

氏 名 (本籍)	ふくしま すが の 福 島 清 乃 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 3449 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学 位 論 文 題 目	食事性高コレステロール血症の発症機序解明と予防に関する研究

主 査	筑波大学教授	医学博士	山 田 信 博
副 査	筑波大学助教授	医学博士	柳 久 子
副 査	筑波大学講師	医学博士	島 野 仁
副 査	筑波大学講師	医学博士	吉 澤 利 弘

論 文 の 内 容 の 要 旨

(背景と目的)

近年、日本人のコレステロール (CHOL) 摂取量は増加しており、高 CHOL 血症患者も増加傾向にある。高 CHOL 血症は、動脈硬化性疾患の発症と進展に影響をもたらす主要な危険因子で、その治療だけでなく予防が重要な課題である。一方、食事性 CHOL が増加した場合、血中 CHOL 値が上昇するグループ (高感受性者) と上昇しないグループ (低感受性者) が存在し、これまで様々な研究が行なわれてきているが、その個体差の理由はいまだ不明である。生体での CHOL の代謝調節は、主として小腸からの食事性 CHOL の吸収と肝など全身組織での *de novo* 合成、及び胆汁中への排泄と異化によって、常にバランスよく調節されている。高感受性者と低感受性者では、このバランス調節にどのような差があるのか、さらにその機序は明らかとなっていない。

また、高脂血症に対する食事療法として植物ステロールの摂取が推奨されているが、近年の日本人の食事中にどの程度含まれているかの具体的データは未だない。

そこで本研究では、この食事性 CHOL に対する応答の個人差の機序を明らかにし、日本人における効果的な高脂血症の予防 (食事療法) を具体的に明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

- I. まず、CHOL 負荷による血中 CHOL レベルの変動時における胆汁酸合成量評価法について検討した。高 CHOL 食を与えたウサギにおいて、血中 CHOL 値とともに 7α -hydroxy-4-cholesten-3-one (7α -3oxo), 27-hydroxycholesterol (27-OH), 3β -hydroxy-5-cholestenoicacid のそれぞれの血中濃度を gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) にて測定し、肝の cholesterol 7α -hydroxylase (CYP7A1) 活性と sterol 27-hydroxylase (CYP27A1) 活性との相関を検討した。
- II. 外来患者 30 人 (29 - 84 歳, 男 : 女 = 11 : 19) を対象に、CHOL750mg / 日の負荷を 4 週間行った。前後の血漿を用いて、血中の脂質、アポ E フェノタイプ、LDL 受容体活性の他、CHOL 代謝調節における吸収率 (植物ステロール), *do novo* 合成 (lathosterol), 胆汁酸への異化 (7α -3oxo, 27-OH) の

血中指標も測定（GC-MS）し、比較検討した。

Ⅲ．日常摂取している食品約 80 品目の、食品中の植物ステロールの含有量を GC-MS にて測定した。

（結果）

- I．血中 7α -3oxo 濃度と肝 CYP7A1 活性には有意な相関は認めなかったが、血中 7α -oxo/CHOL 比は、肝の CYP7A1 活性との間に有意な正の相関関係が得られた ($r = 0.73$, $p < 0.05$)。一方、血中 27-OH, 3β -hydroxy-5-cholestenoic acid 濃度と肝 CYP27A1 活性の間に相関はなかった。
- Ⅱ．CHOL 負荷による血清 CHOL 値の変化から、増加する群、変化しない群、低下する群の 3 群に分けることができた。3 群間において、アポ E フェノタイプ、LDL 受容体活性に差は認めなかった。CHOL 負荷前の血漿中の中性脂肪、LDL、HDL-CHOL、アポ蛋白、campesterol, sitosterol, lathosterol, 7α -3oxo, 27-OH の各濃度は、いずれも 3 群間に有意差を認めなかった。CHOL 負荷後、Group Ⅲ（血中 CHOL 低下群）においてのみ、血中 7α -3oxo 濃度が有意に上昇した ($4.1 \pm 8.3 \pm 2.4\text{ng}/100\text{mg}$ total CHOL, $p < 0.05$)。campesterol, sitosterol, lathosterol, 27-OH の各濃度は、どの群でも CHOL 負荷後に変化しなかった。各ステロールの負荷前後の変化率は、 7α -3oxo 濃度のみ 3 群間で有意差を認めた。
- Ⅲ．食品中の植物ステロール濃度は、平均 (mg/100g 可食部) で野菜 17.46, 果物 9.85, 豆類・豆製品 55.63, 穀類 100.85, 芋類 43.97, 油脂 257.8 であった。

（考察）

- I． 7α -3oxo/CHOL 比は 7α -3oxo 絶対値と比較し、特に血中 CHOL が上昇した時には肝 CYP7A1 活性のよりよい指標であると考えられた。血中 27-OH と 3β -hydroxy-5-cholestenoic acid 濃度は、肝の CYP27A1 活性を反映していなかった。
- Ⅱ．CHOL 負荷に対する CHOL の吸収率、*do novo* 合成、胆汁酸への異化を反映する血中マーカーを測定し、それらの変化には個人差が非常に大きいことが明らかとなった。CHOL 摂取後、主経路を経由した胆汁酸合成の促進の程度が低感受性者と高感受性者で異なっていた。つまり食事 CHOL に対する応答の個人差出現には、胆汁酸合成（CHOL 異化）に関与する律速酵素（CYP7A1）の活性が重要な因子である可能性が示唆された。
- Ⅲ．食品中の植物ステロール含有量から日本人の平均摂取量を計算すると、1 日当たり 444.5mg 摂取していると推測される。

まとめると、CHOL 摂取量が増加した場合、血中 CHOL 濃度の変化には個人差が大きく、高感受性者と低感受性者が存在した。その応答の機序には、CHOL から胆汁酸への異化が関与している可能性が示唆された。また、食事性高 CHOL 血症の予防には CHOL 摂取制限と共に、CHOL の吸収を阻害し胆汁酸排泄を増加させる植物ステロールの含有量が多い食品を多く摂取することが望ましいと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、食事性コレステロールに対する感受性には個人差があり、高感受性者と低感受性者の間の差に胆汁酸合成の変化が関与する可能性が示された。高脂血症予防の食事療法をする上での大切な見解を示し、臨床的に有意義な研究であると考えられた。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。