

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18592065

研究課題名（和文）口腔癌の PET における F-18 Choline の核医学的評価

研究課題名（英文） Evaluation of 18F-labeled choline as oncologic PET tracer of oral cancer.

研究代表者

小豆島 正典 (SHOZUSHIMA MASANORI)

岩手医科大学・歯学部 教授

研究者番号:00118259

研究成果の概要：

2006 年～2007 年にかけて ^{18}F -コリンの全自動合成装置を開発した。培養癌細胞を用い、 ^{18}F -コリンと従来からのトレーサー ^{18}F FDG との集積比較実験を行った。その結果、両者とも分裂頻度の高い癌ほど集積することが明らかになった。 ^{18}F -コリン収量の検定およびマウスを用いた急性毒性試験を行い、本学の倫理委員会に臨床での使用を申請・認可された。ボランティアに対する ^{18}F -コリン PET を経て、5 例の口腔癌患者に対する ^{18}F -コリン PET を行ったが、良好な原発巣の描出ができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,900,000	0	1,900,000
2007 年度	700,000	210,000	910,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	450,000	3,850,000

研究分野：歯科放射線学

科研費の分科・細目：病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード： ^{18}F -コリン、PET、口腔癌、核医学、合成装置

1. 研究開始当初の背景

PET は、陽電子を放出する RI で標識された薬剤を注射し、その体内分布を画像化する装置である。放射性グルコース類似薬の ^{18}F FDG が 2002 年に保険適応になったことから、PET は癌の画像診断法として飛躍的に発展してきた。一方、我々のこれまでの研究から、 ^{18}F FDG は原発巣や大きな転移性リンパ節に対しては良好に集積されるものの、糖尿病患者では取り込みが低下することや、大唾液腺や大脳への生理的な集積あるいは炎症巣への集積

が正診率を下げるなど、その短所も明らかになってきた。そこで筆者らは、 ^{18}F FDG に替わる新しい PET 用 RI トレーサーの ^{11}C -Choline (コリン) の合成法の確立とその臨床応用の可能性について研究を行ってきた。その結果、収集量の良い ^{11}C -コリンの合成法が確立され、実際に口腔癌 12 症例に対し ^{11}C -コリン PET を行うに至った。 ^{11}C -コリンは、口腔癌に対し ^{18}F FDG よりも強い集積を示すと同時に、投与後、短時間 (10 分： ^{18}F FDG の 1/6) で PET スキャンが可能など、将来的に ^{18}F FDG に替わ

る PET 用トレーサーになる可能性が示された。しかしながら ^{11}C は半減期が 20 分と短く、 ^{18}F FDG (半減期 110 分) とは異なり朝 1 回の合成で夕方まで使用できないという制限があった。

2. 研究の目的

本研究は、半減期が 20 分と極めて短い ^{11}C -コリンの欠点を克服し、サイクロトロンを持たない施設でも近郊の施設からデリバティブとして供給できる ^{18}F に着目し、 ^{18}F でコリンを標識した ^{18}F -コリンの実用化を図ることを目的とした。そのための基礎的・臨床的な目標として以下の項目を検討した。

- (1) ^{18}F でコリンを標識し、しかも十分な収集量が得られる合成法を確立すること。
- (2) 培養癌細胞に ^{18}F -コリンを投与し、その集積の細胞周期依存性と、コリン輸送蛋白の発現やコリン代謝活性との関連性を分析する。
- (3) ^{18}F -コリンの注射剤としての純度・毒性を調査し、臨床例に応用すること。
- (4) 口腔癌患者に ^{18}F -コリン PET を行い、現在広く使用されている FDG との比較、特に原発巣の描出が可能か否かを明らかにすること。

3. 研究の方法

- (1) ^{18}F で標識するコリン自動合成装置の開発
 ^{18}F 標識 PET 薬剤を合成する上で有用な標識前駆体として期待される ^{18}F -臭化フルオロメチルの自動合成装置を小型化し、すでに完成しているオンカラム法による ^{11}C -コリン合成装置と組み合わせ、 ^{18}F -フルオロコリンを全自動的に合成する装置を開発する。
- (2) 培養癌細胞の細胞周期と各 RI 標識トレーサーの比較
培養癌細胞として HeLa S3 を用い、高濃度サイミジンのダブルブロッキング法による細胞同調後、サイクロトロンセンターに運ぶ。センター内では ^{18}F FDG と ^{11}C -コリン、 ^{18}F -コリンの取り込み実験を行い、各細胞周期に取り込まれる RI を、オートウエル γ 線計測器にて測定して比較する。同調の成否はフローサイトメリーにて確認する。
- (3) ^{18}F -コリンの人体への投与を前提とした検定試験
研究方法(1)で合成する ^{18}F -コリンについて、細胞レベルでの実験(研究方法2)の他に、サイクロトロンセンターで発熱物質の混入試験や毒性試験と、注射剤に含まれる ^{18}F -コリン収量の検定(岩手県工業試験場)を行う。完了後、これらのデータを添付して本学倫理委員会に申請し ^{18}F -コリンの人

体への投与についての承認を受ける。

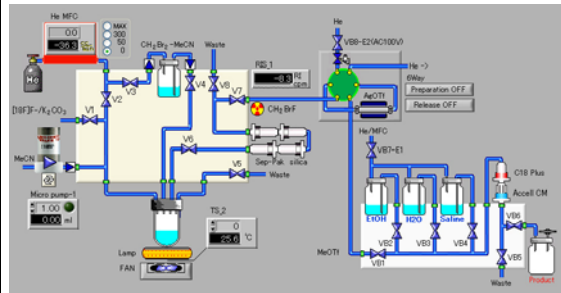
- (4) ^{18}F FDG あるいは ^{11}C -コリン、 ^{18}F -コリンを用いた口腔癌の PET 診断

^{18}F -コリンを使った口腔癌の PET 診断を行い、これまで行ってきた ^{18}F FDG と ^{11}C -コリンとの比較を行う。集積量の測定には、画像処理ソフトの Dr.View により計測する RI 集積量を、患者への RI 投与量と患者の体重で標準化した SUV (standardized uptake value) を用いる。

4. 研究成果

- (1) ^{18}F で標識するコリン自動合成装置の開発

^{18}F 標識 PET 薬剤を合成する上で有用な標識前駆体として期待される ^{18}F -臭化フルオロメチルの自動合成装置を小型化し、すでに完成しているオンカラム法による ^{11}C -コリン合成装置と組み合わせ、 ^{18}F -フルオロコリンを全自動的に合成する装置を開発した。(下図参)



- (2) ^{18}F -コリンの人体への投与を前提とした検定試験

上記装置で合成された ^{18}F -コリンについて、発熱物質の混入試験や毒性試験、注射剤に含まれる ^{18}F -コリン収量の検定およびマウスを用いた急性毒性試験を行い、注射剤としての安全性が確認できた。

- (3) ^{18}F FDG、 ^{11}C -コリン、 ^{18}F -コリンの集積メカニズムの解明

同調癌細胞に対し、 ^{18}F -コリンの投与実験を行ったところ、DNA 合成前期での取り込み量の SD (標準偏差) が大きいため、培養容器から細胞をはがす際に使われる酵素トリプシンによる影響と考えられた。そのため、温度を下げることによって細胞剥離ができる培養容器を用い、再度実験を行ったところ SD が少ない成績が得られた。 ^{18}F FDG、 ^{11}C -コリンについても実験のやり直しを行った結果、 ^{18}F FDG は S 期 (DNA 合成期) 前半に、 ^{11}C -コリン、 ^{18}F -コリンは G2/M 期 (分裂前期・分裂期) に最

大集積を示した。このことから¹¹C-コリンと¹⁸F-コリンの集積メカニズムは、同一であることが予測された。

- (4) ¹⁸F-FDGと¹⁸F-コリンを用いた口腔癌のPET診断
マウスを用いた¹⁸F-コリンの毒性試験を経て、¹⁸F-コリンの患者への投与に関する倫理委員会での承認を得た。2008年9月より、¹⁸F-コリンを用いたPETを行い、口腔癌に対し原発巣の良好な集積を示すことが判明した。しかしながら症例数が5例と少なく、¹⁸F-コリンの有用性について十分な検討ができなかった。
- (5) 今後の展望
本研究を通して、¹⁸F-コリンは癌細胞への取り込みが10分以内と極めて早いこと、および血糖値に左右されないという点、¹⁸F-FDGより優れていた。今後さらに研究を進め、¹⁸F-コリンの細胞レベルでの詳細な集積特性を明らかにすること、および症例を増やすことによって、口腔癌に対する¹⁸F-コリンPETの有用性を明らかにすることが望まれる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- (1) 小豆島正典、HeLa細胞に対する¹⁸F-Choline集積の細胞周期依存性、NMCC共同利用研究成果報文集(査読無)、14: 256-259、2008
- (2) 寺崎一典、石川洋一、小豆島正典、後藤祥子、岩田 錬住友重機械工業社製FDG自動合成装置による[¹⁸F]フルマゼニル合成の基礎的検討、NMCC共同利用研究成果報文集(査読無)、14: 265-271 2008
- (3) 後藤祥子、寺崎一典、石川洋一、小豆島正典、白石秀夫、岩田 錬、[¹⁸F]フルオロメチルコリン合成システムの構築と自動合成条件の最適化(第2報)、NMCC共同利用研究成果報文集(査読無)、13: 304-309、2007
- (4) 泉澤 充、高橋徳明、寺崎一典、佐藤 仁、東海林 理、星野正行、近藤大輔、小豆島正典、[¹⁸F]FDGと[¹¹C]Cholineによるエナメル上皮腫のPET所見、NMCC共同利用研究成果報文集(査読無)、13: 1-4 2007
- (5) 寺崎一典、小豆島正典、高橋 智、後藤祥子、岩田 錬、ループ標識法を用いた[¹¹C]PE21の合成:臨床利用のための基礎的検討、NMCC共同利用研究成果報文集(査読

無)、13: 376-380、2007

- (6) Fukuda T.、Ogasawara K.、Kobayashi M.、Komoribayashi N.、Endo H.、Inoue T.、Kuzu Y.、Nishimoto H.、Terasaki K.、Ogawa A. :Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT, Am J Neuroradiol(査読有)、28(4):737-42、2007
- (7) Tsutsumi R.、Fujisaki S.、Shozushima M.、Saito K.、Sato S. : Anoikis-resistant MDCK cells carrying susceptibilities to TNF- α and Verotoxin that are suitable for influenza virus cultivation, Cytotechnology(査読有)、52:71-85、2006
- (8) Nakai K.、Izumoto H.、Kawazoe K.、Tsuboi J.、Fukuhiro Y.、Oka T.、Yoshioka K.、Shozushima M.、Itoh M.、Suwabe A.、Yoshizawa M. : Three-dimensional recovery time dispersion map by 64-channel magnetocardiography may demonstrate the location of a myocardial injury and heterogeneity of repolarization, Int J Card Imaging(査読有)、22(3-4):573-80、2006
- (9) Komoribayashi N.、Ogasawara K.、Kobayashi M.、Saitoh H.、Terasaki K.、Inoue T.、Ogawa A. : Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischemia, J Cereb Blood Flow Metab(査読有)、26(7): 878-884、2006

[学会発表] (計11件)

- (1) Takahashi, N.、Izumisawa, M.、Shohji, S.、Satoh, H.、Hoshino, M.、Mizuki, H.、Shozushima, M. :Comparison of PET and US imaging findings in metastatic lymph nodes of head and neck cancer, The 7th Asian congress of oral and maxillofacial radiology, Naraken shinkoukaido (Nara) , 2008
- (2) Shoji, S.、Kumagai, A.、Izumisawa, M.、Hoshino, M.、Satoh, H.、Takahashi, N.、Sugiyama, Y.、Shozushima, M. :A case of malignant lymphoma in the sublingual space The 7th Asian congress of oral and maxillofacial radiology, Naraken shinkoukaido (Nara) , 2008
- (3) 寺崎一典、世良耕一郎、小豆島正典、岩田錬、臨床供給のための[¹⁸F]フッ化ナトリウムの製剤化と品質、第48回日本核医学会学術総会、幕張メッセ(千葉市美浜区)、2008
- (4) 東海林 理、泉澤 充、星野正行、佐藤 仁、

高橋徳明、水城春美、小豆島正典、周囲軟組織に著明な骨膨隆を認めた下顎骨骨肉腫の一例、日本歯科放射線学会第12回臨床画像大会、千葉県柏市(ザ・クレストホテル柏)、2007

- (5) Izumisawa, M., Nakasato, T., Takahashi, N., Kato, S., Mizuki, H., Shozushima, M. : F18-FDG-PET to evaluate therapeutic effect of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancer, 20th. European society of head and neck radiology, Oslo, 2007
- (6) Terasaki, K., Takahashi, T., Izumisawa, M., Shoji, S., Sato, H., Hoshino, M., Shozushima, M., The characteristics of FDG and ¹¹C methionine during proliferation of cultured human cancer cells, 16th International Congress of DentoMaxilloFacial Radiology, Beijing, 2007
- (7) 泉澤 充、高橋徳明、東海林 理、佐藤 仁、星野正行、近藤大輔、小豆島正典、頭頸部癌の治療効果判定におけるFDG-PET、日本歯科放射線学会第 48 回学術大会、埼玉県さいたま市、2007
- (8) 寺崎一典、石川洋一、小豆島正典、岩田 錬、^[18F]フルオロコリン合成システムの構築：臨床利用のための製造法の確立と品質・安全性の評価、第 46 回日本核医学会学術総会、鹿児島、2006
- (9) Terasaki, K., Izumisawa, M., *Takahashi, T., Shoji, S., Sato, H., Hoshino, M., Kondo, D., Iwata, R., Shozushima, M. : Cell cycle dependency of FDG and [⁶⁷Ga] citrate uptake during proliferation of cultured human cancer cells, 9th. World Congress of Nuclear Medicine and Biology, ソウル, 2006
- (10) 高橋徳明、泉澤 充、東海林 理、星野正行、近藤大輔、佐藤 仁、小豆島正典、口腔腫瘍に対する ¹¹C-Choline PET の集積特性、岩手医科大学歯学会第 62 回例会、盛岡、2006
- (11) 小豆島正典、招待講演、FDG-PET の現況、日本歯科放射線学会第 11 回臨床画像大会、福岡、2006

[図書] (計 3 件)

- (1) 小豆島正典、共著：歯科臨床における画像診断アトラス、日本歯科放射線学会編、医歯薬出版、2008
- (2) 小豆島正典、共著：歯科放射線の臨床診断：画像診断と病理概説、有地栄一郎ほか

編、永末出版、2007

- (3) 小豆島正典、共著：第 4 版歯科放射線学、古本啓一ほか編、医歯薬出版、2006

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] (一般市民向け講演 2 件)

- (1) 小豆島正典、口腔癌のPET診断、イオンライフセミナー・歯科治療の最前線、盛岡、2006
- (2) 小豆島正典、口にできる癌のPET検査、第 7 回公開講座、盛岡、2006

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小豆島 正典(SHOZUSHIMA MASANORI)
岩手医科大学・歯学部・教授
研究者番号:00118259

(2) 研究分担者

佐藤 成大(SATO SHIGEHIRO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号:20112592

寺崎 一典(TERASAKI KAZUNORI)

岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号:60285632

(3) 連携研究者

なし