

腫瘍の特異的物質代謝および正常機能欠失に関する  
画像的アプローチ

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2010-11-16 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, 森, 哲也, 吉井, 幸恵 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/2758">http://hdl.handle.net/10098/2758</a>

## 腫瘍の特異的物質代謝および正常機能欠失に関する画像的アプローチ

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・教授）

電話：0776-61-8491/8431、メールアドレス：okazawa@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）

森 哲也、吉井 幸恵（高エネルギー医学研究センター、助教）

概 要	
	<p>ブドウ糖代謝を反映する FDG-PET は、ガンの早期発見に役立つ有力な検査法として近年速やかに普及しているが、炎症等の良性病変でも集積を認めるため、確定診断とするには根拠が十分とは言えない。我々は、腫瘍における酢酸代謝や受容体発現の変化が、悪性度と比較的相関することを見出し、それぞれの機能を反映する PET 画像を FDG-PET と併用することで診断能が向上することを示してきた。本研究は 1) 細胞増殖能、低酸素、受容体活性などの様々な腫瘍活性を分子イメージング的手法で画像化し、2) 悪性腫瘍の効果的治療法選択のために PET 機能診断を治療計画に取り入れ、非侵襲的腫瘍組織診断法の開発を目指すとともに、新たな臨床画像診断法を開発することを目的とした。</p>
関連キーワード	<p>ポジトロン CT (PET)、分子イメージング、女性ホルモン、PET 薬剤、低酸素</p>

### 研究の背景

高エネルギー医学研究センターでは、これまで PET を用いた研究成果を数多く残してきた。当施設では、既に臨床上演適応診療となっている FDG-PET に代わる新しい薬剤の開発と臨床応用を目指し、<sup>11</sup>C-Acetate や <sup>62</sup>Cu-ATSM の腫瘍診断への応用を行ってきた。前者は泌尿器科疾患、特に前立腺ガンの診断において有用性が認められ、国際的にも

評価されている。また、後者は新しい低酸素組織描出薬剤として基礎的検討がほぼ終了し、治療抵抗性腫瘍の描出に役立つと期待されており、今後臨床での検討が進められる予定である。数年前から始まった新しい受容体リガンドである <sup>18</sup>F-FES も、乳がんのみでなく婦人科腫瘍での有用性が高いことが確認され、数多くの症例を蓄積することができた。

### 研究の目的

本研究では、生体機能画像を利用した新しい診断法の開発を目指し、以下の 2 つのプロジェクトに関して検討を行った。

#### (1) FDG, FES, FLT 等集積機序の異なる薬剤による総合的がん診断

本研究では、エネルギー代謝、受容体活性、細胞増殖能をキーワードに、FDG-PET と各種機能画像を比較しながら、腫瘍の生理機能的側面を取り入れた効果的治療法選択のための総合的診断法開発を行う。我々の施設で、脳腫瘍・頭頸部腫瘍・肺がん・乳がん・子宮がん・前立腺がんなどをターゲットとして近年積極的に取り組んできた糖代謝(FDG)、受容体イメージング(FES)に加え、細胞増殖能イメージングの臨床導入を目指し検討を開始した。細胞増殖能イメージングとしては、一部で既に利用されている核酸代謝イメージング用薬剤である [<sup>18</sup>F]-fluoro-thymidine (FLT) を新たに導

入することとした。

#### (2) 低酸素イメージングの腫瘍診断への応用

低酸素組織描出薬剤 Cu-ATSM は、これまで放射線医学総合研究所から Zn-62/Cu-62 ジェネレータの供給を受け、臨床研究を行ってきた。主に頭頸部腫瘍や肺がんを対象に、治療効果や病理組織との比較を行いながら腫瘍の低酸素描出部位と基礎実験データとの比較を行った。また、Cu-ATSM 集積とがん幹細胞との関連も基礎実験により検討した。

(1), (2) の検討項目の中で本年度は、子宮がんを対象とした受容体活性と代謝・増殖能の比較検討、頭頸部腫瘍・肺がんを対象とした増殖能・低酸素に関する組織学的評価を行った。また、FLT の自動合成手技確立を目指した。

## 研究の成果

### (1)FDG, FES, FLT 等集積機序の異なる薬剤による総合的ガン診断

FES-PET は、北米では主に乳ガンの診断用いられているが、エストロゲン受容体(ER)は乳ガンのみならず子宮体ガンや子宮筋腫などにも深く関与する。子宮腫瘍に対し FES-および FDG-PET を行ったところ、内膜増殖症や筋腫等の良性腫瘍ではエストロゲン依存性を反映し FES 集積が高く、FDG 集積の低いパターンを示した。一方、内膜癌や肉腫の悪性腫瘍においては ER 発現が低下し、糖代謝が亢進する傾向にあった。更に両者を合わせた指標である FDG/FES ratio を用いることで、stage ≤ 1b かつ grade = 1 の low-risk tumor と、stage ≥ 1c または grade ≥ 2 の high risk tumor の鑑別が可能であった(図)(文献4)。これらの結果は、子宮内膜癌の治療法及び予後を検討する上で極めて重要な情報となり得る。今後、細胞増殖能の指標として FLT-PET を臨床応用する予定であるが、本年度は合成法の確立を行い、一定純度のトレーサーを効率よく合成し、臨床への応用が可能となる水準にすることができた。来年度以降、治験委員会の承認を得て、順次臨床検討を行う予定である。

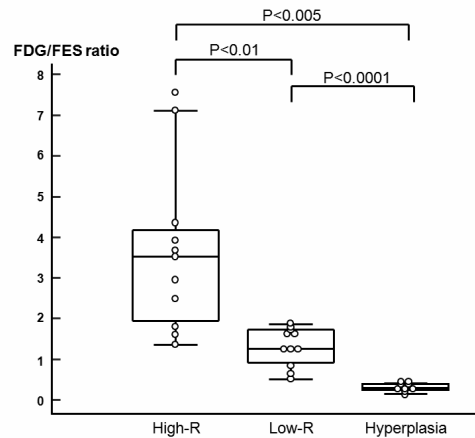


図. FDG/FES ratio と子宮内膜がん high- & low-risk 群の関係  
FDG/FES ratio 0.5 の閾値で良悪性の鑑別が可能であり、2.0 の閾値で high-risk, low-risk 群の診断能が最も向上する。

### (2)低酸素イメージングの腫瘍診断への応用

低酸素下でも増殖する腫瘍細胞は、低酸素環境下で放射線や化学療法等の一般的なガン治療に感受性が低く抵抗性を示す。本検討では、H18年10月から放射線医学総合研究所との共同研究として行った、<sup>62</sup>Zn/<sup>62</sup>Cu ジェネレータによる <sup>62</sup>Cu-ATSM の悪性腫瘍性疾患に対する臨床応用例約30症例の解析を実施した。全ての患者は FDG-PET 検査も同時期に施行したので、CT を reference として画像を重ね合わせた後、両 PET 間でのトレーサー集積の

比較を多数の関心領域(ROI)を同じ部位に設定するという方法で行った。頭頸部領域の腫瘍では、腫瘍サイズの増大と共に FDG, <sup>62</sup>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認められる傾向を示した。一方肺ガンによる検討では、病理組織の違いによる両トレーサー集積パターンの相違が観察され、ガンの増殖のパターンが治療抵抗部位に相違をもたらしている可能性が示唆された(文献5)。また、基礎検討において Cu-ATSM の集積部位とガン幹細胞の存在する局在が非常に良く一致することが示された(文献7)。

## 特記事項・発表論文など

### 「特記事項」

下記文献4, 5は医学部教員による優秀論文に選出された。また、文献4により筆頭著者辻川は、第六回日本核医学会研究奨励賞・最優秀賞を受賞した。

### 「本研究に関わる発表論文」

- 1.Yoshii Y, et al. Cytosolic acetyl-CoA synthetase affected tumor cell survival under hypoxia: the possible function in tumor acetyl-CoA/acetate metabolism. *Cancer Sci.* 2009; 100: 821-827.
- 2.Yoshida Y, et al. Positron emission tomography in ovarian cancer: <sup>18</sup>F-deoxy-glucose and <sup>16</sup>alpha-<sup>18</sup>F-fluoro-17beta-estradiol PET. *J Ovarian Research*, 2009; 2: 7.
- 3.Yoshii Y, et al. A Tumor uptake of radiolabeled acetate reflects the expression of cytosolic acetyl-CoA synthetase: implications for the mechanism of

acetate PET. *Nucl Med Biol.* 2009; 36: 771-777.

- 4.Tsujikawa T, et al. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: Estrogen receptor expression combined with FDG-PET. *J Nucl Med.* 2009; 50: 1598-1604.
- 5.Lohith TG, et al. Pathophysiologic correlation between <sup>62</sup>Cu-ATSM and <sup>18</sup>F-FDG in lung cancer. *J Nucl Med.* 2009; 50: 1948-1953.
- 6.Yoshida Y, et al. Assessment of FDG uptake by leiomyomas in relation to histopathological subtype and the menstrual state. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 877-881.
- 7.Yoshii Y, et al. Copper-64-diacetyl-bis (N<sup>4</sup>-methylthiosemicarbazone) accumulates in rich regions of CD133+ highly tumorigenic cells in mouse colon carcinoma. *Nucl Med Biol.* 2010; 37: (395-404).