

(様式第1号)

新規調査研究計画書(全体計画)

調査研究課題	食事性高コレステロール血症の発症メカニズムに関する研究
計画期間	平成14年度～15年度 2年間
背景必要性	近年本邦では食事の欧米化と高齢化により、動脈硬化の最大の危険因子である高コレステロール血症が増加している。本疾患の一次予防には、個人のコレステロール感受性に基づいた、適切な食事指導が必要である。
目的	高コレステロール食の摂取による、血清コレステロール値の変化には、大きな個人差がある。将来的に個人のコレステロール感受性に応じた、オーダーメイドの食事指導を行うために、本研究では、個人差出現のメカニズムを明らかにすることを目的とする。
計画内容	1. 申請者らが世界に先駆けて開発した、血清マーカーを用いた非侵襲的なコレステロール吸収、排泄、合成、異化の評価方法を、コレステロール負荷テスト用に改良し、基礎的な検討を行う。(平成14年度) 2. インフォームドコンセントの得られた対象者にコレステロール負荷テストを行い、前後で上記血清マーカーを測定する。(平成14-15年度) 3. 感受性を決定する代謝過程が明らかになれば、その代謝過程の調節メカニズムを、動物実験等により検討する。(平成15年度)
研究目標 (達成しようとする成果及びその活用方法)	従来のコレステロールバランス評価のための血清マーカーは、コレステロール値の大きな変動には対応していないため、改良して、コレステロール負荷時にも使用可能にする。それを用いて、吸収、排泄、合成、異化のどの過程が感受性決定因子となるかを明らかにする。将来的にはその情報を用いて感受性決定遺伝子を明らかにし、本疾患の一次予防に役立てる。
実施上の課題及び対応	血清サンプルの収集のため、筑波大学およびその他の医療機関との共同研究が不可欠である。

(様式第3号)

平成15年度調査研究中間報告書

調査研究 課 題	食事性高コレステロール血症の発症メカニズムに関する研究
計画期間	平成14年度～15年度 2年間
調査研究 計 画	1. 血清マーカーを用いた非侵襲的なコレステロール吸収、排泄、合成、異化の評価方法を確立する。(平成14年度) 2. インフォームドコンセントの得られた対象者にコレステロール負荷テストを行い、感受性に影響を与える代謝過程を明らかにする。(平成14-15年度) 3. 上記2.で明らかにされた代謝過程の調節メカニズムを、動物実験等により検討する。(平成15年度)
進捗状況	血清マーカーによる非侵襲的なコレステロール代謝の評価方法を確立した(平成14年度評価委員会にて報告済)。この方法を利用し、食事性高コレステロール血症の予防因子として、コレステロールの異化能(胆汁酸合成能)が重要であることを明らかにした。また、その結果をふまえて、胆汁酸合成調節に関する動物実験を開始した。
これまでの 成果の 概 要	30例のボランティアにコレステロール負荷テストを行い、前後で血液を採取した。血清中コレステロール吸収、排泄、合成、異化のマーカーステロイドを高分解能GC-SIMにて定量した。負荷後の血清コレステロール値の変化により3群(上昇、不変、低下)に分類し、各マーカーを3群で比較した。その結果、コレステロール異化のマーカーのみに3群間で有意な差を認めた。高コレステロール食摂取後の血清コレステロール値に影響を与える因子として、上記の代謝過程の中ではコレステロールの異化能(胆汁酸合成能)が最も重要であると考えられた。
今後の 計画・課題 対応方法	胆汁酸合成能に異常を持つ、CYP7A1ノックアウトマウス、CYP27A1ノックアウトマウス、およびSREBP1aトランスジェニックマウスを用いて研究する。コレステロール負荷時の胆汁酸合成調節メカニズムを、主要酵素の活性およびmRNA定量、さらに核内コレステロール、胆汁酸レセプターであるLXR、FXR、PXR活性化の解析等により明らかにする。