

研究種目：若手研究（スタートアップ）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19890037  
 研究課題名（和文） PET-CTを用いた代謝に基づく腫瘍診断治療に  
 関する研究－重粒子線治療への応用－  
 研究課題名（英文） The usefulness of PET-CT for diagnosis and treatment for  
 maxillofacial tumor based on the metabolism  
 -Clinical application of heavy-ion radiotherapy-  
 研究代表者  
 宮久保 満之 (MIYAKUBO MITSUYUKI)  
 群馬大学・医学部・医員  
 研究者番号：50451729

## 研究成果の概要：

顎口腔腫瘍症例に対し、治療前後にF-18標識 $\alpha$ メチルタイロシン（FMT）および $^{18}\text{F}$ -FDGを用いたPET-CT検査を実施し、画像と病理組織診断結果などとの対比を行った。検査結果からは、FMTの集積は増殖能の高い腫瘍への特異性が高いことが確認された。対象症例において、HE・免疫組織化学染色を行った。これらの結果を、2007年度北米核医学会議などにて報告を行い、医学雑誌に投稿・審査中である。今後も種々の実験結果を加え、データの妥当性を検証する。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	1,310,000	393,000	1,703,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,630,000	393,000	3,023,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：外科系歯学・放射線、X線、粒子線・頭頸部腫瘍・ポジトロンCT

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の高齢化は急速に進み、悪性腫瘍の患者数は増加を辿っている。一方、患者の診断・治療法への関心はますます高まっており、科学的根拠に基づく質の高い医療が求められている。PET(positron emission tomography)は陽電子放出核種を用いて生体の臓器血流や代謝を定量評価する診断技術であり、ブドウ糖やアミノ酸、核酸の標識化合物を代謝マーカーとして用いた悪性腫瘍の分子イメージングとして臨床応用されている。なかでもわれわれの施設が現有するPETとCTの複合機は、PET画像とCT画像の重ね合わせ表示が可能になり、病変部のより正確な診断と位置の特定が可能になった。

## 2. 研究の目的

PETを頭頸部悪性腫瘍の診断・治療の過程に導入し、なかでも異なる代謝マーカーを用いて、多角的に代謝活性を評価し、効果的な診断ならびに治療効果判定法を開発することである。また、当施設においては平成21年度に重粒子線照射施設の完成が予定されている。γ線やX線などによる放射線外照射の研究は多くなされているが、特に顎口腔領域において重粒子線照射をし、PETにより評価した報告は少ない。申請者は近年進歩の著しい画像医学と放射線治療に着目し、治療応用および基礎データの収集を計画している。

## 3. 研究の方法

### (1) 臨床的検査結果の蓄積と検討

顎口腔領域に腫瘍を有する患者に対して、治療前後に<sup>18</sup>F-FDGおよび<sup>18</sup>F-FMTによるPET-CTを行うことで、病態のより正確な評価が可能

かどうかを検討する。併せて病理標本およびCT・MRIなど他検査との対比も行う。その上で、1) 腫瘍の良悪性の鑑別、2) 腫瘍悪性度のgrading、3) リンパ節転移や遠隔転移などの病期診断、4) 放射線・化学療法の治療効果判定、5) 治療後の再発判定、6) 治療予後の推定、などにおける検査の有用性を検討する。現在までに報告の報告に加え、さらに継続的な検討を加え、データの妥当性を検証する。

### (2) 病理組織学的・免疫組織化学的・血液学的検討

現在までに<sup>18</sup>F-FMTの各疾患における臨床的有用性の報告はあるが、病理組織学的・免疫組織化学的・血液学的見地などからの基礎的検討はなく、不明な点が多い。<sup>18</sup>F-FMTは、細胞内では代謝されないことが示されており、悪性腫瘍細胞への取り込みは、LAT1(L-type amino acid transporter-1)の発現と相関することが推測され、より特異性の高い集積が得られる可能性がある。LAT1に関しては悪性腫瘍の増殖能との関連が報告されており、LAT1を不活化することによって、悪性腫瘍に必須アミノ酸の欠乏状態をもたらすことによる選択的な治療が展望されている。

そこで手術・生検の検体を用いて抗LAT1モノクローナル抗体を用いた免疫染色を行い、LAT1の発現状態を観察する。また被検者の血液を採取保存し、血漿中アミノ酸組成を調査する。その上で、<sup>18</sup>F-FMTの集積と病理組織学的・免疫組織化学的・血液学的検討結果との相関を明らかにする。

### (3) 小動物による効果判定

初めに担癌マウスを用いた治療効果の検討を図る。口腔癌由来の腫瘍細胞 (LMF4 および HSC3) を接種したマウスを育成する。そして、<sup>18</sup>F-FDG および <sup>18</sup>F-FMT を用いた小動物用 microPET にて集積程度を評価する。今後、各種腫瘍治療方法の実験的効果判定に際し、基礎的なデータの蓄積を図る。

#### 4. 研究成果

顎口腔領域に腫瘍性病変を有する症例に対し、治療前後に F-18 標識  $\alpha$  メチルタイロシン (FMT) および F-18 標識フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET-CT 検査 (General Electric 社および SIEMENS 社製) を実施し、画像データと病期分類、病理組織診断結果などとの対比を行った。検査結果からは、FMT の集積は増殖能の高い腫瘍への集積特異性が高いことが確認され、正常組織や良性疾患への非特異的集積が少なく、コントラストが良好であり、他のモダリティで困難となるような良悪性の鑑別などに有用と考えられた。ROC 解析にて原発巣の感度、特異度、正確度は、FDG と FMT は近似した。リンパ節転移に関しては、絶対的な集積が低く、感度が FMT は FDG に劣る結果となった。FDG と比較し、組織重量あたりの集積が低いことや、合成時の収率が低いことなども示唆された。

また、対象症例において、手術・生検などで得られた検体を用い、HE 染色、免疫組織化学染色を行った。抗 LAT1 モノクローナル抗体を用いた免疫染色では、LAT1 の発現状態を観察した。抗 LAT1 抗体による免疫染色では、FMT 集積陽性となった症例の標本では、免疫染色にて、LAT1 発現が優位に見られたのに対して、FMT 集積陰性の腫瘍では、LAT1 発現は不明瞭であった。これらの結果を、2007 年度北米核医学会にて報告を行った。現在 Ki-67 などの各種細胞増殖マーカーの発現と集積との比較な

どもあわせ、医学雑誌に投稿・審査中である。各種基礎データの収集・検討は現在進行中となっている。また、平成 21 年度以降の治療施設運用開始にあわせ、継続したデータの収集・解析を行う。

#### 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 2 件)

1. Paudyal B, Miyakubo M et al.

(他 7 名、6 番目)

Early diagnosis of recurrent hepatocellular carcinoma with <sup>18</sup>F-FDG PET after radiofrequency ablation therapy. Ann Nucl Med. Annals of Nuclear Medicine 22(1):83-86, 2008 査読有

2. Paudyal B, Miyakubo M et al.

(他 9 名 8 番目)

Clinicopathological presentation of varying <sup>18</sup>F-FDG uptake and expression of glucose transporter 1 and hexokinase II in cases of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. Oncology Reports Vol. 18: 1469-1473, 2007 査読有

[学会発表] (計 4 件)

1. 宮久保満 之ら 顎口腔腫瘍における FMT-PET の有用性 : FDG-PET との比較検討 第 27 回口腔腫瘍学会総会 平成 21 年 1 月 29 ~ 30 日 宇都宮市

2. Miyashita G, Miyakubo M et al. L-[F-18]-alpha-methyl tyrosine PET for the diagnosis of pulmonary adenocarcinoma. The 21<sup>st</sup> Century COE Program The Fourth International Symposium on Biomedical Research Using Accelerator Technology in Gunma, Maebashi, on November 16-17, 2008

3. 宮下 剛, 宮久保満 之ら 病期診断目的に施行した FDG-PET で重複癌と診断された舌癌の 1 例 群馬県核医学研究会 平成 20 年 11 月 8 日 前橋市

4. Miyakubo M et al. Diagnosis of maxillofacial tumor with L-3-[<sup>18</sup>F]-fluoro- $\alpha$ -methyltyrosine (FMT) PET: a comparative study with FDG-PET. Society of Nuclear Medicine 54<sup>rd</sup> Annual Meeting, Washington D. C., on June 2-6, 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮久保 満之 (MIYAKUBO MITSUYUKI)

群馬大学・医学部・医員

研究者番号：50451729

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者