明　細　書

発明の名称 ：

被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア機能を評価する方法

技術分野

[0001] 本発明は、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア機能を評価する方法に関する。本発明はまた、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア活性を推定するためのデータ収集方法にも関する。

背景技術

[0002] ミトコンドリアは、生体を構成するほぼ全ての細胞内に存在しており、「細胞の発電所」と呼ばれることもある。ミトコンドリアは、摂取した食物を分解した糖・脂質から、細胞が活動するために必須なエネルギー源であるアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）を産生する重要な役割を担っている。このため、細胞の集合体である生体の健康状態がミトコンドリアの活性状態に大きく依存していることは、想像に難くない。

[0003] ポジトロンエミッショントモグラフィ（ＰＥＴ）を使用してミトコンドリア機能を評価するためのＰＥＴプローブが知られている（例えば、非特許文献１）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２０２０年，６１巻，ｐｐ．９６－１０３．

非特許文献2：Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２００５年，７６巻，ｐｐ．１８２５－１８３４

非特許文献3：Ｃｌｉｎ．Ｋｉｄｎｅｙ　Ｊ．，２０１２年，５巻，ｐｐ．１８７－１９１

非特許文献4：Ｉｎｔｅｎｓｉｖｅ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ．，２０１９年，４５巻，ｐｐ．１８１３－１８１５

非特許文献5：Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，２０１０年，２巻，ｅ１１

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 非特許文献１に開示されるＰＥＴプローブ（例えば、［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＥＦ）は、ミトコンドリアコンプレックス－Ｉ（ＭＣ－Ｉ）を特異的に計測することができる。このようなＰＥＴプローブを使用してＰＥＴ計測を行うことで、非侵襲的な計測が可能となり、被験者への負担を軽減することができる。一方、ＰＥＴ計測は、サイクロトロンによるポジトロン放出核種の製造、ＰＥＴプローブの標識合成、画像データの収集、及び画像の定量解析等のために、大規模な設備と各分野の専門家を必要とする。このため、ＰＥＴ計測によるミトコンドリア機能の評価方法は、決して汎用性が高い方法にはなっておらず、より簡便に実施することができる評価方法が求められている。

[0006] そこで、本発明は、より簡便にミトコンドリア機能を評価することができる方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、腎機能を評価する指標として利用されている血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）とから算出した両者の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）が、意外にも、腎臓以外の臓器及び組織におけるミトコンドリア活性と良い相関を示すことを見出した。本発明はこの新規な知見に基づくものである。

[0008] 本発明は、被験者における血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を算出するステップと、算出された比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を使用して、被験者の腎臓以外の臓器及び組織におけるミトコンドリア活性を推定するステップとを含む、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア機能を評価する方法に関する。

[0009] ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、従来から用いられていた血中尿素窒素濃度（ＢＵ

Ｎ）又は血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）それぞれの値よりも、腎機能をより正しく評価できるのではないかとの提案がなされている（例えば、非特許文献２～５）。しかし、後述する実施例に記載のとおり、ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、腎機能の評価指標としての普遍性は認められず、その一方で腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア活性と有意な負の相関を示す。本発明に係る方法は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値を指標としているため、腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア機能を評価することができる。また、血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）及び血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）は、被験者から採取した血液を検体として、例えば、汎用されている生化学自動分析装置を使用して測定することができるため、簡便に実施することができる。

[0010] 本発明はまた、被験者における血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を算出するステップを含む、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア活性を推定するためのデータ収集方法にも関する。

[0011] 上述の方法において、上記臓器及び組織は、脳、褐色脂肪組織、心臓、膵臓及び肝臓からなる群より選択される少なくとも１種であってもよい。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、より簡便にミトコンドリア機能を評価することができる方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各生化学的指標の値（図１（Ａ）：血中尿素窒素濃度、図１（Ｂ）：血中クレアチニン濃度、図１（Ｃ）：クレアチニンクリアランスレート（ＣＣｒ）及び図１（Ｄ）：アルブミンクレアチニン比）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図2]ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各生化学的指標の値（図２（Ａ）：血中尿素窒素濃度及び図２（Ｂ）：血中クレアチニン濃度）をプロットしたグラフである。各プロットは、５／６Ｎｘラット及びコントロールラットでの測定

値及び算出値に対応している。

[図3]ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各生化学的指標の値（図３（Ａ）：血中尿素窒素濃度及び図３（Ｂ）：血中クレアチニン濃度）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＧＢＭラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図4]ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して腎臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。図４（Ａ）の各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。図４（Ｂ）の各プロットは、５／６Ｎｘラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。図４（Ｃ）の各プロットは、ＧＢＭラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図5]各生化学的指標の値（図５（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図５（Ｂ）：血中グルコース濃度、図５（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図５（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図５（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して脳への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図6]各生化学的指標の値（図６（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図６（Ｂ）：血中グルコース濃度、図６（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図６（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図６（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して褐色脂肪細胞（組織）への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図7]各生化学的指標の値（図７（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図７（Ｂ）：血中グルコース濃度、図７（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図７（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図７（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して心臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算

出値に対応している。

[図8]各生化学的指標の値（図８（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図８（Ｂ）：血中グルコース濃度、図８（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図８（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図８（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して肝臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図9]各生化学的指標の値（図９（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図９（Ｂ）：血中グルコース濃度、図９（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図９（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図９（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して肝臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図10]各生化学的指標の値（図１０（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図１０（Ｂ）：血中グルコース濃度、図１０（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図１０（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図１０（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して腎臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図11]ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各臓器（図１１（Ａ）：心臓、図１１（Ｂ）：肝臓及び図１１（Ｃ）：腎臓）への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、５／６Ｎｘラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[図12]ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各臓器（図１２（Ａ）：心臓、図１２（Ｂ）：肝臓及び図１２（Ｃ）：腎臓）への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＧＢＭラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0015] 〔ミトコンドリア機能の評価方法〕

本実施形態に係る被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア機能を評価する方法（以下、単に「評価方法」ともいう。）は、被験者における血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を算出するステップ（算出ステップ）と、算出された比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を使用して、被験者の腎臓以外の臓器及び組織におけるミトコンドリア活性を推定するステップ（推定ステップ）とを含む。

[0016] 本実施形態に係る評価方法は、被験者から採取された血液を検体とし、血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）を測定するステップ（ＢＵＮ測定ステップ）、及び／又は被験者から採取された血液を検体とし、血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）を測定するステップ（ＣＲＥ測定ステップ）を更に備えるものであってもよい。

[0017] 血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）は、常法に従って測定することができる。具体的には、例えば、被験者から採取された血液そのもの、又は血液から分離した血清若しくは血漿を使用して、尿素に含まれる窒素を検出することで測定することができる。尿素に含まれる窒素の検出は、例えば、市販されているキットを利用して実施することができる。また尿素に含まれる窒素の検出を生化学自動分析装置等を使用して実施してもよい。

[0018] 血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）は、常法に従って測定することができる。具体的には、例えば、被験者から採取された血液そのもの、又は血液から分離した血清若しくは血漿を使用して、酵素法（クレアチナーゼ－ザルコシンオキシダーゼ－ペルオキシダーゼ法）により測定することができる。血中クレアチニン濃度の測定は、例えば、市販されているキットを利用して実施することができる。また血中クレアチニン濃度の測定を生化学自動分析装置等を使用して実施してもよい。

[0019] 算出ステップでは、被験者における血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中ク

レアチニン濃度（ＣＲＥ）の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を算出する。具体的には、例えば、ＢＵＮ測定ステップで測定した血中尿素窒素濃度（ｍｇ／ｄＬ）を、ＣＲＥ測定ステップで測定した血中クレアチニン濃度（ｍｇ／ｄＬ）で除すことによって、ＢＵＮ／ＣＲＥを算出することができる。

[0020] 推定ステップでは、算出された比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を使用して、被験者の腎臓以外の臓器及び組織におけるミトコンドリア活性を推定する。ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、腎臓以外の臓器及び組織におけるミトコンドリア活性と負の相関を示すので、推定ステップではこの相関関係を利用して、算出された比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）から被験者の各臓器及び組織（腎臓を除く。）におけるミトコンドリア活性を推定することができる。

[0021] 被験者の各臓器及び組織（腎臓を除く。）におけるミトコンドリア活性は、例えば、予め取得された複数のデータ対（ＢＵＮ／ＣＲＥの値と、各臓器及び組織（腎臓を除く。）におけるミトコンドリア活性の値）から、ＢＵＮ／ＣＲＥの値と、各臓器及び組織（腎臓を除く。）におけるミトコンドリア活性の値との関係を導出し、導出された関係と被験者において測定されたＢＵＮ／ＣＲＥの値とから、推定することができる。より具体的には、例えば、予め取得してある複数のデータ対から相関式を算出し、被験者において測定されたＢＵＮ／ＣＲＥの値を当該相関式に導入することで被験者の各臓器及び組織（腎臓を除く。）におけるミトコンドリア活性を推定することができる。また、膨大なデータを用いた機械学習により、相関関係を導出してもよい。

[0022] 推定ステップで得られたミトコンドリア活性の推定値は、被験者が特定の臓器及び組織（腎臓を除く。）に障害又は疾患を有するか否かを判定することに使用することもできる。この場合、例えば、健常対象から予め取得された１又は複数のデータ対と、特定の臓器及び組織（腎臓を除く。）に障害又は疾患を有する対象から予め取得された１又は複数のデータ対から、ＢＵＮ／ＣＲＥの値と、当該臓器及び組織におけるミトコンドリア活性の値との関係を導出し、更に健常対象と当該臓器及び組織に障害又は疾患を有する対象

とを識別できる閾値を予め求めておく。そして、推定ステップで得られたミトコンドリア活性の推定値と当該閾値とを比較することで、被験者が特定の臓器及び組織（腎臓を除く。）に障害又は疾患を有するか否かを判定することができる。また、膨大なデータから機械学習させた結果に基づき、障害又は疾患を有するか否かを判定することとしてもよい。

[0023] 被験者は、例えば、ヒト、サル、マウス及びラットであってよいが、ヒトであることが好ましい。

[0024] 評価対象となる臓器及び組織は、腎臓以外の臓器及び組織であれば特に限定されるものではなく、具体的には、例えば、脳、褐色脂肪細胞（褐色脂肪組織）、心臓、膵臓、肝臓及び筋肉等が挙げられる。評価対象となる臓器及び組織は、例えば、脳、褐色脂肪細胞（褐色脂肪組織）、心臓、膵臓及び肝臓からなる群より選択される少なくとも１種であってもよい。

[0025] 〔データ収集方法〕

本実施形態に係るデータ収集方法は、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア活性を推定するためのデータを収集する方法であって、被験者における血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を算出するステップを少なくとも含む。上述のとおり、本実施形態に係るデータ収集方法で得られたＢＵＮ／ＣＲＥの値は、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア活性を推定するために使用することができる。

[0026] 本実施形態に係るデータ収集方法は、被験者から採取された血液を検体とし、血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）を測定するステップ（ＢＵＮ測定ステップ）、及び／又は被験者から採取された血液を検体とし、血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）を測定するステップ（ＣＲＥ測定ステップ）を更に備えるものであってもよい。

実施例

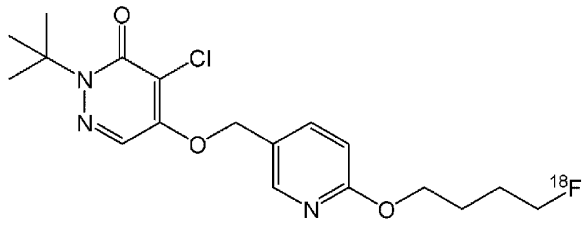
[0027] 以下、実施例に基づき本発明をより具体的に説明する。ただし、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0028] 〔試験例１：ミトコンドリアコンプレックス－Ｉ活性の評価〕

（ＰＥＴプローブの合成）

非特許文献（Ｊ．Ｌａｂｅｌｌｅｄ　Ｃｏｍｐ．　Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，２０１３年，５６巻１１号，ｐｐ．５５３－５６１）に記載された方法に従い、下記式で表される［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦを合成した。得られた最終生成物の放射化学的純度は９９．０％、比放射能は７３．４ＧＢｑ／μｍｏｌであった。

[化1]



[0029] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦは、ミトコンドリアコンプレックス－Ｉ（ＭＣ－Ｉ）の検出に使用できることが知られている。［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦは、ＭＣ－Ｉ特異的に集積し、対象臓器・組織のＭＣ－Ｉ活性に比例した集積量となることから、［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量を指標として対象臓器・組織のＭＣ－Ｉ活性を評価することができる。

[0030] 膵臓の位置を特定するため、小動物の膵臓で高発現しているアミノ酸トランスポーター（ＬＡＴ－１）を認識するプローブ（Ｄ－［^{11}Ｃ］ＭＴ）を用意した。Ｄ－［^{11}Ｃ］ＭＴは、国際公開第２００５／１１５９７１号の実施例１に記載の方法により合成した。得られた最終生成物の放射化学的純度は１００．０％、比放射能は５６．４ＧＢｑ／μｍｏｌであった。

[0031] （ＺＤＦラット）

ヒト成人のＩＩ型糖尿病に類似した病態を発症するオスのＺｕｃｋｅｒ　Ｌｅｐｒ^{fa}／Ｌｅｐｒ^{fa}ラット（以下、「ＺＤＦラット」ともいう。）を日本チャールスリバー株式会社から購入し、５週齢、８週齢、１６週齢及び２６週齢の時点でＰＥＴ計測に供した。対照として、オスのＺｕｃｋｅｒ　Ｌ

ｅｐｒ^{fa}／＋ラット（以下、「コントロールラット」ともいう。）を日本チャールスリバー株式会社から購入して使用した。

[0032]（５／６Ｎｘラット）

慢性腎臓病モデルとして、腎臓の５／６を摘出したラット（７週齢の時点で摘出処置。以下、「５／６Ｎｘラット」ともいう。）を日本エスエルシー株式会社から購入し、摘出処置から２週間後及び１４週間後の時点でＰＥＴ計測に供した。対照として、腎臓摘出をしないシャム手術を施したラットを使用した。

[0033]（ＧＢＭラット）

急性腎臓病モデルとして、糸球体基底膜抗体（抗ＧＢＭ抗体）を投与した腎炎ラット（７週齢で投与処置。以下、「ＧＢＭラット」ともいう。）を日本エスエルシー株式会社から購入し、投与処置から２週間後及び６週間後の時点でＰＥＴ計測に供した。対照として、抗ＧＢＭ抗体を投与しないシャム手術を施したラットを使用した。

[0034]（ＰＥＴ計測）

ラットをイソフルランで麻酔して、動物用ＰＥＴカメラ（ＳＨＲ－３８００，浜松ホトニクス株式会社製）のガントリー内に固定した。吸収補正のために１５分間のトランスミッション計測を実施した後、ラットの尾静脈から約２０ＭＢｑ／０．５ｍＬのＤ－［^{11}Ｃ］ＭＴを投与して、６０分間のエミッション計測を実施した。引き続き、ラットの尾静脈から約２０ＭＢｑ／０．５ｍＬの［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦを投与して、６０分間のエミッション計測を実施した。

[0035] ＰＥＴ計測終了後、Ｄ－［^{11}Ｃ］ＭＴの投与４０－６０分後のＰＥＴ集積画像から同定した膵臓に関心領域を設定して、関心領域への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量を算出した。次いで、算出した集積量を、各個体の体重と投与放射能量で正規化し、膵臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（放射能集積量（ＳＵＶ））とした。膵臓及び脳以外の臓器及び組織は、［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦのＰＥＴ集積画像で同定した各臓器及び組織それぞれに関心

領域を設定して、膵臓と同様の方法で放射能集積量（ＳＵＶ）を算出した。脳の放射能集積量（ＳＵＶ）は、ＰＥＴ計測直後にラットから脳を摘出して算出した。

[0036]〔試験例２：生化学的指標の測定〕

ＰＥＴ計測直後のラットから採血し、血中尿素窒素濃度、血中クレアチニン濃度、血中グルコース濃度、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度及び血中インスリン濃度を生化学自動分析装置（日立ハイテク社製７１８０）を使用して測定した。また、ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、下記式により算出した。

ＢＵＮ／ＣＲＥ＝血中尿素窒素濃度（ｍｇ／ｄＬ）／血中クレアチニン濃度（ｍｇ／ｄＬ）

[0037] ＰＥＴ計測直後のラットの尿を回収し、尿中アルブミン濃度及び尿中クレアチニン濃度を生化学自動分析装置（日立ハイテク社製７１８０）を使用して測定した。また、クレアチニンクリアランスレート（ＣＣｒ）及びアルブミンクレアチニン比（ＡＣＲ）は、それぞれ下記式により算出した。

ＣＣｒ＝（尿中クレアチニン濃度（ｍｇ／ｄＬ）×時間当たりの尿量（ｄＬ））／血中クレアチニン濃度（ｍｇ／ｄＬ）

ＡＣＲ＝尿中アルブミン濃度（ｍｇ／ｄＬ）／尿中クレアチニン濃度（ｍｇ／ｄＬ）

[0038]〔試験例３：ＭＣ－Ｉ活性と生化学的指標の相関解析〕

試験例１で得られた放射能集積量（ＳＵＶ）のデータ、及び試験例２で得られた生化学的指標のデータそれぞれの相関を解析した。

[0039] 図１は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各生化学的指標の値（図１（Ａ）：血中尿素窒素濃度、図１（Ｂ）：血中クレアチニン濃度、図１（Ｃ）：クレアチニンクリアランスレート（ＣＣｒ）及び図１（Ｄ）：アルブミンクレアチニン比）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0040] 図２は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各生化学的指標の値（図２（Ａ）：

血中尿素窒素濃度及び図２（Ｂ）：血中クレアチニン濃度）をプロットしたグラフである。各プロットは、５／６Ｎｘラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0041] 図３は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各生化学的指標の値（図３（Ａ）：血中尿素窒素濃度及び図３（Ｂ）：血中クレアチニン濃度）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＧＢＭラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0042] ＺＤＦラットでは、血中尿素窒素濃度及び血中クレアチニン濃度の値とＢＵＮ／ＣＲＥの値は、それぞれ有意な正及び負の相関性を示したが（図１（Ａ）及び（Ｂ））、腎機能を直接反映するクレアチニンクリアランスレート及びアルブミンクレアチニン比の値とは相関性を示さなかった（図１（Ｃ）及び（Ｄ））。５／６Ｎｘラットでは、血中尿素窒素濃度及び血中クレアチニン濃度の値とＢＵＮ／ＣＲＥの値は、相関性を示さなかった（図２（Ａ）及び（Ｂ））。同様に、ＧＢＭラットでも血中尿素窒素濃度及び血中クレアチニン濃度の値とＢＵＮ／ＣＲＥの値は、相関性を示さなかった（図３（Ａ）及び（Ｂ））。これらの結果から、ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、腎機能の指標としての普遍性は無いと考えられる。

[0043] 図４は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して腎臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。図４（Ａ）の各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。図４（Ｂ）の各プロットは、５／６Ｎｘラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。図４（Ｃ）の各プロットは、ＧＢＭラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0044] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価した腎臓のＭＣ－Ｉ活性は、ＺＤＦラットではＢＵＮ／ＣＲＥの値と有意な負の相関性を示したが（図４（Ａ））、５／６Ｎｘラット及びＧＢＭラットでは相関性を示さなかった（図４（Ｂ）及び（Ｃ））。これらの結果から、やはりＢＵＮ／ＣＲＥの値は腎機能の指標としての普遍性は無いと考えられる。

[0045] 図５は、各生化学的指標の値（図５（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図５（Ｂ）：血中グルコース濃度、図５（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図５（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図５（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して脳への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0046] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価したＺＤＦラットの脳のＭＣ－Ｉ活性は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値（図５（Ａ））、及び血中トリグリセリド濃度の値（図５（Ｄ））とのみ有意な負の相関を示した。

[0047] 図６は、各生化学的指標の値（図６（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図６（Ｂ）：血中グルコース濃度、図６（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図６（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図６（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して褐色脂肪細胞（組織）への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0048] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価したＺＤＦラットの褐色脂肪細胞（組織）のＭＣ－Ｉ活性は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値（図６（Ａ））、血中トリグリセリド濃度の値（図６（Ｄ））、及び血中インスリン濃度の値（図６（Ｅ））とのみ有意な負の相関を示した。

[0049] 図７は、各生化学的指標の値（図７（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図７（Ｂ）：血中グルコース濃度、図７（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図７（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図７（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して心臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0050] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価したＺＤＦラットの心臓のＭＣ－Ｉ活性は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値（図７（Ａ））とのみ有意な負の相関を示した。

[0051] 図８は、各生化学的指標の値（図８（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図８（Ｂ）：血中グルコース濃度、図８（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図８（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図８（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して肝臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0052] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価したＺＤＦラットの肝臓のＭＣ－Ｉ活性は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値（図８（Ａ））とのみ有意な負の相関を示した。

[0053] 図９は、各生化学的指標の値（図９（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図９（Ｂ）：血中グルコース濃度、図９（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図９（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図９（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して肝臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0054] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価したＺＤＦラットの肝臓のＭＣ－Ｉ活性は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値（図９（Ａ））、及び血中トリグリセリド濃度の値（図９（Ｄ））とのみ有意な負の相関を示した。

[0055] 図１０は、各生化学的指標の値（図１０（Ａ）：ＢＵＮ／ＣＲＥ、図１０（Ｂ）：血中グルコース濃度、図１０（Ｃ）：血中総コレステロール濃度、図１０（Ｄ）：血中トリグリセリド濃度及び図１０（Ｅ）：血中インスリン濃度）に対して腎臓への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＺＤＦラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0056] ［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価したＺＤＦラットの腎臓のＭＣ－Ｉ活性は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値（図１０（Ａ））とのみ有意な負の相関を示した。

[0057] 図１１は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各臓器（図１１（Ａ）：心臓、図

１１（Ｂ）：肝臓及び図１１（Ｃ）：腎臓）への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、５／６Ｎｘラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0058] ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価した５／６Ｎｘラットの心臓及び肝臓のＭＣ－Ｉ活性と有意な負の相関を示したが（図１１（Ａ）及び（Ｂ））、腎臓のＭＣ－Ｉ活性とは有意な相関性を示さなかった（図１１（Ｃ））。

[0059] 図１２は、ＢＵＮ／ＣＲＥの値に対して各臓器（図１２（Ａ）：心臓、図１２（Ｂ）：肝臓及び図１２（Ｃ）：腎臓）への［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積量（ＳＵＶ）をプロットしたグラフである。各プロットは、ＧＢＭラット及びコントロールラットでの測定値及び算出値に対応している。

[0060] ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価したＧＢＭラットの心臓及び肝臓のＭＣ－Ｉ活性と有意な負の相関を示したが（図１２（Ａ）及び（Ｂ））、腎臓のＭＣ－Ｉ活性とは有意な相関性を示さなかった（図１２（Ｃ））。

[0061]（まとめ）

上述の試験例で示したとおり、ＢＵＮ／ＣＲＥの値には、腎機能の評価指標としての普遍性は認められなかった。一方、ＢＵＮ／ＣＲＥの値は、［^{18}Ｆ］ＢＣＰＰ－ＢＦの集積（ＳＵＶ）で評価した腎臓以外の臓器・組織のＭＣ－Ｉ活性と有意な負の相関を示すことが明らかとなり、各臓器（腎臓以外の臓器・組織）のミトコンドリア機能の評価指標として使用できることが明らかとなった。

請求の範囲

[請求項1] 被験者における血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を算出するステップと、算出された比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を使用して、被験者の腎臓以外の臓器及び組織におけるミトコンドリア活性を推定するステップとを含む、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア機能を評価する方法。

[請求項2] 被験者における血中尿素窒素濃度（ＢＵＮ）と血中クレアチニン濃度（ＣＲＥ）の比（ＢＵＮ／ＣＲＥ）を算出するステップを含む、被験者の腎臓以外の臓器及び組織のミトコンドリア活性を推定するためのデータ収集方法。

[請求項3] 前記臓器及び組織が、脳、褐色脂肪組織、心臓、膵臓及び肝臓からなる群より選択される少なくとも１種である、請求項１又は２に記載の方法。