



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

## 有機酸代謝異常症スクリーニングにおける有機酸の 光学異性体分析とその意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 宏雄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/15318">http://hdl.handle.net/20.500.12099/15318</a>

氏名（本籍）	渡邊宏雄（愛知県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第 951 号
学位授与日付	平成 7 年 2 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	有機酸代謝異常症スクリーニングにおける有機酸の光学異性体分析とその意義
審査委員	（主査）教授 折居 忠 夫 （副査）教授 恵 良 聖 一 教授 野 澤 義 則

### 論文内容の要旨

有機酸代謝異常症は主にアミノ酸の中間代謝過程の障害に基づいておこる疾患群で、尿中に疾患特有の有機酸が増加する。また有機酸の中には光学異性体の存在するものがあり、それがD型、L型かで病態が異なる場合がある。例えばD型およびL型2-ヒドロキシグルタル酸尿症、D型およびL型グリセリン酸尿症はそれぞれ独立した疾患として知られている。今回有機酸代謝異常症スクリーニングで異常の認められた症例について、増加する有機酸の光学異性体分析を行った。さらに短腸症候群における有機酸の由来について検討する目的で腸内細菌のひとつである*Proteus mirabilis*を用いてL-フェニルアラニン（L-Phe）、L-チロジン（L-Tyr）からの培養生成物についても光学異性体分析を行った。

### 研究方法

有機酸代謝異常症スクリーニングで異常のみられた症例のうち、2-ヒドロキシグルタル酸尿症（2HG尿症）1例、グリセリン酸尿症（GL尿症）1例、ピログルタミン酸尿症（PG尿症）1例、フェニルケトン尿症（PKU）3例、新生児一過性高チロジン血症3例、短腸症候群1例の計10例を対象とした。尿中有機酸の定量分析は0.2mgクレアチニン当量の尿を有機溶媒にて抽出し、トリメチルシリル誘導体化した後、ガスクロマトグラフィー（GC）もしくはGC質量分析計（GC/MS）で分析を行った。光学異性体の分析は抽出乾固した有機酸を（S）-（+）-2-butanolでジアステレオマー誘導体化し、GCもしくはGC/MSを用いて分析を行った。さらに短腸症候群で排泄された有機酸の由来を検討する目的で、腸内細菌の代謝産物の検討を行った。半流動培地にL-Phe、L-Tyrを添加して*P.mirabilis*を24時間培養後、得られたメディアウムから有機酸を抽出し、光学異性体の分析を行った。

## 研究結果

1) 光学異性体の分析では、2HG尿症、GL尿症、PG尿症、PKU、新生児一過性高チロジン血症で検出された有機酸はすべてL型が100%排泄されていた。短腸症候群では、D-phenyllactic acid (D-PLA) が45%、L-phenyllactic acid (L-PLA) が55%またD-*p*-hydroxyphenyllactic acid (D-PHPLA) が44%、L-*p*-hydroxyphenyllactic acid (L-PHPLA) が56%とD型およびL型両方の有機酸が排泄されていた。

2) L-Phe, L-Tyrを添加した*P.mirabilis*の培養液中の代謝産物にはD-PLAが80%、L-PLAが20%またD-PHPLAが68%、L-PHPLAが32%とD型およびL型両方の有機酸が産生されていた。

以上より1) 有機酸代謝異常症スクリーニングで診断された疾患についてそれぞれ光学異性体の分析を行いそれぞれL型2-ヒドロキシグルタル酸尿症、L型グリセリン酸尿症、L型ピログルタミン酸尿症と診断した。フェニルケトン尿症3例で増加しているPLA, PHPLAはL型であり、新生児一過性高チロジン血症3例でみられるPHPLAはL型であることを示した。2) 短腸症候群で増加しているPLA, PHPLAはD型L型両方の有機酸が排泄されていることを証明し、それらの有機酸の由来が腸内細菌からの代謝産物であることを示唆した。3) 通常有機酸代謝異常症スクリーニングで分析できない有機酸の光学異性体分析を行うことにより、有機酸代謝異常症をきたす疾患の代謝経路、代謝産物、患者の病態をより正確に評価できると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

申請者渡邊宏雄は、有機酸代謝異常症で光学異性体の存在する2-ヒドロキシグルタル酸尿症、グリセリン酸尿症およびピログルタミン酸尿症について光学異性体分析を行い、いずれもL型と診断し得た。一方、短腸症候群ではD型およびL型のフェニル乳酸およびパラヒドロキシフェニル乳酸の排泄増加を証明することができた。さらにこれらD型の有機酸の由来は腸内細菌からの代謝産物であるとの結果を得た。

この研究は小児科学ならびに先天代謝異常症の研究の進歩、発展に少なからず寄与するところが大きいものと認める。

---

[主論文公表誌]

有機酸代謝異常症スクリーニングにおける有機酸の光学異性体分析とその意義

平成6年9月発行 日本小児科学会雑誌 98(9):1705~1710