

学位論文

「Hypertrophic fat cells in hypophagic intrauterine growth restricted rats without catch-up growth」  
(Catch-up のない子宮内胎児発育遅延ラットにおける肥大した脂肪細胞)

DM09013      橘田一輝

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程  
臨床医科学群 小児科学  
指導教授 石井正浩



## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。



## 要旨

### 【背景】

子宮内胎児発育遅延(IUGR)は、成人期における高血圧や糖代謝異常の危険因子であることが知られており、生後に catch-up growth を示すもので特にその関連が指摘されている。アディポネクチンは耐糖能を予測する因子の一つと報告されているが、catch-up growth のない IUGR に関しては糖代謝もアディポサイトカイン調節も明らかにされていない。また catch-up の機序の一つとして、IUGR モデルラットにおいて、食欲刺激ホルモンであるグレリンの増加と食欲抑制ホルモンである PYY と CCK の減少により食餌摂取量の増加と catch-up growth を示したと報告された。しかし catch-up growth のない IUGR モデルラットでの報告はない。

### 【目的】

Catch-up growth のない IUGR モデルラットを用いて、グレリン、PYY、CCK と食餌量、脂肪量とアディポサイトカインの変化、また糖代謝について検討する。

### 【方法】

妊娠した Sprague-Dawley ラットを食餌を自由摂取させた群と食餌摂取制限群の 2 群を作成した。食餌摂取制限群の母体から出生したラットのうち、catch-up growth を示さなかったラットを R 群とした。腹腔内糖負荷試験(IPGTT)は、生後 30 週齢に行った。生後 3 週齢、生後 8 週齢、生後 33 週齢において血液と組織を採取し、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、グレリン、レプチン、アディポネクチンを測定した。腹腔内脂肪組織は、腎周囲脂肪、腸管膜脂肪、精巣周囲脂肪の総重量を評価した。採取した組織はリアルタイム PCR を使用し、mRNA の発現を測定した。また採取した脂肪組織は、脂肪細胞の面積を計測した。

### 【結果】

R 群において、離乳後の食餌量は減少していた。腹腔内脂肪量も減少していたが、アディポネクチンは減少し、レプチンは増加していた。腹腔内脂肪組織における個々の脂肪細胞サイズについては増加していた。空腹時血糖は両群間に有意差はなかったが、糖負荷後の血糖値は低く、またインスリン値も低かった。グレリン、PYY、CCK は、検討したどの週齢でも減少しており、遺伝子発現も一致した結果だった。TG、TC は有意差を認めなかった。

### 【考察】

既報では、レプチンは体脂肪量に相関し、肥満患者におけるアディポネクチンは非肥満患者より低値となる。我々の研究において、脂肪量とアディポサイトカインの結果は一致していない。しかし IUGR 児における BMI とレプチンは順相関せず、脂肪細胞の大きさがレプチン分泌量を決定し、脂肪細胞の大きさとアディポネクチンが逆相関することも報告されている。以上より IUGR においてもアディポサイトカイン分泌は脂肪量ではなく個々の脂肪細胞のサイズに相関するものと考え脂肪細胞のサイズを測定した。しかし IUGR の脂肪細胞が肥大しやすい機序については本研究では解明できていない。また catch-up growth のない IUGR について、耐糖能の悪化を示すものではなかったが、アディポネクチンの低値は耐糖能悪化を予測する因子として知られている。以上より IUGR であることは、メタボリックシンドローム発症の一つのリスクであると考えられる。



## 目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 方法	
2-1. Catch-up growth のない IUGR モデルラットの作成 -----	4
2-2. 腹腔内糖負荷試験 (Intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT) -----	4
2-3. 検体の取扱い -----	4
2-4. グレリン、PYY、CCK、レプチン、アディポネクチンの測定について -----	5
2-5. PCR -----	5
2-6. 組織学的解析 -----	6
2-7. 統計学的解析 -----	6
3. 結果	
3-1. 体重と食餌摂取量 -----	7
3-2. 腹腔内脂肪量と組織学的評価 -----	7
3-3. IPGTT -----	7
3-4. TG、TC、グレリン、PYY、CCK、レプチン、アディポネクチンの血中濃度 -----	7
3-5. グレリン、PYY、CCK、レプチン、アディポネクチンの遺伝子発現 -----	7
4. 考察	
4-1. Catch-up growth のない IUGR におけるアディポサイトカインについて -----	9
4-2. Catch-up growth のない IUGR における糖代謝について -----	9
4-3. IUGR における catch-up growth について -----	9
4-4. 本研究の限界について -----	10
5. 総括 -----	10
6. 今後の課題 -----	10
7. 謝辞 -----	11
8. 引用文献 -----	12
9. 業績目録 -----	16
10. 図表 -----	21



## 1. 序論

成人期における肥満、特に内臓脂肪型肥満を背景とした耐糖能障害、脂質代謝異常、血圧上昇を複数有するメタボリックシンドロームの発症は、近年、予防医学の観点から注目されている。その発症は環境因子と遺伝素因の相互作用によることがわかっており、肥満の家系が肥満しやすい環境におかれると相乗的に肥満発症が高まること、また一卵性双生児の追跡研究で肥満発症における遺伝的素因は最高でも 70%の寄与率しかないことが報告されている<sup>1,2</sup>。肥満はエネルギー摂取及びエネルギー消費の不均衡によって生じ、環境因子として食事と運動が 2 大要因となっている。また遺伝素因として、熱産生や脂肪分解に関与する遺伝子の変異により安静時代謝量が減少し体重増加を引き起こしやすくなる<sup>3</sup>。基礎代謝量に影響する代表的な遺伝子として、ミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化反応を脱共役させエネルギーを熱として散逸する機能をもつミトコンドリア脱共役蛋白質(UCP)遺伝子、主に褐色脂肪組織に発現して UCP を活性化し脂肪酸から熱産生を行う  $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子、脂肪細胞の分化に影響を与える Peroxisome Proliferator activated receptor(PAAR) $\gamma$  遺伝子、細胞内で脂肪酸と結合し細胞内輸送に関わり遊離脂肪酸の腸管からの吸収にも関与する Fatty Acid Binding Protein(FABP)2 遺伝子、糖化反応最終産物の受容体である Receptor for Advanced Glycation End products(RAGE)遺伝子、膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌に関わる Kir6.2 遺伝子、血圧の調節にかかわるアンギオテンシノーゲン遺伝子などが報告されている。以上の遺伝子の多型は、安静時代謝量に影響を及ぼすため、肥満にかかわる遺伝素因として知られている。また全ゲノム関連解析研究(genome-wide association study: GWAS)により同定されている肥満や内臓脂肪蓄積に関わる遺伝子多型として、詳細な機序はまだ明らかにされていないものの、食欲調節に関与する Brain-derived Neurotrophic factor(BDNF)や Melanocortin 4 receptor(MC4R)などが報告されている<sup>4</sup>。

遺伝素因がまったく同一でも、生後早期に異なる栄養環境下で育った場合、その後の高脂肪食による食事誘導性の肥満に対して反応性が異なることが報告され、エピジェネティックな機構の関与が示されている<sup>5</sup>。疫学研究においても、胎児期の栄養環境を反映する出生時体重とメタボリックシンドロームとの関係を Barker 仮説として指摘している<sup>6</sup>。第 2 次世界大戦末期の 1944 年秋から約半年間、ナチスドイツによる出入港禁止措置のためにオランダの一部の地域では食糧難に陥り、配給は大人 1 人あたり約 700kcal まで落ち込んだ。このオランダの飢饉(Dutch famine)を経験した母親の出生児は成人後に肥満や耐糖能障害、高血圧を発症しやすかった<sup>7</sup>。このような胎児期や出生後早期の栄養環境が、遺伝子の塩基配列の変化を伴わない DNA のメチル化やヒストンメチル化などの変化によるエピジェネティックな遺伝子発現制御機構により記憶され(メタボリックメモリー)、その後の肥満症や生活習慣病に少なからず影響しているという概念を DOHaD(Developmental Origins of Health and Disease)<sup>8</sup>といい、近年わが国では出生時体重 2500g 未満の低出生体重児の割合が増加しつつあり、DOHaD による成人後の生活習慣病発症率の増加の可能性が指摘されている<sup>9</sup>。

子宮内の胎児の発育が、対応する妊娠週数の胎児の標準発育に比較して遅延している病態を



子宮内胎児発育遅延(Intrauterine growth restriction, IUGR)という。胎児の成長は遺伝子、胎盤、母体の基礎疾患や栄養などの多因子の影響を受ける。IUGR の発症原因として、染色体異常、妊娠初期の子宮内感染症、放射線被爆、妊娠中毒症や糖尿病等の母体合併症、前置胎盤や胎盤梗塞等の胎盤異常、臍帯過捻転や辺縁付着等の臍帯異常、喫煙や麻薬等の薬物、多胎妊娠が知られている<sup>10</sup>。それらのうち母体の低栄養は、Fas 経路を介した細胞死を活性化し、胎盤と胎児の重量を減らす。また胎盤を経由して得られる胎児の最も豊富な栄養源である糖を輸送するための糖輸送体(Glucose transporter, GLUT)1、3、4のうち、GLUT3 は母体の低栄養によりその発現が減少し胎児の成長を阻害する。また母体の低栄養により母体と胎児の血中アミノ酸濃度が減少する。以上により胎児の正常な成長発育を阻害し IUGR となると考えられている<sup>11-13</sup>。過去に報告されている結果では、IUGR であった場合に成人期に高血圧や糖代謝異常を起こすことが知られている<sup>14,15</sup>。IUGR のうちでも生後に catch-up growth を示すもので報告が多く認められ、肥満、インスリン抵抗性、レプチン増加、冠動脈疾患との関連が指摘されている<sup>16-17</sup>。また Catch-up growth を示した IUGR は、内臓脂肪において4歳ですでに差がでていると報告しているものもある<sup>18</sup>。IUGR で出生したほとんどが catch-up growth を認めるが、約15%は成人期まで catch-up growth を認めない<sup>19</sup>。既報では catch-up growth のない IUGR ではインスリン感受性の悪化がないとする報告があり、IUGR における catch-up growth がメタボリックシンドローム発症の危険因子であることを示唆しているが、catch-up growth の有無での比較や catch-up growth のない IUGR についての報告は少なく、IUGR そのもののリスクについての評価を行う必要があると考えられる<sup>20-23</sup>。

肥満とは白色脂肪組織の重量の増大であるが、白色脂肪組織はエネルギーの蓄積のみならず、様々な生理活性物質を産生・分泌する。これら脂肪細胞に由来する生理活性物質をアディポサイトカインという。アディポサイトカインの一つであるアディポネクチンは、骨格筋や肝臓にある受容体を介して、脂肪酸の燃焼や糖取り込みを行うことで抗糖尿病・抗動脈硬化作用を有するホルモンである<sup>24-27</sup>。肥満度や内臓脂肪量と有意な逆相関を示し、さらに糖尿病、高血圧、冠動脈疾患の独立した危険因子となることが明らかになっており、アディポネクチンの減少は耐糖能障害の予測因子であることも報告されている<sup>28,29</sup>。またレプチンもアディポサイトカインの一つであり、視床下部の受容体を介した摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらす。脂肪組織の萎縮による低レプチン血症がインスリン抵抗性を惹起し糖尿病を発症するが、レプチンの投与により病態の改善を認める<sup>30</sup>。逆に体脂肪量に比例してレプチン濃度は上昇することから、肥満においてはレプチン抵抗性による作用不足の状態にあると考えられている<sup>31</sup>。catch-up growth を認める IUGR においては、AGA と比較しレプチンは上昇しアディポネクチンは減少していると報告されている<sup>32,33</sup>。しかし catch-up growth のない IUGR に関しては、糖代謝もアディポサイトカイン調節も未だ明らかにされていない。

以上より catch-up growth の有無は IUGR の予後において重要な因子と推測されるが、その機序のすべては明らかにされていない。現在までには食事量の寄与が報告されており、catch-up growth を認めた IUGR モデルラットによる研究において、食欲刺激ホルモンであるグレリン



の増加と、食欲抑制ホルモンである PYY(Peptide YY)と CCK(Cholecystokinin)の減少に起因する食事量の増大が catch-up growth の機序として報告されている<sup>16,34-38</sup>。しかし catch-up growth を示さないラットにおける食事摂取量の報告はない。

IUGR モデルラットの作成については、母体に対しての栄養制限、グルココルチコイド投与や低酸素、子宮動脈の結紮、母体糖尿病、遺伝子欠損によるものが現在までに報告されている<sup>39</sup>。その中で当実験室において作成したことのある、栄養制限による IUGR モデルラットを用いて、catch-up growth を示さない場合の IUGR ラットのグレリン、PYY、CCK と食餌量、脂肪量とアディポサイトカインの変化、また糖代謝について、検討することとした。

グレリンは主として胃内分泌細胞で産生されるホルモンであり、遺伝子発現については胃組織における遺伝子発現を測定した。PYY は小腸下部から大腸にかけて存在する L 細胞より分泌されることから回腸組織における遺伝子発現を測定した。CCK については、十二指腸や小腸上部の I 細胞より分泌されるため、十二指腸組織における遺伝子発現を測定した。

グレリンについては、血中で速やかにオクタン酸が脱離し不活性型のデスアシルグレリンになり、また循環血漿中のグレリン全体の 90%以上をデスアシルグレリンが占めるため、グレリンの総分泌量を評価を目的にデスアシルグレリンの評価を行うこととした<sup>40</sup>。



## 2. 方法

### 2-1. Catch-up growth のない IUGR モデルラットの作成

すべての実験は浜松医科大学により規定された動物実験の規則と実験動物の取り扱いの指針に沿って行われた。またこの実験は浜松医科大学動物実験委員会の許可を得ている。

IUGR モデルラットの作成にあたっては、研究室で使用経験のある Sprague-Dawley ラットを使用した。このラットは発育がよく、温和な性質で取扱いやすい、また安定した繁殖能力があり、以前に妊娠ラットへの栄養制限により IUGR モデルラットを作成できていたことから採用とした。

日本エスエルシー株式会社より生後 8 週の Sprague-Dawley ラットを雌雄購入し、室温 22 度、明暗サイクルを 12 時間毎の飼育室にて管理した。実験開始前に飼育環境への順応期間を 1 週間おいた。雌ラット 2 匹を雄ラット 1 匹と同じゲージに移し、妊娠を膣スミアにて確認し、妊娠 0 日目とした。妊娠 7 日目に妊娠ラットを 2 群に割り振った。食餌は PMI Nutrition International 社製の実験動物用飼料であるラット用の飼料(3.12 kcal/g、脂肪 10.5%、蛋白 25%、炭水化物 64.5%)を使用した。コントロール群として食餌を自由摂取させた群と、食餌摂取制限群としてコントロール群の 50%の食餌量を与えた群を作成した。食事摂取量は連日測定を行い、その 50%となる量を算出し与えた。

2 群間での出産数には有意差はなかった。食餌摂取制限群の母体から出生したラットは、食餌制限をしなかった母体の母乳で育てた。各母体につき雄 4 匹、雌 4 匹とし、離乳後の食餌には、母体と同じものを使用した。食餌摂取量を毎日、体重を週 1 回測定した。食餌摂取制限群の母体から出生したラットにおいて、C 群の $-2SD$ 以上の体重となり catch-up growth を示したラットは除外し R 群とした<sup>41</sup>。また食餌制限をしなかった母体より出生したラットを C 群とした。

### 2-2. 腹腔内糖負荷試験(Intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT)<sup>42</sup>

生後 30 週齢において、空腹時の腹腔内糖負荷試験を行った。空腹は絶食時間を 16 時間となるよう調整した。負荷前の採血を尾静脈より行い、その後腹腔内に 2.5g/kg の 50%D-glucose 水溶液を投与した。糖投与後の 15 分、30 分、60 分、120 分において、それぞれ血液を尾静脈より採取した。採取した検体ですぐに血糖を測定し、残った血液を氷中におき実験室へ移送し、遠心分離後、血清を $-70$  度に凍結した。凍結保存した検体を ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay)(株式会社 森永生科学研究所社製インスリン測定キット)にてインスリンを一斉に測定した。

### 2-3. 検体の取扱い

生後 3 週、8 週、33 週の空腹時において、空腹時の血液と組織を採取した。頸椎脱臼後、迅速に開胸し、心臓穿刺を行い血液を採取した。採取した血液は、遠心分離後に $-70^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。総コレステロール、中性脂肪は SRL に依頼し測定を行った。脂肪組織は、腎周囲脂肪、腸管膜脂肪、精巣周囲脂肪の総重量を体重で除して、Adiposity Index として評価した。



#### 2-4. グレリン、PYY、CCK、レプチン、アディポネクチンの測定について

PYY と CCK の測定に際しては、検体採取時に血液と 1ml 当たり 500 カリクレインインヒビター単位のアプロチニン(セリンプロテアーゼ活性阻害剤、ロシュ・ダイアグノスティックス社)とを EDTA 管に採取し、アプロチニン非添加の検体とともに遠心分離を行い-80 度で凍結保存した。全ての検体を採取後に、デスアシルグレリン(三菱化学メディエンス株式会社 デスアシルグレリン ELISA 測定キット)、PYY(フェニックス ファーマシューティカルス PYY ペプチドホルモン測定キット)、CCK(フェニックス ファーマシューティカルス CCK 測定キット)、レプチン(森永生化学研究所 ラットレプチン測定キット)、アディポネクチン(サイクレックス アディポネクチン ELISA キット)について ELISA により測定した。

#### 2-5. PCR

採取した組織に対して RN easy Mini Kits を使用し RNA を抽出後、リアルタイム PCR を使用して mRNA の発現を測定した。Advantage RT-for-PCR Kit を使用し、逆転写を行った後、SYBR Green PCR Kit を使用して cDNA を作成した。プライマーは下記の配列のものを使用した。

##### グレリン

Forward : 5'-AGAGGCGCCAGCTAACAAGTAA-3'

Reverse : 5'-GCAGGAGAGTGCTGGGAGTT -3'

##### PYY

Forward : 5'-AGCGGTAT GGGAAAAGAGAAGTC-3'

Reverse : 5'-ACCACTGGTCCACACCTTCTG-3'

##### CCK

Forward : 5'-GAGGCGGAATGAGAAAACAA-3'

Reverse : 5'-TGCATTGCACACTCTGAACA-3'

##### 18s

Forward : 5'-AGTCCCTGCCCTTTGTACACA-3'

Reverse : 5'-GATCCGAGGGCCTCACTAAAC-3'

PCR サイクルは、95℃を 15 分かけた後、94℃を 15 秒、60℃を 30 秒、72℃を 30 秒を 1 サイクルとして 40 サイクル行った。mRNA の発現レベルはすべて 18s rRNA を内在性コントロールとした。



#### 2-6. 組織学的解析

採取した組織は、10%中性緩衝ホルマリンとパラフィンにより固定した。薄切後に HE 染色を行い、オリンパス BX51 顕微鏡にて、100 倍の視野で観察を行った。DP2-BSW を使用し、各脂肪細胞の面積を、各検体からそれぞれ 3 視野毎測定した。

#### 2-7. 統計学的解析

脂肪細胞の大きさは、中央値で表記し、フィッシャーの正確確率検定を使用した。また第 3 四分位数を両群で比較した。他の結果に関しては、平均±標準偏差で算出し、T 検定により解析を行った。 $p < 0.05$  を有意差とし\*で示し、 $p < 0.01$  を\*\*で示した。



### 3. 結果

#### 3-1. 体重と食餌摂取量

(図 2a:体重増加の推移、図 2b:食餌量の推移)

図 2a は縦軸に体重、横軸に週齢を示した。図 2b は縦軸に 1 日当たりの食餌摂取量を示し、横軸は同じく週齢を示した。図 2a、b ともに黒丸は C 群を、白抜きの四角は R 群を示した。出生時体重は、R 群ラットで  $5.8 \pm 0.14\text{g}$  と C 群  $7.0 \pm 0.09\text{g}$  より小さく、以後も catch-up を認めず R 群の体重は  $-2\text{SD}$  以下であった。また離乳後の R 群の食餌量は C 群より少なかった。

#### 3-2. 腹腔内脂肪量と組織学的評価

(図 3a:腹腔内脂肪量、図 3b:脂肪細胞面積)

図 3a は縦軸に Adiposity index を示し、黒棒を C 群、白棒を R 群で示した。図 3b は縦軸に脂肪細胞数を、横軸に脂肪細胞 1 細胞当たりの表面積を  $100\mu\text{m}^2$  毎に階層に分けて示した。腹腔内脂肪量は、C 群( $6.5 \pm 0.7\%$ )と比較し、R 群( $5.3 \pm 0.7\%$ )で少なかった。腹腔内脂肪である精巣周囲脂肪の脂肪細胞の大きさは R 群が大きかった。

#### 3-3. IPGTT

(図 4a:IPGTT における血糖値の推移、図 4b:IPGTT におけるインスリン値の推移、図 4c:HOMA-R)

図 4a と b 横軸を時間軸とし、縦軸に a は血糖値を、b はインスリン値を示した。黒塗りの四角を C 群、白抜きの四角を R 群とした。図 4c は縦軸を HOMA-R 値とし、C 群を黒棒で、R 群を白棒で示した。

空腹時血糖は、C 群( $70 \pm 7\text{mg/dl}$ )と R 群( $75 \pm 6\text{mg/dl}$ )で有意差はなかった。腹腔内への糖負荷後の血糖の推移は、R 群は C 群よりも低かった。糖負荷後 120 分では、有意差はなかったが、R 群は低下傾向にあった。インスリン分泌は R 群で低く、HOMA-R は R 群( $0.21 \pm 0.11$ )で C 群( $0.37 \pm 0.05$ )より低かった。

#### 3-4. TG、TC、グレリン、PYY、CCK、レプチン、アディポネクチンの血中濃度

(図 5a:グレリン血中濃度、図 5b:PYY 血中濃度、図 5c:CCK 血中濃度、表 1 レプチンとアディポネクチンの血中濃度)

横軸を週齢とし、縦軸は図 5a にグレリン値、図 5b に PYY 値、図 5c に CCK 値を示した。それぞれ C 群は黒棒で、R 群は白棒で示した。

グレリン、PYY、CCK、アディポネクチンは、生後 3 週齢、8 週齢、33 週齢において R 群で減少しており、レプチンは増加していた。

TG、TC では C 群と R 群に差は認めなかった。

#### 3-5. グレリン、PYY、CCK、レプチン、アディポネクチンの遺伝子発現

(図 5d:グレリン遺伝子発現量、図 5e:PYY 遺伝子発現量、図 5f:CCK 遺伝子発現量)

横軸を週齢とし、縦軸は C 群を 1.0 として比較した R 群における遺伝子発現量として図 5a に



グレリン、図 5b に PYY、図 5c に CCK を示した。それぞれ C 群は黒棒で、R 群は白棒で示した。

生後 3 週齢、8 週齢、33 週齢において、グレリン、PYY、CCK の遺伝子発現は R 群で低下していた。



#### 4. 考察

##### 4-1. Catch-up growth のない IUGR におけるアディポサイトカインについて

レプチンは体脂肪量に相関し、肥満患者におけるアディポネクチンは非肥満患者より低くなることが報告されている<sup>43,44</sup>。我々の結果では、R 群の脂肪量は少ないもののレプチンは増加しアディポネクチンは減少しており、既報とは一致しなかった。

IUGR 児において出生直後に減少していたレプチンが生後 1 年での BMI が対照より小さいままにもかかわらず増加していること、また脂肪細胞の大きさがレプチン分泌量に寄与し、脂肪細胞の大きさとアディポネクチン分泌が逆相関することも知られている<sup>45-47</sup>。それゆえアディポサイトカイン分泌は、IUGR においても脂肪量ではなく個々の脂肪細胞のサイズに相関するものと考え、脂肪細胞の大きさを計測した。IUGR の脂肪細胞がなぜ肥大しやすいのかについては本研究では明らかにできない。しかし脂肪細胞の数は小児期に決定され、やせている個体も脂肪細胞数は肥満個体のものより少ないことが報告されており、R 群、つまり IUGR でも脂肪細胞の数が少ない可能性があると考えた<sup>48</sup>。そのため個々の脂肪細胞におけるエネルギー蓄積の負担が大きくなり、肥大しやすいものと考えられる。

##### 4-2. Catch-up growth のない IUGR における糖代謝について

既報において体重の catch-up growth のない IUGR 児には耐糖能障害を認めない<sup>23,49</sup>。この報告の結果は今回の我々の結果と一致した。しかしアディポネクチンは、肥満によるインスリン抵抗性、耐糖能、リポプロテイン代謝、動脈硬化、冠動脈疾患に関連していること<sup>50</sup>。またアディポネクチンの低値は将来の耐糖能を予測する因子として知られている<sup>29</sup>。我々の結果は R 群の耐糖能の悪化を示すものではなかったが、IUGR であることは一つの 2 型糖尿病への進展に関わるリスクと考えられ、R 群に環境因子が加わることでメタボリックシンドロームになりやすいと考えられた。

##### 4-3. IUGR における catch-up growth について

既報において、IUGR ラットにおける catch-up growth は食餌摂取量が重要であることが報告され、食餌摂取量の増大により catch-up growth を示す<sup>38</sup>。本研究の結果より、IUGR ラットは食餌摂取量が少ないとき catch-up growth を示さないと考えられる。Catch-up growth を示す IUGR ラットにおいて、摂食ホルモンであるグレリンの増加と、食欲抑制ホルモンである PYY と CCK の減少があることを報告されている<sup>16,38</sup>。グレリンは食欲を刺激し、食餌量を増加させる<sup>35</sup>。レプチンは食欲を抑制するがグレリンには影響しない<sup>51</sup>。我々の結果では、catch-up を示さない IUGR ラットの生後 3 週齢と 8 週齢におけるグレリンの分泌は減少しており、食餌摂取量も減少していた。

PYY と CCK は食事に反応して胃腸から分泌される。肥満の場合には空腹時の PYY は低く、食後の PYY の上昇も低い<sup>36</sup>。PYY の投与は食事摂取量を減少させ、PYY のノックアウトマウスでは過食と肥満となる<sup>52,53</sup>。我々は PYY が R 群において上昇していると予測したが、結果では減少していた。この変化は食事摂取量の変化とは一致しなかった。CCK もまた食事を減少させるホルモンであるが、CCK ノックアウトマウスは対照のマウスより体重が小さく



なつたと報告されている<sup>37,54</sup>。グレリン、CCK、PYY の減少による食餌摂取量の変化は一致していないと考えられるが、以上より CCK と PYY の食餌に対する影響は、グレリンより小さいものと考えられた。

これらの結果は、子宮内の低栄養がグレリンと PYY、CCK により食餌摂取量を変化させ、腹腔内脂肪細胞の性格を変化させることを示している。過食による catch-up することに矛盾しない結果であり、catch-up しなくても IUGR そのものがメタボリックシンドロームの危険因子であることを示すと考えられる。

#### 4-4. 本研究の限界について

1. ラットは多胎妊娠であり、母体への栄養制限が、同一胎内にいる胎児にすべてに同程度の負荷として影響しない可能性がある。さらに 1 母体につき雄 4 匹、雌 4 匹とした育てたが、ここでの選択バイアスの可能性があった。
2. PYY と CCK は食餌摂取後に増加し食餌摂取量を抑制する。それゆえ空腹時は血中濃度が低く、食餌への影響は小さい可能性がある。それゆえ PYY と CCK の評価は食後に行うべきであった可能性があった。
3. IUGR の体格が小さいことから、絶食による負荷がよりかかっているかもしれない。体格の異なるラットを比較するため、絶食時間を等しく設けても同じ程度の絶食負荷になっていない可能性があった。

#### 5. 総括

Catch-up growth のない IUGR モデルラットを用いて、糖代謝、アディポサイトカイン分泌について評価を行った。糖代謝の悪化を認めなかったが、アディポサイトカイン分泌の動態異常を認め、それが内臓脂肪量のみでは明らかにならないことを示した。以上よりメタボリックシンドロームの危険因子の一つとして IUGR を考える必要があることを示した。

#### 6. 今後の課題

本研究では母体の低栄養による IUGR モデルラットを使用した。母体の低栄養は IUGR の数ある原因の一つにすぎず、IUGR のすべてにあてはまらないため、他の IUGR モデルの使用を検討する必要がある。また脂肪細胞の採取は困難ではあるが、ヒトを研究対象とし脂肪細胞の機能を評価する必要がある。さらに IUGR で出生した場合、明らかな肥満がなくてもメタボリックシンドロームの危険があることから、体重以外のスクリーニングの方法を検討する必要があると考えられる。



## 7. 謝辞

本研究を行うにあたり、浜松医科大学小児科の前教授 大関武彦先生、現教授 緒方勤先生、諸先生方には丁寧かつ熱心な御指導を賜りました。ここに感謝の意を表します。また特に動物の飼育、研究の組み立てから結果の解析まで細かい指導を頂いた山口理恵先生、中西俊樹先生に心より感謝いたします。また、このような勉強の機会を与えていただいた北里大学小児科の石井正浩教授に心より感謝申し上げます。



## 8. 引用文献

1. Gregory SB, Sadaf IF, Stephen OR. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-51.
2. Claude Bouchard, Angelo Tremblay, Jean PD, Andre Nadeau, Paul JL, Germain Theriault, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *The New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1477-82.
3. 吉田俊秀: 肥満の遺伝子と環境因子. 診断と治療 2012; 100: 1789-94.
4. 堀田紀久子: 肥満. *Surgery Frontier* 2012; 19: 9-14.
5. Leslie PK, Susan Newman, Pei-Min Chao, Tamra Mendoza, Robert AK. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure, *Plos one* 2010; e11015: 1-18.
6. Osmond C, Baker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108: 545-53.
7. Susanne RR, Rebecca CP, Frits Holleman, Patrick MB, Tessa JR. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1219-24.
8. Karin BM, Robert AW: *Epigenetic Epidemiology*. Springer: Dordrecht Heidelberg London New York; 2012. P.105-16.
9. 厚生労働省: 平成 22 年度「出生に関する統計」の概況 人口動態統計特殊報告. 大臣官房統計情報部 人口動態・保健統計課; 2010; 17.
10. 岩下光利: 胎児の成長—子宮内胎児発育遅延—. *小児科診療* 2001; 64: 841-6.
11. Belkacemi L, Chen CH, Ross MG, Desai M. Increased placental apoptosis in maternal food restricted gestations: role of the Fas pathway. *Placenta* 2009; 30: 739-51.
12. Lesage J, Hahn D, Leonhardt M, Blondeau B, Breant B, Dupouv JP. Maternal undernutrition during late gestation-induced intrauterine growth restriction in the rat is associated with impaired placental GLUT3 expression, but does not correlate with endogenous corticosterone levels. *J Endocrinol* 2002; 174: 37-43.
13. Kwon H, Ford SP, Bazer FW, Spencer TE, Nathaniels PW, Nijiland MJ, et al. Maternal nutrient restriction reduces concentrations of amino acids and polyamines in ovine maternal and fetal plasma and fetal fluids. *Biol Reprod* 2004; 71: 901-8.
14. Spence D, Stewart MC, Alderdice FA, Patterson CC, Halliday HL. Intra-uterine growth restriction and increased risk of hypertension in adult life: a follow-up study of 50- year-olds. *Public Health* 2012; 126: 561-5.
15. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Lew-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 2000; 85: 1401-6.
16. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2005; 288: R91-6.



17. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1802-9.
18. Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 925-8.
19. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 438-4.
20. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 2153- 8.
21. Ekelund U, Ong KK, Linne Y, Neovius M, Braje S, Dunger DB, et al. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 98-103.
22. Fabricius-Bjerre S, Jenson RB, Faerch K, Larsen T, Molgaard C, Michaelsen KF, et al. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS One* 2011; 6: e20595.
23. Lim K, Armitage JA, Stefanidis A, Oldfield BJ, Black MJ. IUGR in the absence of postnatal "catch-up" growth leads to improved whole body insulin sensitivity in rat offspring. *Pediatric Research* 2011; 70: 339-44.
24. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue, *Gene* 1997; 190: 227-35.
25. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000; 20: 1595-9.
26. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
27. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACPR30, *Nature Medicine* 2002; 8: 731-7.
28. 木原進士. アディポネクチン, *日本臨牀* 2010; 68: 95-9.
29. Vendramini MF, Ferreira SR, Gimeno SG, Kasamatsu TS, Miranda WL, Moises RS. Plasma adiponectin levels and incident glucose intolerance in Japanese-Brazilians: a seven-year follow-up study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 73: 304-9.
30. Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, Shintani M, Miyanaga F, Aizawa-Abe M, et al. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 1440-8.
31. Adji Widjaja, Irene MS, Ruediger Horn, Rury RH, Robert Turner, Georg Brabant. UKPDS20: Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetes subjects. *The Journal of Clinical*



- Endocrinology and Metabolism 1997; 82: 654-7.
32. D Jaquet, J Leger, MD Tabone, P Czernichow, CL marchal. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84: 1949-53.
  33. Zheng RD, Wang WJ, Ying YQ, Luo XP. Effects of intrauterine growth retardation with catch-up growth on sugar-lipid metabolism and adipocyte function in younger rats. Chinese journal of contemporary pediatrics 2012; 14: 543-7.
  34. Jones AP, Friedman MI. Obesity and adipocyte abnormalities in offspring of rats undernourished during pregnancy. Science 1982; 215: 1518-9.
  35. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 5992.
  36. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. Trends in Endocrinology and Metabolism 2004; 15: 259- 63.
  37. Riedy CA, Chavez M, Figlewicz DP, Woods SC. Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin. Physiology and Behavior 1995; 58: 755-60.
  38. Nagata E, Nakagawa Y, Yamaguchi R, Fujisawa Y, Sano S, Satake E, et al. Altered gene expressions of ghrelin, PYY, and CCK in the gastrointestinal tract of the hyperphagic intrauterine growth restriction rat offspring. Hormone and Metabolic Research 2011; 43: 178-82.
  39. Patricia MV. Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. Hormone Research 2007; 68: 113-23.
  40. Hiroshi Hosoda, Masayasu Kojima, Hisayuki Matsuo, Kenji Kangawa. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications 2000; 279: 909-13.
  41. Hultman K, Alexanderson C, Manneras L, Sandberg M, Holmang A, Jansson T. Maternal taurine supplementation in the late pregnant rat stimulates postnatal growth and induces obesity and insulin resistance adult offspring. J Physiol 2007; 579: 823-33.
  42. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. Diabetes 2001; 50: 2279-86.
  43. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal- weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334: 292-5.
  44. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999; 257: 79-83.
  45. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84: 1949-53.



46. Guo K, Halo P, Leibel RL, Zhang Y. Effects of obesity on the relationship of leptin mRNA expression and adipocyte size in anatomically distinct fat depots in mice. *The American Journal of Physiology -Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2004; 287: R112-9.
47. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *Journal of Endocrinological Investigation* 2007; 30: 210-4.
48. Spalding KS, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; 453: 783-7.
49. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniquez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small- for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 3645-50.
50. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Reviews* 2005; 6: 13-21.
51. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, Iwakura H, Ebihara K, Mori K, et al. Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology* 2002; 143: 3341- 50.
52. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 941-8.
53. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, et al. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metabolism* 2006; 4: 223-33.
54. Lo CM, King A, Samuelson LC, Kindel TL, Rider T, Jandacek RJ, et al. Cholecystokinin knockout mice are resistance to high-fat diet-induced obesity. *Gastroenterology* 2010; 138: 1997-2005.



## 9. 業績目録

### (1) 原著

1. Kazuteru Kitsuda, Rie Yamaguchi, Eiko Nagata, Yuuichi Nakagawa, Takehiko Ohzeki, Tsutomu Ogata, Masahiro Ishii, Toshiki Nakanishi: Hypertrophic fat cells in hypophagic intrauterine growth restricted rats without catch-up growth. *Kitasato Medical Journal*, 44: 31-39, in press.
2. J. Aidan Carney, Josephine Ho, Kazuteru Kitsuda, William F. Young, Constantine A. Stratakis: Massive Neonatal Adrenal Enlargement Due to Cytomegaly, Persistence of the Transient Cortex, and Hyperplasia of the Permanent Cortex Findings in Cushing Syndrome Associated With Hemihypertrophy. *The American Journal of Surgical Pathology*, 36:1452-63, 2012.
3. 松浦信夫, 小池明美, 横田行史, 柴山啓子, 大津成之, 田久保憲行, 橘田一輝: 重度視床下部性甲状腺機能低下症男児 2 例における PRL 分泌能. *日本内分泌学会雑誌*, 88: Supple. 35-7, 2012.
4. 野々田豊, 岩崎俊之, 秋山和政, 扇原義人, 橘田一輝, 緒方昌平, 石井正浩: 中枢神経症状を伴う年長児の Pandemic(H1N1)2009 インフルエンザの髄液サイトカイン. *日本小児科救急医学雑誌*, 11:78-82, 2012.
5. 松下理恵, 中川祐一, 橘田一輝, 永田絵子, 佐竹栄一郎, 佐野信一郎, 山口理恵, 藤澤泰子, 中西俊樹, 大関武彦: 臍・肥満 母子手帳を用いた体格およびメタボリックシンドロームのリスク因子の評価と介入. *ホルモンと臨床*, 59:309-15, 2011.
6. 扇原義人, 緒方昌平, 橘田一輝, 秋山和政, 金子忠弘, 昆信也, 本田崇, 石井正浩: 胸水貯留をきたした川崎病 5 例における血中 VEGF 濃度の検討. *日本小児科学会雑誌*, 115: 1045-9, 2011.
7. 松下理恵, 中川祐一, 橘田一輝, 永田絵子, 佐竹栄一郎, 佐野伸一郎, 藤澤泰子, 中西俊樹, 大関武彦: 母子健康手帳による小児メタボリックシンドロームのリスク因子の評価. *日本小児科学会雑誌*, 115: 44-9, 2011.

### (2) 準原著

なし

### (3) 症例、臨床治験報告

1. 橘田一輝, 田久保憲行, 昆伸也, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 笹野公伸, 本間桂子, 長谷川奉延, 石井正浩: 新生児マス・スクリーニング検査の 17 $\alpha$  水酸化プロゲステロン (17-OHP) 高値を契機に、内分泌学的検査をもとに診断された ACTH 非依存性 Cushing 症候群の 1 例. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 22: 212-6, 2012.

### (4) 著書

なし

### (5) 総説、講座

1. 橘田一輝, 石井正浩, 大関武彦: 【肥満症 update】肥満に伴う諸問題 病態と治療 小児の肥満症. *総合臨床*, 59: 1942-8, 2010.

### (6) 研究報告書

なし



(7) 学会発表

<シンポジウム>

なし

<一般講演>

1. 橋田一輝, 松浦信夫, 阿部清美, 大津成之, 田久保憲行, 椿淳子, 柴山啓子, 横田行史, 鳴海覚志, 長谷川奉延, 石井正浩: TSH と PRL の欠損を伴った IGSF1 遺伝子異常による先天性甲状腺機能低下症の 3 症例. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会, 2013, 東京. (第 47 回日本小児内分泌学会抄録集 98, 2013.)
2. 橋田一輝, 柴山啓子, 田久保憲行, 大津成之, 横田行史, 石井正浩: 子宮内発育遅延ラットモデルにおける肝臓アクアポリン 9 の発現について. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会, 2013, 東京. (第 47 回日本小児内分泌学会抄録集 116, 2013.)
3. 橋田一輝, 松浦信夫, 阿部清美, 大津成之, 田久保憲行, 風張眞由美, 柴山啓子, 横田行史, 鳴海覚志, 長谷川奉延, 石井正浩: Three cases of congenital central hypothyroidism in two families with TSH and prolactin deficiency caused by *IGSF1* mutation. 9<sup>th</sup> Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)/European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 2013, Milano.
4. Noriyuki Takubo, Misako Yokoyama, Mari Ito, Kazuhiro Mibu, Daisuke Kamekawa, Kazuteru Kitsuda, Noriko Suyama, Yumiko Takubo, Shigeyuki Otsu, Mayumi Kazahari, Yukihumi Yokota, Chii Kato, Masahiro Ishii: Vasodilatory potential in obese children: an investigation of F-RHI using Endo-PAT. 9<sup>th</sup> Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)/European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 2013, Milano.
5. 橋田一輝, 柴山啓子, 横田行史, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 石井正浩: 幼若ラットにおける肝臓アクアポリン 9 および脂肪組織アクアポリン 7 の個体発生の検討. 第 86 回日本内分泌学会学術総会, 2013, 仙台.
6. 橋田一輝, 中西俊樹, 永田絵子, 山口理恵, 中川祐一, 大関武彦, 石井正浩, 緒方勤: Catch up のない IUGR モデルラットにおける糖代謝とアディポサイトカインの検討. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 2013, 広島.
7. 田久保憲行, 橋田一輝, 大津成之, 横田行史, 石井正浩: 偶然の採血で見つかった脂質異常症の非肥満小児の 3 症例. 第 33 回日本肥満学会, 2012, 京都. (肥満研究, 18 Supple : 214, 2012.)
8. 田久保憲行, 田久保由美子, 松尾美智子, 瀬戸加奈子, 大貫恵子, 長野仁美, 森貴子, 橋田一輝, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 1 型糖尿病サマーキャンプ(SC)において自己血糖測定(SMBG)からセルフケアを促す支援の検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012, 横浜. (糖尿病, 55 Supple.1 : S-292, 2012.)
9. 松浦信夫, 小池朋美, 横田行史, 柴山啓子, 大津成之, 田久保憲行, 橋田一輝: 重度視床下部性甲状腺機能低下症男児 2 例における PRL 分泌能. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update, 2012, 浜松. (日本内分泌学会雑誌, 88 Supple : 35-37)
10. 山口綾乃, 田久保憲行, 橋田一輝, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 1 型糖尿



- 病サマーキャンプでの自己血糖測定(SMBG)からセルフケアを促す支援の検討. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012, 福岡. (日本小児科学会雑誌, 116: 385, 2012.)
11. 松浦信夫, 柴山啓子, 大津成之, 田久保憲行, 橘田一輝: 重度視床下部性甲状腺機能低下症男児 2 例における PRL 分泌能. 第 85 回日本内分泌学会学術総会, 2011, 徳島. (日本内分泌学会雑誌, 87: 980, 2011.)
  12. 松下理恵, 中川祐一, 橘田一輝, 永田絵子, 佐竹栄一郎, 佐野伸一郎, 山口理恵, 藤澤泰子, 中西俊樹, 大関武彦: 肥満症はどのようにして生ずるか 胎児期から小児期の発症要因母子健康手帳の記録を活用した小児メタボリックシンドロームのリスク要因の評価. 第 31 回日本肥満学会, 2011, 淡路. (肥満研究, 17 Suppl: 107, 2011.)
  13. 佐竹栄一郎, 中川祐一, 松下理恵, 佐野伸一郎, 永田絵子, 橘田一輝, 山口理恵, 藤澤泰子, 中西俊樹, 大関武彦: 尿中ミオイノシトールを用いた小児期の耐糖能異常早期発見の試み. 第 125 回日本小児科会静岡地方会, 2011, 静岡. (日本小児科学会雑誌, 115: 1485, 2011.)
  14. 佐竹栄一郎, 中川祐一, 松下理恵, 佐野伸一郎, 永田絵子, 橘田一輝, 山口理恵, 藤澤泰子, 中西俊樹, 大関武彦: 尿中ミオイノシトールを用いた小児期の耐糖異常の新たなスクリーニング法の確立. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 2011, 神戸. (日本内分泌学会雑誌, 87: 387, 2011.)
  15. 田久保憲行, 橘田一輝, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 3 $\beta$ HSD 阻害剤が奏効した ACTH 非依存性 Cushing 症候群の小児 2 症例. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 2011, 神戸. (日本内分泌学会雑誌, 87: 382, 2011.)
  16. 藤澤泰子, 中川祐一, 橘田一輝, 永田絵子, 佐竹栄一郎, 佐野伸一郎, 松下理恵, 山口理恵, 中西俊樹, 齋秀二, 大関武彦: 母乳が脂肪細胞に与える影響の解析. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 2011, 神戸. (日本内分泌学会雑誌, 87: 344, 2011.)
  17. 佐竹栄一郎, 中川祐一, 松下理恵, 佐野伸一郎, 永田絵子, 藤澤泰子, 橘田一輝, 山口理恵, 中西俊樹, 大関武彦: 尿中ミオイノシトールを用いた小児の耐糖能異常早期発見の試み. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011, 札幌. (糖尿病, 54: S-313, 2011.)
  18. 田久保憲行, 橘田一輝, 横関祐一郎, 秋山和政, 伊藤尚志, 狐崎雅子, 大津成之, 風張眞由美, 野渡正彦, 横田行史, 武田憲子, 田中潔, 石井正浩: upd(11)pat で発見された Beckwith-Wiedemann 症候群(BWS)の 1 症例. 第 20 回臨床内分泌代謝 update, 2011, 札幌. (日本内分泌学会雑誌, 86: 703, 2010.)
  19. 佐野伸一郎, 中川祐一, 山口理恵, 佐竹栄一郎, 永田絵子, 橘田一輝, 齋秀二, 藤澤泰子, 大関武彦: Carbenoxolone: 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type1 inhibitor は、3T3-L1 adipocyte の adipogenesis、lipogenesis を抑制する. 第 28 回内分泌代謝学サマーセミナー, 2010, 長崎. (日本内分泌学会雑誌, 86: 406, 2010.)
  20. 松下理恵, 中川祐一, 永田絵子, 橘田一輝, 佐竹栄一郎, 佐野伸一郎, 山口理恵, 藤澤泰子, 中西俊樹, 大関武彦: メタボリックシンドローム予防のための学校介入モデル/地域差についての検討. 第 31 回日本肥満学会, 2010, 群馬. (肥満研究, 16 Suppl.: 123, 2010.)
  21. 橘田一輝, 松浦信夫, 江波戸孝輔, 田久保憲行, 大津成之, 柴山啓子, 横田行史, 小池あけみ, 福士勝, 本間かおり, 山上祐次, 鳴海覚志, 石井正浩: 新生児 TSH・FT4 同時測定によ



- るマス・スクリーニングで発見された重度視床下部性甲状腺機能低下症の2例. 第37回日本マス・スクリーニング学会, 2010, 横浜. (日本マス・スクリーニング学会誌, 20: 169, 2010.)
22. 高梨学, 田久保憲行, 秋山和政, 橘田一輝, 伊藤尚志, 大津成之, 横田行史, 伊達木澄人, 緒方勤, 石井正浩: 複合型下垂体機能低下症(CPHD)と診断した4症例の臨床像. 第44回日本小児内分泌学会学術集会, 2010, 大阪. (第44回日本小児内分泌学会抄録集 85, 2010.)
23. 秋山和政, 田久保憲行, 橘田一輝, 伊藤尚志, 下浜真理子, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 当院におけるSGA(Small for Gestational Age)児に対するフォローアップ体制の現状. 第44回日本小児内分泌学会学術集会, 2010, 大阪. (第44回日本小児内分泌学会抄録集 161, 2010.)
24. 秋山和政, 田久保憲行, 橘田一輝, 伊藤尚志, 下浜真理子, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 当院におけるSGA(Small for Gestational Age)児に対するフォローアップ体制の検討. 第24回小児成長研究会, 2010, 東京.
25. 橘田一輝, 田久保憲行, 下浜真理子, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 小児1型糖尿病における肥満と脂質代謝に関する検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010, 岡山. (糖尿病, 53: Supple.1 S-101, 2010.)
26. 橘田一輝: 当院通院中の小児1型糖尿病患者の肥満と脂質代謝に関する検討. 第23回小児成長研究会, 東京.
27. 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 内臓脂肪蓄積が過剰であり原因不明の肝機能障害が遷延する1女児例. 第20回神奈川県小児肝疾患研究会, 2010, 横浜.
28. 吉野和久, 橘田一輝, 金子忠弘, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 中村信也, 坂東由紀, 石井正浩, 野々山勝人, 横田行史: 嘔声や頸部腫脹をそれぞれ契機に診断し得た2症例. 第300回日本神奈川小児科地方会, 2009, 横浜. (神奈川医学界雑誌, 37: 59, 2010.)
29. 田久保憲行, 橘田一輝, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 山内美香, 小林良子, 石井正浩: 非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の2小児症例の検討. 第13回日本病態栄養学会年次学術集会, 2009, 京都. (日本病態栄養学会誌, 12: 220, 2009.)
30. 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 肝機能障害と脂肪肝を認め非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と診断された2小児症例. 第30回日本肥満学会, 2009, 浜松. (肥満研究, 15Supple: 227, 2009.)
31. 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 松浦信夫, 石井正浩: 小児期に非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)を認めた2症例. 第21回小児成長研究会, 2009, 東京.
32. 本田崇, 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 松浦信夫, 武田憲子, 田中潔, 古田一徳, 石井正浩: 学童期に発症し、抗インスリン抗体陽性であったインスリンノーマの1症例. 第46回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2009, 大阪. (糖尿病, 52: 489.2009)
33. 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 松浦信夫, 石井正浩: 小児期に



非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)を認めた 2 症例. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009, 大阪. (糖尿病, 52Supple.1: S195, 2009.)

34. 金子忠弘, 田久保憲行, 風張眞由美, 石井正浩, 大津成之, 橘田一輝, 横田行史. ビタミン D 欠乏性くる病と判断した 2 症例. 日本神奈川小児地方会, 2009, 横浜. (神奈川医学会雑誌, 36: 54, 2009)
35. 昆伸也, 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 松浦信夫, 石井正浩: 新生児マス・スクリーニング検査の 17 $\alpha$  水酸化プロゲステロン(17OHP)高値を契機に診断された ACTH 非依存性 Cushing 症候群の 1 例. 第 36 回日本マス・スクリーニング学会誌, 2009, 札幌. (日本マス・スクリーニング学会誌, 19: 167, 2009.)
36. 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 石井正浩: 小児期に両側副腎病変が原因で Cushing 症候群と診断された 2 症例: 第 43 回日本小児内分泌学会学術集会, 2009, 栃木. (第 43 回日本小児内分泌学会抄録集, 2009.)
37. 田久保憲行, 橘田一輝, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 松浦信夫, 石井正浩: Two cases of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. 8<sup>th</sup> Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)/European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 2009, New York.
38. 橘田一輝, 田久保憲行, 大津成之, 風張眞由美, 横田行史, 松浦信夫, 石井正浩: A female case of neonatal ACTH-independent Cushing's syndrome associated with masculinization symptoms. 8<sup>th</sup> Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)/European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 2009, New York.

#### (8) 公開講座

なし

#### (9) 研究費の取得状況

橘田一輝, 田久保憲行: 森永奉仕会研究奨励金(2010 年),



10. 図表

図 1

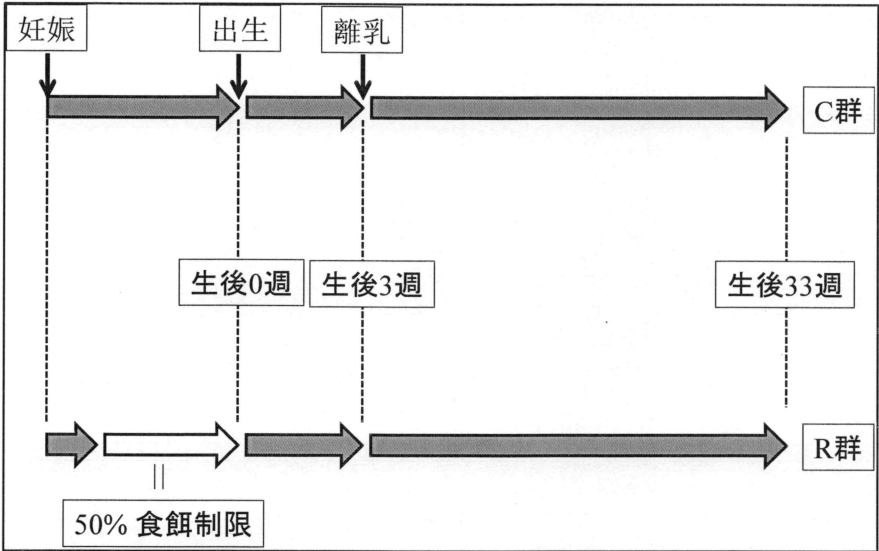


図 2

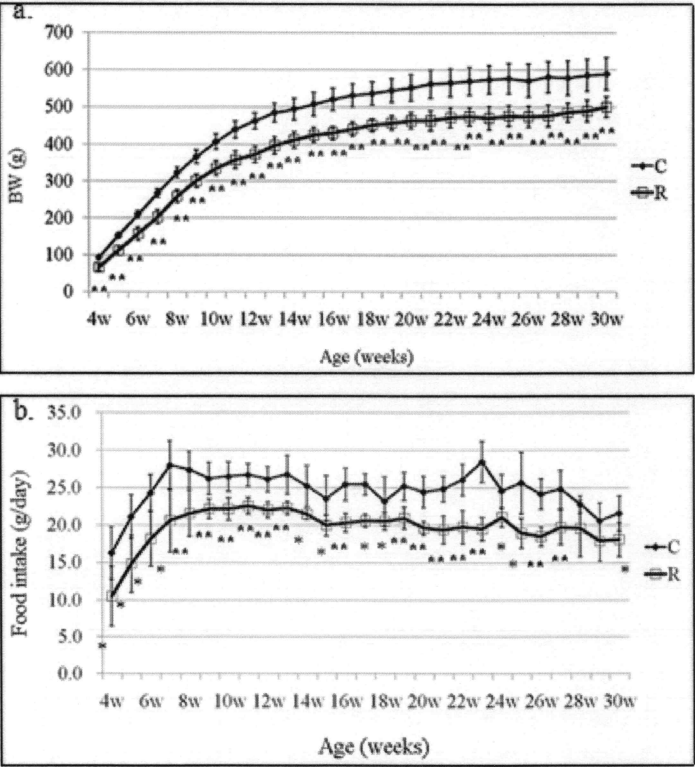




Figure 3

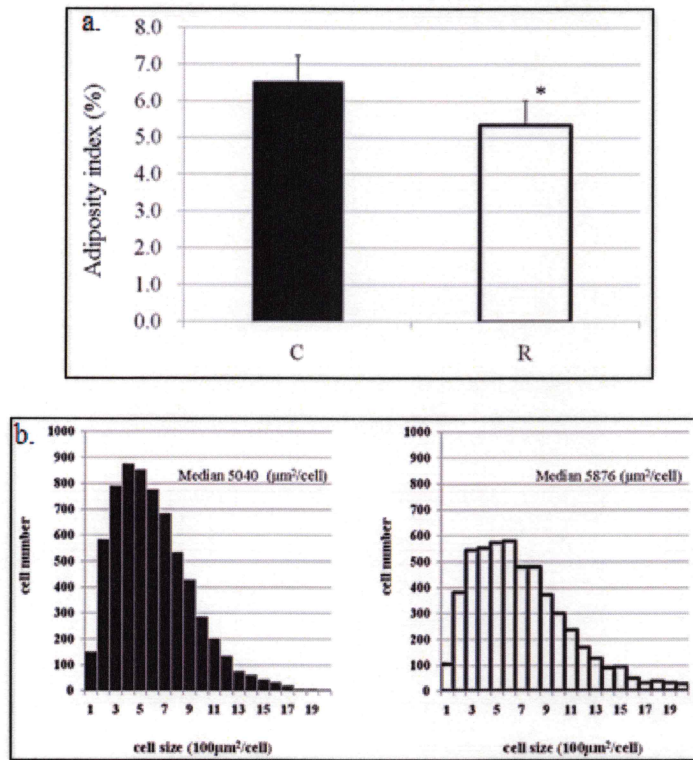


Figure 4

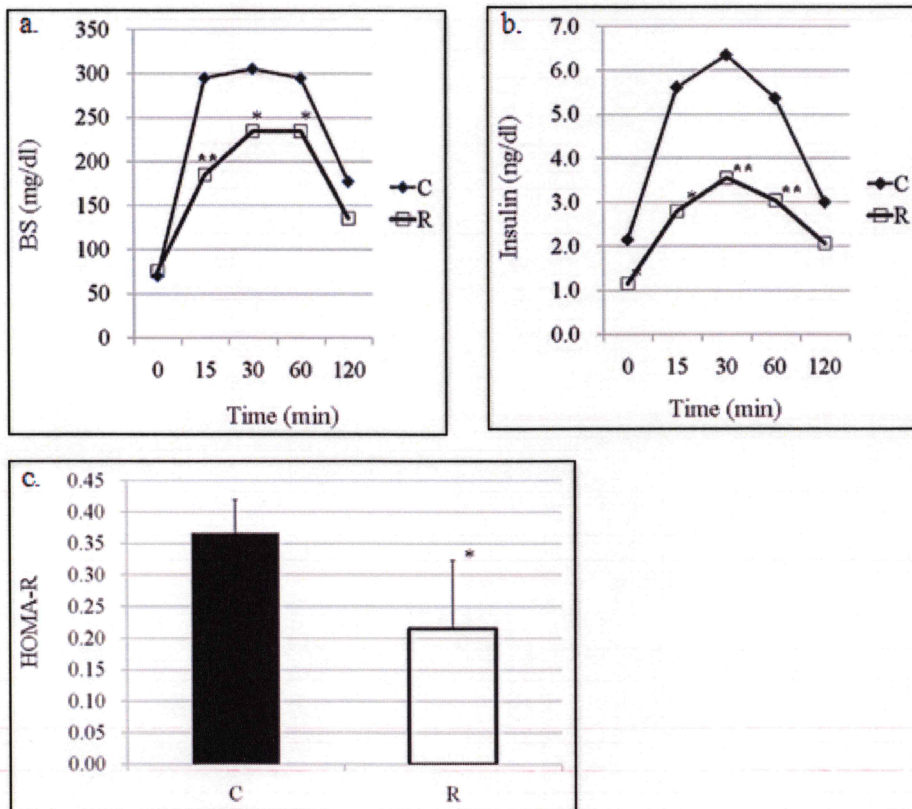




図 5

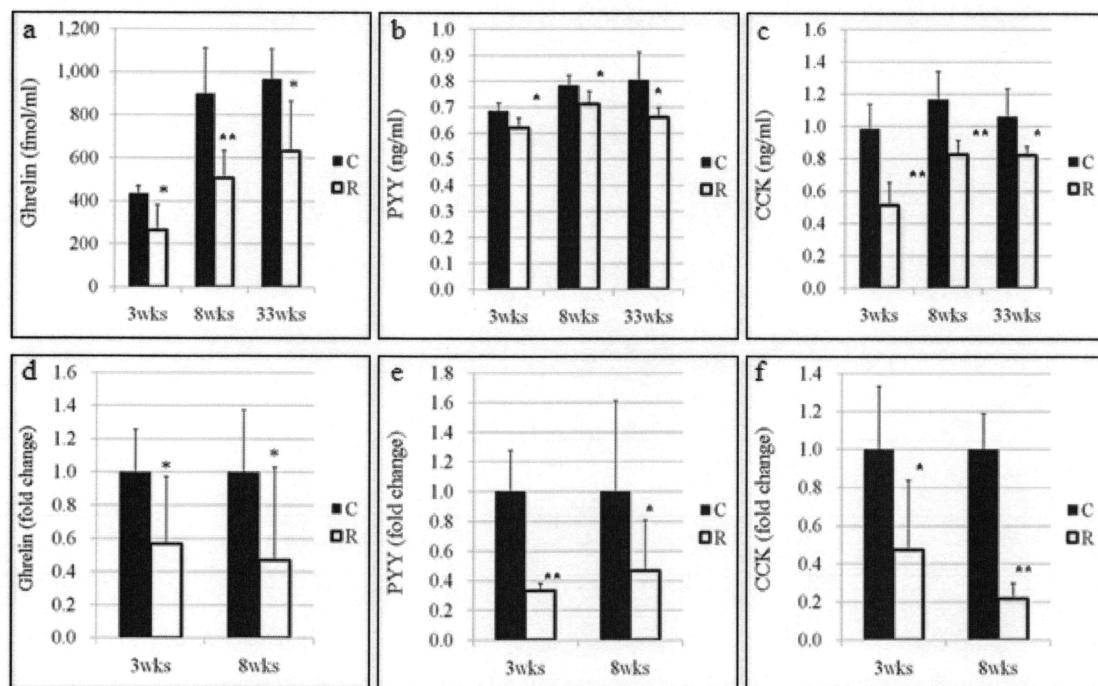


表 1

	3 週		8 週		33 週	
	C	R	C	R	C	R
Leptin (ng/ml)	0.5 ± 0.17	0.8 ± 0.25*	1.0 ± 0.43	2.6 ± 1.4**	2.0 ± 0.3	6.1 ± 1.3**
Adiponectine (ng/ml)	2.0 ± 0.2	1.5 ± 0.3*	4.3 ± 0.8	3.1 ± 0.9*	3.5 ± 0.4	2.9 ± 0.5*