

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591632
 研究課題名（和文）Acetate-PETによる肺胞上皮癌と浸潤性高分化腺癌の鑑別のための基礎的研究
 研究課題名（英文）A basic study of non-small cell lung cancer by ^{11}C -acetate PET (Positron Emission Tomography Imaging)
 研究代表者
 猪山 賢一 (IYAMA KEN-ICHI)
 熊本大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号：10040536

研究成果の概要：高分化型肺腺癌の ^{11}C -アセテート- position emission tomography(^{11}C -アセテート・PET)と ^{18}F -Fluorodeoxyglucose position emission tomography(^{18}F -FDG-PET)の腫瘍組織への取り込みの比較検討では ^{11}C -アセテート-PETが ^{18}F -FDG-PETよりも優位に検出感度が高かった。中分化型～低分化型の肺腺癌では両者の検出感度に優位差はなかった。非浸潤性肺腺癌（肺胞上皮癌）と浸潤性高分化型腺癌の画像診断の鑑別に ^{11}C -アセテート-PETの有用性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 2,100,000 | 630,000 | 2,730,000 |
| 2008年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：腫瘍学 画像診断 分子生物学 病理学

1. 研究開始当初の背景

^{18}F -Fluorodeoxyglucose position emission tomography (^{18}F -FDG-PET)による放射線画像診断の著しい進歩は非小細胞癌と良性の肺結節性病変の画像

診断の鑑別を可能にしてきたが、近年増加しつつある非浸潤性肺腺癌（肺胞上皮癌）と浸潤性高分化型腺癌ではしばしば偽陰性となることが報告されており、非浸潤性肺腺癌（肺胞上皮癌）と浸潤性高

分化型腺癌の鑑別診断における¹⁸F-FDG-PETの限界が指摘されていた。これらの術前放射線画像診断による鑑別に関し¹¹C-アセテート-PETの有用性に着目した。即ち、増殖能が低い高分化型肺腺癌では肺胞基底膜IV型コラーゲン $\alpha 1/\alpha 2$ 鎖が比較的良く保たれており、増殖能は低いながらも腺癌細胞の分裂増殖と関連した脂質代謝の活発な亢進も癌の細胞生物学的観点から興味もたれた。CT画像上、淡い陰影を呈して肺胞上皮癌あるいは高分化型肺腺癌の疑われる症例に対して術前¹¹C-アセテート-PETを行い、¹¹C-アセテートの集積度と切除標本における肺胞壁基底膜IV型コラーゲン1~5鎖の消失度の相関性を浸潤性の評価として研究を開始した。非浸潤性肺胞上皮癌と浸潤性の高分化型肺腺癌の鑑別に基底膜IV型コラーゲン1~5鎖の消失を予測できる¹¹C-アセテート-PETの集積度のcut-off値を求めることが可能かも知れないとの仮説もたてた。

2. 研究の目的

従来の¹⁸F-FDG-PETでは非浸潤性肺腺癌(肺胞上皮癌)と浸潤性高分化型腺癌ではしばしば偽陰性になるので、非浸潤性と浸潤性肺腺癌の両者の放射線画像解析において¹⁸F-FDG-PETよりも¹¹C-アセテート-PETでより術前の鑑別診断が可能かどうかの基礎的研究を行った。

3. 研究の方法

術前に¹⁸F-FDG-PETと¹¹C-アセテート-PET検査が施行された284肺病変(227非小細胞肺癌病変と57の良性病変)の¹⁸F-FDGと¹¹C-アセテートのup-take値と手術後の病理組織学的良悪性、癌の組織亜型の病理診断結果と比較検討した。腫瘍径が3cm以下の肺腺癌74病変では腺癌の浸潤の評価として基底膜IV型コラーゲン1~5鎖の免疫染色の結果とも比較検討をおこなった。抗ヒトIV型コラーゲン鎖抗体(1~5鎖)は岡山市重井研究所:佐渡義一氏より供与をうけた。免疫染色は通常のホルマリン固定後、パラフィン包埋、4 μ mの連続切片を作製し、5分間の加える熱処理(オートクレーブ:3気圧、pH3.3のクエン酸バッファー)の膠原不活化が重要な点であった。発色はavidin-biotin complex法でH₂O₂加DABにて行った

4. 研究成果

(1) 高分化型肺腺癌では¹⁸F-FDG-PETより¹¹C-アセテート-PETの方に優位に取り込みが高い画像所見が得られた。

(2) 高分化型肺腺癌(146病変)では¹¹C-アセテ

ート-PETの感度は0.62と¹⁸F-FDG-PRTの検出感度0.37より優位に高かった(p<0.001)

(3) 中分化型~低分化型肺腺癌(51病変)では¹¹C-アセテート-PETと¹⁸F-FDG-PETの検出感度には優位差はなかった。

(4) 腫瘍径が3cm以下の肺腺癌74病変の基底膜IV型コラーゲン1~5鎖の免疫染色の結果と¹¹C-アセテート-PET, SUVmaxを用いたが、1/2鎖は高分化型腺癌では優位に保持されており、中分化型~低分化型肺腺癌では陰性化傾向を示し、3/4/5鎖は高分化型でも消失傾向を呈していた。

1/2鎖陰性例の肺腺癌のSUV値は 2.1 ± 0.7 と陽性例の肺腺癌のSUV値(1.7 ± 0.7)と比較し優位に高かった(P=0.03)。3/4/5鎖陰性例の肺腺癌のSUV値は 2.0 ± 0.7 と陽性例の肺腺癌のSUV値(1.4 ± 0.5)と比較し優位に高かった(P=0.02)。

5. 考察とまとめ

(1) 高分化型肺腺癌では¹⁸F-FDG-PETより¹¹C-アセテート-PETの方が感度高く、中分化型~低分化型肺腺癌では感度は低かった結果から、高分化型肺腺癌に関しては¹⁸F-FDG-PETよりも¹¹C-アセテート-PETの有用性が確認出来た。¹¹C-アセテートの取り込みは腫瘍細胞の浸潤性よりも腫瘍の限局的な結節性の増殖と関連した腫瘍細胞の活発な膜脂質の合成の亢進との関連性が強く示唆される。一方、¹⁸F-FDGの取り込みが高分化型肺腺癌では低いレベルである点からも、糖代謝よりも膜脂質合成にシフトしている点は細胞生物学的観点からも興味ある知見であった。

(2) 中分化型~低分化型肺腺癌では¹¹C-アセテート-PETと¹⁸F-FDG-PRTの検出感度には優位差はなかった結果から、)中分化型~低分化型肺腺癌では浸潤傾向がさらに増すため、膜脂質の合成と糖代謝の両者が亢進している為と推測出来た。

(3) 扁平上皮癌を含む非腺癌においても上記(2)と同様に¹¹C-アセテート-PETと¹⁸F-FDG-PRTの検出感度には優位差はなかった。

(4) 腫瘍径が3cm以下の肺腺癌74病変の基底膜IV型コラーゲン1~5鎖の免疫染色の結果と¹¹C-アセテート-PET, SUVmaxを用いた結果では、1/2鎖は高分化型腺癌では優位に保持されており、中分化型~低分化型肺腺癌の場合、陰性化傾向を示し、3/4/5鎖は高分化型でも消失傾向を呈していた。

即ち、肺腺癌の分化度が低下とともに、本体の肺胞基底膜が 1/2/3/4/5 鎖から 1/2 鎖に変異しており、その事と関連して、基底膜の透過性の亢進と腫瘍の増殖シグナルに密接な関連性が示唆され、1/2 鎖陰性例の肺腺癌では SUV 値は 2.1 ± 0.7 と 1/2 鎖陽性例の SUV 値 (1.7 ± 0.7) と比較し優位に高かった ($P=0.03$)。3/4/5 鎖陰性例の肺腺癌では SUV 値は 2.0 ± 0.7 と 3/4/5 鎖陽性例の肺腺癌の SUV 値 (1.4 ± 0.5) と比較し優位に高かった ($P=0.02$)。II 型肺胞上皮性の腫瘍細胞が本来の肺胞基底膜の質的変異を基盤にし肺胞基底膜のバリアーの消失と関連して ^{11}C -アセテートの取り込み亢進と関連があるのかもしれない。

(5) 本研究では放射線画像診断学的、病理組織学的解析や腫瘍基底膜 IV 型コラーゲンの免疫組織学的動態の観察により Slow-growing な高分化型肺腺癌では肺胞基底膜 IV 型コラーゲン 1/2 鎖が比較的良く保たれ、浸潤増殖能は低いながらも腫瘍細胞の分裂増殖を含め膜脂質合成能の亢進と関連した脂質代謝の活発な亢進を示唆させる所見が得られ、非浸潤性肺腺癌(肺胞上皮癌)と浸潤性高分化型腺癌の画像診断の鑑別に ^{11}C -アセテート-PET の有用性が確認出来た。

(6) 臨床的な観点からは ^{18}F -FDG-PET と比較して ^{11}C -アセテートは半減期が 20 分と、 ^{18}F -FDG の半減期の 120 分の半減期より極めて短時間であるので患者さまの放射線被曝線量が少ない利点がある。PET の検索時間に関しても ^{11}C -アセテート・PET では 20 分と ^{18}F -FDG・PET の 90 分に比較して短く患者さまの検索時間の精神的な負担の軽減や PET 機器の利用効率を上げる事にも貢献出来ると思われる。

6. 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3件)

1. Nomori H, Shibata H, Uno K, Iyama K, Honda Y, Nakashima R, Sakanashi K, Goya T, Takanami I, Koizumi K, Suzuki T, Kaji M, Horio H: ^{11}C -acetate can be used in place of ^{18}F -fluorodeoxyglucose for position emission tomography imaging of non-small cell lung cancer with higher sensitivity for well-differentiated adenocarcinoma, *Journal of Thoracic Oncology*, 3(12), 1427-1432, 2008 (査読あり)

あり)

2. Baba Y, Iyama K, Ikeda K, Ishikawa S, Honda Y, Hayashi N, Miyanari N, Sado Y, Ninomiya Y, Baba H: The expression of type IV collagen 6 chain is related to the prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 15(2), 555-565, 2008 (査読あり)

3. Shibata H, Nomori H, Uno K, Sakaguchi K, Nakashima R, Iyama K, Tomiyoshi K, Kaji M, Goya T, Suzuki T, Horio H: ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -acetate position emission tomography are useful modalities for diagnosing the histological type of thymoma. *Cancer* 115, 2531-2538, 2009 (査読あり)

4. Shibata H, Nomori H, Uno K, Sakaguchi K, Nakashima R, Iyama K, Tomiyoshi K, Kaji M, Goya T, Suzuki T, Horio H: ^{11}C -acetate for position emission tomography imaging of clinical stage IA lung adenocarcinoma: Comparison with ^{18}F -fluorodeoxyglucose for imaging and evaluation of tumor aggressiveness. *Jpn. Journal of Clinical Oncology*, 2009 (in press) (査読あり)

[学会発表](計1件)

1. 猪山賢一: 基底膜 I V 型コラーゲン(1~5 鎖)の動態からみた肺異型腺腫葉過形成と細気管支肺胞上皮癌の免疫組織化学的検討、題97回日本病理学会総会、2008,5,17 (金沢市)

7. 研究組織

(1)研究代表者

猪山 賢一 (IYAMA KEN-ICHI)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10040536

(2)研究分担者

0名

(3)連携研究者

森 毅 (MORI TSUYOSHI) (2007年度は研究分担者)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60398196

野守 裕明 (NOMORI HIROAKI) (2007年度は研究分担者)

熊本大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号：90146613

富吉 勝美 (TOMIYOSHI KATSUMI) (2007
年度は研究分担者)
熊本大学・医学部保健学科・教授
研究者番号：60188802