

【配付日時】
令和6年10月2日(水)15:00
※配布と同時に解禁

【本件リリース先】
(資料配付)
文部科学記者会、科学記者会、千葉県政記者クラブ、
経済産業記者会、厚生労働記者クラブ、厚生日比谷ク
ラブ、ペンクラブ



令和6年10月2日
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

非アルコール性脂肪性肝炎の進行や治療効果の可視化に成功 ～負担が少ない診断法や治療評価法として応用に期待～

【発表のポイント】

- ・肝がんへの進行が懸念される非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の確定診断は現在のところ、肝臓組織を取り出す肝生検が唯一の方法ですが、容易に行えないため、身体を傷つけずに診断する方法が求められています
- ・身体への負担が少ないPET検査の臨床利用を見据え、検査に用いる^{[11]C}グルタミンPET薬剤の自動合成技術を開発し、NASH動物モデルにおいて病気の進行や治療薬剤の効果を可視化し、診断法としてだけでなく治療の評価法としての有用性を明らかにしました
- ・^{[11]C}グルタミンPETはNASHを画像で診断する方法として、またNASH治療薬剤の効果の評価法として応用が期待されます

量子科学技術研究開発機構（理事長 小安重夫、以下「QST」）量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部の謝琳主幹研究員らは、罹患数が日本の人口の約3～5%と推定される非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis：NASH）の進行や治療薬剤の効果をPET検査で初めて可視化することに成功し、身体に負担が少ないPET検査がNASHの診断法や治療の評価法として有用であることを明らかにしました。

近年、生活習慣の変化からカロリーの摂取過多が原因となる脂肪肝が増加し、一部はNASHを介して肝がんに進行することが懸念されています。NASHの唯一の確定診断法は肝臓の組織を採取する肝生検ですが、患者への負担が大きく容易には実施できないため、負担が少ない、より簡便な診断方法が期待されています。また、主な治療法は食事および運動療法であり、有効な薬物療法がないため、世界中で創薬や臨床試験が盛んに行われる中、効果を評価する方法も求められています。

NASHでは肝臓においてグルタミン代謝¹⁾が亢進していることが知られています。また、マウスにおいてグルタミン代謝酵素であるGLS1²⁾の阻害剤の投与により症状の改善が見られたと国内の他の研究グループから報告がされ（出典）、臨床試験を目指している治療薬候補もあります。そこでQSTではPET薬剤である^{[11]C}グルタミンの将来的な臨床での利用を見据え、ヒトに投与可能な品質基準で当該PET薬剤を自動合成する技術を開発しました。さらに自動合成した^{[11]C}グルタミンを用いてNASHの診断や、グルタミン代謝を標的とした薬剤の効果の評価における有用性を検討しました。

GLS1阻害剤による治療群と無治療群のNASHモデルマウスに対して^{[11]C}グルタミンPET撮像を行い、肝臓におけるPET薬剤の放射能濃度とGLS1遺伝子の発現量およびNASH病態の進行を反映する病理スコアを比較しました。その結果、無治療群に比べて治療群では放射能濃度、遺伝子の発現量、病理スコアいずれも低くなり、3者間にそれぞれ強い関連性があることが示されました。

^{[11]C}グルタミンPETはNASHを画像で診断する方法として、またNASH治療薬の効果の評価法として臨床での利用が期待されます。また、グルタ

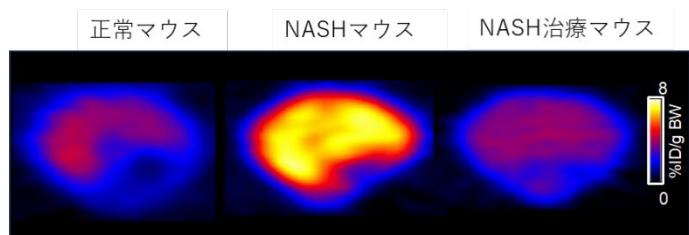


図1 肝臓における^{[11]C}グルタミンPET画像

ミン代謝の異常が原因とされる疾患には肥満性糖尿病や動脈硬化症などもあり、これら疾患に対するグルタミン代謝を標的とした治療薬の開発にも有用な可能性があります。

本成果は、薬学分野のトップジャーナルの一つで科学的インパクトの大きい論文が数多く発表されている科学誌「Acta Pharmaceutica Sinica B」のオンライン版に2024年9月30日（月）に掲載されました。

【本件に関する問い合わせ先】

(研究内容について)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所
先進核医学基盤研究部
張 明栄 TEL: 043-382-3709、E-mail: zhang.ming-rong@qst.go.jp

(報道対応)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
国際・広報部 国際・広報課 TEL : 043-206-3026、E-mail: info@qst.go.jp

【AMED事業に関する問合せ先】

日本医療研究開発機構（AMED）研究開発統括推進室基金事業課
Tel : 03-6865-5495 E-mail : moonshot@amed.go.jp

補足説明資料

【研究開発の背景と目的】

我が国において、肝がんは罹患数7位、死亡数5位となっています。これまで肝がんの病因は主に肝炎ウイルスの感染でしたが、生活習慣の変化によって、非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)を介した肝がんの割合が増えています。我が国ではNASH 罹患数が人口の約3～5%、400万人と推定され、そのうち約5%が10年で肝がんに進行します（日内会誌 110: 1670～1676, 2021）。

NASH の唯一の確定診断法は肝生検ですが、患者への負担が大きく容易には実施できないため、負担が少ない、より簡便な診断方法が期待されています。また、主な治療法は食事および運動療法であり、有効な薬物療法がないため、世界中で創薬や臨床試験が盛んに行われる中、効果を客観的に定量的に評価する方法も求められています。

NASH では肝臓においてグルタミン代謝が亢進しており、グルタミン代謝酵素の一種である GLS1 遺伝子が高発現していることが知られています。また、東京大学医科学研究所らの研究グループは、GLS1 阻害剤を投与すると NASH の症状が改善したと報告しており、NASH を含む様々な疾患で GLS1 阻害剤を用いた治療に関する臨床研究の実施を目指しています。これらのことから、我々はグルタミン代謝を標的とした PET が将来的に臨床で利用できると考えました。

そこで本研究では、グルタミン代謝を捉える PET 薬剤 [¹¹C] グルタミンを日本核医学会 PET 薬剤製造基準³⁾ に準拠する品質で、簡便に製造する技術の確立と、[¹¹C] グルタミン PET による NASH の診断や、グルタミン代謝を標的とした薬剤の効果の評価における有用性を明らかにすることを目的としました。

【研究の手法と成果】

1. [¹¹C] グルタミンを完全自動合成する技術の確立

まず、サイクロトロンより製造された [¹¹C] 二酸化炭素 (¹¹CO₂) を出発原料として製造した [¹¹C] シアン (H¹¹CN) を複数工程で反応させ、[¹¹C] グルタミンを合成します（図 1）。これらの合成過程は、独自に開発した自動合成装置内で進み、[¹¹C] グルタミンを安定した収率と収量で製造できることを確認しました。また、この自動合成装置を用いて製造することにより、日本核医学会 PET 薬剤製造基準に準拠した製造環境で品質保証された薬剤として、ヒトへの投与も可能となります。

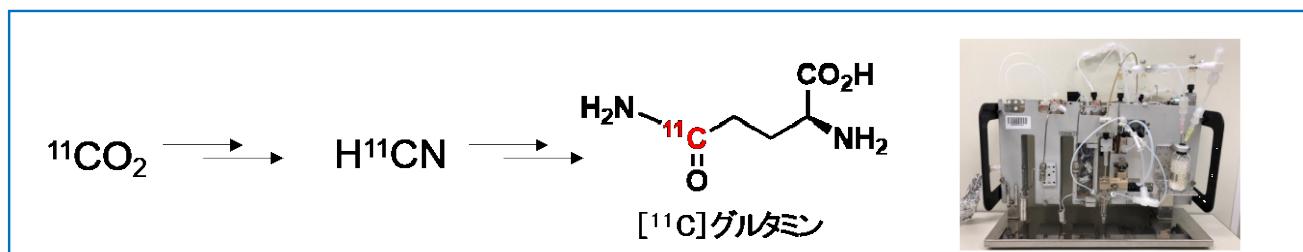


図 1. [¹¹C] グルタミンの合成工程と自動合成装置

2. [¹¹C] グルタミン PET による NASH の診断や、GLS1 阻害剤による治療効果の評価における有用性の検討

NASH マウスモデルはメチオニン・コリン欠乏食を与えて飼育することにより作成しました（図 2A）。8週経過後の肝臓の組織を観察すると、メチオニン・コリン欠乏食を与えたマウス（NASH マウス）は、通常飼

料を与えたマウス（通常マウス）に比べて、脂肪の蓄積や、炎症、線維化が見られ、NASH を発症していることが確認できました。

次に、 $[^{11}\text{C}]$ グルタミン PET が NASH の診断や、GLS1 阻害剤による治療効果の評価において有用かを検討しました。8 週後の通常マウス、NASH マウス、および GLS1 阻害剤（BPTES）を投与した NASH 治療マウスを用いて、 $[^{11}\text{C}]$ グルタミン PET、病理組織検査、および GLS1 遺伝子発現解析を行いました。

$[^{11}\text{C}]$ グルタミン PET の結果、肝臓における放射能濃度は、NASH マウスが最も高く、次いで NASH 治療マウス、通常マウスとなりました（図 2B）。病理組織検査および免疫染色による GLS1 遺伝子発現解析では、NASH マウスに比べて、NASH 治療マウスでは蓄積した脂肪の減少や、炎症と纖維化の改善が認められ、GLS1 遺伝子の発現も低下していました（図 2C）。

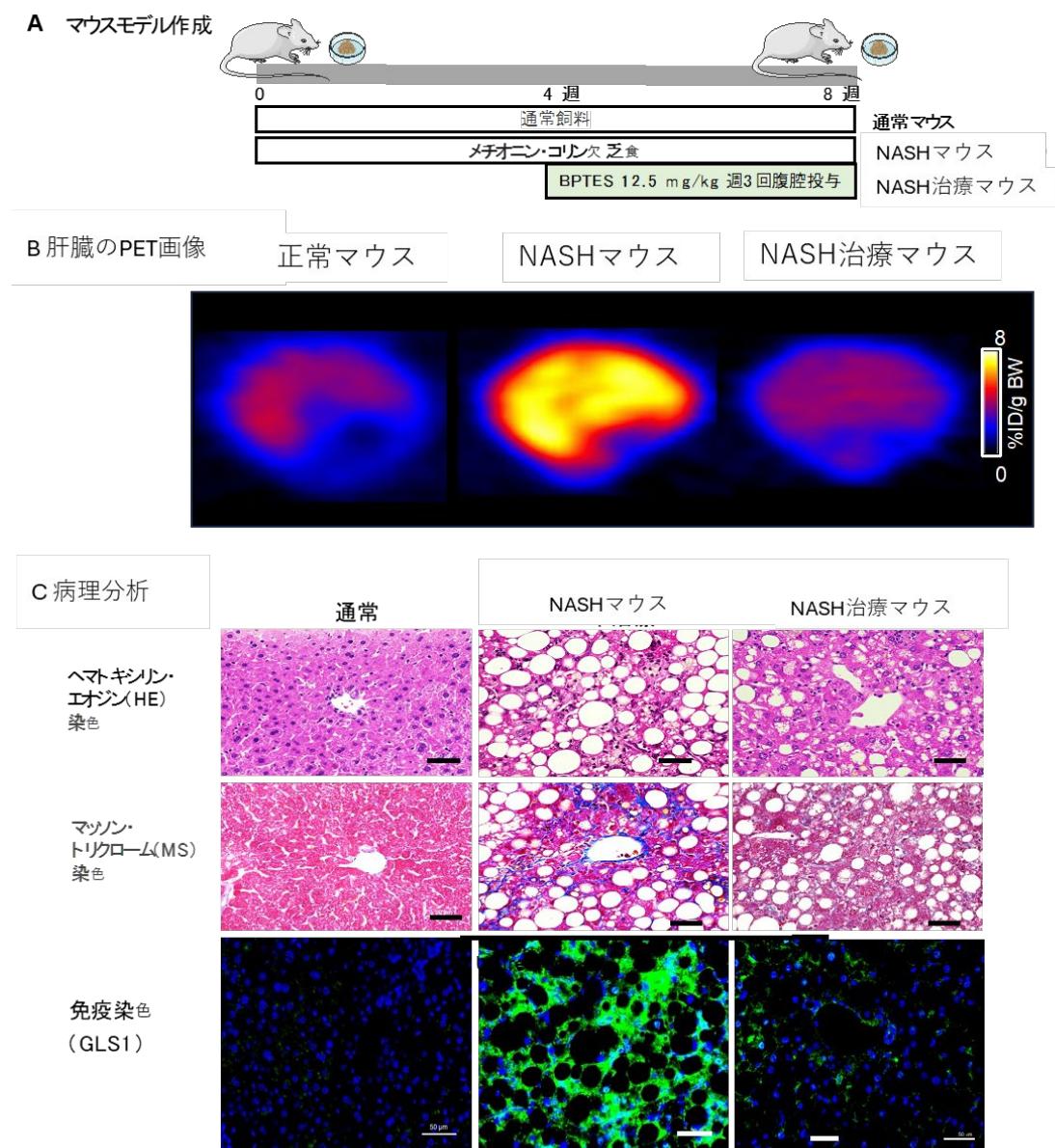


図 2. NASH マウスマルクスモデルの作成と GLS1 阻害剤投与後の解析結果

肝臓における放射能濃度の結果と、GLS1 遺伝子の発現量、および病理組織検査の結果を比較したところ、

肝臓における放射能濃度が GLS1 遺伝子の発現量、NASH 病態を反映する病理スコアそれぞれと正比例の相関関係にあることがわかりました（図 3）。

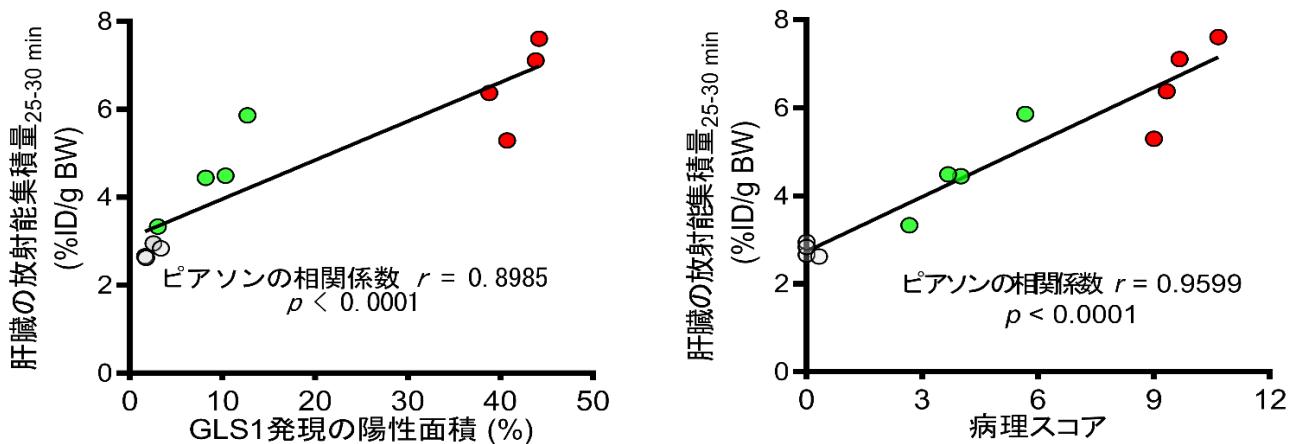


図 3 肝臓内の放射能濃度と GLS1 タンパク質発現（左）および NASH 病理スコアとの相関分析結果
灰色：通常マウス、緑色：NASH 治療マウス、赤色： NASH マウス

以上の結果から、 $[^{11}\text{C}]$ グルタミン PET は NASH の診断や、グルタミン代謝を標的とした薬剤の治療効果を評価に有用と考えられます。

【今後の展開】

$[^{11}\text{C}]$ グルタミン PET は NASH を画像で診断する方法として、また、グルタミン代謝などを標的とした NASH 治療薬の効果の評価法として、診断での利用や、NASH 治療薬の開発への応用が期待されます（図 4）。グルタミン代謝を標的とした薬剤の治療効果を評価する臨床試験では、治療効果を予測する方法として全身のグルタミン代謝を捉えることが重要視されています。グルタミン代謝を標的とした、がんに対する治療薬剤の臨床研究がいくつか進められており、 $[^{11}\text{C}]$ グルタミン PET は、そうした薬剤が全身のグルタミン代謝に与える影響を評価する方法としても利用できる可能性があります。

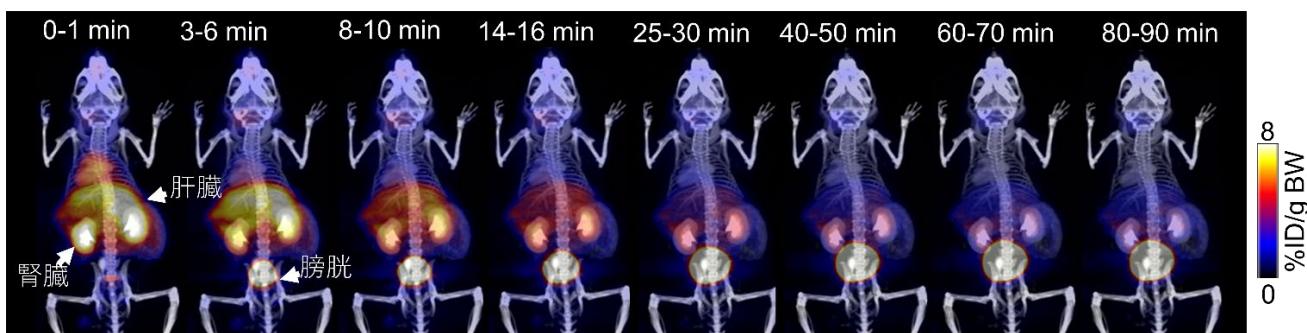


図 4. $[^{11}\text{C}]$ グルタミン PET/CT マウス全身画像

【謝辞】

本研究は、「ムーンショット型研究開発事業『炎症誘発細胞除去による 100 歳を目指した健康寿命延伸医療の実現』」、JSPS 科研費 (JP23K27558、24K21295) における結果を一部活用したものです。

【研究助成】

AMED では、ムーンショット型研究開発事業の目標 7 「2040 年までに、主要な疾患を予防・克服し 100 歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムの実現」の達成にむけて研究開発を推進しています。

【出典】

Yoshikazu Johmura, Takehiro Yamanaka, Satotaka Omori, Teh Wei Wang, Yuki Sugiura, Masaki Matsumoto, Narumi Suzuki, Soichiro Kumamoto, Kiyoshi Yamaguchi, Seira Hatakeyama, Tomoyo Takami, Rui Yamaguchi, Eigo Shimizu, Kazutaka Ikeda, Nobuyuki Okahashi, Ryuta Mikawa, Makoto Suematsu, Makoto Arita, Masataka Sugimoto, Keiichi I. Nakayama, Yoichi Furukawa, Seiya Imoto, and Makoto Nakanishi, Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders, Science, Vol 371, Issue 6526, pp. 265–270

【用語解説】

1) グルタミン代謝

グルタミンは、アミノ酸の一種で、急速に増殖する細胞において重要な代謝燃料です。老化細胞、癌細胞などは増加したエネルギー需要を満たすためにグルタミン代謝の亢進が見られることがあります。

2) GLS1

グルタミナーゼ 1 の略称。アミドヒドロゲン酵素の一種で、グルタミンからグルタミン酸、およびアンモニアを産生します。

3) 日本核医学会 PET 薬剤製造基準

欧米とのハーモナイゼーション、治験や研究のグローバル化、新たな臨床研究指針の制定等、個々の PET 施設における説明責任の重要性がますます高まる中で、常に一定の品質を保証できる信頼性の高い PET 薬剤の製造を実現させ、新しい PET 薬剤の臨床展開を促進するため、日本核医学会が定めた PET 薬剤製造基準です。

【掲載論文】

タイトル: L-[5-¹¹C]glutamine PET imaging noninvasively tracks dynamic responses of glutaminolysis in non-alcoholic steatohepatitis

著者: Zhang Y¹, Xie L¹, Fujinaga M¹, Kurihara Y^{1,2}, Ogawa M^{1,2}, Kumata K¹, Mori W¹, Kokufuta T¹, Nengaki N¹, Wakizaka H¹, Luo R^{1,3}, Wang F³, Hu K⁴, Zhang MR¹

著者所属 :

1; Department of Advanced Nuclear Medicine Sciences, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, Chiba 263-8555, Japan

2; SHI Accelerator Service, Ltd, Tokyo 141-0031, Japan

3; Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 12 210006, China

4; State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

雜誌名: Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.07.023>