

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 2 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461854

研究課題名(和文) 核酸誘導体を用いた消化器癌のPET分子イメージング研究

研究課題名(英文) Molecular imaging of gastrointestinal cancer with PET proliferation tracer

研究代表者

小野 優子 (Ono, Yuko)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10604952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：核医学診断法は、適切なイメージング剤を用いることにより、分子レベルの機能を非侵襲的に画像化できることから、がんの分子イメージングとして期待されている。

本研究の目的は消化管癌において、細胞増殖能を評価すると期待される4'-[methyl-11C]thiothymidine (4DST) PETとブドウ糖代謝の18F-FDG (FDG) PETを比較した。その結果、4DSTの消化管癌の集積はFDGと同様に陽性描画されることが分かった。また4DST、FDGともに細胞増殖能の指標であるKi-67との関連が見られた。

研究成果の概要(英文)：4DST has been developed as an in vivo cell proliferation marker based on the DNA incorporation method. The purpose of this study was to investigate the feasibility of 4DST PET/CT for the detection of gastrointestinal cancer, in comparison with FDG PET/CT, and determined the degree of correlation between two radiotracers and proliferative activity as indicated by the Ki-67 index. Gastrointestinal cancer were detected by both 4DST and FDG PET/CT studies. A significant correlation was observed between 4DST SUV and FDG SUV. A significant correlation was observed between 4DST SUV and Ki-67 index and for FDG SUV. These preliminary results indicate that 4DST PET/CT seems to be useful in detecting gastrointestinal cancer and in the noninvasive assessment of proliferation, as similar as FDG PET/CT.

研究分野：PET分子イメージング

キーワード：核酸誘導体 PET 分子イメージング 消化器癌 C-11 4DST

1. 研究開始当初の背景

消化器癌における F-18 FDG PET の役割にはいくつかの先行研究があり、その有用性は広く認識されている。私共の施設でも F-18 FDG PET を用いた核医学的手法により、消化器癌の機能診断にこれまで積極的に取り組み、F-18 FDG PET の有用性について報告した (Yamamoto Y, et al. Nucl Med Commun 2009)。しかし、胃癌においては正常胃粘膜に F-18 FDG 集積を示すことがあり、胃癌への集積を修飾している可能性が指摘されている。また、胃癌の中でも硬癌への F-18 FDG 集積は乏しいことが指摘されている。同様に大腸癌でも生理的な腸管集積を F-18 FDG が示す場合があり、病的集積なのかの判断が困難な場合がある。私共の施設ではこのような問題点を克服するために核酸代謝が測定可能な 3'-deoxy-3'-F-18 fluoro-L-thymidine (F-18 FLT) を他施設に先駆けて薬剤合成し、胃癌や大腸癌などの消化器癌に臨床応用を行った。その結果では、F-18 FLT は F-18 FDG と同様に消化器癌を陽性描画することが可能であり、リンパ節転移も陽性描画できた。

核酸誘導体を用いた DNA 合成のイメージング剤として F-18 FLT は最も広く臨床応用されている。F-18 FLT は細胞内でリン酸化を受けた後、DNA には組み込まれず細胞内に滞留する。従って、F-18 FLT の細胞への集積程度は、リン酸化酵素の thymidine kinase-1 (TK1) 活性を反映し、DNA 合成を間接的に表す画像となる。一方、今回新たに検討する豊原らが開発した 4'-[methyl-C-11]thiothymidine (C-11 4DST) は、動物や細胞の実験レベルでは投与後すみやかに DNA に取り込まれ、標識された C-11 からのガンマ線を検出することにより生体の DNA 合成を正確に評価できることが明らかにされ (Toyohara J, et al. J Nucl Med 2006)、私共の施設でも C-11 4DST の合成が可能となった。

2. 研究の目的

核医学診断法は、適切なイメージング剤を用いることにより、分子レベルの機能を非侵襲的に画像化できることから、がんの分子イメージングとして期待されている。

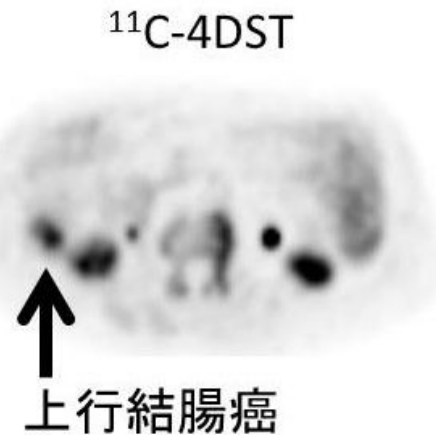
本研究の目的は、消化器癌において腫瘍の分子レベルの変化を F-18 FDG だけでなく、核酸誘導体を用いた新規 DNA 合成のイメージング剤 C-11 4DST を用いてがんの性状を画像化し、術前の画像診断などに応用することである。本研究は、がん治療戦略のための細胞増殖 (=DNA 合成) を指標とした新しい PET 検査法を確立・実用化することで、腫瘍のバイアビリティ評価など病態に即したがんの個別化医療に繋げることを目指す。

3. 研究の方法

(1) C-11 4DST PET 撮像方法

術前の消化器癌患者に C-11 4DST による PET 検査を行う。撮像は当院に設置されている PET/CT 装置を用いる。

まず、術前の消化器癌患者で C-11 4DST を投与し、60 分間のダイナミック撮像した時間放射能曲線で腫瘍への集積パターンを確認した。その結果、腫瘍の放射能濃度は投与 15 分後までは増加するが、その後はほぼ一定のレベルを保っていることを確認した。従って今回の検討では C-11 4DST を 7.4MBq/Kg 静脈内投与し、15 分後に全身の PET/CT 撮像を行う。



(2) PET 検査の評価方法

画像評価には視覚的評価と半定量的評価を用いて行った。半定量的指標として Standardized uptake value (SUV) を用いる。SUV は腫瘍部位に関心領域を設定し、体重あたりの投与量に対する集積比より求めた。

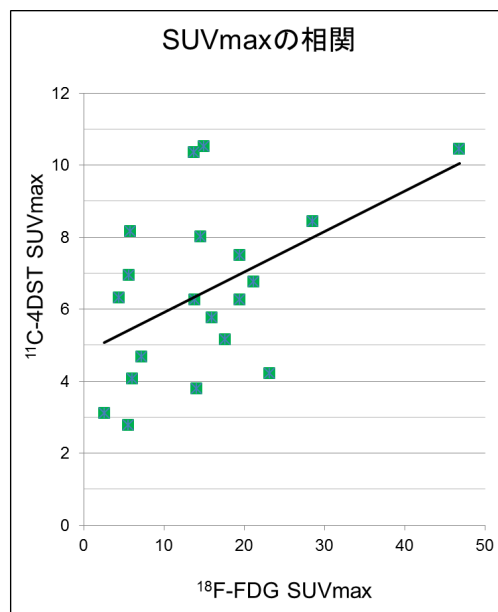
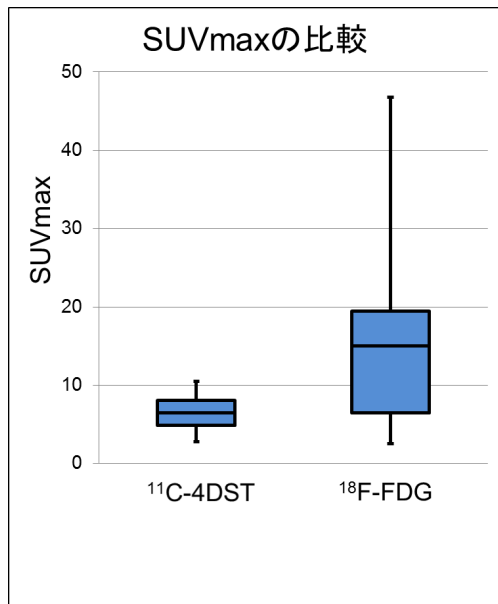
(3) 免疫病理学的検討

手術により摘出された標本を用いて病理組織学的に組織型を評価する。また、腫瘍細胞の増殖能は免疫染色より、Ki-67 標識率を求める。

4. 研究成果

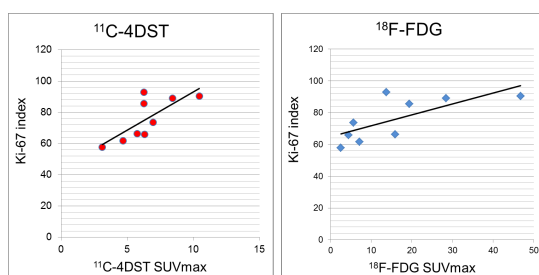
(1) C-11 4DST の腫瘍描出について (F-18 FDG との比較)

対象患者は治療前消化管癌 19 症例、20 病変である。腫瘍は C-11 4DST PET、F-18 FDG PET とともに全例で陽性描画された。C-11 4DST の SUV (平均値±SD) は 6.48 ± 2.30 で F-18 FDG の SUV (15.00 ± 10.06) と比べ有意に低かった ($p < 0.001$)。C-11 4DST と F-18 FDG の SUV の間には、有意な相関がみられた ($r = 0.49$, $p < 0.03$)。



(2) C-11 4DST 集積と細胞増殖能の関係について

対象患者は治療前消化管癌 9 症例である。Ki-67 標識率と SUV の間には、C-11 4DST ($r=0.75$, $p<0.02$)、F-18 FDG ($r=0.72$, $p<0.03$) ともに有意な相関がみられた。



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)

[学会発表](計6件)

安賀文俊、山本由佳、小野優子、豊原 潤、西山佳宏、他、消化器癌での C-11 4DST PET と F-18 FDG PET の比較検討、第 56 回日本核医学会総会、2016 年 11 月 3 日～2016 年 11 月 5 日、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

山本由佳、DNA 合成イメージング剤 C-11 4DST の臨床使用経験、第 56 回日本核医学会総会、2016 年 11 月 3 日～2016 年 11 月 5 日、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

福田有子、山本由佳、豊原 潤、西山佳宏、他、消化器癌における C-11 4DST PET と F-18 FDG PET の比較、第 55 回日本核医学会総会、2015 年 11 月 5 日～2015 年 11 月 7 日、ハイアットリージェンシー(新宿区・東京都)

Yuko Fukuda, Yuka Yamamoto, Jun Toyohara, Yoshihiro Nishiyama, et al. Detection of gastrointestinal cancer using 4'-[methyl-11C] thiothymidine PET/CT for proliferation imaging: comparison with 18F-FDG PET/CT. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2015 年 10 月 10 日～2015 年 10 月 14 日、Hamburg, Germany

山本由佳、4-[methyl-11C]thiothymidine の初期臨床使用経験、PET サマーセミナー-2015 in 東京ベイ、PET サマーセミナー、2015 年 9 月 4 日～2015 年 9 月 6 日、東京ベイ舞浜ホテル(千葉県・浦安市)

Yuka Yamamoto, Jun Toyohara, Yoshihiro Nishiyama, et al. 4'-[methyl-11C] thiothymidine PET for proliferation imaging in gastrointestinal cancer: comparison with 18F-FDG PET. 11th World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2014 年 8 月 27 日～2014 年 8 月 31 日、Cancun, Mexico

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野 優子 (ONO, Yuko)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10604952

(2)研究分担者

山本 由佳 (YAMAMOTO, Yuka)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号： 3 0 3 3 5 8 7 2

西山 佳宏 (NISHIYAMA, Yoshihiro)

香川大学・医学部・教授

研究者番号： 5 0 2 6 3 9 0 0

岡野 圭一 (OKANO, Keiichi)

香川大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号： 2 0 3 1 4 9 1 6

豊原 潤 (TOYOHARA, Jun)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・専門副部長

研究者番号： 5 0 4 2 5 6 5 9