

第 10 回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

Translocator protein (18 kDa), a potential molecular imaging biomarker for non-invasively distinguishing non-alcoholic fatty liver disease

(*Journal of Hepatology* 2012; 57 (5): 1076–1082 UK)

トランスロケータタンパク質 (18 kDa), 非アルコール性脂肪肝疾患診断の新たな分子イメージングバイオマーカー

謝 琳, 由井 讓二, 羽鳥 晶子, 山崎 友照, 熊田 勝志, 脇坂 秀克, 吉田 勇一郎, 藤永 雅之, 河村 和紀, 張 明栄

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

【背景および目的】

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、飲酒しなくとも、脂肪が肝細胞に沈着し、ミトコンドリア障害をきたすことによって、肝障害が生じる生活習慣病である。NAFLD に対して、血液検査や超音波検査、CT、MRI などによる定性的な診断は可能であるが、病変特徴を定量化し確定診断をすることはできない。また、これらの診断手法は、進行度の鑑別やフォローが難しい。唯一の確定診断法である肝生検は、患者に負担が大きく容易に実施できない。そのため患者の負担が少なく、NAFLD の進行度を判別できる診断方法が期待されている。われわれは、NAFLD にミトコンドリア障害が起きていることから、ミトコンドリア膜に特異的に存在する Translocator protein (18 kDa) (TSPO, 末梢型ベンゾジアゼピン受容体ともいう) に着目し、TSPO に特異的な PET プローブ [¹⁸F]FEDAC および進行性 NAFLD 動物モデルを用いて、NAFLD の早期診断、進行度判定が可能な PET 診断法の開発研究を行った。

【方法】

C57BL/6 マウスにメチオニン・コリン欠損食 (MCD 食) を 2 週間、4 週間、8 週間給餌することにより、組織学的にヒト NAFLD と類似した進行性 NAFLD モデルを作製した。このモデルマウスに対し、[¹⁸F]FEDAC-PET/CT、病理染色、*Ex vivo* オートラジオグラフィ (ARG)、リアルタイム RT-PCR を実施して肝臓における放射能集積および TSPO 発現量の変化を経時的に定量し、NAFLD 病変進行との相関性を調べた。

【結果】

正常肝臓において [¹⁸F]FEDAC の集積と TSPO の発現量が低いのに対し、MCD 食マウスでは、単純性脂肪肝 (2 週間) から脂肪性肝炎 (4 週間) を経て脂肪性肝線維化 (8 週間) への進行に伴い、肝臓の TSPO 発現量が経時的に増加した。また、NAFLD の進行に伴い、肝臓における [¹⁸F]FEDAC の放射能集積は経時的に増加し ($p < 0.01$)、同じ肝臓の CT 像および病理染色によって、その集積量が肝臓病変の程度を反映していることが確認された。さらに、その放射能集積は、TSPO に特異的なリガンドである PK11195 の前投与によって大幅に抑制された ($p < 0.01$) ことから、TSPO 起因であることが証明された。また、肝臓における放射能集積レベルは NAFLD の病理スコアと高い相関性を示した (Pearson's $r = 0.922$, $p = 0.000$)。

【結論】

TSPO は NAFLD の進行度を客観的に反映できるバイオマーカーであることが証明され、NAFLD の早

期診断や進行度の判定および分類に対し、 $[^{18}\text{F}]\text{FEDAC-PET}$ は高感度かつ特異性をもつ有用な診断ツールであることが示唆された。 $[^{18}\text{F}]\text{FEDAC-PET}$ イメージングを用いることにより、NAFLD を画像化することができ、未だ確実で非侵襲的な鑑別方法がない NAFLD への臨床応用が期待される。