

(様式第1号)

新規調査研究計画書(全体計画)

調査研究課題	コレステロール代謝からみた肝発癌及び肝癌増殖の制御に関する基礎研究
計画期間	平成17年度～18年度 2年間
背景必要性	本邦にはC型肝炎ウイルスキャリアが200万人以上存在すると推定される。現段階で最も効果の高い肝発癌予防法はインターフェロンを用いたウイルスの駆除とされるが、有効率は50%未満に留まり、新しい肝癌発生および増殖抑制のためのツールの開発が必要である。コレステロールは正常細胞同様、癌細胞にとっても必要不可欠の構成成分であり、その十分な供給は癌細胞の増殖にとって決定的な役割を持つ。従来より、癌細胞では内因性コレステロール合成のフィードバック機構が破綻しており、際限なくコレステロールの供給が行われていることが報告されているが、そのメカニズムは未だ明らかにされていない。
目的	肝癌細胞で際限なくコレステロールの供給が行われているメカニズムを遺伝子レベルで明らかにすることを目的とする。
計画内容	ラットに肝癌細胞(Morris hepatoma)を移植し、2および4週後に癌および肝を採取する。血清脂質、組織中ステロールと胆汁酸の分画、組織コレステロールおよび胆汁酸合成酵素活性、さらに組織中コレステロール・胆汁酸合成に關与する核内レセプター、転写因子、酵素の発現等を測定する。肝および癌から得られたデータを解析し、比較検討する。
研究目標 (達成しようとする成果及びその活用方法)	肝癌細胞において、際限ないコレステロール供給が行われているメカニズムを解明し、将来的にその供給をコントロールすることによって、肝発癌および肝癌増殖抑制のための新しいツールの開発につなげることを目標とする。また本研究成果は、肝癌のみならず他の癌への応用も可能と考えられ、国民の死因の第一位を占める癌克服の一助となりうる。
実施上の課題及び対応	ラジオアイソトープの使用を必須とする分析項目があるため、筑波大学との共同研究の形で遂行する。
備考	

(様式第2号)

平成17年度調査研究計画書(年度別計画)

調査研究 課 題	コレステロール代謝からみた肝発癌及び肝癌増殖の制御に関する基礎研究
目 的	肝癌細胞で際限ないコレステロール供給が行われているメカニズムを解明し, 将来的にその供給をコントロールすることによって, 肝発癌および肝癌増殖抑制のための新しいツールの開発につなげることを目的とする。
調査研究 内 容	<ol style="list-style-type: none">1. ラットの腹壁皮下にラットの肝癌細胞(Morris hepatoma)を 2×10^6 個移植する。2. 2 および 4 週後に血液を採取後屠殺し, 癌および肝の重量測定後, それぞれの組織を液体窒素中に保存する。3. 血清コレステロールと中性脂肪濃度, および組織中性脂肪濃度は酵素法にて測定する。また組織胆汁酸と酸化コレステロールの分画, および胆汁酸合成酵素の活性は高分解能 GC/MS にて, HMG-CoA reductase 活性はラジオアイソトープ法にて定量する。4. 正常肝と担癌肝および癌部の3者の遺伝子発現の違いをマイクロアレイを用いて比較する。またコレステロール・胆汁酸合成に関与する核内レセプター, 転写因子, 酵素の発現をリアルタイム PCR にて定量する。
備 考	

積算内訳の経費区分については, 必要に応じて加除すること。