

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 非アルコール性脂肪肝・肝炎(NASH・NAFLD)の鑑別診断マーカーの開発
プロジェクトリーダー	: (株)スカイライト・バイオテック
所属機関	: (株)スカイライト・バイオテック
研究責任者	: 中島 淳 (横浜市立大学)

1. 研究開発の目的

非アルコール性脂肪性肝疾患(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:NAFLD)・非アルコール性脂肪肝炎(Non-Alcoholic Steatohepatitis:NASH)は、脂肪肝から肝炎を経て肝硬変、肝臓がんに至る新興疾患として認知され、新しい生活習慣病として注目を集めている。しかし、入院による肝生検以外に確立した検査手法がないため、実態はおろか、治療法も確立していない。そのため診断や治療効果の判定に有効な診断マーカーの開発が国内外で喫緊な課題となっている。そこで、研究責任者が発見したNAFLD、NASHにおいて病態の進行にともない血中コリン濃度が上昇するという新発見に基づき低コストかつハイスルーブットの血中コリン測定方法を開発し、NAFLD・NASHの低侵襲診断マーカーの開発を目的とする。

2. 研究開発の概要

①成果

コリンを測定する検体条件を検討した結果、測定を安定的に実施するためにはEDTA血漿(抗凝固剤としてEDTAを用いる)が適していることが分かった。国内の多施設(共同研究先)から集まった検体(空腹時EDTA血漿)についてコリン濃度を評価した結果、施設間誤差は極めて小さく、さらに、比較的早期のNAFLD(単純性脂肪肝及びstage1)と進行したNASH(stage 2-4)の鑑別ができることが実証された。

また、経口コリン負荷試験(経口でコリンを内服し、血漿コリン値の経時変化を解析する試験)においてコリン投与後4時間の血中コリン濃度と投与前の基礎値の差(残存量)がNASH病態の進行と有意に相関することを見出し、線維化の進んだ症例はもとより、線維化の軽度な症例においても鑑別が可能であることを示した。

さらに、コリンは肝臓においてリポタンパク質の原料になることから、肝臓における脂質分泌とNASHの進行との関係性について解析を試みた。肝臓からの脂質分泌の指標となるリポタンパク質含有脂質を分析した結果、血中総中性脂肪濃度に対する超低密度リポタンパク質(VLDL)含有の中性脂肪濃度の割合が、NASHの進行と共に減少することが示され、コリン残存量と逆相関することが判明した。このことから、NASHの進行はVLDLの合成を低下させ、原料となるコリンを体外から投与しても肝臓で使用されずに血中に残存すると考えられた。

以上、本研究開発において、低コストかつハイスルーブットの血中コリン測定方法を開発し、コリン値がNAFLD・NASHの低侵襲診断マーカーとなることを見出した。

②今後の展開

本研究開発において、血中コリン濃度がNASHの拾い上げに有用であることが実証されたことや、経口コリン負荷試験についても有用性を見出したことなど、今後も技術価値の最大化を目指し、まずアカデミア発シーズの技術価値の向上を推進する。さらに体外診断医薬品製造販売承認申請について、連携可能な企業を開拓しつつ、自由診療領域について販売ルートの開発を進める予定である。並行して、血中コリン濃度

測定をよりハイスループットとするために自動分析装置での実用性評価をさらに実施する予定である。また、血中コリン濃度が発病予測や治療効果判定においても有用であることが示されれば、本開発の価値は大きく高まるものと考えており、今後も評価を継続する予定である。

3. 総合所見

概ね目標とする成果は得られたが、現状ではイノベーション創出の可能性が高いとは言えない。

コリン値がNAFLD・NASHの低侵襲診断マーカーとなる可能性を検証出来たことは成果といえる。しかしながら、検体採取や保存方法に時間を費やしたことが原因し、予定していたコホート研究の遅延に繋がったのは残念である。今後は、測定対象であるコリンの他の代謝系との相関解明、他の既存マーカーとの優位性の比較、創薬への応用等を考慮して実用化を目指すことを期待する。