

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591525

研究課題名(和文) 早期の栄養障害が及ぼす脂肪組織代謝変動への活性酸素/窒素ストレスの関与とその制御

研究課題名(英文) Involvement of oxidative/nitrosative stress in the alteration of adipocyte-metabolisms induced by early nutritional disorder, and its control

研究代表者

土橋 一重 (Kazushige, Dobashi)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：60260569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：動物や培養脂肪細胞を用いて、高サイトカイン血症を想定した生活習慣病モデルを作成し、酸化/一酸化窒素(NO)ストレスとアディポサイトカイン分泌とを関連させて研究した。TNF などによって、脂肪細胞で有意にNOが産生される。これは転写調節因子NF- κ Bを介するため、MCP-1やアディポネクチン分泌変動にも関わる。また、ある種の薬剤はこれを抑制することが判明した。臨床的には、新生児幼児期の栄養状態とその後の成長ならびに生活習慣病発症との関連性について検討した。新しい内臓脂肪測定法や新しい肥満のマーカーや脂質異常などについても、本課題から検討でき、広く発表することができた。結果の詳細は本文中に記した。

研究成果の概要(英文)：I have studied the oxidative / nitrosative stress and adipocytokine levels in cultured adipocytes and animal models with hyper-cytokemia. Clinically, the effects of nutritional status in early infancy including neonatal period on future growth and the development of life-style related disease are investigated. Furthermore, new methods of evaluation of visceral fat accumulation, new markers of obesity, criteria of non-HDL-C, etc. have been studied by this grant. The obtained results are described in the text.

研究分野：医歯薬学

キーワード：小児 栄養 肥満 脂質異常症 糖代謝異常 生活習慣病 脂肪細胞 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

脂肪組織は、種々の生理活性物質（アディポサイトカイン）の分泌をはじめとする生体内恒常性の維持に重要な役割を演じる活発な組織であることが明らかになってきた。現在、脂肪細胞代謝に関する研究が盛んに行われている。

小児においては、急激な肥満の増加はなくなってきたと言えるが、高度肥満による内臓脂肪過剰蓄積や脂質異常等の合併症は今も重要な問題である。それらの対策も急務となっている。

一方、近年本邦では早期産児や低出生体重児の割合が増加している。女性の痩せ願望や不規則な食生活、喫煙などが影響していると考えられる。高体重児とともに低出生体重児が、将来高率に生活習慣病を発症する可能性が危惧されている。Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) と言われるが、胎児期の低栄養環境によるプログラミングやその後の過栄養環境などによるエピジェネティックな変化が将来の生活習慣病発症と関連するとされる。しかし、動物実験なども行われているが、その科学的な機序についてはまだまだ今後の検討によるところが多い。

最近、肥満の脂肪組織で酸化ストレスが高まる機序が明らかになりつつあり、アディポネクチン受容体シグナルと酸化ストレスの関連性も検討されている。また、肥大化脂肪組織周囲のマクロファージの活性化、すなわち「炎症」が注目されている。脂肪組織でのサイトカインの増加が生じれば、活性酸素種、活性窒素種による脂肪の機能障害が考えられる。一酸化窒素 (NO) は生理的に重要なメッセンジャー分子であるがフリーラジカルでもある。高サイトカイン血症などによって誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) が誘導され、NO が多量に産生されると、細胞傷害性に働く。iNOS による NO は白色脂肪細胞においてはインスリン抵抗性に関わるとも報告されている。iNOS の発現は、転写調節因子 nuclear factor- κ B (NF- κ B) により調節を受けている。この活性化は、多くのアディポサイトカイン遺伝子発現にも関わる。脂肪細胞の酸化/NO ストレスを軽減できれば有意義なことである。

2. 研究の目的

将来、生活習慣病を発症しないように小児期から対策を講じておくことは重要である。上述のように、最近 DOHaD 説が注目されている。胎児新生児期の栄養状態（障害）とその後の環境の違いが問題とされるが、生じる生化学的機序は判っていない。本研究では、DOHaD を見据えて、特に脂肪細胞代謝に焦点を当て、培養脂肪細胞や子宮内胎児発育遅延モデル等を用いて、酸化ストレス及び NO

ストレスとその影響について検討し、さらにそれらの制御（軽減）法に関しても調べる。

また、研究代表者は、臨床医でもあり、実際の肥満児、糖尿病児、脂質異常児などの診療にあたっている。これら生活習慣病児の解析や低出生体重児の検討も含めて、DOHaD のメカニズムの一端を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究期間中に、様々な観点と方法から下記に記したような複数の研究を行った。

(1) 乳児期の栄養方法と成長

健康な日本人小児における乳汁栄養別（母乳栄養と人工栄養）の体格の差異に関する情報はほとんどない。

某小学校の健康な 1 から 3 年生 308 名の保護者に対してアンケート調査を実施した。生後 4 ヶ月時に母乳のみを与えている母乳栄養 (BF) 群と人工乳のみを与えている人工栄養 (FF) 群の両群について、男女別に、出生時、生後 1、4、7、10、18、36 ヶ月時の体重、体重 SD 値 (WSDS)、BMI、BMI-SDS を算出して比較した。また、関連する要因について重回帰分析を行った。

(2) 低出生体重児の成長発達と DOHaD

体脂肪分布とアディポネクチン

35 週未満の早産児、男児 21 名、女児 25 名平均出生時体重 1599g を対象とし、予定日前後にアディポネクチンとレプチンを、また、Fat-scan で臍高部の皮下脂肪面積、内臓脂肪面積を測定し、それらとの関連性を検討した。

思春期以降児の検討

当院 NICU を退院した極低出生体重児を対象にアンケート調査（回答者 17 名）を行い、希望者（8 名）には 75gOGTT を行った。平均年齢 19 歳（18 - 21 歳）。在胎週数の中央値は 28.6 週、出生時体重は 916 g であった。

(3) 幼児期中内臓複合体厚 (IMT) の検討

幼児期の腹部下行大動脈 IMT 計測の有用性を検討することを目的とした。早期低出生体重児を含む幼児（平均年齢 4 歳）を対象とし、総頸動脈および腹部下行大動脈 IMT を計測し、比較検討した。

(4) 肥満小児での内臓脂肪の評価と AIM

対象は当院を受診した肥満小児 35 名（男子 22 名、女子 13 名、平均年齢 11.5 ± 2.4 歳）である。AIM は ELISA 法で測定した。肥満度 50% 以上の高度肥満群 (A 群 12 例) と 50% 未満群 (B 群 23 例) に分け、AIM 値と身体計測値、血液検査値などとの関連性を検討した。

また、新しいインピーダンスによる内臓脂肪測定器についても検討した。

(5) 小児の脂質異常に関する基礎的検討

東京都某区の小児生活習慣病予防検診を

受けた小学4年生と中学1年生のうち、血液検査も含め受けた児を対象とした。身体計測値、特に肥満と脂質指標(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール)の関連性について検討した。LDL-CとHDL-Cの比(LH比)とnon-HDL-Cの基礎的検討を行った。

(6)糖尿病コントロールへの貧血の影響

小児の鉄欠乏性貧血において、鉄剤投与後のHbA1Cの変動パターンと低下の程度を経時的に調べることを目的とした。糖代謝異常のない鉄欠乏性貧血患児8名(男児4名、女児4名)を対象とした。鉄剤投与開始時の年齢は0歳8か月から3歳2か月であった。鉄剤投与前、2、6、10、15、20週間後の赤血球数、Hb、HbA1Cおよびグリコアルブミン(GA)についてそれらの推移を比較検討した。

(7)培養脂肪細胞での酸化/NOストレスやアディポサイトカイン産生変動とその制御

肥満時に脂肪細胞と浸潤マクロファージの相互作用で、脂肪組織の“炎症”が生じ、悪循環を形成する。これは、これまでやってきたように酸化/NOストレスの亢進に関連する。肥大化脂肪細胞が産生する単球走化活性因子1(MCP-1)はこの初期段階に関わるが、その分泌調節メカニズムについてはほとんど判っていない。

MCP-1分泌およびアディポネクチン産生に対するAMPキナーゼ(AMPK)経路の関与と影響をみるためAMPK活性化剤AICARの効果について主に検討した。

分化後の3T3-L1脂肪細胞に種々の濃度の腫瘍壊死因子(TNF)を添加して、またAICAR添加後にTNFを加えて、培養上清中のMCP-1産生をELISAで定量化した。また、NF-kB経路について、細胞の核分画を採取し、その活性をp65レベルで定量化した。

4. 研究成果

(1)乳児期の栄養(授乳)方法と成長

4ヵ月時点の栄養法でBF群71名(男児31名)とFF群30名(男児19名)の計101名について検討した。10ヵ月時のBF群の母乳率は80%であり、FF群は人工栄養のみが継続されていた。

女児においては、各月齢で体格の指標にBF群とFF群で有意差を認めなかった。一方、男児では、体重およびWSDSが生後4から18ヵ月までBF群がFF群に比して有意に低値であった。BMI、BMI-SDSにおいても同様の傾向で、BMIは生後7ヵ月から36ヵ月まで、BMI-SDSは7ヵ月から18ヵ月までBF群がFF群に比して有意に低値であった。WSDSとBMIに有意な関連性を示したものは、4ヵ月時点の栄養法と妊娠前母体体重であり、BMI-SDSには生後4ヵ月時点の栄養法のみが有意な関連要因であった。

以上より、母乳栄養男児の発育は緩やかであり、人工栄養男児と比較して生後4ヵ月から3歳までは体格が小さいことが判明した。すなわち、男児において乳汁栄養の種類がその後の成長やAdiposityにより強く影響する事が考えられる。この性差のメカニズムは明らかではないが、栄養の種類は発育に対してGender effectを有する可能性が示唆された。

(2)低出生体重児の成長発達とDOHaD体脂肪分布とアディポネクチン

皮下脂肪面積(S)は、アディポネクチンレベルと予定日週数と有意な正相関を、在胎期間と有意な負相関をした。内臓脂肪面積(V)およびV/S比と有意に相関する項目はなかった。今回の結果から、早産児では予定日周囲のアディポネクチンレベルに影響を与えるのは皮下脂肪であることが明らかとなった。

思春期以降児の検討

調査時の身長SDは-1.1SD(中央値)、体重は-1.3SDであり、これらは出生時体重と正相関した。17名中10名が高卒以上であった。OGTTでのHOMA-Rの中央値は1.8で、8名中4名が1.6以上であった。以上より、極低出生体重児は身長体重ともに小柄で、出生時の影響を受けていることが判明した。また、インスリン抵抗性を有しやすい傾向があった。

(3)幼児期中の内臓脂肪複合体厚(IMT)の検討

総頸動脈IMTの平均は378 μ mであり、腹部下行大動脈IMTは、546 μ mであった。この両者は有意に正相関した。すなわち、腹部下行大動脈IMTは幼児でも有用であり、早期の動脈の変化の指標として応用できる可能性が示された。

(4)肥満小児での内臓脂肪の評価とAIM

肥満度は、高度群(A)65.7 \pm 14.9%、軽度群(B)33.7 \pm 7.0%、体脂肪率は49.1 \pm 9.4%、35.9 \pm 7.3%、腹囲身長比は0.630 \pm 0.052、0.561 \pm 0.045であった。AIMはA群9.0 \pm 4.2、B群15.6 \pm 9.2 μ g/mLとA群で有意に低値であった。今回の検討では高度肥満群のAIM濃度は中・軽度肥満群よりむしろ低値であり、高度肥満に至る例ではAIMによる抗肥満機構も障害される可能性が考えられた。

また、内臓脂肪測定器DUALSCANは肥満小児でも測定可能で、腹部MRIによる内臓脂肪面積と相関し、合併症との関連性も認められた。MRI法とともに小児でも有用と考えられた。

(5)小児の脂質異常に関する基礎的検討

成人におけるLH比の目標値については現在検討が重ねられているが、2.0~2.5以下とされる。今回の検討では小児における標準的な体格ではLH比は1.5前後であったが、肥満では1.9~2.0と高く、さらに肥満度の増

加に伴い高くなり、特に高度肥満では小学 4 年、中学 1 年の男女いずれにおいても 2.2 を越えていた。小児における LH 比が、肥満及び脂質異常症の経過を追う上での指標となる可能性が考えられた。

non-HDL-C は、小 4 及び中 1 の男女すべてで、準体格群と肥満群で有意差を認めた。非肥満においても約 5% の児で non-HDL-C が 150mg /dl 以上であり、脂質異常症が考えられた。健診では肥満とともに、非肥満小児の脂質異常症に注意が必要と思われた。

現在、小児における non-HDL-C と LDL-C との関係性を明らかにしようとしており、結果の一部は、2015 年度に報告する予定である。

(6) 糖尿病コントロールへの貧血の影響

Hb は全ての症例で鉄剤投与により経時的に上昇し、貧血の改善が認められた。一方、HbA1C は鉄剤投与開始 2 週後に前値の 88%、6 週後に前値の 84% と有意に低下した。その後、鉄剤開始 15 から 20 週間後に前値と同等に復した。この間の GA の変動は有意なものではなかった。以上より、鉄欠乏性貧血児において、鉄剤投与約 1 か月後に HbA1C は一過性に低下した(値として 1% 程度)。それは、十分に糖化されていない新生赤血球が血中に急増するためと考えられる。すなわち、鉄欠乏性貧血を合併している場合、HbA1C による糖尿病自体の診断および糖尿病治療中の血糖コントロールの評価について十分な注意が必要となる。この場合 GA は有意な指標と考えられる。

(7) 培養脂肪細胞での酸化/NO ストレスやアディポサイトカイン産生変動とその制御

TNF は濃度依存的に酸化ストレスや NO ストレスは亢進し、MCP-1 分泌を増加した。AICAR はこれらを濃度依存的に抑制した。AICAR により AMPK リン酸化が高まることが確認できたが、別の AMPK 活性化剤であるメトホルミンには MCP-1 抑制作用は認められなかった。AMPK は PI3 キナーゼ (PI3K) 経路を活性化することが報告されている。今回の系でも AICAR による PI3K 活性化が確認されたが、AICAR による MCP-1 抑制作用は LY294002 (PI3K 阻害剤) により阻害されなかった。また、TNF はアディポネクチン分泌を低下させたが、AICAR はこの低下作用も軽減した。メトホルミンにはアディポネクチン分泌の改善効果はみられなかった。AICAR は TNF による NF- κ B 活性化を有意に抑制したがメトホルミンにはこの作用は認められなかった。PDTC (NF- κ B 活性化阻害剤) には MCP-1 抑制作用が認められた。

以上の結果から、AICAR は、脂肪細胞において NF- κ B 活性化抑制作用も有するためにサイトカインによる脂肪細胞代謝障害(慢性炎症)を初期段階およびその後の両段階で改善できる可能性が明らかとなった。

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 16 件)

1. Shimizu T, Fujii T, Iwasaki J, Nakano Y, Sakurai M, Miura F, Dobashi K, Mizuno K, Itabashi K. Abdominal aortic intima-media thickness in preschool children born preterm. *Pediatr Cardiol*, 査読有, 35: 121-125, 2014.
2. 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. *Obes Res Clin Pract*, 査読有, 8, e63-e69, 2014.
3. Nakano Y, Itabashi K, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K. Accumulation of subcutaneous fat, but not visceral fat, is a predictor of adiponectin levels in preterm infants at term-equivalent age. *Early Hum Dev*, 査読有, 90: 213-217, 2014. doi: 10.1016/j.earlhumdev. 2014.02.009. Epub 2014 Mar 15.
4. Nagahara K, Abe Y, Hojo A, Dobashi K, Chiga M, Isobe K, Uchida S, Itabashi K. Evaluation of Phosphorylated Urinary Na-Cl Cotransporter Is Potentially Useful in a Patient With Pseudohypaldosteronism Type II due to Mutation in CUL3. *Global Pediatric Health*, 査読有, January-December 2014 vol. 1, Published October 6, 2014, doi: 10.1177/2333794X14552899.
5. 土橋一重 44. 小児・思春期のハイリスク脂質異常症に対する薬物療法: 米国心臓協会 (AHA) 若年者の動脈硬化・高血圧・肥満委員会、若年心血管病評議会、心血管看護評議会の合同声明 血栓と循環 (特集: データブック血栓症治療ガイドライン up-to-date), 査読無, 22, 198-201, 2014.
6. 中野有也, 土橋一重, 【小児の栄養】ピンポイント小児医療 やせ、肥満、栄養素欠乏 肥満の原因と問題点 小児内科, 査読無, 46: 1037-1042, 2014.
7. 永原敬子, 土橋一重, 【小児疾患診療のための病態生理 1 改訂第 5 版】代謝栄養性疾患 家族性高コレステロール血症 小児内科, 査読無, 46: 752-757. 2014.
8. 永原敬子, 土橋一重, 【子どもと食 2014】母乳と人工栄養 母乳栄養と育児 小児科臨床, 査読無, 67: 2393-2399, 2014.

9. Nagahara K, Dobashi K, Itabashi K. Feeding choice has a gender-associated effect on infant growth. *Pediatr Int*, 査読有, 55: 481-487, 2013. doi: 10.1111/ped.12123.
10. Nakano Y, Itabashi K, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K. Preterm infants have altered adiponectin levels at term-equivalent age even if they do not present with extrauterine growth restriction. *Horm Res Paediatr*, 査読有, 80: 147-153, 2013. doi: 10.1159/000354037.
11. 土橋一重 【知っておくと役に立つ小児科の知識】学童の肥満と肥満症 昭和学術会雑誌, 査読無, 73: 285-293, 2013.
12. 土橋一重 軽症あるいは軽度小児内分泌疾患の定義と治療適応・治療戦略 軽症高脂血症 ホルモンと臨床, 査読無, 59: 913-920, 2013.
13. 土橋一重 家族性高コレステロール血症の診断と治療 小児科, 査読無, 54: 1011-1018, 2013.
14. 土橋一重 特集 高トリグリセライド血症 小児高トリグリセライド血症の管理 日本臨床, 査読無, 71: 1670-1675, 2013.
15. 土橋一重 4章よくみられる疾患・見逃せない疾患の診療 代謝・内分泌疾患高脂血症(脂質異常症)日本医師会雑誌 141 特別号 小児・思春期診療 最新マニユアル, 査読無, S238-S239, 2012.
16. 中野有也, 土橋一重 小児の肥満とやせ Q&A - 評価・診断・治療開始とその指導 - . 脂肪組織についての基礎知識 Q21. アディポサイトカイン 小児科学レクチャー, 査読無, 2: 1084-1089, 2012.

〔学会発表〕(計 36 件)

1. Nakano Y, Dobashi K, 他 4 名、Birth weight SD score influences serum urotensin II levels in preterm infants at term-equivalent age. *Pediatric Academic Societies & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting*, MAY 3 - 6, 2014. Vancouver, Canada
2. Nagahara K, Dobashi K, 他 2 名、AICAR attenuates TNF -induced monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) production in 3T3-L1 adipocytes. 同上
3. 永原敬子, 土橋一重, 他 1 名、DPP-4 阻害薬を用いた MODY3 の 13 歳女児例、第 3 回関東小児糖尿病フォーラム 6/12/2014 (東京)
4. 加古結子, 土橋一重, 他 4 名、高身長と発達の遅れを契機に診断された 15 番染色体長腕端部部分トリソミー合併女児

- 例、第 32 回小児成長研究会 7/26/2014 (東京)
5. 永原敬子, 土橋一重, 他 8 名、DPP-4 阻害薬の効果判定に苦慮した鉄欠乏性貧血合併 MODY3 の 1 例、第 48 回日本小児内分泌学会 9/25-27/2014 (静岡)
6. 田中 大介, 土橋一重, 他 4 名、小児生活習慣病予防健診における小学校 4 年生と中学校 1 年生の non-HDL コレステロールの体格別検討、第 35 回日本肥満学会 10/24-25/2014 (宮崎)
7. 櫻井基一郎, 土橋一重, 他 8 名、KCNJ11 遺伝子のサイレント変異を有する先天性高インスリン血症の 1 例、第 59 回日本未熟児新生児学会学術集会 11/10-12/2014 (愛媛)
8. 土橋一重, シンポジウム「小児の栄養と生活習慣病」肥満と生活習慣病、第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 10/31-11/3/2014 (東京)
永原敬子, 土橋一重, 他 1 名、3T3-L1 脂肪細胞での TNF による MCP-1 及びアディポネクチン分泌変動に対する AICAR の効果、第 28 回小児脂質研究会 11/1-2/2014 (千葉)
9. 土橋一重、小児の脂質異常症について、第 5 回熊本新生児懇話会、11/15/2004 (熊本)
10. 土橋一重、小児の脂質異常症、岩手内分泌・成長障害研究会 11/21/2004 (盛岡)
11. 土橋一重、小児の体格の評価と注意点、品川区子ども健康セミナー 12/2/2014 (東京)
12. Aizawa M, Dobashi K, 他 2 名、Insulin resistance in young adults with very low birth weights. *Pediatric Academic Societies ANNUAL MEETING* · MAY 4 - 7, 2013, DC
13. Nagahara K, Dobashi K, 他 1 名、Feeding choice has a gender-associated effect on infant growth. *Joint Meeting of the 13th APPSPGHAN & the 40th JSPGHAN* October 31st to November 3rd, 2013 in Tokyo
14. 土橋一重、あなたは体重増加不良の子どもを診られますか? 第 1 回日本小児栄養消化器肝臓学会 卒後教育セミナー 1/20/2013 (埼玉県)
15. 土橋一重、治療選択で迷う内分泌疾患の臨床 ~ Beyond guidelines 高コレステロール血症 ~ どう対処する? ~ nordiscience forum 2013 6/8/2013 (京都)
16. 中野有也, 土橋一重, 他 6 名、早産児の予定日までの皮下脂肪蓄積はアディポネクチン産生に寄与しているが内臓脂肪蓄積はアディポネクチン産生に影響していない、第 2 回日本 DOHaD 研究会 6/7-8/2013 (東京)
17. 土橋一重、ワークショップ 5. 「若年女性

- の栄養管理を考える-D0HaD を見据えた
 栄養管理」「イントロダクション」、第 35
 回日本臨床栄養学会総会・第 34 回日本
 臨床栄養協会総会 第 11 回大連合大会
 10月4日~6日(京都)
18. 田中大介、土橋一重、他 1 名、肥満小児
 における内臓脂肪の評価：MRI と
 DUALSCAN による検討、第 34 回日本肥満
 学会 10/11-12/2013 (東京)
 19. 高橋兼一郎、土橋一重、他 2 名、低カリ
 ウム性周期性四肢麻痺で発症した
 Basedow 病の 1 例、第 47 回日本小児内分
 泌学会 10/10-12/2013 (東京)
 20. 永原敬子、土橋一重、他 4 名、TNF に
 による脂肪組織炎症に対する AMPK 活性化
 剤 AICAR の効果、同上
 21. 永原敬子、土橋一重、他 8 名、偽性低アル
 ドステロン症 2 型の 2 症例：CUL3 変異
 例と KLHL3 変異例、同上
 22. 阿部祥英、土橋一重、他 7 名、特発性中
 枢性尿崩症は本当に特発性か？ - 尿崩
 症発症 5 年後に下垂体胚細胞腫が判明
 した男児例 - 同上
 23. 田中大介、土橋一重、他 2 名、小児の LDL
 コレステロール/HDL コレステロール比：
 東京都江東区の小児生活習慣病予防検
 診における体格別の検討
 24. Nagahara K, Dobashi K, 他 1 名、Feeding
 choice has a gender- associated effect
 on infant growth. 第 13 回アジア汎太
 平洋小児栄養消化器肝臓学会 第 40 回
 日本小児栄養消化器肝臓学会
 10/31-11/3/2013 (東京)
 25. 土橋一重、シンポジウム：「小児のメタ
 ボリックシンドロームの実態と問題」内
 臓脂肪蓄積とメタボリックシンドロ
 ームの概念、最近の話題、第 27 回日本小
 児脂質研究会 11/9-10/2013 (福井)
 26. 土橋一重、特別講演 小児のメタボリッ
 クシンドロームと脂質異常、第 2 回関東
 小児糖尿病フォーラム 12/12/2014 (東
 京)
 27. 田中大介、土橋一重、他 2 名、肥満小児
 における AIM (apoptosis inhibitor of
 macrophage) の役割、第 115 回日本小児
 科学会学術集会 4/20-22/2012 (福岡
 県)
 28. 中野有也、土橋一重、他 8 名、早産児に
 おける生後早期の血清アディポネクチ
 ン分画に与える因子に関する検討、同上
 29. 相澤まどか、土橋一重、他 4 名、極低出
 生体重児の思春期以降の予後に関する
 検討 - 第一報 - 同上
 30. 土橋一重、小児の生活習慣病 - 最近の
 話題と注意点 - 平成 24 年度 山梨県
 小児科医会・山梨県小児保健協会学術講
 演会 6/7/2012 (山梨県)
 31. 阿部祥英、土橋一重、他 8 名、ネフロー
 ゼ症候群におけるアディポネクチン分
 画の推移に関する検討、第 47 回日本小

- 児腎臓病学会 6/29-30/2012 (東京)
32. 土橋一重、小児の肥満、メタボリックシ
 ンドローム - 確認と注意点 -、平成 24
 年度 荏原小児科医会・品川区小児科医
 会講演会 9/20/2012 (東京)
 33. 田中大介、土橋一重、他 5 名、非肥満小
 児と肥満小児における AIM (apoptosis
 inhibitor of macrophage) の検討、第 33
 回日本肥満学会 10/11-12/2012 (京都)
 34. 中野有也、土橋一重、他 4 名、早産児に
 おける予定日周囲の体脂肪分布とアデ
 ィポネクチンに関する検討、同上
 35. Nakano Y, Dobashi K, 他 7 名、The Ratio
 of High-Molecular-Weight Adiponectin
 to Total Adiponectin Is Lower in
 Preterm Infants at Corrected Term Than
 in Term Infants. Pediatric Academic
 Societies ANNUAL MEETING・4/28 - 5/1,
 2012, Boston.
 36. Nagahara K, Dobashi K, 他 1 名、INFANT
 FEEDING CHOICES MAY HAVE GENDER EFFECT
 ON GROWTH DURING INFANCY. 4th Congress
 of European Academy of Pediatric
 Societies 10/5-9/2012, Istanbul

〔図書〕(計 2 件)

1. 土橋一重、中山書店 先天代謝異常ハン
 ドブック 総編集：遠藤文夫 各論
 17 章 脂質異常症 内因性高トリグリ
 セリド血症 382-383, 2013.
2. 土橋一重、中外医学社 小児の生活習慣
 病ハンドブック 編集 清水俊明
 各種疾患と小児の生活習慣病 5 .メタ
 ボリックシンドローム 49-53, 2012.

6 . 研究組織

研究代表者

土橋一重 (DOBASHI KAZUSHIGE)
 昭和大学・医学部・講師
 研究者番号：60260569