

- M, Kratzsch J, Kiess W 2005 Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochem Biophys Res Commun* 337:540-550
24. Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Miyashita Y, Sano H, Shirasawa T, Takahashi E, Tajima N 2007 Ratio of high-, medium-, and low-molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value in children. *J Pediatr* 151:545-547
25. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W 2007 New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res* 61:640-645
26. Savino F, Liguori SA 2008 Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin Nutr* 27:42-47
27. Siananidou, Margeli A, Lazaropoulou C, Karavitakis E, Papassotiriou I, Mandyla H 2008 Circulating adiponectin in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) -supplemented formula: a randomized controlled study. *Pediatr Res* 63:428-432
28. Iniguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, Mericq V 2004 Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5500-5503
29. Inami I, Okada T, Fujita H, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Harada K, Yamamoto T 2007 Impact of serum adiponectin concentration on body size and early postnatal growth. *Pediatr Res* 61:604-606
30. Rothenbacher D, nieters A, Weyermann M, Brenner H 2007 Adiponectin polymorphisms, cord blood levels of adiponectin, and body composition. *J Allergy Clin Immunol* 120: 469-470
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
[論文発表]
1. Hibino S, Itabashi K, Nakano Y, Inoue M, Tanaka D, Maruyama T. Longitudinal Changes In High Molecular Weight Serum Adiponectin Levels In Healthy Infants. *Pediatr Res.* 2008 Dec 10. [Epub ahead of print]
2. Inoue M, Itabashi K, Nakano Y, Nakano Y, Tobe T. High-molecular-weight adiponectin and leptin levels in cord blood are associated with anthropometric measurements at birth. *Horm Res.* 2008;70(5):268-72.
[学会発表]
Itabashi K, Nakano Y, Inoue M, Tanaka D, Maruyama T. Associations of types and duration of infant-feeding until 12 months of age with serum adipocytokines, cholesterol and anthropometric measurements. 2nd Congress of European Academy of Pediatrics, Oct 24-28, 2008, Nice, France.
- H. 知的財産の出願・登録状況
なし

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

	Mean \pm SE
Mother	
Body weight before pregnancy (kg)	53.3 \pm 1.1
Height (cm)	159.2 \pm 0.7
BMI before pregnancy (kg/m^2)	21.0 \pm 0.4
Weight gain during pregnancy (kg)	9.8 \pm 0.5
At birth	
Gestational age (wk)	39.0 \pm 0.2
Birth weight (g)	3052.8 \pm 59.4
Body length (cm)	48.9 \pm 0.3
Sex (male/female)	29/27
6 mo of life	
Body weight (g)	7541.8 \pm 122.2
Body length (cm)	66.0 \pm 0.4
BMI (g/cm^2)	17.2 \pm 0.2
12 mo of life	
Body weight (g)	9097.3 \pm 132.7
Body length (cm)	72.7 \pm 0.4
BMI (kg/m^2)	17.2 \pm 0.2
Duration of breast feeding (mo)	9.1 \pm 0.5

BMI, body mass index.

Table 2. Serum adipocytokines at birth, six, and 12 mo

Serum concentration	Cord blood	6 mo of life	12 mo of life	p
Total adiponectin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	18.9 \pm 1.1	18.3 \pm 1.0	12.4 \pm 0.6*,†	<0.0001
HMW-adiponectin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	13.7 \pm 0.9	13.3 \pm 0.8	7.7 \pm 0.5*,†	<0.0001
HMW-ad/T-ad ratio	0.71 \pm 0.01	0.71 \pm 0.01	0.60 \pm 0.01*,†	<0.0001
Leptin (ng/mL) [median (range)]				
Male	1.9 (0.7–11.4)‡	4.1 (1.6–13.4)	2.3 (1.3–3.9)†	0.001
Female	5.2 (0.7–20.2)	3.7 (2.4–5.7)	2.4 (1.3–3.6)*,†	0.001

* 12 mo vs. cord blood ($p < 0.01$).† 12 mo vs. 6 mo ($p < 0.01$).‡ Male vs. female $p = 0.012$.

HMW-ad, high molecular weight adiponectin; T-ad, total adiponectin.

Table 3. Multiple regression analysis of factors related to serum adipocytokines at 12 mo

Variables	Serum levels at 12 mo of life							
	Total adiponectin		HMW-adiponectin		HMW-ad/T-ad ratio		Leptin	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Cord blood total adiponectin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.731	<0.0001	—	—	—	—	—	—
Cord blood HMW-adiponectin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	—	—	0.680	<0.0001	—	—	—	—
Cord blood HMW-ad/T-ad ratio	—	—	—	—	0.296	0.045	—	—
Cord blood leptin (ng/mL)	—	—	—	—	—	—	0.122	0.456
BMI before pregnancy (kg/m^2)	-0.005	0.968	0.006	0.962	0.219	0.133	-0.082	0.569
Weight gain during pregnancy (kg)	0.123	0.360	0.085	0.546	-0.051	0.764	0.049	0.771
Gestational age (week)	-0.181	0.363	-0.141	0.499	-0.158	0.534	-0.364	0.158
Birth weight (g)	-0.077	0.685	-0.149	0.456	-0.184	0.455	0.204	0.440
Sex (male)	0.191	0.162	0.141	0.325	-0.144	0.407	0.044	0.798
Body weight at 12 mo (g)	-0.210	0.238	-0.198	0.296	0.042	0.856	-0.320	0.152
BMI at 12 mo (kg/m^2)	-0.038	0.806	-0.067	0.678	-0.009	0.963	0.462	0.020
Duration of breast feeding (months)	-0.096	0.397	-0.156	0.194	-0.171	0.249	0.060	0.675

HMW-ad, high molecular weight adiponectin; T-ad, total adiponectin; BMI, body mass index.

肥満外来で処方できる、短期・双方向の動機づけ プログラムの開発

花木啓一, 岩谷有里子, 高田万梨子, 山本朝美, 遠藤有里, 南前恵子

鳥取大学医学部保健学科 母性・小児家族看護学講座

長石純一, 横山美由紀, 神崎 晋

鳥取大学医学部周産期小児医学

研究要旨

医療機関では小児のメタボリックシンドロームへの保健指導は医師やコメディカルによってなされているが、多忙な医療現場での指導には限界があることが多い。本研究では、小児肥満外来に通院する肥満・メタボリックシンドロームの小児について、適正な行動への変容を効率的に援助するための手法として、短期間の双方向・非対面式の動機づけプログラムを開発し、肥満小児への介入研究実施に向けた基礎的検討を行った。

A. 研究目的

小児のメタボリックシンドロームを成人へ持ち越さないようにするための保健指導等の介入は、学校・社会・家庭・医療が協力して実施する必要がある。このなかで、医療機関での保健指導は医師やコメディカルによってなされているが、多忙な医療現場での指導には限界があることが多い。

本研究では、小児肥満外来に通院する肥満・メタボリックシンドロームの小児について、適正な行動への変容を効率的に援助するための手法として、肥満外来で導入できる短期間の双方向・非対面式動機づけプログラムを開発することを目的とした。

B. 研究方法

(対象)

鳥取大学医学部附属病院小児科外来、鳥取県立厚生病院小児科外来に通院する、6～15歳までの肥満またはメタボリックシンドロームの小児で、本研究への参加について文書による同意

の得られたもの。

(方法)

1) 実施スタッフ

- i) 導入：医師
- ii) 援助：コメディカル
学生ボランティア
- iii) 評価：医師、コメディカル
学生ボランティア

2) 指導（介入）内容

患児の外来受診時に医師は以下の内容を説明する。

- i) 家庭で毎日、小児と保護者（父または母）のそれぞれが、その日の自身の行動を振り返って、本研究で作成した生活習慣チェックリストと体重表よりなるケースカード（図1）に記入する。
- ii) 保護者は、2週間分を記入したケースカードを、本研究の事務局へ連絡（郵送など）する。

- iii) スタッフが記載内容を評価し、チェックリストの達成率に基づいて、オペラント強化のための家庭内のご褒美を郵送等により指示する。同時にスタッフは患児とその保護者の動機づけ強化に有用と考えられる助言を行う。
- iv) 上記の2週間のクールを4回繰り返し（約2ヶ月間）で終了とする（表1）。

3) 評価方法

i) 体重

介入前後の肥満の程度を、体重、肥満度、腹囲、体脂肪率、BMIパーセンタイルを用いて比較する。

ii) 生活習慣指標

介入前後で、児と保護者（父または母）のそれぞれについて、食事、運動習慣、等について質問紙により聴取する。

iii) 生理学・生化学的指標

外来受診時に血圧測定、血液検査を実施し、前後で結果を比較する。

小児のメタボリックシンドロームの診断基準である、血中の中性脂肪(TG), HDLコレステロール(HDL-C), 空腹時血糖に加えて、脂肪肝の指標として血中ALT, 耐糖能の指標としてHbA1c、インスリンを測定し、前後で比較する。

iv) 心理指標

健康意識、自己効力感等を前後で比較する。

（倫理面への配慮）

1) 対象者の人権擁護

研究への参加は任意であることを予め説明し、文書による同意が得られた対象だけに介入を行った。個人情報を連結可能匿名化し、対象者・家族のプライバシーを保護した。本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施する。

（解析）

介入前後の各指標の変化と、ケースカードでの介入状況を比較検討する。統計解析には、SPSS ver13を用いる。

C. 研究結果

現在、ケースカード、生活習慣等の質問紙の作成を済ませており、倫理審査の承認を待っている段階である。

D. 考察

医療機関での保健指導は医師やコメディカルによってなされているが、多忙な医療現場での指導には限界があることが多い。そこで本研究では、行動変容を効率的に援助するための手法として、肥満外来で導入できる短期間の双方向・非対面式の動機づけプログラムを開発した。

小児は、周囲の環境に左右されやすい、十分な動機づけを得ることが困難、などの特徴があるため、保健指導が奏功しないことが多かった。そこで本研究では、1) 本人だけでなく家族全体で減量に取り組ませるために、保護者にもチェックリストを付けさせる、2) 介入期間を2ヶ月の短期間として、児と保護者に短期間に集中して取り組ませることにより達成感を与える、3) コメディカルや学生アドバイザーによる評価とご褒美を取り入れることにより、変容行動をより強化する、という方略を採用した。今後、小児の対象に介入を行い、結果の評価を行う予定である。

E. 結語

小児の特徴を考慮した、小児肥満と小児メタボリックシンドロームへの、短期・双方向の動機づけプログラムを開発した。今後、肥満対象に介入を行い、評価を得る。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinoshita T, Hanaki K, et al. Variation analysis of β 3-adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity. *Pediatr Int* 49 (2): 133-7, 2007.
- 2) 長石純一, 花木啓一, 神崎晋他, 健常小児と肥満児における血中多量体 adiponectin の検討. *ホルモンと臨床* 55 (12), 1189-1195, 2007.
- 3) 山根美智子、花木啓一、佐々木くみ子、西村正子、前田隆子. 女性の味覚と月経周期・体組成との関連. *米子医誌* 58 (4), 141-146, 2007.
- 4) 花木啓一, 小児のメタボリックシンドロームはなぜ生じるか:生活習慣. 日本小児内分泌学会編:小児のメタボリックシンドローム, 29-33, 2008.
- 5) 花木啓一, 肥満の遺伝素因と遺伝性肥満. 岡田知雄編:よくわかる子どもの肥満. 永井書店, 東京, 2008.

2. 学会発表

- 1) Nagaishi J, Kinoshita T, Hanaki K, et al. Cord Blood Levels of High Molecular Weight Form Adiponectin and Leptin in Appropriate for Gestational Age Infants and Small for Gestational Age Infants. The 89th annual meeting of the Endocrine Society, 2007, Toronto.
- 2) 芦原綾乃, 植月温子, 花木啓一他, 母親の就業と小児の生活習慣の関連について. 第20回鳥取県小児保健学会, 2007, 米子.
- 3) 花木啓一, 石原千絵子, 遠藤有里, 南前恵子, 谷本弘子, 黒沢洋一, 長石純一, 神崎晋, 小児の生活習慣と身体発育の関連: 幼児生活習慣アンケートによる解析. 第29回日本肥満学会ワークショップ2: 小児肥満-スクリーニングから効果的介入まで-. 2008, 大分.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

表1 短期・双方向の動機づけプログラム

-
1. 外来受診時に導入
 2. 次の受診までの期間(2~3ヶ月間)
 3. アドバイザー(Ad,学生・ボランティアなど)
 4. 導入前に本人・家族の生活習慣の調査
 5. チェックリストをつけてAdへ報告
 6. Adはチェックリストを評価して返送
-

図1 親子のチェックリストと体重の推移

○○くんの健康カレンダー		12/1	2 月	3 火	4 水	5 木	6 金	7 土	合計	1週間の感想
目標	朝ごはんを食べる									◆変わったところ
	テレビ・テレビゲームは1時間以内									
	夜ごはんのあとには何も食べない									
	おやつの量を守る									◆楽々できたところ
	運動・スポーツ・体を動かすお手伝いをする									
目標	子どもと一緒に運動したり体を動かして遊ぶ									◆がんばってもできなかったところ
	食事は食べる量を決めて一人分ずつ盛り付ける									
	朝ごはんをつくる									
	夕食は子どもと一緒にゆっくり時間をかけて(30分以上)食べる									
	親子で健康カレンダーをつける									
合計		kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	◆よかったこと	
体重グラフ	<ul style="list-style-type: none"> 毎日同じ時間にはからう 毎日しるしをつけよう 									◆ご家族の方から
										◆学生からアドバイス

◆1週間の合計点 ()点

○…1点 ×…0点

★★★ 15点以上 とても良くがんばっていますね。好きなごほうびクーポンをえらんでね。
 ① テレビ・ゲーム30分 ② 好きな場所におでかけ ③ マッサージ20分

★★ 14点～10点 良くがんばっていますね。目標達成まであと一息！

★ 9点以下 がんばっていますね。できそうなことから少しずつクリアしていこう！！

胎児期・新生児期の体重増加量と周産期指標の検討 －適切な乳汁栄養指導法の根拠として－

花木啓一, 遠藤有里, 南前恵子

鳥取大学医学部保健学科

長石純一, 横山美由紀, 神崎 晋

鳥取大学医学部周産期・小児医学分野

研究要旨

将来の生活習慣病発症の危険因子となりうる周産期指標を明らかにするために、胎児期体重増加量・新生児期体重増加量と、アディポネクチンを含む周産期指標との関連を検討した。胎児期体重増加不良群では、血中高分子アディポネクチンが有意に低値を示し、将来の肥満・糖尿病の発症リスク因子である可能性が示唆された。本邦では低出生体重児が増加傾向なので、このようなハイリスク母子に対する適切な保健指導・介入が重要である。

A. 研究目的

糖尿病などの生活習慣病は、不健康な生活習慣を続け肥満に至ることで、発症率が高まるとされてきた。ところが Barker らは、子宮内胎児発育不全(以後 SGA と略す)児の方がむしろ、成人後に肥満・糖尿病に至る頻度が高いことを報告した。この疫学的事実は、胎児期の低栄養とその後の急激な catch-up が成人後の生活習慣病発症リスクを高めるという、成人病早期発症説として注目されている。

本研究では、胎児期・新生児期の体重増加量と、各種の周産期指標、なかでもメタボリックシンドロームで低下するアディポネクチンとの関連を検証することにより、周産期における生活習慣病発症危険因子の評価と、母子への適切な保健指導・介入への根拠を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 対象

正常経過で正期産に至った母 30 例、その母よ

り出生した児 30 例を対象とした。母年齢 31.8 ± 6.1 歳、分娩週数 39.1 ± 1.1 週、初産婦 10 例、経産婦 20 例、経腔分娩 20 例、帝王切開 10 例、児の性別は男 17 例、女 13 例、出生時体重 2892 ± 373 g (-0.69 ± 0.87 SD)、1 カ月時体重 3589 ± 632 g、最低体重からの増加は 37.7 ± 15.9 g /day であった。対象を胎児期・新生児期それぞれの体重増加量により群分けし検討した。

i) 胎児期体重増加による区分

出生時体重 SDS-1.5 未満を不良群(6 例)、SDS-1.5 以上を良好群(24 例)とした。

ii) 新生児期体重増加による区分

日齢 2 ~ 1 カ月健診までの体重増加(g/day)が 30 未満を不良群(10 例)、30 ~ 45 未満を中間群(10 例)、45 以上を良好群(10 例)とした。

2) 評価項目

母体因子として母 BMI(非妊娠時・妊娠時最大、産褥の BMI 減少)、血清・母乳中総アディポネクチンなど、胎盤因子は胎盤重量など、児因子は

出生時体重、1日体重増加量、血清アディポネクチンなどを評価した（表1）。

3) 測定

アディポネクチン値の測定のため、産褥3～5日の母、生後3～4週の新生児について通常の血液検査時に血液を採取した。検体を速やかに遠心し、得られた血清は測定まで-80℃で保存した。母乳については、分泌開始後の初乳と産褥4週の成乳を採取した。用手採取後速やかに-80℃で保存した。

母血液・母乳では総アディポネクチンを、新生児血液では総アディポネクチンに加えて高分子アディポネクチン比率を測定した。総アディポネクチン、高分子アディポネクチンは、2量体を用いたELISA法によるヒト多量体アディポネクチン分別測定キット（第一化学薬品）を用いた。高分子アディポネクチンの総アディポネクチンに対する比を高分子アディポネクチン比率とした。

血液については、血清を5,151倍に希釈して、母乳については、12,000gで2回遠心した後の中间層を93倍に希釈し、ELISA法による測定に供した。母乳の希釈倍率は髓液での測定報告に準拠した。

4) 統計解析

解析はSPSS 13.0J for Windowsを用いた。結果は平均±SD、箱ひげ図で示した。箱ひげ図は中央値（中央線）、25～75パーセンタイル区間（box）、10～90パーセンタイル区間（ひげ線）で示した。

（倫理面への配慮）

研究の趣旨及び方法、研究への自由参加、同意の隨時撤回、プライバシー保護について対象者へ文書を用いて説明し同意を得た。本研究は鳥取大学医学部倫理委員会の承認を経たのち実施した（平成20年2月、承認番号978）。

C. 研究結果

1) 胎児期と新生児期の体重増加量の比較

胎児期と新生児期の体重増加量には有意な相関は見られなかった。

2) 各周産期指標と胎児期・新生児期体重増加量の比較

各種周産期指標と、胎児期・新生児期それぞれの体重増加量との比較を示す（表2、3）。

母体因子の1つである、非妊娠時BMI・妊娠時最大BMI・産褥のBMI減少量は、胎児期・新生児期の体重増加量と有意な関連はみられなかった。

胎盤因子の1つ、胎盤重量は胎児期体重増加不良群で有意に軽量だったが（ $p<0.05$ ）、新生児期体重増加との関連は明かでなかった（表2,3）。

3) 血中アディポネクチン値と胎児期・新生児期の体重増加量との比較

産褥期の母血中総アディポネクチン値とその母から生まれた新生児の血中総アディポネクチン値には、有意な相関は認めなかった。

母の血中総アディポネクチン値は、胎児期・新生児期の体重増加量と有意な関連を認めなかつた（表2,3）。

新生児の血中総アディポネクチン値は成人よりも著しく高値であり、胎児期・新生児期の体重増加量と有意な関連は認めなかった（表2,3）。

新生児の血中高分子アディポネクチン比率は、胎児期体重増加不良群（ 0.60 ± 0.2 ）では良好群（ 0.72 ± 0.13 ）に比べて、有意に低値を示した（ $p<0.05$ 、図1）が、新生児体重増加との関連は認めなかった。

4) 母乳中アディポネクチン値と胎児期・新生児期の体重増加量との比較

母乳中総アディポネクチンは、初乳中（ 5.3 ± 3.3 ng/ml）より成乳中（ 10 ± 6.1 ng/ml）で高く（図2），母の血中濃度の約1/300だった。同一対象の初乳中と成乳中アディポネクチン値には有意な相関は見られなかった。初乳中総アディポネクチン

値は胎児期・新生児期の体重増加量と有意な関連は見られなかった(図3)。成乳中総アディボネクチン値は、胎児期体重増加不良群(6.2 ± 1.7 ng/ml)では良好群(10.9 ± 6.4 ng/ml)に比べて有意に低値を示した($p<0.05$, 図4)。

D. 考察

本研究では、胎児期・新生児期の体重増加量と、各種の周産期指標、なかでもメタボリックシンドロームで低下するアディボネクチンとの関連を検証することにより、周産期における生活習慣病発症危険因子の評価と、母子への適切な保健指導・介入への根拠を明らかにすることを目的とした。

胎児期と新生児期の体重増加には有意な関連が見られず、独立した因子によって規定されていることが予想された。今回、検討した周産期指標のなかで注目されるのは、胎児期体重増加不良群では血中高分子アディボネクチン比率が低値を示したことである。活性型とされる高分子アディボネクチンは、メタボリックシンドロームの鋭敏な指標と考えられている。胎児期については、臍帶血の総アディボネクチン値はBMIと順相関し、SGA児でより低値であることも報告されている。高分子アディボネクチン比率についても同様であるとの報告が出始めていて、本研究の結果もそれに符合するものである。この時期の低アディボネクチン血症が、生活習慣病発症の高リスク因子であるかどうかについては、今後の研究の進展が待たれる。

興味深いことに、母乳中総アディボネクチン濃度も同様に、胎児期体重増加不良群で低値を示した。母乳中のアディボネクチン濃度は、母の血中濃度の約1/300であることから、この分子が児の腸管で生理作用を及ぼすか否かについては懷疑的な見方もある。SGA児を出産した母には、母乳中のアディボネクチン値が低値となるような機序が働いている可能性を示唆すると考

えるのが妥当かも知れない。今後その意義についての解明が待たれる。

今回の検討では、新生児期の体重増加量と関連のある周産期指標は見つからなかった。新生児から乳児期にかけての体重増加量との関連を示唆する報告も多いので、今後の継時的な調査でその関連を検討する予定である。

E. 結語

本邦では低出生体重児が増加傾向であるので、このようにSGAを呈した児とその母に対しては、将来の生活習慣病発症のハイリスク群であるとの認識を共有することにより、より適切な保健指導・介入へと進めていくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Kawashima Y, Adachi K, Nanba E, Kanzaki S. Variation analysis of $\beta 3$ -adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity. *Pediatr Int* 49(2): 133-7, 2007.
- 2) Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Ohtsuka Y, Hisatome I, Ninomoya H, Nanba E, Fukushima T, Takahashi S. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 90(8): 4679-87, 2005.
- 3) 花木啓一. 小児のメタボリックシンドロームはなぜ生じるか:生活習慣. 日本小児内分泌学会編:小児のメタボリックシンドローム. 29-33, 2008.
- 4) 花木啓一. 肥満の遺伝素因と遺伝性肥満. 岡田知雄編:よくわかる子どもの肥満. 永井書店, 東京, 2008.

2. 学会発表

- 1) 長石純一, 上山潤一, 木下朋絵, 鞍嶋有紀, 花木啓一, 神崎晋. 健常小児と肥満児における血中 adiponectin の検討. 第 78 回日本内分泌学会総会, 2005, 東京.
- 2) Ueyama J, Nagaishi J, Kinoshita T, Kawashima Y, Hanaki K, Kanzaki S. Age related changes of serum adiponectin levels in normal children and children with abnormal weight. The 87th annual meeting of the Endocrine Society, 2005, San Diego.
- 3) 長石純一, 船田裕昭、上山潤一, 木下朋絵, 鞍嶋有紀, 花木啓一, 神崎晋. 健常小児にお

ける血中多量体 adiponectin の検討. 第 79 回日本内分泌学会総会, 2006, 東京.

- 4) Nagaishi J, Kinoshita T, Hanaki K, et al.. Cord Blood Levels of High Molecular Weight Form Adiponectin and Leptin in Appropriate for Gestational Age Infants and Small for Gestational Age Infants. The 89th annual meeting of the Endocrine Society, 2007, Toronto.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

表 1 調査項目一覧表

母体因子	非妊娠時 BMI 妊娠最大 BMI 産褥 BMI 減少 (最大 BMI - 産褥 1 カ月 BMI), 希望する栄養法(母乳・人工)母自身の栄養法 分娩様式 出血量 分娩・産褥経過の異常 母乳分泌開始日
胎盤因子	胎盤重量 胎盤異常
児因子:	出生時体重(g), 出生時体重 SD, 性別, 臍帯血pH, 1カ月健診時体重(g), 1日体重増加量(g/day): 日齢 2 日 ~ 1 カ月健診 現在の栄養方法(母乳・混合・人工) 血清T-Ad, 高分子アディポネクチン比率

表 2 胎児期体重増加と周産期指標との関連

因子	胎児期体重増加			
	不良群(IUGRあり)		良好群(IUGRなし)	
母体	非妊娠時 BMI	20.8	± 3.3	21.2 ± 3.9
	妊娠最大 BMI	25.1	± 2.6	24.9 ± 3.5
	産褥 BMI 減少	2.6	± 0.5	2.7 ± 0.9
	母乳分泌開始日	3.2	± 0.4	4.0 ± 1.5
	血中 T-Ad(μg/ml)	2.4	± 0.9	2.2 ± 1.1
	初乳中 T-Ad(ng/ml)	4.1	± 2.1	5.6 ± 3.5
胎盤	成乳中 T-Ad(ng/ml)	6.2	± 1.7*	10.9 ± 6.4*
	胎盤重量(g)	423.3	± 51.7*	589.9 ± 96.3*
	出生時体重(g)	2392.5	± 194.8	3017.0 ± 293.3
	出生時体重(SD)	-1.98	± 0.35	-0.37 ± 0.63
	1カ月時体重(g)	3015.8	± 531.6*	3732.7 ± 579.1*
	1日体重増加量(g/day)	45.3	± 18.0	35.8 ± 15.2
児	臍帯血 pH	7.24	± 0.07	7.29 ± 0.67
	血中 T-Ad(μg/ml)	28.7	± 8.0	26.2 ± 9.8
	血中高分子 Ad 比率	0.60	± 0.2*	0.72 ± 0.13*

* P < 0.05

表3 新生児期体重増加と周産期指標との関連

因子	新生児期体重増加			良好群
	不良群	中間群	良好群	
非妊娠時BMI	20.9 ± 2.5	21.5 ± 4.3	20.9 ± 4.5	
妊娠中最大BMI	24.9 ± 2.5	24.7 ± 3.4	25.2 ± 4.1	
産褥BMI減少	2.6 ± 0.9	2.5 ± 1.1	2.8 ± 0.5	
母体 母乳分泌開始日	4.3 ± 1.7	3.5 ± 0.9	3.6 ± 1.4	
血中T-Ad(μg/ml)	1.9 ± 1.0	2.9 ± 1.3	2.0 ± 0.5	
初乳中T-Ad(ng/ml)	5.3 ± 4.1	6.6 ± 3.3	4.1 ± 2.2	
成乳中T-Ad(ng/ml)	9.9 ± 4.0	12.0 ± 8.5	7.1 ± 2.4	
胎盤 胎盤重量(g)	556.4 ± 112.3	513.4 ± 91.0	600.0 ± 122.3	
出生時体重(g)	2808.4 ± 295.7	2896.3 ± 437.5	2971.7 ± 394.1	
出生時体重(SD)	-0.51 ± 0.88	-0.92 ± 0.86	-0.65 ± 0.92	
1カ月時体重(g)	3118.0 ± 235.7*	3565.5 ± 685.6*	4084.5 ± 492.7*	
児 1日体重増加量(g/day)	20.4 ± 7.4	38.2 ± 5.2	54.4 ± 9.6	
臍帯血pH	7.28 ± 0.07	7.28 ± 0.09	7.29 ± 0.07	
血中T-Ad(μg/ml)	25.5 ± 9.3	29.9 ± 12.0	24.9 ± 6.6	
血中高分子Ad比率	0.71 ± 0.12	0.74 ± 0.18	0.61 ± 0.14	

* P < 0.05

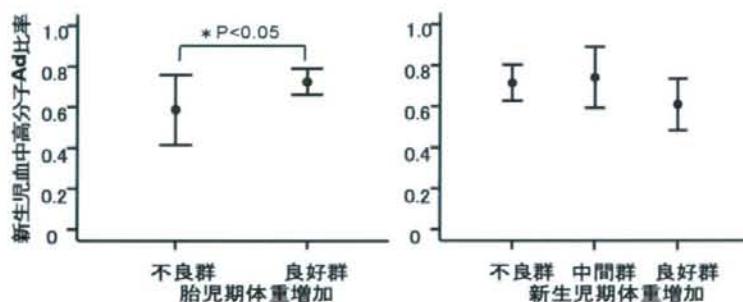


図1 胎児期・新生児期体重増加と新生児血中高分子アディポネクチン比率

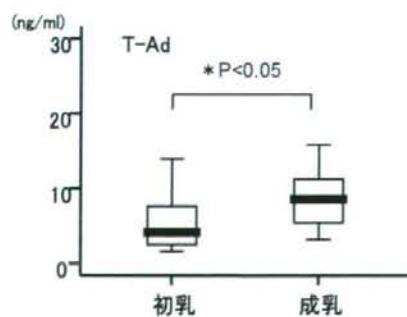


図2 母乳中総アディポネクチン

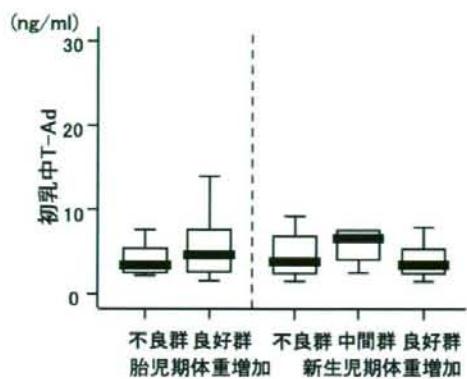


図3 胎児期・新生児期体重増加と
初乳中総アディポネクチン

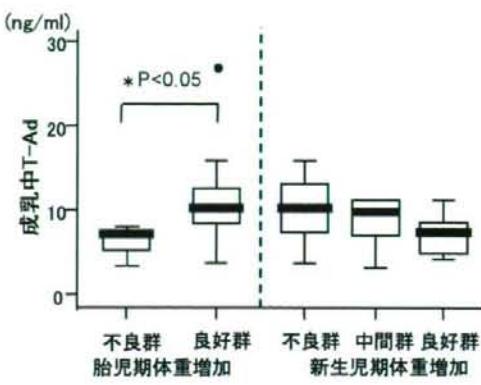


図4 胎児期・新生児期体重増加と
成乳中総アディポネクチン

生活習慣病検診を受診した小学生の1年後の心血管危険因子合併数と個々の心血管危険因子の値の変化に関する研究

吉永正夫¹⁾、鷲島幸二²⁾、田中裕治¹⁾

国立病院機構鹿児島医療センター小児科¹⁾、

鹿児島市医師会病院小児科²⁾

研究要旨

【背景と目的】鹿児島市生活習慣病検診を2年連続で受診した小学生において、心血管危険因子総数が変化すれば個々の心血管危険因子の値も変化するか縦断的に検討すること。

【対象と方法】2003～2005年に鹿児島市生活習慣病検診を受診した小学生のうち2年連続して受診した319人（男子213人、女子106人）。平均年齢は男子9.0±1.3歳、女子8.6±1.3歳。心血管危険因子として、内臓肥満（腹囲の増大）、高血圧、脂質異常、高血糖の4個とした。心血管危険因子の基準値には厚生労働研究大関班の値を使用した。初年度、次年度の心血管危険因子数と、個々の危険因子値の変化を検討した。

【結果・考察】心血管危険因子総数（平均値）には初回と1年後で男女とも有意差を認めず、また男女差も認めなかった。心血管危険因子総数の変化が-1個減少、0個（同数）、1個増加、2個増加した児童数はそれぞれ一方、74名、162名、73名、10名であった。心血管危険因子総数が1個増加すると個々の心血管危険因子値は悪化し、減少すると改善していた。小児期からの生活習慣病の一次、二次予防が重要であると考えられた。

A. 研究目的

小児期においても、成人においても、肥満すると多くの心血管危険因子（内臓肥満、高血圧、耐糖能異常、脂質異常）の集積した状態であるメタボリックシンドロームを伴いやすいことはよく知られている^{1,2)}。また、心血管危険因子総数が増加すると個々の心血管危険因子の値が悪くなることも成人で報告されている。しかし、小児期において縦断的に検討された成績はない^{3,4)}。

そこで、鹿児島市生活習慣病検診を受診した小学生のうち、2年連続で受診した児童を対象に、1年間の心血管危険因子総数の変化と個々の心血管危険因子の値の変化を比較検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2003～2005年に鹿児島市生活習慣病検診を受診した小学生のうち2年連続して受診した319人（男子213人、女子106人）。平均年齢は男子9.0±1.3歳、女子8.6±1.3歳であった。

2. 個々の心血管危険因子およびメタボリックシンドロームの定義

心血管危険因子として下記のものを検討した。個々の心血管危険因子は厚労科学研究、大関班の定義に従った⁵⁾。メタボリックシンドロームは内臓肥満があり、他の3個の危険因子のうち2個以上有する状態とした。

(1) 内臓肥満（腹囲の増加）

・腹囲75cm以上 and/or 腹囲/身長比0.5以上

- (2) 血清脂質異常
 - ・中性脂肪高値 ≥ 120 mg/dl and/or HDL-コレステロール低値 < 40 mg/dl
- (3) 高血圧
 - ・収縮期 ≥ 125 mmHg and/or 拡張期 ≥ 70 mmHg
- (4) 空腹時血糖高値
 - ・空腹時血糖 ≥ 100 mg/dl

3. 統計学的解析

統計学的解析には Mann-Whitney test または Wilcoxon's signed-rank test を用いた。メタボリックシンдромの頻度の検定には Fisher's exact probability test を用いた。

(倫理面への配慮)

鹿児島市生活習慣病予防検診は小学生の肥満児童（肥満度 35% 以上）を対象に文面を通じて家族に案内があり、家族が希望した時のみ家族はかかりつけ医を受診するシステムになっている。本研究は分担研究者の所属する国立病院機構鹿児島医療センターの倫理審査委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1. 対象者の Profiles

対象者の Profiles を表 1 に示した。腹団は加齢の影響が大きいと思われるが、男女とも有意に増加していた。中性脂肪も有意に増加していた。メタボリックシンдромの頻度には有意差を認めなかった。

2. 心血管危険因子総数の増加

心血管危険因子総数（平均値）には初回と 1 年後で男女とも有意差を認めず、また男女差も認めなかった。心血管危険因子総数の変化が -1 個減少、0 個（同数）、1 個増加、2 個増加した児童数（男女計）はそれぞれ一方、74 名、162 名、73 名、10 名であった。心血管危険因子総数が 1

個増加すると個々の心血管危険因子値は悪化し、減少すると改善していた。

D. 考察

成人領域では、肥満に伴い他の心血管危険因子が悪化することはよく知られている。Retnakaran らは横断的研究から 10-19 歳の 236 人の小児において、心血管危険因子数が増加すると、BMI、腹団、血圧、HOMA-IR の値が悪化することを述べている⁶⁾。しかし、縦断的研究において小児科領域での報告はなかった。本研究において、小児においても心血管危険因子数が増加すると、個々の心血管危険因子の値が悪化することが縦断的に証明することができた。

小児においても、心血管危険因子の集簇は個々の心血管危険因子の値を悪化させているので、生活習慣病の一次予防が重要であることを示していると考えられる。

E. 結論

小児においても、心血管危険因子の集簇は個々の心血管危険因子の値を悪化させているので、小児期からの生活習慣病の一次、二次予防が重要であると考えられる。

文献

- 1) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366 (9491):1059-62.
- 2) Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369:2059-2061.
- 3) Yamada N, Yoshinaga H, Sakurai N, Shimano H, Gotoda T, Ohashi Y, et al. Increased risk fac-

- tors for coronary artery disease in Japanese subjects with hyperinsulinemia or glucose intolerance. *Diabetes Care* 1994; 17:107-114.
- 4) Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, et al. Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Jpn Circ J* 2001; 65:11-17.
- 5) Ozeki T, Satake E. Diagnostic criteria for metabolic syndrome and visceral adiposity in children. *Adiposceince* 2007;4:359- 364.
- 6) Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 148:176-82.
- 7) Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Arata M, Wada A, Takahashi H. Association between the number of cardiovascular risk factors and each risk factor level in elementary school children. *Circ J*, 2008; 72:1594-1597.
- the number of cardiovascular risk factors and each risk factor level in elementary school children. *Circ J*, 2008 October; 72 (10):1594-1597.
- 2) Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, Kohno Y. Adipokines predictive of accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J*, 2008; 72 (11):1874-1878.
- 3) Tadokoro N, Shinomiya M, Yoshinaga M, Takahashi H, Matsuoka K, Miyashita Y, Kurabayashi. Visceral fat accumulation in Japanese high school students and related atherosclerotic risk factors. (in submission)
- 4) 田所直子、松岡かおり、栗林伸一、篠宮正樹、宮下 洋、吉永正夫. 高校生の健診における内臓脂肪の蓄積. 肥満研究、2008; 14:57-63, 2008.4.25
- 5) 栗林伸一、篠宮正樹、田所直子、松岡かおり、宮下 洋、吉永正夫. 高校1年生におけるアディポサイトカイン；腹囲身長比、糖・脂質代謝パラメーターとの関連. 肥満研究、2008; 14:128-135, 2008.8.25
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

F. 研究発表

- 1) Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Arata M, Wada A, Takahashi H. Association between

表1. 対象者の Profiles (参考文献7より)

	男児 (n=213)		女児 (n=106)	
	初回	2回目	初回	2回目
肥満度 (%)	43 ± 10	43 ± 12	45 ± 12	45 ± 12
腹囲 (cm)	77 ± 8	80 ± 7**	75 ± 8	77 ± 7**
腹囲/身長比	0.57 ± 0.04	0.57 ± 0.04	0.57 ± 0.04	0.56 ± 0.04
収縮期血圧 (mmHg)	111 ± 11	110 ± 12	108 ± 12	109 ± 11
HDL-コレステロール (mg/dl)	57 ± 11	57 ± 12	55 ± 10	55 ± 11
中性脂肪 (mg/dl)	97 (89-105)	107 (99-115)*	101 (92-111)	112 (100-125)*
空腹時血糖 (mg/dl)	87 ± 6	86 ± 6	84 ± 6	85 ± 7
心血管危険因子総数	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.7
メタボリックシンドrome頻度	14 (6%)	18 (8%)	11 (10%)	10 (9%)

**; p<0.0001、*+ p<0.05

中性脂肪値は正規分布していないため、平均値 (95%信頼限界値) で表してある。

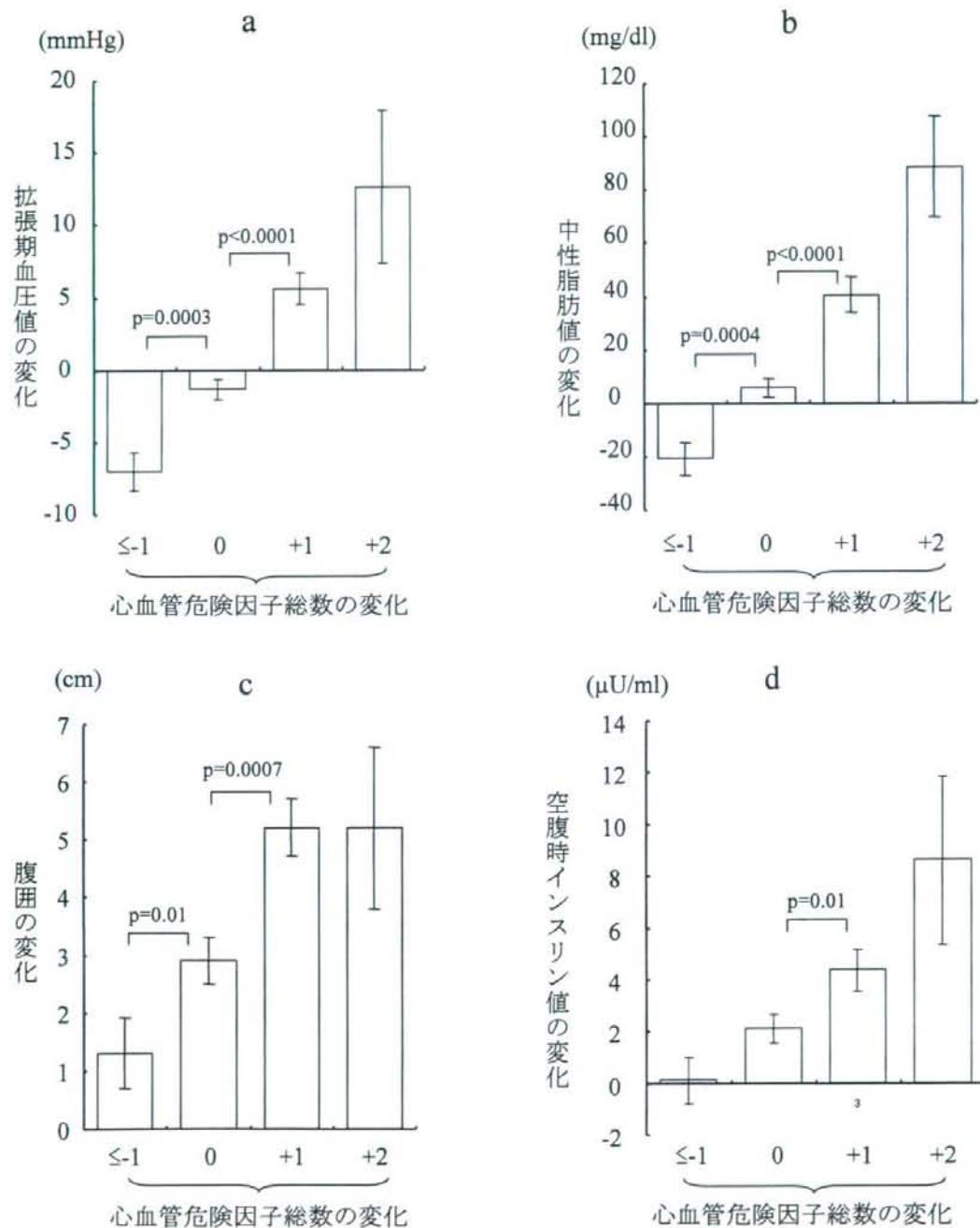


図1 心血管危険因子数の変化と個々の心血管危険因子値の変化と関係

(参考文献7を改編)

「小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な 介入方法に関する研究」： 肥満外来受診者における皮下脂肪優位型と 内臓脂肪優位型の臨床的検討

杉原茂孝, 池直香, 東久江, 松岡尚史

東京女子医科大学東医療センター小児科

研究要旨

小児肥満において、皮下脂肪型、内臓脂肪型がどの程度存在するのか、またそれらを明確に分類できるのか不明である。今回肥満外来受診者を対象に、小児における皮下および内臓脂肪蓄積の臨床的特徴、およびメタボリックシンドロームとの関連を明らかにすることを目的とした。

対象は肥満外来受診者61人（年齢6～17歳、男子41人、女子20人）。DXA法で体脂肪率（%FAT）と総体脂肪量（TFV）を測定し、CTスキャンで内臓脂肪面積（VAT）と皮下脂肪面積（SAT）を測定した。軽症型（n=12）：%FAT<35% & VAT<60cm²、皮下型（n=9）：%FAT≥35% & VAT<60 cm²、内臓型（n=14）：%FAT<35% & VAT≥60 cm²、皮下+内臓型（n=27）：%FAT≥35% & VAT≥60 cm²の4群に分類して検討した。

内臓型は皮下型に比して年齢、収縮期血圧が高く、メタボリックシンドローム陽性項目数も有位に高値を示した。内臓型と皮下+内臓型では、年齢に差がなく、肥満合併症のリスクも同等であった。内臓脂肪が多いと、体脂肪率に関係なく、肥満合併症のリスクが高いことが示された。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームの基本病態として、内臓脂肪の蓄積は重要であることが知られている。小児期の肥満では、従来皮下脂肪の蓄積が主体と考えられていたが、最近の検討では、皮下脂肪とともに内臓脂肪の蓄積も認められ、小児においても内臓脂肪の蓄積が肥満合併症、メタボリックシンドロームへの進行に関与していることが明らかになってきている。

しかし、小児肥満において、皮下脂肪型、内臓脂肪型がどの程度存在するのか、またそれらを明確に分類できるのか不明である。

そこで今回、小児において皮下脂肪と内臓脂肪の蓄積のパターンをCTスキャンやDXA法を用いて検討し、小児における皮下および内臓脂肪蓄積

の臨床的特徴、およびメタボリックシンドロームとの関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は肥満外来受診者61人（年齢6～17歳、男子41人、女子20人）。

早朝空腹時に採血し、血糖、中性脂肪、HDL-C、インスリン（IRI）、レプチニン（Human Leptin RIA, Linco Research Inc., St. Charles, MO）、アディポネクチン（イライザキット、大塚製薬）などを測定した。

CTスキャンにより内臓脂肪面積（VAT）、皮下脂肪面積（SAT）を計測し、DXAにより総体脂肪量（TFV）、体脂肪率（%FAT）を計測した。

各群間の各種指標の比較は、Kruskal-Wallisの

H検定・多重比較を行った。

検査の内容について、対象の肥満小児、および保護者に説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

1. 肥満外来受診者における内臓脂肪と皮下脂肪蓄積の検討

図1に肥満小児におけるVATとSATの関係を示す。男子、女子ともに両者は有意な正相関を示した(男子 $r=0.697$ 、女子 $r=0.440$)。しかし、VATとSATには若干のばらつきがみられ、皮下脂肪の優位に多いもの、内臓脂肪の優位に多いものが存在することが示唆された。

2. 体脂肪蓄積と年齢の関係

DXA法によって測定した%FATは、年齢によらず主に35~45%に分布し、年齢との関連はなかった(図2)。TFVは年齢とともに増加しており、有意な正の相関($r=0.739$, $p<0.001$)を示した(図3)。

VATはSATよりばらつきが大きいが、年齢とともに増加しており、VATは年齢と正の相関($r=0.496$, $p<0.001$)を示した(図4)。SATも年齢と正の相関($r=0.627$, $p<0.001$)を示した(図5)。

また、全体的に見てSATはVATの3~4倍大きく、臍の高さの面で脂肪組織の皮下への蓄積が内臓への蓄積より大幅に多いことが示唆された。さらに皮下脂肪は、上肢、下肢にも大量に蓄積していることから、全身でのTFVにおける皮下脂肪の量は、内臓脂肪に比し圧倒的に多いことが示唆された。

3. 皮下脂肪型、内臓脂肪型の分類の試み

図6に肥満外来受診者における%FATとVATの関係を示す。全身でのTFVにおける皮下脂肪の割合が、圧倒的に多いことを考慮すると、%FATは皮下脂肪量を主に反映するものとも考えられる。

そこで、図7に示すように、今回、%FATとVATを用いて、便宜的に以下に示す様に4群に

分類した。

- A. 軽症型(n=12) : %FAT < 35% & VAT < 60cm²,
- B. 皮下型(n=9) : %FAT ≥ 35% & VAT < 60cm²
- C. 内臓型(n=14) : %FAT < 35% & VAT ≥ 60cm²
- D. 皮下+内臓型(n=27) : %FAT ≥ 35% & VAT ≥ 60cm²

この4群について以下に比較検討を行った。

4. %FATとVATを用いて分けた4群での体格指標の比較

表1にA. 軽症型(n=12), B. 皮下型(n=9), C. 内臓型(n=14), D. 皮下+内臓型(n=27)の年齢、肥満度、BMI、腹囲(図8)、腹囲・身長比(図9)の比較を示す。

各群の平均年齢をみると、A群8.5歳、B群8.3歳、C群11.8歳、D群11.0歳であり、4群間の多重比較においてもB群・C群間に有意な差($p<0.01$)がみられた。

B群・C群間でVATは有意な差があるが、SATおよびTFVには差がなかった。B群・C群間で肥満度、BMI、にも差がなかった(表1)。

腹囲はB群・C群間には有意な差がみられなかったが、B群・D群間、A群・C群間には差がみられた(図8)。

腹囲・身長比はB群・C群間には有意な差がみられなかったが、A群・D群間に差がみられた(図9)。

5. %FATとVATを用いて分けた4群でのメタボリックシンドローム診断項目についての比較

メタボリックシンドロームの判定項目として、腹囲(80cm以上)、高血圧(125/70mmHg以上)、脂質代謝異常(トリグリセリド120mg/dl以上、またはHDL-C 40mg/dl未満)、耐糖能異常(空腹時血糖100mg/dl以上)の4項目を採用し、各群間の比較を行った(表2、図10、11)。

収縮期血圧は、C群とD群ではB群に比し、有意に高値であった(図10)。トリグリセリドは、C群とD群でB群に比し高い傾向があり、HDL-

CはC群とD群でB群に比し低い傾向があったが、有意ではなかった。空腹時血糖値には差がなかった。

メタボリックシンドローム陽性項目数もC群とD群ではB群に比し、有意に高値であった(図11)。

C群とD群の間には、これらいずれの指標についても差がみられなかった。

6. %FATとVATを用いて分けた4群でのその他の合併症指標、レブチン、アディポネクチンについての比較

表3に示すように、B群はC群とD群に比しインスリン値、HOMA-Rが高い傾向を示したが、有意ではなかった。尿酸値とALT値はB群よりC群とD群の方が有意($p<0.05$)に高値であった。しかし、C群とD群の間には差は認められない。

血中レブチン値は、C群(13.4±4.2)の方がD群(21.0±7.2)より有意に低値であった($p<0.05$) (図12)。

血中アディポネクチン値は、A群に比しC群とD群で有意に低値であった(図13)。C群はB群、D群に比し低い傾向があったが有意ではなかった。

D. 考察

今回、%FATとVATを用いて、便宜的にA(軽症型: %FAT < 35% & VAT < 60cm²)、B(皮下型: %FAT ≥ 35% & VAT < 60 cm²)、C(内臓型: %FAT < 35% & VAT ≥ 60 cm²)、D(皮下+内臓型: %FAT ≥ 35% & VAT ≥ 60 cm²)の4群に分類して検討した。

VAT≥60 cm²は、肥満症の判定基準としても用いられている。これは、肥満小児においてインスリン抵抗性やトリグリセリド上昇などの合併症との関連でROC解析から出てきた基準値である。%FAT≥35%は11歳以上の女子についての肥満症の基準値である(男子は、%FAT≥25

%)。

この4群で比較したところ、C群(内臓型)はB群(皮下型)に比して年齢、収縮期血圧が高く、メタボリックシンドローム陽性項目数も有意に高値を示した。この結果から、思春期年齢で、皮下脂肪はそれほど多くないにもかかわらず、内臓脂肪蓄積が進む症例が少なからずあること、さらにこのようなC群(内臓型)は、肥満合併症やメタボリックシンドロームの陽性項目数がD群(皮下+内臓型)と差がなく、悪い状態であることが明らかとなった。

レブチンは、主に皮下脂肪から分泌され皮下脂肪蓄積と強い関連を示すホルモンであるが、今回C群(内臓型)ではD群(皮下+内臓型)より明らかに低値であった。この結果は、レブチンが肥満合併症やメタボリックシンドロームへの進行と関連が少ないことを示唆する興味深いものと言える。ただし、この点については、さらに症例を増して検討を進める必要がある。

E. 結論

内臓型は皮下型に比して年齢、収縮期血圧が高く、メタボリックシンドローム陽性項目数も有意に高値を示した。内臓型と皮下+内臓型では、年齢に差がなく、肥満合併症のリスクも同等であった。

内臓脂肪が多いと、体脂肪率に関係なく、肥満合併症のリスクが高いことが示された。

F. 研究発表

- 1) 辻直香、東久恵、松岡尚史、杉原茂孝 肥満外来受診者における皮下脂肪優位型と内臓脂肪優位型の臨床的検討. 第22回日本小児脂質研究会, 2008年12月6日, 東京, 講演抄録集 p 48, 2008.

G. 知的所有権の取得状況

該当なし