

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 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591351

研究課題名（和文）核医学代謝画像を用いた腫瘍多様性の研究と診断法の開発

研究課題名（英文）Development of diagnostic strategy based on variation of tumor metabolism using nuclear medicine metabolic imaging

研究代表者

久慈 一英 (KUJI ICHIEI)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90283142

研究成果の概要（和文）：腫瘍の Positron emission tomography (PET) 検査から腫瘍の代謝多様性を検討した。脳腫瘍では糖代謝とアミノ酸代謝、低酸素状態の差異から腫瘍の種類の違いを明らかにし、診断と治療に有用と考えられた。次に進行した頭頸部腫瘍にて糖代謝と低酸素状態を測定し、放射線あるいは化学療法となった症例の初期治療反応性を腫瘍縮小率で検討したところ、良い負の相関を得た。治療反応性の予測に適応可能と思われた。さらに、乳癌でも糖代謝と低酸素状態に多様性が認められた。

研究成果の概要（英文）：We evaluated a metabolic variation of tumors using positron emission tomography. Various metabolic patterns were demonstrated in our studies, and these results should be useful for diagnosis and therapy of various malignant tumors. An early response to radiation and/or chemotherapy was evaluated based on tumor shrinkage using CT images. The FMISO uptake in the tumor had a negative correlation with the tumor shrinkage after therapy. FMISO may be a good predictive indicator for therapy. Breast cancer showed various metabolic patterns, which may correlate with the intrinsic subtypes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：核医学（PETを含む）

1. 研究開始当初の背景

糖代謝を反映する F-18 標識フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET 検査は、臨床で広く利用され、臨床研究もなされている。腫瘍集積機序については、グルコーストランスポーターとヘキソキナーゼの活性が関係しているとされるが、その調節機構には、様々な内分泌・代謝系の仕組みが存在する。

一般に、悪性腫瘍では、糖代謝が亢進して、グルコーストランスポーター密度が増加するために腫瘍集積性が高まるが、腫瘍血流や低酸素に伴う解糖系の調節も関与していると考えられる。一方で、アミノ酸代謝を反映する C-11 標識メチオニン (MET) PET では、腫瘍の増殖と関連してタンパク合成亢進の材料としてのアミノ酸代謝亢進が起こると考

えられる。集積は、アミノ酸トランスポータの活性に依存すると考えられる。脳腫瘍においては、FDG と MET の比較検討についての報告が多く、正常灰白質の FDG 集積が強いため、正常脳組織集積の低い MET 画像が有用であるとの報告が多い。集積度には悪性度をある程度は反映するが、良悪性の鑑別は困難である。各種腫瘍で、MET 集積が増加することが知られているが、集積機序から考えれば、FDG 集積と MET 集積が、必ずしも一致するわけではない。実際に、我々の検討でも、高度悪性脳腫瘍では、FDG 集積と MET 集積は、異なる集積比を示すことがわかってきた。ところで、低酸素状態は、放射線治療への抵抗性が知られており、治療上重要な問題であるが、今までのところでは、治療方針に反映されるまでには至っていない。我々は、F-18-フルオロミソナダゾール (FMISO) を用いた低酸素 PET 検査の研究を開始しており、低酸素状態の画像を得られるようになってきている。そこで、FDG 集積と MET 集積の差異が、低酸素状態と関連しているかどうかを検討する着想に至った。

2. 研究の目的

悪性腫瘍の診断に糖代謝を反映する F-18 標識 FDG が臨床応用されているが、成熟技術として、アミノ酸代謝をみる C-11-MET や C-11 標識酢酸などが臨床研究に利用されている。腫瘍の種類によって、各代謝が異なると推測される。糖代謝とアミノ酸代謝との差異から腫瘍の種類が推定できる可能性がある。また、糖代謝は、低酸素状態を反映している可能性があり、糖代謝とアミノ酸代謝との解離部位は低酸素状態を反映している可能性がある。

各種腫瘍の糖代謝とアミノ酸代謝、低酸素状態の差異を PET 画像で検討し、腫瘍代謝多様性の臨床的意義について検討することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 脳腫瘍患者にて、当院で従来行ってきた F-18 標識 FDG および C-11 標識 MET PET/CT 検査から、FDG とメチオニンの集積比を算出し、腫瘍の種類によって差を検討した。

(2) F-18 標識 FMISO PET/CT 検査を行い、集積度と相関を検討した。さらに、FMISO を加えて 3 者を治療前に行うことを試みた。対象となった症例について、手術例では病理との相関を検討した。

(3) FMISO PET/CT 検査にて従来の静脈血参照法に対して、左室血液カウント参照法や SUV 法の妥当性を検討した。

(4) 頭頸部腫瘍にて放射線あるいは化学療法となった症例では、初回の治療反応性を腫瘍縮小率で検討した。FDG と FMISO 集積の差が、治療反応性と相関しているか否かを検討した。

(5) 乳癌でも FDG と FMISO にて腫瘍代謝多様性の有無を検討し、診断や治療応用への可能性を検討した。

4. 研究成果

脳腫瘍、頭頸部腫瘍、乳癌の種類によって、代謝パターンが異なることが示された。

(1) FDG/MET 集積比は、同じ悪性脳腫瘍であっても膠芽腫と悪性リンパ腫では異なることが明瞭に示された。この結果から、悪性リンパ腫と膠芽腫の代謝的な核医学的鑑別が可能になると考えられ、治療法の異なる脳腫瘍の鑑別に有用である (図 1)。膠芽腫では、 $FDG-SUV_{max} < 13.2$ 、 $FDG/MET-SUV_{max}$ 比 < 3.5 と悪性リンパ腫と比較して最大値の低い傾向が明らかで、両指標を組み合わせると精度の高い鑑別が可能と考えられた。

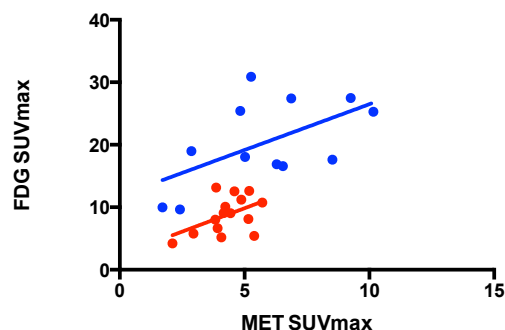


図 1 中枢神経悪性リンパ腫 (青) と膠芽腫 (赤) における FDG と MET 集積度の関係。縦軸が FDG 集積度、横軸が MET 集積度。

(2) 松果体部腫瘍の鑑別に関して検討したところ、MET 集積度が腫瘍の鑑別に有用であることが示唆された。

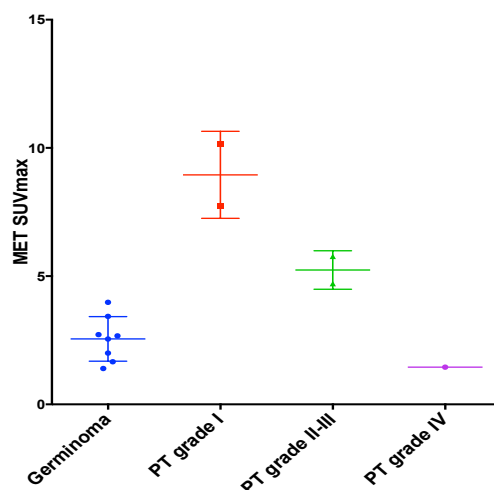


図 2 松果体部腫瘍の MET 集積度。左から胚細胞腫、松果体腫瘍 WHO 分類悪性度 I 度、II-III 度、IV 度。縦軸は MET 集積度。

頭蓋内胚細胞性腫瘍の FDG 集積は、脳実質に比較して低い場合が多く、集積が不明瞭な例が多い。MET 集積は軽度だが、脳実質よりは高いので評価可能であった。松果体腫瘍では、松果体芽腫の 1 例を除いて、FDG 集積は脳実質より高く、検出が可能であった。MET 集積は強く、特に有用であった。以上から、松果体腫瘍では、FDG と MET 集積が、WHO grade にて異なる可能性が予想された(図 2)。

この結果から、松果体部腫瘍の評価では、FDG よりも MET が有用であると考えられた。特に、胚細胞性腫瘍や松果体芽腫では FDG 集積が脳実質と比較して低かった。MET 集積によって松果体腫瘍の grade が予測できる可能性がある

(3) FMISO-PET の定量に関する基本的検討結果。FMISO の定量には従来、静脈血カウント対組織集積比を用いていたが、今回の検討から画像内の参照部位である左室カウントや SUV が利用可能であることが確認された。

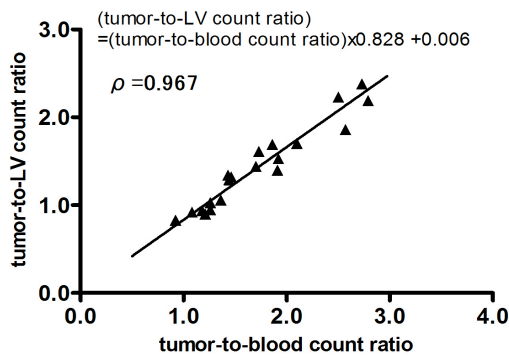


図 3 腫瘍対血液比 (横軸) と腫瘍対左室カウント比 (縦軸) 関係。高い相関が示された。

(4) 脳腫瘍における FDG、MET、FMISO 集積度との関係については、腫瘍の種類によって異なる傾向が示された(図 4-6)。MET と FDG は、膠腫では病理学的悪性度と関連があったが、良性の髄膜腫でも集積が高かった。FMISO 集積は、悪性度と相関が良い傾向が認められた。しかし、悪性リンパ腫では FDG と MET 集積度が高かったが、FMISO 集積は乏しかった。

腫瘍代謝活性は、FDG、MET で反映されるが、低酸素状態は必ずしも相関しないことがわかった。低酸素状態は、治療抵抗性と関連すると考えられるので、今後の発展が期待できる。

脳腫瘍の種類により異なる代謝パターンを持つことがわかった。診断や治療への貢献が期待される。

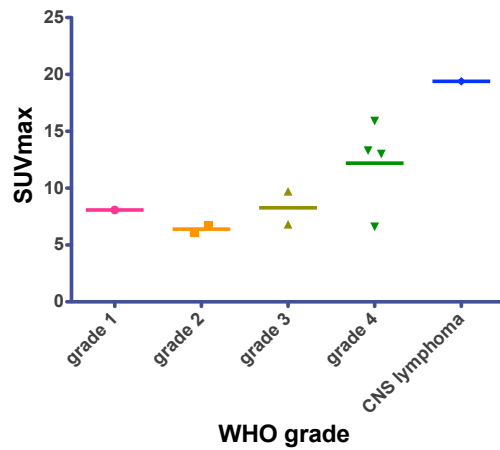


図 4 脳腫瘍の WHO 分類と FDG 集積度の関係

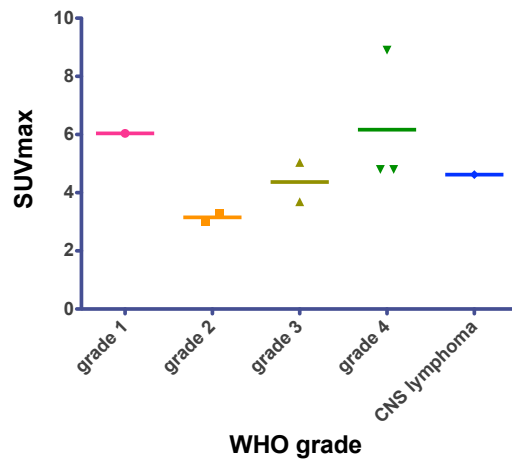


図 5 脳腫瘍の WHO 分類と MET 集積度の関係

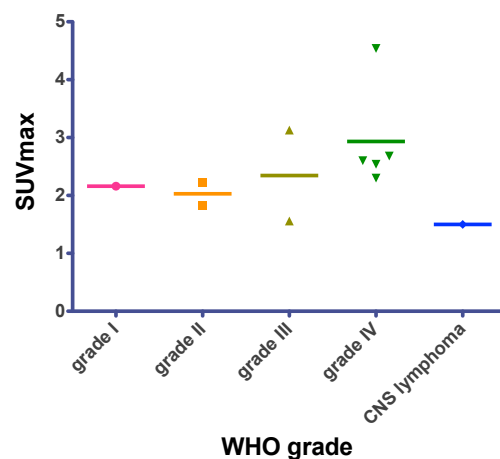


図 6 脳腫瘍の WHO 分類と FMISO 集積度の関係

(5) 頭頸部腫瘍では、FMISO 集積度と早期治療反応性との間に関係が示された。腫瘍早期縮小率は、平均 45.5%で、FMISO 集積度との間に有意な負の相関を認めた (Pearson's $r = -0.77$, $p = 0.026$) (図7)。

進行頭頸部癌における FMISO 集積は抗癌剤および放射線治療における早期治療に有意な負の相関を示した。FMISO PET/CT を用いた低酸素イメージングは癌治療反応性を予測できる可能性がある。進行頭頸部癌における低酸素イメージングを利用した治療の階層化は治療結果を改善できるかもしれない。

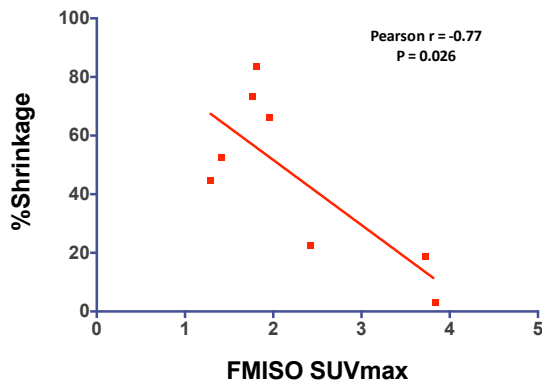


図7 頭頸部腫瘍における FMISO 集積度 (横軸) と治療早期収縮度 (縦軸) の関係

(6) 乳癌における FMISO-PET 検査の試みを行った。乳癌においても腫瘍血液比を使わないでも SUV 値で対応できることが示された (図8)。

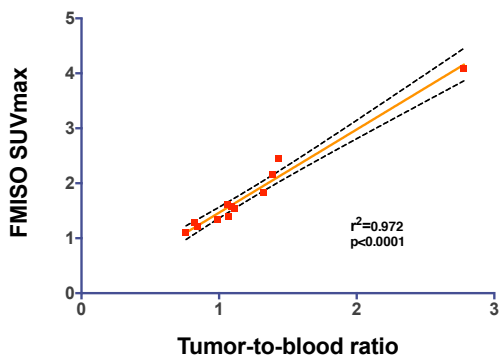


図8 乳癌における腫瘍対血液比と SUVmax 値との関係。良い相関が示された。

また、乳癌においても腫瘍の種類によって FDG と FMISO 集積度が多様であることが示された。免疫組織学的分類との関連が示唆された (図9)。今後の診断や治療法選択への貢献が期待できる。

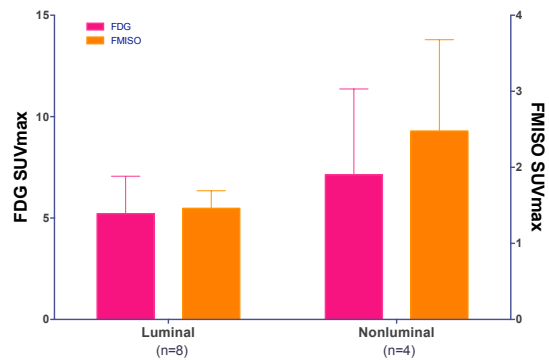


図9 乳癌の免疫組織学的分類による集積度の違い。左が luminal type、右が non-luminal type。ホルモン治療の効果が乏しいタイプの鑑別に利用できるかもしれない。

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1件)

1. 久慈一英, 島野 靖正, 今林悦子, 松田博史: 機能画像の放射線治療への応用 PET/CT による低酸素イメージング. 臨床放射線, 査読有, 56(10):1177-1186, 2011

[学会発表] (計9件)

1. Kuji I., Seto A., Shimano Y., Imabayashi E., Matsuda H., Nishikawa R.: Evaluation of intra-cranial germ cell tumors using ^{14}C -methionine PET/CT. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2013 Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2013年6月11日
2. 久慈一英, 島野靖正, 上田重人, 佐伯俊昭, 今林悦子, 松田博史, 瀬戸 陽: F-18-fluoromisonidazole (FMISO) PET/CT による乳癌の低酸素イメージング. 第72回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2013年4月13日
3. 久慈一英, 島野靖正, 今林悦子, 松田博史, 瀬戸 陽, 菅澤 正: 頭頸部進行癌における F-18-FMISO 集積度と治療早期反応性の関係について. 第52回日本核医学会学術総会, 札幌, 2012年10月11日
4. Kuji I., Shimano Y., Imabayashi E., Matsuda H.: A good correlation between hypoxia status measured by F-18-FMISO PET/CT imaging and early response to anti-cancer therapy in nasopharyngeal cancer. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2012 Annual Meeting, Miami,

- Florida, U.S.A., 2012年6月10日
5. 久慈一英、島野靖正、今林悦子、瀬戸陽、伊藤邦泰、伊藤公輝、松田博史：脳腫瘍の種類による代謝と低酸素状態の関係についての検討。第51回日本核医学会学術総会，茨城県つくば市，2011年10月29日
 6. Shimano Y., Kuji I., Imabavashi E., Seto A., Ito K., Matsuda H. : A new semiquantitative method of hypoxia imaging using ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) PET without venous blood sampling. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2011 Annual Meeting, San Antonio, Texas, U.S.A., 2011年6月7日
 7. Kuji I., Imabavashi E., Seto A., Ito K., Shimano Y., Matsuda H. : Adrenal hyperactivity after vasovagal reflex in FDG-PET/CT imaging. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2011 Annual Meeting, San Antonio, Texas, U.S.A., 2011年6月6日
 8. 久慈一英、今林悦子、瀬戸陽、伊藤邦泰、伊藤公輝、島野靖正、松田博史：頭蓋内胚細胞性腫瘍と松果体腫瘍の ^{18}F -FDGおよび ^{11}C -メチオニンPET/CTによる評価検討。第50回日本核医学会学術総会，さいたま市大宮，2010年11月12日
 9. Kuji I., Imabavashi E., Seto A., Ito K., Shimano Y., Matsuda H. : A relationship between ^{11}C -methionine uptake and ^{18}F -FDG uptake in primary central nervous system lymphoma. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2010 Annual Meeting, Salt Lake City, Utah, U.S.A., 2010年6月7日

[図書] (計1件)

1. 久慈一英：Annual Review 2011 神経第1版 脳腫瘍の低酸素イメージング。鈴木 則宏他編 中外医学社，53-59. 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久慈 一英 (KUJI ICHIEI)
埼玉医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90283142

(2) 研究分担者

松田 博史 (MATSUDA HIROSHI)
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・センター長

研究者番号：90173848

(3) 研究分担者

今林 悦子 (IMABAYASHI ETSUKO)
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）・放射線診断科・医長
研究者番号：30406491