

機関番号：37104

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2010

課題番号：19790906

研究課題名 (和文) マルトリンパ腫における末梢血腫瘍マーカーの検討

研究課題名 (英文) Examination of peripheral-blood tumor marker in Marthe lymphoma

研究代表者

末藤 大明 (SUEFUJI HIROAKI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：00320200

研究成果の概要 (和文)：FDG-PET での SUV 集積強度と、悪性リンパ腫で最多の DLBCL では発生由来に伴う病理組織学的悪性度には相関関係は認めなかったが、解糖系亢進の一要因と思われる GLUT-1 と非常に強い相関性を認めた。DLBCL での FDG 取り込みは、解糖系の亢進程度をみているにすぎないのかもしれないことが判明した。

研究成果の概要 (英文)：We investigated the relationship between 18F-FDG uptake and clinic-pathological factors in DLBCL patients. The degree of SUV uptake was related to the glucose transporter, especially GLUT-1.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,400,000	480,000	3,880,000

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：MALT リンパ腫、マーカー、放射線、病理学

1. 研究開始当初の背景

(1)悪性リンパ腫の腫瘍マーカーとして IL-2 受容体抗体が知られているが、MALT リンパ腫は低悪性度リンパ腫に属し、IL-2 抗体価が腫瘍マーカーとしての役割を果たしていない現状であり、臨床的に腫瘍マーカーの必要性を期待する状況である。研究開始当初は、限局期 MALT リンパ腫に対する標準治療は放射線治療であった。我々の先に行った研究で MALT リンパ腫症例の末梢血液中に CXCR-3・CD20 陽性細胞が存在し、組織に migrate していることを突き止めていた状況であった。本研究を開始した後より、MALT リンパ腫に対しても抗 CD20 抗体であるリツキシマブを広く使用するようになり、

CD20・CXCR-3 陽性細胞が必然的に抑制される状況となってしまったことで、本研究が遂行できない事態が生じた。

(2)悪性リンパ腫に対しては、FDG-PET が広く用いられるようになってきたが、その臨床的意義はあくまで十分に解明されているとはいえない状況である。化学療法前後で FDG-PET を施行し、SUV 強度の推移で予後を推定することが可能とする報告 (Corinne Haioun. Blood 106(4) 1376-81,2005) もあるが、前向き試験として十分な結果を示していなかった。

これらを勘案すると、悪性リンパ腫特にび慢性大細胞性 B 細胞性リンパ腫(diffuse large

B-cell lymphoma : DLBCL)における病理細胞学的悪性度と FDG-PET の集積強度, およびその要因についての研究が早急に求められる状況であった.

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的としては治療前後で末梢血液中の CXCR-3・CD20 陽性細胞の推移を診ることで病勢を評価でき, 腫瘍マーカーとして使用できるかを検討することを目的とし, 先の基礎研究で, 実際に治療前後で減少する症例があることを確認していた. リツキシマブの頻用化によって, 本研究の基本設定自体が遂行不可能な状況となってしまう, 下記の如く本研究の目的を変更するに至った.

(2) 悪性リンパ腫症例, 特に頻度の最多である DLBCL に対して, SUV 強度と病理組織学的悪性度の関連性を評価することと, FDG 取り込みの要因を推定することを目的と変更した.

3. 研究の方法

(1) 上記理由により, 研究の大きな変更を余儀なくされたため, 割愛する.

(2) 治療前に当院で FDG-PET 検査を行った悪性リンパ腫 176 例中, 院内で生検まで施行され診断が確定している症例を抽出した. 条件を同一にするため, DLBCL(び慢性大細胞性 B 細胞リンパ腫)症例の 96 例を対象とした. FDG-PET に関しては対象症例の生検部位, 全身で最も集積が高い部位の SUV を計測した.

病理学的発生起源に伴う悪性度を評価するために, CD10, bcl6, MUM-1 の免疫染色を行い, 低悪性度と考えられている germinal center origin の DLBCL と intra-follicular region から発生した比較的悪性度が高いと考えられている ABC type の DLBCL とに層別化した.

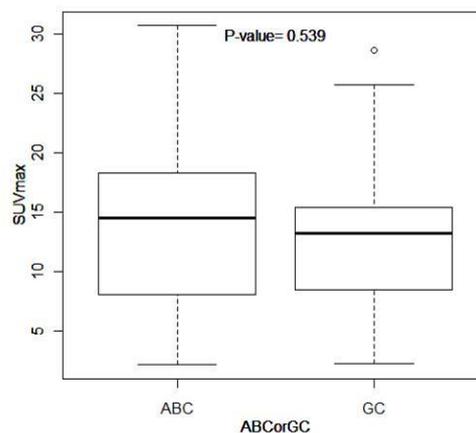
FDG の取り込む要素として, glucose transporter に着目し, GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4 およびヘキソキナーゼ II を全例免疫染色を行った.

これらの項目に対して統計学的解析 (Kruskal-Wallis 検定) を行い, 評価した.

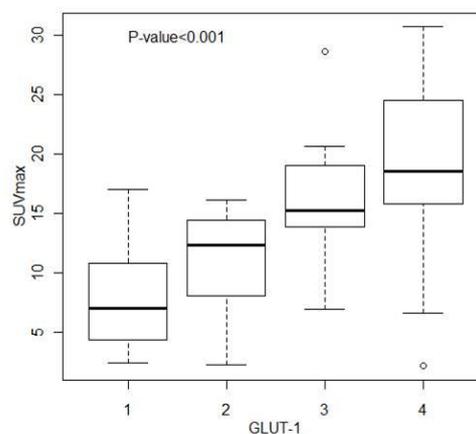
4. 研究成果

(1) 発生由来に関しては, 低悪性度と考えられている GC type が 37 例, 悪性度が高いとおもわれる ABC type が 59 例に層別化できた.

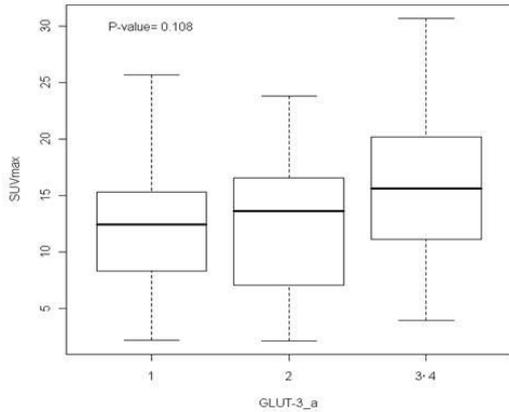
(2) DLBCL における発生起源と SUV 強度の関連性については, 図の如く関連性がみられなかった.



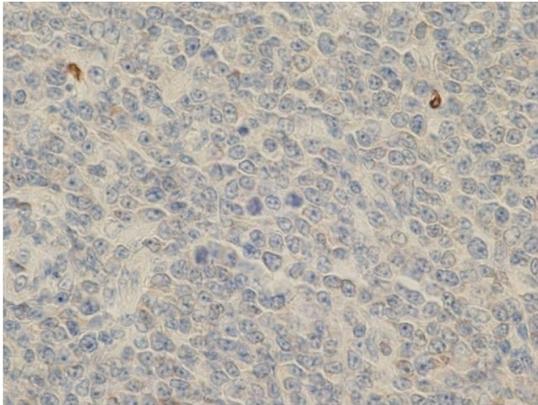
(3) glucose transporter と SUV 強度との関連性に関しては, 下記図の如く, GLUT-1 と SUV 値には強い相関を認めた.



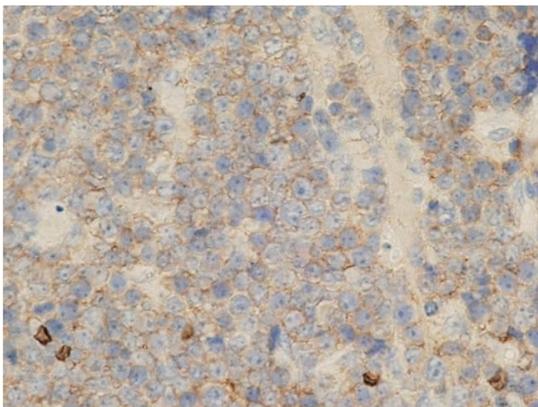
GLUT-3 と SUV に関しては, 有意差は得ることができなかったが, 弱い関連性が示唆され, 症例の蓄積が必要と考えた.



なお、陽性細胞の評価に関しては、腫瘍細胞中の陽性細胞が、0-25%:1, 26-50%:2, 51-75%:3, 76-100%:4の4群に評価した。



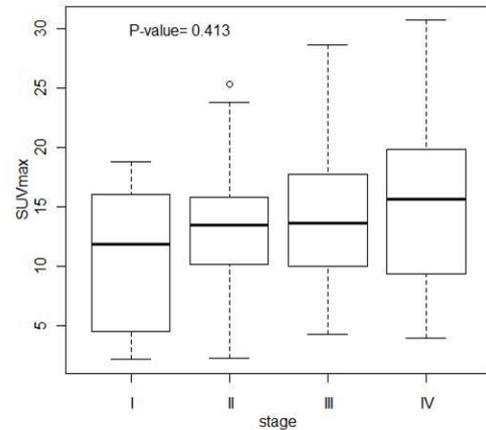
弱陽性例を示している。0-25%:1群。GLUT-1.



強陽性例。75-100%:4群。GLUT-1.

(4)一般的に病変の広がりを示す病期が進んだ状況では悪性度が高くなっていることが予想されるが、病期とSUVの関連性を報告したものは少なく、臨床的に必要な情報である。今回解析したDLBCL 96症例で病期とSUVの関連性を検討したが、相関傾向は認め

なかった。



これらの結果を総合的に判断すると、悪性リンパ腫、DLBCLにおけるFDGの取り込みは腫瘍の発生部位に起因する悪性度を反映しているものではなく、解糖系の亢進を診えることにすぎないと判断することができた。腫瘍が解糖系を亢進させるtransporterを発現していると推察されるが、その機序に関しては今後の検討課題である。

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0件)

今回の検討を論文にまとめ、The relationship between 18F-FDG uptake and clinicopathological factors in DLBCL patients.という題名で現在、欧米誌に投稿中の状況である。

〔学会発表〕(計4件)

①Hiroaki Suefuji, Yuko Watanabe, Etsuyo Ogo, Gen Suzuki, Hidehiro Eto,

Naofumi Hayabuchi

Long-term analysis of primary gastric malignant lymphomas:multicenter analysis in Japan

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

(ESTRO2010),Valencia, Spain,2010.9.12-16.

②末藤大明, 早渕尚文, 小口正彦, 磯部公一, 柏戸宏造, 武本充広, 中川恵一, 笹井啓資, 徳丸直郎, 平岡真寛

胃悪性リンパ腫の長期観察結果

第 69 回日本医学放射線学会総会, パシフィコ横浜, 2010.4.8-11.

③土橋一代, 廣瀬靖光, 岩本良二, 末藤大明, 魚住 淳, 安倍等思, 石橋正敏, 早渕尚文, 中島 格, 大島孝一

消化管転移をきたした耳下腺原発 histocytic sarcoma の一例

第 170 回日本医学放射線学会九州地方会, コンパルホール, 大分, 2010.2.13-14.

④末藤大明, 早渕尚文, 岡村 孝, 大島孝一
リンパ腫 PET 集積に関する小検討

第 31 回リンフォーマ井戸端会議, 第 2 回リンフォーマ PET 診断カンファレンス, 福岡
2010.1.9.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

末藤 大明 (SUEFUJI HIROAKI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号 : 00320200

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :