

肥満学童におけるアポA-V濃度と
血清脂質、インスリンとの関連性に関する研究

日本大学医学部小児科学系症科学分野

吉野 弥生

2014年

指導教員 岡田 知雄

肥満学童におけるアポA-V濃度と
血清脂質、インスリンとの関連性に関する研究

日本大学医学部小児科学系症科学分野

吉野 弥生

2014年

指導教員 岡田 知雄

目次

ア) 概要	1
イ) 緒言	3
第1節 研究の背景	3
第1項 小児肥満の現状	3
第2項 アポ蛋白とリポ蛋白	4
第3項 小児肥満と脂質代謝	5
3-1 肥満と高TG血症	6
3-2 肥満と低HDLC血症	7
第4項 アポA-Vと脂質代謝	7
第5項 アポA-Vとインスリン抵抗性	8
第2節 研究の目的	9
ウ) 対象と方法	10
第1節 対象	10
第2節 測定項目と測定方法	10
2-1 身長、体重、肥満度	10
2-2 腹囲、腹囲身長比	10
2-3 脂質関連パラメーターの測定	11
2-3-1 アポA-V濃度の測定	11
2-3-2 LPL、LCAT濃度の測定	12
2-4 インスリン	12
第3節 インフォームドコンセント	12
第4節 統計処理	12
エ) 結果	13
第1節 対象の特徴	13
第2節 アポA-V濃度と各測定値との関係	14
オ) 考察	14
カ) まとめ	17

謝辞	18
表	19
図	22
図説	23
引用文献	24
研究業績	30

ア) 概要

【背景】高トリグリセリド(TG)血症と高比重リポ蛋白コレステロール(HDL)Cの低下と肥満との関連を示唆する報告があるが、その詳細な機序については不明な点も多い。

Apolipoprotein A-V(アポ A-V)は近年発見されたアポリポ蛋白であり、アポ A-V 遺伝子変異によるアポ A-V 欠乏症例では著明な高 TG 血症を呈し、また、アポ A-V 遺伝子多型は TG, HDLC 濃度と関連することが報告され、メタボリックシンドロームの危険因子のひとつと考えられている。しかし、血清アポ A-V 濃度と血清脂質との関連性についての報告は少ない。先に行った健常小児における研究では、血清アポ A-V 濃度は TG との負の相関を示し、HDL C と正の相関を示した。しかし、健常成人の報告では、アポ A-V は高 TG 血症を有する場合は TG と正相関を示し、高 TG 血症のない場合では逆相関を示した。さらに、糖尿病患者の食後においてアポ A-V 濃度は TG とは相関しないと報告されている。以上のように、人のアポ A-V 濃度と血清脂質との関連には様々な報告がある。一方、ラットの肝細胞を用いた研究では、インスリンが容量依存性にアポ A-V 遺伝子の発現を抑制すると報告されていることから、インスリンがアポ A-V 濃度と血清脂質との関連性を修飾している可能性がある。

【目的】血清脂質濃度に対するアポ A-V の関与が示唆されているにもかかわらず、アポ A-V、TG、HDL C と肥満の関係は、明確には解明されていない。そこで、肥満学童の血清アポ A-V 濃度とインスリン、TG、HDL C との関連性について検討した。

【方法】対象は小児生活習慣病外来に通院中の学童 17 名(男児:女児=15 名:2 名、11.8 ± 2.4(平均±標準偏差 歳)である。男女とも肥満度 20%以上を肥満と定義し、総コレステロール(TC)、HDL C、TG、血清アポ A-V 濃度、インスリン、リポ蛋白リパーゼ(LPLm)、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)濃度を測定した。

【結果】7人(41.2%)に高TG血症(> 120 mg/dl)、2人(11.8%)に低HDLC血症(<40 mg/dl)、8人(47.1%)に高インスリン血症(> 15 μ U/ml)を認めた。高インスリン血症を有する肥満学童は、高インスリン血症のない肥満学童に比べ、肥満度(p=0.0045)およびTG(p=0.0024)が高値を示し、HDLC(p=0.0117)とアポA-V濃度(p=0.0316)が低値を示した。単回帰分析法では、アポA-V濃度はTG(r=-0.613, p=0.0152)やインスリン(r=-0.566, p=0.0279)とは逆相関を示し、HDLC(r=0.4170, p=0.0002)、LPLm(r=0.702, p=0.0159)と正の相関を示した。重回帰分析では、アポA-V濃度、LCAT、LPLmがHDLCの独立した説明因子であるのに対して、TGの独立した説明因子はインスリンのみであった。

【考察】肥満児においては、高インスリン血症がアポA-Vの減少を惹起し、それに伴ってLPL活性を低下させ、TGを上昇させたのではないかと考えた。このような機序は、Nowakらの行った研究と同様であるが、臨床的研究の中にはアポA-Vは高トリグリセライド血症とは関連がないという報告もある。また、今回の研究ではTGによるアポA-Vへの影響は、インスリンのそれより小さいと考えられた。先に行われた研究と同様に、今回の研究でもアポA-VとHDLCには強い関連が示唆されたが、機序は明らかではなかった。

肥満に合併するHDLC低下に関与するもうひとつの要因として、lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) 活性の低下がある。成人では、LCATがBMI、腹囲と逆相関することが報告されている。肥満におけるアポA-Vは、LCATと同様にHDLCの減少に関与していることが示唆されたが、肥満小児に合併する低HDLC血症へのLCATの関与は明らかにされなかった。

【結論】肥満学童において、インスリンは血清アポA-V濃度を調節する因子のひとつであることが示唆された。また、高インスリン血症によるアポA-V濃度の低下が、肥満に合併する脂質異常と関連すると考えられた。

イ) 緒言

第1節 研究の背景

第1項 小児肥満の現状

肥満とは、体脂肪が過剰に蓄積した状態である。肥満の判定には、大きく分けて肥満度法と Body Mass Index (BMI) 法があるが、わが国で用いられている小児の肥満度判定法は肥満度法である【1】。Cole らは 18 歳の BMI を基準として小児期についても各年齢における相対値に相当する BMI を当てはめて肥満を定義している【2】。しかし、思春期小児においては、同性、同年齢であっても個々に成長が異なるため、標準体格であっても身長差によって BMI が異なり、また、年齢によっても大きく異なる【3, 4】。従って、任意の年齢で任意の身長・体重の小児の BMI パーセンタイルを求めることは困難であり、BMI は子どもの肥満を判定するための適切な指標とは言えない。

一方、肥満度は標準体重に対して実測体重がどのくらいの割合で増減しているかを示すものであり、以下の式で求める。

$$\text{肥満度} = (\text{実測体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100$$

肥満度は、性別や年齢別だけでなく、さらに身長別に標準体重を設定するため、身長や年齢による影響を少なくすることができる【1,4】。

学校保健統計では、平成 18 年度以降、肥満度 20 以上を肥満傾向児として、その出現頻度調査を継続して行っている。平成 24 年度の全国調査の結果では、11 歳男

児で9.98%、11歳女児で8.18%、14歳男児で8.43%、14歳女児で7.36%であり、女児に比べて男児に多く、思春期にやや減少する。しかし、17歳では男児で10.91%、女児で8.18%と再び上昇する。

学童肥満は高率に成人肥満に移行する。さらには、メタボリックシンドローム(MetS)発症にも関与し、将来、糖尿病、心血管疾患、脳血管疾患の危険性が高まるため、学童期からの医学的介入が必要となる場合も多い。

第2項 アポ蛋白とリポ蛋白代謝

リポ蛋白は、トリグリセライド(TG)やコレステロールのような血中で水に不溶な脂質を、脂質の吸収部位である小腸とその合成部位である肝臓から末梢組織へ運搬するための複合体粒子である。中心部(コア)はコレステロールエステル(CE)とトリグリセライド(TG)からなり、表層部にはアポ蛋白とリン脂質、遊離コレステロールを有するミセル様構造の粒子である【5】。リポ蛋白には由来や機能の異なるクラスが存在し、一般的に chylomicron(CM)、very low density lipoprotein(VLDL)、low density lipoprotein(LDL)、high density lipoprotein(HDL)の4つに分類され、その主な機能は脂質の運搬である。

アポ蛋白は、それぞれのリポ蛋白粒子の表層部に結合している蛋白である。アポ蛋白は疎水性層である内核を親水性層が包む構造をしており、両親媒性の構造により脂質の微粒子であるリポ蛋白を安定化させ、リポ蛋白代謝に関与する酵素の補酵素としても働く。さらに、アポ蛋白は細胞に存在するレセプターや結合蛋白の認識部位としての作用や血管細胞生物学的作用など、リポ蛋白質代謝以外の作用も持っている【6、

7】。アポ蛋白は、蛋白質の構造や機能によってA～E群に大別され、また、各クラスにはサブクラスが存在し、現在までに数十種類が同定されている。

アポA-VはPennacchioらによって2001年にTG代謝に関与するアポ蛋白のひとつとして発見された【8】。アポA-Vは肝臓で産生され、循環血液中に分泌される。血液中では主にHDL粒子と結合して存在し、一部はVLDL粒子とも結合している【9】

第3項 小児肥満と脂質代謝

肥満に脂質異常が合併することは良く知られており、小児肥満の場合も例外ではない。わが国の一般小児の血清脂質値判定基準は、全国調査の結果に基づいて2002年に報告された。総コレステロール(TC)、LDLC、HDLC、TG、いずれも95パーセンタイル値がカットオフ値として採用され、TCおよびLDLCについては、75～95パーセンタイル値の間が境界域として設定されている【11】。その後、この判定基準が2003年に発表された小児肥満診断基準【12】、小児メタボリックシンドローム診断基準【12】(表1)へと応用されてきた。

MetSは内臓脂肪蓄積に加え、脂質異常、耐糖能異常、高血圧の3つの危険因子のうち2つ以上が集積した状態である。それぞれの危険因子の程度が軽くても、複数が集積すると糖尿病・動脈硬化性疾患の発症率が高まることから医学的介入が必要となる。現在までに報告されている様々な地域のデータから、わが国の6-15歳におけるMetSの頻度は小児全体の0.5-3%といわれ、肥満児の中の5-10%程度と推定される【13】。脂質異常は、肥満にしばしば合併し、MetS診断基準の項目にもなっている。National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES

2001-2006)において、高 TG 血症と低 HDLC 血症は、高血圧や高血糖に比べ、出現率の高い危険因子であることが報告されている【14】。日本の多施設で行われた肥満小児の調査で、脂質異常症の合併頻度は、高 TG 血症は 14.0%、低 HDLC 血症は 14.0%、高 TG 血症は 23.5%であった【15】。

3-1 肥満と高 TG 血症

高 TG 血症は肥満に伴う脂質異常のひとつであり、わが国の小児においては、2002 年に報告された血清脂質値判定基準【11】に基づき、TG が 140mg/dl より高値の場合を高 TG 血症としている。

肥満では、リポ蛋白代謝が活性化されて脂質合成が盛んになる。特に内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性が生じると LPL 活性の低下が進行し、TG を多く含んだリポ蛋白粒子 (TG-rich リポ蛋白) の異化が停滞して高 TG 血症を呈する【16】。さらに、内臓脂肪から多量の遊離脂肪酸 (FFA) が放出され【17】、食事から吸収された脂質とともに門脈中に流入し、肝臓に取り込まれる。FFA が肝臓に取り込まれると、それに acyl-CoA synthetase (ACS) が作用し、FFA は acyl-CoA に代謝され、glycerol-3-phosphate と結合して TG となる【18, 19】。さらに、肝臓内の TG は microsomal triglyceride transfer protein (MTP) により粗面小胞体に輸送され、VLDL が過剰産生されて肝臓から分泌される【18, 19】。一方、食事から摂取された炭水化物も門脈を介して肝臓に取り込まれる。過剰に取り込まれた糖質からは、stearoyl-CoA desaturase (SCD) などの de novo lipogenesis 系の代謝を経て脂肪酸が合成され、VLDL 産生亢進に寄与する【20, 21】。

3-2 肥満と低 HDLC 血症

肥満に合併する HDLC 低下の重要な要因のひとつがコレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 活性の亢進である。CETP により VLDL 中の TG と HDL 中のコレステロールの脂質交換が行われ、この結果 HDL が TG-rich となる。TG-rich HDL に対して hepatic triglyceride lipase (HTGL) による異化が促進し、HDLC が低下する【22】。肥満症においても、CETP および HTGL の亢進が報告されている【23, 24】。

また、肥満に合併する HDLC 低下に関与するもうひとつの要因が lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) 活性の低下である【25】。LCAT は原始 HDL および小粒子 HDL へのコレステロールの取り込みを促進し、HDL を成熟させコレステロールの逆転送系活性化させる因子である。成人では、LCAT が BMI、腹囲と逆相関することが報告されている【25】。しかし、小児を対象とした報告は少なく、肥満小児に合併する低 HDLC 血症への LCAT の関与は明らかにされていない。英国の報告では、体格と LCAT 活性には関連性が認められず、低 HDLC 血症に対する HDLC 産生低下の影響は不明である【26】。

第4項 アポ A-V と脂質代謝

アポA-Vの作用は、主に動物実験で検討されてきた。アポA-V欠損マウスでは、血清TG濃度は著明に上昇し、ヒトのアポA-V遺伝子を導入したマウスでは著明に低下

する【8, 27】。このメカニズムとして、アポ A-V による VLDL 産生や分泌の抑制、LPL 活性の亢進、肝臓での TG-rich リポ蛋白の取り込み増加が考えられている【28】。ヒトにおいても、きわめて稀なアポ A-V 遺伝子変異によるアポ A-V 欠損症では、重篤な高 TG 血症が出現することが報告されている【29】。ヒトにおけるアポ A-V 遺伝子多型と血清脂質の関連については、日本の小児を含め、多くの検討がなされており【30-33】、世界中の様々な地域、民族での調査から、遺伝子多型が高 TG 血症や低 HDLC 血症と関連し、さらには MetS や心血管疾患の危険因子であることが報告されている【32, 33】。思春期の肥満小児を対象とした調査でも、MetS の発症とアポ A-V 遺伝子多型との関連が示唆された【34】。しかし、血清アポ A-V 濃度と血清脂質との関連性についての検討は、わずかしこ報告されていない。われわれが先に行った健全な思春期の小児における研究では【35】、血清アポ A-V 濃度は TG との負の相関を示し、HDLC と正の相関を示した。しかし、健全成人の報告では、アポ A-V は高 TG 血症を有する人々では TG と正相関を示すが、高 TG 血症のない成人では負の相関を示し、さらに、アポ A-V 濃度と HDLC との関連性については、TG 濃度には関係なく正の相関を示した【36】。以上のように、ヒトのアポ A-V 濃度と血清脂質との関連性は、報告により様々である。したがって、対象の病態がアポ A-V 濃度と血清脂質との関連性を修飾する可能性が考えられる。

第5項 アポA-Vとインスリン抵抗性

Nowak らは、ラットの肝細胞と数種類のヒトの肝細胞を用いてインスリンがアポ A-V 遺伝子の発現を抑制し、ラットの肝細胞においてはこの抑制が容量依存的に生じるこ

とを発見し、マウスを用いた *in vivo* の研究でも、インスリンによるアポ A-V 遺伝子発現抑制を確認した。また、健康な男性にインスリンを投与し、血清中のアポ A-V 濃度を測定した。その結果、インスリン投与前に比べて、投与後のアポ A-V 濃度が減少したと報告している【37】。以上の研究結果から、インスリンがアポ A-V 濃度の調節因子であることが示された。

しかし、臨床研究において、アポ A-V 濃度とインスリンの関連性を検討した報告は少ない。健常成人男性では、高 TG 血症がない場合はインスリンとアポ A-V 濃度は逆相関するが、高 TG 血症がある場合ではインスリンとアポ A-V 濃度の相関は認められなかった。

第2節 研究の目的

高TG血症とHDLCの低下は肥満としばしば関連しているが、その詳細な機序については不明な点も多い。健常小児を対象とした先行研究では、アポ A-V が、TG および HDLC の代謝調節因子として働いている可能性を報告した。今回、肥満に伴う脂質異常症のメカニズムをさらに詳細に検討するため、肥満小児を対象としてアポ A-V 濃度と TG、HDLC との関連性を検討し、さらに、インスリンが及ぼす影響について研究した。

同時に、TG 代謝の調節に関わる LPL、HDLC 代謝に関わる LCAT の血清中の濃度を測定し、これらの影響について検討した。

ウ)対象と方法

第1節 対象

小児生活習慣病外来に通院中の糖尿病のない中等度以上の肥満小児 17 名(男児:女児=15名:2名)を対象とした。平均年齢は 11.8 ± 2.4(平均±標準偏差) 歳である。

第2節 測定項目と方法

2-1 身長、体重、肥満度

立位で身長と体重を測定した。文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課の監修による学齢期の標準体重の計算式を用いて標準体重を求め、肥満度は、 $\text{肥満度} = (\text{実測体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100$ で計算し、男女とも肥満度20%以上を肥満と定義した【1】。

2-2 腹囲、腹囲身長比

臍の高さでの測定値を腹囲とし、腹囲身長比を計算した。内臓脂肪蓄積の指標として腹囲身長比(WHtR) ≥ 0.5 を内臓肥満と定義した【11】。

2-3 脂質関連パラメーターの測定

検査前日の夕食後から禁食とし、午前中(空腹時)に肘正中皮静脈から血液を採取した。TC、HDLC、TG は酵素法、血清アポ蛋白 A-V 濃度【40】、血清 LPLm と LCATは sandwich ELISA 法 (Daiichi Pure Chemicals, Tokyo)を用いて測定した【39, 40】。

2-3-1 アポ A-V の測定

2005年にO'brienらが、アポA-VのN末端とC末端に対するポリクロナール抗体を使ったELISA法を開発し【41】、ヒトの血清アポA-V濃度を測定しはじめ、アポA-V濃度は24-406ng/mlで、きわめて微量であることが判明した。その後、日本でもsandwich ELISA法が開発され、健常な日本成人のアポA-V濃度は、 179.2 ± 74.8 ng/mlと報告された【38】。アポA-Vはきわめて微量で血清脂質代謝の調節に関与する独特な蛋白と考えられる。

本研究では、モノクロナール抗体を用いた sandwich ELISA 法にて測定した。まず、マイクロタイター・プレートにヒトアポ A-V を認識するモノクロナール抗体(B10E)を固定化した固定化抗体に、血液検体等の検体を反応をさせた後、プレートを洗浄する。洗浄後、固定化抗体とアポ A-V との結合により形成される抗原抗体複合体に、ビオチンにより標識されたモノクロナール抗体(B8E)を反応させ、再度洗浄する。反応させた第2抗体に発色溶液を加え標識シグナルを顕在化させ、顕在化した発色シグナルの

吸光度を測定して検体中のアポ A-V を定量した【42】。

2-3-2 LPL,LCAT の測定

本研究では、postheparin 血清を用いて抗原抗体反応において酵素の発色を利用して物質を定量する EIA 法により、LPL 蛋白量(LPLm)を測定した【39】。LPLm 濃度は TG-rich リポ蛋白の分解活性指標としての有用性が示されている【17, 40】。

LCAT 濃度は LCAT 活性と強く正相関し、活性の指標として有用である。本研究では sandwich ELISA 法を用いて LCAT を測定した。

2-4 インスリン

空腹時血液を用いてインスリン濃度を測定した。本研究では日本の小児肥満症診断基準に基づいて、空腹時血清インスリン値が $15 \mu \text{U/ml}$ より高値を高インスリン血症とした【11】。

第 3 節 インフォームドコンセント

本研究は、対象児とその両親に記述によるインフォームドコンセントを実施し了承と署名を得、日本大学板橋病院の代表者によって構成されている倫理委員会の承認(承認日 平成 17 年 12 月 16 日)を得て行われた。

第 4 節 統計処理

全てのデータを平均±標準偏差で表記した。グループ間の差異は unpaired *t* test で評価した。各パラメータ間の相関係数は単回帰および重回帰分析を用いて解析した。P<0.05 を統計学的有意差とした。全ての統計解析は STATVIEW (version 4.5; Abacus Concepts, Berkeley, CA)を用いて行った。

エ) 結果

第1節 対象の特徴

小児肥満症診断基準【11】に基づき、TG 120 mg/dl より高値を高 TG 血症、HDLC 40 mg/dl 未満を低 HDLC 血症、インスリン 15 μ U/ml より高値を高インスリン血症とした。7 人(41.2%)に高 TG 血症、2 人(11.8%)に低 HDLC 血症、8人(47.1%)に高インスリン血症を認めた。高インスリン血症を有する肥満小児では、高インスリン血症のない肥満小児と比べて空腹時血糖に有意差は認められなかったが、HOMA-R は有意に高値を示した。アポ A-V 濃度は 198.1 \pm 90.9 (107.2-497.6) ng/ml、LPLm は 50.2 \pm 15.2 (30-76) ng/ml 、LCAT は 284.2 \pm 214.9 (50.1-591.0) μ g/ml だった

対象の臨床的特徴と各測定結果を示す(表 2)。高インスリン血症を持つ肥満児は高インスリン血症を持たない肥満児に比べて、体重(p<0.05)、WHtR(p<0.05)、TG(p<0.05)が高値であり、HDLC(p<0.05)、アポ A-V 濃度(p<0.05)は低値であった。

高インスリン血症を持つ肥満児では高インスリン血症を持たない肥満児に比べて LPLm と LCAT は低値を示したが、有意差はなかった。

第2節 アポ A-V と各測定値との関係

単回帰分析では、アポ A-V 濃度は TG ($r = -0.613, p = 0.0152$) やインスリン($r = -0.566, p = 0.0279$)とは負の相関を示し、HDLc ($r = 0.811, p = 0.0002$)、LPLm ($r = 0.702, p = 0.0159$)と正の相関を示した(図 1)。アポ A-V 濃度と LCAT ($r = 0.095, p = 0.7817$)には関連はなかった。

重回帰分析では、HDLc の変動を説明している独立した説明変数はアポ A-V 濃度、LCAT、LPLm が 93.1%であるのに対して、インスリンは 46.2%の TG の変動を説明している唯一の独立した説明変数であると考えられた(表 3)。

オ) 考察

本研究における腹囲は臍周囲径である。そのため、同じ腹囲身長比であっても対象によって皮下脂肪型や内臓脂肪型が混在し、必ずしも腹囲身長比＝内臓脂肪とは限らない。内臓脂肪蓄積評価は、わが国の小児においては、腹部 CT で得られた内臓脂肪面積が最も望ましい方法であるが、簡易評価法としては腹囲や腹囲身長比が有用である。

腹囲は、BMI や肥満度などの体格指数よりも肥満に伴う健康障害が良好に反映さ

れるため、内臓脂肪蓄積の簡易評価法の中でも汎用されている方法であり、わが国の小児期メタボリックシンドローム診断基準では、腹囲が 80cm 以上(小学生では75cm 以上)を内臓脂肪蓄積としている【11】。腹囲、肥満度、体脂肪率よりも、CT を用いて測定した内臓脂肪面積が心血管病危険因子との関連性が強いことは明らかであるが【43】、現在、小児においては、放射線暴露の問題もあり、スクリーニング検査として腹部 CT 検査は勧めることが困難な場合も多い。そのため、今回は、心血管病危険因子のスクリーニングとして、腹囲よりも優れていると考えられている腹囲身長比を用いた。

腹囲身長比は、腹囲それ自体よりも、内臓肥満を決定する指標であり、肥満の有無にかかわらず小児においても心血管病の危険因子と関連する。Browning らは、腹囲身長比の基準値 0.5 は、性別、人種を問わず、心血管疾患予防のスクリーニングに適切に使用できることを示しており、同時に、小児に対しても同じ基準値が使用できることを示している【44】。我が国では幼児期から学童期の腹囲身長比と肥満度は強い正相関が認められ、腹囲身長比 0.5 は肥満度+30%(中等度肥満のカットオフ値)に相当している【45】。このように、小児では腹囲身長比 0.5 以上は肥満に伴う健康障害や MetS の病態である内臓脂肪蓄積との関連性が強いと考えられ、本研究では内臓脂肪蓄積の指標として、男女ともに腹囲身長比のカットオフ値を 0.5 以上で内臓肥満と定義した。

アポA-Vは Pennacchio らによって 2001 年に TG 代謝に関与するアポ蛋白の一つとして発見された 39kDa の蛋白質で、血液中では主に HDL 粒子と結合して存在し、一部は VLDL 粒子とも結合している【8】。アポ A-V は肝臓で産生され、循環血液中に分泌され、VLDL 産生や分泌の抑制、LPL 活性の亢進により TG を調節していると考えられている【28】。健常成人での報告ではアポ A-V 濃度に性差が認められるが【36】、

健常小学生を対象とした先行研究では、アポ A-V 濃度に性差は認められなかった【35】。本研究では、対象に女児は2名しか含まれていなかったため、性差を明らかにすることはできなかった。肥満小児においても、性別による影響について、今後症例を増やして検討する必要があると考えた。

今回の研究において、高インスリン血症を有する肥満小児では、HOMA-R が有意に高く、インスリン抵抗性が原因となっていると考えられた。高インスリン血症を有する肥満小児では、高インスリン血症のない肥満小児と比べてアポ A-V 濃度が低値であること、インスリン濃度がアポ A-V 濃度と逆相関関係を有することが示された。Nowak らは、インスリンが phosphatidylinositol 3-kinase pathway を介するアポ A-V プロモーター活性を抑制し、アポ A-V の発現が低下することにより、血中濃度も低下するというメカニズムを報告しており【37】、本研究においても、インスリン濃度とアポ A-V 濃度が逆相関するという結果がえられた。このことから、肥満児においては、高インスリン血症がアポ A-V の減少を惹起し、それに伴って LPL 活性を低下させ、TG を増加させたのではないかと考えた。一方、臨床的研究の中にはアポ A-V は高 TG 血症とは関連がないという報告もある。急性冠動脈症候群患者においては、アポ A-V と TG は正の相関を示した【42】。一方、健常成人と糖尿病および非糖尿病の末期腎不全患者を比較した研究では、糖尿病の有無に関わらず、末期腎不全患者ではアポ A-V は低下し、TG とは相関を認めなかった【46】。アポ A-V や TG の変動にはインスリン感受性が関与している可能性もある。インスリン抵抗性の状態では、VLDL の肝での過剰な産生は、TG の異化作用よりもむしろ高 TG 血症の主な原因となる【47】。我々の研究では TG によるアポ A-V への影響は、インスリンのそれより小さかった。

先に行われた研究と同様に、我々の研究でもアポ A-V と HDLC には強い関連が示唆されたが、機序は明らかではない【35,36,38,46】。血漿では、アポ A-V は主に HDL と関連し、より狭い範囲で VLDL と関連する【27】。

アポ A-V vector-treated アポ C-III トランスジェニックマウスを用いた研究で、アポ A-V 産生に反応して、血漿 LCAT 活性が亢進し、その結果 HDL 分子の大きさと数が増加したと報告されている【48】。また、肥満成人において、LCAT は体脂肪蓄積と負の相関を示すことが知られている【25】。これらの研究結果から、肥満に伴う高インスリン血症でアポ A-V 濃度が低下し、LCAT 活性が抑制され、その結果 HDL の減少に関与するというひとつのメカニズムが推測された。しかし、今回の結果からは、アポ A-V 濃度と LCAT 濃度との間に有意な相関は認められず、この推論を指示する結果を得ることはできなかった。本研究の限界として、十分な症例数が得られなかったことがある。相関関係の解析を高 TG 血症の有無、あるいは、高インスリン血症の有無で群別して検討することができなかった。アポ A-V とインスリン、TG、HDLC の関係の基本的な機序を解明するためには、症例数を増やして、詳細に検討する必要がある。さらに、医学的介入によって、肥満、高インスリン血症、脂質異常症が改善すると、アポ A-V 濃度が上昇するかを、今後、検討する必要がある。

カ) まとめ

インスリンは肥満における血清アポ A-V の調節に深く関与すると考えられ、アポ A-V は、高 TG 血症や低 HDLC 血症のような肥満関連の脂質代謝異常の原因の一

つであると考えられた。

謝辞

本研究にあたり、研究全般において終始ご指導頂きました日本大学医学部小児科学系小児科学分野 岡田知雄教授に心から深謝致します。また、研究全般を支えて頂きました日本大学医学部小児科学系分野小児科学 高橋昌里主任教授、麦島秀雄前主任教授に心から感謝致します。

表1 小児期メタボリックシンドロームの診断基準 (6～15歳)

①があり、②～④のうち2項目を有する場合にメタボリック症候群と診断する

① 腹囲		80cm以上 ただし、腹囲 / 身長が0.5以上であればこれに該当し、 小学生では腹囲75cm以上でこれに該当とする。
② 血清脂質	中性脂肪 & / or HDL-C	120mg/dl以上 40mg/dl未満
③ 血圧	収縮期血圧 & / or 拡張期血圧	125mmHg以上 70mmHg以上
④ 空腹時血糖		100mg/dl以上

(厚生労働省研究班2010.3)

表2 対象の特徴

	インスリン > 15 μ U/ml n = 8	インスリン \leq 15 μ U/ml n = 9	p値
年齢(歳)	13.4 \pm 1.9	10.5 \pm 2.1	0.014
<u>肥満度(%)</u>	70.1 \pm 20.3	44.4 \pm 6.1	<u>0.0045</u>
<u>腹囲身長比</u>	0.64 \pm 0.07	0.57 \pm 0.04	<u>0.0353</u>
<u>総コレステロール(mg/dl)</u>	191.3 \pm 34.7	160.6 \pm 28.9	0.0841
<u>HDLコレステロール(mg/dl)</u>	45.1 \pm 5.8	61.1 \pm 13.3	<u>0.0117</u>
<u>トリグリセリド(mg/ml)</u>	133.0 \pm 37.0	67.0 \pm 31.1	<u>0.0024</u>
<u>アポA-V(ng/dl)</u>	147.0 \pm 26.2	249.6 \pm 109.5	<u>0.0316</u>
LPLm(ng/dl)	45.2 \pm 9.1	56.2 \pm 19.8	0.2511
LCAT(μ g/ml)	236.3 \pm 199.3	341.6 \pm 241.3	0.4476
HOMA-R	4.9 \pm 1.3	1.7 \pm 0.8	<u><0.0001</u>
<u>空腹時血糖(mg/dl)</u>	87.9 \pm 6.4	92.6 \pm 5.5	0.1433

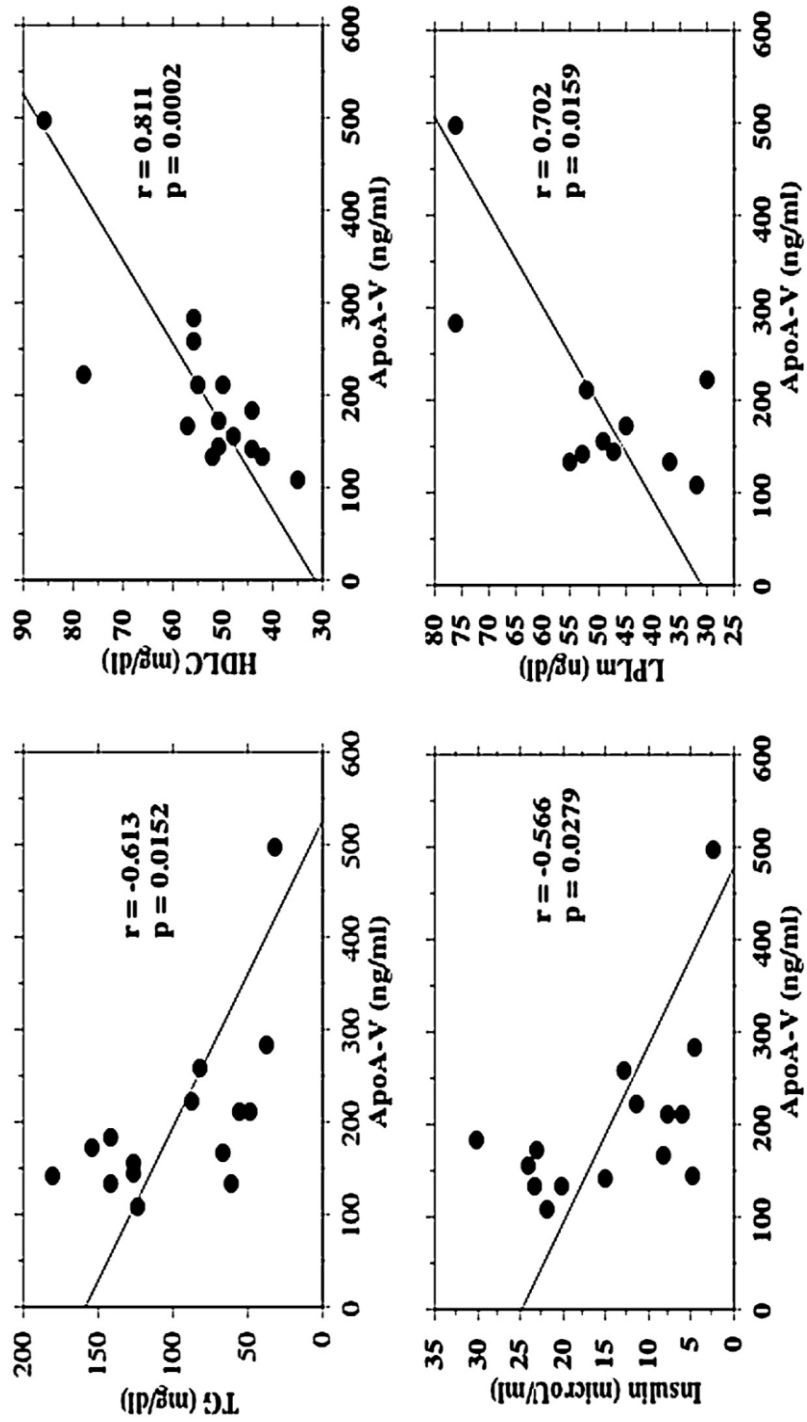
表記: 平均 \pm SD

t検定

表3 アポA-V濃度と脂質代謝の関係 2

従属変数	独立変数	回帰係数	標準偏差	p
HDLc	アポA-V	0.169	0.019	<0.0001
	LPLm	-0.533	0.139	0.0064
	LCAT	0.02	0.007	0.0261
				$r^2=0.931$
TG	インスリン	3.65	1.092	0.0053
				$r^2=46.2$

図1 アポA-V濃度と脂質代謝の関係 1



図説

図1 肥満児におけるアポ A-V と脂質代謝の関係

TG, triglyceride ; HDLC, high-density lipoprotein cholesterol ;
LPLm, lipoprotein lipase mass ; ApoA-V, apolipoprotein A-V

アポ A-V は TG やインスリンとは負の相関を示し、HDLC や LPLm と正の相関を示した。

引用文献

1. 大関武彦. 子どもの肥満がなぜ問題なのか;子どもの肥満の評価. よくわかる子どもの肥満第1版, 永井書店:17-19
2. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al: Establishing a standard definition for child overweight and obesity; international survey. *British Medical Journal*, 2000; 320, 1240-1243.
3. 杉浦令子. BMI, 小児科学レクチャー, 2012; vol. 2. no. 5: 967-971.
4. 杉浦令子, 村田光範. Adiposity Reboundが意味するものは何か—Adiposity Reboundと身長・体重成長曲線との比較—. *肥満研究*, 2012; 18, 197-204
5. 5. 松島照彦. 脂質の種類と生体内存在様式, *日本臨床*, 2013; 71: 43-47.
6. Wasan KM, Brocks DR, Lee SD et al. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2008; 7: 84-99.
7. Sakai N: Functions of plasma apoproteins. *Nippon Rinsho*, 2007; 7: 65 :18-25.
8. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*, 2001; 294:169—173.
9. van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, Boers W, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J Biol Chem* 2001; 276:44512—445220.
10. Okada T, Murata m, Yamauchi K, Harada K. New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: the nationwide study. *Pediatr Int*, 2002; 44: 596-601

11. Asayama K, Ozeki T, Sugihara S, Ito K, Okada T, Tamai H, et al. Criteria for medical intervention in obese children: a new definition of 'obesity disease' in Japanese children. *Pediatr Int* 2003;45: 642—646.
12. 大関 武彦. 肥満症(第2版) 基礎・臨床研究の進歩 肥満症の予防・治療学の進歩 特殊な病態における肥満症の診断と治療 小児肥満症 我が国における小児肥満症および小児メタボリックシンドローム診断基準. *日本臨床*, 2010; 68: 679-683
13. 有坂治. 我が国のメタボリックシンドロームの現状. *小児科診療*, 2010; 73-2: 185-191.
14. Jhonson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ruan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009; 371-377
15. Okada T, Ohzeki T, Nagasawa Y, Sigihara S, Arisaka O; Stydy Group of Prdiatric Obesity and It related Metabolism. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipid in Japanese obese children. *Acta Pediatr*. 2010; 99: 1213-1217
16. 安田知行, 平田健一. インスリン抵抗性と動脈硬化: 脂質異常症の関与. *循環器内科*, 2012; 71: 394-400.
17. Kobayashi J, Tashiro J, Murano S. Lipoprotein lipase mass and activity in post-heparin plasma from subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol*, 1998; 48 (4): 515-520.
18. 野崎秀一. マルチプルリスクファクター症候群における高脂血症. *Modern Physician*, 2000; 20; 1198-1202.

19. Kurimura H, Yamashita S, Matsuzaka Y. Enhanced expression of acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hyperlipidemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology*, 1998; 27: 557-562.
20. Okada T, Furuhashi N, Kuromori T, Miyashita M, Iwara F, Harada K. Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 747-750
21. Saito E, Okada T, Abe Y, Kuromori Y, Miyashita M, Iwara F, Hara M, Ayusawa M, Mugishima H, Kitamura Y. Docosahexaenoic acid content in plasma phospholipids and desaturase indices in obese children. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 345-350
22. Arai T, Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Kotani K, Fujioka S, Nozaki S, Keno Y, Yamane M, Shinohara E, et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects. A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity. *Arterioscler Thromb*. 1994 ;14:1129-1136.
23. Hayashibe H, Asayama K, Nakane T, Uchida N, Kawada Y, Nakazawa S. Increased plasma cholesteryl ester transfer activity in obese children. *Atherosclerosis*. 1997 ; 129: 53-58.
24. Okada T, Iwata F, Harada K. Relationship of post-heparin hepatic and lipoprotein lipases to high density lipoprotein modulation in obese children. *Atherosclerosis*. 2004;172:195-196.
25. Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Csongradi E, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism*. 2007;56:1542-1549.
26. McEneny J, Blair S, Woodside JV, Murray L, Boreham C, Young IS. High-density lipoprotein subfractions display proatherogenic properties in overweight and obese children. *Pediatr Res*. 2013 ; 74: 2792-83

27. van der Vliet HN, Schaap FG, Levels JH, Ottenhoff R, Looije N, Wesseling JG, et al. Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295: 1156—1159.
28. Garelnabi M, Lor K, Jin J, Chai F, Santanam N. The paradox of ApoA5 modulation of triglycerides: evidence from clinical and basic research. *Clin Biochem.* 2013 ; 46: 12-19.
29. Calandra S, Priore Oliva C, Tarugi P, Bertolini S. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2006 ;17:122-127.
30. Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, Lai CQ, Demissie S, Fox CS, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: the Framingham Study. *J Lipid Res.* 2006 ;47:990-996.
31. Endo K, Yanagi H, Araki J, Hirano C, Yamakawa-Kobayashi K, Tomura S. Association found between the promoter region polymorphism in the apolipoprotein A-V gene and the serum triglyceride level in Japanese schoolchildren. *Hum Genet* 2002;111:570—572.
32. Grallert H, Sedlmeier EM, Huth C, Kolz M, Heid IM, Meisinger C, et al. APOA5 variants and metabolic syndrome in Caucasians. *J Lipid Res* 2007;48:2614—2621.
33. Kisfali P, Mohás M, Maasz A, Hadarits F, Markó L, Horvatovich K, et al. Apolipoprotein A5 IVS3+476A allelic variant associates with increased triglyceride levels and confers risk for development of metabolic syndrome in Hungarians. *Circ J* 2008;72:40—43.
34. Zaki M, Amr K. Apolipoprotein A5 T-1131C variant and risk for metabolic syndrome in obese adolescents. *Gene.* 2014; 534: 44-47.

35. Abe Y, Okada T, Kuromori Y, Hara M, Saito E, Iwata F, et al. Apolipoprotein A-V is a potent modulator of HDL and VLDL components in preadolescent children. *J Atheroscler Thromb*, 2009;16:121—126.
36. Hyun YJ, Jang Y, Chae JS, Kim JY, Paik JK, Kim SY, et al. Association of apolipoprotein A5 concentration with serum insulin and triglyceride levels and coronary artery disease in Korean men. *Atherosclerosis*, 2009;205:568—573.
37. Nowak M, Helleboid-Chapman A, Jakel H, Martin G, Duran-Sandoval D, Staels B, et al. Insulin-mediated downregulation of apolipoprotein A5 gene expression through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role of upstream stimulatory factor. *Mol Cell Biol*, 2005;25:1537—1548.
38. Ishihara M, Kujiraoka T, Iwasaki T, Nagano M, Takano M, Ishii J, et al. A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human plasma apolipoprotein A-V concentration. *J Lipid Res* 2005;46:2015—2022.
39. Kobayashi J, Nohara A, Kawashiri MA, Inazu A, Koizumi J, Nakajima K, et al. Serum lipoprotein lipase mass: clinical significance of its measurement. *Clin Chim Acta* , 2007;378:7—12.
40. Kobayashi J, Hashimoto H, Fukamachi I, Tashiro J, Shirai K, Saito Y, et al. Lipoprotein lipase mass and activity in severe hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 1993;216:113-123.
41. O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, Ulmer M, Boodhoo A, Knierman MD, Schultze AE, Konrad RJ. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clin Chem*. 2005;51:351-359.

42. Huang XS, Zhao SP, Zhang Q, Bai L, Hu M. Association of plasma apolipoprotein AV with lipid profiles in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 204:e99-102
43. Asayama K1, Hayashibe H, Endo A, Okada T, Hara M, Masuda H, Sugihara S. Threshold values of visceral fat and waist girth in Japanese obese children. *Pediatr Int.* 2005;47:498-504.
44. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M.. A systematic review of waist-to-height ratio as screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes:0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition Research Reviews*, 2010; 23: 247-269.
45. 原光彦. 小児メタボリックシンドロームと腹囲身長比. *肥満研究*, 2011; 17: 1: 27-34.
46. Hirano T, Hayashia T, Adachia M, Taira T, Hattori H. Marked decrease of apolipoprotein A-V in both diabetic and Metabolism 2007;56:462-3
47. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-1236.
48. Qu S, Perdomo G, Su D, D'Souza FM, Shachter NS, Dong HH. Effects of apoA-V on HDL and VLDL metabolism in APOC3 transgenic mice. *J Lipid Res* 2007; 48: 1476-1487

研究業績

吉野 弥生

I. 発表	①一般発表	37
	②特別発表	なし
II. 論文	①原著論文	8 (単 2 / 共 6)
	②症例報告	7 (共 5)
	③総説	なし
III. 著書		5

以上

I. 発表

①一般発表

1. 吉野 弥生,青柳光洋,永田俊人,七野浩之,高村まゆみ,陳 基明,鈴木 孝,麦島秀雄,原田研介: 頬部腫瘍を呈した巨核芽球性白血病の乳児例, 日本小児科学会 東京都地方会 第 430 回, 東京, 1994 年 4 月
2. 吉野 弥生,原 光彦,岡田知雄,原田研介,大国真彦,森 智代:保健所における幼児肥満予防教室に関するアンケート調査について, 日本小児保健学会 第 41 回 1994 年 9 月,
3. 吉野 弥生, 原 光彦,岡田知雄,原田研介,大国真彦,森 智代:幼児肥満の要因に関する研究(II)ー保育園児を対象とした食べ方の洋式に関する検討ー, 日本小児保健学会 第 42 回 1995 年 10 月
4. 吉野 弥生, 島田俊明,日吉一夫,星野 一夫,内海康文,原沢孝夫:リポ化ステロイド療法を試みた JRA の一例, 日大小児科関連病院研究会 第 8 回 1995 年 11 月、東京
5. 吉野 弥生, 原 光彦,岡田知雄,原田研介:座位で両手背間の生体インピーダンス値を用いた小児の体脂肪率の推定について, 日本小児保健学会 第 43 回 1996 年 9 月
6. 吉野 弥生, 原 光彦,岡田知雄,原田研介:日韓学童の体格と身体組成の検討 身体組成に及ぼす生活習慣の影響, 肥満学会 第 18 回 1997 年 10 月, 東京
7. 吉野 弥生, 原 光彦,岡田知雄,原田研介:アンケート調査による保育園児の生活

- 習慣の検討, 日本小児保健学会 第 44 回 1997 年 11 月
8. 吉野 弥生, 三沢正弘, 大塚正弘, 関 一郎: 抗 HLA 抗体が関与したと思われた新生児血小板減少症の一例, 日本小児科関連病院勉強会 第 11 回 1998 年 10 月
 9. 吉野 弥生, 田口順教, 湊通嘉, 麦島秀雄, 高橋滋, 原田研介: 新生児けいれんで発症し偽性副甲状腺機能低下症 type II が疑われた 1 例, 日本新生児学会 第 45 回 2000 年 6 月
 10. 吉野 弥生, 清水達也, 金丸浩, 野口幸男, 橋本光司, 渕上達夫, 稲毛康司, 高橋滋, 尾崎和雄, 池田恭二, 林国樹: 抗マイコプラズマ IgM 抗体迅速検査の有用性について, 練馬医学会 第 9 回 2003 年 6 月
 11. 吉野 弥生, 渕上達夫, 稲毛康司, 岡田知雄, 原田研介: 高コレステロール血症を主訴に来院し, 経過中に先天性副腎過形成と診断された一症例, 小児脂質研究会 第 17 回 2003 年 11 月 28~29 日, 大阪
 12. 吉野 弥生, 金丸浩, 似鳥嘉一, 橋本光司, 渕上達夫, 稲毛康司, 村上正人, 川原律子: 線維筋痛症に多彩な症状を呈した 1 女児例, 小児リウマチ学会 第 14 回 2004 年 10 月
 13. 吉野 弥生, 原 光彦, 岡田知雄, 原田研介: 肥満児に対するライフコーダによる身体活動の評価について, 日本小児保健学会 第 41 回 2004 年 10 月, 盛岡
 14. 吉野 弥生, 宮下理夫, 金丸浩, 鮎沢衛, 能登信孝, 住友直方, 渕上達夫, 岡田知雄, 原田研介: 小児における高 LDL コレステロール血症などの酸化ストレスと ADMA の関係について, 小児脂質研究会 第 18 回 2004 年 11 月 12~13 日, 新潟

15. 吉野 弥生, 宮下理夫、金丸浩、鮎沢衛、能登信孝、住友直方、瀧上達夫、岡田知雄、原田研介:小児における ADMA の測定について, 小児科学会 第 109 回 2006 年 4 月 21~23 日, 金沢
16. 吉野 弥生, 稲毛康司、石川央朗、阿部 修、田原 梯、橋本光司、瀧上達夫、林 国樹、生井 明浩:下咽頭梨状窩瘻に急性化膿性甲状腺炎を合併した2例, 小児感染症学会 第 39 回 2007 年 11 月, 横浜
17. 吉野 弥生, 稲毛康司, 長谷川真紀, 林利佳, 石川央朗, 橋本光司, 瀧上達夫, 逸見明博:摘出扁桃に IL-6 を認めた PFAPA の 1 例, 小児リウマチ学会 第 18 回 2008 年 10 月, 札幌
18. 吉野 弥生, 稲毛康司, 長谷川真紀, 林利佳, 石川央朗, 橋本光司, 瀧上達夫, 逸見明博:摘出扁桃に IL-6 を認めた PFAPA の 1 例, 小児科学会 第 112 回 2009 年 4 月 17 日~19 日, 奈良
19. 吉野 弥生, 瀧上達夫、稲毛康司、川原律子:広汎性発達障害の肥満症の1男児例, 小児心身医学会 第 27 回 2009 年 5 月, 東京
20. 吉野 弥生, 岡田知雄:小児の肥満症治療における臨床カルパスについて, 肥満治療研究会 第2回 2009 年 7 月, 東京
21. 吉野 弥生, 稲毛康司, 長谷川真紀, 林利佳, 石川央朗, 橋本光司, 瀧上達夫, 逸見明博:PFAPA の扁桃組織免疫染色所見について, 小児リウマチ学会 第 19 回 2009 年 10 月, 京都
22. 吉野 弥生, 岡田知雄、黒森由紀、瀧上達夫、高橋桃子:広汎性発達障害の肥満児の3例, 小児脂質研究会 2009 年 12 月, 福岡
23. 吉野 弥生, 斎藤恵美子, 井口洋美, 黒森由紀, 岩田富士彦, 原光彦, 岡田知

- 雄, 麦島秀雄, 北村洋平, 清水隆司: 肥満小児への鱈肝油投与による Stearoyl-CoA desaturase 活性の抑制効果について, 第 113 回日本小児科学会, 岩手, 2010 年 4 月
24. 吉野 弥生, 瀧上達夫, 橋本光司, 稲毛康司, 高橋桃子, 川原律子, 岡田知雄: 広汎性発達障害の肥満児の4例について, 小児保健学会 2010 年 9 月 16 日~18 日, 新潟
25. 風間美奈子, 岡田知雄, 吉野 弥生, 阿部百合子, 井口洋美, 米澤龍太, 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) 摂取効果の検討, 第 28 回日本肥満症治療学会, 東京, 2010 年 9 月
26. 吉野 弥生, 瀧上達夫, 岡田知雄, 藤田之彦, 稲毛康司, 高橋桃子, 川原律子, 麦島秀雄: 発達障害を有する肥満小児の治療はどうあるべきか?, 第 29 回日本小児心身医学会学術集会 2011 年 9 月 16 日~18 日, 大阪
27. 吉野 弥生, 岡田知雄, 阿部百合子, 瀧上達夫, 橋本光司, 稲毛康司, 高橋桃子, 黒森由紀, 原光彦, 麦島秀雄: 発達障害を有する肥満小児の治療はどうあるべきか? - 広汎性発達障害の肥満児の2例を提示し、考察する -, 第 32 回肥満学会 2011 年 9 月 23 日~24 日, 淡路島
28. 風間美奈子, 岡田知雄, 吉野 弥生, 阿部百合子, 井口洋美, 米澤龍太, 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) 摂取効果の検討, 第 25 回日本小児脂質研究会, 京都, 2011 年 11 月
29. 吉野 弥生, 岡田知雄, 齊藤恵美子, 阿部百合子, 奈良由紀, 宮下理夫, 岩田富士彦, 原光彦, 麦島秀雄, 服部浩明: 成長期における血漿 PCSK9 と Metabolic Markers との相関について, 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月

20日～22日, 福岡

30. 吉野 弥生, 岡田知雄、黒森由紀、小高美奈子、斎藤恵美子、岩田富士彦、高橋桃子、瀧上達夫、麦島秀雄、原光彦: 発達障害を有する肥満児の30例について, 第30回肥満治療学会 2012年6月29日～30日, 東京
31. 風間美奈子, 岡田知雄, 吉野弥生, 阿部百合子, 井口洋美, 米澤龍太, 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)摂取効果の検討, 第30回日本肥満症治療学会, 東京, 2012年6月
32. 阿部百合子, 井口洋美, 宮下理夫, 吉野弥生, 斎藤恵美子, 黒森由紀, 岩田富士彦, 原光彦, 岡田知雄, 麦島秀雄, 泉裕之, 北村洋平, 清水隆司: 肥満小児に対するタラ肝油投与の効果とその機序について Stearoyl-CoA desaturase 活性の抑制について, 第29回日本肥満症治療学会, 京都, 2012年6月
33. 吉野 弥生, 瀧上達夫、藤田之彦、川原律子、高橋桃子、岡田知雄、麦島秀雄: 発達障害を有する肥満児の25例について, 第30回日本小児心身医学会学術集会 2012年9月 日～ 日
34. 阿部百合子, 岡田知雄, 吉野弥生, 大熊洋美, 斎藤恵美子, 黒森由紀, 岩田富士彦, 風間美奈子, 米澤龍太, 原光彦, 麦島秀雄: 肥満小児における血液中CSK9濃度と体格代謝指標との関連性, 第33回日本肥満学会, 京都, 2012年10月
35. 風間美奈子, 岡田知雄, 吉野弥生, 阿部百合子, 井口洋美, 米澤龍太, 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)摂取効果の検討, 第33回日本肥満学会, 京都, 2012年10月
36. 吉野 弥生, 岡田 知雄, 阿部 百合子, 風間 美奈子, 黒森 由紀, 瀧上 達夫,

高橋 桃子, 高橋 昌里: 広汎性発達障害をもつ肥満児 4 例の検討, 第 34 回肥満学会 2013 年 9 月, 東京

37. 風間 美奈子, 岡田 知雄, 吉野 弥生, 阿部 百合子, 米沢 龍太, 斉藤 恵美子, 黒森 由紀, 岩田 富士彦, 原 光彦, 麦島 秀雄, 高橋 昌里: 学童における血清 PCSK9 と脂質代謝因子との関連, 第 34 回肥満学会 2013 年 9 月, 東京

②特別発表 なし

II. 論文

①原著論文

1. 原 光彦, 吉野 弥生, 岩田 富士彦, 岡田 知雄, 原田 研介: 生体インピーダンス法を用いた小児の身体組成推定における機種間の互換性について: 肥満研究 3(2) 134-138(1997.12)
2. 原 光彦, 吉野 弥生, 岩田 富士彦, 岡田 知雄, 原田 研介, 梁 茂雄: 座位で両手背間の生体インピーダンス値を用いた小児の身体組成の評価について, 小児科診療 60 巻 6 号 Page1020-1023(1997.06)
3. 原 光彦, 斎藤 恵美子, 吉野 弥生, 岩田 富士彦, 岡田 知雄, 原田 研介: 学童における動脈硬化危険因子の簡便な推定指標としてのウェスト身長比の有用性: 肥満研究 7(3) 253-260(2001.12)
4. 吉野 弥生, 清水達也, 金丸浩, 野口幸男, 橋本光司, 淵上達夫, 稲毛康司, 高橋滋, 尾崎和雄, 池田恭二, 林国樹: 抗マイコプラズマ IgM 抗体迅速診断検査

の有用性と注意点について:小児科臨床 58(6) 1071-1074,日本医事出版,東京,
(2005.06)

5. Okada T, Kuromori Y, Miyashita M, Yoshino Y, Iwata F, Hara M, Harada K. :Assessment of individual changes in body fatness in boys during early pubertal period.: *Pediatr Int.*;47(5):495-497. 2005 Oct.
6. Noto N, Okada T, Yoshino Y, Harada K. : B-flow sonographic demonstration for assessing carotid atherosclerosis in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. : *J Clin Ultrasound.*;34(2):43-9. 2006 Feb.
7. 石川 央朗, 田原 悌, 吉野 弥生, 似鳥 嘉一, 金丸 浩, 橋本 光司, 瀧上 達夫, 稲毛 康司, 高橋 滋, 原田 研介, 林 国樹:【感染症】 当院で経験したヒトメタニューモウイルスの臨床的検討:小児科臨床 59(5) 897-901 日本医事出版,東京, (2006.05)
8. Yoshino Y, Okada T, Abe Y, Odaka M, Kuromori Y, Yonezawa R, Iwata F, Mugishima H. : Apolipoprotein A-V level may contribute to the development of obesity-associated dyslipidemia.: *Obes Res Clin Pract.* 7(5):e321-430; 2013 Sep-Oct

②症例報告

1. 中川 万樹生, 吉野 弥生, 田口 順教, 嶋田 優美, 湊 通嘉, 麦島 秀雄, 高橋 滋, 原田 研介, 中山 智祥:低出生体重児を発端者とする家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症の1家系, 周産期医学 32 巻 2 号 Page257-260 日本医事

- 出版, 東京, (2002.02)
2. 宗像 俊, 瀧上 達夫, 中村 隆広, 吉野 弥生, 金丸 浩, 橋本 光司, 稲毛 康司, 高橋 滋, 原田 研介, 佐貫 栄一: 特徴的な頭部 MRI 所見を呈した小児大脳型副腎白質ジストロフィーの 1 例, 日大医学雑誌(0029-0424)63 卷 11~12 Page519-522(2004.11)
 3. 三井 一葉, 吉野 弥生, 小高 美奈子, 橋本 光司, 瀧上 達夫, 稲毛 康司, 高木 英行: 特発性急性膝炎と考えられた一男児例, 日大医学雑誌(0029-0424)65 卷 3 号 Page214-217(2006.06)
 4. 吉野 弥生, 金丸浩, 似鳥嘉一, 橋本光司, 瀧上達夫, 稲毛康司, 村上正人, 川原律子: 線維筋痛症に多様な症状を呈した 1 女児例, 小児科診療 69; 1527-1531, (2006.10)
 5. Yoshino Y, Inamo Y, Fuchigami T, Hashimoto K, Ishikawa T, Abe O, Tahara D, Hayashi K: A pediatric patient with acute suppurative thyroiditis caused by *Eikenella corrodens*, J Infect Chemother. 2010 Oct;16(5):353-5.
 6. 日根 幸太郎, 瀧上 達夫, 吉野 弥生, 稲毛 康司, 川原 律子, 小森 暁子, 神山 八弓, 藤田 之彦, 麦島 秀雄: 過剰水分摂取により無熱性痙攣を来した水中毒の 1 幼児例, 子どもの心とからだ(0918-5526)19 卷 1 号 Page59-64(2010.06)
 7. Fuchigami T, Inamo Y, Hashimoto K, Yoshino Y, Abe O, Ishikawa T, Fujita Y, Mugishima H: Henoch-schönlein purpura complicated by reversible posterior leukoencephalopathy syndrome., Pediatr Emerg Care. 2010 Aug;26(8):583-5.

③総説 なし

Ⅲ. 著書

1. 高橋 滋, 和田 美夏, 宮下 理夫, 吉野 弥生:【新生児の皮膚とその疾患】皮膚の機能, 周産期医学(0386-9881)30 巻 5 号 Page567-571 日本医事出版, 東京, (2000.05)
2. 吉野 弥生, 稲毛康司: 研修医のためのクリニカルクイズ, 小児内科 34: 1713-1714, 東京医学社, 東京, (2002.12)
3. 岡田 知雄, 宮下 理夫, 吉野 弥生:【発症の予知と疾患の早期発見 スクリーニングの意義と評価を中心に】ハイリスクスクリーニング 小児の栄養状態スクリーニング 小児における心血管疾患と骨粗鬆症の栄養学的候補について, 小児科(0037-4121)45 巻 11 号 Page1946-1951(2004.10)
4. 岡田 知雄, 阿部 百合子, 井口 洋美, 吉野 弥生:肥満症(第 2 版) 基礎・臨床研究の進歩 肥満症の予防・治療学の進歩 特殊な病態における肥満症の診断と治療 小児肥満症 我が国における小児肥満の疫学 欧米との比較を含めて, 日本臨床(0047-1852)68 巻増刊 2 肥満症 Page674-678(2010.02)
5. 吉野 弥生:小児に多い慢性疼痛, 痛みの診療 ベストプラクティス;136-137,メデイカルビュー社, 東京, (2014,01)