

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390390

研究課題名(和文)産婦人科疾患とインスリン抵抗性に関する研究

研究課題名(英文)Study for insulin resistance in obstetric and gynecologic diseases

研究代表者

平松 祐司(Hiramatsu, Yuji)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：80218817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円、(間接経費) 4,320,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病は年々増加し、わが国の国民病といっても良い状況にある。血糖を下げるインスリンは妊娠、多嚢胞性卵巣症候群、子宮体癌などの産婦人科疾患では、効かなくなるインスリン抵抗性が出現している。今回はこのインスリン抵抗性がこれら疾患にどのように関係しているかを研究し、そのメカニズムを明らかにし、一部の疾患では予防法の開発を目指した。また胎児期の栄養と将来の糖尿病、肥満の発症についても検討した。

研究成果の概要(英文)：Insulin resistance (IR) increases under some conditions such as pregnancy, polycystic ovary syndrome (PCOS) and endometrial cancer. In this study we aimed to reveal the role of IR in such conditions. IR is closely related with gestational diabetes mellitus (GDM), especially in women with obesity. IR was also closely related with the metabolism of adipocytokine. Thus, exposure to a high-fat diet in utero might cause a metabolic syndrome-like phenomenon through epigenetic modifications of adipocytokine, adiponectin, and leptin gene expression. IR is increased in PCOS patients and the occurrence of GDM and preeclampsia increased in these patients. Type I endometrial cancer has a statistically significant increase in obesity-related biological parameters than type II endometrial cancer. Subcutaneous fat accumulation in adipose tissue is a strong risk factor for developing type I endometrial cancer and also close relationship with IR.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産科婦人科学

キーワード：インスリン抵抗性 妊娠 妊娠糖尿病 妊娠高血圧症候群 多嚢胞性卵巣症候群 子宮体癌 肥満

### 1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群の病態の基盤をなすインスリン抵抗性(IR)は産婦人科領域の様々な病態にも関与している。不妊症の原因となる多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態は依然として不明であるが、IRが深く関与していると考えられている。また、妊娠中IRは亢進し、胎児へのエネルギー供給の点からは合目的であるが、妊娠糖尿病(GDM)や妊娠高血圧症候群(PIH)などの妊娠合併症にも関与することが知られている。さらに、近年増加している子宮体癌の病態には、肥満、PCOSやIRが深く関与している。

我々はこれまで各領域で代謝学的研究を行ってきたが、それらの研究をさらに発展させ、IRを中心に産婦人科領域の各種疾患につき研究することとした。

### 2. 研究の目的

本研究では、産婦人科全領域(生殖内分泌、周産期、婦人科腫瘍)におけるIRにつき検討する。まずIRとPCOSの病態につき検討し、IR改善薬が如何に卵巣内循環動態を改善し卵胞発育促進、排卵誘発作用を示すか明らかにする。次にアディポサイトカイン(AC)やIRが妊娠中の胎盤、脂肪、血管内皮の局所や相互ネットワークを介してどのようにPIH発症に関与しているかを解明し、PIH発症予防に向けた薬物療法や栄養学的介入の標的因子を明らかにし、PIH発症予防、治療のための新たな方策を追求する。更に子宮体癌と肥満、AC、IRの関連を検討する。本研究を通してIRの産婦人科疾患の病態への関与を解明し、栄養学的介入の標的因子や薬物療法を検討することにより新たな発症予防や治療のため方策を追求することを目的とする。

### 3. 研究の方法

周産期、生殖・内分泌、婦人科癌の領域で研究を行う。

#### (1) 周産期領域

母体肥満・耐糖能異常下の子宮内環境により肥満や耐糖能関連遺伝素因が世代を超えて伝わるメカニズムを解明するため以下の実験を行った。高脂肪食飼育妊娠マウスを用い、その胎仔への影響を観察する。

この動物モデルを用いて母児連関のメカニズムを検討する。指標としては、血中脂質、AC濃度、脂肪組織でのAC遺伝子発現等を検討する。

授乳期の栄養の影響についても検討する。

抗肥満・抗糖尿病受容体として最近報告されたXenobiotics受容体(Constitutive androstane receptor: CAR)が妊娠中のIR改善の治療標的となるか検討する。

#### (2) 生殖・内分泌領域

ラットPCOSモデルの確立: 従来のラットPCOSモデルは、いずれもヒトのPCOSの病態を完全には再現していない。そのため複数のモデルを作成し、採血および麻酔下に卵巣の採取を行い、性周期の停止、高アンドロゲン血症および高インスリン血症、病理組織学的に多嚢胞性卵巣であることを確認する。

卵巣皮質における微小循環の観察

摘出した卵巣はH-E染色により、卵巣皮質、とくに卵胞周囲の毛細血管の密度および性状につき観察する。

インスリン抵抗性を示すヒト女性の妊娠転帰に対する臨床的検討として、PCOSの妊娠転帰に与える影響につき、当院外来患者128例を対象に後方視的に検討する。検討項目としては、妊娠率、流産率、ホルモン値、BMI、ついで、妊娠糖尿病(GDM)と通常妊婦の比較検討を行う。

#### (3) 子宮体癌での検討

基礎的研究: エストロゲン感受性・非感受性の各々細胞株を用いて、Adiponectin、Insulin、estrogen等をそれぞれ添加し、各々の受容体の変化を測定するとともに、ACの1種であるResistinや核内受容体転写因子

PPAR 等も測定し、子宮体癌の発癌因子における各々の相互関係や作用動態の解明を行う。また作用機序に重要とされる pathway の siRNA も用い、細胞浸潤能、細胞遊走能、細胞増殖能等に関与しているかも確認する。

臨床例での検討：2002-2011年の子宮体癌 319 症例を対象に脂質代謝、内臓脂肪の面から検討をする。

#### 4. 研究成果

(1) 周産期領域：高脂肪食飼育妊娠マウスでの母児連関のメカニズム検討では、仔は出生後より血中脂質・AC 濃度異常、脂肪組織での AC 遺伝子発現異常を認め、その後過体重、血圧上昇、耐糖能異常が発現し、AC 遺伝子 promoter 領域のヒストンアセチル化とメチル化に変化を認め、成熟期のメタボリック症候群発症に関与した。抗肥満・抗糖尿病受容体の Xenobiotics 受容体(CAR)による妊娠中の IR 改善に関する検討では CAR リガンドの投与により非妊娠時レベル近くまで IR を抑制した。in vitro ではリガンドの存在下で CAR 結合配列に糖新生促進転写因子の集積を認め、糖新生抑制を惹起する可能性を示した。CAR リガンド投与により、高脂肪食飼育妊娠マウスの IR や AC 分泌異常、更に母獣血圧、蛋白尿の症状を改善し、胎仔の過剰体重増加を抑制した。

(2) 生殖・内分泌領域：ラット多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)では組織学的にヒトと異なり、PCOS での卵巣微小循環障害仮説を証明できなかった。ヒト妊婦では、PCOS の非妊娠例でテストステロン値、BMI、IR が高かった。妊娠糖尿病(GDM)発症は 25%と対象の 3%より高く、GDM 群は BMI、IR が高かった。IR は非肥満群においても 1/3 に認め、BMI と独立した因子であった。流産率には有意差はなかった。

(3) 子宮体癌：高分化型腺癌はホルモン依存性腫瘍であり、リスク因子の 1 つに IR がある。高分化型の平均 BMI は 25.31 (40 歳未満患者では 29.76) であり肥満との関連が強

く疑われた。Type I (高・中分化型類内膜癌)は、Type II (低分化型類内膜癌や特殊型)と比較すると、体重、BMI、腹囲、BSA、皮下脂肪面積、全脂肪面積、全コレステロールいずれも有意な高値を示した。また、Type I では内臓脂肪面積より皮下脂肪面積の蓄積関与の重要性を発見した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

[雑誌論文](計 73 件)

1. 平松祐司: 妊娠糖尿病の診断と産後のフォローアップ. 日産婦誌 65(3): 1125-1132, 2013 [査読あり]
2. 平松祐司: 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病一定義の変更. 日産婦誌 65(1): N3-N9, 2013 [査読あり]
3. 平松祐司: 妊娠糖尿病の頻度. 月刊 糖尿病 5(6): 14-17, 2013 [査読なし]
4. 増山 寿, 舩本明生, 洲脇尚子, 平松祐司: 糖尿病と胎盤. 産婦人科の実際 62(8): 1073-1078, 2013 [査読なし]
5. 春間朋子, 中村圭一郎, 福島千加子, 楠本知行, 関 典子, 柳井広之, 平松祐司: 当院で治療した子宮体癌患者 319 症例の疫学的調査. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 31(4): 1037-1042, 2013 [査読あり]
6. Masuyama H, Hiramatsu Y: Treatment with a constitutive androstane receptor ligand ameliorates the signs of preeclampsia in high-fat diet-induced obese pregnant mice. Molecular and Cellular Endocrinology 348(1):120-127, 2012 [査読あり] doi: 10.1152/ajpendo.00167.2012
7. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M: Determination of reference intervals of glycosylated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. Endocrine J 59:

- 145-151 , 2012 [ 査読あり ] doi: なし  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/endoctrj/59/2/59\\_K10E-410/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/endoctrj/59/2/59_K10E-410/_pdf)
8. Nakamura K, Imafuku N, Nishida T, Niwa I, Joja I, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y: Measurement of the minimum apparent diffusion coefficient (ADC<sub>min</sub>) of the primary tumor and CA125 are predictive of disease recurrence for patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 124(2):335-339 , 2012 [ 査読あり ] doi: 10.1016/j.ygyno.2011.10.014
  9. Masuyama H, Hiramatsu Y: Effects of a High-Fat Diet Exposure in Utero on the Metabolic Syndrome-Like Phenomenon in Mouse Offspring through Epigenetic Changes in Adipocytokine Gene Expression. *Endocrinology* 153(6):2823-2830,2012 [ 査読あり ] doi: 10.1210/en.2011-2161
  10. Masuyama H, Hiramatsu Y: Treatment with constitutive androstane receptor ligand during pregnancy prevents insulin resistance in offspring from high-fat diet-induced obese pregnant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*303(2):E293- E300 , 2012 [ 査読あり ] doi: 10.1152/ajpendo.00167.2012
  11. Ojima Y, Hongo A, Liu Y, Zhu L, Kusumoto T, Nakamura K, Seki N, Kodama J, Hiramatsu Y: Antitumor effects of novel shorter truncated insulin-like growth factor I receptors. *Cancer Biol Ther.* 13(7):559-566 , 2012 [ 査読あり ]
  12. Nakamura K, Kodama J, Hongo A, Hiramatsu Y: Role of emmprin in endometrial cancer. *BMC Cancer* 12:1-11, 2012 [ 査読あり ] doi: 10.1186/1471-2407-12-191.
  13. Sharula, Chebib Chekir, Emi Y, Arai F, Kikuchi Y, Sasaki A, Matsuda M, Shimizu K, Tabuchi K, Kamada Y, Hiramatsu Y, Nakatsuka M: Altered arterial stiffness in male-to-female transsexuals undergoing hormonal treatment. *J Obstet Gynaecol Res.* 38(6):932-940 , 2012 [ 査読あり ] doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01815.x.
  14. 平松祐司: 糖尿病,耐糖能異常.臨床婦人科産科 66(5):289-292,2012[査読なし]
  15. 平松祐司: 妊娠糖尿病の診断と管理.産婦実 61(7):1023-1028,2012[査読なし]
  16. 平松祐司: 妊娠糖尿病の定義と新しい診断基準. *Modern Physician* 32(8):935-938 , 2012 [ 査読なし ]
  17. 洲脇尚子, 平松祐司: 妊娠中のインスリン機能とアディポサイトカイン. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* 18:12-13, 2012 [ 査読あり ]
  18. 澤田麻里, 増山 寿, 鎌田泰彦, 松田美和, 清水恵子, 瀬川友功, 平松祐司, 中塚幹也: PCOS 合併妊娠の耐糖能異常と周産期予後. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* 18:51-52, 2012 [ 査読あり ]
  19. 平松祐司: 妊娠糖尿病と妊婦健診の今後. *公衆衛生* 76(10):787-790, 2012 [ 査読あり ]
  20. 増山 寿: 妊娠中のアディポサイトカインとインスリン抵抗性ー耐糖能異常, 妊娠高血圧症候群の病態への関与と新たな治療標的の検討. *日産婦誌* 64(11):2279-2289, 2012 [ 査読あり ]
  21. 延本悦子, 沖本直輝, 井上誠司, 瀬川友功, 増山 寿, 平松祐司, 杉山 隆, 日下秀人, 豊田長康: 新旧 GDM 診断基準による周産期合併症発現率の変化. *糖尿病と妊娠* 12(1):50-53, 2012 [ 査読あり ]
  22. 平松祐司: 妊娠糖尿病の現状. *Islet Equality* 1(3):2-3, 2012. [ 査読なし ]
  23. Nakamura K, Hongo A, Kodama J,

- Hiramatsu Y: The role of hepatocyte growth factor activator inhibitor (HAI)-1 and HAI-2 in endometrial cancer. *Int J Cancer* 128(11):2613-2624, 2011 [ 査読あり ] doi: 10.1002/ijc.25606
24. Masuyama H, Inoue S, Hiramatsu Y: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in preeclampsia. *Endocrine Journal* 58(1):47-53, 2011 [ 査読あり ] doi: なし [https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/58/1/58\\_K10E-288/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/58/1/58_K10E-288/_pdf)
25. Sasaki A, Emi Y, Matsuda M, Sharula, Kamada Y, Chekir C, Hiramatsu Y, Nakatsuka M: Increased arterial stiffness in mildly- hypertensive women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 37(5): 402-411, 2011. [ 査読あり ] doi: 10.1111/j. 1447-0756.2010.01375.x.
26. Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y: Fat accumulation in adipose tissues as a risk factor for the development of endometrial cancer. *Oncol Rep* 26(1):65-71, 2011 [ 査読あり ] doi: 10.3892/or.2011.1259
27. Masumoto A, Takamoto N, Masuyama H, Akahori Y, Inoue S, Hiramatsu Y: Effects of intermittent high glucose on BeWo choriocarcinoma cells in culture. *J Obstet Gynaecol Res.* 37(10):1365-1375, 2011 [ 査読あり ] doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01539.x.
28. 西田 傑, 中村圭一郎, 久保光太郎, 黒川晴菜, 斎藤雅子, 長谷川徹, 光井 崇, 丹羽家泰, 今福紀章, 福島千加子, 楠本知行, 関 典子, 本郷淳司, 児玉順一, 平松祐司: 新 FIGO 分類 (2009 年) を用いた子宮体癌症例の検討. *現代産婦人科* 60(2): 275-278, 2011 [ 査読あり ]
29. 平松祐司: 妊娠糖尿病の新基準と最新エビデンス 妊娠糖尿病の新国際診断基準とわが国の対応. *産婦実録* 60(6): 811-819, 2011 [ 査読なし ]
30. 平松祐司: 新しい妊娠糖尿病診断基準と今後の対応. *日本産科婦人科学会東京地方部会誌* 60(1): 7-12, 2011 [ 査読あり ]
31. 平松祐司: 新時代を迎えた妊娠糖尿病. *日本医事新報* (4552): 48-49, 2011 [ 査読あり ]
32. 増山 寿, 赤堀洋一郎, 岸本佳子, 沖本直輝, 井上誠司, 瀬川友功, 平松祐司: 妊娠中のアディポサイトカインの動態とインスリン抵抗性への関与. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* 17(1): 37-38, 2011 [ 査読あり ]
33. 平松祐司: 妊娠糖尿病の新しい診断基準確立と今後の対応. *糖尿病と妊娠* 11(1): 12-17, 2011 [ 査読あり ]
34. 中林正雄, 清水一紀, 平松祐司, 大森安恵, 加治屋昌子, 穴澤園子, 和栗雅子, 川崎 英二, 杉山 隆: 多施設における妊娠糖尿病の新しい診断基準を用いた臨床統計. *糖尿病と妊娠* 11(1): 85-92, 2011 [ 査読あり ]
35. 平松祐司: 糖尿病の新診断基準と今後の対応. *月刊 糖尿病* 3(10): 14-19, 2011 [ 査読なし ]
36. 増山 寿, 平松祐司: アディポサイトカインとインスリン抵抗性. *月刊 糖尿病* 3(10): 44-50, 2011 [ 査読なし ]
37. 平松祐司, 杉山和歌菜, 増山 寿: 耐糖能異常と母乳栄養. *月刊 糖尿病* 3(10): 113-118, 2011 [ 査読なし ]
38. 平松祐司: 妊娠糖尿病. *岡山医学会雑誌* 123(3): 243-245, 2011 [ 査読あり ]
39. 平松祐司, 延本悦子, 増山 寿: 糖尿病の母児に与える影響. *周産期医学* 41(12): 1563-1566, 2011 [ 査読なし ] [ 学会発表 ] (計 85 件)
1. 平松祐司 <教育講演> 「妊娠糖尿病」, 第 48

回日本周産期・新生児医学会,平成 24 年 7 月  
8~10 日,大宮ソニックシティ

2. 増山 寿<シンポジウム>「妊娠とインスリン抵抗性」妊娠中のアディポサイトカインとインスリン抵抗性-耐糖能異常,妊娠高血圧症候群の病態への関与と新しい治療標的の検討-」第 64 回日本産科婦人科学会平成 24 年 4 月 14 日 神戸ポートピアホテル

3. Yuji Hiramatsu <シンポジウム>「Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus「Problems in diabetic pregnancy, now and the future」9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress & 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes November 24-27,2012 Kyoto International Conference Center

4. Hisashi Masuyama, Yuji Hiramatsu <シンポジウム>「Insulin resistance and adipocytokines in gestational diabetes mellitus and preeclampsia」学会名:同上

5. 平松祐司: シンポジウム「糖尿病の診断基準とHbA1cの標準化-妊娠糖尿病の定義と診断基準の改訂」第 45 回糖尿病学の進歩,平成 23 年 2 月 18~19 日,福岡国際会議場〔図書〕(計 18 件)

1. 平松祐司: 妊娠糖尿病. 糖尿病最新の治療 2013-2015, 岩本安彦, 羽田勝計, 門脇 孝編, 南江堂, 東京, pp73-75, 2013 [ 査読あり ] 総頁 357 頁

2. 平松祐司: 妊娠糖尿病の定義・診断基準の変遷. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス, 難波光義, 杉山 隆編, 金芳堂, 京都, pp72-76, 2013 [ 査読あり ] 総頁 298 頁

3. 平松祐司, 増本由美, 延本悦子: 新旧 GDM 診断基準による臨床像の変化. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス, 難波光義, 杉山 隆編, 金芳堂, 京都, pp81-84, 2013 [ 査読あり ] 総頁 298 頁

4. 増山 寿, 平松祐司: 基礎研究の進歩. 「妊

娠と糖尿病」母児管理のエッセンス, 難波光義, 杉山 隆編, 金芳堂, 京都, pp91-95, 2013 [ 査読あり ] 総頁 298 頁

5. 平松祐司: 16 妊婦の糖代謝異常. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, 日本糖尿病学会編, 南江堂, 東京, pp217-232, 2013 [ 査読あり ] 総頁 355 頁

6. 平松祐司: 妊娠糖尿病. 代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン, 門脇 孝, 下村伊一郎編, 総合医学社, 東京, pp51-56, 2012 [ 査読あり ] 総頁 333 頁

7. 平松祐司: 女性と糖尿病. 女性を診る際に役立つ知識, 武谷雄二編, 新興医学出版社, 東京, pp166-173, 2012 [ 査読なし ] 総頁 263 頁

8. 平松祐司: 妊娠と糖尿病. 産婦人科学レビュー 2011 - 最新主要文献と解説 -, 総合医学社, 東京, pp33-38, 2011 [ 査読なし ] 総頁 236 頁

9. 平松祐司: 妊娠糖尿病の定義と診断基準の改訂. 糖尿病学の進歩 2011, 日本糖尿病学会編, 診断と治療社, 東京, pp236-240, 2011 [ 査読あり ] 総頁 335 頁

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平松 祐司 (HIRAMATSU YUJI) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 80218817

(2) 研究分担者

増山 寿 (MASUYAMA HISASHI) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授, 研究者番号: 30314678

鎌田 泰彦 (KAMADA YASUHIKO) 岡山大学病院・講師, 研究者番号: 70346427

中村 圭一郎 (NAKAMURA KEIICHIRO) 岡山大学病院・講師, 研究者番号: 90359886

(3) 研究協力者 なし