

# 小児科学

## 1 構 成 員

	平成23年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師(うち病院籍)	2人 (2人)
助教(うち病院籍)	4人 (2人)
助手(うち病院籍)	0人 (0人)
特任教員(特任教授、特任准教授、特任助教を含む)	0人
医員	9人 (周産母子センター含む)
研修医	2人
特任研究員	2人
大学院学生(うち他講座から)	4人 (0人)
研究生	2人
外国人客員研究員	0人
技術職員(教務職員を含む)	0人
その他(技術補佐員等)	0人
合計	27人

## 2 教員の異動状況

- 大関 武彦(教授) (H9.3～H23.3.31)  
 中川 祐一(准教授) (H18.8～現職)  
 岡田 周一(講師) (H18.1～現職)  
 岩島 覚(講師) (H15.7～周産母子センター現職)  
 平野 浩一(助教) (H10.5～現職)  
 古橋 協(助教) (H13.4～現職)  
 中西 俊樹(助教) (H17.7～現職)  
 石川 貴充(助教) (H21.2～周産母子センター現職)  
 福家 辰樹(助教) (H22.9～現職)

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22年度
(1)原著論文数(うち邦文のもの)	16編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	45.29
(2)論文形式のプロシーディングズ数	10編

(3) 総説数(うち邦文のもの)	12編 (12編)
そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数(うち邦文のもの)	0編 (0編)
(5) 症例報告数(うち邦文のもの)	5編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	7.17

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Iwashima S, Nakagawa Y, Ishikawa T, Satake SS, Nagata E, Ohzeki T. Abdominal obesity is associated with cardiovascular risk in Japanese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab.24(1-2):51-4. 2011
2. Iwashima S, Kimura M, Ishikawa T, Ohzeki T. Importance of C-reactive protein level in predicting non-response to additional intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease: a retrospective study. Clin Drug Investig.31(3):191-9. 2011
3. Ishikawa T, Iwashima S, Ohishi A, Nakagawa Y, Ohzeki T. Prevalence of Congenital Heart Disease Assessed by Echocardiography in 2067 Consecutive Newborns. Acta Paediatr. 2011
4. Sano S, Nakagawa Y, Iwashima S, Ishikawa T, Satake E, Matsushita R, Nagata E, Yamaguchi R, Nakanishi T, Ohzeki T. Dynamics of endogenous glucocorticoid secretion and its metabolism in Kawasaki disease. Steroids. 75(12):848-52. 2010
5. Nagata E, Nakagawa Y, Yamaguchi R, Fujisawa Y, Sano S, Satake E, Matsushita R, Nakanishi T, Liu Y, Ohzeki T. Altered gene expressions of ghrelin, PYY, and CCK in the gastrointestinal tract of the hyperphagic intrauterine growth restriction rat offspring. Horm Metab Res. 43:178-82, 2011
6. Yamaguchi R, Nakagawa Y, Liu YJ, Fujisawa Y, Sai S, Nagata E, Sano S, Satake E, Matsushita R, Nakanishi T, Chapman KE, Seckl JR, Ohzeki T. Effects of Maternal High-fat Diet on Serum Lipid Concentration and Expression of Peroxisomal Proliferator-activated Receptors in the Early Life of Rat Offspring. Horm Metab Res. 42(11):821-5, 2010.
7. Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. Br J Dermatol 163:1127-9, 2010.
8. Rie Matsushita, Yuichi Nakagawa, Eiko Nagata, Eiichiro Satake, Shinichiro Sano, Rie Yamaguchi, Yasuko Fujisawa, Ayako Masui, Toshiki Nakanishi, Akira Endo, Jiro Kagawa, and Takehiko Ohzeki, Initial treatment of pediatric Graves' disease with methimazole: a retrospective follow-up study, Clin Pediatr Endocrinol 19(4), 101-108. 2010
9. 松下理恵 中川祐一 橋田一輝 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, 母子健康手帳の記録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(1) : 44-49, 2011

インパクトファクターの小計 [ 16.457 ]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. K. J. Tsuchiya, K. Matsumoto<sup>1</sup>, S. Suda, T. Miyachi, H. Itoh, N. Kanayama, K. Hirano, T. Ohzeki, N. Takei and the HBC Study Team  
Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC)  
Journal of Developmental Origins of Health and Disease 1(3): 158–173. 2010  
インパクトファクターの小計 [ 0.00 ]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Haynes V, Traaseth NJ, Elfering S, Fujisawa Y, Giulivi C. Nitration of specific tyrosines in FoF1 ATP synthase and activity loss in aging. Am J Physiol Endocrinol Metab. 298(5):E978-87. 2010
2. Vogel C, Li W, Wu D, Miller J, Sweeney C, LazWen Li b, Dalei Wub, Jamie K. Miller c, Colleen Sweeney C, Lazennec G, Fujisawa Y, Matsumura F. Interaction of aryl hydrocarbon receptor and NF- $\kappa$ B subunit RelB in breast cancer is associated with interleukin-8 overexpression.  
Archives of Biochemistry and Biophysics (in press )
3. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K: Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. J Allergy Clin Immunol 127:685-8. 2011
4. Fukuda S, Ohta T, Sakata S, Morinaga H, Ito M, Nakagawa Y, Tanaka M, Matsushita M. Pharmacological profiles of a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, JTT-551 Diabetes Obes Metab.12(4):299-306. 2010.
5. Okada T, Ohzeki T, Nakagawa Y, Sugihara S, Arisaka O; Study Group of Pediatric Obesity and Its related Metabolism. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children. Acta Paediatr. 99(8):1213-7. 2010.
6. Y. Wang, Y. Nakagawa, L. Liu, W. Wang, X. Ren, A. Anghel, K. Lutfy, T. C. Friedman, Y. Liu; Tissue-Specific Dysregulation of Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase and Glucose-6-Phosphate Transporter Expression in Type 2 Diabetic db/db Mice. Diabetologia 54(2):440-50. 2010.  
インパクトファクターの小計 [ 28.837 ]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Eiichiro Satake, Yuichi Nakagawa, Rie Yamaguchi, Shin-ichiro Sano, Eiko Nagata, Yasuko Fujisawa, Shuji Sai, Takehiko Ohzeki. The effect of glucagon-like peptide (GLP-1) on expression of the adipogenic genes. Horm Res Paediatr 74 (suppl 3): 53, 2010.
2. Shinichiro Sano, Yuichi Nakagawa, Yasuko Fujisawa, Rie Yamaguchi, Eiichiro Satake, Eiko Nagata, Rie Matsushita, Toshiki Nakanishi, Yan-Jun Liu, Takehiko Ohzeki. Carbenoxolone regulates the

- expression of lipid metabolism related genes and reduces visceral fat in high-fat diet induced obesity mice. *Horm Res Paediatr* 74 (suppl 3): 75, 2010.
3. Rie Matsushita, Yuichi Nakagawa, Toshiki Nakanishi, Eiko Nagata, Eiichiro Satake, Shinichiro Sano, Rie Yamaguchi, Yasuko Fujisawa, Takehiko Ohzeki. The risks and predictors of childhood metabolism syndrome: Using maternity and child development record books. *Horm Res Paediatr* 74 (suppl 3): 227, 2010.
  4. 松下理恵, 中西俊樹, 永田絵子, 佐竹栄一郎, 佐野伸一郎, 山口理恵, 藤澤泰子, 中川祐一, 大関武彦, 中野貴司, 范 呉強, 柳瀬敏彦  
DAX1 遺伝子の新規変異を有する可能性をもつ副腎低形成の1兄弟例における ACTH- 副腎系の検討. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成 21 年度報告書
  5. 松下理恵, 中西俊樹, 永田絵子, 佐竹栄一郎, 佐野伸一郎, 山口理恵, 藤澤泰子, 中川祐一, 大関武彦, 辻真弓, 母子手帳を用いた体格の評価とメタボリックシンドロームのリスクの評価と介入, 厚生労働省科学研究費補助金 (循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業) 小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究班、平成 22 年度報告書
  6. 松下理恵, 中川祐一, 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: 小児メタボリックシンドローム発症に寄与する危険因子に関する母子手帳を用いた検討. *日本小児科学会雑誌* 114(2): 208, 2010.
  7. 永田絵子, 中川祐一, 佐竹栄一郎, 佐野伸一郎, 大関武彦: 子宮内発育遅延ラットモデルにおける消化管でのプログラミングの検討. *日本肥満学会会誌* (16): 122, 2010.
  8. 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. *日本肥満学会会誌* (16): 123, 2010
  9. 佐野伸一郎, 中川祐一, 佐竹栄一郎, 永田絵子, 藤澤泰子, 山口理恵, 松下理恵, 中西俊樹, 大関武彦. 11 $\beta$  HSD1 inhibitor: Carbenoxolone による脂肪細胞の形態学的変化とそのメカニズムの解明. *日本肥満学会会誌* (16): 128, 2010.
  10. 佐竹栄一郎, 中川祐一, 永田絵子, 松下理恵, 中西俊樹, 大関武彦. グルカゴン様ペプチド 1(GLP-1) の脂肪細胞における分化、増殖への影響. *日本肥満学会会誌* (16): 165, 2010.

### (3) 総 説

#### A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 福家辰樹: 【食物アレルギーとアトピー性皮膚炎】アトピー性皮膚炎に対する予防的な外用療法 (proactive therapy)、チャイルドヘルス 14 : 952-953, 2011.
2. 松下理恵, 大関武彦, 小児のやせ 臨床栄養 .115:130-136, 2010
3. 松下理恵, 大関武彦, 小児肥満, 臨床栄養 .116 (6): 636-642, 2010
4. 松下理恵, 大関武彦, 小児における NASH/NAFLD .アディポサイエンス .7(1): 76-83, 2010
5. 平野浩一: <けいれん・意識障害を起こす疾患管理のポイント>細菌性髄膜炎. 小児内科

43 : 509 - 512.2011

6. 中川祐一、大関武彦：フローチャートでみる私の処方．小児科臨床 63(4):853-858, 2010
7. 中川祐一：Cushing 症候群．小児の治療指針、診断と治療社 増刊号：556-558, 2010
8. 中川祐一、大関武彦：副腎皮質不全．小児科臨床 63(4): 853-858, 2010
9. 中川祐一：小児肥満症の診断基準は？ 肥満と糖尿病 19(3): 395-397, 2010
10. 中川祐一：生活習慣病と思春期．思春期学 28(1): 45-48, 2010.
11. 大関武彦、中川祐一、中西俊樹、藤澤泰子、齋秀二：小児のメタボリックシンドローム  
最新医学 66(3):6210-629, 2011

インパクトファクターの小計 [ 0.00 ]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 萬木晋, 渡辺博子, 福家辰樹, 大矢幸弘：機能的内視鏡下副鼻腔手術により軽快した重症喘鳴の12歳男児例 本症例にみる鑑別診断の重要性、小児科 51 : 495-499, 2010.

インパクトファクターの小計 [ 0.00 ]

(5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T, Endou Y. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging in propionic acidemia. *Pediatr Cardiol*. 2010 Aug;31(6):884-6.
2. Ishikawa T, Iwashima S, Ohzeki T. Effect of cibenzoline on biventricular pressure gradients in a pediatric patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2010 Jul;31(5):707-10.
3. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, Saitoh A, Morotomi M, Nakamura T: Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr*, 156(4): 679-81, 2010.
4. 佐野伸一郎、石川貴充、中川祐一、大関武彦：SIADHをともなったRS感染症の1例．  
ホと臨床 58: 6-8,2010.

インパクトファクターの小計 [ 6.394 ]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Tajima H, Itoh H, Mochizuki A, Nakamura Y, Kobayashi Y, Hirai K, Suzuki K, Sugihara K, Ohishi A, Ohzeki T, Kanayama N: Case of polyhydramnios complicated by Opitz G/BBB syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 36(4): 76-81, 2010.

インパクトファクターの小計 [ 0.777 ]

#### 4 特許等の出願状況

	平成22年度
特許取得数(出願中含む)	0件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成22年度
(1)文部科学省科学研究費	0件 ( 0万円)
(2)厚生科学研究費	2件 (1290万円)
(3)他政府機関による研究助成	0件 ( 0万円)
(4)財団助成金	5件 ( 270万円)
(5)受託研究または共同研究	1件 ( 150万円)
(6)奨学寄附金その他(民間より)	7件 ( 350万円)

##### (2) 厚生科学研究費

大関武彦(代表)厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等死活習慣病対策総合研究事業(総括分担)「小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究」班  
1090万円

中川祐一(分担)厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等死活習慣病対策総合研究事業(総括分担)「小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究」班  
200万円

##### (4) 財団助成金

藤澤泰子(代表者)母子健康協会研究助成(100万円)(新規)

佐野伸一郎(代表者)日本川崎病研究センター『効果的ステロイド併用療法の開発を目指した川崎病急性期における内因性副腎皮質ステロイド分泌の解析』20万円(新規)

佐野伸一郎(代表者)タニタ健康体重基金『肥満小児における Fat-Scan 及び体脂肪計を用いた体組成と脂肪分布の解析及び小児期メタボリックシンドローム関連因子を用いた小児肥満児への介入効果の検討』50万円(新規)

中川祐一(代表)MEG ファイザー研究助成「メタボリックシンドロームの発症機序に関する研究」50万円(新規)

藤澤泰子(代表)MEG ファイザー研究助成「母乳と肥満の関連に関する研究」50万円(新規)

##### (5) 受託研究または共同研究

研究代表者:大関武彦、研究担当者:福家辰樹(社)日本酪農乳業協会 平成22年度委託事業研究「小児期における牛乳に対する免疫応答の適切評価ならびに特異的経口免疫療法が牛乳乳製品摂取および成長発達に与える影響」150万円(新規)

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	0件
(3) 学会座長回数	0件	8件
(4) 学会開催回数	0件	2件
(5) 学会役員等回数	0件	12件
(6) 一般演題発表数	5件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### ポスター発表

- 1) Fukuie T, Nomura I, Ohya Y: Safety of Proactive Topical Corticosteroid Therapy About Adrenal Function and Growth Velocity of Childhood Severe Atopic Dermatitis. American Academy of Allergy and Immunology 2011 Annual Meeting, Mar 2011, San Francisco, CA.
- 2) I. Nomura, H. Morita, N. Ito, T. Fukuie, N. Ohtsuka, S. Hosokawa, M. Watanabe, A. Terada, H. Hoshina, T. Takamasu, Y. Ohya, H. Saito, K. Matsumoto: Four Clusters were identified in Abruptly-Increasing Neonates and Infants with Food Protein-Induced Gastrointestinal Syndrome, A Report of Japanese Patients. American Academy of Allergy and Immunology 2011 Annual Meeting, Mar 2011, San Francisco, CA.
- 3) Shinichiro Sano, Yuichi Nakagawa, Yasuko Fujisawa, Rie Yamaguchi, Eiichiro Satake, Eiko Nagata, Rie Matsushita, Toshiki Nakanishi, Takehiko Ohzeki 『 Carbenoxolone regulates the expression of lipid metabolism related genes and reduces visceral fat in high-fat diet induced obesity mice 』 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology September.2010. Praha
- 4) Rie Matsushita, Yuichi Nakagawa, Akira Sakai, Eiko Nagata, Eiichiro Satake, Shinichiro Sano, Rie Yamaguchi, Yasuko Fujisawa, Toshiki Nakanishi, Takashi Nakano, Toshihiko Yanase, Takehiko Ohzeki. Circadian rhythm of ACTH in X-linked adrenal hypoplasia congenital (AHC). 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology September 2010, Praha
- 5) Rie Matsushita, Yuichi Nakagawa, Toshiki Nakanishi, Eiko Nagata, Eiichiro Satake, Shinichiro Sano, Rie Yamaguchi, Yasuko Fujisawa, Takehiko Ohzeki. The risks and predictors of childhood metabolic syndrome: With maternal and childhood health handbooks  
49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, September 2010 Praha

### (2) 国内学会の開催・参加

#### 1) 主催した学会名

- 福家辰樹 第 57 回静岡小児アレルギー研究会 2011 年 2 月  
 福家辰樹 第 59 回東海小児アレルギー談話会 2011 年 1 月

#### 4) 座長をした学会名

大関武彦 第31回日本肥満学会 2010 10月 前橋  
 大関武彦 第44回日本小児内分泌学会学術集会 2010 10月 大阪  
 大関武彦 第18回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2010 11月 名古屋  
 中川祐一 第31回日本肥満学会 2010 10月 前橋  
 中川祐一 第44回日本小児内分泌学会学術集会 2010 10月 大阪  
 中川祐一 第18回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2010 11月 名古屋  
 福家辰樹 第124回日本小児科学会静岡地方会 2011年3月 浜松  
 福家辰樹 第56回東海小児アレルギー談話会 2010年10月 浜松

### (3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

大関武彦 日本小児科学会：代議員・議長  
 大関武彦 日本小児科学会静岡地方会：理事・理事長  
 大関武彦 日本小児内分泌学会：評議員・理事  
 大関武彦 日本ステロイドホルモン学会：評議員・理事・理事長  
 大関武彦 日本内分泌学会：代議員・指導医  
 大関武彦 日本肥満学会：評議員・理事  
 中川祐一 日本小児科学会：約款委員・代議員・関東地区小児科専門医資格審査委員  
 中川祐一 日本小児科学会静岡地方会：理事  
 中川祐一 日本小児内分泌学会：評議員  
 中川祐一 日本ステロイドホルモン学会：理事・評議員  
 中川祐一 日本内分泌学会：代議員・指導医  
 中川祐一 日本肥満学会：評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数(レフリー数は除く)	0件	0件

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Pediatric International (3回)、Endocrine J (2回)、日本小児科学会雑誌 (1回)、  
 肥満研究 (1回)

## 9 共同研究の実施状況

	平成22年度
(1)国際共同研究	0件
(2)国内共同研究	2件
(3)学内共同研究	0件

### (2) 国内共同研究

福家辰樹：大矢幸弘 独立行政法人環境再生保全機構委託業務「ぜん息患者の自立を支援する長期管理に関する調査研究」



福家辰樹：野村伊知郎 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「新生児食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) の疾患概念確立、実態把握、診断治療指針作成に関する研究」

## 10 産学共同研究

	平成22年度
産学共同研究	0件

## 11 受賞

### (3) 国内での受賞

藤澤泰子 ノボノルディスク成長・発達研究賞 2010.6

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. (小児期における牛乳に対する免疫応答の適切評価ならびに特異的経口免疫療法が牛乳乳製品摂取および成長発達に与える影響)

牛乳アレルギーと診断され牛乳・乳製品の完全除去を行っている小児に対し、経口負荷試験による適切な評価を行い不必要な除去療法を解除し、さらに食物アレルギーの治療法として本邦では報告の限られている経口免疫療法によって牛乳アレルギーの克服を試みた。その上で継続的に牛乳を摂取可能となった患児に関して、その前後における免疫学的変化や栄養学的変化、QOL の変化を評価し、小児期の牛乳摂取による身体的影響を検討した。その結果、本研究に示された方法により定量的にアレルギーの有無と程度を評価することにより半数以上の患者において食物摂取除去を解除することが可能であった。また、食物除去解除や経口免疫療法を行い牛乳摂取を継続すると有意に特異的 IgE 抗体は減少するなど、免疫学的な改善が得られ、さらに食生活に関する QOL が改善した。栄養学的評価の一つとしてアディポサイトカインへの影響は明らかではなくメタボリックシンドロームへの悪影響は否定的であり、さらに善玉腸内細菌の上昇傾向など、三次機能に対する有効性を示した。これらの結果から、小児期の積極的な牛乳摂取がアレルギー疾患やメタボリックシンドロームの発症促進に寄与する可能性は低いと考えられた。

(福家辰樹、大関武彦)

### 2. (重症アトピー性皮膚炎の小児における、proactive therapy の効果についての検討)

重症アトピー性皮膚炎の小児における後方視的検討で、proactive therapy を2年間継続出来た児では出来なかった児に比べ、総 IgE 値や卵白/牛乳特異的 IgE 値が有意に低下することを British Journal of Dermatology 誌に発表した。これらの検討から本治療法の継続は、症状安定や QOL 向上のみならず、結果的に Th2 偏向状態を是正し食物アレルギーや AD の予後をも改善する治療法である可能性が示唆された。

(福家辰樹、大関武彦)

### 3. (川崎病急性期における副腎皮質ホルモンの分泌動態に関する研究)

川崎病急性期における副腎皮質ステロイドホルモン分泌についてはほとんど知られていない。

そこで我々は、川崎病急性期治療開始前の副腎皮質ステロイドの動態につき検討した。コルチゾール値は発病経過と共に治療開始まで減少していた。また非活性型グルココルチコイドであるコルチゾンも同様に減少していた。コルチゾール/コルチゾン比はステロイド代謝酵素である 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases(11 $\beta$  HSDs) の酵素活性の指標として用いられており、本研究対象患者のコルチゾール/コルチゾン比をとってみると病日の経過と共に減少している傾向が有意に認められた。これらのことより、川崎病急性期では炎症反応、臨床症状が持続しているにもかかわらず副腎皮質ステロイドホルモンは減少していることが判明した。急性期内因性ステロイドのみでは炎症を抑制しきれていないことが示唆され外因性ステロイド投与は検討に値すると考えらえる。

(中川祐一、佐野伸一郎、岩島覚、石川貴充、大関武彦)

4. (浜松方式による小児期メタボリックシンドロームの早期診断および介入効果に関する研究)

小児期メタボリックシンドロームの早期診断・早期介入は将来における心血管系の疾患の発症を予防するためにも極めて重要な課題である。当教室では効果的な小児期メタボリックシンドロームの早期診断・介入法を探索するため、学校検診を有効活用する浜松方式という健診方法を考え、実践している。

現在それぞれ異なる特色をもつ3小学校をモデル校として研究を進めている。その結果小学生においてもすでにメタボリックシンドロームが発症している子供がいることが明らかになるとともに、短期的な介入によってもメタボリックシンドロームの進行が抑制できる可能性があることも明らかになった。

(中川祐一、松下理恵、佐竹栄一郎、佐野伸一郎、永田絵子、藤澤泰子、中西俊樹、山口理恵、大関武彦)

5. (尿中ミオイノシトールを用いた早期耐糖能異常の検出の試み)

糖尿病の治療は早期発見、早期治療が重要である。2型糖尿病は小児期でも増加傾向にあり、肥満が重要な発症因子となっている。しかしながら2型糖尿病の患児の中には必ずしも肥満ではない児も存在している。糖尿病のスクリーニング法として現在尿糖が利用されているが、小児期においてはより鋭敏なスクリーニング方法の開発が予防医学的な観点からは望ましい。本研究では成人において尿糖よりも耐糖能異常を検出することが鋭敏であることが知られている尿中ミオイノシトールを小学生の学校検診にて使用し、耐糖能異常の検出につき検討した。結果としては尿中ミオイノシトールは尿糖では検出できなかった耐糖能異常を検出することができた。尿中ミオイノシトールの耐糖能障害に対するスクリーニング検査への有効性が期待される。

(中川祐一、佐竹栄一郎、松下理恵、佐野伸一郎、永田絵子、藤澤泰子、山口理恵、中西俊樹、大関武彦)

6. (小児期の感染・免疫系の変動と疾患罹患性の関連)

小児期にある種の病原微生物に感染したり、免疫系に変化が生ずることが、代謝異常やアレルギー疾患とどの様に関連するかを検討する。マイコプラズマ、クラミジアなどの感染が呼吸器のアレルギーと関連し、特に後者は代謝異常や生活習慣病の病因の一つである可能性が得られている。

(研究担当者：大関武彦、中川祐一、福家辰樹)

7. (小児期の肥満における摂食調節ペプチドおよびアディポサイトカイン遺伝子)

肥満発症における摂食調節ペプチドおよびアディポサイトカインのうちレプチン MC4 受容体,  $\beta 3$  受容体, PPAR  $\gamma$  遺伝子を中心として検討する。脂肪細胞より合成・分泌されるレプチンの発見以来、肥満症と各種のアディポサイトカインの関連につき様々な研究が施行されるようになった。脂肪細胞と関連するペプチドおよびその受容体の解析も進んでいる。当研究では小児肥満とレプチンを中心としたホルモンとの関連につき様々な角度から解析を行い、肥満症とアディポサイトカインの関連につき検討を進めている。過体重度とレプチンとの関連には小児期には性差は認められないが思春期になると明確な男女差があることが明らかにされた。これは体組成の変動を反映しているが、他の要因として性ホルモンのみならず他の摂食調節ペプチドやホルモンとの関連についての検討が必要である。MC4 受容体,  $\beta 3$  受容体, PPAR  $\gamma$  アディポネクチンの遺伝子多型について肥満・非肥満の比較を検討し、レプチン受容体遺伝子が肥満増悪因子として作用している可能性があることを見出した。

(研究担当者：大関武彦、中川祐一、平野浩一、藤澤泰子、中西俊樹、山口理恵、佐野伸一朗、佐竹栄一郎、永田絵子、松下理恵)

8. (メタボリックシンドローム発症におけるステロイドホルモン代謝の役割についての検討)

メタボリックシンドロームおよび肥満の発症メカニズムに関する胎児期のステロイドホルモン代謝異常が関与していることを明らかにする。肥満とグルココルチコイドの関係についてはグルココルチコイドが過剰に産生もしくは外因性に過剰に投与された場合において肥満が発症することなどにより知られている。このことから当研究では肥満すなわち脂肪の調節にステロイドホルモンが重要な役割を示しているのではないかと考え、グルココルチコイドの代謝と肥満との関連につき研究を進めている。新生児期よりグルココルチコイドの代謝にとって重要な酵素である 11HSD の活性を障害させ続けると成人になってから肥満および糖代謝異常が出現することが動物実験より強く示唆された。妊娠中の糖尿病により児に糖代謝異常のみならずグルココルチコイド代謝異常が生じていることを発見した。

(研究担当者：中川祐一、中西俊樹、山口理恵、藤澤泰子、齋 秀二、佐野伸一朗、佐竹栄一郎、永田絵子、松下理恵、大関武彦)

9. (グルココルチコイドホルモン代謝調節機序と 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase)

グルココルチコイドホルモンは生体に必須のホルモンであり、かつアレルギー疾患、

腎疾患、血液関連疾患等の様々な分野にて治療薬として使用されている。また救急患者においてもグルココルチコイド系の変動が生ずることが注目されている。しかしそのメカニズムについては不明な点が多い。当グループでは有効で安全なグルココルチコイド療法を目指し、グルココルチコイドホルモン代謝調節機序の解明にあたっている。11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase は前受容体レベルにおいてグルココルチコイドホルモンの調節にあたる酵素であり、グルココルチコイドホルモンが作用する様々な組織に存在する。本酵素の調節機序をプロモーター活性、遺伝子発現、酵素活性等から総合的に解析し、11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase がグルココルチコイド感受性の決定に関与していることを見出した。

(研究担当者:中川祐一、齋 秀二、山口理恵、藤澤泰子、中西俊樹、佐野伸一朗、佐竹栄一郎、永田絵子、松下理恵、大関武彦)

#### 10. (小児白血病細胞の in vitro 薬剤感受性)

急性骨髄性白血病における FLT3 阻害薬に対する薬剤感受性と FLT3 遺伝子解析に関する研究

従来から浜松医科大学小児科学教室の血液腫瘍グループでは、日本小児白血病研究会 (JACLS) および小児癌白血病研究グループ (CCLSG) における AML 治療研究の付随研究として、臨床検体を用いた薬剤感受性試験を行っている。現在これまで当施設で使用してきた in vitro 感受性試験薬剤パネルに FLT3 阻害薬を加えた試験をおこなっている。すなわち提供された小児 AML の臨床検体を対象に、FLT3 阻害薬に対する in-vitro 感受性・耐性と FLT3 阻害薬の自己リン酸化抑制効果を細胞レベルで評価する。同時に FLT3 遺伝子変異を調べ、in-vitro での FLT3 阻害薬の効果との関係を検討する。多くの臨床検体を対象に FLT3 阻害薬に対する感受性・耐性を論じた報告はなく、本研究は FLT3 阻害薬の有効性が期待される subgroup の抽出に重要な根拠となり得る。FLT3 阻害薬の臨床使用に向けて、患者さまに適切な医療を提供することに役立つ可能性があるといえる。

(研究担当者:岡田周一、坂口公祥、中川祐一、大関武彦)

#### 11. (小児がん患者の QOL 向上におけるチャイルドライフ・スペシャリスト (CLS) の役割)

入院治療を受けている小児がん患者の QOL 向上を目指して、チャイルドライフ・スペシャリスト (CLS) を 1 人病棟に配備しその役割を探った (この項は、財団法人がんと子供を守る会と厚生労働科学研究補助金がん臨床研究事業「癌患者の心のケア及び医療相談等の在り方に関する研究班」の成を受けて行った)。その結果、入院という「恐れ・心配・苦痛」の中に突然放り込まれた子ども達にとって、CLS の存在は、病気という痛手から立ち直り、心の深い傷がいやされ、子どもの発達を保証する必須な存在であることが判った。今後日本でも質の高い CLS の養成が必要である。

(研究担当者:岡田周一、河本理恵子、坂口公祥、中川祐一、大関武彦)

#### 12. (新生児エコースクリーニングの有用性に関する研究)

最近、胎児エコーの普及にともない先天性疾患が発見されることが多くなってきている。日本においては、子宮内発育遅延児や泌尿器、消化管、中枢神経系の先天性疾患の診断率は比較的高いのに比べ先天性心疾患の正診率は低いといわれている。これは先天性心疾患の多くは複雑心奇形が多く、診断について高度な専門知識を必要するため胎児の心疾患のスクリーニングが普及しづらく、また胎児期に心疾患がスクリーニングされることによる利益、不利益について明確なエビデンスが示されていないことによると思われる。我々は平成17年度から浜松医大付属病院周産母子センターにて出生した新生児について脳、心、腎エコーを施行し先天性疾患のスクリーニング、早期発見、早期治療について検討している。また同時期に胎児エコーにて診断された先天性疾患についてどのような疾患が胎児期に発見されやすいか、されにくいかを検討し今後の診療に役立てることも目標に研究を行っている。

(研究担当者：岩島 覚、石川貴充、大関武彦)

13. (エコーガイド下による中心静脈確保の成功率および安全性に関する研究)

エコー機器による解像度の進歩は血管エコーが可能となり、新生児、小児におきても画像的に血管が確認できるようになった。我々は心臓カテーテル検査時にエコーガイド下血管穿刺を試みた。10kg以下の新生児ではまだ満足できる血管穿刺成功率であるが、動脈誤穿刺は明らかに減少した。現在、さらに手技を工夫している。

(研究担当者：岩島 覚、石川貴充、大関武彦)

14. (QT延長症候群の遺伝子診断に関する研究)

致死的不整脈を発症するQT延長症候群が特定の遺伝子の異常によって引き起こされることが明らかとなってきた。現在、我々はLQT1,LQT2,LQT3の遺伝子診断について検討している。

(研究担当者：岩島 覚、石川貴充、中川祐一、大関武彦)

15. (小児肥満症患者における頸動脈エコーを用いた動脈硬化指数についての解析)

頸動脈血管エコーによる $\beta$ インデックスは動脈硬化指数として研究されている。我々は肥満児、糖尿病児の頸動脈エコーより $\beta$ インデックスを算出し正常小児との比較検討を行っている。また腹囲、内臓脂肪との関連も研究中である。

(研究担当者：岩島 覚、石川貴充、中西俊樹、佐竹栄一郎、中川祐一、大関武彦)

16. (周産母子における胎盤重量と母体・胎児・新生児情報、および乳児早期の発育との関連に関する研究)

低出生体重児と成人病との関連が指摘され、胎児プログラミングという概念が提唱されて子宮内環境による影響が検討されている。そこで、胎盤重量・母体・胎児・新生児情報と乳児早期の栄養法による乳児発育の関連性を調べ、膨大なデータ解析を行っている。

(研究担当者：大関武彦、岩島覚、大石彰、関井克行、中島信一、中川祐一)

17. (極低出生体重児の晩期循環不全と副腎機能の関連性についての研究)

極低出生体重児の急性期離脱後に突然、循環不全に陥る症例が報告されており、急性副腎不全との関連性が指摘されている。しかしいまだ副腎不全を証明できていない状況にある。そこで、胎児副腎から永久副腎に移行する段階に着目し、副腎不全の証拠をつかむべく、ホルモンの測定およびエコーによる副腎の経時的变化を検討している。

(研究担当者：大関武彦、岩島覚、大石彰、関井克行、中島信一、中川祐一)

### 13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. 川崎病急性期における副腎皮質ステロイドホルモン分泌動態の報告は世界初のものであり、川崎病急性期のステロイド治療戦略にあらたな知見を与えた。
2. 重症アトピー性皮膚炎小児における proactive therapy の有用性を明らかにし、アトピー性皮膚炎の治療法に関して新たな展開をしめした。
3. ステロイド抵抗性の発症機序にはステロイド受容体のみでなく前受容体レベルにおける異常も関与していることを明らかにした。
4. 乳児期早期に心エコーを施行することにより、先天性心疾患の発症頻度がこれまでの報告以上であることを明らかにした。また早期に診断することにより患児の救命率の向上に貢献できることも明らかにした。
5. 小児期メタボリックシンドロームの早期診断・介入によりメタボリックシンドロームの進行を予防できることが明らかにできた。
6. 尿中ミオイノシトールを用いた小学校検診にて、尿糖による検査では明らかにできないような早期の耐糖能異常を検出することができた。

### 14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 川崎病のステロイド分泌動態においては更に研究を進めている。症例数を増加させたうえで同様の検討を行う。また重症度スコアとの相関や初回 IVIG 反応症例、抵抗症例での検討を行っていく。
2. グルココルチコイド感受性を決定する因子の解明は効果的なステロイド療法の開発へと応用できる。さらにはメタボリックシンドロームをはじめとしたグルココルチコイドが関連すると考えられる疾患に対する治療の開発へも応用できる。
3. 小児期メタボリックシンドロームの早期診断・効果的な介入法の確立は人類の健康増進に応用できる。