

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 12 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461828

研究課題名(和文) 核酸誘導体を用いた脳腫瘍のPET分子イメージング

研究課題名(英文) Molecular imaging of brain tumor with PET proliferation tracer

研究代表者

山本 由佳 (Yamamoto, Yuka)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30335872

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)：本研究の目的は、新規核酸誘導体PET薬剤である¹¹C-4DSTを脳腫瘍患者に用い、悪性度診断や細胞増殖能評価などに応用することである。また、¹¹C-methionineや¹⁸F-FLTと比較検討することである。その結果、¹¹C-4DSTは¹¹C-methionineや¹⁸F-FLTと同様に脳腫瘍を陽性描画でき、また、脳腫瘍新鮮例では腫瘍の細胞増殖能の指標であるKi-67標識率との間に良好な相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：A novel radiopharmaceutical, ¹¹C-4DST, has been developed as an in vivo cell proliferation marker based on the DNA incorporation method. The purpose of this study was to evaluate ¹¹C-4DST uptake in patients with glioma and to correlate the results with proliferative activity and tumor grade, in comparison with ¹¹C-Methionine and ¹⁸F-FLT. ¹¹C-4DST is feasible for imaging of brain gliomas, as well as ¹¹C-Methionine and ¹⁸F-FLT. Especially, it showed the highest correlation coefficient between ¹¹C-4DST and Ki-67 index in newly diagnosed gliomas.

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 脳腫瘍 ¹¹C-4DST

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、脳腫瘍において腫瘍の分子レベルの変化を核酸誘導体を用いた DNA 合成のイメージング剤 (18F-FLT、11C-4DST) を用いて画像化し、悪性度診断や再発診断、化学療法や放射線治療の治療効果判定に応用することである。

2. 研究の目的

核酸誘導体を用いた DNA 合成のイメージング剤として 18F-FLT は最も広く臨床応用されている。18F-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 18F-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。18F-FLT PET による治療の早期効果判定の可能性が示唆されているが、一部の治療では、DNA 合成が抑制されるが TK1 活性が高く維持されている場合があり、その場合 18F-FLT は DNA に組み込まれないため、治療効果を正確に評価することはできない。

今回新たに検討する豊原らが開発した 11C-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 11C 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た。

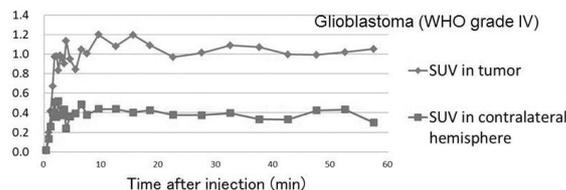
核酸誘導体を用いた DNA 合成のイメージング剤として 11C-4DST を脳腫瘍に臨床応用し、腫瘍描出が可能か否かを評価し、次に腫瘍の悪性度診断 (グレード分類)、細胞増殖能評価において有用か否かを検討した。また、脳腫瘍の評価において最も有用であるアミノ酸製剤である 11C-methionine や、別の核酸誘導体である 18F-FLT と比較検討した。

3. 研究の方法

(1) 11C-4DST PET 撮像方法

術前の脳腫瘍患者に 11C-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。

下図は私共が脳腫瘍患者で 11C-4DST を投与 60 分間のダイナミック撮像した時間放射能曲線を示している。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 11C-4DST を 7.4MBq/Kg 静脈内投与し、15 分後に 15 分間の頭部の PET 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。また、腫瘍の最大 SUV (T) と対側大脳の平均 SUV (N) を測定し、T/N 比を算出した。さらに、最大 SUV 値の 40% をカットオフ値として、Metabolic tumor volume を算出した。

(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、脳腫瘍の組織型、グレード分類を行う。治療後の症例については腫瘍再発か放射線脳壊死かの鑑別を行う。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) 11C-4DST の腫瘍描出について (11C-methionine との比較)

対象患者は治療前神経膠腫 15 例である。11C-4DST は正常大脳皮質にほとんど集積を示さなかった。11C-4DST、11C-methionine とともにすべての腫瘍を描出することができた。脳腫瘍において 11C-4DST の SUV 値は 2.82 ± 1.87 、11C-methionine の SUV 値は 5.89 ± 2.14 であり、11C-4DST の SUV 値は有意に低値を示した。一方、11C-4DST の T/N 値は 4.95 ± 4.16 、11C-methionine の T/N 比は 3.82 ± 1.33 であり、両者に有意差は認められなかった。その結果、11C-4DST は 11C-methionine と同様に脳腫瘍の描出が可能と思われた。

(2) 11C-4DST の悪性度評価について

対象患者は高悪性神経膠腫 11 例 (グレード : 6 例、グレード : 5 例) である。11C-4DST はすべての腫瘍を描出することができた。グレード の SUV 値は 5.04 ± 1.30 であり、グレード の SUV 値は 1.91 ± 1.10 であり、グレード の SUV 値は grade のそれと比べ有意に高値を示した。また、グレード の T/N 比は 8.83 ± 5.47 であり、グレード の T/N 比は 2.80 ± 0.99 であり、グレード の T/N 比は grade のそれと比べ有意に高値を示した。その結果、11C-4DST は脳腫瘍の悪性度評価に有用である可能性が示唆された。

(3) 11C-4DST 集積と細胞増殖能の関係について

対象患者は脳腫瘍新鮮例 23 例であり、11C-4DST、11C-methionine と比較検討した。11C-4DST の SUV 値、T/N 比、MTV は 11C-methionine の SUV 値、T/N 比、MTV と良好な直線関係を示した。11C-4DST の SUV 値、T/N 比、MTV は Ki-67 標識率と良好な関係を示した。11C-methionine の MTV は Ki-67 標識率と良好な関係を示した。その

結果、細胞増殖能評価において、11C-4DSTは11C-methionineよりも優れている可能性が示唆された。

(4) 11C-4DST 集積と 18F-FLT 集積の比較

対象患者は治療前神経膠腫 20 例である。正常大脳において、11C-4DST は 18F-FLT と比べ生理的集積をわずかに認め、2 例で 11C-4DST は腫瘍描出が困難な場合があった。11C-4DST の SUV 値、T/N 比と 18F-FLT の SUV 値、T/N 比は良好な相関関係を示した。また、Ki-67 標識率との関係において、11C-4DST と 18F-FLT は共に Ki-67 標識率において良好な直線関係を示した。その結果、神経膠腫診断において 11C-4DST と 18F-FLT の有用性はほぼ同程度であった。

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2件)

Kenichi Tanaka, Yuka Yamamoto, Yukito Maeda, Hiroyuki Yamamoto, Nobuyuki Kudomi, Nobuyuki Kawai, Jun Toyohara, Yoshihiro Nishiyama. Correlation of 4'-[methyl-(11)C]-thiothymidine uptake with Ki-67 immunohistochemistry and tumor grade in patients with newly diagnosed gliomas in comparison with (11)C-methionine uptake. *Annals of Nuclear Medicine*, 査読あり、Vol. 30, 2016、89-96
DOI: 10.1007/s12149-015-1035-x

Yasunori Toyota, Keisuke Miyake, Nobuyuki Kawai, Tetsuhiro Hatakeyama, Yuka Yamamoto, Jun Toyohara, Yoshihiro Nishiyama, Takashi Tamiya. Comparison of 4'-[methyl-(11)C]-thiothymidine ((11)C-4DST) and 3'-deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine ((18)F-FLT) PET/CT in human brain glioma imaging. *EJNMMI Research*, 査読あり、Vol. 5、2015、5
DOI: 10.1186/s13550-015-0085-3.

[学会発表](計9件)

Yuka Yamamoto, et al. Correlation of 11C-4DST uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015 Annual Meeting, 2015年6月6日~2015年6月10日、Baltimore, Maryland

Kenich Tanaka, Yuka Yamamoto, et al.

Correlation of 11C-4DST and 11C-MET uptake on PET with tumor grade and Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed gliomas. SNMMI 2015 Annual Meeting, 2015年6月6日~2015年6月10日、Baltimore,

Kenich Tanaka, Yuka Yamamoto, et al. Correlation of 11C-4DST and 11C-MET uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in newly diagnosed gliomas. The 74th Annual Meeting of Japan Radiological Society, 2015年4月16日~2015年4月19日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

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)

河井信行、山本由佳、他、神経膠腫診断における2種類のチミジンアナログ PET トレーサ(4DST と FLT)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東京(東京都・新宿区)

田中賢一、山本由佳、他、治療前神経膠腫における 11C-4DST PET と 11C-MET PET の比較、第54回日本核医学会総会、2014年11月6日~2014年11月8日、大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

田中賢一、山本由佳、他、11C-4DST PET for proliferation imaging in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. The 73rd Annual Meeting of Japan Radiological Society, 2014年4月10日~2014年4月13日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Yuka Yamamoto, et al. Correlation of 11C-4DST PET for proliferation imaging in patients with newly diagnosed high-grade gliomas: Comparison with 18F-FLT. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014 Annual Meeting, 2014年6月7日~2014年6月11日、St. Louis, Missouri

Yuka Yamamoto, et al. 11C-4DST PET for proliferation imaging in brain tumors; Comparison with 18F-FLT. Radiological Society of North America 99th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2013年12月1日~2013年12月6日、Chicago, Illinois

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 由佳 (YAMAMOTO, Yuka)
香川大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30335872

(2)研究分担者

久富 信之 (KUDOMI, Nobuyuki)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号：20552045

河井 信行 (KAWAI, Nobuyuki)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号：40294756

西山 佳宏 (NISHIYAMA, Yoshihiro)
香川大学・医学部・教授
研究者番号：50263900

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)・その他部局等
研究者番号：50425659