

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

毒性試験に備えたカプリン酸定量法の技術移転及び健常人における
カプリン酸濃度の検討

研究分担者 恵 淑萍 北海道大学 大学院保健科学研究院 教授

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: TGCV)を1日でも早く克服するため、治療薬の有効成分であるカプリン酸定量法の技術移転及び正常人におけるカプリン酸の濃度検討を目的とする。カプリン酸定量法の技術を移転するために、まず分析に必要なカプリン酸及び内標準物質の誘導体化物と共に、確定した測定法のパラメーターを委託業者に渡した。また、血清中カプリン酸値に影響を与える背景因子を探索するために、健常者血清カプリン酸濃度測定を行った。

A. 研究目的

TGCV 治療薬の有効成分であるカプリン酸定量法の技術移転及び正常人におけるカプリン酸(FFA10:0)の濃度を測定することで、TGCV を1日でも早く克服することを最終目的とする。本目的を実現するために、まず化学合成したカプリン酸及び内標準物質の誘導体化物と共に、確立した測定法のパラメーターを委託業者に渡した。また、血清中カプリン酸値に影響を与える背景因子を探索するために、健常者血清カプリン酸濃度の測定を行った。

B. 研究方法

FFA10:0 をニトロフェニルヒドラジン (NPH) によるラベル化法で FFA10-NPH を標準物質として得た。また、ウンデカン酸 (FFA11:0) も NPH と反応させ、FFA11-

NPH を内部標準物質 (IS) として合成した。合成した標品及び内標準物質の構造の確認は LTQ XL (Thermo Fisher Scientific Inc. Waltham, MA, USA) を用いる質量分析により行った。

(倫理面への配慮)

大分大学と北海道大学でそれぞれ倫理審査の承認を得た。(大分大学承認番号: 715 ; 北海道大学認定番号: 14-17)

C. 研究結果

化学合成した標準物質の合成した FFA10-NPH、内標準物質 FFA11-NPH、及びそれらの NMR データーを委託業者に提供した。また、上記合成品を用いて、確立したカプリン酸の HPLC 定量法のパラメーターも委託業者に渡した。更に、血清中カプリン酸値に影響を与える背景因子を探索するために、大分大学の収集した健常者 (n=106) 血清カプリン酸濃

度を測定した。カプリン酸の濃度は 0.3 ± 0.4 (Mean \pm SD) $\mu\text{mol/L}$ であった。また、106人中50人からカプリン酸が検出されなかった。今後はトリカプリンの治療を受ける TGCV 患者の血中濃度を測定する予定である。

D. 考察

GLP 基準下毒性試験に備えたカプリン酸定量法の技術移転を完成したことで、TGCV 治療薬であるカプリン酸の臨床試験に大変有用であると考えられる。また、前年度で確立した HPLC 法にて分析することにより高精度かつ高感度に FFA10:0 を定量することができた。この方法を用いて今年度は、健常者の血液中のカプリン酸濃度を決定した。大阪大学、大分大学との共同研究で、日本人の健常者の中鎖脂肪酸濃度を初めて報告した。明らかになったことは、日本人では中鎖脂肪酸であるカプリン酸濃度は非常に低い、半分の人には検出できないということである。中鎖脂肪酸は乳製品や最近話題のココナツオイルに多いため、これらを摂取すると血中濃度は大きく増加し、脂肪代謝への影響が現れると期待される。

E. 結論

今年度はカプリン酸定量法の技術移転を完成した。また、初めて健常者血液中のカプリン酸濃度を決定した。今後は、カプリン酸を主成分とする治療薬の服用前後の TGCV 患者血中総 FFA10:0 濃度を測定するに本法を応用する予定である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishimukai M, Maeba R, Yamazaki Y, Nezu T, Sakurai T, Takahashi Y, Hui SP, Chiba H, Okazaki T, Hara H. Serum choline plasmalogens, particularly those with oleic acid in sn-2, are associated with proatherogenic state. *J Lipid Res.* 55(5) 956-965. 2014.

Shrestha R, Hui SP*, Imai H, Hashimoto S, Uemura N, Takeda S, Fuda H, Suzuki A, Yamaguchi S, Hirano K, Chiba H. (*CA) Plasma capric acid concentrations in healthy subjects determined by high-performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem.* In press, 2015.(*CA)

2. 学会発表

中鎖脂肪酸の HPLC 法による定量分析。恵 淑萍, シュレスタ ロジート, 平野賢一, 鈴木 朗, 千葉仁志 (第 61 回臨床検査医学会学術集会、福岡), 2014. 11.

中性脂肪蓄積心筋血管症における Jordans' anomaly を自動血球分析装置で検出する。鈴木 朗, 和田 淳, 長坂博範, 越智康浩, 千葉仁志, 恵 淑萍, 平野賢一 (第 61 回臨床検査医学会学術集会、福岡), 2014. 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし