

課題番号 : 23指103
研究課題名 : 妊婦栄養と胎児及び胎児付属物のエピゲノム変化に関する研究
主任研究者名 : 箕浦茂樹 (H23度-H24度) 、 矢野哲 (H25度)
分担研究者名 : 清水功雄 (H23 度-H24 度) 、 福岡秀興 (H25 度)

キーワード : 生活習慣病胎児期発症 (DOHaD) 説、低出生体重児、エピゲノム
研究成果 : 胎児期の低栄養への曝露により生活習慣病の素因が形成されるという「生活習慣病胎児期発症説」 (DOHaD 説) が近年注目され、動物実験ではエピゲノム変化の関与が示唆されているが、ヒトでは分子機序はほとんど解明されていない。一方日本では、妊婦栄養の劣悪化と低出生体重児の増加が先進国の中で特に顕著に進行しており、将来の健康障害の更なる増加が危惧される状態である。本課題は、研究 A「妊娠中の低栄養が児に及ぼす影響を分子的に明らかにするために、妊婦及び胎児を対象に、母体栄養と胎盤、臍帯血のエピゲノム変化の関係を検討する。」と研究 B「妊娠中の母親の栄養を既に調査している 3-5 歳の小児を対象に、身体精神発達との関連を調査し、さらにエピゲノム修飾と母体栄養状態との関係を検討する」とで企画したが、評価委員会の指示に従い、主に A を行い、B については、予備的検討にとどめた。従って、以下 A について報告する。

平成 23 年度から外部協力病院、平成 24 年度より国立国際医療研究センター (NCGM) 病院で、それぞれエントリーを開始する予定であったが、外部協力施設が、倫理委員会承認後に、主に産科の現場の事情 (人手不足など) により次々と協力を辞退する事態が生じた。最終的には社会保険相模野病院、館出張佐藤病院から、本研究の重要性を理解して協力を申し出ていただき、平成 24 年度後半からエントリーを開始することができた。この経緯は、現在周産期医療の置かれた厳しい状況を浮き彫りにするもので、本研究が日本では極めて困難であることを象徴し、同時に重要性を示唆する。

各施設での倫理委員会承認日および現時点でのエントリー数は、以下の通りである。

- ・ 国立国際医療研究センター病院 : 「妊婦栄養と臍帯血・胎盤のエピジェネティクスとの関連の研究」 (課題番号: 遺伝子 No. 130) 平成 22 年 9 月 27 日。エントリー数: 44 名 (同意撤回、及び転院も含む)、分娩数 40 [平成 26 年 5 月 31 日現在]
- ・ 社会保険相模野病院 : 倫理委員会承認日: 平成 24 年 6 月 14 日。エントリー数: 28 名 (同上)、分娩数約 27 [同上]
- ・ 館出張佐藤病院 : 倫理委員会承認日: 平成 24 年 12 月 17 日。エントリー数: 100 名 (同上)、分娩数は約 60 [同上]

妊娠 12 週、30 週、40 週 (分娩時)、産後 1 か月に、臨床検査、身体計測のほか、質問票による栄養調査、および血中栄養素の測定を行った。精度の高い栄養素定量分析は本研究の根幹の一つであり、血液臨床検査を行う会社のコンソーシアムを作り、国立国際医療研究センター、早稲田大学と各社とで共同研究契約書を取り交わした。同時に SOP にあたる、各社で担当する検査項目に必要な検体の量や採取方法 (専用チューブ、採取及び遠心分離、保存条件など) を十分吟味した。出産まで到達した方については、胎盤、臍帯、臍帯血の収集を行い、母体末梢血とともに DNA 抽出を行った。臨床データについては、臨床研究データセンター (JCRAC) に委託して、CRF から入力するデータベースを構築し、協力病院の CRF からのデータ入力のためのカスタマイズも行った。

以下、これまで得られたデータを示す。

<DHQL による食事・摂取栄養量調査>

現時点で最も信頼度の高いと思われる質問票 (佐々木式栄養摂取頻度調査アンケート: DHQ-L) を用いて、各栄養素の食事摂取量を推定した。管理栄養士には講習にも参加いただき精度を高めた。その

一部を示す。

- 1) エネルギー量：妊娠中の摂取カロリーは、1日 2,200～2,500kcal が推奨されるが、平均で初期 1,594kcal、中期 1,697kcal、末期 1,697kcal と、予想通りほとんどの例で妊娠初期から摂取カロリー不足で、妊娠後期にかけてもほとんど増加しない実態が明らかになった。特に 1,200kcal 以下という著しいエネルギー摂取不足の人も散見され大きな問題と思われた。
- 2) 葉酸：妊婦では、1日 400 μ g 以上が推奨されているが、食事のみでは、ほとんどこれに到達せず、特に妊娠初期では、250 μ g を下回る人も多かった。ただし葉酸サプリメントは 60% の妊婦が摂取しており、摂取している人はその摂取量を加えると、妊娠末期にかけて 300 μ g 以上が多く、血中葉酸値（後述）も比較的保たれていた。
- 3) 食事成分など：総エネルギーの不足を反映して、蛋白質を中心に三大栄養素はどれも不足気味であった。食事内容からは、主食、副菜とも適量より少なく、逆に「お菓子」が適量より多かった。食事によるエネルギーの不足をお菓子でかろうじて補うという、アンバランスな状況が浮き彫りになった。
- 4) ビタミン、ミネラルなど：ビタミン B1、B2、B6、B12、鉄、カルシウム、n-3、n-6 脂肪酸などを調査した。まだ例数が少ないので、断定的なことはいえないが、特に鉄（多くは 7mg 以下）、カルシウム（600mg 以下）、の摂取不足傾向が明らかであった。

<血中代謝物濃度>

これまでに検査結果が得られた検体についての集計結果を以下に記す。

- 1) VitB12：One carbon metabolism に非常に重要であり、妊娠中は 300pg/mL 以上が望ましいとされているが、この数値以下の症例も認められた。
- 2) 葉酸：やはり one carbon metabolism に critical な物質であり、その低値は二分脊推ほか、様々な影響を胎児に与えることから、海外では妊婦への葉酸補充を勧めている国が多い。妊娠中 10ng/mL 以上が望ましいとされるが、妊娠初期から 30% 前後の人がこれを下回っており、中期からその割合はさらに増加し、妊娠末期・分娩時には、5ng/mL 以下ときわめて低値になる例が多くなっていた。同一例でみると、初期から一貫して低値の例、初期には正常だが中期以降に急に低下する例、などが認められた。一方、臍帯血の葉酸濃度は、10ng/mL 以上が多く、このメカニズムや意義は明らかでない。また本プロジェクトではターンオーバーの遅い赤血球の葉酸濃度も同時測定しているが、これも幅広い分布を示していた。
- 3) 総ホモシステイン：One carbon metabolism だけでなく、その高値は動脈硬化等との関連でも注目されている。幸い、高ホモシステイン血症とされる 10 μ mol/L 以上の例はほとんどなかった。ただし、臍帯血中のホモシステインが 20～50 μ mol/L 以上の例もあり、この末梢血と臍帯血の差が、トランスポーターなどの能動的なしくみに起因するのか、これが DNA メチル化にどのように影響するか (LINE1 の低メチル化の報告あり)、今後解析の一つのポイントと考えている。
- 4) 25-hydroxy VitD：One carbon metabolism とは異なるが、免疫や胎児の中樞神経系発達を含めた様々な機能に関係する。血中濃度 25ng/mL 以上が推奨されているが、ほぼ全員がこの値を下回り、5～10ng/mL が最も多く、著しい低値であった。これは日光浴を避けるなどのライフスタイルの関与も考えられる。
- 5) コリン：コリンは One carbon metabolism にも関連するが、著しい低値が多かった。
- 6) アミノ酸：レファランスとなる「日本人妊婦女性における血中アミノ酸正常値」情報がないため、貴重な資料となると思われる（この点については、味の素と別途共同研究として行っている）。

One carbon metabolism との関係ではアラニン、メチオニン、その他が注目される。いくつかのアミノ酸濃度は妊娠中に低く、産後は上昇する傾向を示しているが、その意義は不明であり、今後さらに例数を増やして検討したい。またサンプルの質を反映すると思われるオルニチン／アルギニン比は、分娩時、及び産後の試料で高値の場合があり、今後の検討課題と思われる。

<出生時体重>

報告書作成時点までに出産時の情報が得られた 95 名については、出生体重 2500 g 以下の低出生体重児が、満期産 92 名のうち 6 名 (6.5%)、早産も含めると全体の 7.4%であった。これは日本全国の平均 (約 10%) よりやや少ないが、今回の研究に参加しているのが、基幹病院及び専門施設であることを考慮すると、国際的に比較してやはり多いといえる。

<ゲノム解析について>

ゲノム解析については、母体 DNA でタイピングを行うべき遺伝子や多型をリストアップして、検索用プローブの準備を行った。ホモシステイン、葉酸、ビタミン B12、など one carbon metabolism に関連のある分子の血中濃度との関連がこれまでに報告された遺伝子多型 [*MTHFR* (rs1801133, rs1801131)、*MTRR* (rs1801394)、*MTR* (rs1805087)、*SLC19A1*、*FCTD*、*AMT*、*TCN2*] をまず対象とし、これに DNA メチル化に重要な *DNMT3A*、*DNMT3B* の多型を加えた。SNP タイピングは、AB7900HT (Applied Biosystems 社) を用いて TaqMan プローブによるリアルタイム PCR で行った。NCGM でのエントリー患者のうち 36 名と、対照 2 名、合計 38 名をもちいた検討では、マイナーアレルの頻度 (minor allele frequency: MAF) について、HapMap プロジェクトの日本人で報告された頻度と我々のデータはほぼ一致したことから、タイピングコールに信頼性があり、遺伝学的にほぼ標準的な日本人集団であることが推定される。今後、これらと血中代謝物濃度との関係を検討してゆく。予備的検討では、*MTHFR* 多型の遺伝子型と、妊娠初期 (12W) 血中ホモシステイン濃度との間には明確な関係は認めていない。

一方、本研究開始の 2011 年以降、こうした one carbon metabolism 関連代謝物の血中濃度に寄与する遺伝因子について、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) が報告されつつあり、またアジア人 (中国) からの報告も認められる (Lin X et al Hum Mol Genet 2012)。さらに、欧米の出生コホートを用いた研究から、低出生体重児リスクに関する母体側の遺伝因子、が GWAS により報告されており (Horikoshi M et al Nature Genet)、これらを踏まえ、多型を解析する遺伝因子を追加する予定である。

<エピゲノム解析>

エピゲノム解析については、候補遺伝子について、プロモーター領域の DNA メチル化を、バイサルファイト処理後パイロシークエンス法 (機器はキアゲン社 PyroQ24 を用いる) にて定量的に解析する系を構築した。対象は、妊娠糖尿病で臍帯血や胎盤で DNA メチル化の変化を検討された既報にもとづき、インプリント遺伝子や代謝炎症関連遺伝子とした。メチル化解析コントロール用 DNA でプライマー条件を確立した後、12 週、40 週の母体血、胎盤、臍帯血などに由来する DNA について、解析を開始した。*MEST* などインプリティンク遺伝子はメチル化率がかなり一定していたが、*LEP* や *PPARA* など代謝関連の遺伝子で個人差や臓器間の大きな違いが認められた。現在、血中栄養素濃度や出生体重との関連を解析中である。

[まとめ] 進捗の遅れから、本研究期間中に出産まで含めた研究全体を終了することはできなかったが、本研究の試料及びデータは、日本はもちろん世界において非常に貴重な医学研究試料であり、今後網羅的な解析も含めて検討をすすめ、生活習慣病の究極の先制医療の実現をめざしたい。

Subject No. : 23D103

Title : Maternal nutritional status and epigenetic changes in humans

Researchers : Shigeki Minoura, Tetsu Yano, Isao Shimizu, and Hideoki Fukuoka (in collaboration with Misao Nakanishi, Takao Nammo, Nobuaki Funahashi, Sumako Iyatomi, Kazuki Yasuda and others)

Key word : DOHaD hypothesis, maternal nutrition, low birth weight, epigenetics, one carbon metabolism

Abstract : Among developed countries, Japan exhibits by far the highest rate of low-birth-weight infants and the number is still on the increase. It is believed that this is mainly due to the poor nutritional status of Japanese mothers. The fact that the exposure to malnutrition during the embryonic period will form predisposition to lifestyle-related disorders such as type 2 diabetes mellitus in adulthood has been well established and is well known as the “developmental origins of health and disease (DOHaD)” hypothesis. The molecular mechanisms of this hypothesis are largely unknown, although epigenetic changes in response to malnutrition, especially deficient “one carbon metabolism”, are supposed to be involved. In this study, we aimed to elucidate the impact of maternal nutritional status on epigenetic status of both mothers and the offspring.

The study originally consisted two parts: A “the analysis of the impact of maternal nutrition status on epigenetic status of maternal blood, placenta and umbilical blood”, and B “the analysis of relationship between maternal nutrition and physical and psychological development of the offspring”. According to the advisory board’s suggestions, we mainly focused on the project A, and here we report the results of that part.

After approval of this project by institutional ethical boards, a couple of hospitals stepped down, mainly due to the lack of clinical staffs or the overload of the hospital work. We can take some lessons from these unfortunate decisions, since they reflected the hard situation obstetric clinics are facing today, which may also contribute, at least in part, to the unfavorable nutritional status of pregnant women in Japan. We started enrollment of pregnant subjects from NCGM hospitals and two specialized obstetric hospitals (Sagamino Hospital in Sagammihara city and Tatedebari Sato Hospital in Takasaki city) in collaboration with Waseda University.

Blood samples were collected at 12, 30, 40 weeks (delivery) during pregnancy and one month after delivery. The comprehensive analysis of maternal nutrients was performed in collaboration with distinguished analyzing companies. Detailed information on their lifestyle, especially the energy and nutritional intake, were collected by questionnaires called DHQ-L and well-trained dieticians at the outpatient clinic. Genomic DNA was drawn from maternal peripheral blood, placenta, umbilical cord and umbilical cord blood, and were subjected to genetic (SNP) and epigenetic (DNA methylation) analyses.

By the end of May 2014, about 180 subjects were enrolled and 95 delivered babies, among whom 7.4% were low-birth-weight infants: the ratio was not as high as the average of the whole nation,

Researchers には、分担研究者を記載する。

but it was still much higher than other countries and should be a great concern taking that only well-equipped hospitals were involved in this project.

Daily energy intake estimated from questionnaires was 1,594kcal, 1,697kcal, and 1,697kcal on average for the first, the second and the third trimester, respectively, which revealed significant calorie deficiency, since the intake of 2,200~2,500kcal is generally recommended for pregnant women. Although most of the subjects took only limited amount of folate from food, about 60% of them took folate supplements.

We also measured nutrient concentration in maternal peripheral blood and umbilical cord blood. Folate is a critical substance in one carbon metabolism, and its deficiency during pregnancy has been well known to increase risk for spina bifida and other unfavorable outcomes of the infant. In our panel, about 30% of the subjects in their early period of pregnancy showed blood folate lower than 10ng/mL, the desirable value during gestation, and exhibited even lower levels toward delivery. On the other hand, folate levels in umbilical cord blood were above 10ng/mL in most of the subjects, although we do not have clear explanation for it.

We also measured other nutrients. Only a few mothers showed hyperhomocysteinemia in peripheral blood; however, some exhibited increased levels of homocysteine in umbilical cord blood. We are now investigating whether this is due to some active transport of homocysteine into umbilical cord blood by some carrier proteins and whether umbilical cord hyperhomocysteinemia could affect general DNA methylation levels. Most of the subjects showed significantly low levels of 5-hydroxy Vitamin D which has an important role in the developmental growth of fetal brain. This may be in part due to the fact that most young women in Japan tended to avoid sun exposure. As for amino acids, some species tended to be lower during pregnancy and to go up after delivery, although we do not know the mechanisms. Indeed, there has been very little information on amino acid metabolism in pregnant women, and we are also trying to make reference database for amino acid levels in the blood during gestation in Japanese, in collaboration with Ajinomoto Co., Ltd., the leading company in the world for the research on amino acid metabolism in humans.

For SNP analysis, candidate genes were chosen from previous reports on the genetic association of metabolic enzymes with nutrient levels. We picked up genes mainly related to one carbon metabolism, namely *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *SLC19A1*, *FCTD*, *AMT* and *TCN2*. We also selected *DNMT3A* and *DNMT3B*, which have critical roles in DNA methylation. Our initial screening demonstrated the minor allele frequencies of the SNPs are compatible with previous reports using HapMap Japanese subjects, suggesting that our panel may represent the standard population in Japan.

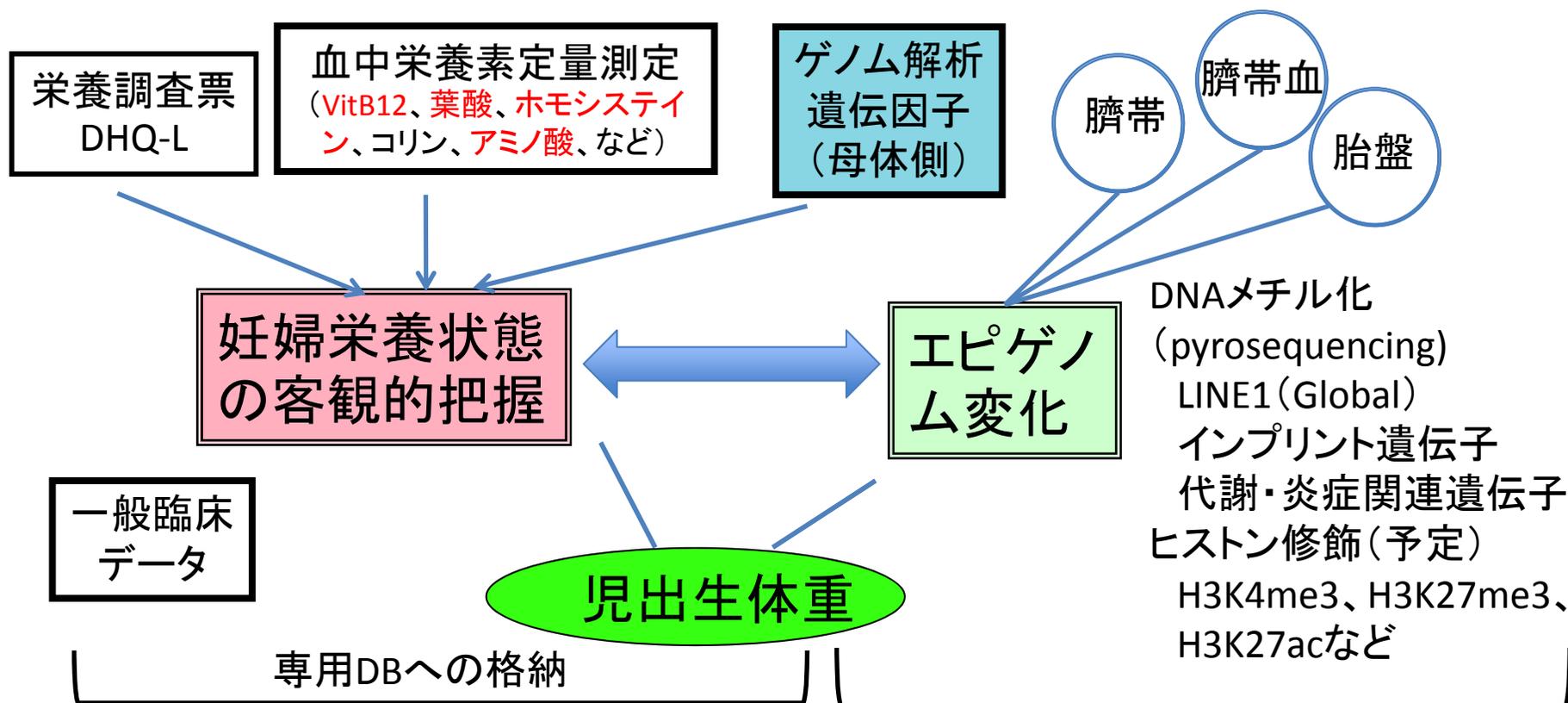
We also prepared to assess DNA methylation of genomic regions containing important genes. We selected candidate gene loci based on the previous reports on the impact of gestational diabetes

Researchers には、分担研究者を記載する。

mellitus on DNA methylation in placenta and umbilical cords (Diabetes 2013). We evaluated DNA methylation by bisulfite-pyrosequencing method using PyroMarkQ24 (Qiagen). First, we prepared standard DNA templates whose methylation status was supposed to be 0%, 20%, 40%, 60%, 80% and 100%, respectively. Using these standards we got reasonably good quantification with most of the primers, although there were some deviations when methylation status was close to 0% or 100%. When we analyzed DNA from maternal peripheral blood or placenta, most of the imprinted genes studied gave consistent results among samples, suggesting that regulation of methylation status of these genes was basically robust. In contrast, some genes such as *LEP* or *PPARA* showed diverse levels of DNA methylation among subjects, and between peripheral blood and placenta and/or umbilical cord blood. We are now investigating whether these variations may have any relation to the nutritional status, genetic variants and/or birth weight.

In conclusion, we have generated a unique clinical panel which aimed to investigate comprehensively the relationship between maternal (and we should expect intrauterine) malnutrition, epigenomic regulation, and the growth of the infant. There have been great difficulties in the panel construction, but we have enrolled about 180 subjects so far. Our panel clearly demonstrated serious malnutrition during pregnancy in Japan, and although we have only preliminary results, we have shown some variations in DNA methylation patterns among subjects. We believe our panel should be very useful for clarifying underlying mechanisms of DOHaD hypothesis and will open the way to 'preemptive medicine' of common diseases in adults.

研究の概略図



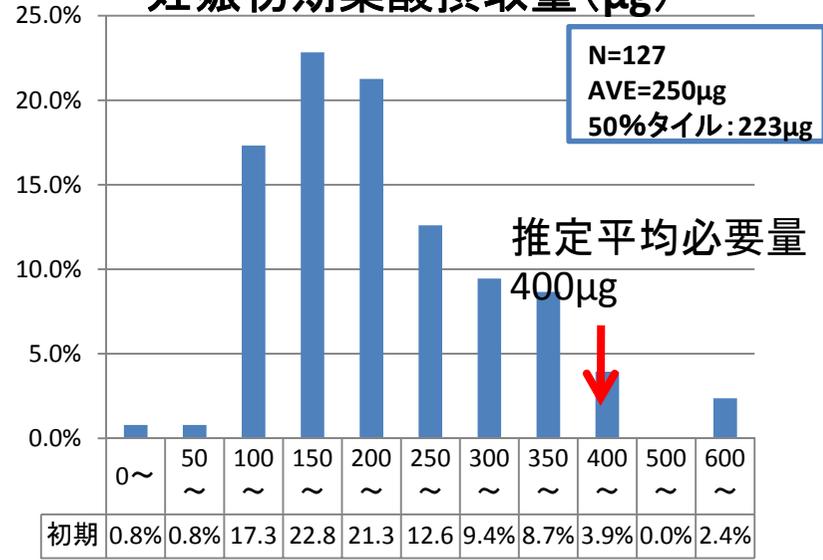
「母子バース・コホート」
NCGM、早稲田大学、協力病院
現在約180名

ゲノム・エピゲノム解析
NCGM、候補領域から
可能な限り網羅的解析も行う

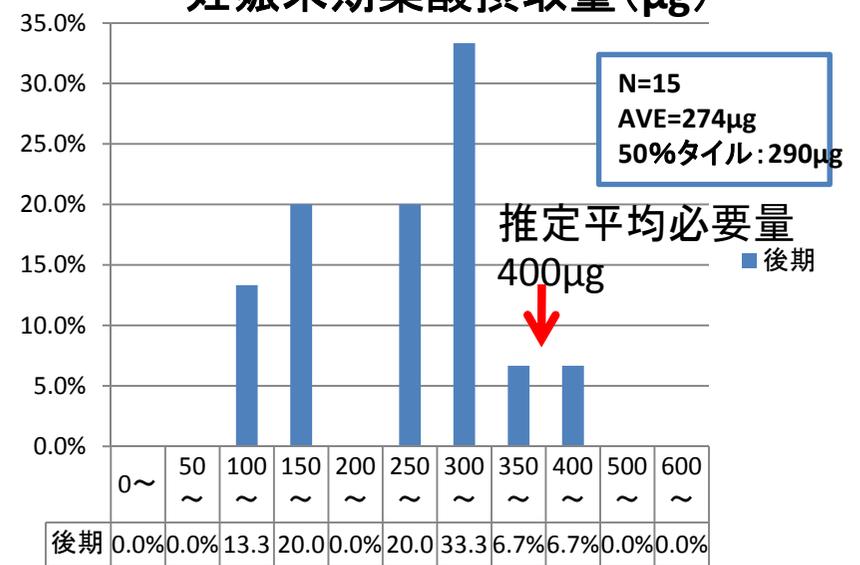
統合解析⇒DOHaD説の根拠となる分子変化の同定
バイオマーカー、ハイリスク群の抽出

糖尿病の、究極の先制医療への道を拓く

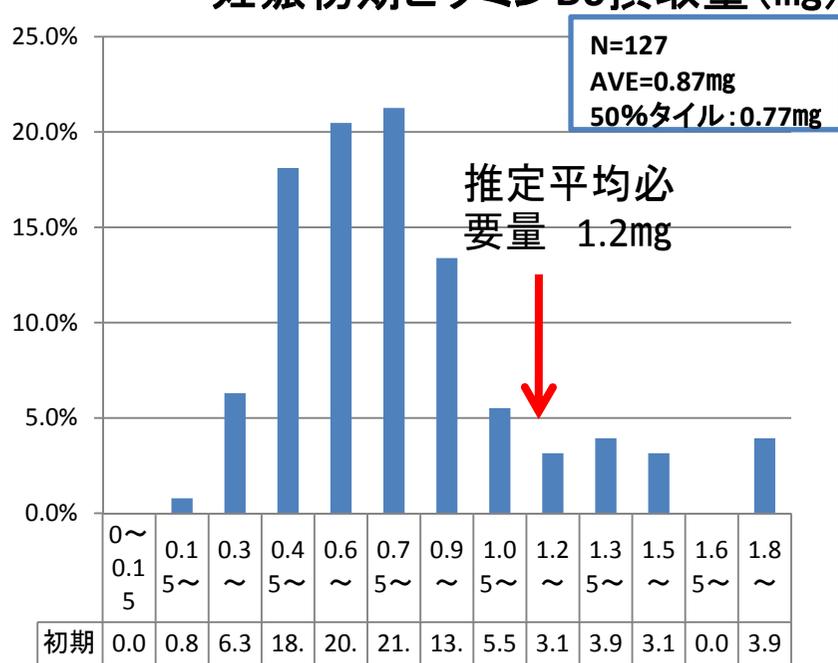
妊娠初期葉酸摂取量(μg)



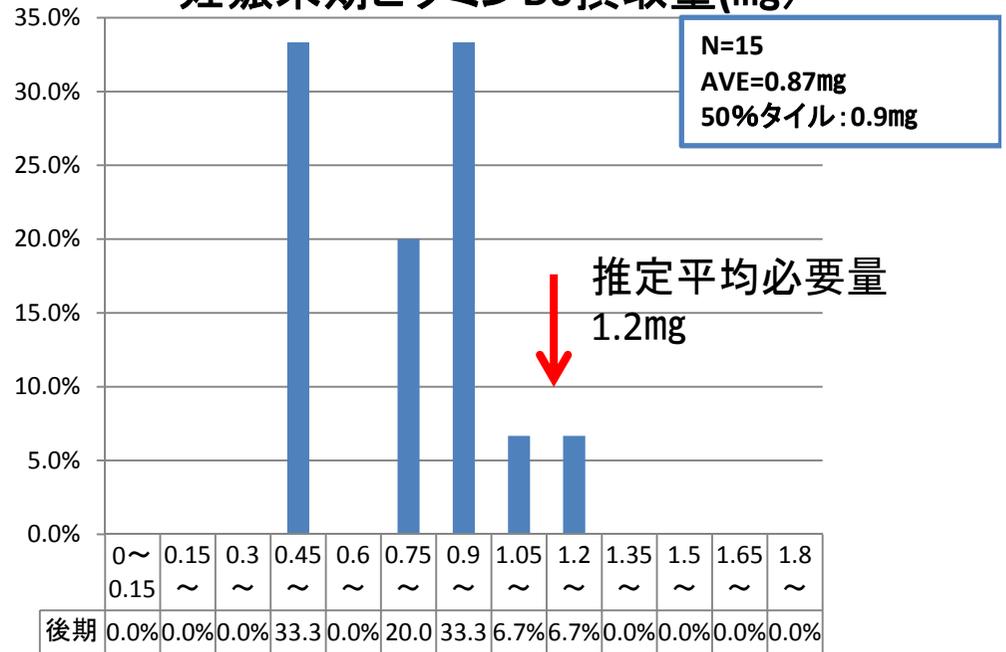
妊娠末期葉酸摂取量(μg)



妊娠初期ビタミンB6摂取量(mg)



妊娠末期ビタミンB6摂取量(mg)



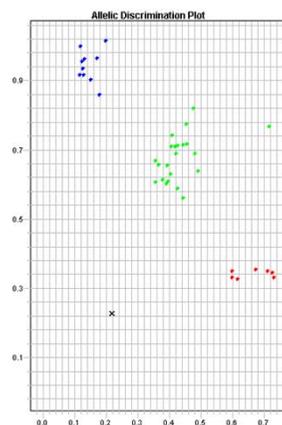
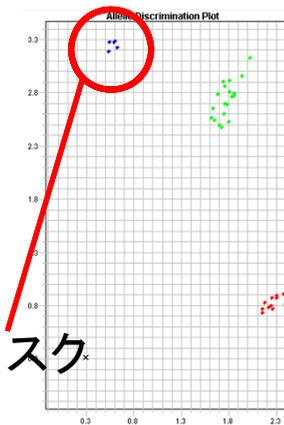
母体側の遺伝因子の検討

遺伝子名	SNP ID	HapMap MAF	パネル MAF
<i>MTHFR</i>	rs1801133 (Ala222Val)	0.367	0.372
<i>MTHFR</i>	rs1801131 (Glu429Ala)	0.178	0.205
<i>MTRR</i>	rs1801394 (Ile22Met)	0.302	0.372
<i>MTR</i>	rs1805087 (Asp919Gly)	0.213	0.346
<i>SLC19A1</i>	rs1051266 (His233Arg)	0.442	0.398
<i>FCTD</i>	rs2277820 (intron)	0.209	0.231
<i>AMT</i>	rs1464567 (intron)	0.116	0.102
<i>TCN2</i>	rs1801198 (Arg259Pro)	0.467	0.461
<i>DNMT3A</i>	rs6733868 (intron)	0.407	0.346
<i>DNMT3B</i>	rs1883729 (intron)	0.209	0.231

代謝物濃度 関連遺伝子型

MTHFR
RS1801133
(Ala222Val)

TCN2
RS1801198
(Arg259Pro)



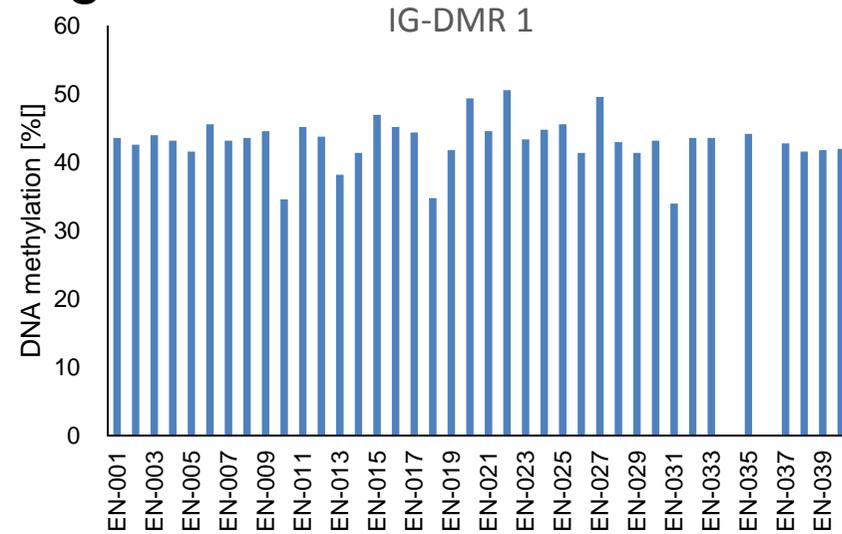
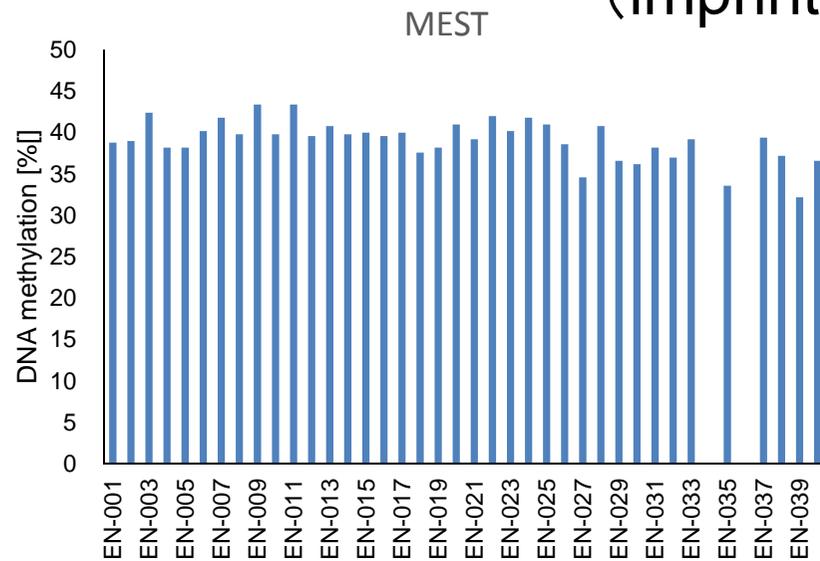
ハイリスク

このほか、ゲノムワイドな解析からここ2-3年明らかになった、

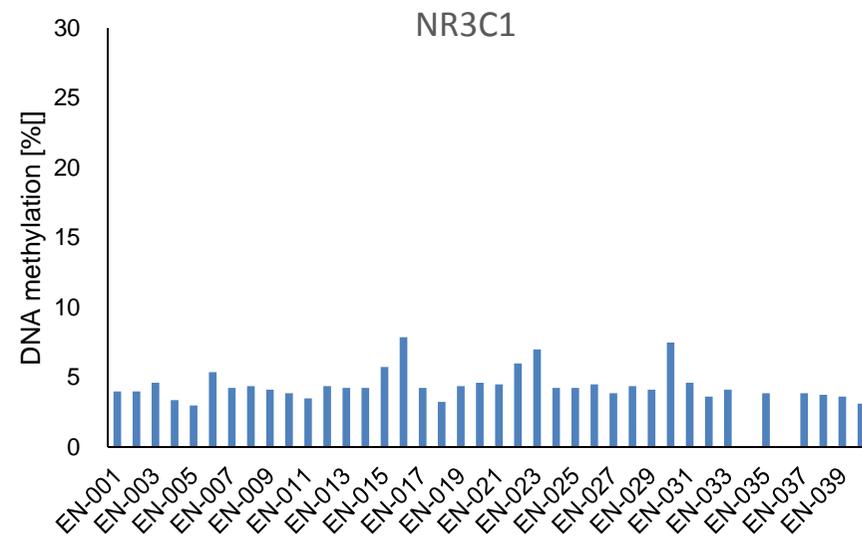
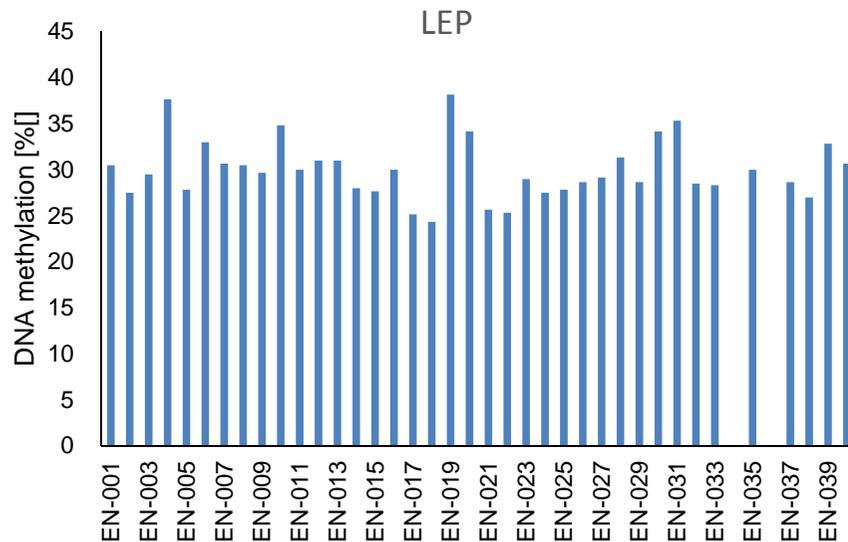
- ・one carbon metabolism関連代謝物の血中濃度に寄与する遺伝因子
 - ・低出生体重児リスクに関する母体側の遺伝因子 (Horikoshi M et al Nature Genet)
- などもタイピング準備をしている

12Wの母体ゲノムDNAを用いたメチル化解析

(imprinted genes)



(metabolic genes)



課題番号 : 23指103

研究課題名 : 妊婦栄養と胎児及び胎児付属物のエピゲノム変化に関する研究

分担研究課題名 : 「研究の総括、臨床試料の収集と、エピゲノム変化の解析」

分担研究者名 : 箕浦茂樹、矢野哲

(協力研究者 ; 安田和基、中西美紗緒、南茂隆生、舟橋伸昭ほか)

キーワード : DOHaD 仮説、DNA メチル化、インプリンティング遺伝子

研究成果 : 本研究では、近年の生活習慣病の重要な背景と考えられる「生活習慣病胎児期発症説 (DOHaD 仮説)」に注目し、その分子メカニズムとして栄養状態とエピゲノム変化との関係に焦点を当てて解析する。分担研究では、研究全体の総括のほか、国立国際医療研究センター (以下 NCGM) において「妊婦及び胎児を対象に、母体栄養状態を分析し、胎盤、臍帯血のエピゲノム変化との関係を検討する」パネル作成のための臨床試料の収集、及び研究所において遺伝子多型のタイピングと、エピゲノム変化の解析を行う。妊娠中の臨床経過、妊娠中の栄養状況等のアンケート、客観的な栄養状態評価、出産時の胎盤や児の情報収集、及び血液・胎盤などのエピゲノム解析、を行う、いわゆる「バースコホート」は、医学的にも国民健康の点からもきわめて重要な、しかし前例のほとんどない研究である。このうち、研究全体の総括は、主任報告書に譲る。

本研究のパネル作成について、NCGM では、平成 22 年 9 月 27 日に倫理委員会 (遺伝子) で研究計画が承認された (「妊婦栄養と臍帯血・胎盤のエピジェネティクスとの関連の研究」課題番号 : 遺伝子 No. 130 後、病院、産婦人科外来、病棟をはじめ、臨床研究センター (臨床研究支援室など)、担当 CRC (臨床研究コーディネーター)、中央検査室、の協力のもと準備を整え、予定通り平成 24 年度 (第一例は平成 24 年 5 月) からエントリーをスタートし、妊娠期間中の栄養状況調査や血液検査など臨床情報の収集、および血液検体の収集を行った。平成 26 年 5 月の時点でエントリー数は 44 名 (その後の同意撤回及び転院も含む)、うち 40 例が出産に至り、胎盤、臍帯、臍帯血の収集も行った。臨床データについては、臨床研究データセンター (JCRAC) に委託して、NCGM 病院の CRF から入力するデータベースを構築し、協力病院の CRF からのデータ入力も可能になるようにカスタマイズも行った。

特に本研究の一つの柱となる、客観的な栄養状態評価の体制構築には、分担研究者の清水、福岡 (いずれも早稲田大学) らの多大な尽力により、各分析物質を専門としてこれまで測定の実績のある企業に、本研究の重要性を理解していただき、非営利的な共同研究体制 (コンソーシアム) を組むことに成功している。その分析のデータは、主任報告書、及び福岡らの分担研究報告書に譲る。

これまでに出産時の情報が得られた 95 名については、早産症例も含め、出生体重 2,500g 以下の低出生体重児の割合が 7.4%であった。これは日本全国の平均が 10%前後であることに比べると少ないが、国際的にはやはり多く、今回の参加施設が、基幹病院や専門病院であったことを考えると、非常に憂慮すべき状況であることが再確認されたといえる。

ゲノム解析については、母体 DNA でタイピングを行うべき遺伝子や多型をリストアップして、検索用プローブの準備を行った。ホモシステイン、葉酸、ビタミン B12、など one carbon metabolism に関連のある分子の血中濃度との関連がこれまでに報告された遺伝子多型 [*MTHFR* (rs1801133, rs1801131)、*MTRR* (rs1801394)、*MTR* (rs1805087)、*SLC19A1*、*FCTD*、*AMT*、*TCN2* など] をまず対象とし、これに DNA メチル化に重要な *DNMT3A*、*DNMT3B* の多型を加えた。SNP タイピングは、AB7900HT (Applied Biosystems 社) を用いて TaqMan プローブによるリアルタイム PCR で行った。NCGM でのエントリー患者 36 名と、対照 2 名、合計 38 名をもちいた検討では、マイナーアレルの頻度 (minor allele frequency: MAF) が、HapMap プロジェクトの日本人で報告された頻度と我々のデータはほぼ一致し、いわゆる Hardy-Weinberg 平衡にしたがう分布を示したことから、タイピングコールに信頼性があり、

遺伝学的にはほぼ標準的な日本人集団であるといえる。今後、これらと血中代謝物濃度との関係を検討してゆく。予備的検討では、*MTHFR* 多型の遺伝子型と、妊娠初期（12W）血中ホモシステイン濃度との間には明確な関係は認めていない。

一方、2009年以降、特に本研究開始の2011年以降、こうした one carbon metabolism 関連代謝物の血中濃度に寄与する遺伝因子について、ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: GWAS) が報告されつつある (Tanaka et al, Am J Hum Genet 2009; Hazra et al Hum Mol Genet 2009; Pare et al Circ Cardiovasc Genet 2009; van Meurs et al. Am J Clin Nutr 2013; Graup et al, PLoS Genet 2013)。最も再現性が高く効果の強いもの（特に血中ホモシステイン濃度に対して）は、これまで報告のあった *MTHFR* rs1801133 だが、新規の遺伝子、しかも複数の報告で陽性の遺伝子も出現しており、またアジア人（中国）からの報告も認められる (Lin X et al Hum Mol Genet 2012)。これらを踏まえ、*CBS* (rs6586282, 31bpVNTR, rs234709)、*CPS1*、*MUT*、*NOX4*、*FUT2*、*CUBN*、*TCN1*などを解析対象遺伝子に加えて、TaqMan プローブを準備しており、日本人における頻度なども考慮して絞り込んでからタイピングを行う。

さらに、欧米の出生コホートを用いた研究から、低出生体重児リスクに関する母体側の遺伝因子が GWAS により報告されており (Horikoshi M et al Nature Genet)、これも解析対象リストに挙げて準備している。

エピゲノム解析については、候補遺伝子について、プロモーター領域の DNA メチル化を、バイサルファイト処理後パイロシーケンス法（機器はキアゲン社 PyroMarkQ24 を用いる）にて定量的に解析する系を構築した。対象は、妊娠糖尿病で臍帯血や胎盤で DNA メチル化の変化を検討した既報 (Haji et al. Diabetes 62: 1320-1328, 2013)などを参考として、インプリント遺伝子や代謝炎症関連遺伝子とした。まず、メチル化解析コントロール用 DNA (0%, 100%) をさまざまに混合して、想定メチル化率が、0, 20, 40, 60, 80, 100%の人工的なテンプレートを作成し、この系で解析したデータにより、各プライマーの妥当性を吟味した。ほとんどのプライマーで大まかには検量線が直線になったが、遺伝子やプローブによっても特性に違いが認められ、またメチル化率が 0%、100%に近い領域では定量性は慎重に評価するべきであると思われた。

次に、プライマー条件を確立した後、12週、40週の母体血、胎盤、臍帯血などに由来する DNA について、解析を開始した。*MEST* などインプリティング遺伝子は、一般にメチル化率がかなり一定しており、症例間、臓器間でのばらつきが小さかった。一方、*LEP* や *PPARA* など代謝関連の遺伝子では臓器間の大きな違いが認められるだけでなく、特に末梢血 DNA での症例間での変動が大きかった。現在これらが、血中栄養素濃度や母体の遺伝的背景、および児の出生体重と関連するかどうかを解析中である。また、児の predictive adaptive response としては、臍帯血由来 DNA のメチル化変化を見るのが重要であり、上記の検討で系が確立したものを中心に今後解析を進めてゆく。

[まとめ] 進捗の遅れから、本研究期間中に出産まで含めた研究全体を終了することはできなかったが、本研究の試料及びデータは、日本はもちろん世界において非常に貴重な医学研究試料である。試料の収集もまだ継続中であり、今後新たな研究費の獲得によりゲノム網羅的な解析も含めて検討をすすめ、その成果を社会に還元し、生活習慣病の究極の先制医療の実現をめざしたい。

課題番号 : 23 指 103

研究課題名 : 妊婦栄養の実態調査と胎児臓器発育の分析及びバイオサンプリング

主任研究者名 : 箕浦茂樹、矢野哲

分担研究者名 : 清水功雄、福岡秀興

キーワード : 生活習慣病胎児期発症起源説、エピジェネティクス、妊婦栄養、低出生体重児、やせ妊婦

研究成果 :

(A) はじめに

現在、「生活習慣病の素因は、受精時、胎芽期、胎児期、乳児期の環境と遺伝子の相互作用により形成され、そこに出生後のマイナスの生活習慣が負荷される事で生活習慣病が発症する。その素因とはエピゲノム変化である」とする生活習慣病胎児期発症説 (*D. Barker, 1986*) が注目されている。出生体重の低下は、メタボリックシンドローム、糖尿病、心筋梗塞、脂質異常症、精神疾患などの発症リスクが上昇する事が、疫学研究から明らかとなっている。日本は低出生体重児が約 10% を推移し、将来の生活習慣病多発が危惧されている。本研究では、妊娠中の栄養状態とエピジェネティクス変化を調査する事を目的として行った。なお分娩の終了していない妊婦もあり、研究は継続中である。

(B) 方法

1) 対象：相模野病院周産期センター(27名：最後の妊婦被験者の5月16日に分娩が終了)、産科婦人科館出張 佐藤病院(100のリクルートが終わり、現在36名の妊婦が分娩を控え、9月末日頃に分娩が終了予定)で妊娠・分娩管理を行う妊婦を対象とした。

2) 方法

① 妊娠前、妊娠中の食生活状況(妊娠12週、30週及び産褥1ヶ月：DHQ-L:佐々木式食事アンケート調査)、ライフスタイルをアンケートで調査

② 血液は、One carbon metabolism (OCM)に関連した栄養素、中間代謝産物、アミノ酸プロファイル(特に分枝アミノ酸、アルギニンスーパーファミリー)、脂質代謝物及びそのプロファイル、ケトン体2分画(3β水酸化酪酸、アセト酢酸)、ビタミンDを定量。

(C) 結果

1) 食事摂取調査及び血中栄養素の分析

① カロリー摂取の状況：初期：平均 1594 Cal, 中期：平均 1697 Cal, 末期：1697 Cal との結果を得た。更に 1000cal 以下の妊婦が 3% 前後存在していた。この平均摂取量は 2004 年の調査(妊娠初期中期末期：1790Cal 前後)に比べても約 100-80 Cal 摂取量の低下がある。なお妊娠中のカロリー摂取量は非妊娠時の摂取量とほとんど変わらないのが日本の妊婦の特徴である。20 代女性の摂取量の低下傾向(2010 年：1615cal)を考えると当然生ずるべき現象であるのかもしれない、しかし、「日本人の栄養摂取基準 2010」では、非妊娠時 1950Cal で、初期 50Cal, 中期 250 Cal, 末期 450Cal の追加が求められているので、この結果は、妊娠中はエネルギー摂取量が極端に少ない事が示されている。この数値からは飢餓状態が想定され、体内脂肪からエネルギー補充を行う必要があり、ケトーシスの発症が必然的に生じている。妊娠中の飢餓状態・ケトーシスは児の知能発育を阻害すると報告されており、早急な分析が求められる。

② 妊婦の OCM (One Carbon Metabolism) 代謝関連栄養素

OCM 関連栄養素として葉酸、ビタミン B12 を検討した。食物から葉酸は、初期：250 μg 末期；274 μg を摂取しており、食物からの摂取量は 440 μg の摂取が望ましいが、

やはり難しい事が示された。現在、吸収効率から妊娠中の葉酸サプリメントの摂取が勧められており、本調査でも約60%の妊婦が摂取していた。サプリメント摂取者はほぼ血中では9 ng/mL以上の血中濃度が維持されておりサプリメントの有効性が確認された。サプリメントを摂取していない妊婦はやはり低値を示し、ホモシステイン濃度の上昇例がある。Vitamin B12は、目安量以上の摂取が行われている。ところが、目安量を摂取していても血中濃度の定値例があり、摂取目安量は妊娠中の目安量を上げる必要性のある事が示唆される。

2) 臍帯血での OCM 代謝

臍帯血 OCM は、胎児エピゲノム変化に大きく影響する。臍帯血高ホモシステイン血症例は、20–50 μmol/L にまで達する高値例が約30%存在していた。しかし母体血は高値を示していない。葉酸は母体が低葉酸値でも、臍帯血では9 ng/mL以上を示していた。同様にVitamin B12は300 pg/mL以下の例は10%に過ぎず、多くが正常であった、OCMの補酵素であるコリンは高値を示している。この結果から、臍帯血 OCM は葉酸、ビタミンB12、コリン以外の栄養素が強く関与している事が想定される。その物質がOCMの中心である可能性があり、同定が大きな課題である。胎盤トランスポーターを介して母体から葉酸が胎児側に大量に移行している現象も明らかとなった。なお、臍帯血でホモシステイン高値では、Line 1 遺伝子の低メチル化が生ずる。高ホモシステイン状態はメチル基の供与がスムーズに行われていない事を示しており、その結果Line 1 遺伝子の低メチル化が生じたと推定される。今後Line 1 遺伝子のエピゲノム解析、高ホモシステイン血症児の経過観察を行う予定である。

3) ビタミンD

ビタミンDは、Ca骨代謝以外に免疫系・細胞分化・糖尿病の発症・中枢の発育に関与しており、ビタミンD欠如妊娠ラットで統合失調症モデルマウスが作られている。現在乳児にくる病が多発しており、妊婦は日焼け止めクリーム多用、日光浴を行わない等のライフスタイルから妊婦、新生児のビタミンD不足が増悪していると想定される。母体の25(OH)Dを測定すると、vitamin D deficiency (<25 ng/mL)は45%にまで達しており、vitamin D insufficiency (<50 ng/mL)が大部分と言っても良い状況である。これは胎児の中枢発育への影響が懸念される結果であり、結果を早急にまとめたい。

4) 新生児及び一か月検診での腎臓体積の計測(一か月間の体積増加)

胎内低栄養では腎臓糸球体数が減少する。出生児の腎臓を2次元超音波で計測したところ、出生体重と腎臓体積の比率は一定ではなく、出生体重の低下はより体積を減少させている事を見出した。しかし一か月後は体重増加量より以上に腎臓体積のキャッチアップが認められた。糸球体数は出生後変化しないので、急激なキャッチアップは間質組織の急激な増加が想定され、腎機能の経過観察を今後行っていく。低体重児ではCKDリスクが高い事からもこの体積キャッチアップの意義の検討を行う。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 23指103

研究課題名： 妊婦栄養と胎児及び胎児付属物のエピゲノム変化に関する研究

主任研究者名： 箕浦 茂樹→矢野哲

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Effect of Social Service Prenatal Care Utilization on Perinatal Outcomes among Women with Socioeconomic Problems in the Tokyo Metropolitan Area.	Kakogawa J, Sadatsuki M, Ogaki Y, Nakanishi M, Minoura S.	ISRN Obstet Gynecol.	2011:856027	2011
Maternal antenatal body mass index gains as predictors of large-for-gestational-age infants and cesarean deliveries in Japanese singleton pregnancies.	Takimoto H, Sugiyama T, Nozue M, Kusama K, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N.	J. Obstet Gynaecol Res	37(6)	2011
Synthesis of new [6]-gingerol analog and its protective effect on the development of metabolic syndrome in high-fat diet mice.	Okamoto M, Yasuda K 他	J Med Chem	54	2011
妊婦の体重増加量と新生児の体格・栄養素等摂取状況との関連	福岡秀興	母性衛生	52(2)	2011
Vaginal evisceration 3 years after abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy.	Orito S, Masuya N, Sakurabashi A, Minoura S.	J Obstet Gynaecol Res.		2012
Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes	Morán I, Akerman I, van de Bunt M, Xie R, Benazra M, Nammo T, Arnes L, Nakić N, García-Hurtado J, Rodríguez-Seguí S, Pasquali L, Sauty-Colace C, Beucher A, Scharfmann R, van Arensbergen J, Johnson PR, Berry A, Lee C, Harkins T, Gmyr V, Pattou F, Kerr-Conte J, Piemonti L, Berney T, Hanley N, Gloyn AL, Sussel L, Langman L, Brayman KL, Sander M, McCarthy MI, Ravassard P, Ferrer J	Cell Metab	16(4)	2012

研究発表及び特許取得報告について

A single nucleotide polymorphism in <i>ANKK1</i> is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese population	Imamura M, Maeda S, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Morizono T, Takahashi A, Horikoshi M, Nakamura M, Fujita H, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Shojima N, Ohshige T, Omori S, Iwata M, Kashiwagi A, Kawamori R, Kasuga M, Kamatani N, Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Nakamura Y, Kadowaki T	Hum Mol Genet	21(13)	2012
Severely Fluctuating Blood Glucose Levels Associated with a Somatostatin-Producing Ovarian Neuroendocrine Tumor.	Sugiyama T, Nakanishi M, Hoshimoto K, Uebanso T, Inoue K, Endo H, Minoura S, Yasuda K, Noda M	J Clin Endocrinol Matab	97(11)	2012
アメリカとオランダの実践から「助産力」を考える。国立国際医療研究センター「リトリート・国際母子合同カンファレンス」レポート	箕浦茂樹、鈴木享子、櫻井幸枝	助産雑誌	66(6)	2012
4. 母子感染症 4HIV.	箕浦茂樹、中西美紗緒	症例から学ぶ周産期診療ワークブック（日本周産期・新生児医学会 教育・研修委員会 編）		2012
“ローリスク妊娠”の妊娠中の管理 妊婦健診のポイント	水主川純、箕浦茂樹	周産期医学	42(1)	2012
鉗子分娩	箕浦茂樹、中西美紗緒	周産期医学	42(11)	2012
貧血ですがレバーが苦手です。代わりに鉄分は何からとったらいですか？	中西美紗緒、箕浦茂樹	周産期医学	42(増刊号)	2012
妊娠して便秘がひどくなりました。食生活のポイントは？	定月みゆき、箕浦茂樹	周産期医学	42(増刊号)	2012
水血症	中西美紗緒、箕浦茂樹	周産期医学	42(増刊号)	2012
2型糖尿病遺伝子解析の最新情報	安田和基	月刊糖尿病	4(10)	2012
成人病（生活習慣病）胎児期発症説	福岡秀興 旭久美子 大貫善市 鈴木恵美	小児科診療	9(137-144)	2012

研究発表及び特許取得報告について

DOHaD説は仮説か学説か？—成人病胎児期発症起源説の視点から本態性高血圧を考える—	福岡秀興 向井伸二	周産期医学	42(7)	2012
Q&A産科編 妊娠中はカルシウムをたくさんとる必要がありますか？	福岡秀興	周産期医学	42(7)	2012
胎児期に形成される？生活習慣病—Barker仮説	福岡秀興	周産期医学	42(7)	2012
胎生期のエピジェネティクスと成人病胎児期発症説	福岡秀興 旭久美子	チャイルドヘルス	15(3)	2012
食育は胎児から ～胎児から始まる成人病～	福岡秀興	日本食育学会誌	6(1)	2012
やせの妊婦がなぜ問題なのか？	福岡秀興	「妊娠と糖尿病のケア学」	(メディカ出版)	2012
Metabolomics analysis of umbilical cord blood clarifies changes in saccharides associated with delivery method	Hashimoto F, Nishiumi S, Miyake O, Takeichi H, Chitose M, Ohtsubo H, Ishimori S, Ninchoji T, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Morioka I, Fukuoka H, Yoshida M, Iijima K.	Early Hum Dev	89(5)	2013
当院の高年初産婦における自然経膈分娩についての検討.	大垣洋子, 竹内亜利砂, 高野恭平, 大西賢人, 中西美紗緒, 水主川純, 榎谷法生, 定月みゆき, 五味淵秀人, 箕浦茂樹	日本産科婦人科学会雑誌	65(2)	2013
胎盤重量/児出生体重比からみた周産期予後についての検討	中西美紗緒, 高野恭平, 竹内亜利砂, 大西賢人, 大垣洋子, 水主川純, 榎谷法生, 定月みゆき, 五味淵秀人, 箕浦茂樹, 福岡秀興	日本産科婦人科学会雑誌	65(2)	2013
非妊娠時BMIからみた周産期事象について(会議録)	中西美紗緒, 高野恭平, 竹内亜利砂, 大西賢人, 張士青, 榎谷法生, 定月みゆき, 矢野哲, 箕浦茂樹	日本周産期・新生児医学会雑誌	49(2)	2013
膵β細胞におけるエピゲノム制御	南茂隆生, 安田和基	週刊医学のあゆみ	244(12)	2013
GWASの読み方	安田和基	Diabetes Frontier	23(1)	2013
ゲノム・エピジェネティクスと糖尿病発症	安田和基	月刊糖尿病	15(10)	2013
ゲノムと2型糖尿病-最新の知見	安田和基	カレントセラピー	31(9)	2013
胎内栄養環境と高血圧 - 成人病胎児期発症起源説の視点から考える	福岡秀興	日本女性医学学会誌	20(3)	2013

研究発表及び特許取得報告について

DOHaD最近の動向	福岡秀興、渡邊浩子	産科と婦人科	5(15)	2013
健やかな子どもの成長は妊婦栄養にあり！	福岡秀興	佐賀母性衛生学会雑誌	16(1)	2013
胎児期からの次世代健康確保ー「生活習慣病胎児期発症起源説」の視点からー	福岡秀興	日本健康医学会雑誌	21(4)	2013
肥満発症にかかわる胎生期発症環境の影響	福岡秀興、向井伸治、谷口高憲	日本臨牀	71(2)	2013
出生体重低下のリスクを考える（成人病胎児期発症起源説の視点から）	福岡秀興	缶詰技術研究会雑誌	54(1)	2013
母体ストレスによる胎児エピジェネティクス変化	福岡秀興	チャイルドヘルス	16(8)	2013
胎児期からの栄養管理	福岡秀興	日本栄養士会雑誌	56(10)	2013
胎内低栄養環境が惹起するエピゲノム変化と成人病素因の形成	福岡秀興	日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌	19(1)	2013
周産期におけるDOHaD研究とEpigenetics研究の進歩	福岡秀興	Fetal & Neonatal Medicine	5(3)	2013
成人病胎児期発症説とPIHの胎児栄養 成人病胎児期発症起源説の視点から	福岡秀興、向井伸治	産婦人科の実際	63(2)	2014
母体の低栄養と低出生体重児ー成人病胎児期発症起源説の視点からー	福岡秀興	臨床栄養	別冊	2014
DOHaDとエピジェネティクスからみた胎生期低栄養	福岡秀興	「エピジェネティクスの産業応用」	(シーエムシー出版)	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
膵β細胞株を用いた分泌刺激による遺伝子発現変化とFAIREによるクロマチン状態の評価	南茂隆生、上番増喬、宇田川陽秀、衛藤弘城、川口美穂、西村渉、平本正樹、安田和基	第55回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	平成24年5月
KCNQ1遺伝子イントロンのSNP領域においてアレル特異的に結合する因子の単離・同定・解析	平本正樹、宇田川陽秀、渡邊淳、上番増喬、川口美穂、石橋奈緒子、南茂隆生、西村渉、安田和基	第55回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	平成24年5月
膵β細胞INS-1における糖尿病遺伝因子KCNQ1の機能解析	宇田川陽秀、平本正樹、上番増喬、川口美穂、南茂隆生、西村渉、安田和基	第55回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	平成24年5月

研究発表及び特許取得報告について

Imputationに基づくゲノムワイド関連解析による2型糖尿病疾患感受性遺伝子領域の同定	今村美菜子、前田士郎、山内敏正、原一雄、安田和基、綿田裕孝、広瀬寛、加来浩平、伊藤千賀子、田中逸、戸辺一之、柏木厚典、河盛隆造、春日雅人、中村祐輔、門脇孝	第55回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	平成24年5月
2型糖尿病-遺伝素因と環境因子の関わり in シンポジウム『糖尿病増加の誘因は？生活環境・生活習慣の疫学から』	安田和基	第55回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	平成24年5月
膵β細胞のエピジェネティクス	南茂隆生、安田和基	第55回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	平成24年5月
妊産婦の細菌性陰症治療における習慣的温水洗浄便座使用が阻害要因になる可能性について	荻野満春、箕浦茂樹、飯野孝一	第123回関東連合産科婦人科学会	東京	平成24年6月
HIV感染妊婦の早産例に関する検討	中西美紗緒、大垣洋子、水主川純、定月みゆき、五味淵秀人、箕浦茂樹	第48回日本周産期・新生児医学会	大宮	平成24年7月
定期的な妊婦健康診査受診への介入策に関する検証	水主川純、定月みゆき、大垣洋子、中西美紗緒、箕浦茂樹	第48回日本周産期・新生児医学会	大宮	平成24年7月
妊娠期（胎児期）の栄養管理	福岡秀興	日本健康・栄養システム学会 子どもの栄養ケア・マネジメント学会	神戸	平成24年7月
特別講演：成人病胎児期発症説からみた次世代の健康	福岡秀興	第36回日本産科婦人科栄養・代謝研究会	鹿児島	平成24年8月
基調講演：胎生期環境と生活習慣病	福岡秀興	第1回DOHaD研究会 年	和光	平成24年8月
特別講演：胎生期の栄養環境と生活習慣病	福岡秀興	第34回日本臨床栄養学会総会、第33回日本臨床栄養協会総会 第10回大連合大会	東京	平成24年10月
Amniotic sheetの1例	中西美紗緒、高野恭平、竹内亜里砂、大西賢人、大垣洋子、水主川純、榎谷法生、定月みゆき、五味淵秀人、箕浦茂樹	第24回日本超音波医学会関東甲信越地方会	大宮	平成24年10月
膵島組織のエピゲノム解析と糖尿病	南茂隆生	第9回東北糖尿病トータルケア研究会		平成24年10月
Genetic factors for type 2 diabetes mellitus in Japanese	Yasuda K, Udagawa H, Nammo T, Hiramoto M	9th IDF-WPR Congress & 4th AASD Scientific Meeting	Kyoto	平成24年11月
膵β細胞のエピジェネティクス	南茂隆生	第62回日本体質医学会総会	大阪	平成24年11月

研究発表及び特許取得報告について

妊娠中の抗ウイルス療法開始が遅れたHIV感染妊婦に対する抗HIV薬の選択	中西美紗緒、大垣洋子、折戸征也、水主川純、榎谷法生、定月みゆき、五味淵秀人、箕浦茂樹	第64回日本産科婦人科学会	神戸	平成24年12月
妊娠22週以降に妊婦健康診査を開始した妊婦の周産期予後と問題点に関する検討	水主川純、定月みゆき、大垣洋子、中西美紗緒、折戸征也、榎谷法生、五味淵秀人、箕浦茂樹	第64回日本産科婦人科学会	神戸	平成24年12月
2型糖尿病候補遺伝子kncq1遺伝子領域が膵β細胞に及ぼす影響の検討	井上裕行、浅原俊一郎、江藤博昭、照山杏子、伊原佑香、渋谷由紀、松田友和、小柳真希、神野 歩、西村涉、長嶋一昭、安田和基、稲垣暢也、清野 進、春日雅人、木戸良明	第35回日本分子生物学会年会	福岡	平成24年12月
Nicotinamide regulates gene expression in post-transcriptional mechanisms in pancreatic beta cells	Hiramoto M, Nishimura W, Kawaguchi M, Udagawa H, Uebanso T, Takahashi E, Kano K, Kaburagi Y, Ishibashi N, Eto K, Nammo T, Yasuda K	2013 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. Nutrition, Epigenetics and Human Disease	Santa Fe, USA	平成25年2月
教育講演：一生及び次世代の健康を決める思春期の栄養	福岡秀興	日本栄養士会学校健康教育事業全国研修会	東京	平成25年2月
胎生期栄養とNCD	福岡秀興	日本衛生学会	金沢	平成25年3月
特別講演：胎内低栄養と糖尿病発症メカニズム～成人病胎児期発症起源説の視点から～	福岡秀興	第12回長崎県糖尿病・妊娠研究会	長崎	平成25年3月
胎生期環境が惹起するエピゲノム変化と解剖学的変化	福岡秀興	日本解剖学会総会	高松	平成25年3月
座長及びシンポジスト「胎児期環境とエピゲノム」	福岡秀興	第67回日本栄養食糧学会大会	名古屋	平成25年5月
ゲノム網羅的解析を用いた、高脂肪食摂取による膵島の代償機序の解明	南茂隆生、宇田川陽秀、川口美穂、衛藤弘城、上番増喬、平本正樹、西村涉、安田和基	第56回日本糖尿病学会年次学術集会	熊本	平成25年5月
2型糖尿病遺伝因子の最新の進歩	安田和基	第56回日本糖尿病学会年次学術集会	熊本	平成25年5月
代表幹事基調講演：「DOHaD研究の最近の動向」	福岡秀興	第2回日本DOHaD研究会年会	東京	平成25年6月
次世代の健康を決める妊婦栄養－成人病胎児期発症起源説から考える－	福岡秀興	日本未病システム学会栄養部会・臨床検査部会合同研究会	静岡	平成25年7月

研究発表及び特許取得報告について

教育講演：胎生期環境と生活習慣病	福岡秀興	糖尿病研究会	高松	平成25年7月
教育講演：糖尿病診療に遺伝情報は役立つのか	安田和基	第13回糖尿病・情報学会	徳島	平成25年8月
ゲノム網羅的解析を用いた高脂肪食摂取による膵島の代償機序の解明	南茂隆生、宇田川陽秀、川口美穂、衛藤弘城、上番増喬、平本正樹、西村渉、安田和基	第3回NGS現場の会	神戸	平成25年9月
妊娠期（胎児期）の栄養管理	福岡秀興	子どもの栄養ケア・マネジメント学会	青森	平成25年12月
特別講演 妊婦栄養の状況が胎児に及ぼす影響などについて	福岡秀興	東京都栄養士会研修会	東京	平成26年1月
糖尿病の遺伝子解析の現状と課題-遺伝・環境相互作用も含めて	安田和基	Scientific Exchange Meeting 糖尿病における遺伝・環境の相互作用	宇都宮	平成26年2月
教育講演「妊婦栄養のたいせつさ」～成人病・胎児期発症起源説より～	福岡秀興	第58回食品新素材研究会	東京	平成26年2月
特別講演：胎生期栄養環境からみた生活習慣病の予防（DOHaD学説から考える）	福岡秀興	第26回並木周産期医療研究会	埼玉	平成26年2月
ワークショップ：DOHaDと衛生学	福岡秀興	日本衛生学会	岡山	平成26年5月
次世代シーケンサーを用いたゲノム、エピゲノム研究	安田和基、西村渉、南茂隆生	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
教育講演：遺伝子異常と糖尿病	安田和基	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
膵島のゲノム網羅的解析による糖尿病発症機序の考察	南茂隆生、宇田川陽秀、川口美穂、舟橋伸昭、上番増喬、平本正樹、西村渉、安田和基	第57回日本糖尿病学会年次学術集会	大阪	平成26年5月
生活習慣病の遺伝子研究の現状：出生ゲノムコホートへの期待	安田和基	第84回日本衛生学会学術総会	岡山	平成26年5月

その他発表（雑誌、テレビ、ラジオ等）

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
Warning to Bearing Small and Raising Big -Introduction to the Fetal Origins of Adult Disease Hypothesis.Folate Status and Depressive Symptoms in Reproductive-Age Women.	Fukuoka, H.	DAILY YOMIURI ONLINE		2011/12/9
紙上診察室 “妊娠8ヶ月で8kg増は”	箕浦茂樹	東京新聞		平成24年6月19日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。