

平成22年 5月 17日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19591400  
 研究課題名（和文） F-18標識アミノ酸を用いるPET-CTによるがんの治療効果判定法に関する研究

研究課題名（英文） Diagnostic performance and prognostic value of <sup>18</sup>F-FAMT PET in non-small cell lung cancer

## 研究代表者

織内 昇 (ORIUCHI NOBORU)  
 群馬大学・大学院医学系研究科・准教授  
 研究者番号：40292586

## 研究成果の概要（和文）：

<sup>18</sup>F-FAMT PETの診断と予後評価における有用性を検討した。非小細胞肺がんの診断にFAMTはFDGより特異性が高かった。<sup>18</sup>F-FAMTの集積はLAT1の発現と有意に相関し、細胞増殖や血管内皮増殖因子とも相関した。LAT1陽性の患者群の5生率は陰性群より有意に低く、病期やCD98の発現とともに独立した予後因子であった。<sup>18</sup>F-FAMTは肺がんの診断ならびに治療後の予後評価に有用なことが示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

Diagnostic performance and value of <sup>18</sup>F-FAMT PET was examined to verify clinical implication in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Specificity of <sup>18</sup>F-FAMT PET was superior to <sup>18</sup>F-FDG PET. The uptake of <sup>18</sup>F-FAMT was correlated with LAT1 expression as well as cellular proliferation and VEGF expression. Patients with positive LAT1 had significantly shorter 5-year survival as compared with negative LAT1. LAT1, as well as pathological stage and CD98 expression, was an independent prognostic factor, indicating diagnostic and prognostic value of <sup>18</sup>F-FAMT PET in NSCLC.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：ポジトロンCT、分子標的治療、肺癌、<sup>18</sup>F-FDG、<sup>18</sup>F-FAMT、LAT1

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ポジトロンCT (PET) は、がん診断などを目的として行われ、中でも $^{18}\text{F}$ -FDG PETは保険適用であるため臨床で広く使用される。がん細胞は一般にグルコース代謝が盛んである。 $^{18}\text{F}$ -FDGはグルコースを放射性のフッ素-18( $^{18}\text{F}$ )で標識した化合物であり、グルコーストランスポーターによってがん細胞に取り込まれ、ヘキソキナーゼによってリン酸化される。その取り込みの程度はグルコース代謝を反映する。 $^{18}\text{F}$ -FDGは悪性腫瘍だけでなく炎症などの良性病変にも取り込まれるため、診断の特異性が高くない。

(2) がん診断の特異性を高める一つの方法として、われわれの施設ではチロシンの $^{18}\text{F}$ 標識体である $^{18}\text{F}$ -FAMT (L-[ $^{18}\text{F}$ ] fluoro- $\alpha$ -methyl tyrosine) を使用している。 $^{18}\text{F}$ -FAMTは、アミノ酸の輸送体であるL型アミノ酸トレンスポータ (LAT) によって細胞内に輸送され、がん細胞特異的なLAT1 に高親和性である。LAT1 は多くのがん細胞において、4F2 重鎖 (4F2hc, CD98) と細胞膜上に共発現してヘテロダイマーを形成し大型の中性アミノ酸を輸送する。細胞増殖に不可欠な必須アミノ酸を細胞内に輸送するタンパクである。

(3) がんの治療効果判定には従来からX線CTが用いられているが、 $^{18}\text{F}$ -FDG PETは治療後の代謝の変化を鋭敏に描画できるため、治療後の評価をCTよりも正しく行うことができるとされている。しかしながら $^{18}\text{F}$ -FDGは腫瘍特異的でないため、化学療法や放射線化学療法の早期の効果判定や予後予測に対して十分でない可能性がある。 $^{18}\text{F}$ -FAMTはがんに特性が高く、細胞増殖の盛んな腫瘍に高集積するため、 $^{18}\text{F}$ -FAMT PETは非小細胞肺癌の診断だけでなく、治療効果の評価にも役立つ可能性

がある。

## 2. 研究の目的

非小細胞肺癌の治療効果の評価ならびに予後予測における $^{18}\text{F}$ -FAMT PET の有用性を評価することを目的として、研究を実施した。

## 3. 研究の方法

(1) 腫瘍に対する $^{18}\text{F}$ -FAMT PETの特異性を $^{18}\text{F}$ -FDG PETと比較し、腫瘍特異的なPETプローブとしての $^{18}\text{F}$ -FAMT PETの有用性を明らかにする目的で肺がんの組織型ごとに $^{18}\text{F}$ -FAMTと $^{18}\text{F}$ -FDGの集積を比較した。

(2) 肺がんにおけるLAT1 の発現を切除した腫瘍の免疫組織染色により評価し、 $^{18}\text{F}$ -FAMTの集積と比較した。またLAT1 の発現を細胞増殖の指標であるKi-67 の陽性率、血管内皮増殖因子の発現と比較するとともに、リンパ節転移ならびに病期とも比較した。

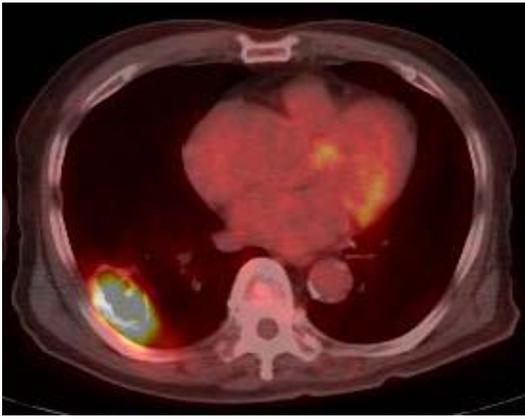
(3)  $^{18}\text{F}$ -FAMT PETの臨床的意義を明らかにするために、肺がん患者の予後との関連を検討した。

(4)  $^{18}\text{F}$ -FAMT PETによる治療効果判定の有用性を評価するため、治療前後にPETを行い、 $^{18}\text{F}$ -FDGおよび $^{18}\text{F}$ -FAMTの集積を半定量化 (SUV) した。その変化で評価した治療効果を予後との相関を解析した。

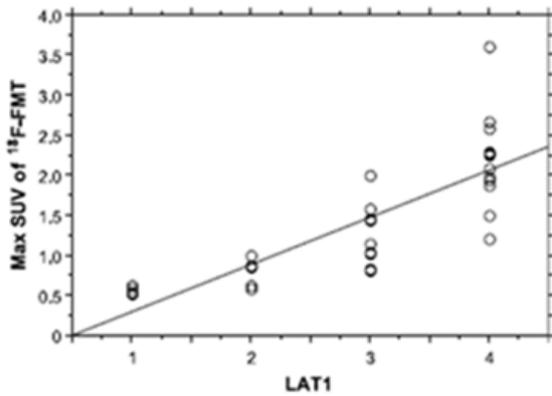
## 4. 研究成果

(1) 非小細胞肺癌における $^{18}\text{F}$ -FAMTの集積とLAT1 の発現を比較した。

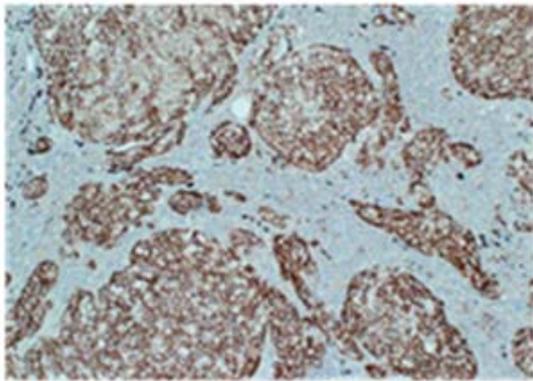
図1 (A) 肺扁平上皮癌症例において、右肺下葉の原発巣に高度の $^{18}\text{F}$ -FAMT集積が認められる。



(B) 非小細胞肺癌のLAT1 発現と<sup>18</sup>F-FAMT集積との間に相関が認められる。

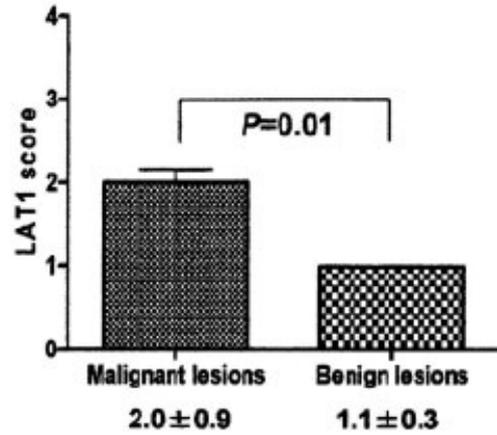


(C) 肺扁平上皮癌の免疫組織染色にて腫瘍細胞膜に LAT1 の発現が認められる。



(2) LAT1 の発現と<sup>18</sup>F-FAMTの集積を良悪性腫瘍で比較し、肺癌の組織型ごとのLAT1 の発現を解析した。

図 2 (A) LAT1 の発現は良性腫瘍より悪性腫瘍の方が高い。



(B) <sup>18</sup>F-FAMTの集積は良性腫瘍より悪性腫瘍の方が高い。

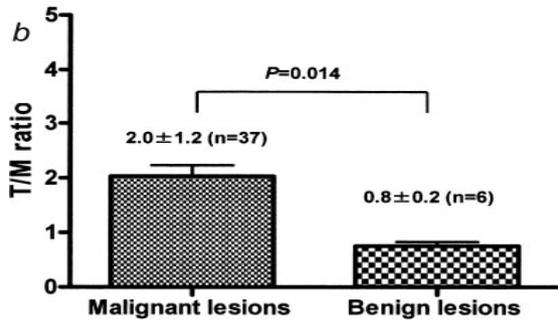
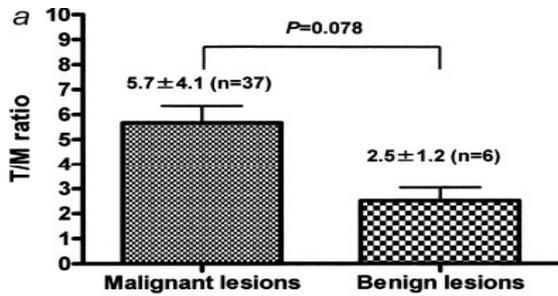


表 1 LAT1 の発現は肺癌の組織型により異なり、扁平上皮癌や大細胞癌は腺癌より高い。

Table 5. LAT1 expression and Ki-67 LI of the tumor according to the histopathologic subtypes of NSCLC

	No. lesions	LAT1 expression		Ki-67 LI (%)
		Positive rate	Score	
AC	16	8/16 (50.0%)*	2.3 ± 1.0 <sup>†</sup>	40 ± 18 (14-72) <sup>‡</sup>
SQC	16	16/16 (100%)*	3.5 ± 0.6 <sup>†</sup>	66 ± 20 (26-92) <sup>‡</sup>
LCC	2	2/2 (100%)	4.0, 4.0	50, 88
ALL	34	26/34 (76.5%)	2.9 ± 1.1	55 ± 23 (14-92)

\*Significant difference between AC and SQC (P < 0.001).

<sup>†</sup>Significant difference between AC and SQC (P < 0.001).

<sup>‡</sup>Significant difference between AC and SQC (P = 0.003).

(3) LAT1 の発現はリンパ節転移や病期と相関し、病理学的な細胞増殖ならびに血管内皮増殖因子の発現と相関した<sup>14)</sup>。

表 2 LAT1 の発現は CD98 の発現、Ki-67 標

識率、血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現、ならびに血管内皮の指標 (CD31, CD34) と相関する。

TABLE III - CORRELATION BETWEEN THE EXPRESSION OF LAT1 AND IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS

Markers	Spearman $\gamma$	95% Confidence interval	p-value
CD98	0.8158	0.6684-0.9016	<0.0001
Ki-67	0.7965	0.6367-0.8907	<0.0001
VEGF	0.4449	0.1410-0.6722	0.0045
CD31	0.4508	0.1482-0.6762	0.0040
CD34	0.4245	0.1162-0.6581	0.0071

LAT1, L-type amino acid transporter 1; VEGF, vascular endothelial growth factor.

表3  $^{18}\text{F}$ -FAMTの集積はLAT1およびCD98の発現、Ki-67標識率、血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現、ならびに血管内皮の指標 (CD31, CD34) と相関する。

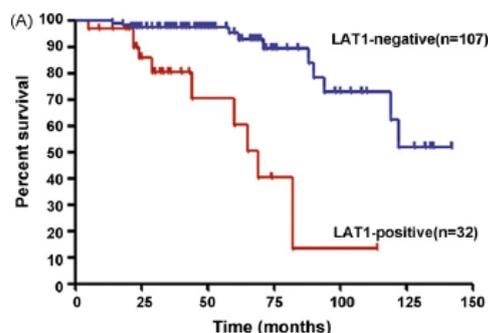
TABLE II - CORRELATION BETWEEN T/M RATIO OF  $^{18}\text{F}$ -FMT AND IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS

Markers	Spearman $\gamma$	95% Confidence interval	p-value
LAT1	0.6546	0.4193-0.8075	<0.0001
CD98	0.4421	0.1375-0.6702	0.0048
Ki-67	0.5548	0.2811-0.7450	0.0002
VEGF	0.4917	0.1992-0.7038	0.0015
CD31	0.4751	0.1783-0.6926	0.0022
CD34	0.5047	0.2157-0.7124	0.0011

T/M ratio, ratio of the maximal standardized uptake value (SUV) of the tumor to the mean SUV of the mediastinum; LAT1, L-type amino acid transporter 1; VEGF, vascular endothelial growth factor.

(4) 病期 I ~ III 期の非小細胞肺癌において LAT1 の発現と予後を比較した。

図3 (A) LAT1 陽性群は陰性群と比較して予後不良である。



(5) 病期 I 期の扁平上皮癌において LAT1 の発現は 4F2hc 発現と相関し、陽性の患者は、陰性の患者と比較して 5 年生存率が有意に低く予後不良なことから、 $^{18}\text{F}$ -FAMT PET は予後予測に有用であることが示唆された。

表4 LAT1 の発現は病期および CD98 の発現とともに独立した予後予測因子である。

Table 6 Result of multivariate analysis: final selected model by the Cox regression analysis of all patients (n= 139).

Prognostic factor	Hazard ratio	95% confidence interval	p-Value
Disease stage (IA/IB)	2.709	1.079-6.799	0.0338
LAT1 (positive/negative)	7.219	2.329-22.378	0.0006
CD98 (positive/negative)	2.731	1.076-6.930	0.0344
Ki-67 labeling index (positive/negative)	1.724	0.664-4.476	0.2631
CD 31 (positive/negative)	1.088	0.384-3.087	0.8738
CD34 (positive/negative)	1.147	0.355-3.707	0.8183
Lymphatic permeation (positive/negative)	1.664	0.704-3.931	0.2459
Pleural involvement (positive/negative)	1.154	0.439-3.033	0.7717

Note: Hazard ratios, 95% confidence intervals, and two-side p values were obtained from the Cox proportional hazards models. LAT1 = L-type amino acid transporter 1.

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 23 件)

1. Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Kanai Y, Mori M, Endo K.  $^{18}\text{F}$ -FMT Uptake within Primary Cancer at PET Helps Predict Outcome of Non-Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med 50:1770-1776, 2009 査読有
2. Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Kawashima O, Kamide S, Ishizuka T, Kanai Y, Nakajima T, Mori M. CD98 Expression is Associated with Poor Prognosis in Resected Non-small Cell Lung Cancer with Lymph Node Metastases. A Surg Oncol 16:3473-3481, 2009 査読有
3. Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Nakajima T, Mori M. Prognostic significance of l-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (CD98) expression in stage I pulmonary adenocarcinoma. Lung Cancer 66:120-6, 2009 査読有
4. Imai H, Kaira K, Oriuchi N, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Kanai Y, Endo H, Nakajima T, Mori M. L-type amino acid transporter 1 expression is a prognostic marker in patients with surgically resected stage I non-small cell lung cancer. Histopathology 54:804-13, 2009 査読有
5. Kato H, Nakajima M, Sohda M, Tanaka N, Inose T, Miyazaki T, Fukuchi M, Oriuchi N, Endo K, Kuwano H. The

clinical application of  
(18)F-fluorodeoxyglucose positron  
emission tomography to predict  
survival in patients with operable  
esophageal cancer. Cancer  
115:3196-203, 2009 査読有

6. Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M. Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (CD98) expression in early stage squamous cell carcinoma of the lung. Cancer Sci 100: 249-254, 2009 査読有
7. Kaneta T, Takahashi S, Fukuda H, Arisaka Y, Oriuchi N, Hayashi T, Fujii H, Terauchi T, Tateishi U, Kubota K, Hara T, Nakamoto Y, Kitajima K, Murakami K. Clinical significance of performing <sup>18</sup>F-FDG PET on patients with gastrointestinal stromal tumors: a summary of a Japanese multicenter study. Ann Nucl Med 23:459-64, 2009 査読有
8. Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M. L-type amino acid transporter 1 (LAT1) is frequently expressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas. J Surg Oncol 99:433-8, 2009 査読有

[学会発表] (計 7 件)

1. <sup>18</sup>F-FDG PETを用いた非小細胞肺癌のゲフィチニブによる治療効果の早期評価ならびに予後予測. 織内 昇、遠藤啓吾、砂長則明、解良恭一、清水公裕. 第46回日本癌治療学会総会 2008. 10. 30 名古屋市
2. Prognostic implication of LAT1 expression determined by [F-18]- $\alpha$ -methyl tyrosine PET in non-small cell lung cancer. Noboru Oriuchi, Tetsuya Higuchi, Hirofumi Hanaoka, Kimihiro Shimizu, Keigo Endo. 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Cancer Association 第67回 日本癌学会総会 2008. 10. 28-30 名古屋市
3. 非小細胞肺癌における [F-18]- $\alpha$ -methyl tyrosine PETと予後. 織内 昇、高野晃枝、有坂有紀子、樋

口徹也、遠藤啓吾、小山恵子. 第48回  
日本核医学会学術総会 2008. 10. 24-26  
千葉市

4. 悪性リンパ腫の早期の治療効果と予後予測における<sup>18</sup>F-FDG-PETの有用性. 織内 昇、樋口徹也、遠藤啓吾、塚本憲史、松田博史、久慈一英、村上康二、中島光太郎. 第48回日本核医学会学術総会 2008. 10. 24-26 千葉市
5. 肺癌の診断と予後評価における<sup>18</sup>F-FMT PETの有用性. 織内 昇. PETサマーセミナー2008 2008. 8. 23 裏磐梯

[図書] (計 14 件)

1. 織内 昇、武井宏行. 画像診断. 臨床病態学 総論. 北村 聖 編集. pp95-106, 2010. 3 月発行、全 282 頁、ヌーベルヒロカワ、東京
2. 織内 昇. PET, PET/CT検査 脳. 臨床核医学・PET監査技術学. 遠藤啓吾、大竹英則、高橋康幸 編集. Pp33-39, 2009. 12 月発行、全 246 頁、文光堂、東京.
3. 織内 昇. 脳神経系. 臨床核医学・PET検査技術学. 遠藤啓吾、大竹英則、高橋康幸 編集. Pp77-86, 2009. 12 月発行、全 246 頁、文光堂、東京.
4. 織内 昇. 腎臓. 臨床核医学・PET検査技術学. 遠藤啓吾、大竹英則、高橋康幸 編集. Pp89-103, 2009. 12 月発行、全 246 頁、文光堂、東京.
5. 織内 昇、加藤広行、遠藤啓吾. PET. 消化器外科学レビュー2009. 炭山嘉伸、門田守人、跡見 裕 監修. Pp198-203, 2009. 3 月発行、全 270 頁、総合医学社、東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

織内 昇 (ORIUCHI NOBORU)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 40292586

(2) 研究分担者

塚本 憲史 (TSUKAMOTO NORIFUMI)

群馬大学・医学部・准教授  
研究者番号: 10292583

飯田 靖彦 (IIDA YASUHIKO)

群馬大学・大学院医学系研究科・客員教授  
研究者番号: 30252425

(3) 連携研究者なし