

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2008～2009
課題番号：20790887
研究課題名（和文） エストロゲン受容体イメージングによる子宮腫瘍性疾患の診断に関する研究
研究課題名（英文） Estrogen receptor imaging for diagnosis of uterine tumors
研究代表者
辻川 哲也（TSUJIKAWA TETSUYA）
福井大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：30380033

研究成果の概要（和文）：エストロゲン受容体 (ER) イメージング製剤である 16α -[^{18}F]-fluoro-17 β -estradiol (^{18}F -FES) をブドウ糖代謝の指標である ^{18}F -FDG の集積と組み合わせることにより子宮内膜癌における ER α 発現とその機能を非侵襲的に評価できる。

研究成果の概要（英文）：FES-PET combined with FDG would be useful for non-invasive evaluation of ER α distribution, as well as ER α function, which reflects differentiation grade, in endometrial carcinoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：核医学、PET、分子イメージング、エストロゲン受容体、糖代謝、子宮体癌

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年日本人女性の子宮癌全体に占める子宮体癌の割合が増加している。早期の子宮体癌は時に良性の増殖症との鑑別が難しく、診断には全身麻酔下に子宮内膜全面搔爬術が施行されることが多い。また若年女性でしばしば見られる巨大子宮筋腫は悪性の肉腫との鑑別がこれまでの画像診断（超音波、MRI、FDG-PET など）では極めて困難であ

り、手術で摘出し病理診断することになる。このような侵襲的診断は妊孕性温存の点からは出来るだけ避けるべきである。可能な限り非侵襲的な鑑別診断が望まれると同時に、非手術症例においては適切なホルモン療法の適応と治療効果判定が必要となる。

(2) 我々はまずエストロゲン受容体 (ER) イメージング製剤である 16α -[^{18}F]-fluoro-17 β -estradiol (FES) と

ドウ糖代謝の指標である FDG の PET 検査を子宮腫瘍性疾患症例に対し行ったところ、増殖症や筋腫の良性腫瘍ではエストロゲン依存性を反映し FES 集積がより高く、癌や肉腫の悪性腫瘍においてはエストロゲン非依存性の要素がまさり糖代謝を反映する FDG 集積が有意に高いという結果であった。このように我々は FES と FDG-PET を組み合わせることが子宮腫瘍性疾患の病態生理を反映し非侵襲的な鑑別診断に有用であることを初めて証明した。

2. 研究の目的

(1) ER には少なくとも ER α と ER β という 2 つのサブタイプが存在することが知られており 2007 年米国の Gynecologic Oncology Group から子宮内膜進行がんや再発癌のホルモン療法の感受性が組織の ER α の発現頻度で予測されるという結果が報告された。FES 集積が ER α 発現と相関すればきわめて有用なバイオマーカーになると思われる。

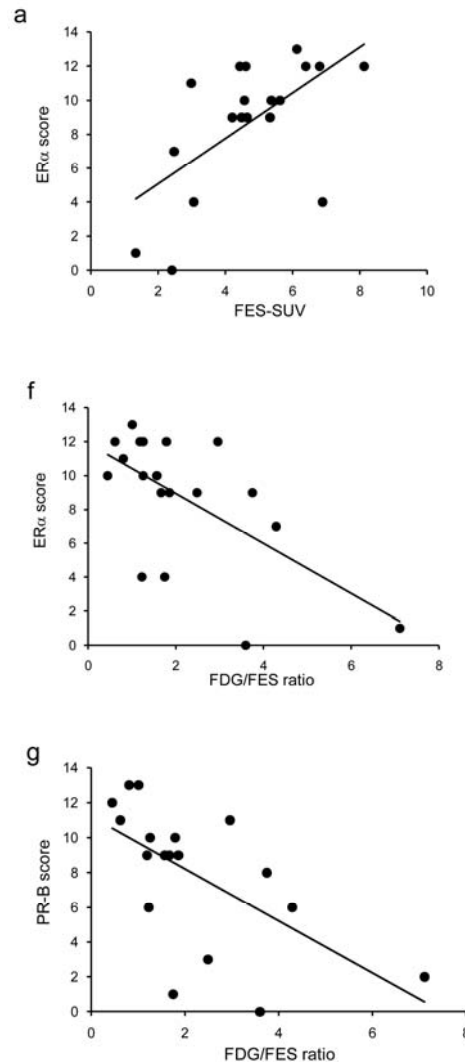
(2) そこで子宮体癌と内膜増殖症、筋腫と肉腫それぞれの術後症例において免疫染色を行い、FES の集積程度と ER α および ER β 、さらにプロゲステロン受容体 (PR) 発現との相関を調べる。同時に FDG 集積と GLUT-1 や Ki-67 (細胞増殖マーカー) との相関も併せて検討する。これにより FES-PET が婦人科腫瘍において ER α 発現の有用なバイオマーカーであることを証明できると思われる。

3. 研究の方法

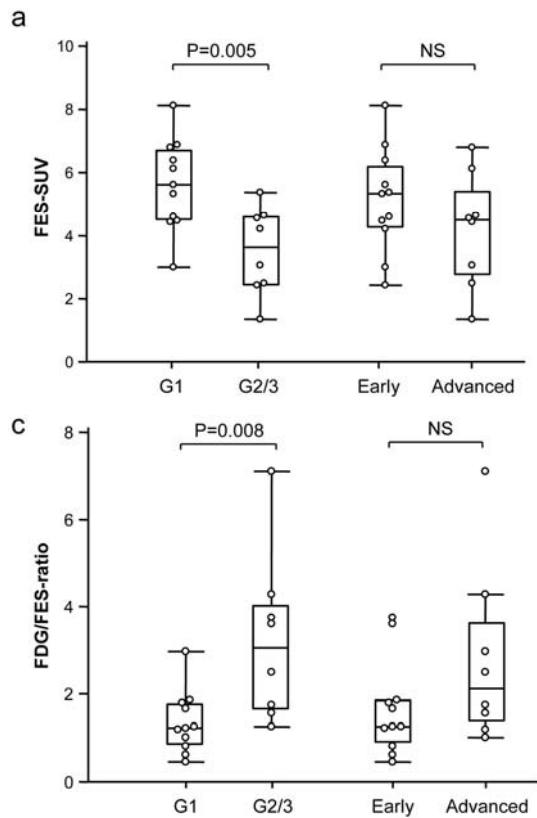
(1) 術前に FES および FDG-PET を施行した 19 例の類内膜腺癌症例に対し術後免疫組織染色 (ER α /ER β /PR-B/Ki67/GLUT-1; ただし PR はプロゲステロン受容体) を行い、免染スコアには染色濃度と広がり考慮した IRS-score = SI x PP (SI ; stain intensity, PP ; percentage of positive stain cell) を用いた。FES、FDG それぞれの集積 (FES-SUV, FDG-SUV) とその集積比 (FDG/FES SUV ratio) を各免染スコア、組織学的分化度 (G1vs.G2/3)、術後病期 (Revised FIGO 2009 IA vs. \geq IB) と比較検討した。

4. 研究成果

(1) FES-SUV は ER α score と有意な正相関、FDG/FES 比は ER α および PR-B と有意な負の相関を認めた。ER β 、Ki67、GLUT-1 とは有意な相関を認めなかった。FDG-SUV はいずれとも有意な相関を認めなかった。ER α と PR-B の発現は非常に強く相関していた。



(2) G1 癌の FES-SUV は G2/3 癌より有意に高く、FDG/FES 比は有意に低かった。多変量解析では分化度が FES-SUV と FDG/FES 比に最も影響する因子であった。



(3) 子宮内膜癌において FES-PET と FDG-PET の組み合わせは ERα の分布だけでなく機能も評価でき、さらに組織学的分化度を最も反映していると思われた。

PET による低侵襲的なエストロゲン受容体の画像化は女性の妊孕性温存に役立つ医療面からの少子化対策になりうるだけでなく、ホルモン療法などのオーダーメイド治療を行う指針となり治療率や生存率向上をもたらすことが期待される。

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 10 件)

① Tsujikawa T, Yoneda M, Shimizu Y, Uematsu H, Toyooka M, Ikawa M, Kudo T, Okazawa H, Kuriyama M, Kimura H. Pathophysiologic evaluation of MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. Brain Dev. 2010;32:143-9. 査読有

② Tsujikawa T, Yoshida Y, Kudo T, Kiyono Y, Kurokawa T, Kobayashi M, Tsuchida T, Fujibayashi Y, Kotsuji F, Okazawa H. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: Estrogen receptor expression combined with FDG-PET. J Nucl Med. 2009;50:1598-60. 査読有

③ Yoshida Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Tsuji T, Imamura Y, Fujibayashi Y, Okazawa H, Kotsuji F. Assessment of fluorodeoxyglucose uptake by leiomyomas in relation to histopathologic subtype and the menstrual state. J Comput Assist Tomogr. 2009;33:877-81. 査読有

④ Tsujikawa T, Yoshida Y, Mori T, Kurokawa T, Fujibayashi Y, Kotsuji F, Okazawa H. Pathophysiologic imaging of uterine tumors with 16α-[¹⁸F]fluoro-17β-estradiol and FDG-PET – Initial experience. Radiology. 2008;248:599-605. 査読有

⑤ Tsujikawa T, Okazawa H, Yoshida Y, Mori T, Kobayashi M, Tsuchida T, Fujibayashi Y. Distinctive FDG and FES accumulation pattern of two tamoxifen treated patients with endometrial hyperplasia. Ann Nucl Med. 2008;22:73-77. 査読有

⑥ Tsujikawa T, Otsuka H, Morita N, Saegusa H, Kobayashi M, Okazawa H, Nishitani H. Does partial volume corrected maximum SUV based on count recovery coefficient in 3D-PET/CT correlate with clinical aggressiveness of non-Hodgkin lymphoma? Ann Nucl Med. 2008;22:23-30. 査読有

⑦ Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Tsujikawa T, Okazawa H, Tsuchida T, Imamura Y, Suganuma N, Kotsuji F. Comparison of ¹⁸F-FDG PET and MRI in Assessment of Uterine Smooth Muscle Tumors. J Nucl Med. 2008;49:708-712. 査読有

- ⑧ Tsuchida T, Takeuchi H, Okazawa H, Tsujikawa T, Fujibayashi Y. Grading of brain glioma with ^{11}C -acetate PET: comparison with ^{18}F -FDG PET. Nucl Med Biol. 2008;35:171-176. 査読有
- ⑨ Kamibayashi T, Tsuchida T, Demura Y, Tsujikawa T, Okazawa H. Reproducibility of semi-quantitative parameters in FDG-PET using two different PET scanners: Influence of attenuation correction method and examination interval. Mol Imaging Biol. 2008;10:162-166. 査読有
- ⑩ Kobayashi M, Kudo T, Tsujikawa T, Isozaki M, Arai Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. Shorter Examination Method for the Diagnosis of Misyery Perfusion with Count-Based Oxygen Extraction Fraction Elecation in ^{15}O -Gas PET. J Nucl Med. 2008;49:242-246. 査読有

[学会発表] (計3件)

- ① Tsujikawa T, Yoneda M, Yoshida Y, Kudo T, Kurokawa T, Kiyono Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. Functional estrogen receptor α imaging PET with $^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluoro-17 β -estradiol in endometrial carcinoma. The Society of Nuclear Medicine, annual meeting 2009, Jun 15/ 2009, Tronto, Canada
- ② Tsujikawa T, Kudo T, Yoshida Y, Kiyono Y, Kobayashi M, Fujibayashi Y, Okazawa H. $^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluoro-17 β -estradiol PET is useful for non-invasive Estrogen Receptor α imaging in endometrial carcinoma. World Molecular Imaging Congress 2008, Sep 18/ 2008, Nice, France
- ③ Tsujikawa T, Kudo T, Yoshida Y, Kiyono Y, Kobayashi M, Tsuchida T, Fujibayashi Y, Okazawa H. FES and FDG-PET imaging reflects clinical and histopathological findings in patients with endometrial carcinoma. The Society of Nuclear Medicine, annual meeting 2008, Jun 16/ 2008, New Orleans, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻川 哲也 (TSUJIKAWA TETSUYA)
 福井大学・医学部附属病院・医員
 研究者番号：30380033