

日本人小児における脂肪酸不飽和化酵素活性と  
腹部内臓脂肪蓄積の関連についての検討

日本大学大学院医学研究科博士課程  
内科系小児科学専攻

齊藤 恵美子

修了年 2016 年

指導教員 瀧上 達夫

日本人小児における脂肪酸不飽和化酵素活性と  
腹部内臓脂肪蓄積の関連についての検討

日本大学大学院医学研究科博士課程  
内科系小児科学専攻

齊藤 恵美子

修了年 2016年

指導教員 瀧上 達夫

## 目次

概要	-----	1
諸言	-----	2
対象と方法	-----	3
結果	-----	5
考察	-----	7
まとめ	-----	9
謝辞	-----	10
表	-----	11
図	-----	14
引用文献	-----	23
研究業績	-----	28

## <概要>

腹部肥満は血漿や組織の長鎖脂肪酸構成を変化させ、それにより心血管・代謝関連の疾患の進展に関連した生理学的な重要な機能に多くの影響を与える。それぞれの長鎖脂肪酸の構成比は不飽和化酵素：stearoyl-CoA desaturase (SCD), delta-6 desaturase (D6D), delta-5 desaturase (D5D) によって調節されている。そこで、本研究では、不飽和化酵素活性と腹部肥満の関連について検討を行った。

対象は181人の小児（男児98人、女児83人）で、そのうち42人が腹部肥満の者（腹囲身長比が0.5以上）である。血漿中のリン脂質の脂肪酸構成分析には、ガスクロマトグラフィーを用い、SCD活性はオレイン酸(18:1) / ステアリン酸(18:0)で評価した。

腹部肥満のない小児においては、腹囲身長比がD6D活性と正の相関を示した( $r=0.252$ ,  $p=0.0027$ )。SCD活性とは負の相関を示した( $r=-0.289$ ,  $p=0.0006$ )。D5D活性との関係性はみられなかった( $r=-0.159$ ,  $p=0.0607$ )。

腹部肥満がある小児においては、腹囲身長比はSCD活性と正の相関を示した( $r=0.332$ ,  $p=0.0315$ )。しかし、D6D活性やD5D活性との関連性はみられなかった。

腹部肥満の小児において、内臓脂肪蓄積の簡便評価法として腹囲身長比と不飽和化酵素活性に関連性があり、特に、SCD活性は、腹囲身長比に対しU字型の変化を取ることが明らかとなった。

<諸言>

小児の肥満は、近年世界的な問題となっている。さらに、単なる肥満だけでなく、小児期からメタボリックシンドロームの発症が増加しており、重大な健康問題となっている[1-3]。メタボリックシンドロームは、腹部肥満（内臓脂肪蓄積）、脂質異常、高血圧、高血糖で定義されるが、これらの因子は将来的に心血管疾患や2型糖尿病を高率に引き起こすことが示されている[4]。

Nazare らの研究で、内臓脂肪蓄積は心血管・メタボリック疾患のリスクと関連があることが確認されており[5,6]、小児においても同様の結果が報告されている[7]。腹部肥満は、血漿や組織の長鎖脂肪酸の構成を変化させ、心血管・メタボリック疾患の進展に関連する多くの生理的な機能に重要な影響を与えることがわかっている[8]。

脂肪酸構成は、摂取する食事の影響だけでなく、不飽和化酵素によっても影響を受ける。ヒトにおいては、Stearoyl-CoA desaturase (SCD), delta-6 desaturase (D6D), delta-5 desaturase (D5D) の3種類の不飽和化酵素が知られている。SCDは一価不飽和脂肪酸(monounsaturated fatty acid: MUFA)の生合成における律速酵素であり、D5DとD6Dは多価不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid: PUFA)代謝における鍵となる酵素である[9]。それゆえ、これらの不飽和化酵素が脂肪酸構成に対して重要な役割をしているが、ヒトの研究においてはこの酵素活性を直接測定することは困難なため、不飽和化酵素活性は、生成物 / 基質の比で評価されている[10]。

成人においてはSCDとD6D活性の亢進、およびD5D活性の減少が、心血管・メタボリック疾患のリスクと非常に関連していることが指摘されている[10-13]。しかしながら、小児における不飽和化酵素の検討は限られているのが現状である。Decsiら、Steffenらは、小児においても心血管リスクとD6D、D5Dが関連し、メタボリックシンドロームではリノール酸代謝障害が存在する

可能性を示した[14,15]。一方、思春期肥満女性では SCD 活性が亢進することが報告されている[16]。しかし、腹部肥満との関連について検討されたものは少なく、Okada らは肥満小児を対象とした先行研究で、SCD の代謝産物であるパルミトレイン酸と腹部肥満が関連することを報告した[17]。

そこで、本研究では、不飽和化酵素活性、特に SCD 活性と腹部肥満との関連を、小児において検討した。さらに、動物実験ではレプチンが中枢神経に働いて摂食量を抑制するだけでなく、末梢では SCD 活性を抑制することで代謝調節を行い、抗肥満効果を示すことが知られており[18]、今回、SCD 活性と血清レプチン値の関連についても検討を行った。

#### <対象と方法>

対象は、小児生活習慣病健診を受検、または生活習慣病外来を受診し、同意の得られた 181 人の小児（男児 98 人、女児 83 人）で、年齢は  $11.0 \pm 1.7$  歳（平均±標準偏差）である。全ての児において、脂質異常症や肥満以外の疾患は無い。身長、体重は立位で計測し、標準体重は、性別年齢別身長別標準体重計算式[19] で算出し、肥満度は以下の式で算出した。

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

肥満度が 20%以上の者を肥満と定義した[20]。腹囲は立位で臍周囲長を計測した。腹囲身長比を算出し、0.5 以上を腹部肥満ありとした[21,22]。採血は、夜間絶食後の朝に採取した。血清レプチン値はヒトレプチン放射免疫測定キット（LINCO Research, Inc. Missouri, USA）を用いて測定した。不飽和化酵素活性は次の式で求めた[23,24]。

$$\text{SCD 活性} : \text{オレイン酸(18:1n-9)} / \text{ステアリン酸(18:0)}$$

$$\text{D6D 活性} : \text{ジホモガンマリノレン酸(20:3n-6)} / \text{リノール酸(18:2n-6)}$$

D5D 活性： アラキドン酸(20:4n-6) / ジホモガンマリノレン酸(20:3n-6)

インフォームドコンセントは対象者本人と保護者に対して行われ、承諾を得た。また本研究は、「小児のメタボリックシンドローム発症・進展における各脂肪酸の生理的役割とタラ肝油摂取による予防・治療効果に関する研究」にて、「日本大学医学部附属板橋病院」臨床研究審査委員会において、平成 17 年 12 月 16 日付で承認を得ている。

### 【脂肪酸の測定】 [25]

血漿リン脂質の脂肪酸構成はガスクロマトグラフィによって分析を行った。  
—測定方法—

#### 1. 検体からトリグリセライドやリン脂質等を含む総脂質を抽出

テフロンチューブに検体を取り、メタノール 10ml を加えた。超音波ホモジナイザーで 3 分間粉碎後、クロロホルム 10ml を加えてさらに 3 分間粉碎した。これにより、トリグリセライドやリン脂質などの脂質は、メタノールとクロロホルム 1 : 1 の溶媒に溶け込む。桐山漏斗を用いて残渣を取り除き、超純水を 3ml 加え、メタノールと水が混ざった上層と、脂質が溶解しているクロロホルムの下層に分離した。上層を廃棄し、下層をナスフラスコに移し、突沸を防ぐためのエタノールを加えてからエバポレーターで溶媒を除去した。これらの操作により、リン脂質を含む総脂質を抽出した。この総脂質のほとんどはトリグリセライドである。

#### 2. 総脂質からリン脂質のみを抽出

薄層クロマトグラフィーを用い脂質を分離した。ガラス板にシリカゲルをコーティングした薄層プレートに、脂質を着点して展開槽の中で展開した。その後、リン脂質をシリカゲルとともに剥離し、固相抽出を用いてリン脂質の実を

抽出した。

3. リン脂質から、三フッ化ホウ素メタノール法を用い脂肪酸メチルエステルを作成

ガスクロマトグラフィー分析に供するために、三フッ化ホウ酸を加え加熱し、リン脂質を脂肪酸メチルエステルとした。

4. ガスクロマトグラフィーでそれぞれの脂肪酸の割合を求める

脂肪酸メチルエステルをガスクロマトグラフィー法で分析した。各脂肪酸比率(%)は、サンプルのピーク面積 / 総ピーク面積  $\times 100$  で求めた。

5. 全脂肪中の各々の脂肪酸の割合を求める

ガスクロマトグラフィーの結果から、全脂肪酸中の各々の脂肪酸の割合を算出した。

#### 【統計学的解析】

全てのデータは、平均±標準偏差 で表されている。群間比較は unpaired Student-t 検定で行った。血清レプチン値は非対称性分布をしているため、自然対数に変換して検討した。群間の相関は単回帰分析を行った。さらに、腹囲身長比と SCD 活性の関連性を二次回帰分析で行った。p 値が 0.05 未満の場合を統計学的有意差があるとした。統計学的解析には統計ソフトである JMP (version9.0 SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

#### <結果>

1. 対象の特徴 (表 1、2、3)

対象の小児 181 人 (男児 98 人、女児 83 人) のうち、42 人 (男児 26 人、女児 16 人) が腹部肥満であった。また、肥満児 (肥満度 20 以上) は 45 人 (男



児 27 人、女児 18 人) であった。日本小児の血清脂質異常判定基準により、脂質異常症を伴う児は、高コレステロール血症 (220mg/dl 以上) は肥満児で 10 人 (男児 4 人、女児 6 人)、非肥満児で 4 人 (男児 2 人、女児 2 人)、低 HDL コレステロール血症 (40mg/dl 未満) は肥満児で 2 人 (男児 2 人)、非肥満児で 1 人 (男児 1 人)、高トリグリセライド血症 (140mg/dl 以上) は肥満児で 8 人 (男児 6 人、女児 2 人)、非肥満児で 2 人 (男児 2 人) であった。(表 2)

女児は、腹部肥満のない群でもある群でも、男児より血清レプチン値が高かった。(表 1)

女児は男児よりも D6D 活性が低かった。(表 1)

他の項目については男女差は無かった。(表 1)

男女それぞれでの検討でも、腹部肥満がある方が、ない群よりも SCD や D5D 活性は低く、D6D 活性は高かった。(表 3)

## 2. 不飽和化酵素活性と腹囲身長比との関連 (図 1, 2, 3)

全体を 1 群として解析すると、腹囲身長比は D6D 活性と正相関 ( $r=0.576$ ,  $p<0.0001$ ) を、D5D 活性と負の相関 ( $r=-0.421$ ,  $p<0.0001$ ) を、SCD と負の相関 ( $r=-0.230$ ,  $p=0.0018$ ) を示した。

## 3. 腹部肥満がある群とない群に分けての検討 (図 4, 5, 6)

腹部肥満のない小児では、腹囲身長比は D6D と正相関を ( $r=0.252$ ,  $p=0.0027$ )、SCD と負の相関を ( $r=-0.289$ ,  $p=0.0006$ ) 示した。しかし、D5D とは相関は見られなかった ( $r=-0.159$ ,  $p=0.0607$ )。

腹部肥満のある小児では、腹囲身長比は SCD 活性と正相関を ( $r=0.332$ ,  $p=0.0315$ ) 示したが、D6D や D5D との相関はみられなかった (それぞれ  $r=0.267$ ,  $p=0.0847$ ,  $r=0.008$ ,  $p=0.9600$ )

さらに、腹囲肥満のある群とない群をまとめて1群とし、腹囲身長比と SCD 活性の関連性を二次回帰分析で行うと、有意な相関 ( $r=0.379$ ,  $p<0.0001$ ) を示した (図 7)。

#### 4. レプチンと腹部肥満との関連

log leptin は、腹囲身長比と正相関 ( $r=0.774$ ,  $p<0.0001$ ) を示した (図 8)。log leptin と SCD 活性の関係は、腹部肥満のない児においては負の相関を示したが ( $r=-0.206$ ,  $p=0.0149$ )、腹部肥満を有する児においては相関がみられなかった ( $r=0.108$ ,  $p=0.4966$ ) (図 9)。

#### <考察>

本研究において、腹囲身長比と、D6D 活性が正の相関を、D5D が負の相関を示していた。一方、腹囲身長比は SCD 活性と特有の関連性を示していた。腹囲身長比は、腹部肥満がない児においては SCD 活性と逆相関を、腹部肥満がある児においては SCD 活性と正相関を示した。すなわち、直線型ではなく U 字型の変化を取ることが明らかとなった。

先行研究では、D6D 活性が増加し、D5D 活性が減少することが、肥満や、高血圧、脂質異常、インスリン抵抗性、炎症、血管弾性などの心血管疾患と関連することが報告されている[10-15]。しかし、この体脂肪と SCD との関係については議論のある所である。健康な 60 歳男性を母集団とした研究では、血清リン脂質の 18:1n-9/18:0 で示される SCD 活性は、BMI と負の相関をすることが報告されている[10]。健康な若年者においては、SCD 活性は BMI や腹囲とは関連性はみられていない[15]。日本における研究では、腹部超音波検査から得られた内臓脂肪厚と SCD 活性との関係について、過体重の成人男性では

正の相関を、正常体重の成人男性では関連が無いことが報告されている[26]。SCD 活性は、健康な思春期女兒での腹囲と非常に強い正相関を示す[16]。肥満者を対象とした研究では、SCD 活性と腹部肥満が正の相関を示す[11,17]。本研究では、腹部肥満が SCD 活性に与える影響によって、何らかの腹部肥満の要因を変化させることを示している。

本研究において、腹囲身長比に対する SCD 活性の変化は U 字型を取ることが示されたが、これは、内臓脂肪蓄積によって生じる SCD 活性の抑制が、一部の腹部肥満の小児においては減弱していることを示唆している。そこで、SCD 活性とレプチンの関係について検討した。

レプチンは遺伝性肥満マウスの原因遺伝子産物として発見された主に皮下脂肪から分泌される物質で、摂食抑制作用とエネルギー亢進作用を示すが、肥満者では血中レプチン濃度が高いにもかかわらず摂食抑制効果が認められない「レプチン抵抗性」の状態であることが分かっている[33]。レプチンは SCD 活性を抑制するが、これはインスリンや、脂肪酸やトリグリセリドの合成酵素を発現誘導する SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c)とは独立したものである[27-29]。

本研究で、腹部肥満のない小児では、SCD 活性はレプチンと逆相関を示したが、これは SCD 活性抑制に対するレプチン感受性状態を示唆しているものと考えられる。しかし、腹部肥満がある小児の一部において、レプチン値が高いにもかかわらず SCD 活性が抑制されていない群があるため、この関係性がみられない。これらのことは、SCD 活性を抑制するというレプチンの役割が減弱していることが、U 字型をとった仕組みに関与していることを示唆している。

レプチン抵抗性を有する肥満マウスで、SCD1 を欠損させると脂肪が減少し、レプチン感受性が改善するが、このことは、SCD が、レプチン抵抗性状態における肥満の進展の主な要因であることを示している[30]。肥満のヒトでは、レ

レプチンリコンビナント投与の臨床試験では、個々人によって非常に幅はあるものの、用量依存性に体重減少がみられる[31]。最近の肥満のヒトにおける研究では、末梢でのレプチンが少量でも、わずか10%減量するだけでその状態を維持できることが報告されている[32]。このことから、ヒト肥満者でのレプチン抵抗性状態は、変化しうることが示唆される。マウスの研究では、レプチン抵抗性への進展機序は3段階に分けられる。まず体重増加が末梢のレプチンの食欲抑制作用に対して作用し、次に末梢でのレプチン感受性が減少し、中枢でのレプチン感受性が増加、最終的に中枢性のレプチン抵抗性を引き起こす[33]。本研究で示したヒトの小児における、腹部身長比とSCD活性がU字型の変化をとるという結果は、このようなレプチン感受性・抵抗性の変化を説明しうるものである。

腹部肥満を有する小児での、腹部身長比とSCD活性との正の関係が破たんする他のメカニズムとしては、インスリンがSCD活性を増強する可能性が挙げられるが[18]、残念ながら本研究では、空腹時インスリン値は計測することができなかった。今後、これらのことも踏まえ、脂肪酸と腹部肥満、生活習慣病との関連について明らかにしていきたい。

#### <まとめ>

日本人小児において、腹部肥満は、D6D活性と正の関係を、D5D活性と負の関係を、SCD活性とはU字型の関係を示す。SCD活性と腹部身長比の関係は、レプチンの感受性がSCD活性を抑制するという状態を示唆している。

<謝辞>

本研究にあたりご指導いただきました、日本大学医学部小児科学系小児科学分野、岡田知雄客員教授、淵上達夫准教授に心より深謝いたします。

表1 対象の特徴

	腹部肥満なし			腹部肥満あり		
	男児 n=72	女児 n=67	p値	男児 n=26	女児 n=16	p値
年齢(歳)	10.9±1.6	11.1±1.6	0.6697	11.3±2.0	10.8±2.6	0.5235
身長(cm)	144.3±11.5	144.5±10.7	0.8931	147.8±11.7	145.6±13.5	0.5830
体重(kg)	37.2±9.8	37.6±10.0	0.8384	58.0±18.2 <sup>***</sup>	57.2±22.3 <sup>***</sup>	0.8946
肥満度(%)	1.5±10.6	-0.0±12.7	0.4325	44.1±18.1 <sup>***</sup>	46.1±19.6 <sup>***</sup>	0.4325
ウエスト身長比	0.42±0.03	0.43±0.03	0.4121	0.58±0.05 <sup>***</sup>	0.57±0.05 <sup>***</sup>	0.5136
レプチン(ng/ml)	3.5±4.2	6.9±4.6	<0.0001	15.8±6.6 <sup>***</sup>	23.3±13.3 <sup>***</sup>	0.0203
SCD活性	0.63±0.08	0.62±0.07	0.5774	0.58±0.09 <sup>*</sup>	0.57±0.05 <sup>***</sup>	0.8210
D6D	0.14±0.03	0.13±0.03	0.0121	0.20±0.05 <sup>***</sup>	0.17±0.04 <sup>***</sup>	0.0455
D5D	0.12±0.02	0.12±0.02	0.8607	0.10±0.02 <sup>***</sup>	0.10±0.02 <sup>***</sup>	0.7787

mean ±SD

表2 対象の詳細

	男児		女児	
	n=98		n=83	
	非肥満 n=71	肥満 n=27	非肥満 n=65	肥満 n=18
高コレステロール血症	2	4	2	6
低HDLコレステロール血症	1	2	0	0
高トリグリセリド血症	2	6	0	2

表3 対象の特徴 (腹部肥満なし群と腹部肥満あり群との比較)

	男児				女児			
	腹部肥満なし		腹部肥満あり		腹部肥満なし		腹部肥満あり	
	n=72	n=26	p値	p値	n=67	n=16	p値	p値
年齢(歳)	10.9±1.6	11.3±2.0	0.4120	0.4120	11.1±1.6	10.8±2.6	0.6215	0.6215
身長(cm)	144.3±11.5	147.8±11.7	0.1929	0.1929	144.5±10.7	145.6±13.5	0.7448	0.7448
体重(kg)	37.2±9.8	58.0±18.2	<0.0001	<0.0001	37.6±10.0	57.2±22.3	<0.0001	<0.0001
肥満度(%)	1.5±10.6	44.1±18.1	<0.0001	<0.0001	-0.0±12.7	46.1±19.6	<0.0001	<0.0001
ウエスト身長比	0.42±0.03	0.58±0.05	<0.0001	<0.0001	0.43±0.03	0.57±0.05	<0.0001	<0.0001
レプチン(ng/ml)	3.5±4.2	15.8±6.6	<0.0001	<0.0001	6.9±4.6	23.3±13.3	<0.0001	<0.0001
SCD活性	0.63±0.08	0.58±0.09	0.0224	0.0224	0.62±0.07	0.57±0.05	0.0371	0.0371
D6D	0.14±0.03	0.20±0.05	<0.0001	<0.0001	0.13±0.03	0.17±0.04	0.0006	0.0006
D5D	0.12±0.02	0.10±0.02	<0.0001	<0.0001	0.12±0.02	0.10±0.02	<0.0001	<0.0001

mean±SD



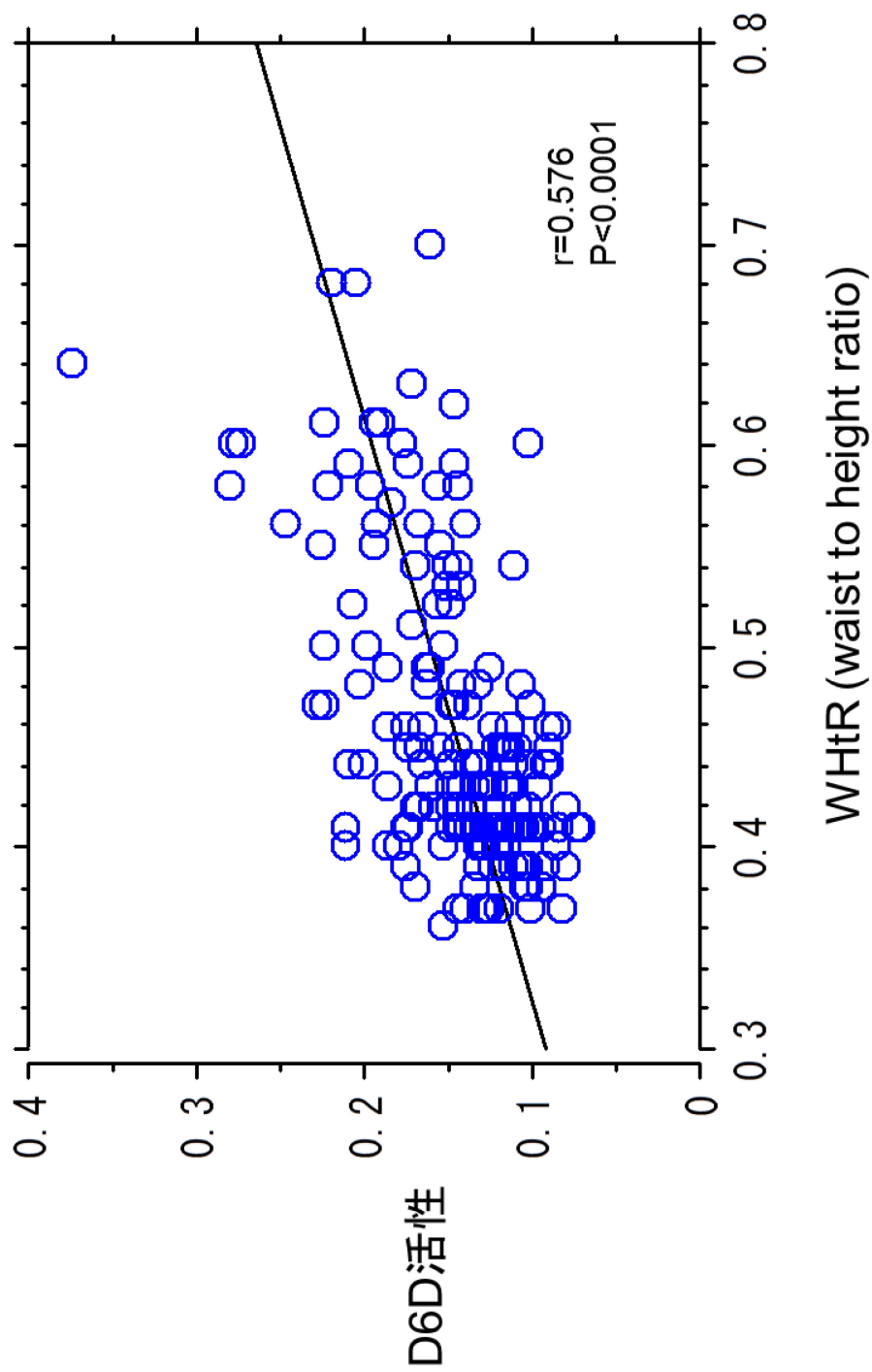


図1 腹囲身長比(WHtR)とD6D活性の関係

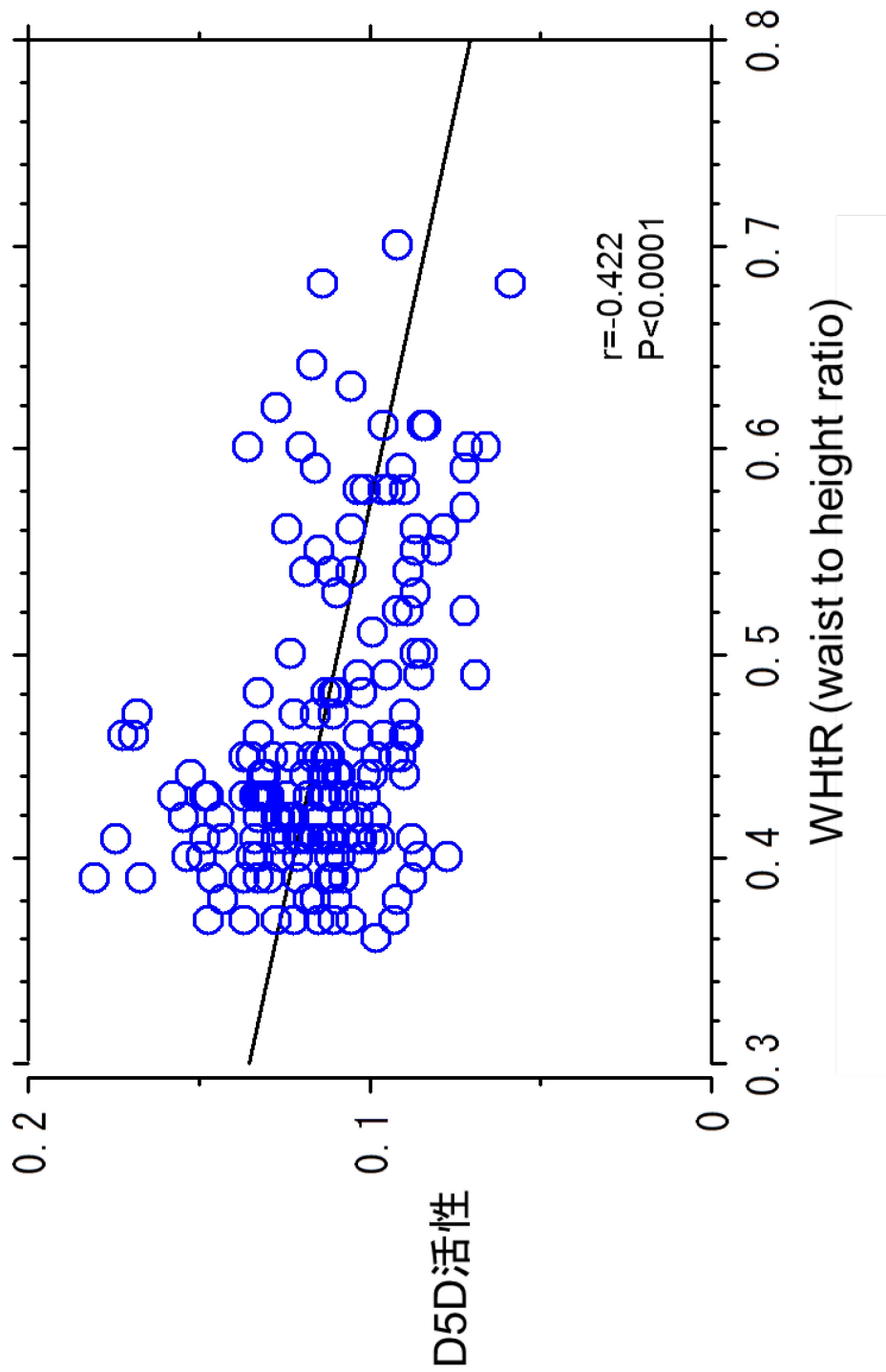


図2 腹囲身長比(WHtR)とD5D活性の関係

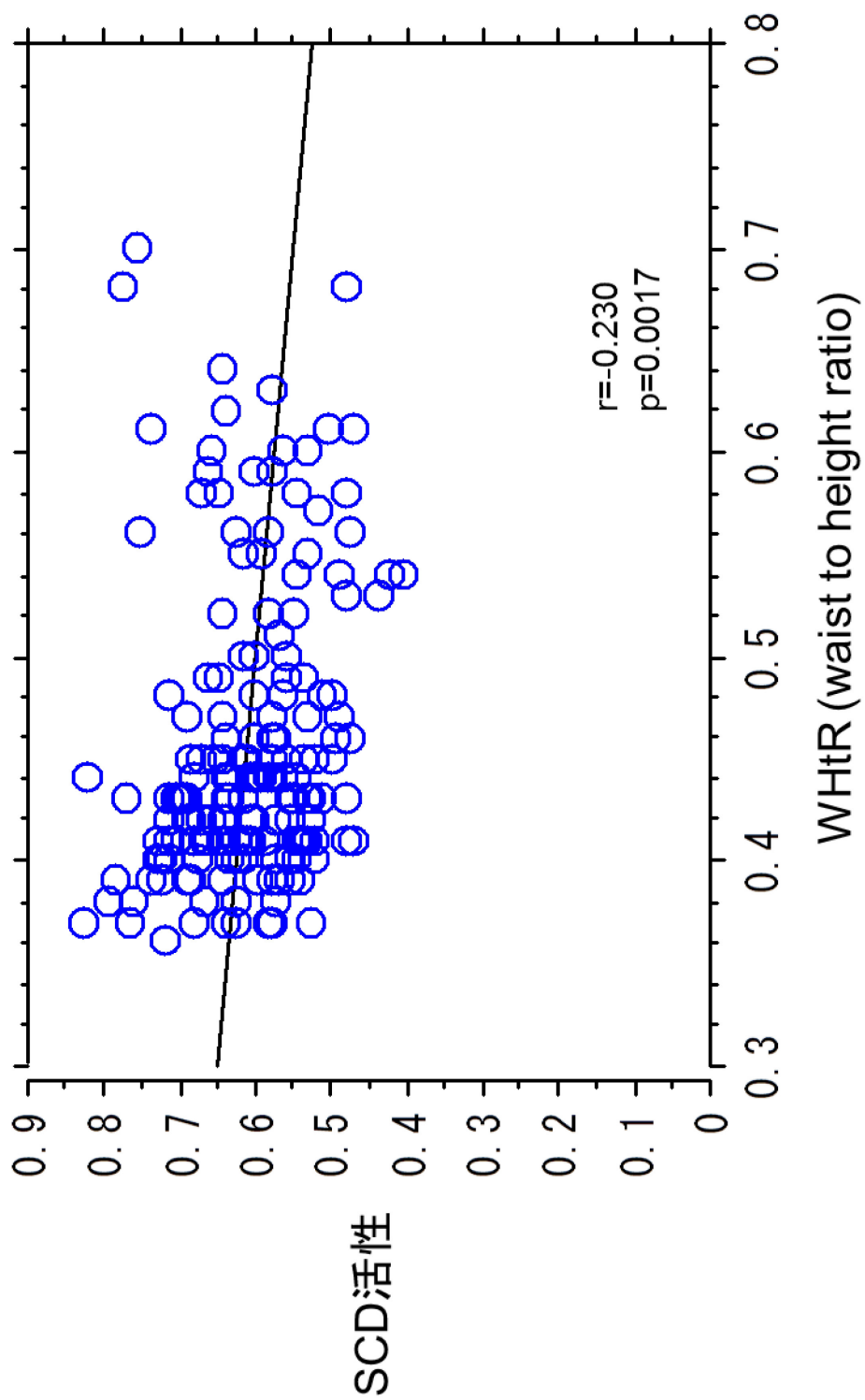


図3 腹囲身長比(WHtR)とSCD活性の関係

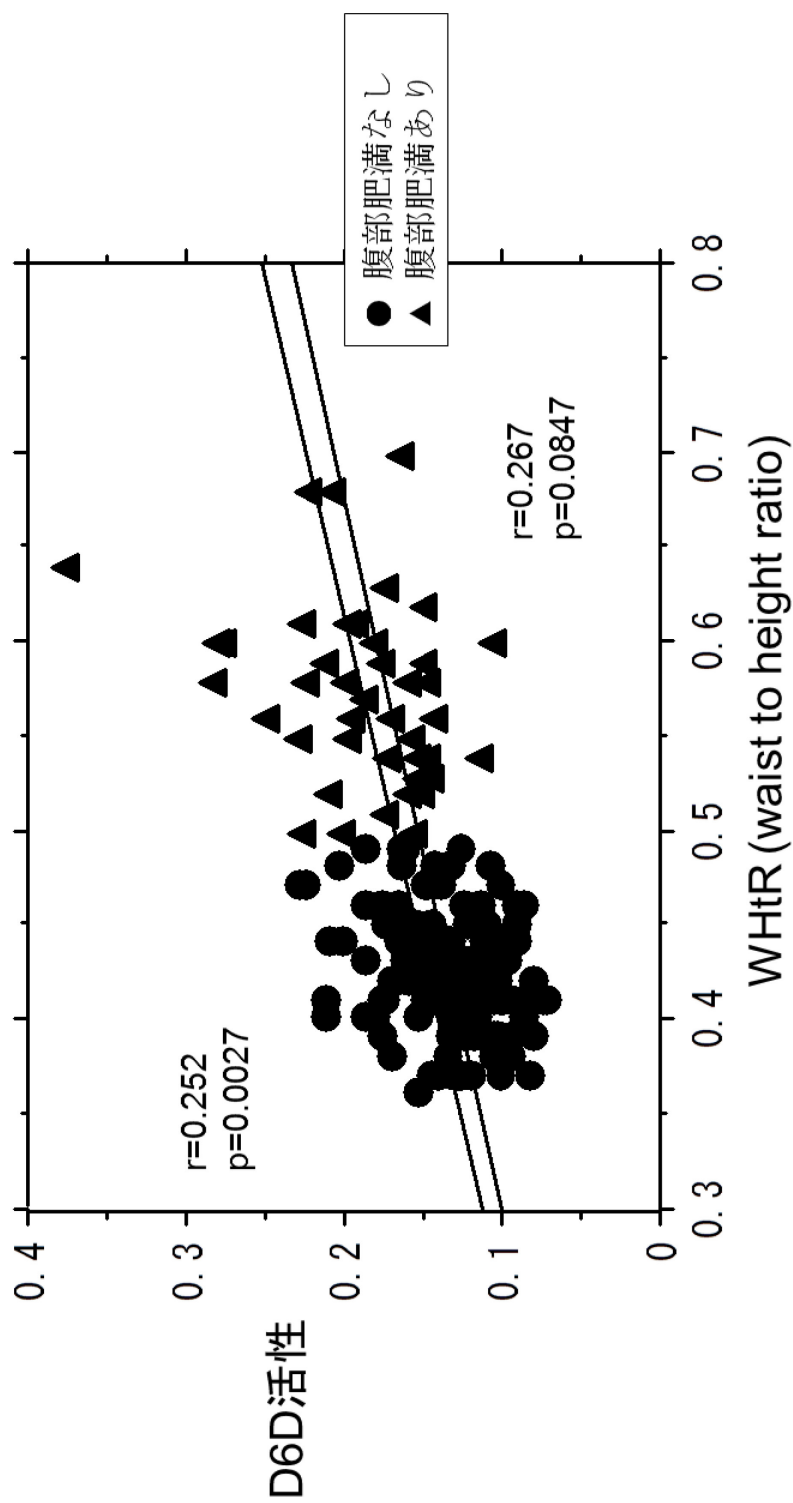


図4 腹囲身長比(WHtR)とD6D活性の関係

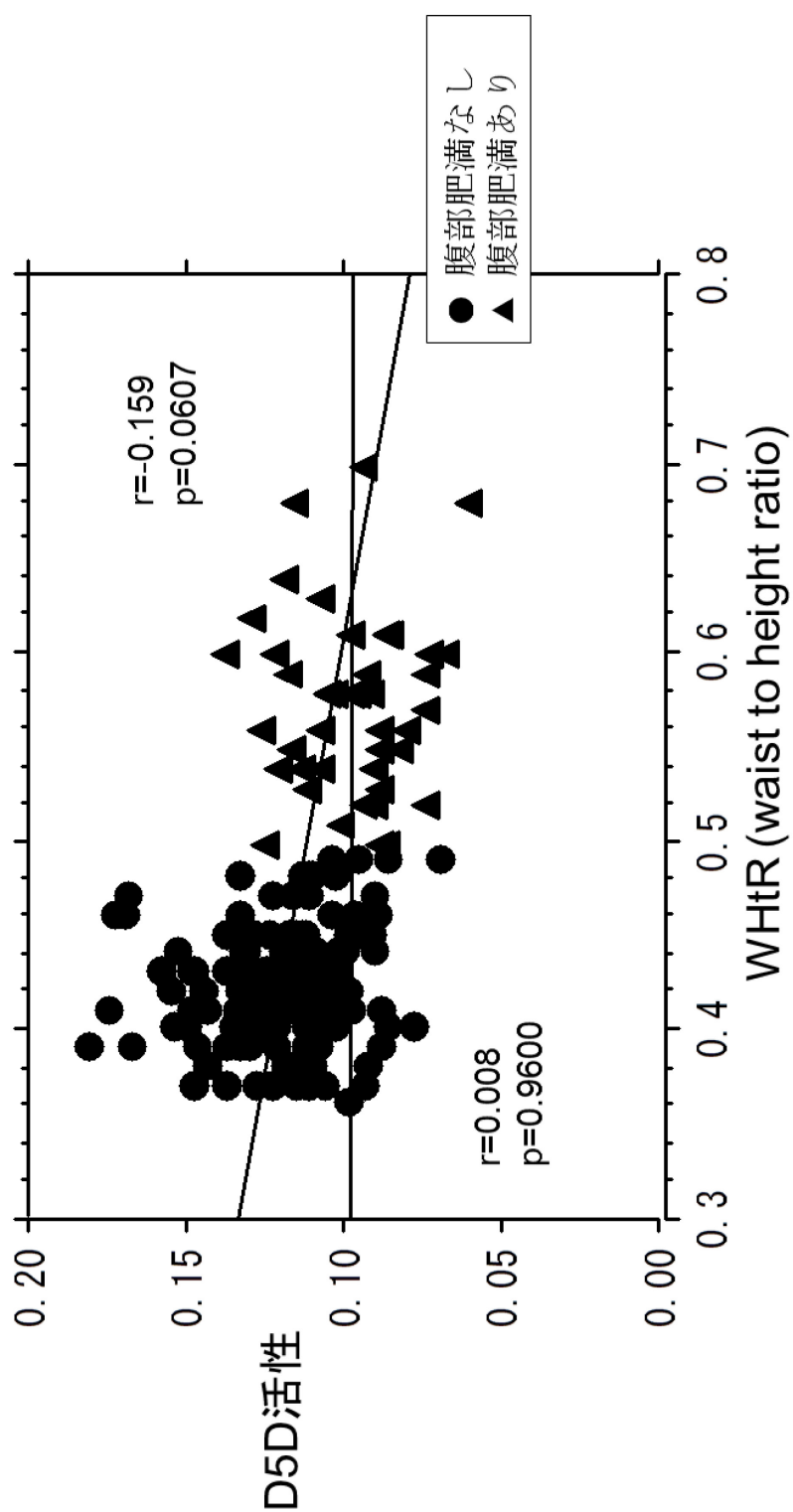


図5 腹囲身長比(WHtR)とD5D活性の関係

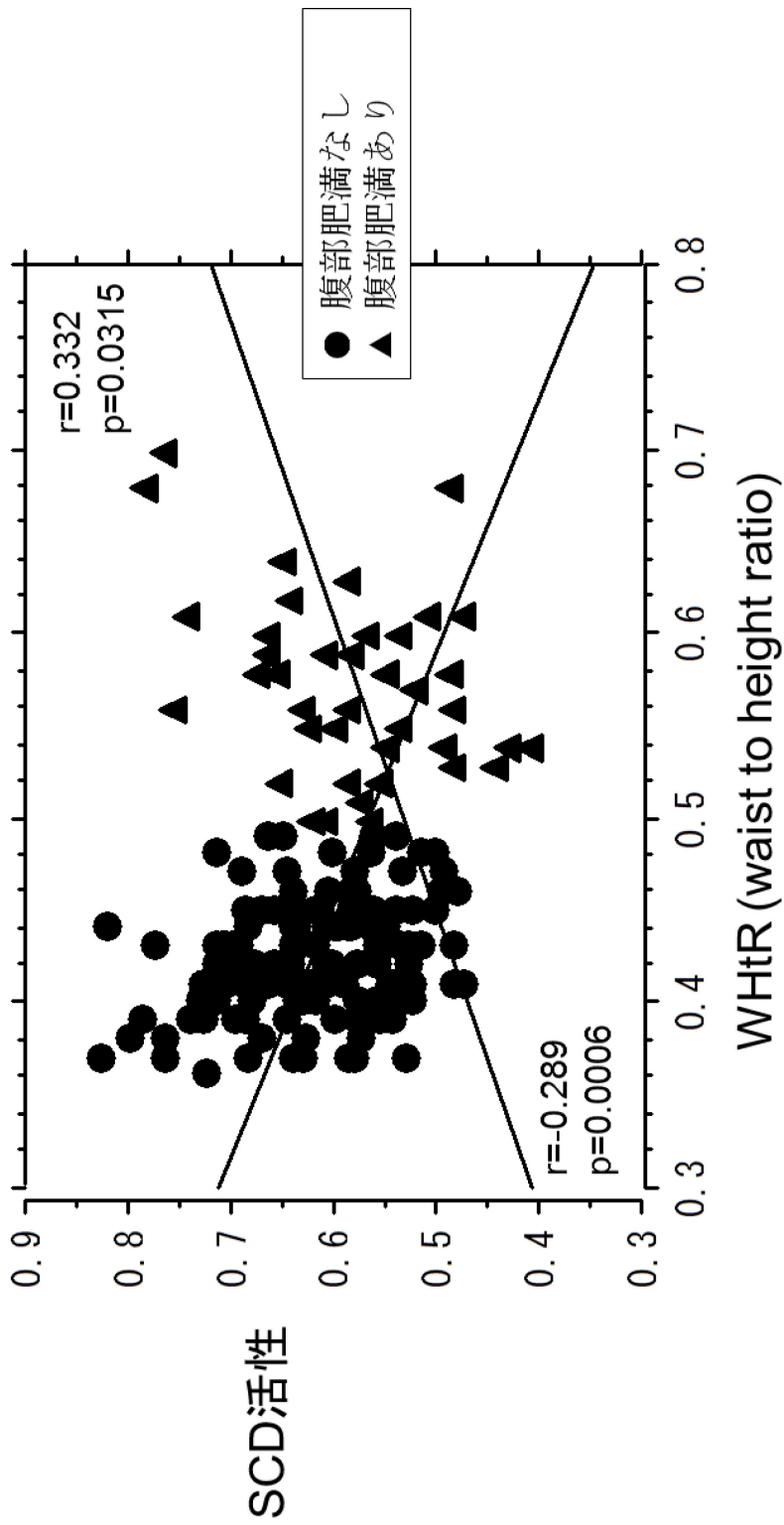


図6 腹囲身長比(WHtR)とSCD活性の関係

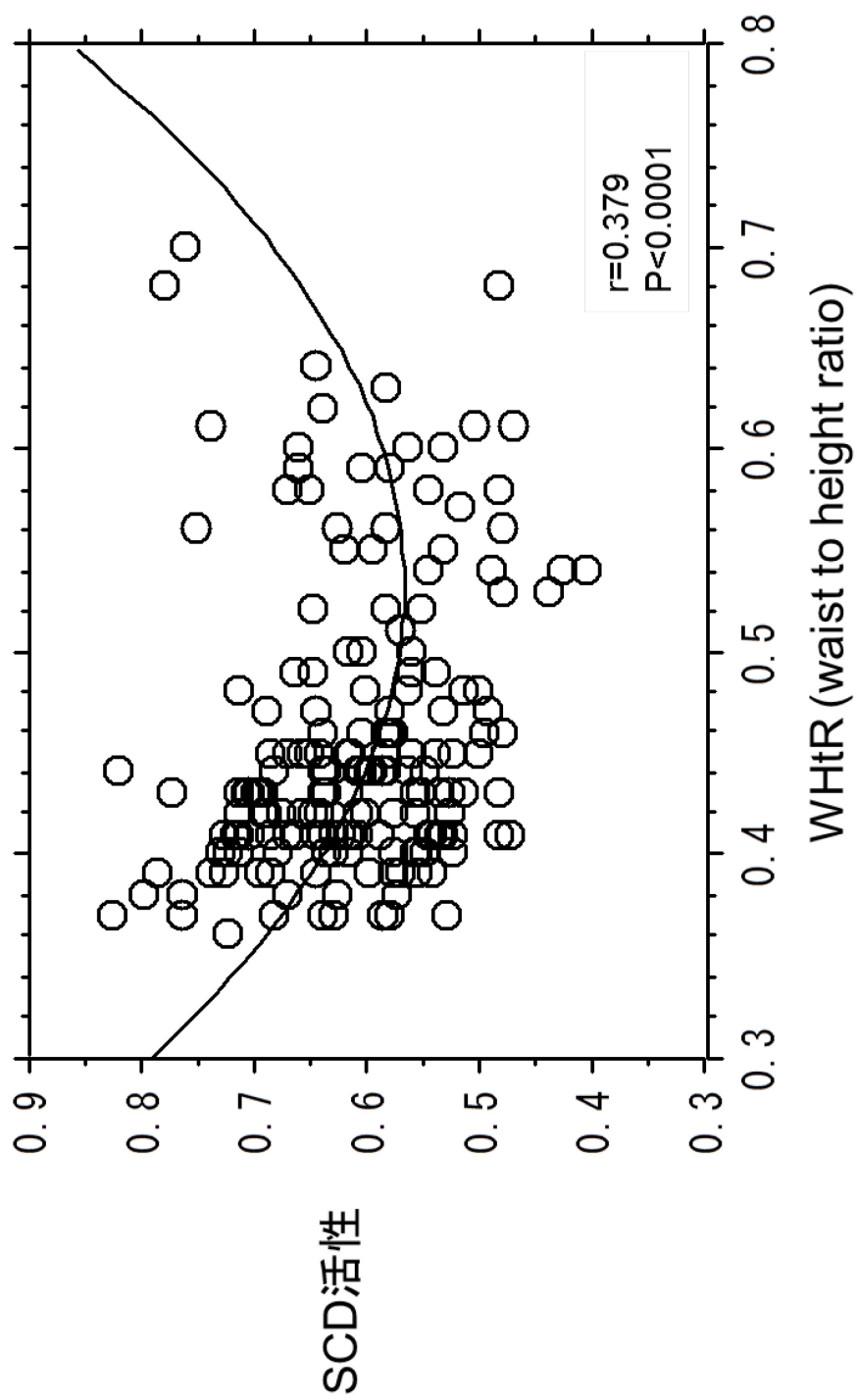


図7 腹囲身長比(WHtR)とSCD活性の関係  
(二次回帰分析)

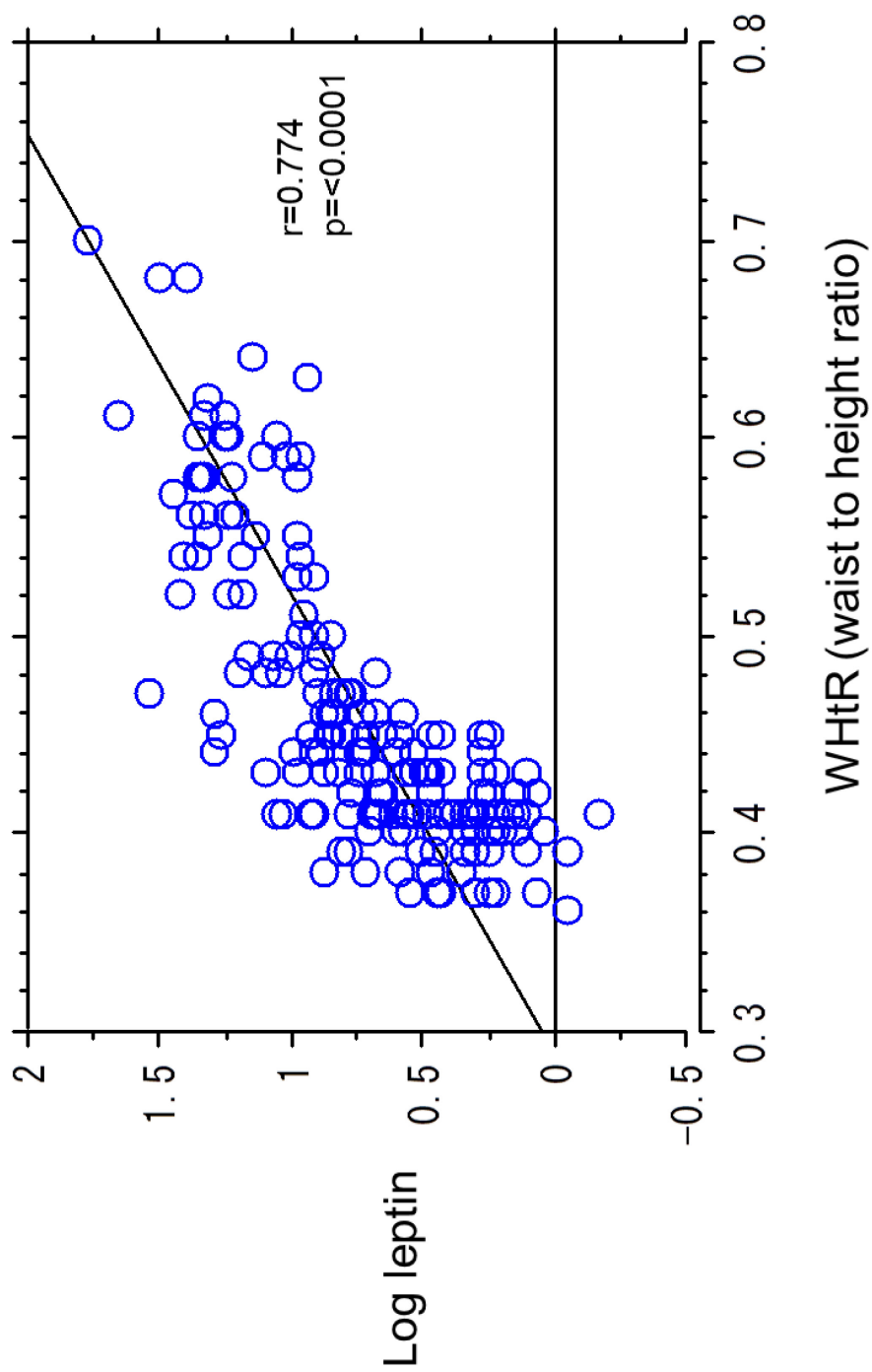


図8 腹囲身長比(WHtR)とlog leptin の関係  
(単回帰分析)



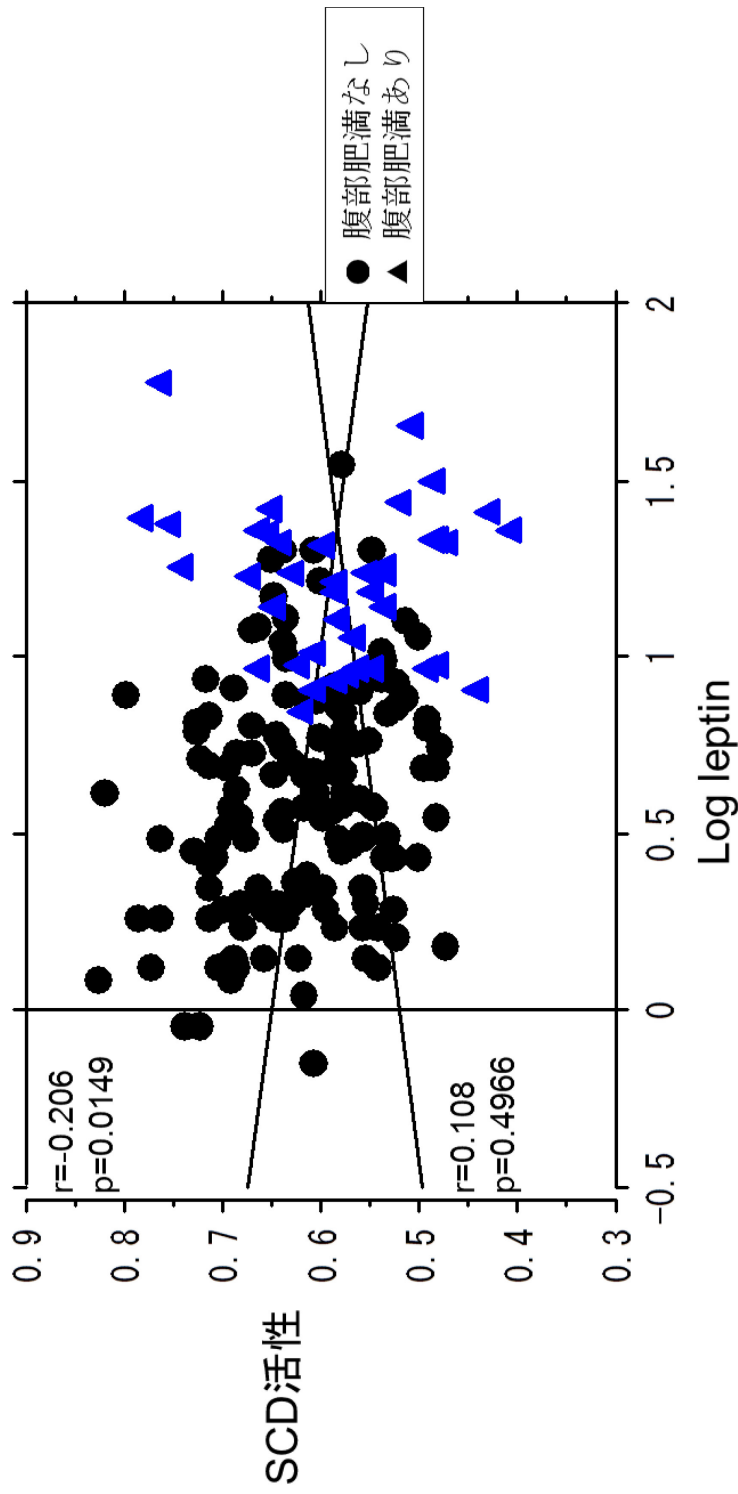


図9 log leptin とSCD活性の関係

<引用文献>

1. Weiss R, Dzyura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Eng J Med.* 2004; 350: 2362-74.
2. Flynn MA, McNeil DA, Maloff B, et al. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations. *Obes Rev.* 2006; 7 (Suppl.1): S7-S66.
3. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375: 1737-48.
4. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med.* 2007; 120 (Suppl.1): S3-S8.
5. Nazare JA, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the international study of prediction of intra-abdominal adiposity and its relationship with cardiometabolic risk/intra-abdominal adiposity. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 714-26.
6. Fox CS, et al. abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham heart study. *Circulation* 2007; 116:39-48.
7. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and over-weight/obese children: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr* 2010; 10:73.
8. Vessby B. Dietary fat fatty acid composition in plasma and the metabolic

- syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:15-9.
9. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 345-76.
  10. Warensjö E, Rosell M, Hellenius ML, Vessby B, De Faire U, Risérus U. Associations between estimated fatty acid desaturase activities in serum lipids and adipose tissue in humans: links to obesity and insulin resistance. *Lipids Health Dis* 2009; 8: 37.
  11. Kawashima A, Sugawara S, Okita M, Akahane T, Fukui K, Hashiuchi M, et al. Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and intakes of energy and nutrient in Japanese men with abdominal obesity or metabolic syndrome. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2009; 55: 400-6.
  12. Petersson H, Basu S, Cederholm T, Risérus U. Serum fatty acid composition and indices of stearyl-CoA desaturase activity are associated with systemic inflammation: longitudinal analyses in middle-aged men. *Br J Nutr* 2008; 99: 1186-9.
  13. Kim OY, Lim HH, Lee MJ, Kim JY, Lee JH. Association of fatty acid composition in serum phospholipids with metabolic syndrome and arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011.
  14. Decsi T, Csábi G, Török K, Erhardt E, Minda H, Burus I, et al. Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. *Lipids* 2000; 35: 1179-84.
  15. Steffen LM, Vessby B, Jacobs Jr DR, Dteinger J, Moran A, Hong CP, et al. Serum Phospholipid and cholesteryl ester fatty acids and estimated desaturase activities are related to overweight and cardiovascular risk factors in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1297-304.

16. Zhou YE, Egeland GM, Meltzer SJ, Kubow S. The association of desaturase 9 and plasma fatty acid composition with insulin resistance-associated factors in female adolescents. *Metabolism* 2009; 58: 158-66.
17. Okada T, Furuhashi N, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Harada K. Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 747-50.
18. Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearyl-CoA desaturase and role in metabolism. *Prog Lipid Res* 2004; 43: 91-104.
19. Murata M. Growth curve and corpulence degree. *J Jpn Ped* 2003; 56: 67-78 (in Japanese).
20. 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: 642-6.
21. Hara M, Saitou E, Iwata F, Okada T, Harada K. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 127-32.
22. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, Grummer-Strawn LM, Dietz WH, Shinivasan SR, et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa heart study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 33-40.
23. Warensjö E, Risérus U, Gustafsson IB, et al. Effects of saturated and unsaturated fatty acids in estimated desaturase activities during a controlled dietary intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 683-690.

24. Moilanen T, Räsänen L, Viikari J, et al. Tracking of serum fatty acid composition: a 6-year follow-up study in Finnish youths. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1487-92.
25. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 1959; 37:911-17.
26. Kishino T, Watanabe K, Urata T, Takano M, Uemura T, Nishikawa K, et al. Visceral fat thickness in overweight men correlates with alterations in serum fatty acid composition. *Clin Chim Acta* 2008; 398: 57-62.
27. Cohen P, Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J Nutr* 2004; 134: 2455S-63S.
28. Biddinger SB, Miyazaki M, Boucher J, Ntambi JM, Kahn CR. Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes* 2006; 55: 2032-41.
29. Mauvoisin D, Prévost M, Ducheix S, Arnaud MO, Mounier C. Key role of the ERK1/2 MAPK pathway in the transcriptional regulation of the stearoyl-CoA desaturase (SCD1) gene expression in response to leptin. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 39:116-28.
30. Miyazaki M, Sampath H, Liu X, Flowers MT, Chu K, Dobrzyn A, et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency attenuates obesity and insulin resistance in leptin-resistant obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 380: 818-22.
31. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 1568-75.

32. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Mahnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005; 115: 3579-86.
33. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Coeley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity* 2006; 14: 254S-8S.

<研究業績>

斉藤恵美子

I 発表	① 一般発表	38	
	② 特別発表	なし	
II 論文	① 原著論文	8 (共 8)	
	② 症例報告	なし	
III 著書		1 (共 1)	以上

## I 発表

### 一般発表

1. 吉野弥生、岡田知雄、斉藤恵美子、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, 福岡, 2012 年 4 月
2. Emiko Saito, Tomoo Okada, Yuriko Abe, Hiromi Iguchi, Ryuta Yonezawa, Yuki Kuromori, Michio Miyashita, Minako Odaka, Fujihiko Iwata, Mitsuhiko Hara, Hideo Mugishima, Yohei Kitamura. Fatty acid desaturase indices, metabolic syndrome components and insulin resistance in children. 10<sup>th</sup> Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Vancouver, CANADA, May 2012.
3. 原光彦、斉藤恵美子、阿部百合子、岡田知雄. 小児脂質栄養のトピックス 成長期における体脂肪蓄積と脂肪酸代謝との関係. 第 21 回日本脂質栄養学会, 神奈川, 2012 年 9 月
4. 斉藤恵美子、岡田知雄、宮下理夫、阿部百合子、井口洋美、小高美奈子、米沢龍太、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、麦島秀雄、北村洋平. 小児における脂肪酸不飽和酵素活性指標に対するメタボリックシンドローム構成因子やインスリン抵抗性との相関について. 第 21 回日本脂質栄養学会, 神奈川, 2012 年 9 月
5. 岡田知雄、阿部百合子、斉藤恵美子、奈良由紀[黒森]、岩田富士彦、原光彦. 小児肥満症の問題点とその対策 学童の生活習慣病予防健診からみた問題点と対策. 第 30 回日本肥満症治療学会, 東京, 2012 年 6 月
6. 吉野弥生、岡田知雄、黒森由紀、小高美奈子、斉藤恵美子、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 回日本肥満症治療学会, 東京, 2012 年 6 月
7. 原光彦、斉藤恵美子、岡田知雄、麦島秀雄. 肥満小児における血清脂肪酸構成の特徴と早期動脈硬化について. 第 33 回日本肥満学会, 京都, 2012 年 10 月
  8. 阿部百合子、岡田知雄、吉野弥生、大熊洋美、斉藤恵美子、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 PCSK9 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
  9. 渋谷紀子、斉藤恵美子、柄澤千登世. 乳児期の湿疹と抗原感作の関係 出生コホート (第 3 報) . 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012 年 11 月
  10. 大熊洋美、岡田知雄、阿部百合子、風間美奈子、米澤龍太、斉藤恵美子、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、麦島秀雄. 内臓脂肪蓄積が与える HDL-C 代謝、VLDL-TG 代謝の意義. 第 116 回日本小児科学会, 広島, 2013 年 4 月
  11. 原光彦、斉藤恵美子、山城祐佳、平野幹人、岩崎博樹、山本康仁、岡田知雄、麦島秀雄. 肥満小児における血中脂肪酸と心血管病危険因子との関係. 第 116 回日本小児科学会, 広島, 2013 年 4 月
  12. 大熊洋美、岡田知雄、阿部百合子、風間美奈子、米澤龍太、斉藤恵美子、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、鮎沢衛、麦島秀雄. 内臓脂肪蓄積が与える HDL-C 代謝の意義. 第 26 回日本小児脂質研究会, 埼玉, 2012 年 11 月
  13. 風間美奈子、岡田知雄、阿部百合子、米澤龍太、吉野弥生、斉藤恵美子、黒森由紀、岩田富士彦、能登信孝、麦島秀雄、原光彦. 小児期から思春期にかけての家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の動脈硬化の進行について. 第 45 回日本動脈硬化学会, 東京, 2013 年 7 月
  14. 斉藤恵美子、岡田知雄、吉野弥生、阿部百合子、風間美奈子、黒森由紀、

- 岩田富士彦、原光彦、麦島秀雄. 血清 PCSK9 濃度と心血管病リスクとの関連性について. 第 45 回日本動脈硬化学会, 東京, 2013 年 7 月
15. 岡田知雄、阿部百合子、斉藤恵美子、米沢龍太、風間美奈子、原光彦、岩田富士彦、高橋昌里. 子どもたちの成長と n-3 系脂肪酸 子どもたちの生活習慣病と脂質栄養. 第 22 回日本脂質栄養学会, 高知, 2012 年 9 月
16. 斉藤恵美子、岡田知雄、阿部百合子、風間美奈子[小高]、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、鮎沢衛、藤田之彦、麦島秀雄、北村洋平. 小児の腹部肥満はレプチンの SCD 活性抑制作用を阻害する. 第 35 回日本臨床栄養学会総会, 京都, 2013 年 10 月
17. 渋谷紀子、斉藤恵美子. アレルギー疾患 (疫学) 出生コホートによる乳幼児の抗原感作状況およびアレルギー疾患発症のリスク因子に関する検討 (第 2 報). 第 25 回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2013 年 9 月
18. 渋谷紀子、斉藤恵美子、柄澤千登世. 出生コホートによる乳児期早期の湿疹と感作およびアレルギー疾患半焼についての検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2013 年 11 月
19. 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 回日本肥満学会, 東京, 2013 年 10 月
20. 大熊洋美、岡田知雄、阿部百合子、斉藤恵美子、岩田富士彦、原光彦、鮎沢衛、麦島秀雄、高橋昌里. 学童における内臓脂肪蓄積は HDL サブクラス構成を変更する独立した因子である. 第 34 回日本肥満学会, 東京, 2013 年 10 月
21. 原光彦、斉藤恵美子、岡田知雄、阿部百合子、高橋昌里. 小児肥満とアレルギー疾患の関連について. 第 34 回日本肥満学会, 東京, 2013 年 10 月

22. 阿部百合子、岡田知雄、風間美奈子、米澤龍太、斉藤恵美子、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、鮎沢衛. 学童における生活習慣とメタボリックシンドロームリスクの関係について. 第27回日本小児脂質研究会, 福井, 2013年11月
23. 大熊洋美、岡田知雄、阿部百合子、風間美奈子、米沢龍太、斉藤恵美子、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、鮎沢衛、麦島秀雄、高橋昌里. 学童における内蔵脂肪蓄積とVLDL-TGサブクラスの関係. 第27回日本小児脂質研究会, 福井, 2013年11月
24. 原光彦、岡田知雄、斉藤恵美子、阿部百合子. 動脈硬化の促進について. 第27回日本小児脂質研究会, 福井, 2013年11月
25. 原光彦、斉藤恵美子、平野幹人、岩崎博樹、山本康仁、岡田知雄、高橋昌里. 肥満小児における血中タウリンと脂肪酸組成やDesaturase活性の関係. 第117回日本小児科学会, 名古屋, 2014年4月
26. 吉野弥生、岡田知雄、阿部百合子、黒森由紀、斉藤恵美子、岩田富士彦、風間美奈子、米沢龍太、原光彦、高橋昌里. 小児の内蔵脂肪蓄積と血中PCSK9濃度との相関に関する研究. 第117回日本小児科学会, 名古屋, 2014年4月
27. 大熊洋美、岡田知雄、阿部百合子、風間美奈子、米沢龍太、斉藤恵美子、岩田富士彦、原光彦、鮎沢衛、高橋昌里. 学童における内蔵脂肪蓄積とVLDL-TGサブクラスの関係. 第117回日本小児科学会, 名古屋, 2014年4月
28. Yuriko Abe, Tomoo Okada, Minako Kazama, Emiko Saito, Fujihiko Iwata, Mitsuhiko Hara, Shori Takahashi. Clinical course of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japanese children and adolescent: Implications for the initiation of drug therapy. 2014 Pediatric Academic Societies / Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting. Vancouver

CANADA, May 2014.

29. 渋谷紀子、斉藤恵美子. 母親の鶏卵摂取量と乳児の感作についての検討. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014 年 5 月
30. 風間美奈子、岡田知雄、阿部百合子、米澤龍太、吉野弥生、斉藤恵美子、黒森由紀、岩田富士彦、能登信孝、麦島秀雄、高橋昌里、原光彦. 小児期から思春期の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体における LDL コレステロール値の変動. 第 46 回日本動脈硬化学会, 東京, 2014 年 7 月
31. 斉藤恵美子、岡田知雄、阿部百合子、風間美奈子、黒森由紀、岩田富士彦、原光彦、高橋昌里、北村洋平. 日本人小児における脂肪酸不飽和化酵素と腹部肥満の関係について. 第 19 回日本肥満学会アディポサイエンス・シンポジウム, 大阪, 2014 年 8 月
32. 渋谷紀子、斉藤恵美子. 抗原未摂取の乳児はどのように感作されるのか 母親の食事調査およびプリックテストによる出生コホート研究. 第 51 回日本小児アレルギー学会, 三重, 2014 年 11 月
33. 原光彦、斉藤恵美子、阿部百合子、黒森由紀、岩田富士彦、高橋昌里、岡田知雄. 肥満小児における血清エイコサペンタエン酸(EPA)と早期動脈硬化. 第 35 回日本肥満学会, 宮崎, 2014 年 10 月
34. 斉藤恵美子、原光彦、阿部百合子、風間美奈子、黒森由紀、岩田富士彦、岡田知雄、高橋昌里. 肥満小児の栄養摂取評価における簡易式自記式食事歴調査票の有用性について. 第 35 回日本肥満学会, 宮崎, 2014 年 10 月
35. 長野伸彦、岡田知雄、阿部百合子、細野茂春、高橋滋、斉藤恵美子、岩田富士彦、原光彦、高橋昌里、川端輝江、仲井邦彦、水野聖士、齋藤彰治、有馬隆博、八重樫伸生. 満期産児の臍帯血赤血球脂肪酸組成における desaturase 活性指標と出生体重 SD スコアについて. 第 28 回日本小児脂質研究会, 千葉, 2014 年 11 月

36. 渋谷紀子、斉藤恵美子. 抗原感作およびアレルギー疾患の自然経過 4歳までの出生コホート研究. 第118回日本小児科学会, 大阪, 2015年4月
37. 原光彦、斉藤恵美子、岡田知雄、阿部百合子、岩田富士彦、平野幹人、岩崎博樹、山本康仁、高橋昌里. 空腹時採血による健常小児の non HDL コレステロール値の検討. 第118回日本小児科学会, 大阪, 2015年4月
38. 原光彦、斉藤恵美子、阿部百合子、黒森由紀、岡田知雄、高橋昌里. 一般学童における肥満に伴う健康障害や小児肥満症の頻度の比較 2002年診断基準(旧基準)と2014年診断基準(新基準)を用いた場合の比較. 第62回日本小児保健協会学術集会, 長崎, 2015年6月

## II ①原著論文

1. Saito E, Okada T, Iwata F, Kitamura Y. The mechanisms mediating the effect of n-3 fatty acid on triglyceride (TG) biosynthesis in rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2012 Apr; 86(4-5): 209.
2. 山根慎治、原光彦、斉藤恵美子、黒森由紀、岩田富士彦、岡田知雄、麦島秀雄. 小児期メタボリックシンドローム予防健診における黒色表皮症評価とその問題点. 肥満研究 18巻1号 p33-38 2012
3. Abe Y, Okada T, Iguchi H, Saito E, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, Kitamura Y. Association of changes in body fatness and fatty acid composition of plasma phospholipids during early puberty in Japanese children. J Atheroscler Thromb. 2012; 19(12): 1102-9.
4. Saito E, Okada T, Abe Y, Odaka M, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, Kitamura Y. Abdominal adiposity is associated with fatty

- acid desaturase activity in boys: implications for C-reactive protein and insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013 Apr; 88(4): 307-11.
5. Okuma H, Okada T, Abe Y, Saito E, Iwata F, Hara M, Ayusawa M, Mugishima H, Takahashi S. Abdominal adiposity is associated with high-density lipoprotein subclasses in Japanese schoolchildren. *Clin Chim Acta*. 2013 Oct 21; 425: 80-4.
  6. Shibuya N, Saito E, Karasawa C. [Dermatitis in early infancy as a risk factor for sensitization and allergic disease during the first year of life]. *Arerugi*. 2013 Dec; 62(12): 1598-610. Japanese.
  7. Saito E, Okada T, Abe Y, Odaka M, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, Kitamura Y. Relationship between estimated fatty acid desaturase activities and abdominal adiposity in Japanese children. *Obes Res Clin Pract*. 2014 May-Jun; 8(3): e266-70.
  8. Fujita Y, Okada T, Abe Y, Kazama M, Saito E, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Ayusawa M, Izumi H, Kitamura Y, Shimizu T. Effect of cod liver oil supplementation on the stearoyl-CoA desaturase index in obese children: a pilot study. *Obes Res Clin Pract*. 2015 Jan-Feb; 9(1): 31-4.

### Ⅲ 著書

1. 岡田知雄、斉藤恵美子. 新生児栄養学-発達生理から臨床まで 脂質代謝と必須脂肪酸. pp70-74, メジカルレビュー社 東京 2014年7月