることを勘案すると、*HHEX*は日本人GDMの病態形成に関与する有力な候補遺伝因子と考えられた。

興味深いことに日本人T2DMとの関連が指摘されている遺伝子すべてがGDMと強く関連するわけではなかった(図5)。このことから、既知のT2DM関連遺伝子の中には日本人GDMと強い関連を示す因子が存在し、SNP解析によるGDM感受性候補遺伝因子特定が日本人GDMの病態解明に結びつく可能性が示された。

一般にケース・コントロール関連解析には疾患および正常対照群それぞれ数百症例を必要とするため、今後も引き続き症例を集積予定である。諸家のSNP解析では中高年健常女性が正常対照集団とされている。GDM感受性候補遺伝因子の探索には、“妊娠”という同一の環境要因下での遺伝因子頻度の比較が望ましい。したがって、中高年健常女性ではなく正常耐糖能妊婦

を正常対照集団としていることは我々の検討の特色の1つである。

膵β細胞機能は経口糖負荷試験における血糖・インスリン値から評価可能である[9]。我々は、膵β細胞機能指標 (Oral Disposition Index) を用いて欧米人同様に日本人 GDM 例においても膵β細胞機能不全を認めることを報告してきた[7, 10]。本検討対象を用いた予備解析では、膵β細胞機能指標と HHEX の多型との因果関係も示唆された(未発表データ)。したがって、GDM 診断時の膵β細胞機能指標は遺伝子多型を反映するものと推測される。

GDM 既往女性は T2DM のリスクが高いため、ライフスタイル改善を含む早期治療介入が必要と考えられる[11]。しかしながら、現在まで産後フォローアップ体制は未構築であり、耐糖能検査受診率は低い。大規模集団における遺伝因子探索および遺伝子多型を反映した膵β細胞機能指標のカットオフ値設定は GDM 既往女性の予後予測および産後のフォローアップ体制の構築にも有用と考えられる。

E. 結論

今回我々は、日本人妊婦を対象に既知の糖尿病関連候補遺伝子(計 13 遺伝子)について多型情報を取得し、GDM との関連を検討した。ケース・コントロール関連解析の結果、膵臓形成に関与する遺伝因子“HHEX”が日本人 GDM 発症に関与する有力な候補遺伝因子と考えられた。

F. 参考文献

1. Imamura M, Maeda S. Genetics of

type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. *Endocr J.* 2011;58:723-739.

2. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363:2339-2350.

3. Kwak SH, Kim SH, Cho YM, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes.* 2012;61:531-541.

4. Zhang C, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Human reproduction update.* 2013;19:376-390.

5. Freathy RM, Hayes MG, Urbanek M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes.* 2010;59:2682-2689.

6. 宮越敬, 田中守, 前原佳代子, et al. 日本人妊娠糖尿病における一塩基多型解析の試み. *糖尿病と妊娠.* 2012;12:96-98.

7. 宮越敬. 膵β細胞機能に着目した metabolic phenotype の検討. *日本産科婦人科学会雑誌.* 2012;64:2265-2278.

8. Staiger H, Machicao F, Fritsche

A, et al. Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev.* 2009;30:557-585.

9. Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, et al. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med.* 2009;26:1198-1203.

10. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, et al. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J.* 2010; 57:973-980.

11. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4774-4779.

G. 研究発表

論文発表

1. 宮越敬, 税所芳史, 吉村泰典. 産後のフォローアップ. *月刊糖尿病*. 東京: 医学出版社; 2013. p. 61-66.

2. 宮越敬, 池ノ上学, 春日義史, et al. 妊娠時の代謝の変化 1. 母体の変化 A. 糖代謝の変化 2) インスリン感受性の観点から. In: 難波光義, 杉山隆, editors. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス. 京都: 金芳堂; 2013. p. 38-42.

3. 税所芳史, 宮越敬, 吉村泰典, et al. ホルモン療法実践マニュアル「糖尿病・妊娠糖尿病」. In: 青木大輔, 金

山尚裕, 百枝幹雄, 若槻明彦, editors. *産科と婦人科*. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 57-66.

4. 池ノ上学, 宮越敬, 税所芳史, et al. 当院における新診断基準導入後の妊娠糖尿病の臨床像に関する検討. *糖尿病と妊娠*. 2013;13:84-87.

5. 宮越敬, 税所芳史, 池ノ上学, et al. 妊娠糖尿病既往女性における産後早期糖代謝異常の発症に関する検討. *糖尿病と妊娠*. 2013;13:88-92.

6. Saisho Y, Miyakoshi K, Ikenoue S, et al. Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women. *Endocr J.* 2013;60:533-539.

7. Ikenoue S, Miyakoshi K, Saisho Y, et al. Clinical impact of women with gestational diabetes mellitus by the new consensus criteria: two year experience in a single institution in Japan. *Endocr J.* 2014, in press.

学会発表

1. 池ノ上学, 宮越敬, 春日義史, et al. 妊娠糖尿病の血糖プロフィールならびにインスリン導入予測因子に関する検討. 第65回日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2013年5月, 札幌.

2. 全国妊娠糖尿病研究グループ. 妊娠糖尿病 1点異常に対する管理に関する後方視的検討: JGSG study. 第65

回日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2013年5月, 札幌.

3. 宮越敬, 安日一郎, 釘島ゆかり, et al. アンケート調査からみた妊婦健診時の耐糖能異常スクリーニングと妊娠糖尿病管理の現状. 第49回日本周産期新生児医学会総会・学術集会, 2013年7月, 横浜.
4. 池ノ上学, 宮越敬, 春日義史, et al. 当院における基準改定後の妊娠糖尿病 Screening の現状. 第49回日本周産期新生児医学会総会・学術集会, 2013年7月, 横浜.
5. 宮越敬, 安日一郎, 釘島ゆかり, et al. 全国分娩取り扱い施設を対象とした耐糖能異常スクリーニングおよび妊娠糖尿病管理に関するアンケート調査報告. 第29回日本糖尿病妊娠学会年次学術集会, 2013年11月, 岐阜.

2. 実用新案登録

本年度はなし

3. その他

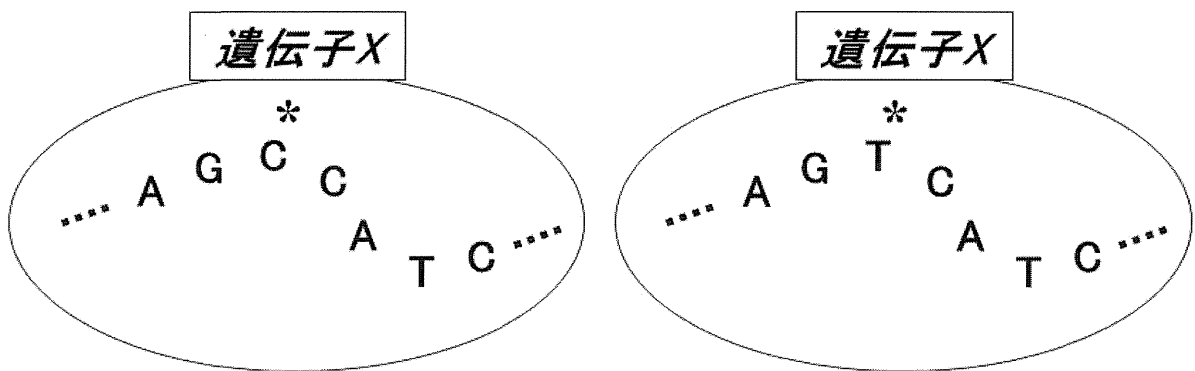
本年度はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

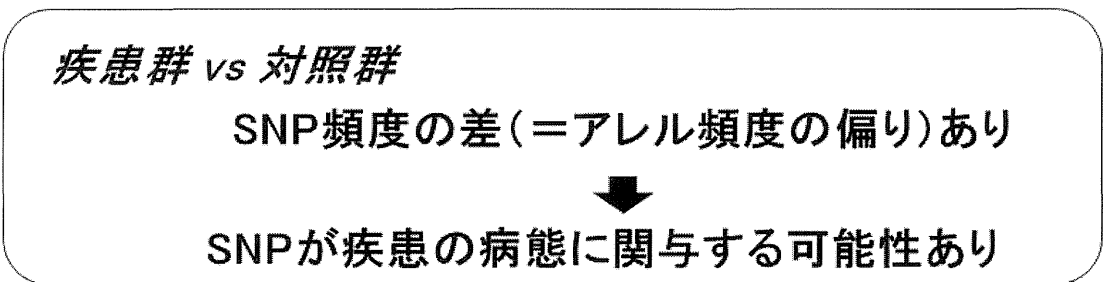
1. 特許取得

本年度はなし

図1 一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism)



SNP: DNAにおいて1箇所の塩基配列が別の塩基に置換



(SNP: single nucleotide polymorphism)

図2 疾患の発症と遺伝要因

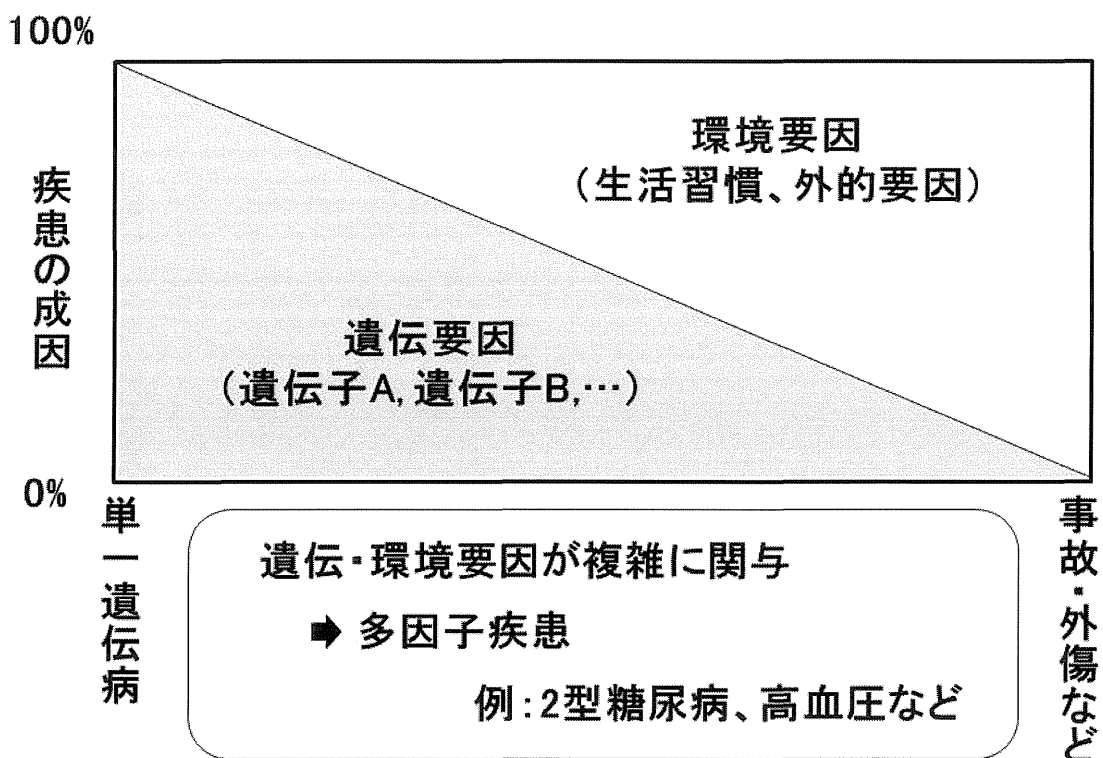


図3 2型糖尿病発症と一塩基多型との関連

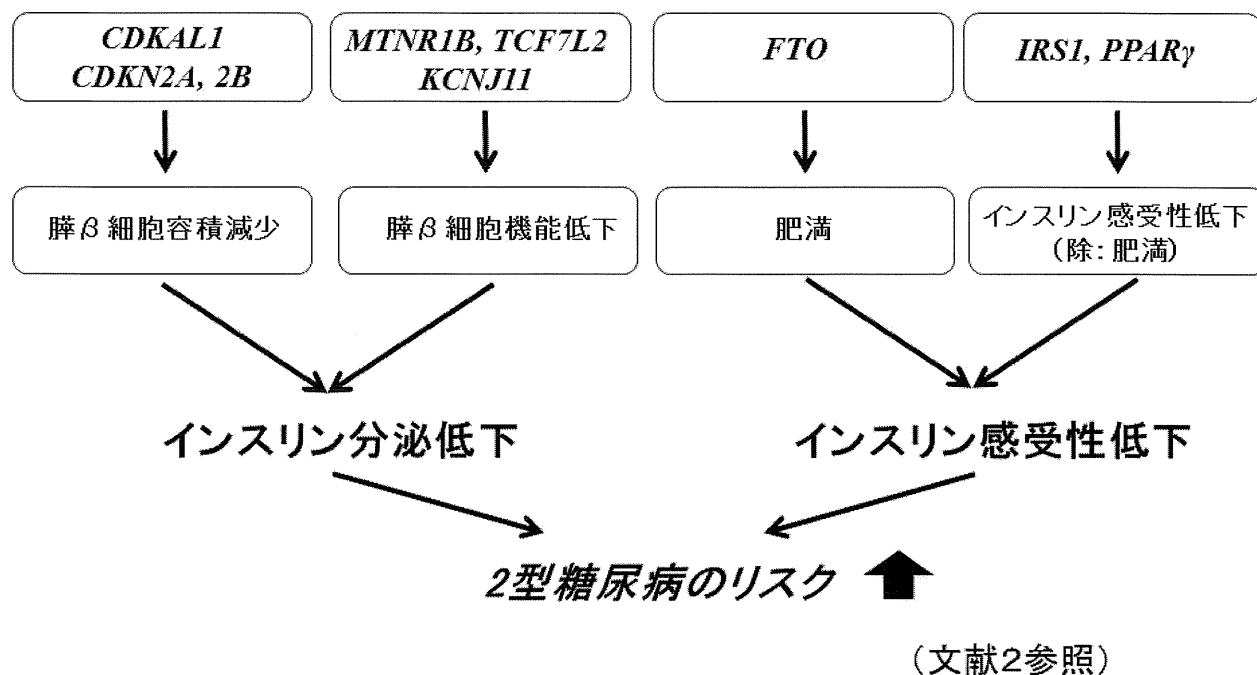
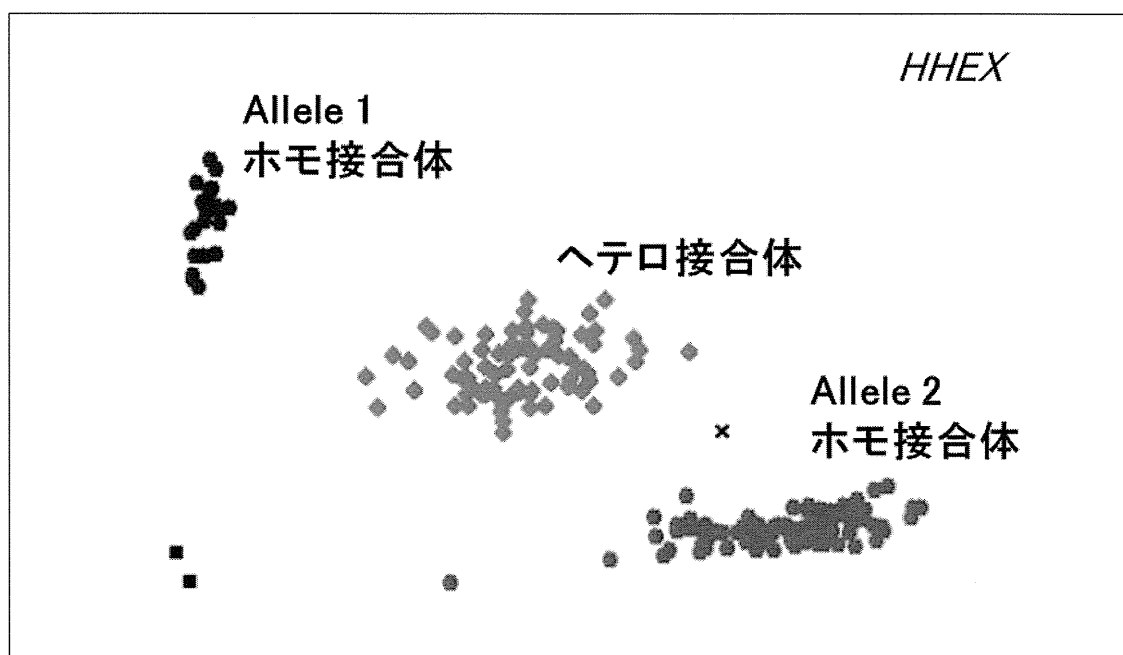
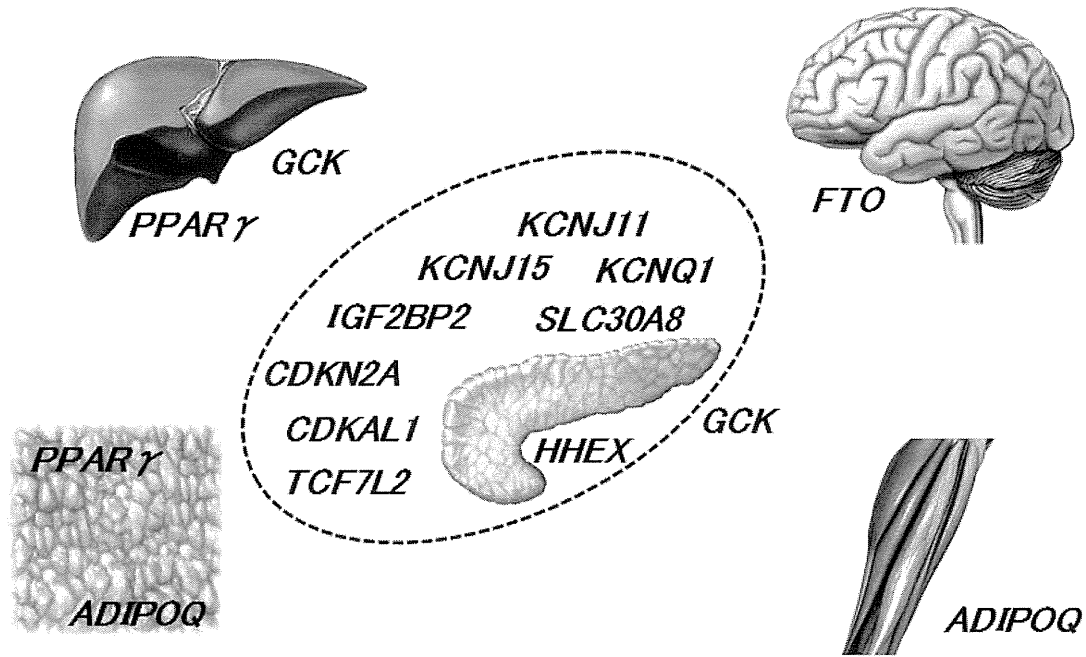


図4 塩基配列解析結果の一例



ホモ接合、ヘテロ接合のシグナルが明瞭に分離

図5 解析遺伝子の主な局在



日本人2型糖尿病関連の遺伝子を破線で囲んだ

表1 塩基多型解析を行った遺伝子

インスリン感受性関連

<i>PPARγ</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
<i>FTO</i>	Fat mass- and obesity-associated
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin

膵 β 細胞関連

<i>TCF7L2</i>	Transcription factor 7-like 2
<i>GCK</i>	Glucokinase
<i>KCNJ11, 15</i>	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11, 15
<i>KCNQ1</i>	Potassium channel, voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1
<i>HHEX</i>	Hematopoietically expressed homeobox
<i>IGF2BP2</i>	Insulin-like growth factor 2 binding protein 2
<i>CDKAL1</i>	CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1
<i>CDKN2A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
<i>SLC30A8</i>	Solute carrier family, member 8

表2 母体背景

	妊娠糖尿病 (n=174)	正常耐糖能 (n=554)	<i>P</i>
年齢	36 ± 5	35 ± 5	0.0028
BMI	21.9 ± 3.5	20.1 ± 2.4	< 0.0001
BMI ≥ 25	31 (17.8%)	23 (4.2%)	< 0.0001
BMI < 18.5	17 (9.8%)	122 (22.0%)	< 0.0001
糖尿病家族歴	44 (25.2%)	40 (7.2%)	0.0004

表3 ケース・コントロール解析

アレル頻度差	インスリン感受性	膵β細胞
傾向あり		<i>HHEX</i>
傾向なし	<i>FTO</i>	<i>KCNJ11</i>
	<i>PPARG</i>	<i>TCF7L2</i>
	<i>ADIPOQ</i>	<i>IGF2BP2</i>
		<i>GCK</i>
		<i>CDKAL1</i>
		<i>CDKN2A</i>
		<i>KCNJ15</i>
		<i>KCNQ1</i>
		<i>SCL30A8</i>

妊娠中糖代謝異常スクリーニング陽性女性における産後の母児検診
出生コホートをを用いた前向き研究—乳児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

研究要旨

近年ビタミン D (VD) の糖代謝等、骨以外に対する作用が注目されている。昨年度、本研究では、成育母子コホート参加の 494 組の母子を対象として妊娠母体および臍帯血中ビタミン D を測定し、母体 VD が半数例において推奨値未満であり、母体血 VD は臍帯血 VD と正の相関を示すことを報告した。今年度は同コホート研究より、児が 1 歳に達し、血中 VD を測定した 236 組の母子において、児の 1 歳までの成長、糖・脂質代謝と、母体血及び臍帯血の VD 値、母の糖代謝（妊娠糖尿病の有無）との関連を検討した。母体血・臍帯血・児の一歳時の血中 VD は、それぞれ 18.65ng/ml (8.3-39.8) (平均 (最少-最大値))、12.05ng/ml (4.1-28)、23.5ng/ml (8.0-52.3) であった。母体血と臍帯血、臍帯血と 1 歳時の児の VD 値有意の正の相関を示した。母体妊娠糖尿病の有無、HbA1c 値は児の VD 値とは相関しなかった。1 歳時の VD 値と児の発達・成長・代謝因子には相関を認めなかった。母乳栄養児では、1 歳における VD 値は人工及び混合栄養児よりも有意に低かったが、日光浴時間の寡多では統計学的に有意な差は認めなかった。以上、1 歳においては成長発達・代謝への影響は明らかではなかったが、VD に関しては母体の栄養状況が胎生期も 1 歳においても児に有意に影響していることが明らかとなった。今後長期的に児の成長発達・代謝への影響が出てこないか、追跡する必要がある。

A. 研究目的

近年、成人メタボリック症候群の発生源が胎児期にあるという、胎児起源説に加え、胎児期の環境だけでなく、出生後の（栄養）環境とのミスマッチが問題であり、胎児期のプログラミングと生後の再プログラミング、すなわちエピゲノムの変化の重要性も指摘されている（DOHaD 仮説）。また、幼児期や思春期の肥満は成人期肥満へトラッキングすることが知られており、肥満はすべての成人生活習慣病につながることから、胎生期から始まるリスクを軽減させることが健やかな成人期を過ごす鍵となることが

示唆される。

近年ビタミン D (VD) の糖代謝等、骨以外に対する作用が注目されている。成人病胎児起源説にもビタミン D が関与している可能性が示唆されている。また、妊娠中の母体におけるビタミン D 欠乏症が胎児期もしくは新生児期の身体精神発育に影響を与えるという報告もある。

昨年度、本研究では、成育母子コホート参加の 494 組の母子を対象として妊娠母体および臍帯血中ビタミン D を測定し、母体 VD が半数例において推奨値未満であり、母体血 VD は臍帯血 VD と正の相関を示すこと

を報告した。今年度は同コホート研究より、児が1歳に達し、血中VDを測定した母子において、児の1歳までの成長、糖・脂質代謝と、母体血及び臍帯血のVD値、母の糖代謝（妊娠糖尿病の有無）との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は、文書同意を得て2010年12月～2013年4月までに成育母子コホートに参加し、妊娠中期（妊娠16週～27週）母体血及び臍帯血データ、1歳時の血液データがともに確認できた236組の母子を対象とした。身体計測、血中および臍帯血中ビタミンD、IGF-I、レプチン、コレステロールなど生化学所見、児の日光浴時間、栄養方法（母乳・混合栄養・人工栄養、離乳食の進み方）、児の発達、母の糖代謝との関連を母子間、及び児において前方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、実施するすべてにおいて保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。

C. 研究結果

対象の母体年齢は平均35.8歳（24～46歳）。

母体血・臍帯血・児の一歳時の血中VDは、それぞれ18.65ng/ml（8.3-39.8）（平均（最少-最大値））、12.05ng/ml（4.1-28）、23.5ng/ml（8.0-52.3）であった。母体血と臍帯血、臍帯血と1歳時の児のVD値有意の正の相関を示した（ $r=0.44$, $p<0.001$, $r=0.20$, $p=0.002$ ）。母体妊娠糖尿病の有無、HbA1c値は児のVD値とは相関しなかった。1歳時のVD値と児の発達・成長・代謝因子には相関を認めなかった。母乳栄養児では、1歳におけるVD値は人工及び混合栄養児よりも有意に低かった（19.25ng/ml, 26.2ng/ml, 27.8ng/ml, $p<0.001$ ）が、日光浴時間の寡多では統計学的に有意な差は認めなかった。

D. 考察

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。さらに本邦では小児思春期の肥満増加に伴う2型糖尿病の増加も重要な問題である。

近年ビタミンD（VD）が膵内分泌機能、すなわち糖代謝に影響することが示され、骨以外に対する作用が注目されている。成人期の糖尿病発症とVDの関連を示す報告も散見される。さらに、成人病胎児起源説にもビタミンDが関与している可能性が示唆されている。また、妊娠中の母体におけるビタミンD欠乏症が胎児期もしくは新生児期の身体精神発育に影響を与えるという報告もあるが、本邦で胎児成長とビタミンDの関連を検討したデータはまだない。

今回の我々の研究では、本邦の妊婦及び臍帯血中25OHDは、一般の推奨値より低値であった。VDとIGF-Iは有意な正の相関を示し、IGF-Iと出生体重は正の相関を示したが、VDと出生体重は有意な相関を示さなかつ、VDが胎児成長、IGF-I以外の代謝因子に及ぼす有意な影響は確認できなかった。今後児の生後成長や代謝系への関与をフォローしていくとともに、母体の糖代謝との関連についても検討していく予定である。

E. 結論

1歳においては成長発達・代謝への影響は明らかではなかったが、VDに関しては母体の栄養状況が胎生期も1歳においても児に有意に影響していることが明らかとなった。今後長期的に児の成長発達・代謝への影響が出てこないか、追跡する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

【原著・総説】

1. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One. 2013;8(3):e60105.
2. 堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, 臨床婦人科産科 2013; 67(7):663-670.

【学会発表】

1. ○Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 19)
2. Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 20)
3. Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 19)
4. 1歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児

期の栄養法についての検討-母子コホート研究から 高橋千恵, 服部淳, 内田登, 山本晶子, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013年10月10日)

5. 日本人SGA性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 小川憲久, 清見文明, Kappelgaard Anne-Marie 第47回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013年10月11日)
6. 本邦乳児におけるビタミンDの充足状況とその影響 山本晶子, 服部淳, 高橋千恵, 内田登, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013年10月11日)
7. 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の6歳時の予後 内木康博, 宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 荒田尚子, 堀川玲子 第86回日本内分泌学会学術総会 (仙台, 2013年4月26日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

資料

表 1 歳時血中 25OHVD に寄与する因子の解析

要因	パラメータ数	自由度	平方和	F 値	p 値(Prob>F)
母体血 25OHD	1	1	786.3881	11.6245	0.0008
栄養	3	3	1397.7498	6.8873	0.0002
日光浴	2	2	340.7060	2.5182	0.0830

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
安日一郎	1章 わが国の糖尿病の動静とその背景 (4) 肥満 B. 肥満妊娠の合併症	難波光義、杉山隆	「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス	金芳堂	2013	21-26
安日一郎	5章 糖代謝異常妊娠の管理 §4 糖代謝異常妊娠の管理 (9) 分娩：分娩時期と分娩管理	難波光義、杉山隆	「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス	金芳堂	2013	204-211
宮越敬, 池ノ上学, 春日義史, et al.	妊娠時の代謝の変化 1. 母体の変化A. 糖代謝の変化 2) インスリン感受性の観点から.	難波光義、杉山隆	「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス	金芳堂	2013	38-42
宮越敬, 税所芳史, 吉村泰典	ホルモン療法実践マニュアル「糖尿病・妊娠糖尿病」	青木大輔, 金山尚裕, 百枝幹雄, 若槻明彦	産科と婦人科	診断と治療社	2013	57-66
和栗雅子	【先天異常・糖代謝異常妊娠の合併症】胎児合併症	難波光義、杉山隆	「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス	金芳堂	2013	118-122
和栗雅子	【糖代謝異常妊娠の管理】運動療法	難波光義、杉山隆	「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス	金芳堂	2013	188-194
和栗雅子	【当センターにおけるGDMフォロー 糖代謝異常妊娠の管理】GDMのフォロー	難波光義、杉山隆	「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス	金芳堂	2013	217-220

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Hiroshi Yamashita, <u>Ichiro Yasuhi</u> , Masashi Fukuda, <u>Yukari Kugishima</u> , Yuki Yamauchi, Akiko Kuzume, Takashi Hashimoto, So Sugimi, Yasushi Umezaki, Sachie Suga, Nobuko Kusuda,	The association between maternal insulin resistance in mid-pregnancy and neonatal birthweight in uncomplicated pregnancies	Early human Development	投稿中		
<u>Yukari KUGISHIMA</u> , <u>Ichiro YASUHI</u> , Hiroshi YAMASHITA, Masashi FUKUDA, Akiko KUZUME, So SUGIMI, Yasushi UMEZAKI, Sachie SUGA, Nobuko KUSUDA	Risk factors associated with early postpartum abnormal glucose tolerance in women with gestational diabetes	Am J Obstet Gynecol	投稿中		
Saisho Y, <u>Miyakoshi K</u> , Ikenoue S, et al.	Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women.	Endocr J.	60	533-539	2013
Ikenoue S, <u>Miyakoshi K</u> , Saisho Y, et al.	Clinical impact of women with gestational diabetes mellitus by the new consensus criteria: two year experience in a single institution in Japan.	Endocr J.	in press		

Seung Chik Jwa, Takeo Fujiwara, Akira Hata, <u>Naoko Arata</u> , Haruhiko Sago, Yukihiro Ohya	BMI mediates the association between low educational level and higher blood pressure during pregnancy in Japan.	BMC Public Health.	13	389	2013
Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, <u>Horikawa R</u> , Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T.	Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome.	PLoS One	8(3)	e60105	2013
<u>安日一郎</u>	糖尿病とDOHaD	産科と婦人科	80(5)	595-598	2013
<u>安日一郎</u>	妊娠糖尿病および肥満 2 型糖尿病妊婦の食事療法	糖尿病	56	623-625	2013
<u>安日一郎</u>	妊娠糖尿病における血糖自己測定法 (SMBG) の有用性	糖尿病と妊娠	13(1)	8-12	2013
<u>安日一郎</u>	海外における臨床研究の現状：妊娠糖尿病のエビデンスを中心に	糖尿病と妊娠	13(1)	69-72	2013
山下洋、 <u>釘島ゆかり</u> 、福田雅史、渡邊剛志、水谷佳敬、楠目晃子、橋本崇史、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、楠田展子、 <u>安日一郎</u>	妊娠糖尿病にはインスリン抵抗性およびインスリン分泌能の両者が独立して関与している	糖尿病と妊娠	13(1)	76-79	2013
橋本崇史、山下洋、厨源平、山内祐樹、渡邊剛志、水谷佳敬、楠目晃子、杉見創、梅崎靖、菅幸恵、 <u>釘島ゆかり</u> 、福田雅史、楠田展子、 <u>安日一郎</u>	妊娠中に発現した抗インスリン抗体のため血糖コントロールに苦慮した妊娠前糖尿病の 1 例	糖尿病と妊娠	13(1)	111-114	2013

宮越敬, 税所芳史, 吉村泰典	産後のフォローアップ	月刊糖尿病	5(6)	61-66	2013
池ノ上学, 宮越敬, 税所芳史, et al	当院における新診断基準導入後の妊娠糖尿病の臨床像に関する検討	糖尿病と妊娠	13	84-87	2013
宮越敬, 税所芳史, 池ノ上学, et al	妊娠糖尿病既往女性における産後早期糖代謝異常の発症に関する検討	糖尿病と妊娠	13	88-92	2013
荒田尚子	糖尿病合併妊娠における臨床研究：内科的観点から	糖尿病と妊娠	13(1)	73-75	2013
八代智子, 荒田尚子	妊娠・授乳中の糖尿病薬物療法の選択	糖尿病と妊娠	13(1)	20-27	2013
荒田尚子	【妊娠糖尿病の最先端】 日本における糖代謝異常妊娠に関する今後の臨床研究の方向性	月刊糖尿病	5(6)	67-71	2013
和栗雅子	【妊娠糖尿病】 妊娠糖尿病の血糖管理法の実際	日本産科婦人科学会雑誌	65(3)	1140-1146	2013
和栗雅子	【診断と検査】 妊娠糖尿病の説明	日本医事新報	4666	22-27	2013
堀川玲子	思春期の女性のやせ、摂食障害	臨床婦人科産科	67(7)	663-670	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷