

早期産児におけるリポ蛋白に関する研究
(特に VLDL、HDL の特性とその意義について)

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

米沢 龍太

2012 年

指導教員 麦島 秀雄

目次

ア) 概要	3
(I) 早期産児の臍帯血における超低比重リポ蛋白に関する研究	
イ) 緒言	5
ウ) 対象と方法	6
エ) 結果	7
オ) 考察	8
カ) 結論	10
(II) Late preterm infant における、出生後早期のリポ蛋白組成の変化に関する研究	
イ) 緒言	11
ウ) 対象と方法	11
エ) 結果	13
オ) 考察	14
カ) 結論	16
研究(I)、(II)総括	18
謝辞	19
図及び図説	20
引用文献	37
研究業績	42

ア) 概要

【背景および目的】

早期産児(在胎 37 週未満で出生した児 : preterm infant; PI)は、出生後に呼吸障害を呈することが多いだけでなく、学習障害や行動異常などの神経学的後遺症を将来的に來たしやすことが知られている。34 週未満で出生した新生児の呼吸障害として頻度の高い呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome; RDS)は、リン脂質を主成分とする肺サーファクタントの欠乏に原因がある。また、在胎 34-36 週の late preterm と言われる時期に胎児の中枢神経系は著しく重量を増し発達をとげるが、その際に必要となるのもコレステロールを中心とした脂質である。一方で、胎児の血清脂質値は極めて低く、母体側でも在胎週数に応じてこれらの値が変化し、胎児の脂質プロファイルに影響を及ぼすことが報告されている。しかし妊娠後期から出産後に至るまでの母子双方の脂質代謝のメカニズムについて、これまで詳細は明らかにされていない。周産期における PI 特有の脂質代謝と、これらの合併症との因果関係を探る目的で、血清脂質の運搬を担うリポ蛋白に注目して以下の 2 つの研究を行った。

第 1 の研究では、ヒト肺サーファクタントのリン脂質を構成する脂肪酸の供給源として、中性脂肪(triglyceride; TG)に富む超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein; VLDL)に着目し、正期産児(term infant; TI)と PI、また RDS の発症の有無で比較検討した。

第 2 の研究では、中枢神経系へのコレステロールの運搬を担う高比重リポ蛋

白(high density lipoprotein; HDL)に着目し、在胎 34～36 週で出生した早期産児(late preterm infant; LPI)と TI で比較検討した。

【対象および方法】

いずれの研究も日本大学附属板橋病院周産期センターで、周産期合併症がなく在胎週数相当の体重で出生した新生児を対象とした。

出生時は臍帯静脈から、生後 1 ヶ月時は肘や手背の静脈から血液を採取し、高速液体クロマトグラフィー法を用いて、各リポ蛋白プロファイルについて検討した。

【結果および考察】

第 1 の研究では、VLDL-TG が、在胎 32-34 週を境に急激に増加していることが判明し、胎児がこの時期から肺の成熟のため脂肪酸の供給を増やしていることが推測された。RDS 発症の有無での検討では、例数が少なく有意差は検出できなかったが、RDS を発症した児は全て在胎 34 週未満の出生であった。

第 2 の研究では、LPI で HDL コレステロールの出生後の増加が著しく抑制されており、その原因として LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase)の活性が低下していることが推測された。LPI において HDL が出生後十分に機能していないことは、中枢神経系へのコレステロールの供給不足に繋がり、将来的な神経学的発達にデメリットとなる可能性が示唆された。

(I) 早期産児の臍帯血における超低比重リポ蛋白に関する研究

イ) 緒言

ヒト胎児の子宮内での発育、特に肺の発育には、脂質代謝が深く関わっている。在胎 34 週未満で出生した新生児の多くが発症する呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome; RDS) は、界面活性物質である肺サーファクタントの欠乏に原因がある。ヒト肺サーファクタントの約 8 割はリン脂質から成り(1)(表 1)、その主成分であるグリセロリン脂質は、グリセリンの 3 つの水酸基に 2 つの脂肪酸と 1 つのリン酸基が結合した構造を持つ(図 1)。従って、サーファクタントの合成にはリン脂質の構成成分である脂肪酸が重要な役割を果たす。中性脂肪(triglyceride; TG)はグリセリンに 3 つの脂肪酸がエステル結合した構造であり、脂肪酸の重要な供給源と考えられる。

一方で、ヒトでは体内に取り込まれた脂質や、肝臓などの組織で合成された脂質が血漿内を移動する際に、TG やコレステロールエステルは疎水性であるため、両親媒性の脂質であるリン脂質や遊離コレステロールからなる一層の膜がその表面を覆い、さらにこの表面に蛋白(アポ蛋白)が付くことによって、水の中でも安定した粒子形態が取られる(2)。これらの粒子は総称してリポ蛋白と呼ばれ、比重や粒子サイズによって異なる分画に分けられている(2)。超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein; VLDL)は肝臓で合成され、TG に富んでいる(2)。従って血中の VLDL に含まれる TG 成分(VLDL-TG)は脂肪酸の供給源としてサーファクタントの合成に影響すると考えられる。

これまで、臍帯血における VLDL の脂質成分に関する報告(3)はあるが、妊娠の進行とともに臍帯血中の TG 値やそのリポ蛋白における分布がどのように変化するか検討されたものはほとんどない。また、RDS を発症した新生児の、臍帯血における脂質成分を解析した報告(4)や、RDS 児の脂質成分について出生体重別に検討した報告(5)はあるが、RDS を発症した新生児における VLDL についての検討はこれまでにない。

近年、リポ蛋白の分類、定量のために、ゲル濾過カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography; HPLC)法が導入された(6)。この手法により、粒子サイズに基づいた主要リポ蛋白の分類・定量と、各リポ蛋白サブクラスに含まれるコレステロール値や TG 値の測定が可能となった。その解析に用いられる血液量は非常に少なく($<10\mu\text{l}$)、体重の少ない早期産児の研究にも有用である。

今回は臍帯血リポ蛋白中の脂質成分、特に TG 成分が、在胎週数により変化するか、RDS 発症に影響を与えるかを明らかにするため本研究を行った。

ウ) 対象と方法

2004 年 9 月から 2005 年 3 月の期間に日本大学附属板橋病院周産期センターで、経膣分娩あるいは帝王切開で出生した 103 名を対象とした。在胎週数相当の体重で出生した新生児(男児 61 名、女児 42 名)で、正期産児(term infant; TI)が 67 名、早期産児(在胎 37 週未満で出生した児 : preterm infant; PI)が 36 名であった。PI のうち、8 名に RDS を認めた。子癇前症や妊娠糖尿病の合併、ス

テロイドが投与された母体は除外した。

採血方法は、出生時に臍帯を 2 箇所でもクランプし、臍帯静脈から血液を採取した。総コレステロール値と TG 値は酵素法で測定した。また、HPLC 法を用い、血清中の各リポ蛋白成分中のコレステロール値と TG 値を測定した。

RDS の診断は以前より報告されている臨床的、放射線学的、病理学的基準に基づいて行った。サーファクタントの予防投与を行った例はいなかった。研究対象となる新生児の両親から研究の承諾を得、日本大学医学部の倫理委員会ならびに日本大学附属板橋病院の臨床研究審査委員会の承認を得た。

全ての統計解析には STATVIEW (version 4.5; Abacus Concepts, Berkeley, CA)を用いた。結果は平均±標準誤差で表示した。TI、PI 間と、PI での RDS 発症の有無において、Mann-Whitney U test を用いて測定値を比較検討した。 $p<0.05$ を統計学的に有意とした。

エ) 結果

対象新生児の在胎週数、出生体重、性別、各検査値を表 2 に示す。

PI は TI と比較して低比重リポ蛋白(low density lipoprotein; LDL)コレステロール、VLDL コレステロール値が高かった。一方で LDL-TG、VLDL-TG 値は PI で有意に低値であった。高比重リポ蛋白(high density lipoprotein; HDL)のコレステロール値、TG 値は両群で有意差を認めなかった。

各リポ蛋白-TG と在胎週数との関係を図 2 に示す。LDL-TG ($r=0.317$ 、 $p=.0016$)、HDL-TG ($r=0.220$ 、 $p=.0315$)、VLDL-TG ($r=0.328$ 、 $p=.0011$)い

れも在胎週数との間に正の相関が見られた。LDL-TG と HDL-TG が在胎週数の経過と共に徐々に増加していたのに対し、VLDL-TG は妊娠 32-34 週で急激な上昇が見られた。

PI のリポ蛋白成分について、RDS 発症の有無で比較検討した。RDS を発症した新生児 8 例の出生在胎週数は 28-34 週であり、発症群で LDL-TG 値が低かった。しかし在胎週数を揃えた RDS 非発症群と発症群とで各リポ蛋白成分を比較したところ、有意差は見られなかった。

オ) 考察

今回の検討で、TI の臍帯血 TG は成人値(30-150mg/dl)(7)と比較して低く、PI では更に低値であった。PI の TG が TI より低い原因として、脂質の母体からの供給が早期に断たれて少ないことと、胎児肝における内因性の脂質合成能力が低いことが考えられる。

母体は妊娠の進行とともに高脂血症となり、胎児への脂質の供給に対応している(8)。脂質の経胎盤輸送に関してはこれまで多くの研究がなされている。必須脂肪酸は哺乳類の体内では合成することができず、胎児は必然的にその供給を、胎盤を介する母体からの輸送に依存している(9)。TG はそのままの形では胎盤を通過できないため、遊離脂肪酸の形で母体から胎児へ供給される(10)。胎盤には TG をグリセリンと脂肪酸に水解するリポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase; LPL)が存在し、母体血中の TG を効率良く取り込んでいる(11)。PI は TI と比較すると必須脂肪酸が有意に少ない状態にあり(12)、脂肪酸の経胎盤輸送は在胎週

数に依存することが知られている。

今回の検討によると、臍帯血の LDL-TG と HDL-TG 値は在胎週数の進行とともに徐々に増加した。一方で、VLDL-TG 値は在胎 32-34 週で急激に増加していた。ラットを用いた研究で、母親ラットに投与した VLDL が、胎仔のⅡ型肺細胞細胞に取り込まれ、サーファクタントの合成を刺激することが報告されている(13)。更には、母体へ VLDL を負荷した研究でも胎児のサーファクタント合成を刺激したことから、胎盤を経由した脂肪酸は、胎児サーファクタントの重要な構成成分となることが示唆される(14)。

RDS 発症の有無で PI を比較すると、今回の検討では症例数が少なく、リポ蛋白成分に有意差は認められなかったものの、34 週以降で出生した新生児はいずれも RDS を発症していなかった。従って、VLDL-TG の増加がサーファクタントの合成を刺激し、RDS の発症を抑制している可能性が推測された。今回の検討で、VLDL-TG が低値でないにも拘らず RDS を発症していた症例が 1 例見られたが、出生前後での何らかの要因、例えば血性羊水吸引や肺出血、肺炎など、肺サーファクタントを失活させるような病態が関与していた可能性が考えられる。ラットの研究によれば、胎仔肺の LPL 活性は高く(成熟ラットの活性の 70-80%)、反対に妊娠後半では胎仔心臓での LPL の発現は低いことから、肺が循環血液中から VLDL-TG を利用する主要な臓器であることも示唆されている(15)。

カ) 結論

臍帯血の VLDL-TG は在胎週数の影響を受けており、特に在胎 32-34 週から劇的に増加したことから、この時期を過ぎると RDS の発生がみられなかったことから、在胎 34 週が TG 代謝の臨界期であることが示唆された。胎児期及び新生児期早期の急速な皮下脂肪の蓄積にも、LPL による VLDL-TG の水解、脂肪酸の供給が関与しているとされる(16)。胎児が自己の肺や皮下脂肪などの成熟のため、この時期から自己肝に依存した内因性の脂質の供給を増やし、出生に向けた準備を行っていることが推測された。

本研究で明らかになった内容を以下にまとめる。

1. TI の臍帯血における TG 値は成人と比較すると低く、PI では更に低値であった。VLDL-TG 値も TI と比較して PI で低かった。
2. 臍帯血の HDL-TG、LDL-TG が在胎週数の経過と共に直線的に増加していたのに対し、VLDL-TG は在胎 34 週過ぎから急激に増加していた。
3. RDS 発症の有無で有意なりポ蛋白成分の相違は見出せなかったが、RDS を発症した児はいずれも在胎 34 週未満に出生しており、VLDL-TG の増加がサーファクタント合成を刺激し RDS 発症を抑制している可能性が示唆された。

(II) Late preterm infant における、出生後早期のリポ蛋白組成の変化に関する研究

イ) 緒言

研究(I)によって、脂肪酸の主な carrier である VLDL-TG が、在胎 32-34 週未満で出生した PI では極めて低く、肺の成熟に向けて在胎 34 週を境に急激に増加していることが示唆された。一方で、胎児の中枢神経系の発達には HDL を介したコレステロールの脳への転送が重要な役割を果たしている(17)。

近年の新生児医療の目覚ましい進歩により、多くの PI の生命予後は改善しているものの、重症度が比較的低いと言われている、在胎 34-37 週未満で出生した児(late preterm infant (LPI))でさえ、その在胎週数、出生体重と学童期における学習障害、行動異常との関係を指摘する報告が散見される(18, 19)。しかし、PI の脂質代謝の特性と神経学的発達障害との背景に潜む詳細なメカニズムについては、これまで明らかにされていない。

そこで PI、特に LPI における脂質代謝の特性の有無と、中枢神経系の発達障害との関連性を推測しうるか否かを検討するために、さらに症例を追加して本研究を行った。

ウ) 対象と方法

2007 年 12 月から 2009 年 12 月までの 2 年間に、日本大学医学部附属板橋病院周産期センターにおいて、経膈分娩或いは帝王切開により、在胎 34-41 週の間、週数相当の出生体重(10%tile < 出生体重 < 90%tile)で出生した 81 名(男児

50名、女児31名)の新生児が対象で、25名がLPI、56名が正期産児(term infant; TI)であった。帝王切開の適応は、骨盤位、帝王切開の既往、およびその他の理由による予定帝王切開であった。研究対象児の母体は全て健康であり、妊娠中に合併症は見られなかった。対象児には新生児仮死は含まれず、研究期間を通じて異常の見られたものはいなかった。

採血方法は、出生時に臍帯を2箇所でクランプし、臍帯静脈から血液を採取した。生後1か月時には、授乳の直前に肘や手背から静脈血を採取した。血清リポ蛋白の分析に、ゲル濾過カラムを用いたHPLC法を用い、12のリポ蛋白分画(large、medium、small VLDL、large、medium、small、very small LDL、very large、large、medium、small、very small HDL)に含まれるコレステロール値とTG値について測定した。生後1か月時にそれぞれの母親から授乳方法(完全母乳栄養、完全人工ミルク栄養、混合栄養)について聴取した。

全ての両親からこの研究についてもinformed consentを得、前の研究と同様に倫理委員会の承認を得た。

統計学的解析にはSTATVIEWを用いた。数値は平均±標準偏差で表記した。TIとLPI間の測定値の差の解析には独立t検定を用い、出生時と生後1か月時の測定値の差の検定には対応t検定を用いた。性差や生後1か月での授乳方法の検定には χ^2 乗検定を用いた。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

エ) 結果

対象症例の内訳とリポ蛋白解析結果を表 3 に示す。TI と LPI で性差は見られなかった。TI と LPI の平均出生体重はそれぞれ $2961.0 \pm 320.3\text{g}$ 、 $2259.7 \pm 306.7\text{g}$ であった。生後 1 か月での授乳方法にも差異は認めなかった(完全母乳栄養; 25.0%, 24.0%、混合栄養; 53.6%, 60.0%、完全人工ミルク栄養; 21.4%, 16.0%: TI vs. LPI)。

HPLC 法による臍帯血リポ蛋白の解析結果をグラフにしたものを図 3~6 に示す。LPI では以下に示すリポ蛋白分画において TI よりもコレステロール値が有意に高かった。すなわち、large VLDL-C、medium VLDL-C、large LDL-C、medium LDL-C、small LDL-C、large HDL-C、medium HDL-C の分画である。一方で TG 値に関しては、VLDL 分画では LPI と TI の相違を見出せなかったが、large HDL-TG、medium HDL-TG、very small HDL-TG は LPI で TI より高く、very small LDL-TG は LPI で低値であった。

生後 1 か月では、large VLDL-C、medium VLDL-C は依然として LPI で高かったが、small LDL-C、very small LDL-C、very large HDL-C、large HDL-C、medium HDL-C、very small HDL-C は逆に LPI で低値であった。TG 値に関しては、very small LDL-TG、very large HDL-TG が LPI で低値であった。

オ) 考察

今回の研究により、LPI では臍帯血、及び生後 1 か月におけるリポ蛋白組成、特にコレステロール値に特徴があることが判明した。すなわち LPI では、臍帯血の VLDL-C、LDL-C、HDL-C はそれぞれの large、medium 分画において TI よりも高値を示したが、生後 1 か月になると、同分画の VLDL-C は依然として TI より高値を維持するものの、同分画の LDL-C の出生後の増加率は TI に及ばず、HDL-C に至っては small 以外の分画で TI の方が有意に高値であった。

出生時と生後 1 ヶ月での HDL-C の増加率を検討すると、TI では large、small 分画において有意な増加がみられたが、LPI ではいずれの分画も有意な増加を示さず、臍帯血では large、medium 分画は TI より高値であったものの very large、large 分画は 1 ヶ月で全く増加が見られなかった。出生後の HDL の変化は、小腸からの原始 HDL の分泌と lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) 活性に依存している(20)。LCAT は、リン脂質である lecithin にエステル結合している脂肪酸のアシル基を、遊離コレステロールに転送させる働きを持ち、その結果、原始 HDL に含まれる遊離コレステロールはコレステロールエステル (cholesteryl ester; CE) となって HDL の中心部分に移り、未熟な円盤状の形態から成熟した球状の粒子となる(20)。今回の研究により、LPI では LCAT 活性の低下から HDL の成熟化が抑制されている可能性が考えられ、このことは早期産児の出生後の LCAT 活性推定値が低かったとする過去の報告(21)とも一致していた。

LDL-C 値は在胎 30-33 週から週数の進行とともに減少することが報告されており(22)、今回の検討でも LPI の臍帯血 large、medium、small LDL-C 値は TI と比較して高かった。ヒト胎児肝の LDL 受容体活性は在胎週数とともに増加し、LDL-C 値と負の相関を示すことがその一因であると考えられている(23)。更には、胎児の主要なコレステロールの消費臓器は副腎であり、この臓器の成熟度が LDL-C 値に影響している可能性がある(24)。また、LPI において LDL-C の出生後の増加率は TI より乏しかった。large、medium VLDL-C が出生時に引き続き生後 1 か月でも高かったことを併せて考えると、LPI では VLDL から LDL への変換にも障害があることが示唆される。

各種リポ蛋白と、その代謝に関わる酵素の概略図を図 7 に示す。LDL 成分の構成やその変化には、肝性リパーゼ(hepatic lipase: HL)や LPL による VLDL の水解と、コレステロールエステル転送蛋白(cholesterol-ester transfer protein: CETP)による、HDL と VLDL、LDL 間での CE や TG の転送が関与している。HL 欠損症では TG 値、HDL-C 値は対照群より高く、逆に LDL-C 値は低くなる(25)。この原因として VLDL の水解の抑制、肝臓における VLDL の産生亢進の可能性が指摘されている。一方で、CETP 欠損症では、新生児期においても低 LDL-C 血症を呈する(26)。本研究では、LPL や HL、LCAT、CETP 活性の測定は行っていないが、以前の研究で、LPL 活性は在胎 30 週以降は在胎週数の影響を受けないことが報告されている(16)。また、Nagasaka らは、臍帯血の LCAT 活性は成人より極めて低く、CETP に関しては活性、質量ともに成人よ

り高かったと報告している(27)。

以上の考察から、LPI に特徴的なリポ蛋白組成とその出生後の変化に関与している因子は LPL や HL、CETP ではなく、LCAT 活性の抑制であり、その結果 HDL の成熟化も抑制を受け、更には CETP によって HDL から LDL への CE の転送も促進されず(28)、今回得られた結果のように、LPI では HDL-C のみならず LDL-C の出生後の増加も抑制されていると考えられる。胎児期から新生児期を通じて中枢神経系へのコレステロール供給を HDL が担っている(17)ことを考慮すると、LPI における HDL の機能障害は将来的な神経発達障害へ繋がる可能性が示唆される。この 34 週以降の late preterm の時期から満期までの間に、全脳重量の約 35%が増量され(29)、脳回（灰白質）の著しい形成進行(30)にコレステロールおよび TG を介した脂肪酸の転送は必須だからである。

カ) 結論

本研究結果から、LPI に特徴的なリポ蛋白組成とその出生後の変化の要因の一つとして、LCAT 活性の抑制とそれに基づく HDL の成熟化障害が示唆された。中枢神経系の発達にコレステロールは不可欠であり、その carrier である HDL の機能が LPI で抑制されていることは、神経学的発達に影響を及ぼす可能性が示唆された。

本研究で明らかになった内容を以下にまとめる。

1. LPI の VLDL-C は large、medium 分画において、出生時、生後 1 か月、いずれも TI より高値であった。
2. 出生時、LPI では large、medium、small 分画において LDL-C が TI より高値であったが、生後 1 か月になるとその差は無くなっていた。1.と併せて考えると、LPI では VLDL から LDL への形成が抑制されていることが示唆された。
3. HDL-C に関しては、出生時は large、medium 分画で LPI が有意に高値であったが、生後 1 か月になると small 分画以外で TI が高値となった。特に very large、large 分画において LPI では出生後の増加が全く見られず、HDL の成熟障害が示唆された。2.の原因も、HDL から LDL への CE の転送が少ないためと考えられた。
4. 中枢神経系へのコレステロールの運搬を主に担う HDL の機能が LPI において障害されていることは、将来的な neurological disability の一因となっている可能性があると考えられた。

研究(I)、(II)総括

早期産児特有の脂質代謝について、リポ蛋白に注目して検討した。早期産児の救命率は向上したが、今後は *intact survival* に向けて、出生後早期からの適切な栄養管理が課題である。

最近、早期産児や低出生体重児に対して、糖質に加えて蛋白製剤や脂肪製剤を出生後早期から大量に経静脈的に負荷する積極的な栄養管理が盛んに行われるようになった。しかし、早期産児に出生後間もない時期に経静脈的に脂肪製剤を投与することが、更なる *LCAT* 活性の抑制に繋がると指摘する報告もある。

脂質の投与経路に加え、わが国で主に使用されている脂肪製剤はその脂肪酸の組成に問題があり、乳幼児期に種々の疾患に罹患する要因となっている。個々の症例におけるリポ蛋白代謝を理解し、適切な脂質栄養管理を施すことで、生命予後だけでなく長期的な神経学的予後を改善させる可能性がある。

今後の課題としては、*LPI* より更に重症度の高い、在胎 34 週未満で出生した早期産児や超低出生体重児の脂質代謝の研究を推進し、より適切な栄養管理の実際を検討したい。

謝辞

本研究にあたって、日本大学医学部小児科学系小児科学分野、麦島秀雄主任教授、岡田知雄診療教授、産婦人科学系産婦人科学分野、山本樹生教授に深謝いたします。

表1. ヒト肺サーファクタントの組成

Phospholipids	78.3%
Disaturated Phosphatidylcholine	51.0%
Unsaturated Phosphatidylcholine	19.4%
Phosphatidylglycerol	7.4%
Phosphatidylinositol	3.8%
Sphingomyelin	2.9%
Phosphatidylethanolamine	2.6%
Phosphatidylserine	1.0%
Miscellaneous	11.9%
Neutral lipids	8.0%
Protein	13.7%

表2 研究(I)対象症例の臨床的特徴

	正期産児	早期産児	P value ^a	早期産児		P value ^b
	n=67	n=36		RDS n=8	Non-RDS n=28	
在胎週数(週)	38.7±0.2	33.1±0.4		30.5±0.9	33.8±0.4	0.0036
出生体重(g)	2966.6±60.4	1888.9±64.3		1648.5±157.1	1957.6±65.4	0.0834
男児:女児	38:29	23:13		5:3	18:10	
Total cholesterol (mg/dl)	64.9±2.0	72.1±3.5	0.0511	77.0±5.3	70.6±4.3	0.3042
HDL cholesterol (mg/dl)	36.6±1.3	36.9±1.9	0.5943	39.2±4.0	36.3±2.2	0.6480
LDL cholesterol (mg/dl)	20.7±0.8	25.4±1.7	0.0143	29.0±2.0	24.3±2.1	0.1378
VLDL cholesterol (mg/dl)	7.6±0.5	9.7±0.8	0.0201	8.8±1.6	10.0±0.9	0.5177
Triglyceride (mg/dl)	26.3±2.0	23.5±3.1	0.0511	15.5±3.5	25.8±3.8	0.0650
HDL triglyceride (mg/dl)	4.0±0.3	4.0±0.3	0.7582	3.4±0.7	4.2±0.4	0.4133
LDL triglyceride (mg/dl)	10.3±0.5	4.3±0.7	0.0380	6.1±0.8	9.5±0.8	0.0347
VLDL triglyceride (mg/dl)	11.9±1.6	10.7±2.4	0.0227	6.0±2.3	12.0±3.0	0.2536

Mean±SE.

Mann-Whitney U test:

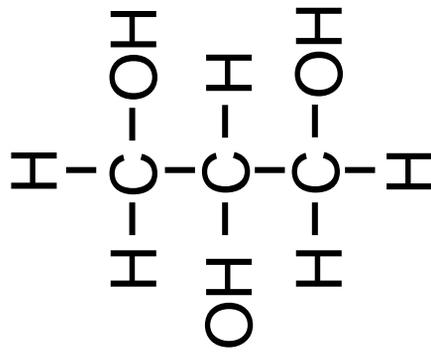
^a Term vs Preterm, ^b RDS(respiratory distress syndrome) vs non-RDS

表3 研究(Ⅱ)対象症例のリポ蛋白サブクラス内訳

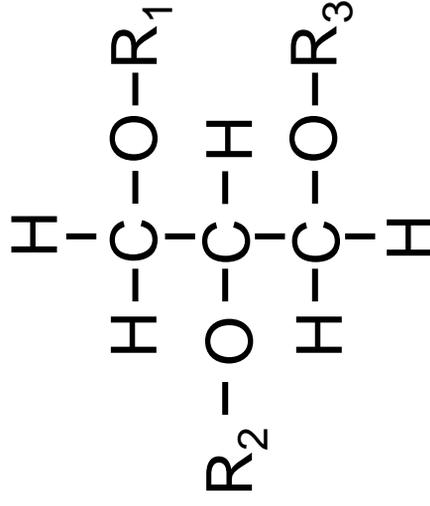
	late preterm infant (LPI)				正期産児 (TI)			
	cholesterol		triglyceride		cholesterol		triglyceride	
	生後1ヶ月	臍帯血	生後1ヶ月	臍帯血	生後1ヶ月	臍帯血	生後1ヶ月	臍帯血
男児:女児	n=25		n=56					
在胎週数	16:9		34:22					
出生体重	35.2±0.7		38.6±13					
1ヶ月時栄養方法	2259.7±306.7		2961.0±320.3					
	完全母乳:6、混合:15、完全人工:4		完全母乳:14、混合:30、完全人工:12					
Very low density lipoprotein	cholesterol		triglyceride		cholesterol		triglyceride	
Large	1.9±1.6	3.3±3.8	17.0±12.4	0.8±0.4***	3.1±1.5***	2.8±1.8	14.5±11.3	
Medium	2.1±1.0	2.8±2.1	8.4±5.0	1.3±0.6***	3.1±1.1**	3.0±1.9	8.5±5.5	
Small	3.1±2.0	2.1±1.7	4.7±2.2	2.5±1.2	5.5±2.8	2.1±1.4	4.8±2.4	
Total	7.4±4.0	8.7±7.1	28.6±17.7	4.5±2.0***	11.7±6.2**	8.8±7.4	27.0±15.9	
Low density lipoprotein	cholesterol		triglyceride		cholesterol		triglyceride	
Large	8.7±4.0	3.6±2.3	7.1±2.3	6.2±2.2***	14.6±5.3	3.4±1.8	6.6±2.1	
Medium	11.8±4.4	4.4±2.2	7.5±2.2	8.3±2.5***	20.0±6.9	4.1±1.8	7.2±2.2	
Small	6.9±2.5	2.5±1.1	4.0±1.2	5.7±1.7*	13.8±5.5**	2.8±0.9	4.8±2.0	
Very small	4.9±2.2	1.2±0.7	2.3±0.9	5.4±1.8	9.5±3.6***	1.9±0.6***	3.4±1.4***	
Total	32.7±12.8	11.8±5.8	21.2±6.3	25.9±7.4**	59.2±19.5*	13.0±5.3	22.6±7.4	
High density lipoprotein	cholesterol		triglyceride		cholesterol		triglyceride	
Very large	6.3±3.7	0.5±0.4	1.2±0.6	6.2±3.4	8.9±4.7***	0.5±0.2	1.6±0.6**	
Large	11.9±6.3	1.2±1.0	2.5±1.3	8.7±4.2**	15.9±6.2*	0.7±0.3***	2.8±1.1	
Medium	9.7±2.8	1.1±0.5	3.3±1.1	8.6±1.7*	16.1±2.6***	0.9±0.4*	3.2±1.1	
Small	7.0±1.1	0.9±0.5	3.6±1.3	7.2±1.1	13.3±1.6	0.9±0.5	2.7±1.0**	
Very small	4.6±0.8	1.4±0.9	2.2±0.6	5.1±0.8*	7.7±1.2***	1.1±0.4*	2.1±0.7	
Total	40.1±13.0	5.4±2.8	12.4±3.2	36.0±10.0	62.5±13.1***	4.3±1.6*	12.2±3.6	

Late preterm infants vs. term infants: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

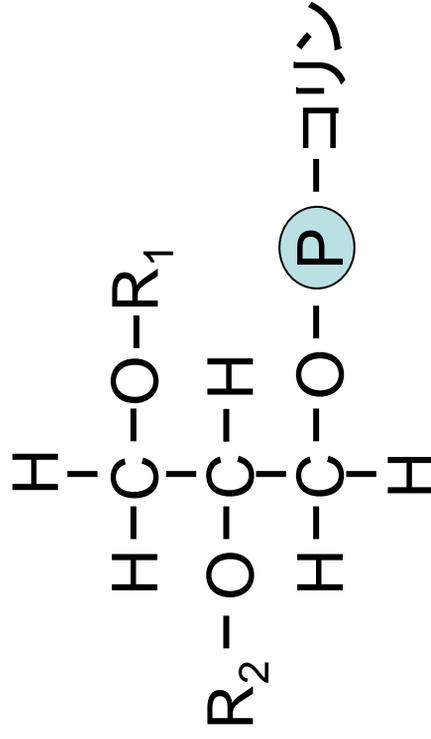
図1. グリセリン、中性脂肪、グリセロリン脂質の構造式と、脂肪酸(R_1 、 R_2 、 R_3)の構成関係



グリセリン(グリセロール)



中性脂肪(トリグリセリド、
又はトリアシルグリセロール)



グリセロリン脂質

(上記化学式はフォスファチジルコリン)

図 1. グリセリン、中性脂肪、グリセロリン脂質の構造式と、脂肪酸(R_1 、 R_2 、 R_3)の構成関係

中性脂肪(別名トリグリセライド(triglyceride; TG)又はトリアシルグリセロール)は、グリセリンの 3 つの水酸基にそれぞれ脂肪酸(R_1 、 R_2 、 R_3)がエステル結合したものである。肺サーファクタントの中心成分である

dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)は、 R_1 、 R_2 がパルミチン酸であり、 C_3 位にリン酸を介してコリンが結合した構造のグリセロリン脂質である。

図2. 在胎週数と各リポ蛋白質中のトリグリセライド成分との関係

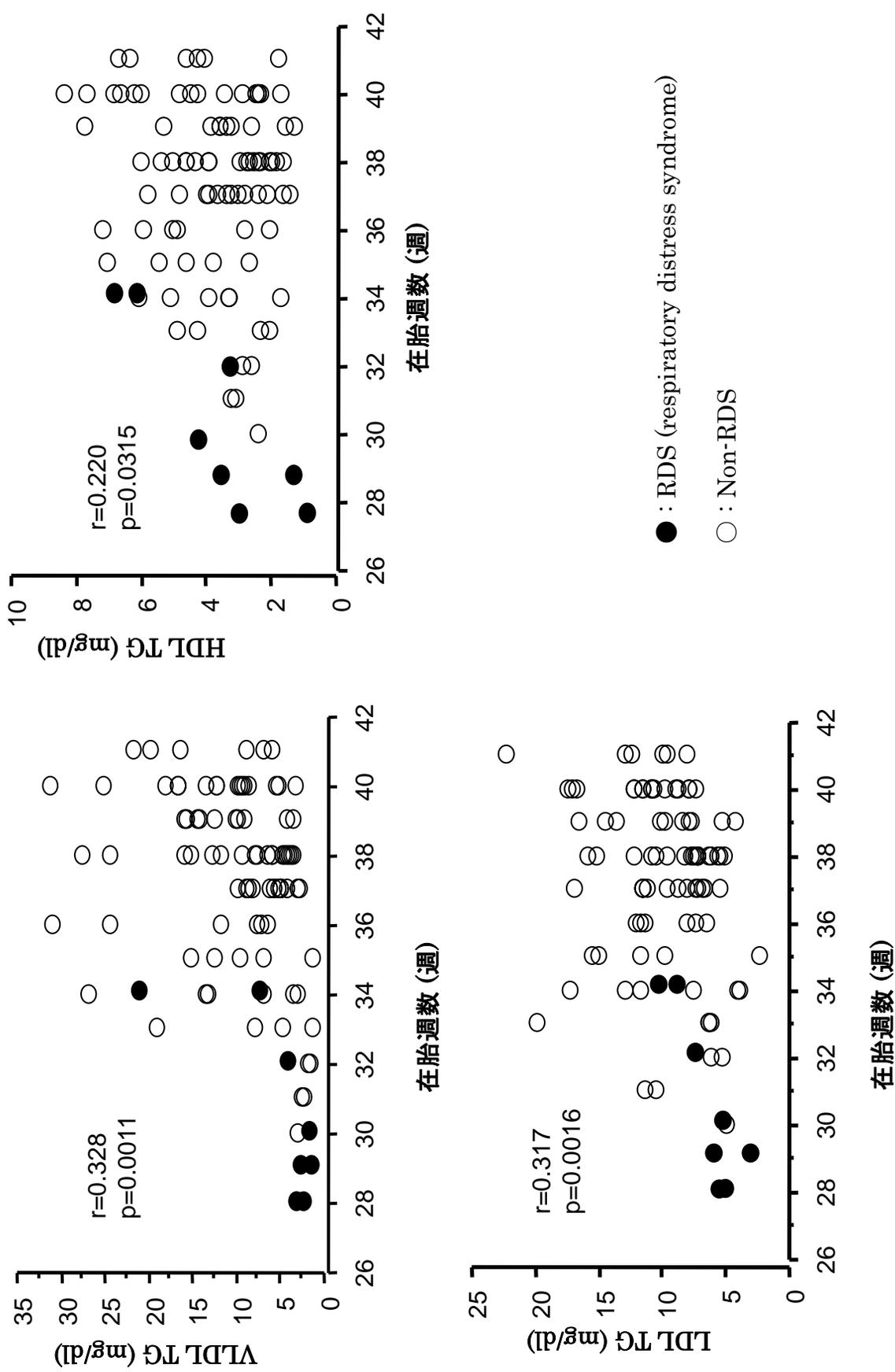


図 2. 在胎週数と各リポ蛋白中のトリグセライド成分との関係

HDL-TG、LDL-TG とも、在胎週数とともに直線的な増加が見られたが、脂肪酸の主要な carrier である VLDL-TG は在胎 32-34 週にかけ劇的な上昇が見られた。

図3. 正期産児(TI)とlate preterm infant (LPI)における
出生後のVLDL成分の変化

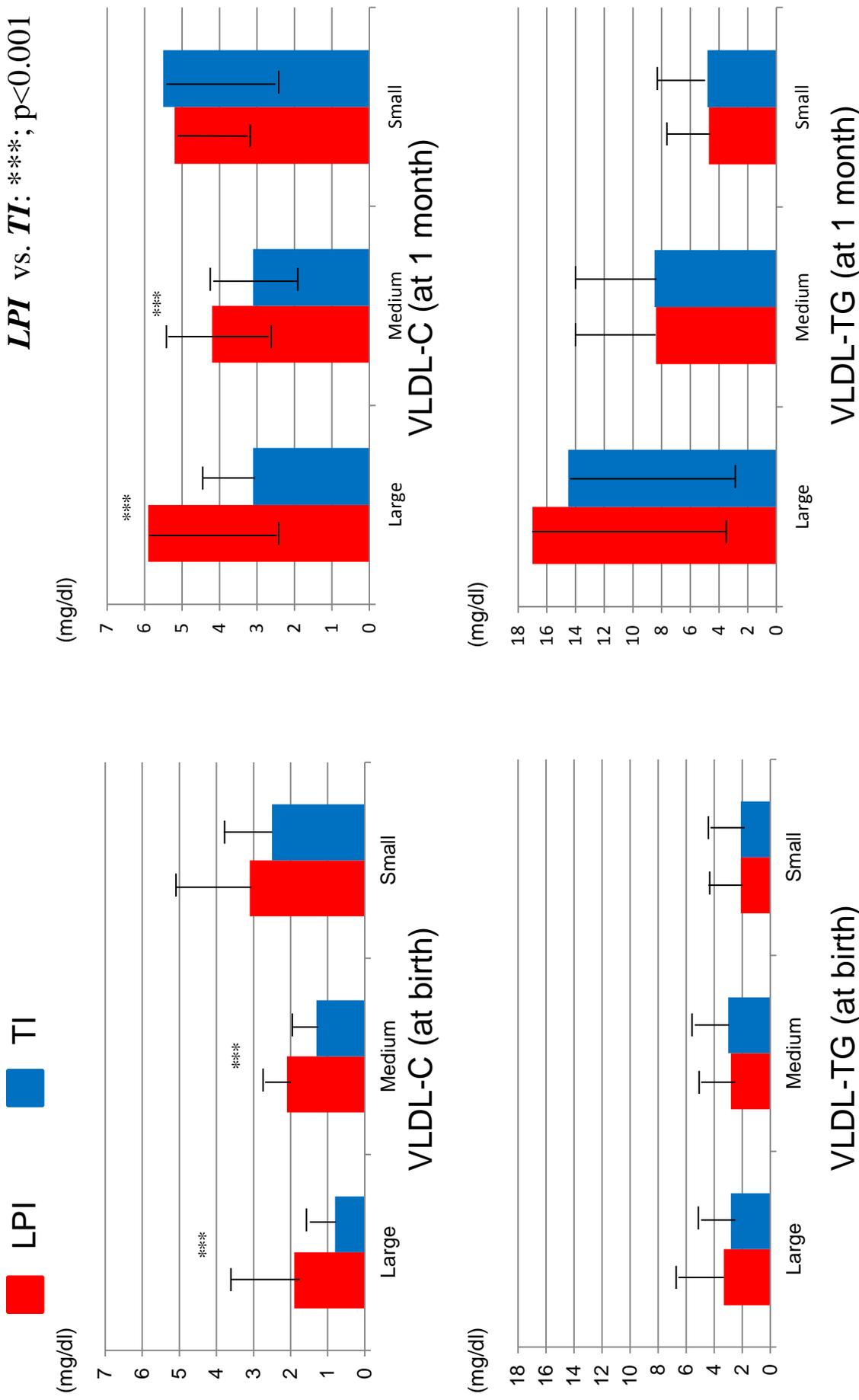


図 3. 正期産児(TI)と late preterm infant (LPI)における出生後の VLDL 成分の
変化

VLDL の large、medium 分画のコレステロール成分は、生後 1 か月でも引き続き LPI で高値であった。一方で、VLDL-TG 値は全ての分画において、出生時、生後 1 か月とも正期産児と LPI で有意差を認めなかった。

図4. 正期産児(TI)とlate preterm infant (LPI)における 出生後のLDL成分の変化

LPI vs. TI: *, p<0.05, **, p<0.01, ***, p<0.001

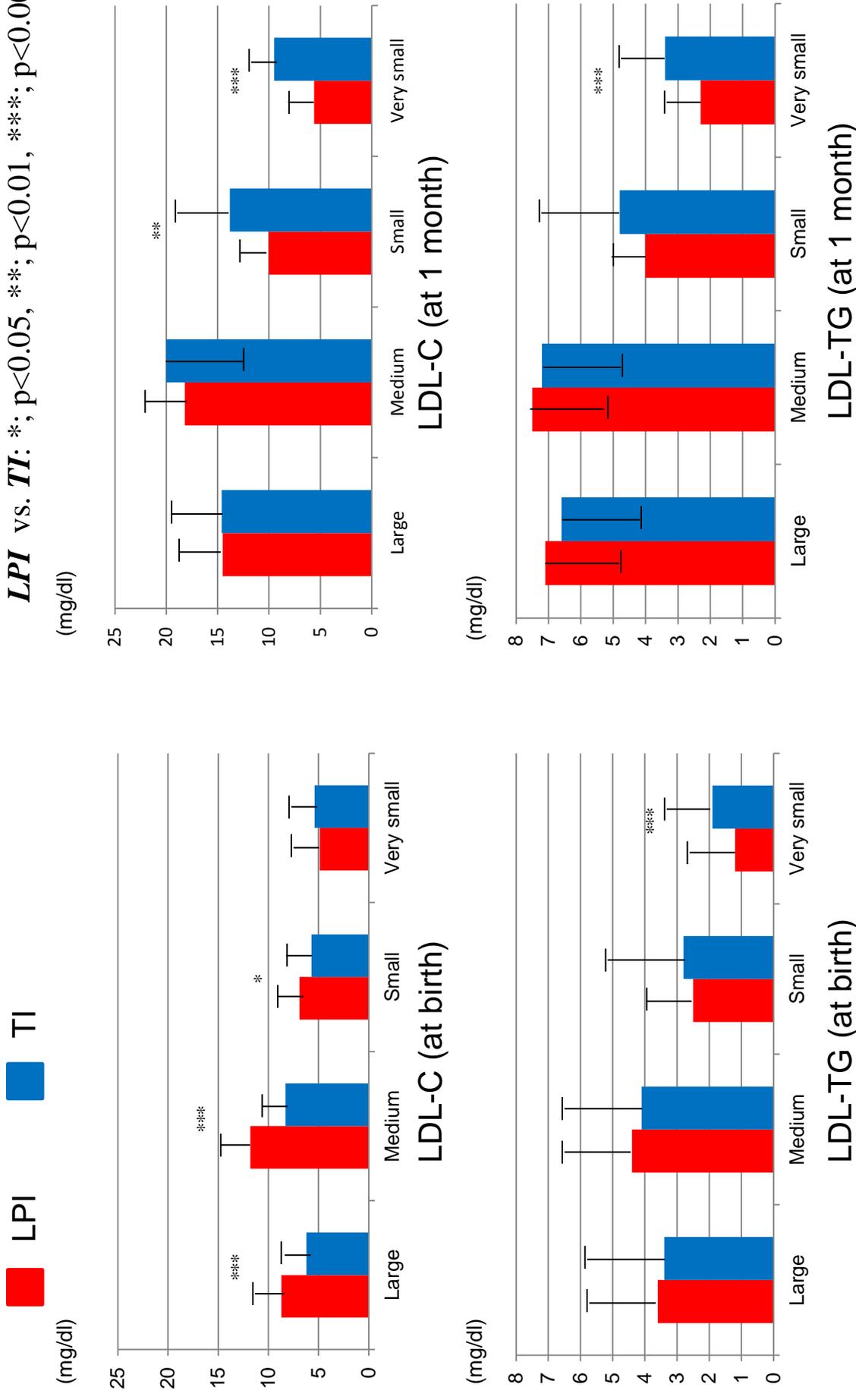


図 4. 正期産児(TI)と late preterm infant (LPI)における出生後の LDL 成分の変化

臍帯血 LDL-C は very small 以外の分画で LPI が TI より高値を示しており、従って、出生以前の LPI の LDL は、TI と比較してコレステロールに富んでいると言える。しかし生後 1 か月までの増加の割合を見ると、LPI は全ての分画で TI に及ばず、VLDL-C の結果と併せて考えると、LPI では VLDL から LDL への変換が障害されていることが示唆された。LDL-TG に関しては、very small 分画以外は出生時、生後 1 か月とも TI と LPI で有意差を認めなかった。

図 5. 正期産児(TI)と late preterm infant (LPI)における出生後の HDL 成分の
変化

LPI では出生時の HDL-C は large、medium 分画で TI より高値であったが、
very large、large 分画の出生後の増加が著しく抑制されていた。LPI の HDL-TG
は HDL-C と異なり全ての分画で出生後の増加が認められており、これは HDL
内の TG に対するコレステロールの割合が、LPI では出生後に低くなっている
ことを意味している。

図6. 正期産児(TI)とlate preterm infant (LPI)における 出生後のHDL-Cの変化

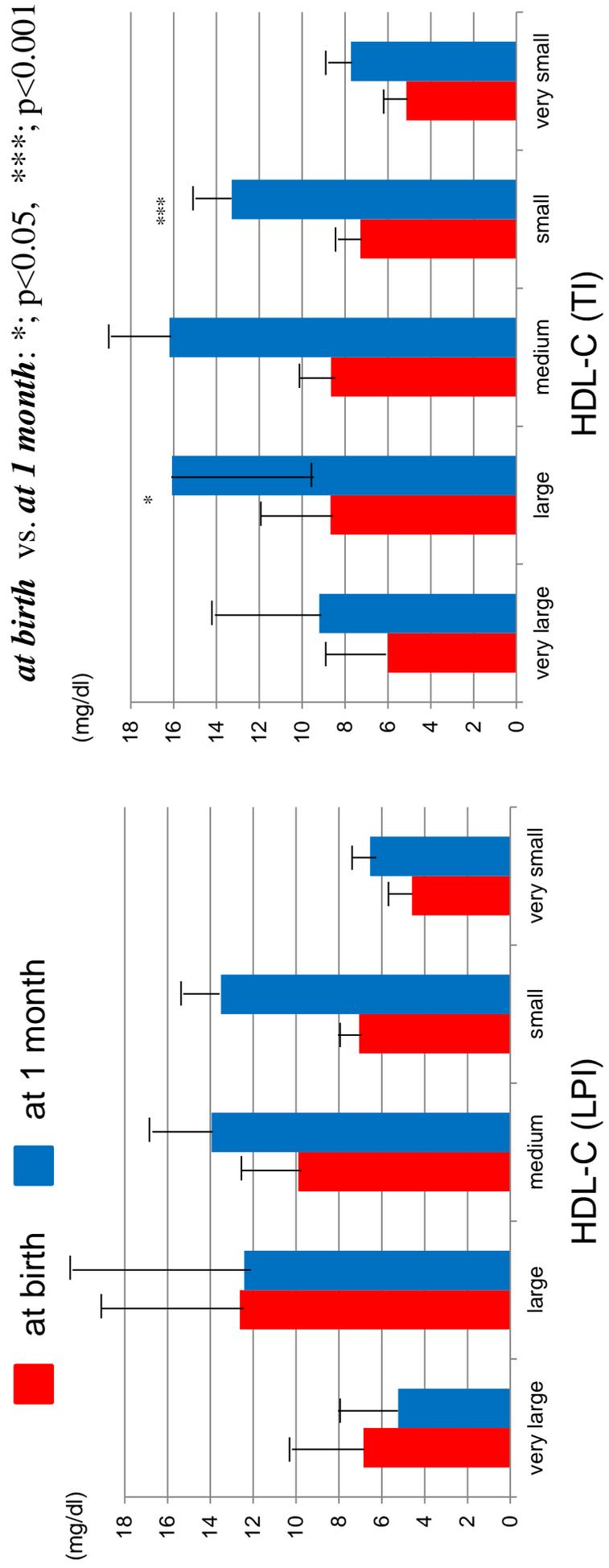


図 6. 正期産児(TI)と late preterm infant (LPI)における出生後の HDL-C の変化

出生時と生後 1 ヶ月での HDL-C の増加率を検討すると、TI では large、small 分画において有意な増加がみられたが、LPI ではいずれの分画も有意な増加を示さず、特に very large、large 分画は 1 ヶ月間で全く増加が見られなかった。

図7 各種リポ蛋白とその代謝に関する酵素の概略図

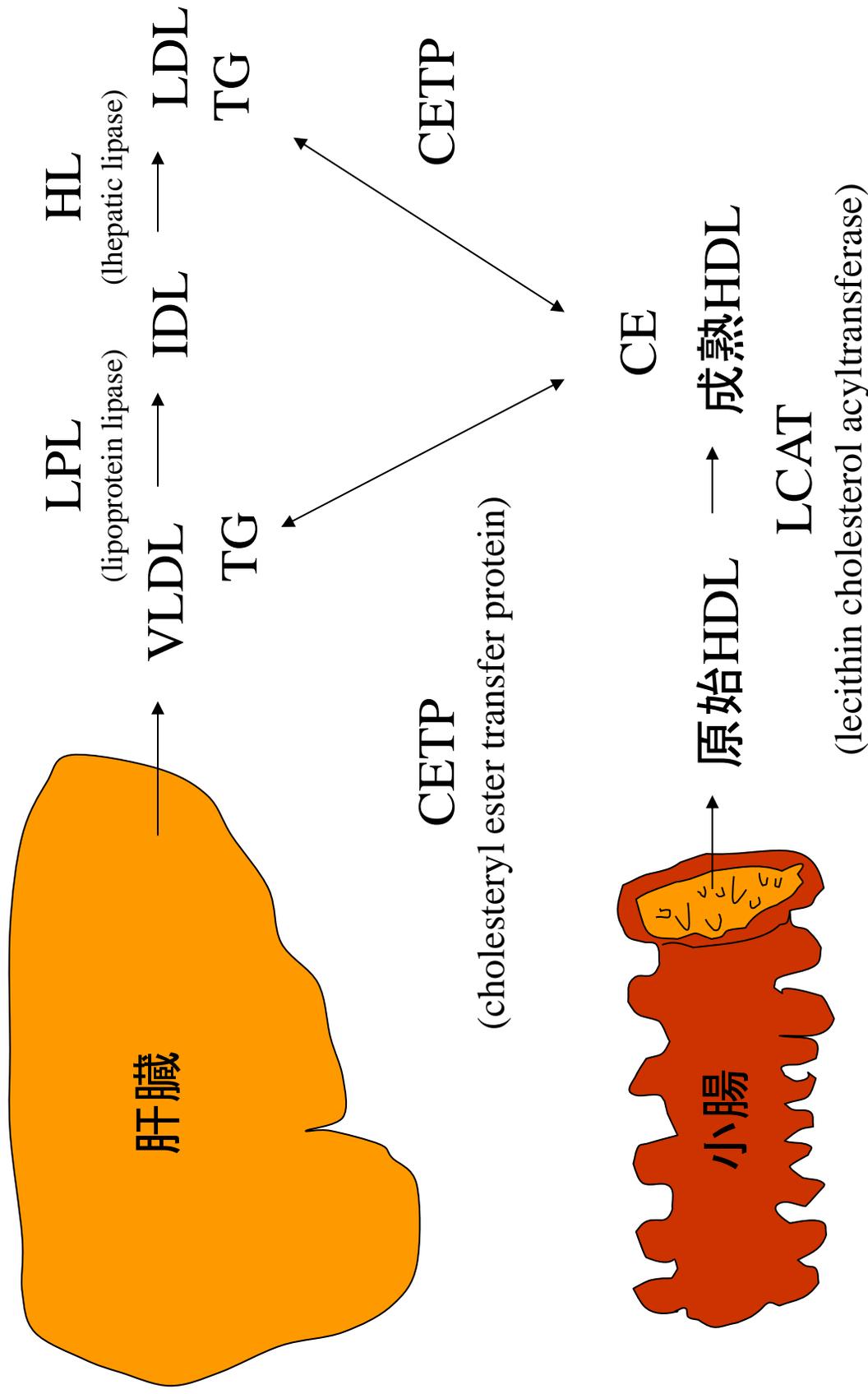


図 7. 各種リポ蛋白とその代謝に関わる酵素の概略図

小腸から分泌される原始 HDL は、LCAT の作用で遊離コレステロールがコレステロールエステルとなり、成熟化する。一方で、肝臓から分泌される、TG 成分に富んだ VLDL は、その TG 成分が LPL や HL により水解を受ける。また、VLDL や LDL と成熟 HDL 間で、TG と CE が CETP を介して交換され、TG に富んだ VLDL はコレステロールの割合が増して LDL となり、肝臓などに存在する LDL レセプターに取り込まれる。TG の割合が増した HDL は腎臓で分解され再利用される。

引用文献

- (1) 小川雄之亮. リン脂質と疾患 肺サーファクタントと RDS. *The Lipid* 1993; 4: 64-74.
- (2) 山本章. トリグリセライド、HDL と動脈硬化, フジメディカル出版, 大阪, 2001
- (3) Nagasaka H, Chiba H, Kikuta H, et al. Unique character and metabolism of high-density lipoprotein (HDL) in fetus. *Atheroscler* 2002; 161: 215-223.
- (4) Gunes T, Koklu E, Ozturk MA. Maternal and cord serum lipid profiles of preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2007; 27: 415-421.
- (5) Lane DM, Mc Conathy WJ, Mc Caffree MA, et al. Cord serum lipid and apolipoprotein levels in preterm infants with the neonatal respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 118-125.
- (6) Okazaki M, Usui S, Ishigami M, et al. Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 578-584.
- (7) 橋本信也. 最新 臨床検査の ABC. *日本医師会雑誌* 2006; 135 (suppl. 2): S189.

- (8) Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, et al. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis* 2004; 176: 181-187.
- (9) Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005; 26: S70-75.
- (10) Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991; 30: 39-103.
- (11) Magnusson-Olsson AL, Lager S, Jacobsson B, et al. Effect of maternal triglycerides and free fatty acids on placental LPL in cultured primary trophoblast cells and in a case of maternal LPL deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E24-30.
- (12) Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1 Suppl): 0315S-322S.
- (13) Rooney SA. Fatty acid biosynthesis in developing fetal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1989; 257: L195-201.
- (14) Ryan AJ, Medh JD, McCoy DM, et al. Maternal loading with very low-density lipoproteins stimulates fetal surfactant synthesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L310-318.

- (15) Hamosh M, Simon MR, Canter H, et al. Lipoprotein lipase activity and blood triglyceride levels in fetal and neonatal rats. *Pediatr Res* 1978; 12: 1132-1136.
- (16) Yoshikawa K, Okada T, Munakata S, et al. Association between serum lipoprotein mass concentration and subcutaneous fat accumulation during neonatal period. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 447-453.
- (17) Fujita H, Okada T, Inami I, et al. Heterogeneity of high-density lipoprotein in cord blood and its postnatal change. *Clin Chim Acta* 2008; 389: 93-97.
- (18) Raju TN, Higgins RD, Stark AR, et al. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207-1214.
- (19) Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics* 2004; 114: 736-743.
- (20) Wroblewska M. The origin and metabolism of a nascent pre- β high density lipoprotein involved in cellular cholesterol efflux. *Acta Biochim Pol* 2011; 58: 275-285.

- (21) Morillas JM, Molto L, Robles R, et al. Lipoproteins in preterm and small-for-gestational-age infants during the first week of life. *Acta Paediatr* 1992; 81: 774-778.
- (22) Bansal N, Cruickshank JK, MaElduff P, et al. Cord blood lipoproteins and prenatal influences. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 400-408.
- (23) Cai HJ, Xie CL, Chen Q, et al. The relationship between hepatic low-density lipoprotein receptor activity and serum cholesterol level in the human fetus. *Hepatology* 1991; 13: 852-857.
- (24) Diaz M, Leal C, Ramon Y, et al. Cord blood lipoprotein-cholesterol: relationship birth weight and gestational age of newborns. *Metabolism* 1989; 38: 435-438.
- (25) Tilly-Kiesi M, Schaefer EJ, Knudsen P, et al. Lipoprotein metabolism in subjects with hepatic lipase deficiency. *Metabolism* 2004; 53: 520-525.
- (26) Nagasaka H, Yorifuji T, Momoi T, et al. Lipoprotein profiles in children with two common cholesteryl ester transfer protein gene mutations, D442G and 114A, during the first year of life. *Clin Chim Acta* 2009; 406: 52-56.
- (27) Nagasaka H, Chiba H, Kikuta H, et al. Unique character and metabolism of high density lipoprotein (HDL) in fetus. *Atherosclerosis* 2002; 161: 215-223.

- (28) Rousset X, Vaisman B, Amar M, et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase--from biochemistry to role in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 163-171.
- (29) Jain L. School Outcome in Late Preterm Infants: A Cause for Concern. *J Pediatr* 2008; 153: 5-6.
- (30) Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin Perinatol* 2006; 30: 81-88.

研究業績

米沢龍太

1 発表	① 一般発表	82		
	② 特別発表	6		
2 論文	① 原著論文	4	(単 0 / 共 4)	
	② 症例報告	2	(単 0 / 共 2)	
	③ 総説	2	(単 0 / 共 2)	
3 総説		なし		

以上

1 発表

① 一般発表

1. 米沢龍太, 大橋理恵, 木多村知美, 青柳光洋, 浦上達彦, 稲毛善四郎 :
Basedow 病に眼筋型重症筋無力症を合併した 1 男児例,
第 498 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2001 年 12 月.
2. 陳基明, 麦島秀雄, 島村康昇, 米沢龍太, 七野浩之, 原田研介, 福澤正洋 :
先天性ハプトグロビン欠損によるアナフィラキシーショックを発症した神経芽腫の
一例, 第 18 回日本小児がん学会, 福岡, 2002 年 11 月
3. 米沢龍太, 春山和嘉子, 富尾則子, 堀切千賀子, 小平隆太郎, 藤田之彦, 大久保修 :
硬膜炎が疑われた慢性頭痛の 1 例,
第 38 回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 2003 年 3 月
4. 宮林寛, 稲見育大, 吉川香代, 米沢龍太, 久富幹則 : 妊娠中から抗 D 抗体の経過を追う
ことができた Rh(D)不適合による新生児溶血性疾患の 1 例,
第 48 回日本未熟児新生児学会, 群馬, 2003 年 11 月
5. 米沢龍太, 吉川香代, 平野幹人, 宮林寛, 久富幹則 : 多発性脳梗塞を発症し抗カルジオ
リピン抗体陽性を呈した乳児の 1 例, 第 30 回山梨総合医学会, 甲府, 2004 年 3 月

6. 船木聡, 菅御也子, 鈴木潤一, 中村隆広, 米澤龍太, 村上仁彦, 高橋昌里, 原田研介 :
TIN に続発しネフローゼ症候群を呈した Cockayne 症候群の 1 例,
第 107 回日本小児科学会, 岡山, 2004 年 4 月
7. 吉川香代, 久富幹則, 宮林寛, 米沢龍太, 鈴木潤一 : 9 トリソミーモザイク症候群の
1 例, 第 105 回日本小児科学会甲信地方会, 信州, 2004 年 6 月
8. 船木聡, 高橋昌里, 村上仁彦, 菅美御子, 鈴木潤一, 中村隆広, 米澤龍太, 原田研介 :
急性尿細管間質性腎炎に続発しネフローゼ症候群を呈した Cockayne 症候群の 1 例,
第 26 回日本小児腎不全学会, 長野, 2004 年 10 月
9. 中村隆広, 菅御也子, 鈴木潤一, 米澤龍太, 村上仁彦, 船木聡, 高橋昌里 : 急性腎不全を
呈した lupus 腎炎の 1 例, 第 26 回日本小児腎不全学会, 長野, 2004 年 10 月
10. 米沢龍太, 宇佐美等, 梁茂雄, 照井慶太 : Flurbiprophen 投与中に十二指腸潰瘍を発症
した川崎病の一例, 第 108 回日本小児科学会, 東京, 2005 年 4 月
11. 米沢龍太, 斎藤恵美子, 原光彦 : 夏季に発症した発作性寒冷血色素尿症の一例,
第 109 回日本小児科学会, 金沢, 2006 年 4 月
12. 宇佐美等, 小尾真喜子, 米沢龍太, 村林督夫, 梁茂雄 : 病院小児科からみた電子カルテ
の功罪, 第 108 回日本小児科学会静岡地方会, 静岡, 2006 年 6 月
13. 米沢龍太, 岡田知雄, 藤田英寿, 稲見育大, 嶋田優美, 細野茂春, 湊通嘉, 麦島秀雄,
高橋滋, 山本樹生 : 臍帯血中 very large HDL のトラッキングについて,
第 39 回動脈硬化学会, 大阪, 2007 年 7 月

14. 米沢龍太, 藤田英寿, 牧本優美, 細野茂春, 湊通嘉, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄 :
緑膿菌敗血症・肺炎による新生児遷延性肺高血圧を呈した極低出生体重児の一例,
第 52 回日本未熟児新生児学会, 高松, 2007 年 11 月
15. 下澤克宜, 藤田英寿, 宗像俊, 岡橋彩, 米沢龍太, 松村昌治, 木多村知美, 牧本優美,
細野茂春, 湊通嘉, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄 : 脳室-腹腔シャントチューブが肝臓に
迷入した 1 例, 第 52 回日本未熟児新生児学会, 高松, 2007 年 11 月
16. 藤田英寿, 岡田知雄, 稲見育大, 米沢龍太, 木多村知美, 嶋田優美, 細野茂春, 湊通嘉,
高橋滋, 麦島秀雄 : 周産期における de novo lipogenesis の測定とその意義に関する検
討, 第 111 回日本小児科学会, 東京, 2008 年 4 月
17. 林利佳, 米沢龍太, 木多村知美, 藤田英寿, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 高橋滋,
麦島秀雄 : NICU における知識確認問題の導入,
第 111 回日本小児科学会, 東京, 2008 年 4 月
18. 米沢龍太, 細野茂春, 嶋田優美, 湊通嘉, 岡田知雄, 麦島秀雄 :
未熟児の臍帯血における Very low density lipoprotein(VLDL)に関する検討,
第 44 回日本周産期新生児医学会, 横浜, 2008 年 7 月
19. 宗像俊, 細野茂春, 羽生政子, 日根幸太郎, 菅御也子, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太,
藤田英寿, 牧本優美, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄 : 人工肺サーファクタント投与後に
一過性換気不全となった胎児水腫の 1 例,
第 53 回日本未熟児新生児学会, 札幌, 2008 年 10 月

20. 日根幸太郎, 羽生政子, 菅御也子, 宗像俊, 田口洋祐, 岡橋彩, 米沢龍太, 小高美奈子, 吉川香代, 藤田英寿, 細野茂春, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄 : NICU 入院中に非くる病性一過性高アルカリホスファターゼ血症を来した低出生体重児の 2 例, 第 53 回日本未熟児新生児学会, 札幌, 2008 年 10 月
21. 吉川香代, 岡田知雄, 宗像俊, 岡橋彩, 米沢龍太, 藤田英寿, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄 : 在胎 28 週以降に出生した早産児を中心とした生後 1 ヶ月までの very large HDL に関する検討, 第 53 回日本未熟児新生児学会, 札幌, 2008 年 10 月
22. 米沢龍太, 宗像俊, 藤田英寿, 細野茂春, 湊通嘉, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄 : アルブミンの補充が原因と考えられた腎不全の極低出生体重児例, 第 53 回日本未熟児新生児学会, 札幌, 2008 年 10 月
23. 羽生政子, 菅御也子, 宗像俊, 田口洋祐, 岡橋彩, 米沢龍太, 小高美奈子, 吉川香代, 藤田英寿, 細野茂春, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄 : 複雑な家族背景のもとに産まれた Myotubular myopathy の兄弟例, 第 53 回日本未熟児新生児学会, 札幌, 2008 年 10 月
24. 井口洋美, 小森暁子, 阿部百合子, 菅御也子, 田口洋祐, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 麦島秀雄 : Nasal-CPAP で管理した Jeune 症候群の 1 例, 第 560 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2008 年 10 月
25. 村井健美, 田口洋祐, 岡橋彩, 宗像俊, 米澤龍太, 吉川香代, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 麦島秀雄 : 精神疾患合併母体から出生した児の管理と対応, 第 489 回日本大学医学会例会, 東京, 2009 年 3 月

26. 吉川香代, 岡田知雄, 宗像俊, 岡橋彩, 米澤龍太, 藤田英寿, 牧本優美, 細野茂春,
高橋滋, 麦島秀雄: 新生児の皮下脂肪蓄積メカニズムと LPL mass 貢献に関する検討,
第 112 回日本小児科学会, 奈良, 2009 年 4 月
27. Ryuta Yonezawa, Shori Takahashi, Hiroshi Saito, Mika Wada, Tatsuhiko Urakami,
Shigeharu Hosono, Hideo Mugishima: Hyper-albuminemia induced acute renal
failure in a very low birth weight infant.
The 7th Korea-Japan pediatric nephrology seminar, Suwon Korea, 2009. 4
28. 米沢龍太, 吉川香代, 牧本優美, 細野茂春, 大橋研介, 池田太郎, 越永従道: 胎便関連性
腸閉塞症に肝内胆汁うっ滞を認めた超低出生体重児の 1 例, 第 94 回東京新生児研究会,
東京, 2009 年 4 月
29. 佐藤御也子, 細野茂春, 神山矢弓, 宗像俊, 岡橋彩, 吉川香代, 米澤龍太, 嶋田優美,
岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: 血液型不適合による新生児溶血性貧血にエリスロポエチ
ン療法を施行した 2 例, 第 19 回日本産婦人科・新生児血液学会, 札幌, 2009 年 6 月
30. 神山八弓, 宗像俊, 田口洋祐, 岡橋綾, 吉川香代, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春,
岡田知雄, 麦島秀雄: 母体の薬物乱用が原因と考えられた斜顔面裂の 1 例,
第 566 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2009 年 6 月
31. 田口洋祐, 宗像俊, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄,
麦島秀雄: 凝固系に異常を認め、壊死性腸炎が疑われた新生児 乳児消化管アレルギー
の一の一例, 第 45 回日本周産期新生児医学会, 名古屋, 2009 年 7 月

32. 吉川香代, 細野茂春, 宗像俊, 佐藤御也子, 深町律子, 岡橋彩, 米沢龍太, 牧本優美, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: ミルクアレルギーに合併した新生児遷延性低血糖の1例, 第3回新生児内分泌研究会, 京都, 2009年9月
33. 吉川香代, 岡田知雄, 宗像俊, 岡橋彩, 阿部百合子, 牧本優美, 米澤龍太, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄: LPLを介した新生児体脂肪 catch up メカニズムに関する研究, 第30回日本肥満学会, 浜松, 2009年10月
34. 宗像俊, 岡田知雄, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄: 新生児期におけるMRIを用いた大脳容量測定に関する検討, 第54回日本未熟児新生児学会, 横浜, 2009年11月
35. 宗像俊, 岡田知雄, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄: 新生児期におけるMRIを用いた大脳容量と臍帯血中脂質成分との検討, 第54回日本未熟児新生児学会, 横浜, 2009年11月
36. 米沢龍太, 宗像俊, 岡橋彩, 吉川香代, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 麦島秀雄: RDSにおけるリポ蛋白代謝の検討, 第54回日本未熟児新生児学会, 横浜, 2009年11月
37. 清宮綾子, 米沢龍太, 佐藤御也子, 深町律子, 吉川香代, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: 脳室周囲白質軟化症と診断した成熟児無呼吸発作の一例, 第54回日本未熟児新生児学会, 横浜, 2009年11月
38. 牧本優美, 宗像俊, 深町律子, 佐藤御也子, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 細野茂春, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: 超低出生体重児に認めた小脳形成異常の臨床的検討, 第54回日本未熟児新生児学会, 横浜, 2009年11月

39. 鈴木琢真, 宗像俊, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄,
高橋滋, 麦島秀雄: 腹部膨隆を主訴に入院した尿生殖洞遺残の一例,
第 54 回日本未熟児新生児学会, 横浜, 2009 年 11 月
40. 深町律子, 宗像俊, 佐藤御也子, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春,
岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: Syntelencephaly の一例,
第 54 回日本未熟児新生児学会, 横浜, 2009 年 11 月
41. 大熊啓嗣, 佐藤御也子, 深町律子, 米沢龍太, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 麦島
秀雄: Transient abnormal myelopoiesis (TAM)を合併し少量シタラビン療法を施行し
た 21-trisomy の 1 例, 第 573 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2010 年 3 月
42. 宗像俊, 岡田知雄, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 臼倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春,
高橋滋, 麦島秀雄, 奥畑好孝: 新生児期における MRI を用いた大脳容量と臍帯血中脂
質成分との検討, 第 496 回日本大学医学会例会, 東京, 2010 年 3 月
43. 加藤雅崇, 宗像俊, 佐藤御也子, 岡橋彩, 米沢龍太, 吉川香代, 臼倉幸宏, 牧本優美,
細野茂春, 高橋滋, 岡田知雄, 麦島秀雄: 腸重積症が原因でムコール症を発症した超低
出生体重児の一例, 第 496 回日本大学医学会例会, 東京, 2010 年 3 月
44. 宗像俊, 岡田知雄, 岡橋彩, 米沢龍太, 吉川香代, 臼倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春,
高橋滋, 麦島秀雄: 新生児期における MRI を用いた大脳容量と臍帯血中脂質成分との
検討, 第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010 年 4 月

45. 吉川香代, 岡田知雄, 宗像俊, 岡橋彩, 米沢龍太, 白倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春,
高橋滋, 麦島秀雄: 新生児期皮下脂肪蓄積と catch up に関する LPL の意義,
第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010 年 4 月
46. Ryuta Yonezawa, Emiko Saito, Yuriko Abe, Yuki Kuromori, Michio Miyashita,
Fujihiko Iwata, Mitsuhiko Hara, Tomoo Okada, Hideo Mugishima, Yohei Kitamura,
Takashi Shimizu: Reduced docosahexaenoic acid content in plasma phospholipids
is associated with higher stearyl-CoA desaturase activity in obese children.
The 9th international society for the study of fatty acids and lipids, Maastricht
Netherlands, 2010. 5
47. Emiko Saito, Yuriko Abe, Minako Odaka, Ryuta Yonezawa, Yuki Kuromori, Michio
Miyashita, Fujio Iwata, Mitsuhiko Hara, Tomoo Okada, Hideo Mugishima, Yohei
Kitamura, Takashi Shimizu: Impaired leptin's role to suppress stearyl-CoA
desaturase activity in abdominal obesity.
The 9th congress of the international society for the study of fatty acids and lipids,
Maastricht Netherlands, 2010. 5.

48. Shigeharu Hoosono, Nobuhiko Nagano, Shun Munakata, Ritsuko Fukamachi, Aya Okahashi, Kayo Yoshikawa, Ryuta Yonezawa, Yukihiro Usukura, Masami Makimoto, Tomoo Okada, Shigeru Takahashi, Hideo Mugishima: Utility of Calorimetric End-tidal carbon dioxide detector for assessment of tracheal intubations in very low birth weight infants during neonatal resuscitation at birth. The 22nd European congress of perinatal medicine, Granada Spain, 2010. 5.
49. Shun Munakata, Tomoo Okada, Aya Okahashi, Kayo Yoshikawa, Ryuta Yonezawa, Yukihiro Usukura, Masami Makimoto, Shigehar Hosono, Shigeru Takahashi, Hideo Mugishima, Yoshitaka Okuhata: Relationship between Cord blood Triglyceride levels of Lipoproteins and Brain volume in Term and Preterm Neonates. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Vancouver Canada, 2010. 5.
50. 小川えりか, 米沢龍太, 吉川香代, 深町律子, 宗像俊, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: 摘脾・Rituximab 療法後の Evans 症候群母体から出生し、一過性に血小板減少を呈した 1 例, 第 20 回日本産婦人科・新生児血液学会, 浜松, 2010 年 6 月
51. 米沢龍太, 岡田知雄, 吉川香代, 小高美奈子, 佐藤御也子, 深町律子, 白倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 麦島秀雄, 高橋滋: Study of the neonatal excessively accumulated subcutaneous fat, 第 42 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 岐阜, 2010 年 7 月.

52. 佐藤御也子, 牧本優美, 宗像俊, 深町律子, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 臼倉幸宏,
細野茂春, 岡田知雄, 麦島秀雄, 高橋滋: 血便と腹部膨満を呈し牛乳特異的 IgE が陽性
となった極低出生体重児の一例, 第 46 回日本周産期新生児医学会, 神戸, 2010 年 7 月
53. 宗像俊, 岡田知雄, 岡橋彩, 吉川香代, 米沢龍太, 臼倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春,
麦島秀雄: Volumetric MRI を用いた Late preterm における中枢神経発達障害の検討,
第 46 回日本周産期新生児医学会, 神戸, 2010 年 7 月
54. 加藤雅崇, 宗像俊, 米沢龍太, 吉川香代, 臼倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋,
岡田知雄, 麦島秀雄, 井上幹也, 越永従道: 腸重積症を契機にムコール症を発症した超
低出生体重児の一例, 第 46 回日本周産期新生児医学会, 神戸, 2010 年 7 月
55. 宗像俊, 岡田知雄, 岡橋彩, 米沢龍太, 吉川香代, 臼倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春,
高橋滋, 麦島秀雄, 奥畑好孝: 成長・発達と脂質 新生児期における MRI を用いた大
脳容量と臍帯血中脂質成分との検討,
日本脂質栄養学会第 19 回大会, 名古屋, 2010 年 9 月
56. 牧本優美, 田口洋祐, 宗像俊, 佐藤御也子, 岡橋彩, 米沢龍太, 吉川香代, 荒川千賀子,
臼倉幸宏, 細野茂春, 小平隆太郎, 高橋滋, 岡田知雄, 麦島秀雄, 鹿渡登史子,
齋藤みちよ, 中川徳子, 青木美和子, 小林弘子, コスター知美:
NICU 退院時に在宅療養指導を必要とする児への療育支援と地域医療連携,
第 15 回板橋区医師会医学会, 東京, 2010 年 9 月.

57. 趙麻未, 長野伸彦, 田口洋祐, 宗像俊, 佐藤御也子, 岡橋彩, 米澤龍太, 吉川香代,
白倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋, 岡田知雄, 麦島秀雄 : 先天性サイトメガロ感
染症の 3 例, 第 55 回日本未熟児新生児学会, 神戸, 2010 年 11 月.
58. 吉川香代, 岡田知雄, 米澤龍太, 白倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄 :
小児の脂質代謝と生活習慣病 新生児期皮下脂肪蓄積とキャッチアップに関する
IGF-1、LPL の意義, 第 24 回日本小児脂質研究会, 東京, 2010 年 11 月
59. 田川雅子, 岡橋彩, 米澤龍太, 白倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 岡田知雄, 麦島秀雄 :
慢性期に多発性長管骨骨折を認めた超低出生体重児の 1 例,
第 579 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2010 年 12 月
60. 吉川香代, 岡田知雄, 米澤龍太, 白倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄 :
新生児体脂肪 catch-up におけるリポ蛋白リパーゼの意義,
第 25 回日本小児脂質研究会, 東京, 2010 年 12 月
61. Ryuta Yonezawa, Tomoo Okada, Minako Okada, Kayo Yoshikawa, Yukihiro
Usukura, Masami Makimoto, Shigeharu Hosono, Shigeru Takahashi,
Hideo Mugishima; Early postnatal change of lipoprotein subclass profile in late
preterm infant. Pediatric academic societies and Asian society for pediatric
research joint meeting, Denver Colorado, 2011, 5.

62. Minako Odaka, Tomoo Okada, Ryuta Yonezawa, Kayo Yoshikawa, Aya Okahashi, Yukihiro Usukura, Masami Makimoto, Shigeharu Hosono, Shigeru Takahashi, Hideo Mugishima, Hiroaki Hattori: Apolipoprotein A5 in neonates. Pediatric academic societies and Asian society for pediatric research 2011 joint meeting, Denver Colorado, 2011, 5.
63. 牧本優美, 岡田知雄, 宗像俊, 米沢龍太, 岡橋彩, 吉川香代, 白倉幸宏, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄: 超低出生体重児管理に対する脂肪乳化剤投与の臨床的検討, 第 47 回日本周産期新生児医学会, 札幌, 2011 年 7 月
64. 米沢龍太, 岡田知雄, 吉川香代, 岡橋彩, 白倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄: Late preterm infant における新生児期リポ蛋白代謝特性, 第 114 回日本小児科学会, 東京, 2011 年 8 月
65. 牧本優美, 岡田知雄, 宗像俊, 米沢龍太, 岡橋彩, 吉川香代, 白倉幸宏, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄: 超低出生体重児管理に対する脂肪乳化剤投与の臨床的検討, 第 114 回日本小児科学会, 東京, 2011 年 8 月
66. 阿部百合子, 岡田知雄, 小高美奈子, 米沢龍太, 齋藤恵美子, 黒森由紀, 宮下理夫, 吉野弥生, 岩田富士彦, 原光彦, 鮎沢衛, 麦島秀雄, 深山和子, 佐藤等: 肥満小児の腹囲と体組成変化の関連性について, 第 32 回日本肥満学会, 兵庫, 2011 年 9 月.

67. 長野伸彦, 岡田知雄, 吉川香代, 宗像俊, 米沢龍太, 臼倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春,
鮎沢衛, 麦島秀雄, 高橋滋, 山本樹生, 松浦正彦 : Late preterm infants (LPI) のリポ蛋
白粒子形成障害は長期予後に影響か,
第 33 回日本臨床栄養学会総会, 東京, 2011 年 10 月.
68. 小高美奈子, 岡田知雄, 吉野弥生, 阿部百合子, 井口洋美, 米沢龍太, 麦島秀雄, 中埜
拓, 福留博文 : 思春期肥満に対するカロリー調整食品ファインスリム(FS)摂取の効果,
第 33 回日本臨床栄養学会総会, 東京, 2011 年 10 月
69. 岡橋彩, 岡田知雄, 宗像俊, 吉川香代, 米沢龍太, 藤田英寿, 臼倉幸宏, 牧本優美,
細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄 : 乳児から幼児への皮脂厚の変化について,
第 56 回日本未熟児新生児学会, 東京, 2011 年 11 月.
70. 長野伸彦, 岡田知雄, 田口洋祐, 宗像俊, 深町律子, 佐藤御也子, 岡橋彩, 吉川香代,
米沢龍太, 臼倉幸宏, 牧本優美, 細野茂春, 湊通嘉, 高橋滋, 麦島秀雄 :
Late preterm infants (LPI) のリポ蛋白粒子形成障害は長期予後に影響か,
第 56 回日本未熟児新生児学会, 東京, 2011 年 11 月.
71. 米沢龍太, 岡田知雄, 吉川香代, 岡橋彩, 宗像俊, 阿部百合子, 牧本優美, 臼倉幸宏,
細野茂春, 麦島秀雄, 山本樹生 : Late preterm infant における新生児期リポ蛋白代謝
特性, 第 25 回日本小児脂質研究会学術集会, 京都, 2011 年 11 月.
72. 阿部百合子, 岡田知雄, 小高美奈子, 米沢龍太, 黒森由紀, 吉野弥生, 宮下理夫, 鮎沢
衛, 麦島秀雄, 亀山久美子 : 著明な骨塩量の低下と病的骨折を認めた肥満児の 1 例,
第 25 回日本小児脂質研究会学術集会, 京都, 2011 年 11 月.

73. 小高美奈子, 岡田知雄, 吉野弥生, 阿部百合子, 井口洋美, 米沢龍太, 麦島秀雄, 中埜拓, 福留博文: 思春期肥満に対するカロリー調整食品ファインスリム(FS)摂取の効果, 第 25 回日本小児脂質研究会学術集会, 京都, 2011 年 11 月.
74. 米沢龍太, 岡田知雄, 長野伸彦, 宗像俊, 岡橋彩, 吉川香代, 白倉幸宏, 細野茂春, 高橋滋, 麦島秀雄, 山本樹生: Late preterm 児の HDL の特性について, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月.
75. 阿部百合子, 岡田知雄, 小高美奈子, 米沢龍太, 宮下理夫, 岩田富士彦, 原光彦, 鮎沢衛, 麦島秀雄, 深山和子: 肥満小児の腹囲の改善と体組成変化、血清脂質の変化の関連性について, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月
76. Ryuta Yonezawa, Tomoo Okada, Nobuhiko Nagano, Kayo Yoshikawa, Yukihiro Usukura, Shigeharu Hosono, Shigeru Takahashi, Hideo Mugishima, Tatsuo Yamamoto: The characteristics of HDL in late preterm infants, The 10th congress of the international society for the study of fatty acids and lipids, Vancouver Canada, 2010. 5.
77. 宮下理夫, 米沢龍太, 金丸浩, 鮎沢衛, 住友直方, 麦島秀雄, 守谷俊, 木下浩作, 丹正勝久: 東京都こども救命センター運用開始前後における搬送症例の比較検討, 第 25 回日本小児救急医学会学術集会, 東京, 2011 年 6 月.

78. 守谷俊, 古川誠, 山口順子, 野田彰浩, 古川力丸, 木下浩作, 丹正勝久, 宮下理夫,
米沢龍太, 麦島秀雄: 小児救命医療(paediatric acute care)の現状 小児救命救急診療
の現況 日本大学医学部附属板橋病院救命救急センターの現状と課題,
第 39 回日本救命医学会総会・学術集会, 東京, 2011 年 10 月.
79. 武藤智和, 宮下理夫, 米沢龍太, 鮎沢衛, 住友直方, 麦島秀雄, 櫻井淳, 守谷俊,
木下浩作, 丹正勝久: 入院期間が 1 年を超えた東京都こども救命センター症例として
搬送された被虐待児症候群の 1 例,
第 26 回日本小児救急医学会学術集会, 東京, 2012 年 6 月.
80. 米沢龍太, 宮下理夫, 河村研吾, 金丸浩, 鮎沢衛, 住友直方, 岡田知雄, 麦島秀雄,
櫻井淳, 守谷俊, 木下浩作, 丹正勝久: 東京都こども救命センター運用開始後における
搬送症例の検討, 第 26 回日本小児救急医学会学術集会, 東京, 2012 年 6 月.
81. 河村研吾, 宮下理夫, 野村亜希子, 武藤智和, 米沢龍太, 松村昌治, 金丸浩, 細野茂春,
鮎沢衛, 住友直方, 麦島秀雄: 小児重症患者における IPI (Integrated Pulmonary
Index)モニタリングの検討, 第 26 回日本小児救急医学会学術集会, 東京, 2012 年 6 月.
82. 守谷俊, 山口順子, 野田彰浩, 古川誠, 櫻井淳, 木下浩作, 丹正勝久, 宮下理夫,
米沢龍太, 麦島秀雄: 小児救命救急と病院前救護の現況と課題「こども救命センター」
開設前後における病院前傷病者受け入れの現状と今後,
第 15 回日本臨床救急医学会, 熊本, 2012 年 6 月

② 特別発表

シンポジウム

1. 吉川香代、細野茂春、宗像俊、佐藤也子、深町律子、岡橋彩、米沢龍太、牧本優美、岡田知雄、高橋滋、麦島秀雄：ミルクアレルギーに合併した新生児遷延性低血糖の1例（シンポジウム2 新生児の血糖管理）。
第3回新生児内分泌研究会，京都，2009年9月
2. 宗像俊、岡田知雄，岡橋彩，吉川香代，米沢龍太，牧本優美，細野茂春，高橋滋，麦島秀雄：新生児期におけるMRIを用いた大脳容量と臍帯血中脂質成分との検討(「成長・発達と脂質」-胎児から学童まで-)。第23回日本小児脂質研究会。2009年12月
3. 細野茂春，米沢龍太，臼倉幸宏，牧本優美，岡田知雄，高橋滋，麦島秀雄：挿管時の医療安全 動脈血酸素飽和度モニターと呼気終末二酸化炭素検出器の応用。(シンポジウム：周産期と医療安全)
第28回日本周産期・新生児学会周産期シンポジウム，京都，2010年1月
4. 長野伸彦，浦上達彦，鈴木潤一，吉田彩子，岡橋彩，米沢龍太，吉川香代，臼倉幸宏，牧本優美，細野茂春，麦島秀雄，増永健，滝川逸郎，村林督夫：新生児の高インスリン血性低血糖について考える。第4回新生児内分泌研究会，京都，2010年9月

ワークショップ

5. 細野茂春, 知念詩乃, 米沢龍太, 木多村知美, 藤田英寿, 嶋田優美, 湊通嘉, 岡田知雄, 高橋滋, 原田研介: End-tidal CO₂ モニターによる出生時気管挿管の確認 ガイドライン 2005 の提言からー (ワークショップ: 周産期・新生児医療の新しい流れ) . 第 110 回日本小児科学会, 京都, 2007 年 4 月
6. 細野茂春, 米沢龍太, 木多村知美, 藤田英寿, 牧本優美, 湊通嘉, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: 超低出生体重児における赤血球 MAP 分割製剤導入による供血者の削減効果 血液製剤の有効利用ー(ワークショップ: 新生児への血液製剤使用の問題点). 第 52 回日本未熟児新生児学会, 高松, 2007 年 11 月

2 論文

① 原著論文

1. Ryuta Yonezawa, Tomoo Okada, Tomomi Kitamura, Hidetoshi Fujita, Ikuhiro Inami, Masami Makimoto, Shigeharu Hosono, Michiyoshi Minato, Shigeru Takahashi, Hideo Mugishima, Tatsuo Yamamoto, Naoki Masaoka: Very low-density lipoprotein in the cord blood of preterm neonates. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58: 704-707.

2. Kayo Yoshikawa, Tomoo Okada, Shun Munakata, Aya Okahashi, Ryuta Yonezawa, Masami Makimoto, Shigeharu Hosono, Shigeru Takahashi, Hideo Mugishima, Tatsuo Yamamoto: Association between serum lipoprotein lipase mass concentration and subcutaneous fat accumulation during neonatal period. European Journal of Clinical Nutrition 2010; 64: 447-453.
3. Tomoo Okada, Ryuta Yonezawa, Michio Miyashita, Hideo Mugishima: Triglyceride concentrations in very low-density lipoprotein fraction in cord blood during 32-35 week gestation. Early Human Development 2011; 87: 451.
4. Nobuhiko Nagano, Tomoo Okada, Ryuta Yonezawa, Kayo Yoshikawa, Hidetoshi Fujita, Yukihiro Usukura, Masami Makimoto, Shigeharu Hosono, Yukihiro Fujita, Shigeru Takahashi, Hideo Mugishima, Tatsuo Yamamoto: Early postnatal changes of lipoprotein subclass profile in late preterm infants. Clinica Chimica Acta 2012; 413: 109-112..

② 症例報告

1. 米沢龍太, 宇佐美等, 鮎澤衛, 原田研介, 照井慶太 : Flurbiprofen 使用中に十二指腸潰瘍を発症した川崎病の乳児例. 小児科診療 69: 1519-1522, 2006.

2. 米沢龍太, 高橋昌里, 斉藤宏, 宗像俊, 藤田英寿, 細野茂春, 湊通嘉, 岡田知雄,
麦島秀雄 : アルブミンの補充が原因と考えられる腎不全を呈した極低出生体重児の
1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2009; 29: 211-213.

③ 総説

1. 細野茂春, 長野伸彦, 深町律子, 田口洋祐, 佐藤御也子, 岡橋彩, 宗像俊, 米沢龍太,
吉川香代, 臼倉幸宏, 牧本優美, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄 : 挿管時の医療安全
-動脈血酸素飽和度モニターと終末呼気二酸化炭素検出器の役割-.
周産期シンポジウム 2010; 28: 31-34.
2. 米沢龍太, 岡田知雄 : 臨床検査の意義と限界 リポ蛋白, アポリポ蛋白.
小児内科 2012; 44: 126-130.

3 著書

なし

以上