

S03-2 尿中抱合型コレステロール代謝物の LC/ESI-MS/MS 分析による代謝異常疾患の診断マーカー探索

○前川 正充¹

¹東北大病院薬

コレステロールを起点とする代謝カスケードに関与する各種先天性代謝異常疾患や肝胆道系疾患では、血液や尿、細胞内のコレステロール代謝物プロファイルが健常者と大きく異なる。したがって各種疾患とコレステロール代謝物プロファイル変化の関連を知ることができれば、その疾患に特有の診断マーカーを見出すことが可能と考えた。そこで、液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法 (LC/ESI-MS/MS) を用いて尿中抱合型コレステロール代謝物の網羅的解析法を構築し、各種疾患マーカー分子を探索することとした。まず、各抱合代謝物の MS/MS 挙動を調べ、得られた抱合基ごとに特徴的な開裂パターン情報を基に、プリカーサーイオンスキャンとニュートラルロススキャンを組み合わせて、抱合型コレステロール代謝物のフォーカストメタボローム解析法を検討した。ODS カラムを用いてグラジエント分析することにより、異性体を分離しつつ、対象とする全てのコレステロール代謝物を抱合形式ごとに選択的に分析できた。次いで、本法を用いてニーマンピック病 C 型 (NPC) の患者尿中のコレステロール代謝物を分析したところ、硫酸抱合代謝物中に本疾患に特徴的なピークを見出した。それらの LC/ESI-MS/MS 定量系を構築した後、NPC 患者尿を分析してそれらの診断マーカー性能を評価したところ、いずれも NPC の化学診断に有用であることが示唆された。今後、本手法を、他の疾患マーカーや創薬標的の探索などにも応用したい。