

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24501348

研究課題名(和文)PETによる固形がんの代謝特性解明：効果的診断法確立に向けての基礎研究

研究課題名(英文)Characterization of energy metabolism in solid tumors by PET

研究代表者

古川 高子(Furukawa, Takako)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

研究者番号：00221557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がんの代謝を標的とした放射性薬剤の集積について相互の関係を知る目的で、FDG, FLT, グルタミン, 酢酸について、2つの薬剤の組み合わせで、同一個体での腫瘍取り込み、同一腫瘍内での分布を比較した。2つの間で腫瘍への取り込み量に有意な正の相関が見られたのは、FDGとグルタミン, FLTと酢酸であり、これらの組み合わせでは腫瘍内の分布にも類似が見られたが、他の組み合わせでは差異が目立った。FDG, FLT, グルタミン, 酢酸はいずれもがんの増殖を反映すると考えられてはいるが、腫瘍への取り込みや腫瘍内分布は必ずしも同じ傾向を示すものではなく、その解釈には十分な注意が必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, to examine the relation between the two different radiopharmaceuticals targeting cancer metabolism, we compared tumor accumulation and intratumoral distribution of FDG, FLT, acetate and glutamine, administering two radiotracers with different half-lives in combination, [¹⁸F]FLT and [¹⁴C]FDG for example, into tumor bearing mice. In the double tracer biodistribution study, positive correlation was only observed between FDG and glutamine, and FLT and acetate. The intratumoral distributions of the two tracers in the above two combinations showed similarity, but in the other combinations the two tracers often showed different pattern. From our observation, accumulation and intratumoral distribution of the four PET pharmaceuticals or tracers, FDG, FLT, acetate and glutamine, could be different, although they are all supposed to reflect tumor cell proliferation. Some caution may be necessary when we are interpreting their tumor accumulation.

研究分野：放射線医学

キーワード：腫瘍 代謝 FDG FLT 酢酸 グルタミン

1. 研究開始当初の背景

1920 年代に Weinburg によって報告された解糖系に依存したがん細胞の特異なエネルギー代謝は、分子生物学が進歩するに伴ってこのような代謝の変化にがん遺伝子の変異やシグナル伝達系の亢進が関与していることが明らかになるとともに新たな脚光を浴びている。なぜがん細胞がエネルギー産生に不利な解糖系に依存するのかに対する明確な答えは得られていないが、解糖系の代謝生成物が急速な増殖に伴う膜脂質やタンパク質、核酸などの生合成を支えるために必要とされることが理由の一つとして提唱されている(1)。最近ではグルコースとともに生合成の材料の供給に重要なグルタミン代謝の亢進もがんの特徴として注目を集めており、このような代謝の変化が様々ながんに共通する特徴 "Hallmark" として広く認識されるに至っている(2)。このような状況を受け、がんに特徴的な代謝をターゲットとした治療薬や診断薬の開発も進んでいる。治療薬では、最近、脂肪酸代謝やグルタミン代謝の阻害剤のがん治療薬としての効果が注目され研究が進められている。また、診断薬では positron emission tomography (PET) 薬剤としてグルコース代謝をターゲットとする 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose ([18F]FDG) が広範囲のがんの診断薬として保険適用を受けているほか、核酸代謝を反映する 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine ([18F]FLT)、脂肪酸代謝を反映する酢酸やコリンの標識体なども臨床で用いられている。また、最近ではグルタミン代謝をターゲットとする PET 薬剤の開発も盛んに進められている。これらの PET 薬剤はそれぞれに予後予測や治療効果予測・判定に有用であると報告あるいは提唱されているが、いまだ議論の残るところもあり、また、薬剤の集積について相互の関係も十分明らかにされていない。

がん細胞は生体内で癌の進行状態や発生部位、全身状態、加療などによって酸素や栄養の供給状態などの環境の変化にさらされ、それに応じた増殖・生存戦略をとるなかでエネルギー代謝や生合成も変化していくと考えられる。このような変化を単独の PET 薬剤で捉えることは難しいが、いくつかを組み合わせることにより、がん細胞の代謝の状態や性質についてより詳細な情報を取り出すことができ、生体内における固形がんの特性、がん細胞の振る舞いについて生物学的、本質的理解を深めることができると期待できる。また、このような理解が、より有効な予後予測や治療効果予測を可能とする PET 診断法の実現には必要と考えられた。

参考文献

- (1) Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Science. 2009; 324:593-601.
- (2) Hanahan D, Weinberg RA. Cell. 2011; 144:646-74.

2. 研究の目的

本課題では、担がんマウスモデルを用い、複数の代謝をターゲットとする PET 薬剤の腫瘍への集積や腫瘍内分布を同一個体/腫瘍のなかで比較することで、これらの組み合わせによって固形がんの代謝の状態や性質についてどこまで詳細な情報を取り出すことができるかを検討し、in vivo における固形がんについての生物学的理解を深めるとともに、予後予測や治療効果予測においてより有効な PET 診断の実現を目指した。

より具体的には、代謝をターゲットとする PET 薬剤間の腫瘍集積/腫瘍内分布の差異を明らかにするため、F-18 標識 FDG と C-14 標識グルタミン、F-18 標識 FLT と C-14 標識酢酸など半減期の異なる放射性同位元素による標識体の組み合わせることで、同一個体/同一腫瘍内での分布を比較し、標識体の間で分布にどのような差が生じるか、また、腫瘍の種類や大きさ、腫瘍内の部位などの条件や環境によって差に変化が生じるかの解明を試みた。

3. 研究の方法

数種類のヒトがん細胞株をマウスに移植して腫瘍モデルを作製し、代謝をターゲットとする PET 薬剤(または PET 薬剤の代替となる代謝基質の RI 標識体)について、F-18 標識 FDG と C-14 標識グルタミン、F-18 標識 FLT と C-14 標識酢酸など半減期の異なる放射性同位元素による標識体を組み合わせて投与、同一個体/同一腫瘍内での分布を体内分布実験および腫瘍切片のオートラジオグラフィによって比較した。

a. 体内分布の検討

これまでにヌードマウスでの腫瘍形成を確認している、ヒトの大腸がん細胞 HT29, papillary carcinoma 細胞 H441, 肺がん細胞 H520 および glioblastoma 細胞 U87MG をヌードマウスに移植して腫瘍モデルを作製し、代謝をターゲットとする PET 薬剤(または PET 薬剤の代替となる代謝基質の放射性同位元素標識体)について、半減期の異なる放射性同位元素による標識体を 2 種類組み合わせで投与した。腫瘍と血液、筋肉などの臓器をとりだし、放出される放射線の物理的性質(半減期および線種)の差を利用して 2 つの標識体を区別して放射エネルギーを測定し、同一個体においてそれぞれの標識体の腫瘍への分布を腫瘍/血液比、および腫瘍/筋肉比等を用いて比較した。移植したがん細胞株間で集積のパターンに差があるか、また、細胞移植後の期間を変えて腫瘍の成長の程度の異なる時期に分布実験を行い、腫瘍径の増大に伴っておこると予想される腫瘍内環境の変化により、集積パターンに変化が現れるか、を検討した。

b. 腫瘍内分布の検討

a の実験に用いたと同じ動物モデル、標識体の組み合わせを用い、腫瘍への分布量を考

慮のうえ、半減期の短い標識体の投与量を増やし、半減期の長い標識体の分布量に対して100 倍程度過剰になるよう調整して投与した。標識体の分布を待って（通常 1 時間）腫瘍を摘出、凍結してブロックを作製し、オートラジオグラフィを行って過剰に投与した半減期の短い標識体の腫瘍内分布を調べた。その後凍結したまま時間を置いて半減期の短い同位元素の減衰を待ち、再度オートラジオグラフィを行って半減期の長い標識体の腫瘍内分布を調べて 2 つの標識体の腫瘍内分布を比較した。

4．研究成果

解糖系に依存したがん細胞の特異なエネルギー代謝は、がん遺伝子の変異やシグナル伝達系の関与が明らかになるとともに新たな脚光を浴びている。なぜがん細胞がエネルギー産生に不利な解糖系に依存するのかは明かでないが、理由の一つとして、解糖系の代謝生成物が急速な増殖に伴う膜脂質やタンパク質、核酸などの生合成に必要とされることが挙げられている(1)。近年グルコースとともにグルタミン代謝の亢進もがんの特徴として注目を集めており、このような代謝の変化が様々ながんに共通する“Hallmark”として広く認識されるに至っている(2)。このような状況のなか、がんに特徴的な代謝を標的とした治療薬や診断薬の開発も進んでいる。Positron emission tomography (PET) 薬剤では、糖代謝を標的とする 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose ([18F]FDG)が広範囲に使われているほか、核酸代謝を反映する 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine ([18F]FLT)や脂肪酸代謝を反映する酢酸の[11C]標識体なども用いられている。また、最近ではグルタミン代謝を標的とする PET 薬剤の開発も盛んである。これらの PET 薬剤はそれぞれに予後予測や治療効果予測・判定に有用とされるが、議論の残るところもあり、また、薬剤の集積について相互の関係も十分明らかにされていない。

本研究では、これらの薬剤の集積について相互の関係を知る目的で、FDG, FLT, グルタミン、酢酸について、[18F]FLT と[14C]FDG のように、PET 薬剤とそれに相当する半減期の異なる放射性同位元素標識体を組み合わせて担がんマウスに投与し、両者の同一個体での腫瘍への取り込み、および両者の同一腫瘍内での分布を比較し、どのような関係が認められるかを検討した。

$r^2=0.207$) 他の組み合わせでは有意な相関は認められなかった。また、腫瘍内の分布についても、腫瘍取り込みに相関の認められた 2 つの組み合わせについては、ある程度類似したパターンを示していたが、それ以外の組み合わせでは、腫瘍内の分布の重なりはわずかであった。

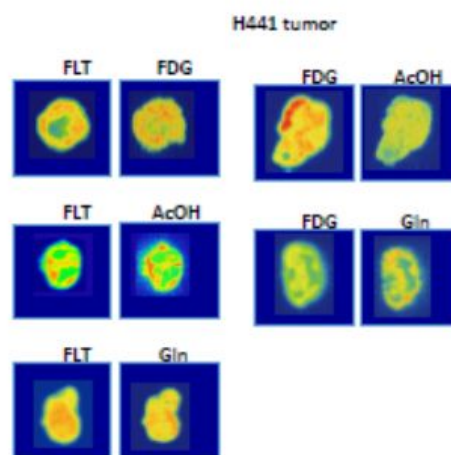


図 1. ヒト papillary carcinoma の移植腫瘍内における標識体の分布比較

FDG, FLT, グルタミン, 酢酸はいずれもがんの増殖を反映すると考えられてはいるが、腫瘍への取り込みや腫瘍内分布は必ずしも同じ傾向を示すものではなく、その解釈には十分な注意が必要と考えられた。

参考文献

- (1) Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Science. 2009, 3245930:1029-33.
- (2) Hanahan D, Weinberg RA. Cell. 2011, 1445:646-74

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)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Takako Furukawa, Qinghua Yuan, Zhao-Hui Jin, Winn Aung, Tsuneo Sag. Comparison of tumor uptake of the radiotracers targeting cancer metabolism. WorldMolecular Imaging Congress 2015, Honolulu, Hawaii, USA. Sept, 2015
2. 古川高子、元清華、金朝暉、Winn Aung、佐賀恒夫. がんの代謝を標的とする放射性トレーサーの腫瘍取り込み比較. 日本分子イメージング学会. 東京都江戸川区. 2015 年 11 月

〔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

古川 高子 (FURUKAWA, Takako)
(国立研究開発法人)放射線医学総合研
究所・分子イメージング研究センタ
ー・チームリーダー
研究者番号：00221557

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

金 朝暉 (JIN, Zhao-hui)
(国立研究開発法人)放射線医学総合研
究所・分子イメージング研究センタ
ー・主任研究員
研究者番号：70324150