

論文内容要旨

Transition of urinary ursodeoxycholic acid 7 β -N-acetylglucosaminide and 3 α -sulfate from neonates to adolescents using LC-ESI-MS/MS analysis

LC-ESI-MS/MS を用いた新生児期から青年でのウルソデオキシコール酸の代謝物硫酸抱合型と N-アセチルグルコサミン抱合型の分析

THE SHOWA UNIVERSITY JOURNAL of MEDICAL SCIENCES

2017 年 掲載予定

社会医学系 法医学 武井 一

一般的に新生児期の薬物代謝活性は低く、水酸化などの酸化代謝（第 I 相）はすでに始まっているが、硫酸抱合、グルクロン酸抱合、アセチル化などの代謝（第 II 相）は経年的に活性が上がる。そして、代謝を受ける化合物や個人差によるが、3~5 歳には成人に近い薬物代謝系が確立されている。胆汁酸の代謝排泄過程においても、出生後の生理的胆汁うっ滞下では、生後 1 ヶ月まではステロイド骨格 1 β 位への水酸化による代謝物が尿中総胆汁酸の 60% 以上を占め、その後硫酸抱合型胆汁酸へと変化する傾向は、一般的な薬物代謝活性の推移と類似している。胆汁酸への抱合代謝物は、グリシンもしくはタウリンによる 24 位へのアミノ酸抱合、3 α 位への硫酸抱合が主であるが、7 β 位に水酸基をもつ胆汁酸のウルソデオキシコール酸 (UDCA) は、糖の一種である N-アセチルグルコサミンの特異的な抱合を受けることが知られている。この代謝物ウルソデオキシコール酸 7 β -N-アセチルグルコサミニド (UDCA-7NAG) は、大人では HPLC 法や ELISA 法によって、UDCA の 3 位硫酸抱合体 (UDCA-3S) とともに尿中の主たる排泄物であることが報告されている。しかし、新生児期から幼児期の UDCA-7NAG の動態については知られていない。今回、高速液体クロマトグラフィーオン化スプレータンデム質量分析計 (LC-ESI-MS/MS) を用いて、胆汁酸硫酸抱合体とともに UDCA-7NAG の同時測定法を開発した。そして、中心静脈栄養法 (TPN) に伴う胆汁うっ滞の軽減のために、多量の UDCA の

投与を受けていた低出生体重児を含む生後 11 日からの新生児と UDCA 経口投与を受けていた幼児から 15 歳児の尿 21 検体を対象にして、尿中 UDCA-3S、UDCA-7NAG その他の胆汁酸を同時分析し、年齢別の UDCA 代謝変化を比較検討した。

新生児および乳児における検体採取時の週齢には、修正週数（在胎週数＋生後から尿採取日までの週数：CGA）を用いた。CGA 37 週から 15 歳までの 21 症例の尿中総胆汁酸濃度は $30.3\sim 817.0\text{mmol/mol}\cdot\text{Creatinine}$ と高く、そのうち UDCA 関連代謝物が $26.5\sim 90.2\%$ を占めていた。総 UDCA に対する各抱合型 UDCA の割合は、CGA 37～42 週（N=4）で UDCA-3S： $37.8\pm 10.1\%$ （mean±SD）、UDCA-7NAG： $18.1\pm 14.9\%$ 、CGA 44～46 週（N=4）で UDCA-3S： $25.0\pm 2.5\%$ 、UDCA-7NAG： $27.3\pm 20.9\%$ 、CGA 55～60 週（N=3）で UDCA-3S： $34.2\pm 15.1\%$ 、UDCA-7NAG： $34.2\pm 4.9\%$ 、9 ヶ月～3 歳（N=4）UDCA-3S： $37.2\pm 8.8\%$ 、UDCA-7NAG： $47.0\pm 22.1\%$ 、5～15 歳（N=4）UDCA-3S： $51.2\pm 22.9\%$ 、UDCA-7NAG： $46.6\pm 22.6\%$ であった。

CGA 42 週以下でも既に UDCA へ N-アセチルグルコサミン抱合活性を有しており、その活性は硫酸抱合とそれほど変わらないことが確認された。また、年齢とともに硫酸抱合、N-アセチルグルコサミン抱合は増加し、3～5 歳頃に大人の代謝系に近づくことが判った。一方、尿中に UDCA-7NAG が検出されない 2 症例があった。Niemann Pick Type C 患者において尿中に特異的な胆汁酸 $3\beta\text{-sulfooxy-}7\beta\text{-N-acetylglucosaminyl-}5\text{-chole-}24\text{-oic acid}$ が増加することが報告されているが、この中で N-アセチルグルコサミン抱合能を有さない（酵素 UGT3A1 欠損）割合は約 10%位いると報告されており、今回の酵素欠損者の数はその報告とも一致した。