

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592509

研究課題名(和文) 生体機能検査を用いた子宮肉腫の病態解明の試みと治療法の模索

研究課題名(英文) 18F-FES and 18F-FDG PET for differential diagnosis and quantitative evaluation of mesenchymal uterine tumors: correlation with immunohistochemical analysis

研究代表者

吉田 好雄 (Yoshida, Yoshio)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：60220688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：子宮肉腫病態解明のため、[F-18]fluoroestradiol (FES)と[F-18]fluorodeoxyglucose (FDG)を用いた検討を実施してきた。摘出標本を用いてER、プロゲステロン受容体(PR)、グルコーストランスポーター(GLUT1)、Ki67等の免疫組織学的解析も加え、PET薬剤集積と免疫組織染色スコアの相関を検討した。免疫組織染色スコアと各種核種の集積の相関では、FES集積はER、PRと有意な相関を示し、ERは相関しなかった。FDG集積はGLUT1、Ki67との相関を示し、FDG/FES比はER、PRと逆相関を示し、GLUT1、Ki67とは正相関であった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the relationship between the tumor uptake of $^{16}\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro- $^{17}\text{-}$ estradiol (^{18}F -FES) and ^{18}F -FDG using PET and expressions of sex hormone receptors, such as estrogen receptor (ER), as well as glucose transporter 1 (GLUT-1) and Ki-67 analyzed by the immunohistochemistry method in mesenchymal uterine tumors. Correlation analysis showed accumulation of ^{18}F -FES and ^{18}F -FDG PET showed correlations between tracer uptake and expressions of sex hormone receptors, GLUT-1, and Ki-67 in mesenchymal uterine tumors. The ^{18}F -FDG/ ^{18}F -FES ratio was correlated with Ki-67, GLUT-1, and ER in uterine sarcoma. Functional PET imaging and PET parameters would be useful noninvasive biomarkers for the assessment of tumor hormone receptor expression, glucose metabolism, and proliferation and for differential diagnosis of uterine leiomyoma and sarcoma.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮肉腫 エストロゲン受容体イメージング

1. 研究開始当初の背景

子宮肉腫は、発生頻度は低い、極めて予後不良な悪性度の高い腫瘍である。子宮肉腫の、臨床上最大の問題点は、有効な治療法がないというである。有効な治療法の開発が遅れた最大の理由は、子宮肉腫は子宮筋層内に病変が生じるため、術前に組織学的検査が困難で、術後摘出した病理組織を用いて初めて検討がなされていたことである。このような方法では、生体内での腫瘍の機能(代謝能や増殖能・自然史など)が全く不明で、さらに 巨大な腫瘍の一部分での評価でしかないという欠点がある。従って、生体内で、腫瘍全体が、どのように機能しているかを、客観的な方法で検討することは、診断法・治療法確立に非常に重要であると思われる。

2. 研究の目的

子宮筋腫・肉腫における、FDG 集積率/FES 集積率は、子宮筋腫・肉腫の何の生物学的特性を反映するかを明かにする。

(1)子宮筋腫・肉腫における FES-PET での FES の取り込みが、子宮筋腫・肉腫の ER α β PR-A B の発現と相関関係があるかどうかを、免疫組織学的手法を用いて検討する、さらに細胞周期蛋白の発現、細胞増殖蛋白の発現からも検討する。同時にホルモン値の結果からも検討する。

(2)子宮筋腫・肉腫の FDG 集積が、低酸素化発現因子蛋白発現と相関関係があるかどうかを、免疫組織学的手法を用いて検討する。同時にホルモン値の結果からも検討する。

3. 研究の方法

婦人科内診、US、MRI 等の一般検査により、子宮肉腫の疑いと診断された 47 人の患者を対象に、
[F-18]fluorodeoxyglucose (FDG)および

FES による PET 検査を行った。2 種類の PET 検査は 1 週間以内の間隔で施行され、事前に MRI 検査も施行された。PET 検査終了後、子宮摘出術が施行され、病理組織学的診断により最終診断とした。組織標本ではさらに、ER α , ER β , プログステロン受容体(PR), グルコーストランスポーター(GLUT1), Ki67 等の免疫組織学的解析も加え、PET 薬剤集積と免疫組織染色スコアの相関を検討した。症例数は 25 例新たに検討した。

4. 研究成果

対象とした 47 人の患者のうち、33 人は子宮筋腫、14 人が子宮肉腫であった。FES 集積は筋腫群で有意に高く、FDG 集積は肉腫群で有意に高値であった。各腫瘍で FDG/FES 比を算出すると、肉腫群で有意な高値を認めた。免疫組織染色スコアとの相関では、FES 集積は ER α 、PR と有意な相関を示したが、ER β とは相関しなかった。FDG 集積は GLUT1, Ki67 との相関を示した。FDG/FES 比は ER α 、PR と逆相関を示し、GLUT1, Ki67 とは正の相関であった。症例数は 25 例新たに検討し 肉腫症例は 5 例増加した。いずれも術前に肉腫を強く疑い手術することが可能であった

FES 集積は ER α 発現を反映し、肉腫の特徴である ER α 発現の低下を描出することで、良悪性の鑑別に有用であることが示された。追加症例でも生診率は同程度であった。

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 8 件)

吉田 好雄、ゲノム時代の婦人科がん診

療を展望する-がんの個性に応じた personalization への道【各論2】子宮体がん 子宮肉腫(平滑筋肉腫)の病態と分子標的治療-ゲノム解析に基づく新たな展開-、臨床婦人科産科、69(1)、2015、96-105

E.Kato, M.Orisaka, T.Kurokawa, Y.Chino, Y.Fujita, A.Shinagawa, Y.Yoshida、Relation between outcomes and expression of estrogen receptor- α phosphorylated at Ser167 in endometrioid endometrial cancer、Cancer Sci、105(10)、2014、1307-12
DOI : 10.1111/cas.12491

吉田 好雄、子宮肉腫と女性ホルモン、産婦人科の実際、62(9)、2013、1215-122
H.Tsuyoshi, F.Morishita, M.Orisaka, H.Okazawa, Y.Yoshida、

^{18}F -fluorothymidine PET is a potential predictive imaging biomarker of the response to gemcitabine-based chemotherapeutic treatment for recurrent ovarian cancer: preliminary results in three patients、Clin Nucl Med、38(7)、2013、560-3

DOI : 10.1097/RLU.0b013e318292ee9c
Z.Zhao, Y.Yoshida, T.Kurokawa,

Y.Kiyono, T.Mori, H.Okazawa、 ^{18}F -FES and ^{18}F -FDG PET for

Differential Diagnosis and Quantitative Evaluation of Mesenchymal Uterine Tumors:

Correlation with Immunohistochemical Analysis、J Nucl Med、査読有、54(4)、2013、499-506

DOI : 10.2967/jnumed.112.113472

H.Tsuyoshi, G.Sugita, T.Kurokawa, Y.Yoshida、Color Doppler sonography as an adjunct to repeat uterine

evacuation for gestational trophoblastic disease: Case report、J Clin Ultrasound、査読有、41(Suppl1)、2013、54-8

DOI : 10.1002/jcu.22043

吉田 好雄、岡沢 秀彦、PET 画像診断による子宮筋腫・肉腫の鑑別診断法、日本医事新報、査読有、4590、2012 年、65-70

T.Tsujikawa, Y.Yoshida, H.Maeda, T.Tsuchida, T.Mori, Y.Kiyono, H.Kimura, H.Okazawa、

Oestrogen-related tumour phenotype: PET characterisation with ^{18}F -FDG and ^{18}F -FES、

Br J Radiol、査読有、85(1015)、2012、1020-1024

DOI : 10.1259/bjr/26645378

[学会発表](計 20 件)

吉田 好雄、婦人科がんの診断と治療～PET を中心に～、第 312 回筑後ブロック産婦人科医学会学術講演会、2015.3.25、ホテルニュープラザ久留米(久留米市)

吉田 好雄、子宮肉腫に関する最新知見、第 306 回奇松会学術講演会および奇松会例会、2015.3.20、浜松医師会館(浜松市)

吉田 好雄、子宮肉腫の診断と治療 update、平成 26 年度第 40 回沖縄産科婦人科学会学術集会、2015.3.14、沖縄県医師会館(沖縄県南風町)

吉田 好雄、子宮肉腫の診断と治療の UPDATE～ホルモン療法の可能性を含めて～、平成 26 年度第 3 回群馬産科婦人科学会 群馬県産婦人科医会 集談会(第 156 回)、2015.3.7、マーキュリーホテル(前橋市)

吉田 好雄、子宮肉腫の診断と治療 update、平成 26 年度岐阜産科婦人科研究会～腫瘍～、2015.1.31、岐阜都ホテル

(岐阜市)

Y.Yoshida、PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for uterine sarcoma patients、2014 SNUCRI Cancer Symposium、2014.4.16-17、ソウル(韓国)

吉田 好雄、PETによる婦人科がん診断～現状と将来～、第3回 EGOG (Echigo Gynecologic Oncology Group) meeting、2014.4.5、ホテル日航新潟 (新潟市)

吉田 好雄、婦人科癌診療に於ける FDG-PET の役割、第 297 回青森県臨床産婦人科医会、2014.3.15、ホテルニューキャッスル弘前 (弘前市)

T.Kurokawa、Y.Yoshida、Clinical imaging for uterine sarcoma: which is most useful modality?、International Workshop on Molecular Functional Imaging、2014.3.3-4、ユアーズホテルフクイ (福井市)

M.Yamamoto、T.Kurokawa、T.Tsujikawa、Y.Kiyono、H.Okazawa、Y.Yoshida、Usefulness of total lesion glycolysis in FDG-PET studies for predicting the prognosis of ovarian cancer patients、International Workshop on Molecular Functional Imaging、2014.3.3-4、ユアーズホテルフクイ (福井市)

吉田 好雄、エストロゲン受容体イメージング法でみえてきた婦人科疾患、第 31 回信州内分泌談話会、2014.3.1、信州大学医学部附属病院 (松本市)

Y.Yoshida、Clinical diagnosis and treatment for uterine sarcomas、The 3rd ASGO/55th JSGO、2013.12.13-15、ウェスティン都ホテル京都 (京都市)

吉田 好雄、エストロゲン受容体イメージング法から見えてきた子宮肉腫の診断法と治療法について、石川産科婦人科学

会第 84 回臨床懇話会、2013.8.3、金沢市駅西保健所 (金沢市)

吉田 好雄、エストロゲン受容体イメージング法から見えてきた婦人科腫瘍の診断法と治療法について、平成 25 年度富山県産科婦人科学会第一回例会・特別講演会、2013.6.21、ANA クラウンプラザホテル富山 (富山市)

吉田 好雄、分子イメージング法を用いた子宮肉腫診断の試み - エストロゲン受容体イメージング -、第 128 回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会、2013.6.15、ピアザ淡海 (大津市)

Y.Yoshida、T.Kurokawa、H.Tsuyoshi、A.Shinagawa、Y.Kiyono、T.Mori、H.Okazawa、Predictability of later developed relapse in endometrial carcinoma in young women with functional imaging parameters of FES/FDG SUV ratio after hormone treatment、The 60th Annual Meeting of The Society of Nuclear Medicine、2013.6.8-12、Vancouver(Canada)

Y.Yoshida、H.Okazawa、A.Shinagawa、Y.Kiyono、T.Mori、T.Kurokawa、Predictability of later developed relapse in endometrial carcinoma in young women with functional imaging parameters of FES/FDG SUV ratio after hormone treatment、2013 ASCO Annual Meeting、2013.5.31-6.4、Chicago (USA)

吉田 好雄、子宮肉腫と子宮筋腫～分子イメージング法を用いた鑑別診断～、第 13 回長崎産科婦人科臨床懇話会、2013.4.20、長崎ワシントンホテル (長崎市)

岡沢 秀彦、吉田 好雄、子宮筋腫・肉腫鑑別のための FES-PET の有用性、第 72 回日本医学放射線学会総会、

2013.4.11-14、パシフィコ横浜（横浜市）

吉田 好雄、子宮筋腫と肉腫の鑑別法、
福井市産婦人科医会学術講演会、

2013.4.6、福井パレスホテル（福井市）

〔図書〕（計 4 件）

吉田 好雄、公益社団法人 日本産婦
人科医会、産婦人科における画像診断
の進歩、2015、132(49-54)

吉田 好雄、医学書院、今日の治療指
針 2015 年版、2015、2096(1203-5)

吉田 好雄、中外医学社、婦人科癌診
療 Q&A 一つ上を行く診療の実践、
2014、339(174-7)

吉田 好雄、医学書院、今日の治療指
針 2013 年版、2013、1955(1110)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉田 好雄 （YOSHIDA,Yoshio）

福井大学・医学部・教授

研究者番号：60220688

(2)研究分担者

岡沢 秀彦 （OKAZAWA,Hidehiko）

福井大学・

高エネルギー医学研究センター・教授

研究者番号：50360813

黒川 哲司 （KUROKAWA,Tetsuji）

福井大学・医学部・准教授

研究者番号：60334835