

2026 年 10 月 15 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

高血圧の原因病変を探る PET 検査薬候補を開発 —患者の負担を減らす画像診断へ—

【発表のポイント】

- 高血圧の原因病変を捉えるため、構造のよく似た 2 種類の副腎^(注 1)酵素を見分ける性能を重視して、PET（陽電子放出断層撮影）検査^(注 2)薬候補 [¹⁸F]ApaScan（アパスキャン）を開発しました。
- ヒトの摘出組織で、ホルモンを過剰に作る病変への結合量は正常な副腎組織の約 18 倍となり、病変に対する高い選択性を示しました。
- 今後、分子レベルの検証と臨床研究を通じてアルドステロン合成酵素の特異的な画像化を実現し、検査の負担軽減と適切な治療法の選択につなげることを目指します。

【概要】

原発性アルドステロン症^(注 3)など、副腎の病変によって起こる高血圧では、ホルモンが過剰に作られている場所を突き止めることが、適切な治療法の選択につながります。東北大学大学院薬学研究科の清水悠暉大学院生、東北大学病院の山崎有人講師、手塚雄太助教、大学院医学系研究科の高瀬圭教授、先端量子ビーム科学研究センターの古本祥三教授らは、体の外から分子の分布を調べる PET 検査の薬剤候補として、アルドステロン合成酵素を標的とする [¹⁸F]ApaScan を開発しました。この酵素と、構造のよく似た別の副腎酵素を見分けられるよう、化学構造と結合性の関係を調べて最適な候補を選び、ヒトの摘出組織で病変に対する高い選択性を確認しました。今後は分子レベルの検証と臨床研究を進めます。本成果は、2026 年 10 月 8 日に米国化学会の学術誌 Journal of Medicinal Chemistry のオンライン速報版（ASAP）に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

原発性アルドステロン症は、副腎でアルドステロンというホルモンが過剰に作られて高血圧を引き起こす病気で、高血圧患者の約 10%を占めるとされます。病変が片側の副腎だけにあれば手術、両側にあれば薬物療法が標準治療となるため、その見極めが重要です。現在は、脚の付け根の血管からカテーテルを副腎の静脈まで進めて採血する技術的に高度な検査が行われています。しかし、侵襲的であるため患者の負担は小さくありません。このため、体の外から病変を捉えられる PET 検査の実現が期待されています。

PET で特定の分子を画像化するには、その分子を選択的に捉える PET 薬剤が欠かせません。本研究で標的としたのは、アルドステロン合成酵素（CYP11B2^{（注4）}）です。この酵素は、コルチゾールを作る CYP11B1^{（注4）} とアミノ酸配列が約 93%一致し、薬剤が結合する部分もよく似ています。薬剤が CYP11B1 にも結合すると、CYP11B1 を多く含む正常副腎組織の信号が強くなり、病変を画像として捉えにくくなります。このため、CYP11B1 への結合を抑え、CYP11B2 への結合選択性を高めることが長年の重要な課題でした。

今回の取り組み

研究グループは、CYP11B2 への高い選択性が報告されている化合物を出発点に、ヒト組織への結合を指標とする構造活性相関解析を行いました。化学構造を少しずつ変えた 24 種類の化合物を合成し、構造の違いが結合の強さや病変組織への選択性に及ぼす影響を調べました。さらに、有望な 5 種類を放射性同位体のフッ素 18^{（注2）} で標識し、病変への結合の強さと量、正常組織への結合の少なさを総合的に評価して、^[18F]ApaScan を選びました（図 1）。

摘出組織を薄く切り、薬剤の結合を放射線画像（オートラジオグラフィー）で調べたところ、^[18F]ApaScan のアルドステロン産生腺腫^{（注3）} への結合量は、正常副腎組織の約 18 倍でした。同じ組織と実験条件で比較した既報の 4 種類の薬剤では、この比は 0.96~4.3 でした（図 2）。

組織をすりつぶして調べる実験でも病変への強い結合が確認され、CYP11B1 が豊富な正常副腎組織への特異的結合は検出されませんでした。組織で得られたこれらの結果は、CYP11B1 への結合を抑えて CYP11B2 を選択的に捉えられる可能性を示しています。

また、正常なラットに投与した実験では、^[18F]ApaScan は投与直後に副腎へ速やかに移行するものの、その後はそこに留まることなく消失しました。この結

果は、生体内においても $[^{18}\text{F}]$ ApaScan は正常副腎に結合しないことを示唆して
ます。

今後の展開

今後は、分子レベルで $[^{18}\text{F}]$ ApaScan の CYP11B2 に対する結合の強さと選択性を検証します。そして東北大学病院で臨床 PET 研究も進め、安全性、体内動態、診断性能を評価し、CYP11B2 を特異的に画像化できるかを検証します。最終的には、病変の位置や左右の副腎の働きを体の外から捉え、検査の負担軽減と適切な治療法の選択につなげることを目指します。同院は、アルドステロン産生腺腫に対する低侵襲な治療法であるラジオ波焼灼術^(注 5)を開発した施設でもあり、 $[^{18}\text{F}]$ ApaScan の PET 検査で病変の位置を正確に捉えられるようになれば、この治療法と組み合わせることで、患者の負担が少ない先進的な診断と治療の実現が期待されます。

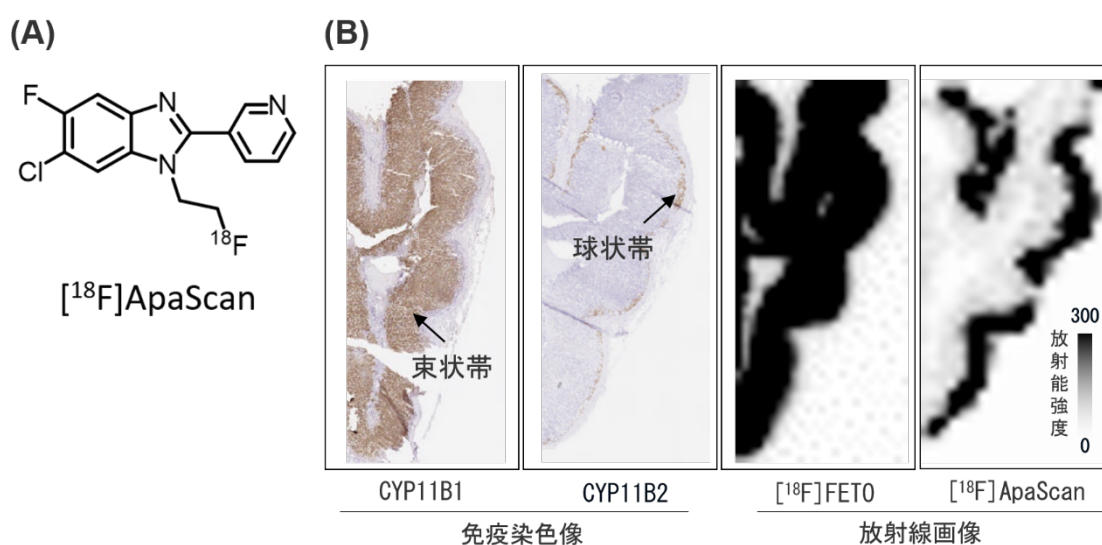


図 1. PET 検査薬候補 $[^{18}\text{F}]$ ApaScan の化学構造、および正常な副腎皮質における酵素の分布と薬剤の結合。(A) $[^{18}\text{F}]$ ApaScan の化学構造式。(B) 左の画像 2 枚は免疫染色による CYP11B1、CYP11B2 の分布像です。右の画像 2 枚は既報の薬剤 $[^{18}\text{F}]$ FETO (CYP11B1 と CYP11B2 の両方に結合する) と $[^{18}\text{F}]$ ApaScan の結合を表す放射線画像です。免疫染色像と両薬剤の放射線画像を比較すると、 $[^{18}\text{F}]$ FETO は CYP11B1 の多い束状帯を含む広い範囲に結合するのに対し、 $[^{18}\text{F}]$ ApaScan は CYP11B2 が分布する球状帯に沿って結合しているのがわかります。

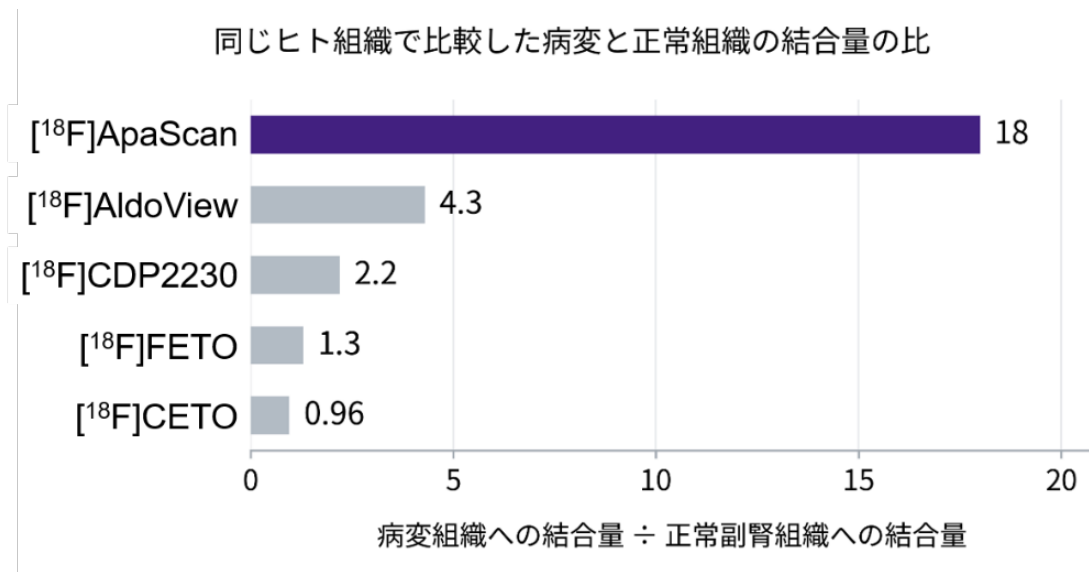


図 2. ヒトの摘出組織における病変への結合の選択性。[¹⁸F]ApaScan と既報の 4 薬剤の比較。各フッ素 18 標識薬剤について、病変と正常副腎組織への結合量（組織の面積と添加した薬剤量で補正）の比を、同じ組織・同じ実験条件で比較しました。[¹⁸F]ApaScan の比は約 18 で、既報の薬剤（0.96～4.3）を大きく上回りました。ただし、病変 1 例・正常副腎 1 例の組織から得た結果であり、CYP11B2 と CYP11B1 の分子レベルの選択性や、患者での PET 検査の診断性能を表すものではありません。原著表 3 より作図。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 JP23H02850、JP25K19407、JP22K16406 および JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING、JPMJSP2114）の支援を受けて実施されました。また本論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、オープンアクセスとなっています。

【用語説明】

- 注1. 副腎：左右の腎臓の上にある小さな臓器で、血圧や代謝などを調節するホルモンを作る。
- 注2. PET（陽電子放出断層撮影）とフッ素 18：PET は、微量の放射性薬剤を用い、標的分子の分布や代謝などを体外から高感度に調べる非侵襲的な検査法。フッ素 18（¹⁸F）は PET 薬剤の目印に使う放射性同位体。
- 注3. 原発性アルドステロン症とアルドステロン産生腺腫：原発性アルドステ

ロン症は副腎がアルドステロンを過剰に作る病気である。その主な原因の一つで、アルドステロンを過剰に作る副腎の良性腫瘍をアルドステロン産生腺腫と呼ぶ。

注4. CYP11B1 と CYP11B2 : 構造のよく似た副腎の酵素。CYP11B1 は代謝やストレス応答に関わるコルチゾールを、CYP11B2 は血圧や塩分のバランスを調節するアルドステロンを作る。

注5. ラジオ波焼灼術 (RFA) : 針状の電極を腫瘍に刺し、ラジオ波の電流で生じる熱によって腫瘍を焼いて治療する方法である。

【論文情報】

タイトル : [¹⁸F]ApaScan: A 2-Pyridinylbenzimidazole PET Tracer with Highly Selective Binding to Human Aldosterone-Producing Adenoma Tissue

著者 : Yuki Shimizu, Teruyuki Tanaka, Gesshu Takao, Toko Otaka, Yuto Yamazaki, Yuta Tezuka, Ryoma Hosaka, Yoshikiyo Ono, Yoshitaka Toyama, Ryuichi Harada, Ren Iwata, Fumitoshi Satoh, Hideki Katagiri, Tomohiro Kaneta, Takashi Suzuki, Kei Takase, Hironobu Sasano, Shozo Furumoto*

*責任著者 : 東北大学先端量子ビーム科学研究センター

教授 古本 祥三 (ふるもと しょうぞう)

掲載誌 : Journal of Medicinal Chemistry (ASAP)

DOI : 10.1021/acs.jmedchem.6c01084

URL : <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6c01084>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学先端量子ビーム科学研究センター

教授 古本 祥三 (ふるもと しょうぞう)

TEL : 022-795-7801

Email : shozo.furumoto.b6 [at] tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院理学研究科

広報・アウトリーチ支援室

TEL : 022-795-6708

Email : sci-pr [at] mail.sci.tohoku.ac.jp