

生体内の酸素代謝に関する総合研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2009-06-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤林, 康久, 岡沢, 秀彦, 工藤, 崇, 清野, 泰, 小林, 正和, 辻川, 哲也, 吉井, 幸恵 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/2088

生体内の酸素代謝に関する総合研究

研究代表者：藤林 康久（高エネルギー医学研究センター、センター長）

電話：0776-61-8491、メールアドレス：yfuji@u-fukui.ac.jp

共同研究者：岡沢 秀彦（高エネルギー医学研究センター、教授）

工藤 崇、清野 泰（高エネルギー医学研究センター、准教授）

小林 正和、辻川 哲也、吉井 幸恵（高エネルギー医学研究センター、助教）

概 要	
本研究は、PET による酸素代謝の計測を様々な視点から見直し、新しい酸素代謝測定 の概念を提唱することを目的とした。酸素代謝を測定する新しい手法として、人工赤血球を用いた O-15 酸素静脈内投与法を開発し、赤血球に前処理を施すことで RI 標識率を動物実験での使用が可能なレベルまで向上させることに成功した。また、[C-11]acetate や Cu-ATSM の腫瘍診断への応用は既に開始されており、前者は心筋の酸素代謝指標としても用いられ一定の成果を上げている。独自に開発した低酸素組織描出薬剤である Cu-ATSM は、放射線医学総合研究所との共同研究により、3年前より Zn-62/Cu-62 ジェネレーターを用いた臨床研究を毎月1回の頻度で行い、本年度にて予定した検討を全て終了した。	
関連キーワード	ポジトロン CT(PET)、分子イメージング、PET 薬剤、人口赤血球、低酸素

研究の背景

各種疾患の病態評価や治療効果判定、予後予測等に有用な臓器酸素代謝の計測は、O-15 標識 O₂ ガス PET を用いた脳での測定法が確立しているものの、心臓その他の臓器や腫瘍においては必ずしも確立した計測法はなく、例えば心筋の酸素代謝に関しては、C-11 標識酢酸の集積や洗い出しを基

に TCA 回路機能を好氣的代謝の指標としている。本研究では、新しい酸素代謝機能の画像化と評価法の確立を目的として、従来法の見直しと簡便化を図るとともに、新たな手法による異なる視点での定量的・半定量的酸素代謝機能画像法開発を目指した。

研究の目的

生体組織の酸素代謝計測は、脳・心臓虚血性疾患における病態評価や、治療抵抗性腫瘍組織の診断、予後予測等に有用性が高いが、現在酸素代謝を正確に計測できる非侵襲的画像法は PET 計測に限られる。物質代謝を直接計測可能な PET の特徴を生かし、分子イメージング的手法により様々な病態におけるエネルギー代謝と酸素代謝の関係を基礎から臨床に及ぶ広い領域で詳細に検討する。静脈内投与製剤を用いることで、病態モデル動物での実験も可能となる。脳・心筋の虚血性疾患においては、局所酸素代謝の描出が viability の判定に直結するために、治療法の選択に繋がる。O-15 標識酸素吸入法と比べ、静脈内投与法では肺の集積が抑えられるため、心筋の酸素代謝定量計測も期待できる。また、腫瘍性疾患においては、低酸素部位は治療抵抗性部位として描出されるため、治療計画の際に有用な指標となる。

本研究では以下の項目に関して検討を行った。

(1)人工赤血球を用いたインジェクタブル ¹⁵O₂-HbV の開発と酸素代謝の計測

人工赤血球として開発された Hemoglobin vesicle (HbV)を用いた ¹⁵O-標識酸素静脈内投与法の開発および小動物用 PET における新たな標識薬剤投与装置の開発を行い、これらを併用することで簡便な脳内酸素代謝計測法の開発が可能となる。本法の確立は様々な疾患モデルでの病態研究に極めて有用性が高い。

(2)ATSM-PET の腫瘍性疾患、虚血性疾患への応用

低酸素組織描出薬剤である ⁶²Cu-ATSM を、悪性腫瘍の診断・治療効果判定に応用した。放射線治療や化学療法を行う患者の治療開始前に本薬剤による PET 検査を行い、治療抵抗性部位の予測と治療後の効果判定を行なった。また、脳・心臓の虚血性疾患および変性疾患の診断・治療計画への応用を図るとともに治療後の経過観察で病態の変化を確認した。

研究の成果

(1)人工赤血球を用いたインジェクタブル $^{15}\text{O}_2$ -HbV の開発と酸素代謝の計測

Hemoglobin vesicle (HbV, 図1)による人工赤血球を用いて O-15 酸素ガスのラベリングを行うことで、一般的な O-15 ガス吸入 PET 検査と同様の酸素代謝計測が可能となる。当初は単純な bubbling のみで容易に標識可能と予想されたが、標識効率の向上が得られず、還元剤を加えることで効率の良い標識が実現し(図2)、最終的には約 3mL の HbV で 185-260MBq (5-7mCi)の $^{15}\text{O}_2$ 標識 HbV が得られた。ヒトの PET 検査を行うためには現在の 3-5 倍の標識効率が必要と予想され、標識法のさらなる改善が必要となるが、小動物で酸素代謝を計測するには十分な濃度の放射能が得られている。

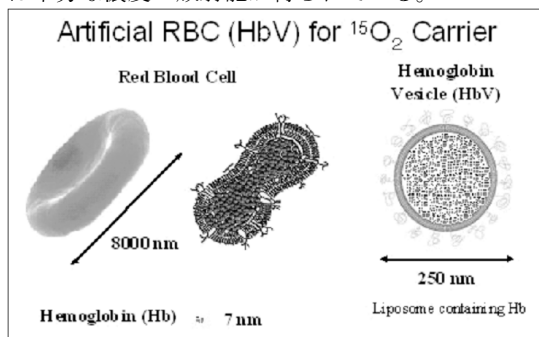


図1. ヒト赤血球と人工赤血球、ヘモグロビンの比較

小動物用 PET 装置でラットの脳酸素代謝 (CMRO₂)を計測したところ、 6.8 ± 1.4 (mL/min/100g)と、従来の報告とほぼ同様の定量値が得られた。

次に、簡便な酸素代謝計測のために、静脈内 $^{15}\text{O}_2$ 投与法を用いた定常法(steady-state 法)の開発を行った。シリンジポンプを用いて O-15 の半減期2分を補う変化率で RI 投与量を漸増させ、ラット体内における放射能が一定となるようにコントロールすることで、ヒトにおける ^{15}O -gas 吸入定常法と同様の定量測定が可能となった。この方法では、脳血流量(CBF)・脳血液量(CBV)の計測も行う必要があり、同一のラットで C¹⁵O 標識 HbV を用いて CBV、H₂¹⁵O を用いて CBF も計測した。これらの平均計測値は、CBF = 54.6 ± 3.3 (mL/min/100g), CBV = 4.7 ± 0.7 (mL/100g), CMRO₂ = 5.8 ± 0.4 (mL/min/100g)

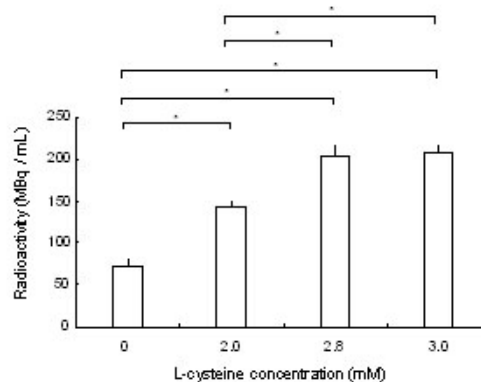


図2. 還元剤の添加量と O-15 酸素の標識率 (*は有意差 $P < 0.05$)

と、比較的安定した定量値が得られた。

(2)ATSM-PET の腫瘍性疾患、虚血性疾患への応用

H18 年 10 月から放射線医学総合研究所との共同研究で、 $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレータによる ^{62}Cu -ATSM の臨床応用を行ってきたが、同共同研究は平成 21 年 2 月に最後のジェネレータ供給があり、本年度で終了した。これまでに 93 症例の患者を撮像し、このうち 56 症例は悪性腫瘍性疾患である。全ての患者は一般的腫瘍 PET である FDG-PET 検査も同時期に施行し、両者の間でのトレーサー集積の比較と、病理所見との対比を検討中である。頭頸部領域の腫瘍では、腫瘍サイズの増大と共に FDG、 ^{62}Cu -ATSM 集積の乖離が認められ、基礎実験での結果同様、低酸素領域が腫瘍の辺縁部に局在する傾向が示された。

また、脳の虚血性疾患および Parkinson 病をはじめとする神経変性疾患計 32 症例に対して同様に ^{62}Cu -ATSM による検討を行った。虚血性疾患においては、血流低下域での集積軽度上昇傾向、また、脳梗塞の亜急性期における著しい集積亢進などを認め、病態評価を行う上での有用性が示唆された。Parkinson 病患者では、初期に四肢の症状を呈したのと対側の基底核において軽度の集積亢進が認められた。今後更に詳細な検討を行い、病態との関連を探る予定である。

特記事項・発表論文など

「特記事項、本研究に関わる発表論文」

1. Kobayashi M, et al. Shorter examination method for the diagnosis of misery perfusion using count-based OEF elevation in ^{15}O -Gas PET. *J Nucl Med*, 2008; 49: 242-246.
2. Kudo T, et al. Simple quantification of myocardial perfusion by pixel-by-pixel graphical analysis using C-11 acetate. *Nucl Med Commu.* 2008;29:679-685.
3. Tsujikawa T, et al. Pathophysiologic evaluation of

- MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. *Brain Dev.* (in press).
4. Okazawa H, Kudo T Clinical impact of hemodynamic parameter measurement for cerebrovascular disease using positron emission tomography and ^{15}O -labeled tracers. *Ann Nucl Med* (in press).
5. Ikawa M, et al. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion*, (in press).