

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592840

研究課題名(和文) PET用薬剤としてのF18標識コリンの集積機構と臨床への展開

研究課題名(英文) The accumulation mechanisms of F18 - choline as a PET tracer and clinical development

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

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)：18F-FDGが舌癌より顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対し高集積を示すことを統計学的に証明すると共に、18Fや11Cで標識したCholineと比較した。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。18Fで標識したCholineは、舌癌に対し18F-FDGと同等の集積を示すにもかかわらず、顎骨浸潤症例に対しては大きな違いを示さない。18F-FDGはCholineと異なり腫瘍細胞のみならず、炎症に関連する細胞や、骨代謝に関連するosteoblastやosteoclastなどの骨代謝関連細胞へ集積している事が推測された。

研究成果の概要(英文)：We showed a significantly higher 18F-FDG uptake in gingival cancer with jaw bone invasion than in tongue cancer, and clarified the characteristics of 18F-FDG uptake in comparison with 18F or 11C - choline uptake. PET with 18F-FDG showed a higher SUV in gingival cancer with jaw bone invasion than tongue cancer. There are 2 possible explanations for this finding. One is the binding of 18F itself to hydroxyapatite. The other is 18F-FDG accumulation in bone metabolism-associated cells. However, despite 18F-choline uptake being comparable to 18F-FDG uptake in tongue cancer, 18F-choline uptake was similar between tongue cancer and gingival cancer with jaw bone metastasis. Therefore, the binding of 18F itself to hydroxyapatite may be slight. These results suggest that 18F-FDG, unlike 18F-choline, accumulates in not only tumor cells but also inflammation-associated cells and bone metabolism-associated cells such as osteoblasts and osteoclasts, resulting in an apparently high SUV.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：PET FDG choline oral cancer

1. 研究開始当初の背景

放射性グルコース類似薬の ^{18}F -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、 ^{18}F -FDG は口腔癌の原発巣や転移性リンパ節に対しては良好に集積されるものの、集積が血中グルコースと競合するため糖尿病患者では取り込みが低下する、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、投与からスキャンまでの時間が長いなど、その短所も明らかになってきた。そこで筆者らは、2003 年から ^{18}F -FDG に替わる新しい PET 用 RI トレーサーの ^{11}C -choline を合成し、臨床応用した結果、 ^{11}C -choline は口腔癌に対し ^{18}F -FDG と同等の集積を示すほか、投与後、直ちに 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 2006 年、choline を ^{18}F で標識した ^{18}F -choline の自動合成装置を開発し、2009 年ボランティアと口腔癌を対象に ^{18}F -choline を用いた PET を行うに至ったが、統計処理ができるほどの検査症例数が少ないため臨床的に ^{18}F -choline あるいは ^{11}C -choline が従来の ^{18}F -FDG と比較してどのような集積特性があるのか、あるいは臨床に应用できるのか不明であり、その解明が必要であった。

2. 研究の目的

頭頸部領域の悪性腫瘍の画像診断として、PET (positron emission tomography) は頭頸部領域の新しい悪性腫瘍 (HNC: head and neck cancer) の画像診断法として重要な役割を担っている。この領域の PET では放射性医薬品として glucose analogue である ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose) が用いられ、高集積を示す領域や集積量は放射線治療効果の判定のみならず予後を推測する因子としても非常に重要である。一般に集積量は、最も高集積を示す領域に ROI を設定し、その中の最大値を求め、体内に投与した放射能と患者の体重とで標準化した standardized uptake value (SUV) として数値化される。Halfpenny et al. (1) は HNC において原発巣の SUV が 10 を超えると生存率が極端に低下することを示し、SUV の重要性を報告している。しかしながら SUV は腫瘍組織中の腫瘍細胞の特性により変化することが知られている。たとえば、Minn et al. (2) は、cell proliferation index が高いほど SUV が高値を示すことを、Izumisawa et al. (3) は HNC の扁平上皮癌において、その浸潤範囲と腫瘍細胞密度に依存して SUV が増大することを報告している。このように SUV はいくつかの因子により影響を受けるが、顎骨浸潤を伴う歯肉癌の ^{18}F -FDG の SUV は舌癌のそれより大きいことをしばしば経験する。しかしながら、このことを統計

学的に明らかにした報告は過去に見あたらない。本研究では ^{18}F -FDG が舌癌より骨浸潤を伴う歯肉癌に対し高集積を示すことを統計学的に証明するとともに、 ^{18}F で標識した choline を用いた PET とを比較し、骨浸潤症例に対する ^{18}F -FDG 集積の特徴を明らかにすることを目標とした。

3. 研究の方法

(1) 対象は 1995 年 11 月から 2011 年 12 月までに、我々の施設を受診した舌癌 28 例 (年齢、平均、男性、女性) 下顎歯肉癌 35 例 (年齢、平均、男性、女性) である。病理組織学的検査で、すべての症例は扁平上皮癌と診断された。CT あるいは MRI にて、原発巣の長径と短径を求め、その積を原発巣の大きさとした。

(2) 下顎歯肉癌では、panoramic image と CT により下顎骨吸収の有無、骨吸収がある場合には骨吸収様式を expansive type と invasive type とに分類した。expansive type とは、骨吸収が明瞭かつ平滑で病変内は比較的均一な透過像を呈するもの、invasive type は骨吸収の境界が不明瞭かつ不整で病変内はび慢性に不均一な透過像を呈するものと規定した。骨吸収様式の判定は、5 年以上の画像診断経験をもつ 3 名の歯科放射線科医によって行われた。その結果、骨浸潤のなかった症例は 15 例、骨浸潤のある症例は 20 例で、うち expansive type は 13 例、invasive type は 7 例であった。

(3) PET 装置は画像の matrix が 256×256 で full width at half maximum (FWHM) は 6mm である Head Tome IV (FWHM: 6 mm) あるいは SET 3000GCT/M (FWHM: 6 mm) (Shimazu, Kyoto, Japan) を用いた。 ^{68}Ge ring source を用いた transmission scan を行った後、 ^{18}F -FDG あるいは ^{18}F -Choline を intravenously に 3.7MBq/kg 投与した。Emission scan は、 ^{18}F -FDG 投与後 60 分、 ^{18}F -Choline では投与後 5 分後から行った。PET 検査 5 時間前には糖分の摂取を控えさせた。すべての症例で PET 検査時の血糖値が 150mg/dl 以上を呈する患者はいなかった。放射性医薬品の uptake を測定するために、PET の axial image 上で uptake が最も高い領域に直径 5 mm の円形 ROI を設定し、最大の radioactivity を求めた。さらに放射性医薬品の activity を、次式に示すように患者の体重と投与量とで標準化し、放射性医薬品の最大 uptake を standardized uptake value (SUV) として定量的に評価した。
$$\text{SUV} = \frac{\text{Radioactivity of ROI (MBq/g)}}{\text{injected radiopharmaceuticals dose (MBq/g)} / \text{patient's body weight (g)}}$$
 Statistical Analysis

(4) 2 群の平均値の比較は Student t 検定

で統計学的分析を行った。P<0.05を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) 舌癌および骨吸収を伴う下顎歯肉癌のCTと¹⁸F-FDG PETの例をFig. 1に示す。¹⁸F-FDG集積が高い領域にROIを設定しSUVを求めたところ、それぞれ6.6、11.2と後者で高いSUVが示された。

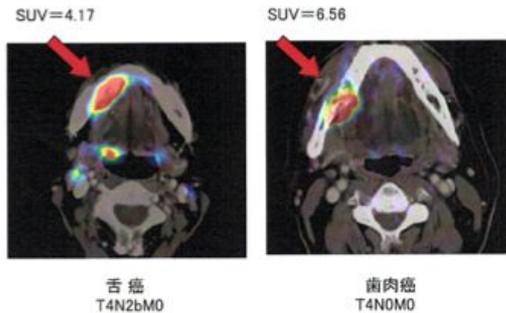


Fig.1

舌癌 26 例と骨吸収のある下顎歯肉癌 20 例について SUV を比較した (Fig. 2)。それぞれの SUV 平均値は 6.9 と 11.2 であり、統計学的に骨吸収のある下顎歯肉癌が舌癌より SUV が高値を示すことが Student t test により明らかになった。

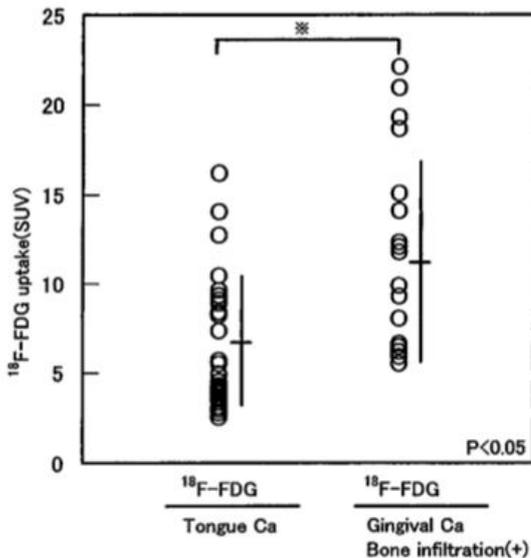


Fig.2

次に舌癌 26 例と骨吸収を伴わない下顎歯肉癌 15 例の SUV を調べた。それぞれの平均 SUV は、6.9 と 6.5 であり、骨吸収を伴わない場合、舌癌も歯肉癌も平均 SUV に差は認められず、¹⁸F-FDG 集積量は骨吸収の有無により大きく変動することが示された。

下顎歯肉癌による骨吸収は、X線画像的に Expansive type と Invasive type に分類される。それぞれの吸収タイプで ¹⁸F-FDG の集積量が異なるか否かを分析した。Expansive type の平均 SUV は 11.3、Invasive type では 11.2 と、¹⁸F-FDG の集積は骨の吸収タイプには依存しないことが示された。

(2) ¹⁸F-FDG と ¹⁸F-Choline 集積

¹⁸F-FDG の SUV は骨吸収のある下顎歯肉癌で高値を示すことが明らかになった。しかしこれは ¹⁸F-FDG の ¹⁸F ion が癌により破壊された骨に化学結合し、見かけ上 SUV が高くなった可能性がある。そこで同じ ¹⁸F で標識した Choline (¹⁸F-Choline) による PET を行った。最初に悪性腫瘍に対し ¹⁸F-Choline が ¹⁸F-FDG と同等の SUV を示すことを確認するために、舌癌を対象にそれぞれの放射性薬剤を用いた SUV を比較した。平均 SUV は、¹⁸F-FDG で 6.0、¹⁸F-Choline で 4.4 と統計学的に両者に平均 SUV の差は認められず、舌癌に対し ¹⁸F-FDG は ¹⁸F-Choline と同等の SUV を示すことが確認された。次に骨吸収を伴う下顎歯肉癌に対し、¹⁸F-FDG と ¹⁸F-Choline の平均 SUV を比較した (Fig. 3)。

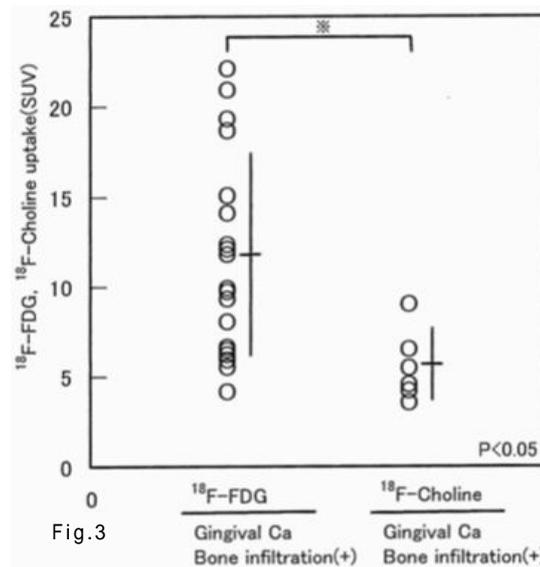


Fig.3

その結果、¹⁸F-FDG では 11.2、¹⁸F-Choline では 5.7 と大きな差が認められた。このことから、¹⁸F-FDG の骨吸収のある下顎歯肉癌への高集積は、¹⁸F ion そのものより ¹⁸F で標識される化学物質、すなわち deoxyglucose あるいは Choline の特性によるものと推測された。

(3) ¹⁸F-FDG PET は、頭頸部癌のみならず多くの領域の悪性腫瘍診断のために広く用いられ、staging や放射線治療計画 (Radiation therapy planning) 治療効果判定、再発診断に役立てられている (4, 5)。悪性腫瘍細胞は glucose 代謝が亢進しており、glucose の analogue である ¹⁸F-FDG は腫瘍細胞に取り込まれる (6, 7)。¹⁸F-FDG PET は、このような腫瘍細胞の glucose 代謝亢進を画像化したものである。それに対し、Choline は細胞膜を構成する物質の 1 つである phospholipid の precursor として細胞に取り込まれる。一般に腫瘍細胞は高い proliferation rate のために choline-containing compounds のレベルが増大しているが、最近の研究では oncogenic signaling pathways と choline metabolic pathway との間に複雑な interaction があると報告されている (8, 9)。

PET tracer としての choline は prostate cancer や brain tumor, head and neck cancer など多くの領域の悪性腫瘍診断に用いられている(10)。¹⁸F labeled choline analog には、¹⁸F-fluoroethyl-choline や ¹⁸F-fluoromethyl-choline などが知られているが、DeGrado et al(11)は oncologic tracer として後者の優位性を明らかにしている。本研究で使用された choline は Iwata et al(12)による化学合成法を用いた ¹⁸F-fluoromethyl-choline であり、対象とした原発巣に対し、良好に集積していると推測される。¹⁸F-FDG PET による悪性腫瘍診断では、その集積部位のみならず、通常 SUV によって表される集積量も重要な基準となる。SUV は、分裂指数(2)や腫瘍細胞密度(3)の他、原発巣の大きさや依存することが知られている(13)。本研究では原発巣の大きさを面積として評価したが、対象とした舌癌と歯肉癌の大きさに統計学的有意差はなかった。しかしながら、Fig.2 に示すように骨浸潤を伴うと SUV が大きく増大するということが示された。歯肉の squamous cell carcinoma は進行すると歯槽骨や骨体部まで腫瘍が浸潤するために、osteolytic な性質を示すことが多い。Breast cancer からの bone metastases では、osteolytic bone metastases に対する ¹⁸F-FDG の SUV は、osteoblastic bone metastases よりも高値を示すことが報告(14, 15)がされており、osteolytic infiltration で SUV が高いという我々の所見を支持している。

(4) ¹⁸F-FDG は DG (deoxyglucose) を ¹⁸F で標識しているために、¹⁸F ion 自身が骨の remodeling や turnover が盛んな骨表面に結合する性質を持つ(16)。その際、fluoride ion は hydroxyapatite を構成する OH⁻ ion を置換し、fluoro apatite となり化学的に結合する(17)。本研究においても、腫瘍細胞の浸潤により露出した hydroxyapatite に ¹⁸F 自身が結合し、見かけ上 ¹⁸F-FDG の SUV が上昇した可能性がある。しかし Na¹⁸F を用いた PET では、osteomyelitis や osteosarcoma に集積することが報告されており、その値は最大でも2程度であり大きくはない。また ¹⁸F で標識した choline では、¹⁸F-FDG と異なり骨浸潤に対する SUV の増大効果は認められなかった。これらのことから、¹⁸F-FDG が hydroxyapatite に結合する量は腫瘍細胞への取り込み量より小さいと思われ、上記可能性は否定されるだろう。一方、Kubota らは、¹⁸F-FDG が腫瘍細胞のみならずそれを取り囲む young granulation tissue や macrophage など間質細胞へ集積することを報告している(18)。本研究では Fig.3 に示すように、骨浸潤がない場合、舌癌と歯肉癌とで ¹⁸F-FDG の SUV に違いがないことや、舌癌では ¹⁸F-FDG も ¹⁸F-Choline でもその SUV に違いがないことが統計的に示されている。これらのことから ¹⁸F-FDG は ¹⁸F-Choline と同様に腫瘍細胞とそ

れを取り囲む間質細胞へも集積していると思われる。しかし ¹⁸F-FDG だけが骨浸潤病巣に高集積を示すのは、DG が osteoblast や osteoclast に代表される骨代謝関連細胞へ取り込まれやすいためと推測される。また ¹⁸F-FDG の SUV が骨吸収様式すなわち expansive type と invasive type に依存しなかったのは、両者とも骨代謝関連細胞の密度や活性化に相違がなかったためであろう。Kayamori et al(19)は、歯肉の squamous cell carcinoma による顎骨破壊の過程において、腫瘍細胞により産生される IL-6 と PTHrP を介し fibroblastic cell/osteoblasts の RANKL (receptor activator of nuclear factor- B ligand) の発現を促進し、破骨細胞の骨吸収を促進されることを報告している。¹⁸F-FDG は、これら骨代謝関連細胞の glucose 代謝亢進と共に取り込まれることが考えられるが、集積されやすい細胞を同定することは今後の研究課題である。一般に骨浸潤を伴う口腔癌は難治性であり、本研究で示された骨浸潤病巣に対する ¹⁸F-FDG の SUV 増大効果は、口腔癌の SUV に影響を及ぼしているため、口腔癌の予後を推測する際に注意しなければならない。

< 引用文献 >

Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. Br J Cancer. 2002;86:512-516.

Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. Cancer. 1988;61:1776-1781.

Izumisawa M, Shozushima M, Sato H. The relationship between histopathological findings in oral squamous cell carcinoma and FDG uptake on PET. Oral Radiology. 2003;19:149-157.

Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. J Clin Oncol. 2004;22:4357-4368.

Subramaniam RM, Truong M, Peller P, Sakai O, Mercier G. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography imaging of head and neck squamous cell cancer. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31:598-604.

Gallagher BM, Fowler JS, Guttererson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of oradiopharmaceutical design: some factors

responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. J Nucl Med. 1978;19:1154-1161.

Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. J Nucl Med. 1980;21:670-675.

Glunde K, Bhujwalla ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. Nat Rev Cancer. 2011;11:835-848.

Podo F. Tumour phospholipid metabolism. NMR Biomed. 1999;12:413-439.

Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, Calcagni ML, Rufini V, Picchio M, et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. Ann Nucl Med. 2012;26:451-461.

DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS, et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. J Nucl Med. 2001;42:1805-1814.

Iwata R, Pascali C, Bogno A, Furumoto S, Terasaki K, Yanai K. [18F]fluoromethyl triflate, a novel and reactive [18F]fluoromethylating agent: preparation and application to the on-column preparation of [18F]fluorocholine. Appl Radiat Isot. 2002;57:347-352.

Nakasone Y, Inoue T, Oriuchi N, Takeuchi K, Negishi A, Endo K, et al. The role of whole-body FDG-PET in preoperative assessment of tumor staging in oral cancers. Ann Nucl Med. 2001;15:505-512.

Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:1253-1258.

Huyge V, Garcia C, Vanderstappen A, Alexiou J, Gil T, Flamen P. Progressive osteoblastic bone metastases in breast cancer negative on FDG-PET. Clin Nucl Med. 2009;34:417-420.

Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. J Nucl Med. 1962;3:332-334.

Narita N, Kato K, Nakagaki H, Ohno N, Kameyama Y, Weatherell JA. Distribution of fluoride concentration in the rat's bone. Calcif Tissue Int. 1990;46:200-204.

Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamahashi N. Microautoradiographic

study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. J Nucl Med. 1994;35:104-112.

Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi H, Morita K, Omura K, et al. Roles of interleukin-6 and parathyroid hormone-related peptide in osteoclast formation associated with oral cancers: significance of interleukin-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. Am J Pathol. 2010;176:968-980.

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4件)

原 康文、寺崎一典、小豆嶋正典、杉山芳樹：[18F]FDG PET による骨髄炎と癌の顎骨浸潤との鑑別 .NMCC 共同利用研究成果報文集、査読無し、20:37-42 (2014)

寺崎一典、石川洋一、小豆嶋正典、別府高明、後藤祥子、岩田 錬：[11C]メチオニンの効率的、信頼性の高い製造法の開発：オンカラム標識法の最適化と固相抽出による製剤化、NMCC 共同利用研究成果報文集、査読無し、20: 239-245 (2014)

寺崎一典、石川洋一、小豆嶋正典、別府高明、後藤祥子、岩田 錬：固相抽出法による迅速・効率的な PET 薬剤の製剤化 .NMCC 共同利用研究成果報文集、査読無し、19:236-244 (2013)

原 康文、寺崎一典、星 秀樹、小豆嶋正典、杉山芳樹：18F-Choline 集積に対する血中グルコース濃度の影響 .NMCC 共同利用研究成果報文集、査読無し、18:28-31 (2012)

[学会発表](計5件)

寺崎一典、石川洋一、小豆嶋正典、世良耕一郎、岩田 錬：[11C]メチオニンのオンカラム合成法と固相抽出法による製剤化の検討 . 第 53 回日本核医学会 . 11 月 . 福岡

東海林 理、熊谷章子、泉澤 充、佐藤 仁、星野正行、高橋徳明、齋藤圭輔、定岡哲也、杉山芳樹、武田泰典、小豆嶋正典：下顎骨に転移した大脳原発 Ewing 肉腫/PNET の一例、第 18 回日本歯科放射線学会臨床画像大会、11 月、東京

東海林理、泉澤充、高橋徳明、佐藤仁、星野正行、齋藤圭輔、杉山芳樹、武田泰典、小豆嶋正典：マルチモダリティにより診断を行った口腔底神経鞘腫の 1 例 . NPO 法人日本歯科放射線学会 第 17 回臨床画像大会 . 10 月 . 大阪 .

小豆嶋正典、齋藤圭輔、原 康文、寺崎一典：下顎歯肉癌の顎骨浸潤様式と 18F-FDG 集積との関係 . 口腔顎顔面核医学フォーラム 2012 . 10 月 . 札幌

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]PIB の迅速・効率的な合成法の検討 . 第 52 回日本核医学会 . 10 月 . 札幌

〔図書〕(計 3 件)

小豆島正典: 第 5 版 歯科放射線学 (岡野友宏、小林馨、有地榮一郎: 編). 医歯薬出版 . (2013) (p.180, 186-188, 238-242)

小豆島正典: 基本臨床画像診断 (佐野司、倉林亨: 編). 医歯薬出版 . (2013)

小豆島正典: 一步先のパノラマ診断力 (金田隆: 編). 砂書房 . (2012) (p.106, 112, 120)

〔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:
出願年月日:
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

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