

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592398

研究課題名（和文） 新しい PET 用癌トレーサーである F-18 コリンの基礎的・臨床的評価

研究課題名（英文） Fundamental and clinical assessment of F-18 Choline as a new cancer tracer for PET

研究代表者

小豆島 正典（SHOZUSHIMA MASANORI）

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：00118259

研究成果の概要（和文）：

本研究は、PET用の新しいトレーサーである¹⁸F-コリンの有用性を評価するために行った。¹⁸F-コリンも¹⁸F-FDGも細胞周期に依存して取り込まれ、細胞分裂能力がPET画像として描出されていることが示された。歯肉癌に対する¹⁸F-FDGの平均SUVは、舌癌のそれより著明に大きな値を示した。それに対し、¹¹Cあるいは¹⁸Fで標識したコリンの集積は、舌癌と歯肉癌とで相違はなかった。しかも舌癌に対しては¹⁸F-FDGと同レベルのSUVを示した。すなわちコリンは¹¹Cで標識しようとも¹⁸Fで標識しようとも、癌細胞には集積するが顎骨浸潤には集積しないことが予測された。

研究成果の概要（英文）：

This study evaluated the potential usefulness of [¹⁸F] Choline as a new cancer tracer for PET. The uptake of [¹⁸F] Choline and [¹⁸F] FDG are cell cycle dependent, are associated with the proliferative activity of the tumor seen during PET imaging. The average SUVs of [¹⁸F] FDG for the gingival cancer infiltrated jawbone was markedly higher than that for the tongue. The average SUVs of [¹¹C] or [¹⁸F] Choline were showing no significant difference between the tongue and gingival cancer, and the same level as [¹⁸F] FDG uptake for the tongue cancer. It seems that [¹⁸F] Choline is not well incorporated to the osteogenetic cell and the osteoclast related to bone metabolism but accumulation for the cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科放射線診断学

キーワード：PET、¹⁸F-コリン、FDG-PET

1. 研究開始当初の背景

放射性グルコース類似薬の¹⁸F-FDGを用いたPETは、癌の画像診断法として飛躍的に発展し

てきた。一方、¹⁸F-FDGは口腔癌の原発巣や大きな転移性リンパ節に対しては良好に集積されるものの、糖尿病患者では取り込みが低下

することや、大唾液腺や大脳への生理的な集積、炎症巣への集積が正診率を下げるなど、その短所も明らかになってきた。

そこで筆者らは、 ^{18}F -FDGに替わる新しいPET用RIトレーサーの ^{11}C -コリンを合成し、その臨床応用の可能性について研究を行ってきた。その結果、 ^{11}C -コリンは、口腔癌に対し ^{18}F -FDGと同等に集積を示すほか、投与後、短時間でPETスキャンが可能になり患者の肉体的・時間的な負担の軽減が図られ、将来的に ^{18}F -FDGに替わるPET用トレーサーとなる可能性が示された。

しかしながら ^{11}C は半減期が20分と短く、 ^{18}F -FDGのようにデリバティブとしてPET施設に供給はできない。そこでコリンを ^{18}F で標識した ^{18}F -コリンの自動合成装置を開発し、本年、ボランティアを対象に ^{18}F -コリンを用いたPETを行うに至った。

2. 研究の目的

本研究では、これまで行ってきた初期的な研究をさらに進め、

- (1) ^{18}F -コリンの細胞レベルでの基礎的な集積特性、特に細胞周期と ^{18}F -コリン集積との関係を明らかにすること
- (2) 口腔癌に対する ^{18}F -コリン集積と ^{18}F -FDG集積との違いを明らかにすること
- (3) ^{18}F -FDGは糖尿病患者では集積が低下するという短所があるが、コリン製剤は ^{18}F -FDGと異なり血中グルコースや腫瘍細胞のグルコース代謝に関係しないことを臨床的に確認すること
- (4) 口腔癌の原発巣で、 ^{18}F -FDGと ^{18}F -コリンの集積量に違いがあるのか否かを明らかにすること

以上の研究項目を検討し、口腔癌に対する ^{18}F -コリンPETの有用性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ^{18}F で標識したコリン注射剤の製造

^{18}F 標識PET薬剤を合成するために、標識前駆体である ^{18}F -臭化フルオロメチルの自動合成装置を小型化し、すでに完成しているオンカラム法による ^{11}C -コリン合成装置と組合わせた全自動合成装置で ^{18}F -コリン注射剤を製造する。完成した注射剤は、発熱物質の検定を行ったのち患者投与と細胞取り込み実験に用いる。注射剤の製造は、薬品合成に熟知した寺崎が行う。

(2) 培養癌細胞とRI標識トレーサーの集積

培養癌細胞としてHeLa S3を用い、高濃度サイミジンのダブルブロッキング法による細胞

同調後、仁科記念サイクロトロンセンターに運ぶ。センター内では ^{18}F -コリンの取り込み実験を行い、各細胞周期に取り込まれるRIを、オートウェルγ線計測器にて測定する。同調の成否は現有のフローサイトメトリーにて確認する。さらに細胞に発現すると推測されるコリン輸送蛋白とコリンキナーゼを蛍光抗体で標識し、フローサイトメトリーで分析する。

(3) ^{18}F -コリンを用いた口腔癌のPET診断

岩手医科大学歯学部を受診した口腔癌の患者に対し、 ^{18}F -コリンPETを行う。PET検査は近郊の仁科記念サイクロトロンセンターで行い、移動にはタクシーを用いる。対象患者は、検査に同意の得られた患者とし、年間約30症例と予想される。PET検査は、 ^{18}F -コリン投与後直ちに行い、画像データを収集する。その後、同装置に付属するCTで腰部から頭部にかけて撮影し、CT撮影データを得る。

PET/CTのデジタルデータは現有の画像処理コンピュータ (Dr. View, 旭化成情報システム) に転送し、フュージョン画像を得る。PET/CTのフュージョン画像から ^{18}F -コリン集積量をSUVとして数値化する。その後、

- ① 初診時における原発巣の ^{18}F -コリン集積量
 - ② 治療前後の ^{18}F -コリン集積量の変化と病理学的治療効果との関係を分析する。
- ①と②から得られた成績と、これまで蓄積した ^{18}F -FDG -PETのデータとを比較し、 ^{18}F -コリンPETの有用性を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 培養癌細胞の細胞周期と ^{18}F -コリン集積

培養癌細胞HeLaを用い、Thymidineによるダブルブロッキング法にて細胞周期同調を行った。 ^{18}F -コリンはG2/M期で集積増大が認められた。細胞分裂頻度が高い癌ではPET検査ではコリン集積が増大することが推測された。同様の実験を ^{18}F -FDGで行ったが ^{18}F -FDGはS期 (DNA合成期) 前半に最大の集積を示し、 ^{18}F -コリンと ^{18}F -FDGの集積は異なる細胞周期依存性があることが判明した。

(2) ^{18}F -コリンを用いた口腔癌のPET診断

歯肉癌の6例に対し、 ^{18}F -コリン -PETを行えた。 ^{18}F -コリンの平均SUVは5.7、FDGでは7.1 (16症例) であった。症例数が少なく同一症例の比較ではないが、口腔癌では ^{18}F -コリンはFDGより集積がやや低いことが予測された。

(3) ^{18}F -コリンを用い、コリン集積に対する患者の血中グルコース濃度の影響について ^{18}F -FDGと比較した。2011年3月の東日本大震災のためサイクロトロンが故障し、研究開始が9月と遅れたため対象症例は少なかった

が、口腔癌患者（T2 症例）に対し¹⁸F-コリン PET検査 15 名と¹⁸F-FDG PET検査 9 名の腫瘍組織のSUVと空腹時血糖値を測定し、以下の成績が得られた。

① ¹⁸F-コリン PETでは、SUVと血糖値との間に相関がなかった（ $r=0.231$ ）。

② 一方¹⁸F-FDG PETでも、SUVと血糖値との間に相関が認められなかった（ $r=0.115$ ）。

血糖値が高い状態で¹⁸F-FDGを投与した場合、血中から組織への取り込みは血中グルコースと競合が起こり、腫瘍組織のSUVの低下を引き起こして診断に影響が生じる。今回我々は¹⁸F-コリン PET検査による腫瘍のSUVと空腹時血糖値の関係を検討したが、空腹時血糖値に関わらず¹⁸F-コリンは腫瘍組織へ良好に集積し、基礎疾患として糖尿病を有する口腔癌患者に対しても有用であることが示唆された。しかしながら、今回行った PET検査においてSUVと血糖値の間には相関を認めなかった。これは対象症例の中に検査に影響を与えるような血糖値を持つ症例がなかったことが大きな要因の1つと考えられる。

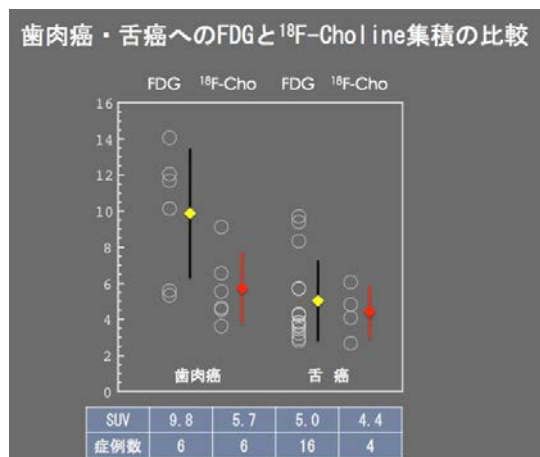
(4) 原発巣の違いによる¹⁸F-FDGとコリン製剤との比較

¹¹Cあるいは¹⁸Fで標識したコリンを用い、舌癌と歯肉癌に対する集積について¹⁸F-FDGとの比較を行った。

① 舌癌 23 例、顎骨浸潤を伴う歯肉癌 16 例の¹⁸F-FDG -PETを分析したところ、トレーサー集積量を示すSUVは、舌癌より顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対し高値を示した。

② ¹¹C-コリンあるいは¹⁸F-コリンによるPETでは、舌癌と顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対して有意なSUVの違いは認められなかった。

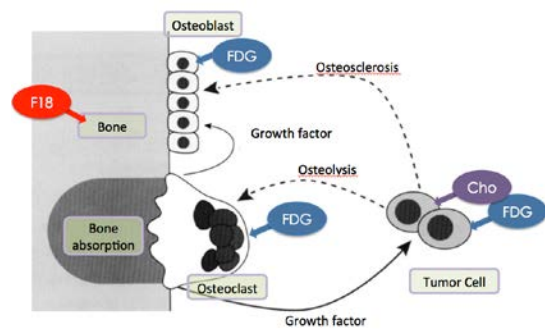
③ ¹¹C-コリンあるいは¹⁸F-コリンの舌癌に対する集積は、¹⁸F-FDGと同程度であった。すなわちコリンの場合、¹⁸Fで標識しようが¹¹Cで標



識しようが、顎骨浸潤の有無による集積に違いはない。

④ 以上の所見から、¹⁸F-FDGが骨浸潤のある症例に高集積を示すのは、¹⁸Fがハイドロオキシアパタイトに結合するのではなく、それ以外の間質細胞に集積するためと推測された。

¹⁸F-FDGを用いたPETでは、顎骨浸潤を伴う歯肉癌は舌癌より大きなSUVを示した。この理由には2つの可能性がある。1つは、¹⁸F自身が骨の破壊によって露出されたハイドロオキシアパタイトへ吸着すること、他方は破壊された骨や腫瘍細胞に集まっている間質細胞への集積である。しかしながら、¹⁸Fで標識したコリンは、舌癌に対し¹⁸F-FDGと同等の集積を示すにもかかわらず、歯肉癌に対しては大きな違いを示さない。すなわち¹⁸F自身のハイドロオキシアパタイトへの吸着の関与は少ないと思われる。これらの成績から、¹⁸F-FDGは腫瘍細胞のみならず、骨代謝に関連するosteoblastやosteoclastなどの間質細胞へ集積することが予想される。一方、コリンは癌細胞のみに集積し、骨に関連する細胞にはほとんど集積しないと思われ、コリン PETは¹⁸F-FDG PETよりも正確な腫瘍領域を画像化していると推測された。



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7件)

- (1) Sato Y., Ogasawara K., Kuroda H., Suzuki T., Chida K., Fujiwara S., Aso K., Kobayashi M., Yoshida K., Terasaki K., Ogawa A., Preoperative central benzodiazepine receptor binding potential and cerebral blood flow images on SPECT predict development of new cerebral ischemic events and cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy, *Journal of Nuclear Medicine* (査読有り), 52:1400-1407, 2011
- (2) Chida K., Ogasawara K., Kuroda H., Aso

- K., Kobayashi M., Fujiwara S., Yoshida K., Terasaki K., Ogawa A., Central benzodiazepine receptor binding potential and CBF images on SPECT correlate with oxygen extraction fraction images on PET in the cerebral cortex with unilateral major cerebral artery occlusive disease, Journal of Nuclear Medicine (査読有り), 52:511-518, 2011
- (3) Shozushima M., Hara Y., Terasaki K., Goto S., Iwata R., A characteristic of FDG-PET for the gingival cancer, NMCC Annual Report16 (査読無し), 24-28, 2010
- (4) Chida K., Ogasawara K., Aso K., Suga Y., Kobayashi M., Yoshida K., Terasaki K., Tsushina E., Ogawa A., Postcarotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion and increase in ¹²³I-iodozepam uptake in the cerebral cortex: a SPECT study, Cerebrovascular Diseases (査読有り), 29:343-351, 2010
- (5) 東海林 理、熊谷章子、杉山芳樹、武田泰典、小豆島正典、舌下腺に原発し超音波パワードプラ法が診断に有効であった悪性リンパ腫の一例、岩手医科大学歯学雑誌 (査読有り)、34、22-28、2009
- (6) Shozushima M., Yamamoto J., Hara Y., Terasaki K., Goto S., Iwata R., Cell cycle dependency of ¹⁸F-Choline and ¹⁸FDG uptake during proliferation of cultured human cancer cells, NMCC Annual Report15 (査読無し), 231-234, 2009
- (7) Ishigaki D., Ogasawara K., Yoshioka Y., Chida K., Sasaki M., Fujiwara S., Aso K., Kobayashi M., Yoshida K., Terasaki K., Inoue T., Ogawa A., Brain temperature measured using proton MR spectroscopy detects cerebral hemodynamic impairment in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: comparison with positron emission tomography, Stroke (査読有り), 40:3012-3016, 2009
- [学会発表] (計 11 件)
- 1) Saitoh K, Shoji S, Izumisawa M, Takahashi N, Saitoh K, Shozushima M., Consistency of imaging and pathological diagnosis using CBCT in head and neck disease, 18th International Congress of Dento Maxillo Facial Radiology, 2011.5.29, Hiroshima
- 2) 小豆島正典, 特別講演: 口腔癌に対するFDG集積の特徴, 18th International Congress of Dento Maxillo Facial Radiology, 2011.5.29, Hiroshima
- 3) Shozushima M., Hara Y., Terasaki K., Sugiyama Y., A characteristic of FDG-PET for the gingival cancer infiltrated to bone, The 8th Asian Congress of Oral and Maxillo Facial Radiolog, 2010.11, Soul
- 4) 原 康文, 寺崎一典, 岩田 錬, 小豆島正典, 杉山芳樹, ¹⁸F-Cholineによる口腔癌の診断, 第50回日本核医学会学術総会, 2010.11.11, さいたま市
- 5) 齋藤圭輔, 泉澤 充, 東海林 理, 高橋徳明, 佐藤 仁, 星野正行, 古城慎太郎, 水城春美, 小豆島正典, 下顎骨に発生した良性骨芽細胞腫の一例, 日本歯科放射線学会、臨床画像大会, 2010.9.5, 鹿児島市
- 6) 小豆島正典, 口腔癌に対するFDGと¹⁸F-choline集積の比較, 第16回NMCC共同利用研究成果発表会, 2010.5.14, 盛岡市
- 7) Shozushima M., Terasaki K., Hara Y., Yamamoto J., Cell cycle dependency of ¹⁸F-Choline uptake during proliferation of cultured human cancer cells, 17th International Congress of Dento maxilla facial Radiology, 2009.6.28, Amsterdam, The Netherlands
- 8) 寺崎一典, 石川洋一, 小豆島正典, 世良耕一郎, 岩田 錬: ループ標識法を用いた [¹¹C]PK11195 の迅速・効率的な合成法の検討 第49回日本核医学会学術総会 2009.10.1, 旭川市
- 9) 寺崎一典, 石川洋一, 岩田 錬, 後藤祥子, 小豆島正典, [¹¹C]PK11195 の迅速・効率的な合成法の開発, 第15回NMCC共同利用研究成果発表会, 2009.5.16, 盛岡市
- 10) 小豆島正典, 山本純子, 寺崎一典, 後藤祥子, FDGと¹⁸F-Choline集積の細胞周期依存性の比較, 第15回NMCC共同利用研究成果発表会, 2009.5.16, 盛岡市
- 11) 原康文, 古屋出, 宮形養, 西平宗功, 星秀樹, 杉山芳樹, 寺崎一典, 小豆島正典, 頭頸部癌に対する¹⁸F-choline PETの使

用経験、第15回NMCC共同利用研究成果発表会、2009.5.16、盛岡市

[図書] (計1件)

- 1) 「Q&A」で学ぶ歯科放射線学：SB0s (核医学の章を執筆)、金田 隆・小豆島正典ほか10名編、学建書院、2011

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小豆島 正典 (SHOZUSHIMA MASANORI)
岩手医科大学・歯学部・教授
研究者番号：00118259

(2) 研究分担者

寺崎 一典 (TERASAKI KAZUNORI)
岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号：60285632

(3) 連携研究者

なし