

小児科学講座

教授：井田 博幸	先天代謝異常
教授：久保 政勝	小児感染免疫学
教授：伊藤 文之	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：白井 信男	小児腎臓病学
教授：中澤 誠	小児循環器病学
教授：星 順隆 (輸血部に出自)	小児血液腫瘍学，輸血学
教授：大橋 十也 (DNA 医学研究所に出自)	先天代謝異常
准教授：玉置 尚司	小児感染免疫学
准教授：勝沼 俊雄	小児アレルギー学
准教授：和田 靖之	小児感染免疫学
准教授：宮田 市郎	小児内分泌学
准教授：浦島 充佳 (臨床研究開発室に出自)	臨床疫学
講師：藤原 優子	小児循環器病学
講師：加藤 陽子	小児血液腫瘍学
講師：斎藤 義弘	小児感染免疫学
講師：田知本 寛	小児アレルギー学
講師：小林 博司 (DNA 医学研究所に出自)	先天代謝異常
講師：秋山 政晴	小児血液腫瘍学
講師：湯坐 有希	小児血液腫瘍学
講師：布山 裕一	小児循環器病学，新生児学
講師：小林 正久	先天代謝異常，新生児学
准教授：金子 隆 (都立清瀬小児病院)	小児血液腫瘍学
准教授：奥山眞紀子 (国立成育医療センター)	小児精神学
准教授：小川 潔 (埼玉県立小児医療センター)	小児循環器病学
准教授：浜野 晋一郎 (埼玉県立小児医療センター)	小児神経学
講師：宿谷 明紀 (国立病院機構相模原病院)	小児腎臓病学
講師：清水 正樹 (埼玉県立小児医療センター)	新生児学

教育・研究概要

I. 代謝研究班

代謝班は (1) 先天代謝異常症 (2) 難治性疾患の遺伝子治療法の開発 (3) 小児内分泌疾患，(4) 小児消化器疾患，(5) 遺伝性疾患 (6) マラリア感染症に関して研究を行った。以下にその研究概要を述べる。

- (1) ライソゾーム病の酵素補充療法において発生する酵素製剤に対する免疫寛容導入法を開発した。
- (2) ポンペ病，クラッペ病，ムコ多糖症 VII 型の

レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の有用性をマウスの系で明らかにした。(3) 外科的左心不全および右心不全ラットを作成し，それらラットの脳内でのストレス関連ホルモンやその受容体の発現動態を解析している。(4) ノロウイルス感染症の新しい診断キットの有用性と本症の合併症の検討を行った。また小児クローン病に対する抗 TNF- α 薬使用法検討ワーキンググループに参画し，学会としての見解をまとめた。(5) 人魚体奇形の胎児例を報告し，その病因を，均衡型相互転座例を手がかりとして解析している。(6) マラリア感染モデルマウスの作成を試みた。

II. アレルギー研究班

小児アレルギー疾患の病態を解明し，新たな治療戦略に役立てる，という基本理念を持って日々研究を進めている。

喘息に関しては，病態面の臨床研究を推進してきた。喘息児における呼気中 nitric oxide の病態意義および臨床応用に関しては，我が国の先頭を走っていると自負する。この他，上気道ウイルス感染と喘息との関連に関する研究，喘息児呼気凝集液中の epidermal growth factor の解析等についても進めている。また厚労科学研究助成金を頂いて『小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレンール持続吸入療法の検討：サルブタモール持続吸入療法を対照とした多施設共同盲検ランダム化比較試験』を進めている。

アトピー性皮膚炎の病態に関しては，アトピー性皮膚炎児を持つ家族の QOL 質問用紙 QPCAD (Quality of Life of Caregivers of Children with Atopic Dermatitis) を皮膚科との共同で開発した。

食物アレルギーについては，鶏卵・牛乳および穀類について抗原特異 IgE 値による症状出現率曲線に関する報告を行い，実地臨床に大きく貢献すると考えられる。また牛乳による経口免疫療法についても研究を進めている。

III. 神経研究班

今回は小児後天性脳損傷の高次脳機能障害へのリハビリテーションに関する研究について述べる。小児後天性脳損傷のリハビリテーションにおいて高次脳機能障害へのアプローチは重要な課題の 1 つである。近年，高次脳機能障害へのリハビリテーションに力が入られるようになってきたが，それは成人に対するものであり，小児においてはほとんど行われていないのが現状である。小児では脳の可塑性が

あるため、小児の高次脳機能障害は成人のものより機能回復がよいといわれている。小児における高次脳機能障害の原因は、脳外傷、急性脳炎/脳症などである。特徴的な症状は、脳外傷では記憶障害と注意障害であり、脳炎/脳症では視覚認知障害である。小児の高次脳機能障害に対しては、まず正しい評価を行い、それに基づいて適切なプログラムを作成し、リハビリテーションセンター・学校・家庭が連携をもって支援を続けていくことである。

IV. 循環器研究班

小児科循環器研究班では主として慈恵医大本院と埼玉県立小児医療センター循環器科で研究と臨床を行っている。基礎研究としてはマウスを用いて肺動脈絞扼術によって右心不全モデルを作成し、右室リモデリングにおける遺伝子発現や生理学的変化を解析している。右心不全における各臓器に及ぼす変化については不明なことが多く、循環器内科や小児科内分泌研究班などと共同研究を行っている。また、マウスを用いて肺動脈狭窄を作成することで肺動脈の発育に関する研究も行っている。臨床研究としては、1) 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究、2) マグネシウムによる小児期の不整脈に対する治療の研究、3) 小児期心疾患における一酸化窒素の動態、4) 小児期心疾患における ANP、BNP 分泌動態、5) Fabry 病の心病変に関する研究、6) Fontan 手術後の血行動態に関する研究、7) 先天性心疾患術後における抗血栓療法に関する研究、8) 学校心臓検診で発見される不整脈の管理、予後についての研究などを行っている。

V. 感染免疫研究班

感染免疫研究班は、日々刻々と変化している感染免疫学に対応すべく、各出張病院で経験した臨床症例を注意深く検討することによって、臨床の場で現在何が必要かを各自の研究に生かそうと努力している。研究の大きな柱は3本に分かれる。その内容は、(1) 小児膠原病の研究、(2) 免疫ならびに免疫不全症の研究、(3) 細菌・ウイルスなどの感染症の研究である。小児膠原病学の診断学ならびに治療学は近年、著しく進歩した分野である。さまざまな疾患活動性のマーカーを組み合わせることによって、より詳細な経過観察が可能となり、良好な疾患活動性のコントロール下で患児達は正常な成長発育状態を維持できるようになった。免疫不全症の研究では、数々の骨髄移植などの豊富な臨床経験を生かし、遺伝子治療などの最先端の治療の開発を目標に掲げている。

。感染症の研究では、当科で経験した細菌性髄膜炎や敗血症などの豊富なデータを臨床研究に役立てており、近年では16SリボソームRNAの塩基配列が細菌の各菌種によって多様であることに着目し、原因不明の疾患に対して血液中の細菌のRNAを用いて菌種同定を行い、各種疾患の病因の究明にいかしていきたいと考えている。また小児の特殊性に対応した抗生剤の体内動態についても検討している。しかし本研究班の班員は専門分野を持ちつつ、大きく感染免疫学の分野の知識を広く会得するように努力を行うことを目標にしている。

VI. 腎臓研究班

難治性ネフローゼ症候群の新たな治療、乳児尿路感染症の管理法、各種疾患に対する急性血液浄化療法など臨床に役立つテーマをもち研究を進めている。若い班員が多く、研究期間も短くまだ大きな成果をあげていない。しかし埼玉県立小児医療センターを中心に、ネフローゼ症候群に対する先進的な治療がおこなわれ、近年問題となっているCyA腎症についての基礎的な検討もおこなわれている。また内科領域で盛んに行われている急性血液浄化療法についても、乳児敗血症に対するエンドトキシン吸着療法などが積極的におこなわれている。現在のところ臨床研究は学会発表のみであるが、本年度は尿路感染症について本邦で行われているCCLの予防投薬についてまとめ、gradeの高い膀胱尿管逆流症(VUR)に対する予防投薬の有用性を明らかにし、近年諸外国であいついで報告されているVURに対する予防投薬の不要論に警告を発した。

「点検・評価」

当講座の大きな特色は小児科学の全ての領域を網羅する専門研究班を兼ね備えている点である。新しい教授による体制のもとで各研究班は臨床研究および基礎研究を日々進めている。中でも代謝研究班、血液腫瘍研究班は本年度も昨年と同様4~5編の英語論文を発表しており、高いモチベーションを維持しつつ研究に取り組む姿勢は評価できる。神経研究班、アレルギー研究班も英語論文および日本語論文を常に発表している。今後は更なる研鑽を積み英語論文・日本語論文数を増やすだけでなく、インパクトファクターの高い英文誌へのpublicationも目指していきたい。一方、本年度は臨床的貢献度の高い循環器研究班からも英語論文の発表が出ており、研究分野での発展が注目される。感染免疫研究班では感染・免疫・膠原病に関する質の高い基礎的・臨床

的研究が進行中である。新生児研究班、腎臓研究班および精神研究班に関しては若い力の参入もあり、研究面で今後更なる躍進が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, Ida H. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2009; 97(4) : 272-7. (Epub 2009 May 10.)
- 2) Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3) : 313-8.
- 3) Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009; Epub ahead of print
- 4) Miyata I, Yoshikawa H, Kurokawa N, Kanno K, Hayashi Y, Eto Y. A neonatal case of autosomal dominant hypoparathyroidism without mutation of the *CASR* gene. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008; 17(1) : 17-22.
- 5) Kurihara M. A personal account of the rehabilitation system in Japan. *Dev Neurorehabil* 2009; 12(1) : 1-2.
- 6) Medina M, Suzuki T, Alonso M, Duron RM, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, Bai D, Inoue Y, Yoshimura I, Kaneko S, Montoya MC, Ochoa A, Prado AJ, Tanaka M, Machado-Salas J, Fujimoto S, Ito M, Hamano S, Sugita K, Ueda Y, Osawa M, Oguni H, Rubio-Donnadieu F, Yamakawa K, Delgado-Escueta AV. Novel mutations in *Myoclonin1 / EFHC1* in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70(22 Pt 2) : 2137-44.
- 7) Urashima T, Zhao M, Wagner R, Fajardo G, Farahani S, Quertermous T, Bernstein D. Molecular and physiological characterization of RV remodeling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(3) : H1351-68.
- 8) Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, Takahashi K, Miyatsuka S, Fujita T, Ichinohe S, Koike Y, Kohagizawa T, Mori H, Deguchi Y, Higuchi K, Wakasugi H, Sato T, Wada Y, Nagata M, Okabe N, Tatsuzawa O. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* 2008; 167(12) : 1389-94.
- 9) Imada Y, Fujimoto M, Hirata K, Hirota T, Suzuki Y, Saito H, Matsumoto K, Akazawa A, Katsunuma T, Yoshihara S, Ebisawa M, Shibasaki M, Arinami T, Tamari M, Noguchi E. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. *BMC Res Notes* 2009; 2 : 54.
- 10) Akiyama M, Yuza Y, Yokokawa Y, Yokoi K, Ariga M, Eto Y. Differences in CTG triplet repeat expansion in leukemic cells and normal lymphocytes from a 14-year-old female with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(4) : 563-5.
- 11) Yamada O, Kawauchi K, Akiyama M, Ozaki K, Motoji T, Adachi, Aiwaka E. Leukemic cells with increased telomerase activity exhibit resistance to imatinib. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(6) : 1168-77.
- 12) Ozaki K, Nakatake M, Akiyama M, Kawauchi K, Matsuoka R. Multistep regulation of telomerase during differentiation of HL60 cells. *J Leuk Biol* 2008; 83(5) : 1240-8.
- 13) Terao Y, Akiyama M, Yuza Y, Yanagisawa T, Yamada O, Yamada H. Antitumor activity of G-quadruplex-interactive agent TMPyP4 in K562 leukemic cells. *Cancer Lett* 2008; 261(2) : 226-34.
- 14) Akiyama, M, Yamada O, Agawa M, Yuza Y, Yanagisawa T, Eto Y, Yamada H. Effects of prednisolone on specifically expressed genes in pediatric acute B-lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncology* 2008; 30(4) : 313-6.
- 15) 栗原まな, 久保田英幹, 松崎洋夫, 馬場啓至, 平田幸一, 井上有史, 日本てんかん学会法的问题検討委員会. てんかんをもつ人の生命保険の現況 加入資格と支払い条件に関する調査結果. てんかん研 2008; 26(1) : 119-24.
- 16) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆, 菅本健司, 河内貞貴, 城 宏輔. WPW 症候群に対するアミサリン負荷試験. 埼玉医会誌 2008; 43(1) : 179-85.
- 17) 寺野和宏, 河内貞貴, 安藤達也, 藤原優子, 衛藤義勝, 森田紀代造. 完全大血管転換術後の肺動脈分岐部狭窄に対するバルーン拡張術後 20 日後に発症した大動脈肺動脈窓の 3 か月乳児例. 日小児循環器会誌 2008; 24(2) : 140-4.
- 18) 平野大志, 原 聡, 海野大輔, 大友義之, 藤永周一郎. 続発性偽性低アルドステロン症に伴う急性腎不全で発症した両側高度膀胱尿管逆流症の 1 男児例. 日小児腎不全会誌 2008; 28 : 89-91.

- 19) 平野大志, 原 聡, 西崎直人, 村上仁彦, 藤永周一郎. 腎機能障害が遷延した溶連菌感染後急性糸球体腎炎の兄弟例. 日小児腎臓病会誌 2008; 21(2): 98-104.
- 20) 平野大志, 宿谷明紀, 津田 隆, 白井信男. 衛藤義勝. 育児過誤によって血清 Na 206mEq/l を呈した2ヶ月男児例. 日小児会誌 2008; 112(9): 1409-13.
- 21) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 衛藤義勝, 尾尻博也. 小児慢性副鼻腔炎におけるマクロライド少量長期療法の検討. 日小児会誌 2009; 113(3): 498-502.

II. 総 説

- 1) 井田博幸. 実地診療で見逃しがちなリソソーム病の診断と治療. 日医新報 2008; 4411: 57-62.
- 2) 豊田 茂. 【薬に関する素朴な疑問】薬によって便の色が変わる場合がありますが, 問題ないのですか. 小児内科 2008; 40(2): 259-60.
- 3) 栗原まな. 小児のリハビリテーション 最近の動向. 日小児会誌 2009; 113(3): 475-87.
- 4) 栗原まな. 【最近の小児リハビリテーション】小児頭部外傷のリハビリテーション. 小児外科 2008; 40(5): 521-6.
- 5) 小川 潔. 【けいれん・意識障害 119 番 まず考えるべきことと対応】重要な疾患の具体例 診断と治療 循環器疾患によるけいれん・意識障害. 小児診療 2008; 71(3): 523-8.
- 6) 星野健司. 【新生児外科と周術期管理-Up-to-date】右-左短絡心奇形を合併した新生児の手術と周術期管理. 小児外科. 2008; 40(7): 763-7.
- 7) 和田靖之. 学校伝染病と対策(学校保険法). 今日の治療指針 2009; 51: 993-4.
- 8) 齋藤義弘. 【2012年 麻疹排除に向けて】麻疹の実験室診断の実際. 臨と微生物 2008; 35(1): 23-9.
- 9) 勝沼俊雄. 【研修医のための家族への対応マニュアル】アレルギー性疾患における説明と相談 薬剤使用も含めて. 小児診療 2008; 71(5): 67-71.
- 10) 勝沼俊雄. 【アレルギー診療の落とし穴(pitfall)】要注意の pitfall じんま疹・アレルギー性鼻炎. 小児診療 2008; 71(7): 129-35.
- 11) 勝沼俊雄. 【小児科とサイトカイン プライマリケアから高次医療まで】サイトカインと小児疾患 気管支喘息. 小児診療 2008; 71(12): 2161-7.
- 12) 秋山政晴. 【小児科とサイトカイン プライマリケアから高次医療まで】サイトカインに関する検査と治療薬 免疫抑制薬. 小児診療 2008; 71(12): 2227-32.
- 5 Japanese patients with perinatal lethal Gaucher disease. SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) 2008 Annual Symposium. Lisbon, Sep.
- 2) Nishino T, Arakaki N, Ohashi T, Matsumoto Y, Eto Y. Human fetal hemoglobin protects against malaria in Thalassemia model mouse. Pediatric Academic Society (PAS) and Asian Society for Pediatric Research (ASPR) Joint Meeting. Hawaii, May.
- 3) 宮田市郎, 吉川秀樹, 田嶋朝子, 齊藤和恵, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. 成長ホルモン分泌不全性低身長症における外来クリニカルパスを用いたチーム医療の試み. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 4) 栗原まな. (総合シンポジウム4: 小児救急医療の現状とその後の早期リハビリテーションの重要性) 小児救急疾患に対する早期リハビリテーションの重要性: 後天性障害のリハビリテーションを専門とする病院から. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 5) 栗原まな. (パネルディスカッション) 小児の高次脳機能障害. 後天性脳損傷の子どもを支援するシンポジウム「集まろう, 仲間たち」-小児高次脳機能障害の社会環境を考える-. 横浜, 11月.
- 6) 吉成 聡. (シンポジウム) 初感染時の HHV-6 脳炎・脳症: 画像所見に基づいた臨床病型の分類. 第15回ヘルペス感染症フォーラム. 札幌, 8月.
- 7) Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. The cardiac effects of enzyme replacement therapy for Japanese Fabry Disease: Comparison between female and male patients. SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) 2008 Annual Symposium. Lisbon. Sep.
- 8) Urashima T, Fujiwara M, Eto Y, Bernstein D. Molecular and physiologic characterization of RV remodeling in a murine model of mild, moderate and severe pulmonary stenosis. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Korea. May.
- 9) Ando T, Takagi K, Saito R, Fujiwara M, Morita K, Nakazawa M, Eto Y. Evaluation of rest and reserve cardiac function after Fontan procedure, with pulse contour cardiac output monitoring. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Korea, May.

III. 学会発表

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Eto Y, Ida H. The Clinical, genetic and pathological studies of

vector encoding C-terminus truncated hyper functional CXCR4 demonstrate enhanced engraftment in NOD/SCID mice. 11th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy. Boston, May.

- 11) 河合利尚, Choi U, 衛藤義勝, Malech HL. NOD/SCID マウスを用いたヒト造血幹細胞移植モデルにおける SDF1-CXCR4 作用の生着率増強効果. 第 30 回日本造血幹細胞移植学会. 大阪, 8 月.
- 12) 和田靖之, 南波広行, 久保政勝, 衛藤義勝. 当科の腺外病変を有した原発性シェーグレン症候群症例について. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京都, 4 月.
- 13) 平野大志, 原 聡, 藤永周一郎. 過去 3 年間の腎臓科における尿路感染症の検討. 第 131 回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま. 5 月.
- 14) 平野大志, 原 聡, 大友義之, 外山大輔, 小幡 徹, 藤永周一郎. PMX-DHP と High flow CHDF の併用により救命し得た神経芽細胞腫治療経過中におきた敗血症性ショックの 1 男児例. 第 12 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 福岡, 2 月.
- 15) 平野大志, 原 聡, 大友義之, 西崎直人, 高田 大, 海野大輔, 藤永周一郎. 国際法に従い初期治療を行った特発性ネフローゼ症候群の臨床的検討. 第 43 回日本小児腎臓病学会学術集会. 福岡, 6 月.
- 16) Iikura K. Epidermal Growth Factor (EGF) levels in the Exhaled Breath Condensate (EBC) correlate clinical severity in children/ adolescents with asthma. 2008 American Thoracic Society International Conference. Toronto, May.
- 17) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 田知本寛, 井田博幸, 大矢幸弘, 中川秀巳. アトピー性皮膚炎養育者の QOL 調査票短縮版作成に関する研究. 第 45 回日本小児アレルギー学会. 横浜, 12 月.
- 18) 飯倉克人. 喘息児の長期管理における呼気中一酸化窒素 (FENO) の有用性. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京, 4 月.
- 19) 山岡正慶, 秋山政晴, 湯坐有希, 藤ヶ崎純子, 柳澤隆昭, 衛藤義勝. 急速に進行する全身糸状真菌感染を合併したバーキットリンパ腫の 1 女児例. TCCSG 真菌感染症セミナー. 東京, 3 月.
- 20) 秋山政晴, 湯坐有希, 横川裕一, 横井健太郎, 衛藤義勝, 有賀賢典. 急性リンパ性白血病を発症した先天性筋緊張性ジストロフィーの 14 歳女児. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京, 4 月.
- 21) 寺尾陽子, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 山田 尚. G-quadruplex interacting agent TMPyP4 の抗腫瘍効果と作用機序. 厚生労働省網膜芽細胞腫研究班. 東京, 7 月.
- 22) Yoko M, Terao Y, Akiyama M, Yuza Y,

Yamada O, Yamada H. Antitumor-activity of G-quadruplex-interactive agent TMPyP4 in retinoblastoma cells. AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and Cancer Therapeutics. Geneve, Oct.

- 23) 大橋伸介, 芦塚修一, 桑島成央, 吉澤譲治, 横川裕一, 横井健太郎, 湯坐有希, 秋山政晴, 大木隆生. Broviac Catheter 挿入後, 胸水貯留を認めた 2 症例. 第 24 回日本小児がん学会, 千葉. 11 月.

IV. 著 書

- 1) 井田博幸. ガングリオシドーシス. 小児科学. 第 3 版. 東京: 医学書院, 2008. p.498-500.
- 2) 栗原まな. 小児の高次脳機能障害. 診断と治療社. 東京: 2008.
- 3) 小川 潔. 心臓の発生と胎児・新生児循環. 小児科学. 第 3 版. 医学書院, 2008. p.1055-7.