

(様式第1号)

## 新規調査研究計画書(全体計画)

調査研究課題	精神疾患患者脳におけるコレステロールおよび金属代謝に関する検討
計画期間	平成15年度～17年度 3年間
背景必要性	今後未曾有の高齢化社会を迎え、Alzheimer病、老年期うつ病等の精神疾患患者の増加が予想される。近年Alzheimer病は高コレステロール血症やアルミニウム過剰摂取が、またうつ病は低コレステロール血症が危険因子になることが明らかにされ、注目されている。
目的	中枢神経系のコレステロールは、血液脳関門によって他の臓器とは隔絶されている。従って、脳の組織を採取せずに、髄液で中枢神経系のコレステロール代謝を簡便に評価する方法を開発し、Alzheimer病、うつ病等精神疾患患者脳での、コレステロールや金属代謝の異常の有無を検討する。
計画内容	<ol style="list-style-type: none"><li>GC/SIMを用いた安定同位体希釈法による、脳のコレステロール代謝酵素活性および髄液中マーカー物質の定量方法を開発する。(平成15年度)</li><li>ラットを用いて、脳のコレステロール代謝調節メカニズムを検討する。また脳の酵素活性と髄液中マーカー物質の濃度を測定し、髄液を用いた脳のコレステロール代謝評価方法を確立する。(平成16年度)</li><li>インフォームドコンセントが得られた患者の髄液(1-2ml)を用いて、上記マーカーと金属含量を定量し解析する。(平成17年度)</li></ol>
研究目標 (達成しようとする成果及びその活用方法)	脳の組織を採取せずに中枢神経系のコレステロール代謝を評価する方法を開発し、各種精神疾患患者脳でコレステロール代謝の異常が存在するかどうかを明らかにする。また動物実験により脳のステロール代謝調節メカニズムを検討する。脳のコレステロールや金属代謝異常と精神疾患との関係が明らかになれば、今後の診断治療のみならず、予防にも大きく貢献できるものと考えられる。
実施上の課題及び対応	血清、髄液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。
備考	

(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	精神疾患患者脳におけるコレステロールおよび金属代謝に関する検討
計画期間	平成15年度～17年度 3年間
調査研究計画	<ol style="list-style-type: none"><li>GC/SIM を用いた安定同位体希釈法による、脳のコレステロール代謝酵素活性および髄液中マーカー物質の高感度定量方法を開発する。(平成15年度)</li><li>ラットを用いて、脳のコレステロール代謝調節メカニズムを検討する。また脳の酵素活性と髄液中マーカー物質の濃度を測定し、髄液を用いた脳のコレステロール代謝評価方法を確立する。(平成16年度)</li><li>インフォームドコンセントが得られた患者の、通常検査用髄液の一部(1-2ml)を用いて、上記マーカーと金属含量を定量し解析する。(平成17年度)</li></ol>
進捗状況	安定同位体希釈法に必要な、重水素標識された内部標準物質(デヒドロエピアンドロステロン-d7等4物質の合成を、予算が付き次第依頼可能であることが確認された。
これまでの成果の概要	脳におけるコレステロール代謝に関する情報収集を行った。最新の知見として、脳内でもコレステロールは異化されて胆汁酸に変換している可能性が示された。また胆汁酸は14-3-3蛋白というAlzheimer病と深い関わりのある蛋白と強く結合して、脳内に多量に存在していることが示された。
今後の計画・課題対応方法	脳のコレステロール代謝関連酵素として、コレステロール合成、ニューロステロイド(デヒドロエピアンドロステロン)合成のみならず、コレステロール異化(胆汁酸合成)経路の解析も必要と考えられた。コレステロール異化関連酵素活性の測定に必要な重水素標識内部標準物質は既に所有しているため、まず脳内胆汁酸の合成経路をラット等実験動物を用いて解明し、その後に髄液中マーカー物質の選択と定量方法の確立を行う方針である。