

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591520

研究課題名(和文) 胎児期に起因する生活習慣病発症における脳末梢関連の異常と生後の栄養介入による予防

研究課題名(英文) Abnormalities of Peripheral-Brain Axis in Onset of Developmental Origins of Health and Disease (DoHAD) and Prevention by Postnatal Nutritional Support

研究代表者

山本 幸代 (YAMAMOTO, Yukiyo)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：20279334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：脳末梢関連の重要な構成因子であるGALP、Nesfatin-1に関してラットを用い、母乳制限および再投与が遺伝子発現に与える影響を検討した。母乳制限で有意な変化を示し、生後早期から浸透圧調節、下垂体後葉ホルモン分泌、摂食調節に關与すると示唆された。

肥満小児では脳由来神経栄養因子(BDNF)の血中レベルは、高度肥満児で、非肥満および軽中等度肥満より有意に低値、メタボリックシンドローム(MS)児はさらに低値であった。血中ビタミンDレベルはMS群で有意に低下、肥満度および出生体重との関連があり、小児肥満発症・進展における重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of the milk deprivation and refeeding on the Nesfatin and GALP genes expression during pre-weaning period. After milk deprivation, the Nesfatin and GALP genes expression was significantly increased. Refeeding induced significant decrease of the GALP gene expression. It is suggested that Nesfatin and GALP might have roles in the control of water drinking and osmolality regulation in the preweaning period.

We investigated the relationship between plasma levels of BDNF and 25(OH) vit D, and obesity-related metabolic complication. The plasma BDNF levels, which is decreased in the morbidly obese children, are associated with birth weight. The plasma levels of 25(OH) vit D, which is decreased in the obese children and adolescents with MetS, are associated with PTH, BMI, waist circumference and UA. Our results suggest that BDNF and vitamin D may play important roles in the development and pathophysiology of obesity and MetS in childhood and adolescents.

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：小児代謝・栄養学

キーワード：脳・抹消関連 生活習慣病 栄養介入 GALP ネスファチン BDNF ビタミンD

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

摂食・エネルギー代謝調節は視床下部を中心とした摂食促進系や抑制系が形成する複雑なネットワークの解明が進んでおり、新規の生理活性物質や受容体の発見が相次いでいる。そのほとんどは脂肪組織・末梢神経などの末梢組織にも存在しており、末梢の機能にも影響を及ぼす。末梢組織にも新規の因子が同定され、全身代謝情報を視床下部に伝える機構も判明してきている。その脳と全身臓器との両方向性の機能関連機構は、脳・末梢関連と称され、その破綻は視床下部および全身代謝の異常を来し、過食、肥満、さらには生活習慣病発症の重要な要因として注目されている。

小児生活習慣病が急速に増加している背景には、現代社会の生活習慣の変化が母体の栄養状態を介し子宮内環境の変化として、児に恒久的に影響を与えることも深く関与している。子宮内発育遅延児が、高頻度に肥満、糖尿病などを起こすことが明らかにされ Developmental Origins of Health and Disease (DoHAD) の概念の重要性が示されている。

生後の栄養状態が摂食調節機構の生後発達に影響を与え、生活習慣病発症に関与する可能性が示唆された。胎児期は特に環境変化に対し感受性が高いと考えられ、胎内環境が視床下部のみではなく全身臓器との関連機構の生後発達にも影響を及ぼすことが考えられる。つまり DoHAD の機序として脳・末梢関連の発達異常の関与が考えられる。とくにわが国では出生体重の減少がつづいており、この原因として出産適齢期女性のやせ願望、初産年齢高齢化など母体側要因によって胎児発育が抑制される環境が主因である(板橋ら、周産期医学 2007)。出生体重の減少に歯止めがかからない限り今後も生活習慣病の増加が懸念される。

本研究は脳・末梢関連の生後発達機構やそれを調節する種々の因子を解明し、栄養・代謝・ホルモン変動や出生後の栄養の違いが脳・末梢関連の生後発達に及ぼす恒久的影響を分子レベルで解明することによって、現代医療の主要な課題である生活習慣病の DoHAD としての発症機構解明を目指した研究を行うことを目的とした。

### 2. 研究の目的

本研究は、新規の神経ペプチドである Nesfatin-1、Galanin-like peptide (GALP) など 脳・末梢関連を構成する因子に焦点を当て、脳内や末梢組織での蛋白・遺伝子発現の生理的変動を *In situ* ハイブリダイゼーション法、RT-PCR、などを統合的に用いて検討を行う。GALP は摂食行動調節作用を有する新規の神経ペプチドで、視床下部弓状核と下垂体後葉 (PP) に遺伝子発現が認められる。PP での GALP は浸透圧調節や下垂体後葉ホルモン分泌に関与すると考えられている。Nesfatin-1 は脂肪組織とともに視床下部の両方に発現し脳脂肪細胞系の一因として発見された新規摂食調節蛋白で、その遺伝子発現は視床下部室傍核 (PVN)、視索上核 (SON)、弓状核 (ARC) などの摂食に関連する神経

核に認められる。また Nesfatin-1 は新規摂食抑制蛋白として注目されている。これらのペプチドは生後発達過程での生理作用の詳細は不明である。脳・末梢関連の生後発達機構やそれを調節する種々の因子を解明し、栄養・代謝・変動や出生後の栄養の違いが脳・末梢関連の生後発達に及ぼす恒久的影響を分子レベルで解明することによって、生活習慣病の DoHAD としての発症機構解明を目指した研究を行うことを目的とした。また、肥満小児を対象とし 脳・末梢関連を構成する因子の一つである脳由来神経栄養因子 (BDNF) の血中レベルを検討した。BDNF は神経細胞の生存や分化に関わる神経栄養因子の一つであるが、摂食抑制やエネルギー代謝亢進作用を有する。今回我々は出生体重やアディポサイトカインとの関連についても検討を加え、BDNF と小児肥満の発症、進展との関連性について、出生時の栄養状態との関連を明らかにすることを目的とした。また、小児期・思春期のメタボリックシンドローム児における血中ビタミン D (VitD) 値低下と肥満関連因子との関連性の検討を行った。ビタミン D 低下は、成人ではメタボリックシンドローム (以下 MS) や肥満において心血管疾患進展との関連性が報告されているが、小児期・思春期での検討はほとんどない。小児期からのからの栄養介入による予防効果の解明は、生活習慣病の小児期での予防、治療に大きく貢献すると考えられる。

### 3. 研究の方法

#### 1. 動物モデルを用いた検討

##### (1) 生後発達の検討

妊娠後期の Sprague-Dawley ラットを飼育し、出生した仔ラットの脳を Day1、Day8、Day15、Day22、Day40、Day60 に摘出した。(すべての日令で雄 n=6)

##### (2) 母乳制限による影響の検討

妊娠後期の SD ラットを飼育し、出生した仔ラットを 8 および 14 生日目に母ラットから一定温度で保温器に分離した。コントロール群は母ラットのゲージに残した。(各群雌雄 6 匹ずつ)

##### (3) 母乳再投与による影響の検討

24 時間の母子分離の後、子ラットを母親のゲージに戻し、哺乳の再開を行った。(各群雌雄 6 匹ずつ)

#### In situ hybridization

断頭後、脳を摘出し、脳凍結切片 (12  $\mu$ m) を作成した。PVN、SON、ARC での Nesfatin-1、GALP 遺伝子の発現を RI 標識 (35S) した合成オリゴヌクレオチドプローブを用いて検討した。画像解析装置 MCID (Imaging Research, Ontario, Canada) を用いて定量化した。各日令での発現量の平均値を One-way ANOVA によって解析した。Fisher's PLSD によって検定し、 $P < 0.05$  を有意とした。RT-PCR

ラット下垂体後葉 (PP) での GALP mRNA 発現を調べるために、RT-PCR による解析を行った。断頭後、下垂体を摘出しいったん液体窒素で凍結保存した。Mixer Mill 300 (Reche) を用いて破碎した。RNeasy mini kit (Qiagen Ltd.) を全リボ核酸 (ribo nucleic acid、

RNA) を抽出した。Superscript first-strand synthesis kit (Invitrogen) を用いて RNA を逆転写させて相補的デオキシボ核酸を生成したのち、GeneAmp PCR system 9700 (Perkin Elmer Applied Biosystems) を用いて PCR を行った。

### 統計学的検討

各日令での発現量の平均値を One-way ANOVA によって解析した。Fisher's PLSD によって検定し、 $P < 0.05$  を有意とした。

### 肥満小児での検討

#### (1) 肥満小児における血中脳由来神経栄養因子 (BDNF) レベルの検討

肥満小児 66 名 (男児 42 名、女児 24 名: 軽・中等度肥満児 30 名、高度肥満児 36 名) および同年齢非肥満児 32 名 (男児 17 名、女児 15 名) を対象とした (表 1)。早朝空腹時に採取した血液を用いて、血中 BDNF レベルを ELISA 法で測定した。出生体重、各種身体計測値、CT による脂肪面積、一般生化学検査値、血中アディポサイトカイン (アディポネクチン、ビスファチン、レプチン) 値との関連性を検討した。(倫理面への配慮) 本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、本人及び家族のインフォームド・コンセントを得た症例を対象とした

#### (2) 小児期・思春期のメタボリックシンドローム児における血中ビタミン D 値低下と肥満関連因子との関連性

小児肥満症 16 例 (男児 6 例: 女児 10 例、6.1~17.9 歳) を対象とした。小児肥満症 16 例のうち、MS 群と非 MS 群における血清 25(OH)D 濃度、および各群におけるビタミン D 欠乏の頻度について検討した。

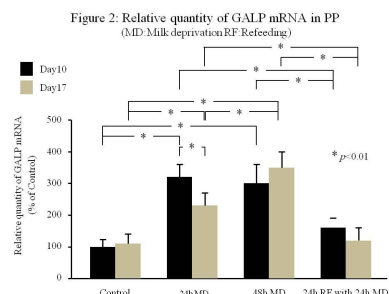
血清 25(OH)D 濃度と PTH、身体測定値 (BMI、BMI z スコア、BMI % タイル、腹囲) および収縮期血圧、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、AST、ALT、空腹時血糖、血清インスリン、尿酸、HOMA-1R との関連性を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 母乳制限および母乳の再投与がラット下垂体での GALP 遺伝子発現動態が及ぼす影響 - RT-PCR での検討 -

PP での GALP 遺伝子の発現は 24 時間の母乳制限によって、有意に増加した (図 2)。また、母乳の再投与群では、再授乳によって GALP 遺伝子の発現は有意に低下した (図 2)。生後早期の母乳制限によって PP での GALP 遺伝子の発現が増加し、再授乳によって有意に低下したことによって、

GALP は生後発達過程の早期から浸透圧調節や下垂体後葉ホルモン分泌などの生理作用に参与する可能性が示唆された。



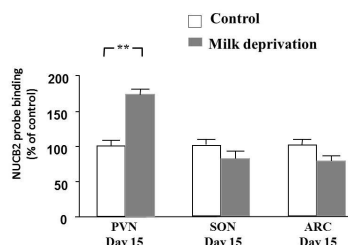
### (2) 摂食抑制因子 Nesfatin-1 遺伝子のラット視床下部での発現の検討

- 母子分離による母乳制限の影響 -

視床下部での Nesfatin-1 遺伝子の発現は 24 時間の母乳制限によって、GALP 遺伝子の発現は出生後 15 日目に有意に増加した (図 3A)。生後早期の母乳制限によ

って視床下部での Nesfatin-1 遺伝子の発現が増加したことによって、Nesfatin-1 は生後発達過程の早期から摂食調節などの生理作用に参与する可能

Figure 3A. Nesfatin/NUCB2 transcript prevalence in the PVN. Values represent the mean  $\pm$  S.E.M. (n=12). \*\* :  $p < 0.01$



性が示唆された。

### 肥満小児を用いた検討

#### (1) 肥満小児における血中脳由来神経栄養因子 (BDNF) レベルの検討

血中 BDNF レベルは、高度肥満児 ( $5.07 \pm 0.33$  ng/ml) で、非肥満 ( $6.26 \pm 0.46$  ng/ml) および軽中等度肥満 ( $6.21 \pm 0.35$  ng/ml) より有意に低値であった (図 4)。肥満小児のうちメタボリックシンドローム (MS) の基準を満たした児は 10 名中 8 名が高度肥満児であり、その血中 BDNF レベルは  $4.76 \pm 0.8$  ng/ml とさらに低値であった (図 4)。血中 BDNF レベルは、単相関で、肥満度 ( $r = -0.303$ ) および血中ビスファチン ( $r = -0.262$ ) と有意な負相関、出生体重 ( $r = 0.264$ ) と有意な正相関を認め

た (図 5)、従属変数を血中 BDNF レベルとした重回帰分析では肥満度および出生体重との関連が有意な独立変数であった。

Figure 4: Plasma levels of BDNF

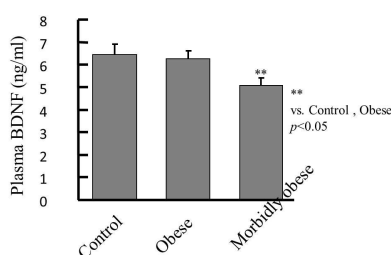
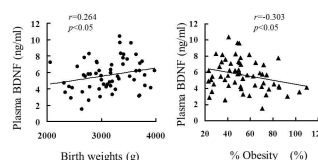


Figure 5: Univariate associations between plasma BDNF and birth weights, % obesity.



今回の検討では、血中 BDNF レベルは出生時体重と有意な負の相関を有し、重回帰分析でも出生時体重は有意な独立変数であった。これまでの結果から血中 BDNF レベルの低下は肥満の発症、進展に影響を及ぼす可能性が高く、

今回の出生体重が軽いほど BDNF レベルが低値なった結果が、低出生体重児が生活習慣病のリスクが高いとする DOHaDo 仮説を支持する結果となり得るかもしれない。

### (2) 小児・思春期の MS 児における血中ビタミン D 値低下と肥満関連因子との関連性

図6: MS群と非MS群における血清25(OH)VitD濃度

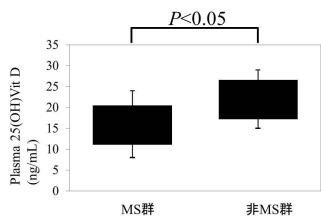
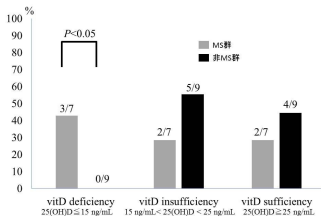


図7: MS群と非MS群におけるVitD欠乏の頻度

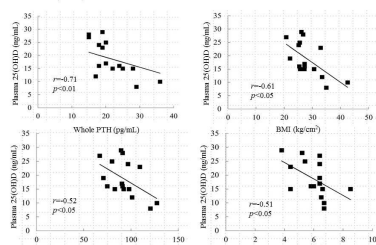


25(OH) VitD はMS群で有意に低下していた。VitD 欠乏 (25(OH)D < 20 ng/ml) の頻度は、MS群で有意に多かった(3/7名, 42.9% v.s. 0/9名 0.0%,  $p < 0.05$ )。単変量解析で血清 25(OH)D 濃度は PTH( $r=0.71$ ,  $p < 0.01$ ), BMI( $r=0.61$ ,  $p < 0.05$ ), 腹囲( $r=0.52$ ,  $P < 0.05$ ), 尿酸( $r=0.51$ ,  $p < 0.05$ )と負の相関を認めた。MS とビタミン D 欠乏の関連性については不明な点

が多い。成人 MS での検討では、ビタミン D 欠乏がインスリン分泌低下やインスリン感受性低下と関連性を有することが報告されている。しかし、小児においては MS とビタミン D 欠乏の関連を検討した報告はない。今回の検討では、小児肥満において MS 群では非 MS 群と比較して血清 25(OH)D 濃度は有意に低値であり、ビタミン D 欠乏の頻度も MS 群で有意に高かった。また、血清 25(OH)D 濃度は腹囲や BMI、尿酸と逆相関を示した。

ビタミン D 欠乏は内臓脂肪蓄積やインスリン感受性低下と関連し、小児における MS への進展に与えていることが考えられた。また、血清 25(OH)D は小児における肥満・MS のサロゲート

図8: 25(OH)VitDとPTH、BMI、腹囲、尿酸値との単相関



トマーカーとしての可能性が示唆された。

## 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 11 件)

- 高橋大二郎、松井美優、荒木俊介・当院 NICU における早期新生児期の凝固学的検査所見・日本周産期・新生児医学学会雑誌・2011 vol.43(3):629-637
- 高橋大二郎、荒木俊介、齋藤玲子、守田弘美、石井雅宏、松井美優、久保和泰、佐藤・難治性脳室内出血に対する遺伝子組換え活性化型血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の効果・日本産婦人科・新生児血液学会誌・2011 vol.20(2):93-102
- 高橋大二郎、松井美優、石井雅宏、荒木俊介・DIC の診断基準 最近の進歩 小児・新生児領域における DIC 診断基準・医学のあゆみ・2011 vol. 238 (1):83-88
- Yamamoto Y, Gotoh M, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Kusuhara K・An infantile case of transient severe hypercholesterolemia with normalization after complete weaning from breast feeding・Ciln Pediatr Endocrinol 2012 vol. 21 (2):21-27
- 山本幸代・小児のメタボリックシンドローム：そのリスクと対応・福岡県医報・2012 vol. 1435(1):8-9

- 山本幸代・小児のメタボリックシンドローム：より早期からの予防支援の重要性・佐賀小児保健研究・2012 vol.14:52-57
- 後藤元秀、山本幸代、石井雅宏、齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、河田泰定、楠原浩一・長期間の偏食によりヨード欠乏性甲状腺機能低下症を来した自閉症スペクトラムの一例・日本小児科学会雑誌・2012 vol. 114(2):1875-1879
- Narumi S, Araki S, Hori N, Muroya K, Yamamoto Y, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa・Functional characterization of four novel PAX8 mutations causing congenital hypothyroidism: new evidence for haploinsufficiency as a disease mechanism・Eur J Endocrinol 2012 vol. 167(5):625-632
- 石井雅宏、山本幸代、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、川越倫子、河田泰定、佐久間孝久、楠原浩一・尿管結石を契機に発見された副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症の 1 例・日本小児科学会雑誌・2013 vol. 117:1888-1982
- Araki S, Yamamoto Y, Dobashi K, Asayama K, Kusuhara K・Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and its relationship with obesity and birth weight in obese Japanese children・Obesity Research & Clinical Practice 2014 vol. 8(1):e63-e69.
- Saito R, Yamamoto Y, Goto M, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Kusuhara K, Igarashi M, Fukami M・Tamoxifen Treatment for Pubertal Gynecomastia in Two Siblings with Partial Androgen Insensitivity Syndrome・Hormone Research in Pediatrics 2014 vol. 114:211-216

[学会発表](計 53 件)

- Yamamoto Y, Kubo K, Goto M, Araki S, Kawagoe R, Kusuhara K・Neuromedin U gene expression in the anterior lobe of rat pituitary: effect of postnatal development and maternal deprivation・2012 年 11 月・Neuroscience 2011, the Society's 41th annual meeting・Washington Convention Center, Washington DC, USA
- 山本幸代・小児メタボリックシンドロームの特徴とその病態・2011 年 8 月・第 11 回日本内分泌学会九州地方会・クリニカルアワー・福岡大学メディカルホール、福岡
- 山本幸代・小児肥満とメタボリックシンドローム・2011 年 12 月・若松医師会生活習慣病講演会・若松医師会館、北九州
- 後藤元秀、河田泰定、山本幸代、齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、楠原浩一・早発乳房精査を契機に甲状腺ホルモン受容体 遺伝子のヘテロ接合型変異を認め一女兒例・2011 年 4 月・第 84 回日本内分泌学会学術総会・神戸国際会館、神戸
- 河田泰定、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代・乳児期に診断したアンドロゲン不応症の 2 例・2011 年 4 月・第 84 回日本内分泌学会学術総会・神戸国際会館、神戸
- 原田真理、山本幸代、後藤元秀、齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、楠原浩一・アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子に新規変異が道程された部分型アンドロゲン不応症の 1 例・2011 年 6 月・日本小児科学会福岡地方会・福岡大学メディカルホール、福岡
- 齋藤玲子、山本幸代、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、河田泰定、楠原浩一、神代万壽美、五十嵐麻希、加藤英弥子・女性化乳房を契機に診断された、部分型アンドロゲン不応症の兄弟例・2011 年 8 月・第 11 回日本内分泌学会九州地方会・福岡大学メディカルホール、福岡

8. 齋藤玲子、山本幸代、荒木俊介、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、下野昌幸、楠原浩一、河田泰定・当科内分泌外来における小児メタボリックシンドローム(MS)の頻度と特徴・2011年8月・第59会九州学校保健学会・産業医科大学ラマツイーニホール、北九州
9. 後藤元秀、河田泰定、山本幸代、齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、下野昌幸、楠原浩一・学校部活動での長距離走者に見られた思春期遅発症の2例・2011年8月・第59会九州学校保健学会・産業医科大学ラマツイーニホール、北九州
10. 齋藤玲子、山本幸代、原田真理、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、楠原浩一、林 恵美、本間佳子、長谷川奉延・性別判定不能を契機に発見された、アンドロゲン受容体遺伝子に新規変異を認めた部分型アンドロゲン不応症の一例・2011年10月・第45回日本小児内分泌学会・大宮ソニックシティー、大宮
11. 河田泰定、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代、花栗 誠、鈴木秀明・舌根部甲状腺性クレチン症に合併した咽頭梨状窩瘻孔による前頸部膿瘍の15歳女児例・2011年10月・第45回日本小児内分泌学会・大宮ソニックシティー、大宮
12. 高橋兼一郎、土橋一重、永原敬子、宮沢篤生、阿部祥英、田中大介、荒木俊介、山本幸代、朝山光太郎、板橋家頭夫。肥満小児におけるBody Adiposity Index有用性の検討・2011年10月・第45回日本小児内分泌学会・大宮ソニックシティー、大宮
13. Gotoh M, Yamamoto Y, Kubo K, Saito R, Araki S, Kawagoe K, Kusuhara K・Nesfatin gene expression in the rat hypothalamus : effect of postnatal development and milk deprivation・2012年10月・Neuroscience 2012,the Society's 42th annual meeting・New Orleans Convention Center, New Orleans, USA
14. 山本幸代・小児のメタボリックシンドローム：そのリスクと対応・2012年8月・第59回九州ブロック学校保健・学校医大会/平成24年度九州学校検診協議会年次大会・ホテルニューオータニ博多、福岡
15. 山本幸代・小児肥満・メタボリックシンドロームにおける脳由来神経栄養因子(BDNF)の血中レベルとアディポサイトカインとの関連性・2012年9月・第39回日本神経内分泌学会学術集会・シンポジウム「摂食と神経内分泌」・北九州国際会議場、北九州
16. 山本幸代・小児生活習慣病の現状と学校健診での課題・2012年11月・第28回学校心臓検診研究会・福岡県医師会館、福岡
17. 山本幸代・小児肥満とメタボリックシンドローム～より早期からの肥満予防支援の重要性・2012年11月・筑豊こどもの成長を見守る会・飯塚市医師会館、飯塚
18. 山本幸代・こどもの肥満とメタボリックシンドローム～より早期からの肥満予防支援の重要性・2012年11月・第47回北九州学校保健大会・八幡市民会館、北九州
19. 齋藤玲子、山本幸代、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、白石美香、楠原浩一・小眼球症、右角膜混濁に、鞍上部くも膜嚢胞、中枢性性腺機能低下症、マクロペニス、先天性食道狭窄症を合併した男児例・2012年2月・第42回九州小児内分泌談話会・ホテルクリオコート博多、福岡
20. 齋藤玲子、山本幸代、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、河田泰定、五十嵐麻希、加藤英弥子、深見真紀・女性化乳房が診断の契機になった、部分型アンドロゲン不応症の兄弟例・2012年4月・第85回日本内分泌学会学術集会・名古屋国際会議場、名古屋
21. 石井雅宏、山本幸代、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、楠原浩一、井上 譲、福政宏司、佐久間孝久・尿路結石を契機に発見された副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症の1例・2012年6月・第470回日本小児科学会福岡地方会・福岡大学メディカルホール、福岡
22. 荒木俊介、齋藤玲子、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、河田泰定、山本幸代、楠原浩一・当科における小児期高コレステロール血症の臨床像と治療法の検討・2012年6月・第2回北九州小児内分泌研究会・リーガロイヤルホテル小倉、北九州
23. 荒木俊介、白山理恵、丸谷隆光、白石美香、楠原浩一・先天性サイトメガロウイルス感染症にパラガンシクロビル+免疫グロブリン静注を施行した1例・2012年7月・第48回日本周産期新生児学会・大宮ソニックシティー、大宮
24. 久保和泰、山本幸代、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、川越倫子、河田泰定、楠原浩一、依藤 亨・学校検尿の尿糖陽性を契機に発見され遺伝子解析によりMODY2と診断された2家系・2012年8月・日本内分泌学会九州地方会・久留米大学築水会館、久留米
25. 齋藤玲子、河田泰定、中島大輔、土岐尚之、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代・頭痛、低身長を契機に発見した卵巣形成不全症の女児例・2012年8月・日本内分泌学会九州地方会・久留米大学築水会館、久留米
26. 石井雅宏、山本幸代、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越 倫子、河田泰定、楠原浩一・尿路結石を契機に診断した、副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症の1例・2012年9月・第46回日本小児内分泌学会・大阪市中央公会堂、大阪
27. 荒木俊介、齋藤玲子、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、河田泰定、山本幸代、楠原浩一・小児期発症糖尿病患児における血中ペントシジン濃度の検討・2012年9月・第46回日本小児内分泌学会・大阪市中央公会堂、大阪
28. 河田泰定、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代・難治性バセドウ病の臨床的検討・2012年9月・第46回日本小児内分泌学会・大阪市中央公会堂、大阪
29. 荒木俊介、齋藤玲子、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、河田泰定、山本幸代、楠原浩一・小児糖尿病患児における骨塩量と骨質の検討・2012年11月・第5回小児糖尿病代謝フォーラム・品川インターシティー、東京
30. 荒木俊介、河田泰定、齋藤玲子、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、山本幸代、楠原浩一・小児期の著明な高LDLコレステロール血症に対するストロングスタチンを中心とした薬物療法はLDLアフェレーシスを回避できるか・2012年11月・第26回小児脂質研究会・川越プリンスホテル、川越
31. Saito R, Yamamoto Y, Goto M, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Kusuhara K, Igarashi M, Fukami M・A rare case of siblings with partial androgen insensitivity syndrome diagnosed following gynecomastia and the successful management of gynecomastia using tamoxifen・2013年9月・9<sup>th</sup> Joint Meeting of Pediatric Endocrinology・Milano Convention Center, Milan, Italy
32. 山本幸代・小児のメタボリックシンドローム～より早期からの予防支援の重要性～・2013年2月・第8回佐賀小児保健研究会・佐賀県医師会館、佐賀
33. 山本幸代・新しい新生児マス・スクリーニング：タンデムマス法と対象となる先天代謝異常症の基礎知識・2013年4月・八幡産婦人科医会・ホテルクラウンパレス北九州、北九州
34. 山本幸代・小児のメタボリックシンドローム：その現状と効果的介入について・2013年5月・第355回福岡東部地区小児科医会・福岡東医療センター、福岡
35. 山本幸代・学童・生徒の生活習慣病の現状と学校保健で

- の対応・2013年10月・北九州市医師会学校医研修会・北九州商工貿易会館、北九州
36. 山本幸代・小児肥満外来での小児生活習慣病の現状とその対応・2013年10月・第29回 学校心臓検診研究会・エルガーホール、福岡
37. Goto M, Yamamoto Y, Ishii M, Saito R, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Koichi Kusuhara・Decreased plasma levels of vitamin D and its relationship with degree of adiposity metabolic syndrome(Mets)-related factor in Japanese obese children and adolescents with Mets・2013年11月・13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition・National Institute of informatics, Tokyo
38. 後藤元秀、荒木俊介、齋藤玲子、久保和泰、川越倫子、河田泰定、山本幸代、楠原浩一、阿部清美、鳴海覚志、長谷川奉延・DUOX2異常症による一過性甲状腺機能低下症の2例・2013年2月・第43回九州小児内分泌談話会・ホテルクリオコート博多、福岡
39. 齋藤玲子、河田泰定、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代・タモキシフェンを用いた自律性反復性卵巣嚢腫の4歳女児例・2013年2月・第43回九州小児内分泌談話会・ホテルクリオコート博多、福岡
40. 河田泰定、齋藤玲子、中村慶司、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代・小児期発症パセドウ病の最新診療2013年2月・第355回小倉臨床懇話会・小倉医師会館、北九州
41. 後藤元秀、山本幸代、齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、白石美香、河田泰定、楠原浩一、曽根田瞬、深見真紀・SOX2 遺伝子に新規変異が認められた小眼球症、角膜混濁、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、くも膜嚢胞、先天性食道狭窄症の一例・2013年4月・第86回日本内分泌学会学術集会・仙台国際センター、仙台
42. 齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、後藤元秀、川越倫子、河田泰定、山本幸代、神代万壽美、楠原浩一・小児1型糖尿病における可溶性終末糖化産物受容体(sRAGE)レベルの検討・2013年4月・第116回日本小児科学会・広島国際会議場、広島
43. 後藤元秀、荒木俊介、齋藤玲子、久保和泰、川越倫子、山本幸代、河田泰定、楠原浩一・ストロングスタチンを中心とした薬物療法を行っている複合ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症の2例2013年8月・第13回日本内分泌学会九州地方会・パシフィックホテル沖縄、那覇
44. 河田泰定、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代・小児期発症難治性パセドウ病の臨床的検討・2013年8月・第13回日本内分泌学会九州地方会・パシフィックホテル沖縄、那覇
45. 齋藤玲子、山本幸代、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、河田泰定、楠原浩一・当院で病型診断を施行した先天性甲状腺機能低下症の33症例の検討・2013年10月・第47回日本小児内分泌学会学術集会・浅草ビューホテル、東京
46. 後藤元秀、荒木俊介、石井雅宏、齋藤玲子、久保和泰、川越倫子、河田泰定、山本幸代、楠原浩一・小児肥満における内臓脂肪蓄積が血中ケモカインレベルに与える影響の検討・2013年10月・第47回日本小児内分泌学会学術集会・浅草ビューホテル、東京
47. 荒木俊介、齋藤玲子、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、河田泰定、山本幸代、楠原浩一・小児 NAFLD 症例におけるTIMP-1(Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1)の検討・2013年10月・第47回日本小児内分泌学会学術集会・浅草ビューホテル、東京
48. 鈴木潤一、伊達木澄人、山本幸代、室谷浩二、齋藤玲子、東範行、曽根田瞬、綾部匡之、永井敏郎、緒方勤、深見

- 真紀・SOX2 遺伝子異常症の臨床像の解明：7例の遺伝子型 - 表現型解析・2013年10月・第47回日本小児内分泌学会学術集会・浅草ビューホテル、東京
49. 江口真美・荒木俊介、齋藤玲子、後藤元秀、久保和泰、川越倫子、河田泰定、金城唯宗、山本幸代、楠原浩一・極低出生体重児における3歳児のBMIに影響する周産期因子の検討・2013年10月・第47回日本小児内分泌学会学術集会・浅草ビューホテル、東京
50. 河田泰定、齋藤玲子、後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代・腺腫性甲状腺腫の4例・10月・第47回日本小児内分泌学会学術集会・浅草ビューホテル、東京
51. 後藤元秀、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、山本幸代、楠原浩一、齋藤玲子、河田泰定、阿部清美、鳴海覚志、長谷川奉延・サイログロブリン著明高値、甲状腺腫大を契機に診断したDUOX2異常症の2例・2013年12月・第477回日本小児科学会福岡地方会例会・福岡大学メディカルホール、福岡
52. Goto M, Yamamoto Y, Ishii M, Saito R, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Kusuhara K・Vitamin D deficiency in Obese children and adolescents: Relationship with plasma levels of vitamin D and metabolic syndrome (MetS)-related factors in Japanese obese children and adolescents with MetS・2014年3月Kuala Lumpur Convention Center, Kuala Lumpur Malaysia.
53. 後藤元秀、山本幸代、押田康一、齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、河田泰定、楠原浩一・偶然に発見された低カルシウム血症を契機に診断した偽性副甲状腺機能低下症の1例・2014年2月・第44回九州小児内分泌談話会・ホテルクリオコート博多、福岡

〔図書〕(計 0 件)

〔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

(YAMAMOTO Yukiyo )

山本 幸代  
研究者番号：20279338  
産業医科大学医学部  
小児科  
講師

### (2)研究分担者

(ARAKI Shunsuke )

荒木 俊介  
研究者番号：20515481  
埼玉大学病院  
小児科  
助教

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：