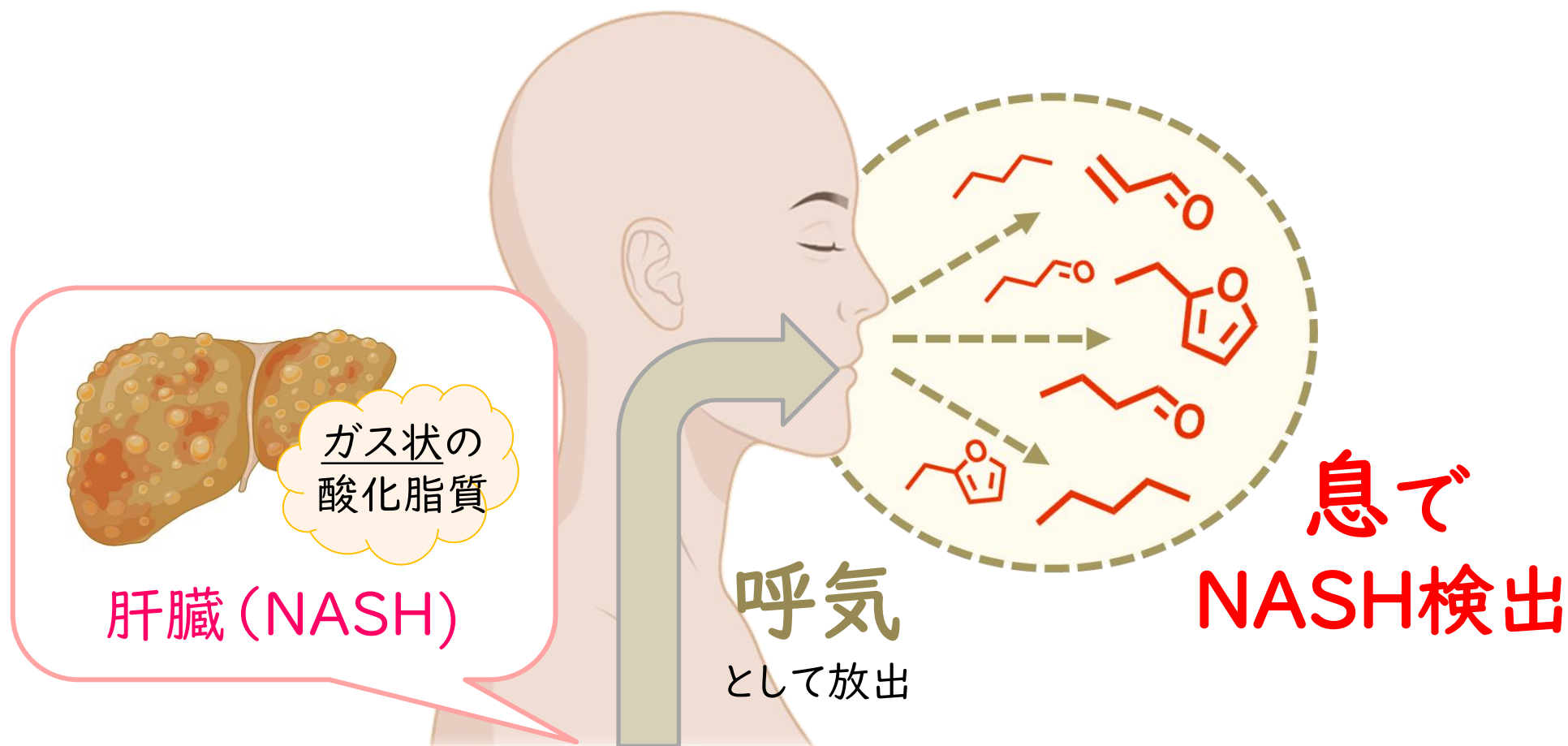


呼気によるNASHスクリーニング技術



京都大学 大学院医学研究科附属 がん免疫総合研究センター

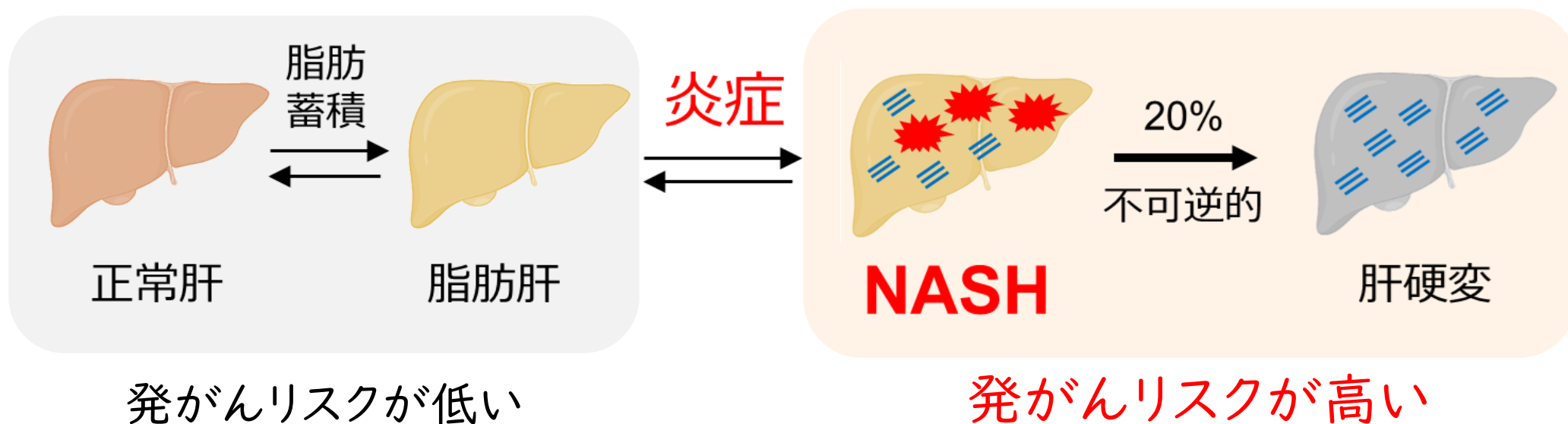
特定助教 松岡 悠太

2025年2月18日

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)の診断が難しく 肝硬変・肝がん進行防止が困難

300万人(推定)*

NASH診断がされず、放置された患者数



*出所) 日本内科学会誌110:729-734(2021年, *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2016

NASHとは



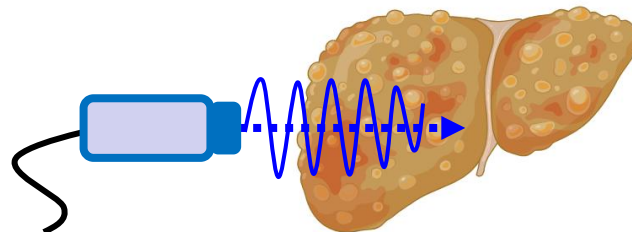
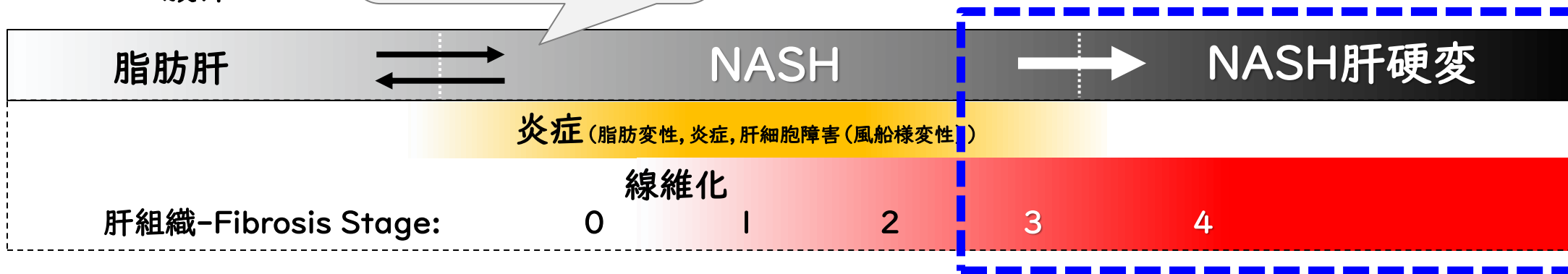
腹部エコー

NASHかどうかは
わからない

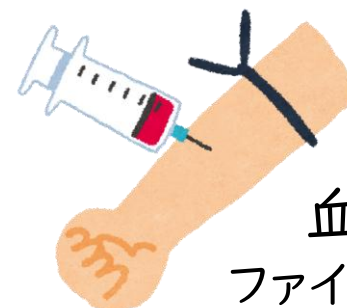
NASH診断の
ゴールドスタンダード

**肝生検
(侵襲的)**

肝がんの
スクリーニング開始



ファイブロスキャン



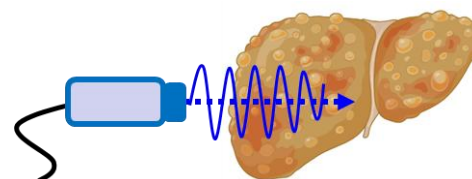
血液検査
ファイブロマーカ

NASH診断のunmet need

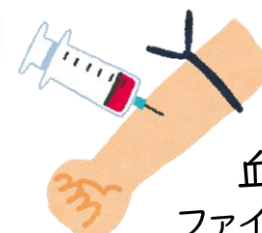
(従来技術とその問題点)



腹部エコー

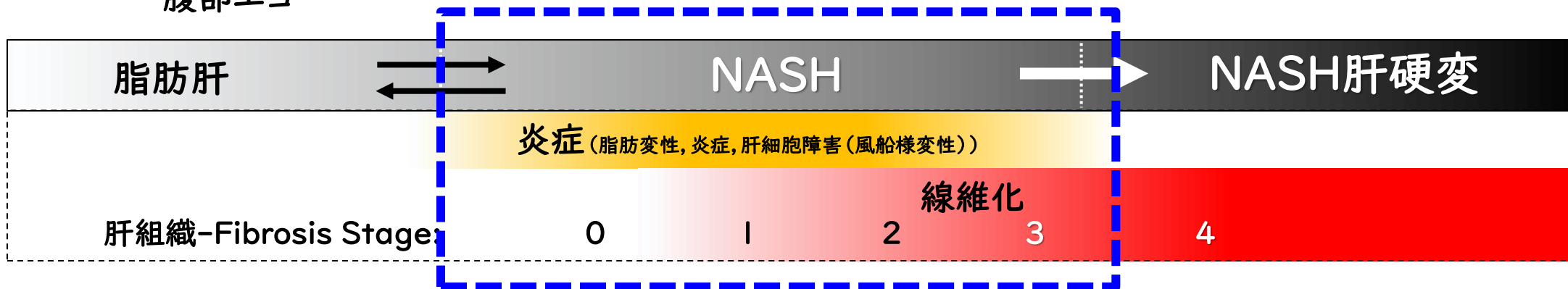


ファイブロスキャン



血液検査
ファイブロマーカー

従来技術
NASH後期を診断



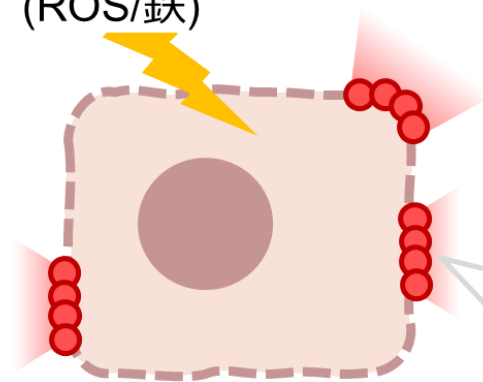
低侵襲で高精度な診断技術がない

NASHを早期診断、適切な介入を可能にして
肝硬変・肝がんの発症・重症化リスクを低減

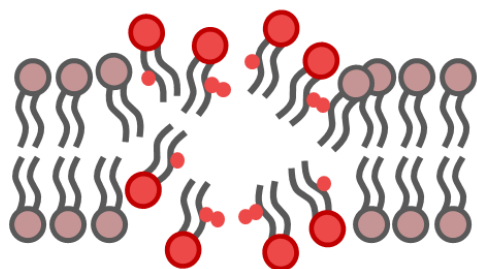
NASH発症の引き金となる特別な細胞死

酸化脂質の蓄積: フェロトーシス

酸化ストレス
(ROS/鉄)



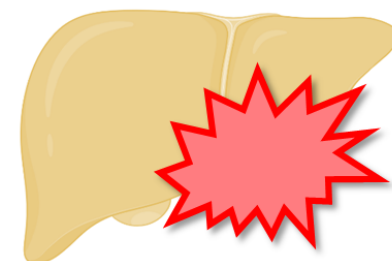
肝細胞
フェロトーシス



酸化脂質依存的な細胞死

Dixon, S.J. et al. *Cell*. 2020, 149

肝機能不全
炎症増強

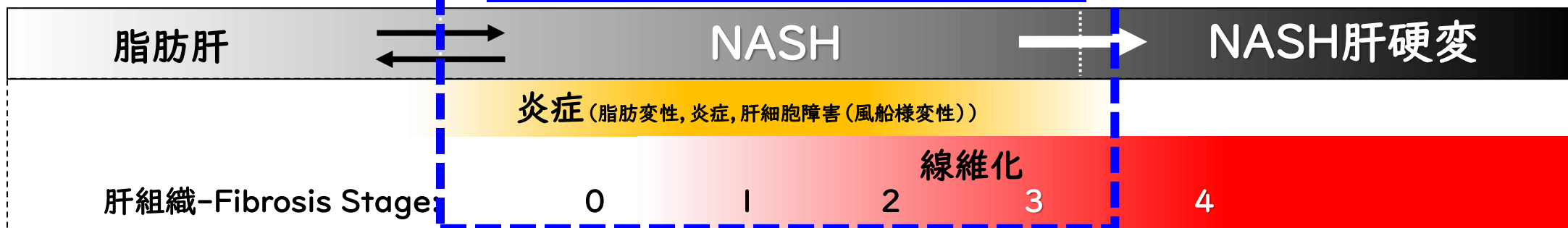


NASH病態の進行

Li, X. et al. *Liver Int.* 2020, 40

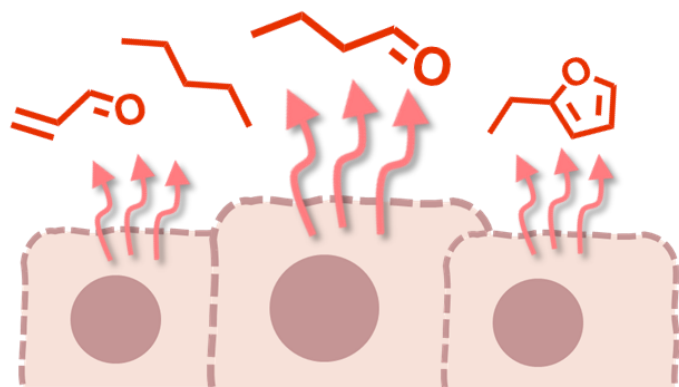
Tsurusaki, S. et al. *Cell Death Dis.* 2019, 10

NASH進行の鍵イベント



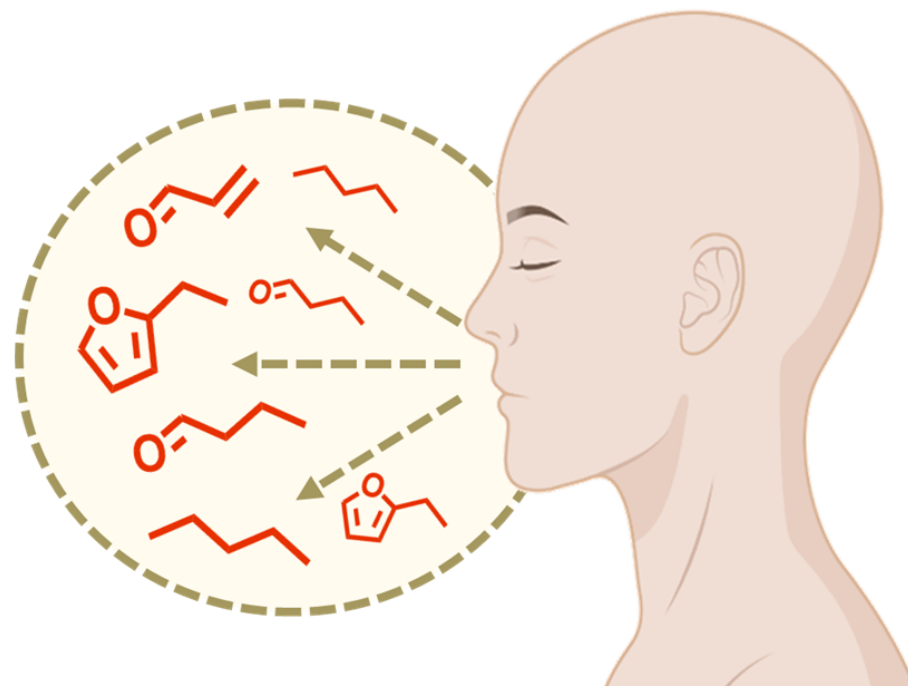
NASHを「息」で検出する技術

揮発性の酸化脂質



肝細胞フェロトーシス
(NASH進行の鍵イベント)

呼気
として放出



「呼気中の酸化脂質」として
非侵襲的にNASHを検出する

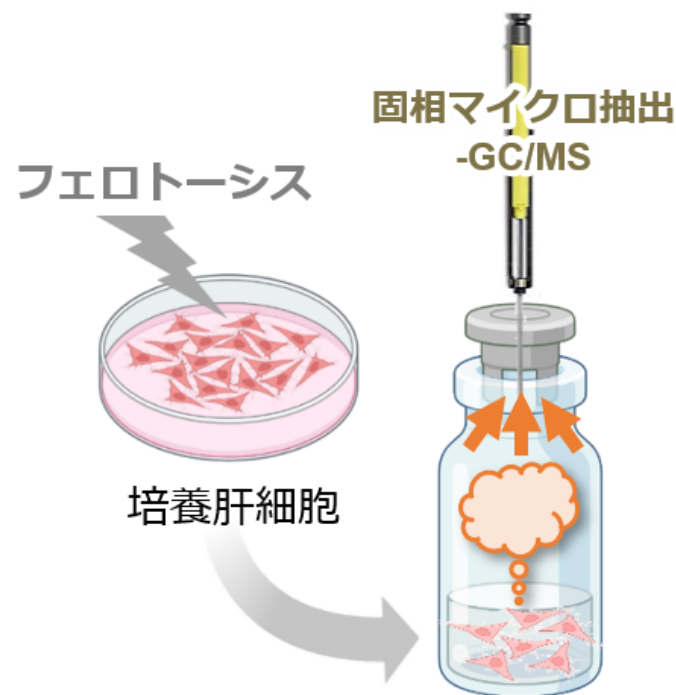
独自の呼気マーカー探索研究

しかし、揮発性酸化脂質のほとんどは、未知の分子、分析手法が存在しない

独自技術を用いた分子・細胞・個体レベルで一気通貫した呼気マーカー探索

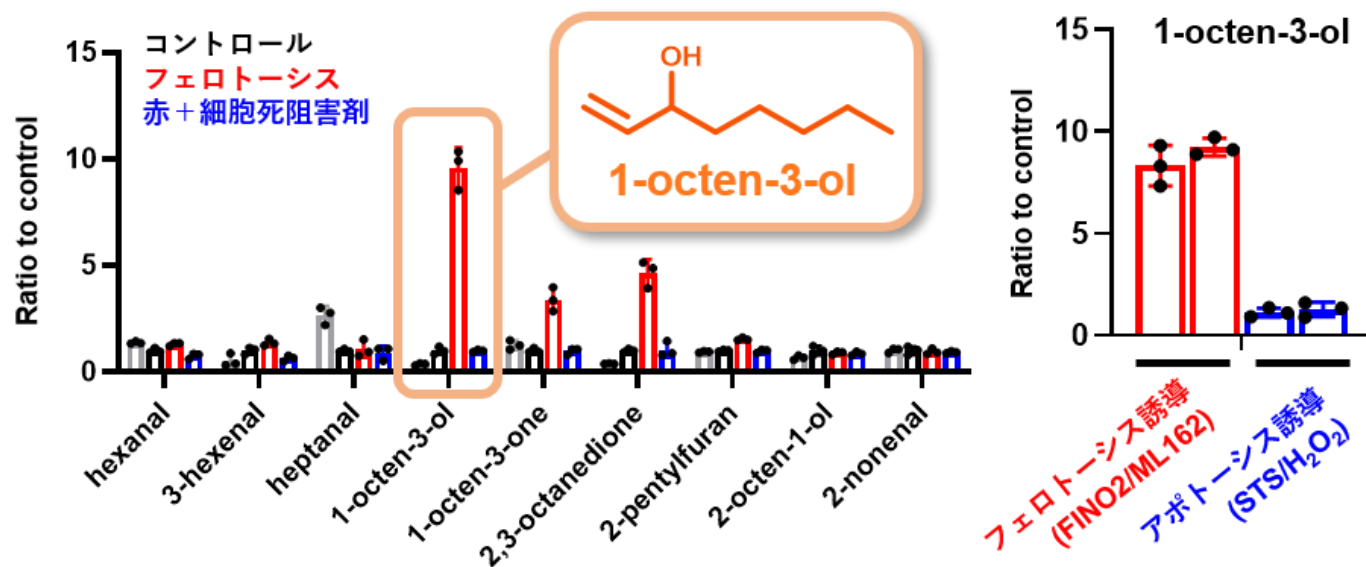


独自の呼気マーカー探索研究 (細胞)



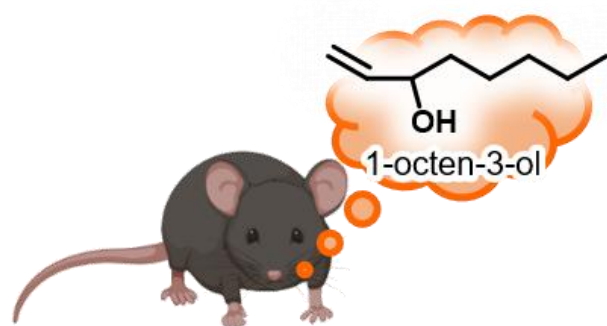
肝細胞由来ガスの採取法

肝細胞が放出した揮発性酸化脂質量

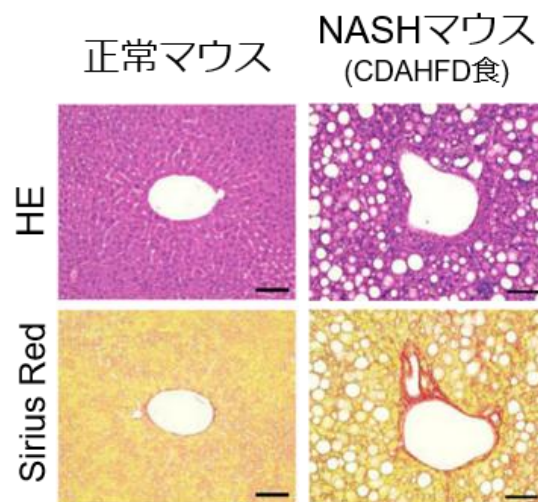


肝細胞フェロトーシスで増加する揮発性酸化脂質を同定

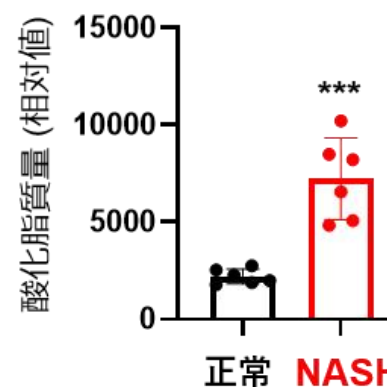
独自の呼気マーカー探索研究 (動物)



NASHモデルマウス-揮発性酸化脂質の解析

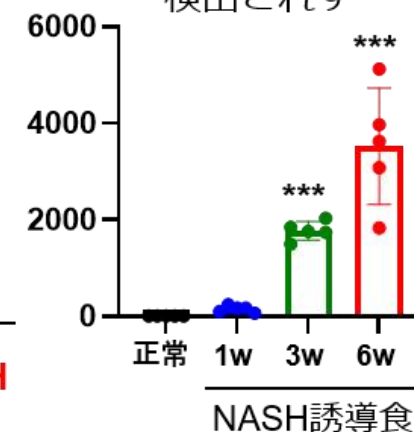


呼気ガス 1-octen-3-ol



肝臓

※他の組織からは検出されず



マウス呼気採取システム

NASH病態進行に伴い、呼気中・肝臓内でマーカー分子が増加

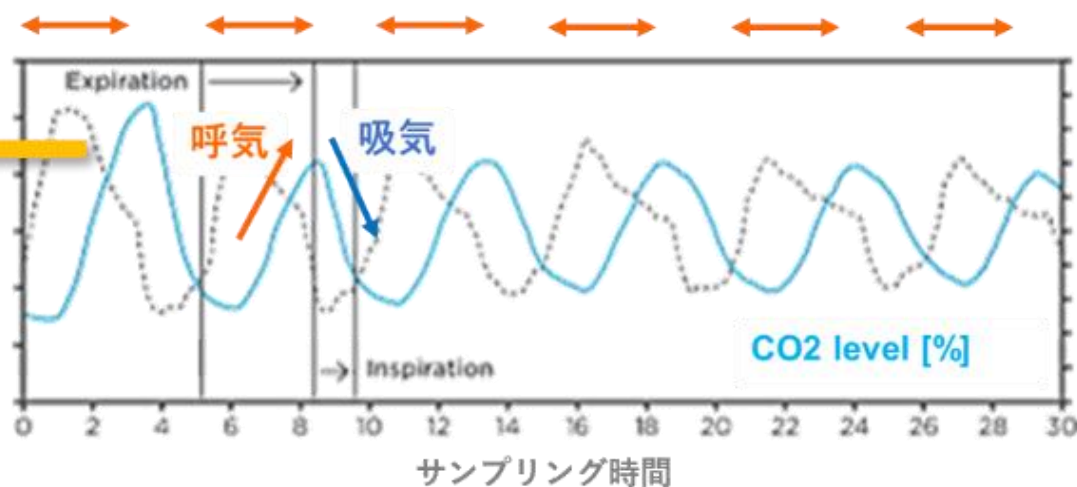
独自の呼気マーカー探索研究 (ヒト)

被験者の呼気捕集



呼気バイオプシー捕集システム
(Owlstone Medical社)

呼気 (CO_2 レベルが上昇する) 際のガス分子を捕集

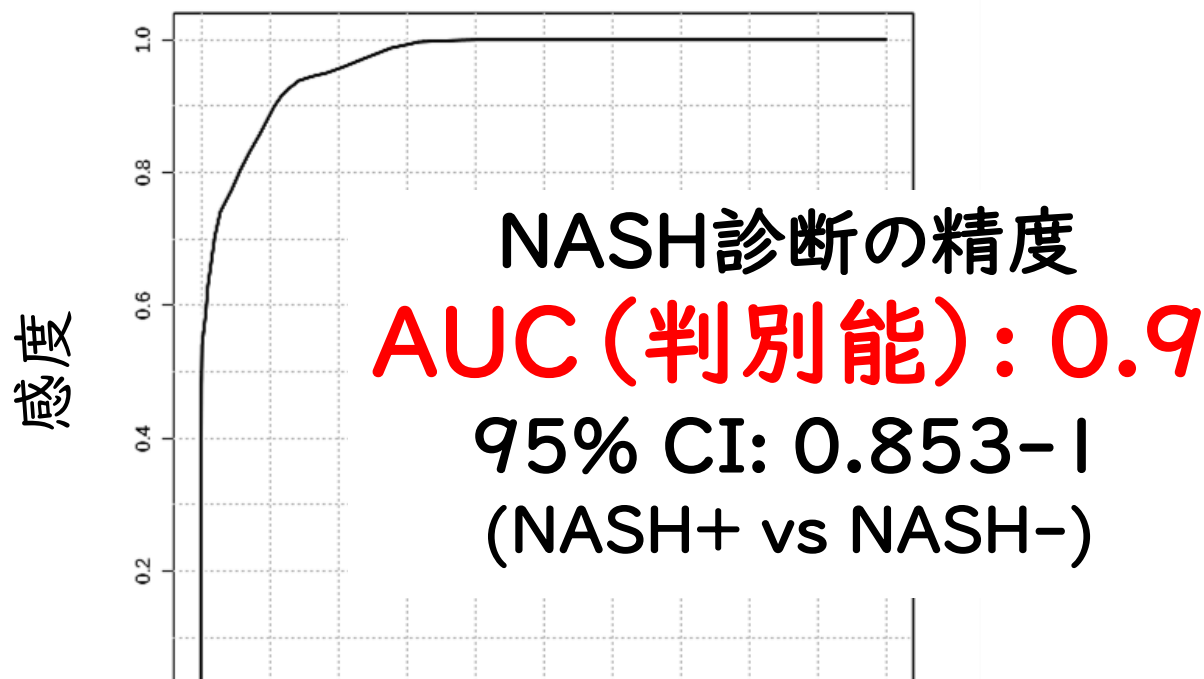


定量性/再現性の高い呼気分析が可能

臨床研究 (パイロット研究) を既に実施中
(ヒト呼気捕集を、トラブルなく実施)

診断技術の基礎的検証

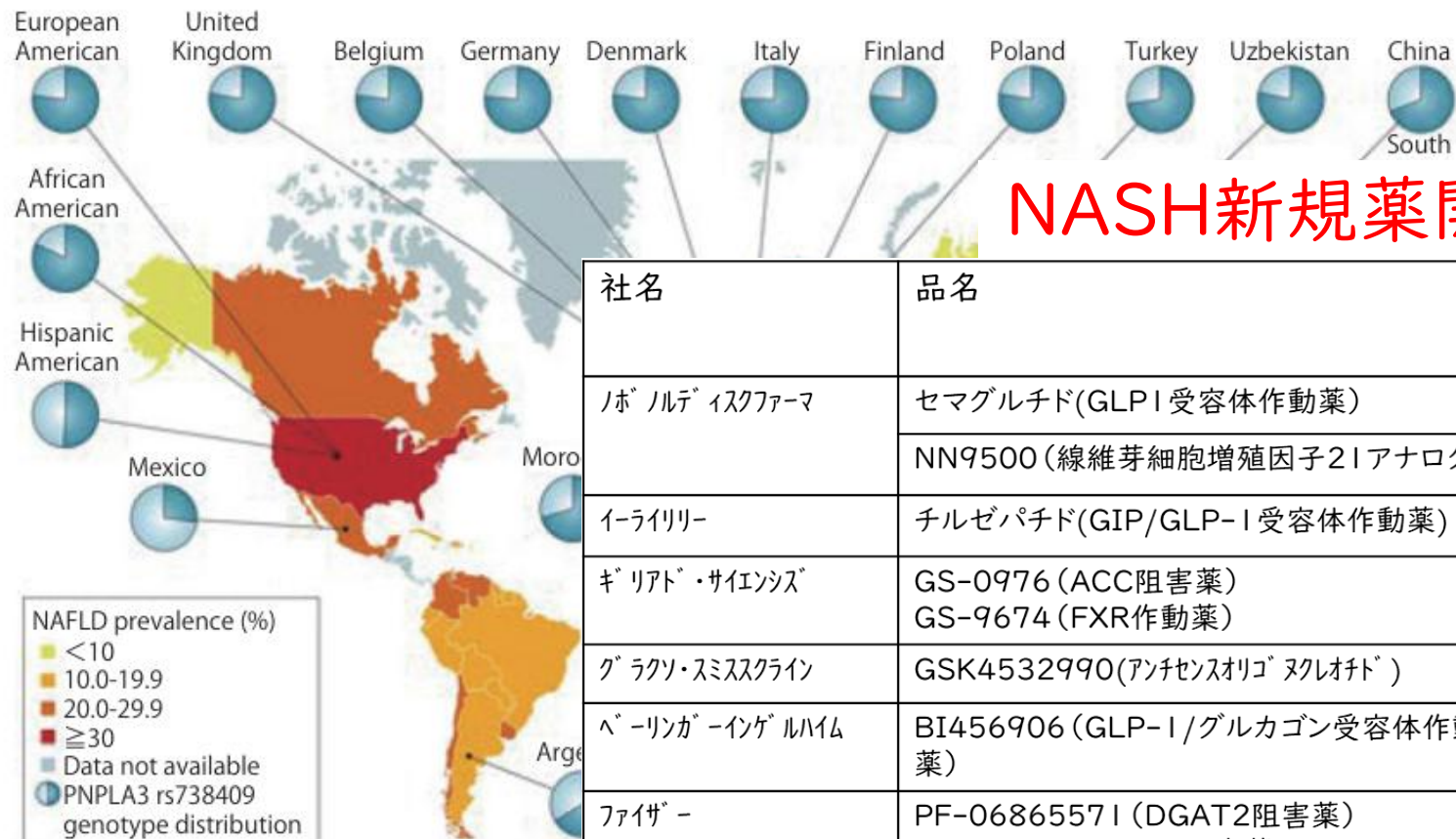
*NASHの診断は、血液検査、ファイブロスキャンなどで推定（肝生検なし）



更なるポテンシャルを示唆

- 治療効果の評価(創薬の治験にて活用)
- NASHのステージの鑑別（既存診断技術の置き換え）

NASH患者数 世界4億4,000万人 日本400万人 NASH市場 2036年72,400百万米ドル

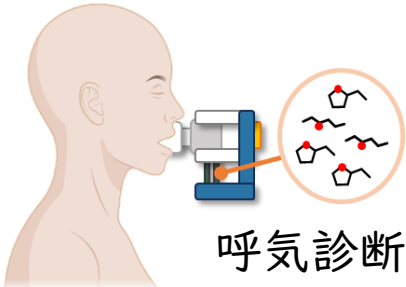
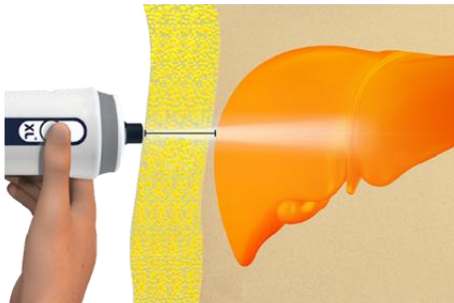
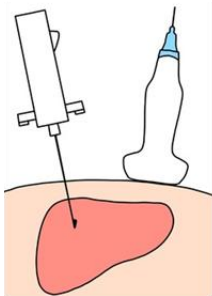


NASH新規薬開発

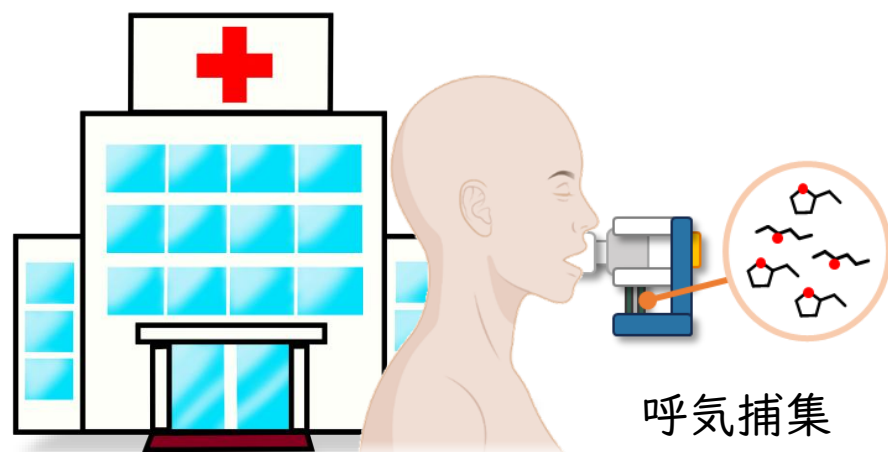
社名	品名	開発段階		
		P1	P2	P3
ノボ ルデ イスクファーマ	セマグルチド(GLP-1受容体作動薬)			
	NN9500(線維芽細胞増殖因子2Iアナログ)			
イーライリリー	チルゼパチド(GIP/GLP-1受容体作動薬)			
ギリアット・サイエンス	GS-0976(ACC阻害薬)			
	GS-9674(FXR作動薬)			
グラクソ・スミスクライン	GSK4532990(アンチセンスオリゴヌクレオチド)			
ベーリンガー・インゲルハイム	BI456906(GLP-1/グルカゴン受容体作動薬)			
ファイザー	PF-06865571(DGAT2阻害薬)			
	PF-0521304(ACC阻害薬)			
MSD	MK-6024(GLP-1/グルカゴン受容体作動薬)			
アストラゼネカ	AZD2693(PNPLA3阻害剤)			

より簡便な方法で、responder selectionを行う手段
簡易的に有効性を確認するエンドポイントとしての活用 が求められる

新技術の特徴・従来技術との比較

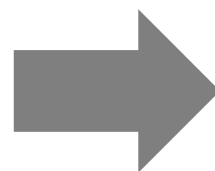
技術	新技術	ファイブロスキャン	肝生検
	 呼気診断		
検体材料	呼気	なし	肝臓（組織）
対象ステージ	全ステージ	NASH 後半のステージ	全ステージ
精度（高★★★★）	★★★★	★★	★★★★
侵襲度（少★★★★）	★★★★	★★★★	★
迅速性（早★★★★）	★★★★	★★★★	★
再現性（有★★★★）	★★★★	★	★
費用（安★★★★）	★★（15000円（想定））	★★（8000円）	★（約15万円）

新技術の特徴・従来技術との比較



呼気捕集

サンプリング時間: 数分程度 (想定)



分析時間: 1時間 (想定)

1. 呼気・生体ガスの捕集

2. 揮発性酸化脂質分析 による診断*

非侵襲で高精度に容易に診断が可能

*NASH特異的な酸化脂質を同定済 (本特許出願)

想定される用途

- NASHの非侵襲的かつ早期検出
- 治療効果の評価(創薬の治験にて活用)
- NASHのステージの鑑別(既存診断技術の置き換え)

実用化に向けた課題

- NASHの病態である炎症と線維化を識別できる分子の同定
- ターゲット分子の呼気での正常値の検証が大規模に必要
- 呼気分析 (特に捕集器具)の低コスト化

企業への期待

- NASH治療薬を開発中の企業には、本技術の導入が有効と思われる。
- 機器開発技術を持つ、企業との共同研究も希望。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術の導入にあたり必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能。
- 本格導入にあたっての技術指導等

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 肝疾患の検出法
- 出願番号 : 特願2023-202279
- 出願人 : 慶應義塾大学、京都大学
- 発明者 : 勝俣良紀、杉浦悠毅、松岡悠太

お問い合わせ先

京都大学

成長戦略本部統括事業部イノベーション領域

TEL 075-753-4457

e-mail ip-med@saci.kyoto-u.ac.jp