

MASH 診断を志向した新規ジペプチドバイオマーカーの探索と *in vivo* 分子イメージングへの展開

(東大院工¹・岐阜大医²・東大院薬³・東大院医⁴) ○鈴木麻友¹・有村恵維¹・明田悠希¹・Elhelaly Abdelazim Elsayed²・兵藤文紀²・松尾政之²・小松徹³・浦野泰照^{3,4}・齋藤雄太朗¹・谷田部浩行¹・山東信介¹

Exploration of dipeptide biomarkers for the diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and the application to *in vivo* molecular imaging. (¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*, ²*Graduate School of Medicine, Gifu University*, ³*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo*, ⁴*Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*) ○Mayu Suzuki,¹ Kei Arimura,¹ Yuki Aketa,¹ Elhelaly Abdelazim Elsayed,² Fuminori Hyodo,² Masayuki Matsuo,³ Toru Komatsu,³ Yasuteru Urano,^{3,4} Yutaro Saito,¹ Hiroyuki Yatabe,¹ Shinsuke Sando¹

Abnormal activity of metabolic enzymes *in vivo* is closely associated with various diseases, and detecting disease-specific enzyme activities using molecular probes enables precise disease diagnosis. However, for many diseases, there is still a lack of indicators that accurately reflect disease progression. This makes the development of new biomarkers essential. In this study, we screened a dipeptide library to study the metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). We identified a dipeptide with significantly high metabolic turnover in MASH model livers and determined the primary enzyme responsible for its metabolism. Furthermore, aiming for metabolic imaging-based diagnosis, we developed a hyperpolarized MRI molecular probe based on this dipeptide. *In vivo* imaging using this probe successfully revealed distinct metabolic differences between MASH model mice and healthy controls.

Keywords : Peptide biomarker; Library screening; *In vivo* imaging; Molecular probe; Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)

生体内における代謝酵素の活性異常は多くの疾患と密接に関連しており、分子プローブを用いて疾患特異的酵素活性を検出することで、疾患診断が可能になる。しかし、多くの疾患において病態の進行を正確に反映する指標は未だ乏しく、診断の決定打となる新たなバイオマーカーの開拓が不可欠である。本研究では、代謝異常関連脂肪肝炎 (MASH) を対象とし、ジペプチドライブラリーを用いたスクリーニングを実施した。その結果、疾患モデル肝臓において健常肝臓より代謝率が高いジペプチドを同定し、その代謝を担う主要な責任酵素を見出した。さらに、代謝イメージング診断を志向し、このジペプチドを基盤とした超偏極 MRI 分子プローブを開発した。本プローブを用いた *in vivo* イメージングでは、MASH モデルマウスの肝領域において、健常群と比較して代謝率の有意な上昇を捉えることに成功した。

