

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390372

研究課題名(和文) 肺腺癌のPET診断のための ^{18}F -Acetateの合成精製と基礎的研究

研究課題名(英文)

Combining and purification of ^{18}F -acetate for diagnosis of lung adenocarcinoma with positron emission tomography

研究代表者

野守 裕明 (NOMORI HIROAKI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：90146613

研究成果の概要(和文):成長速度の遅い高分化腺癌ではFDG-PETは偽陰性になるが、 ^{11}C -acetateは陽性所見を示すことを我々は既に臨床試験で確認した。しかし ^{11}C -acetateの欠点は ^{11}C の半減期が20分間と短いため、半減期が2時間の ^{18}F を標識した ^{18}F -acetateの合成精製を試み、その臨床応用の可能性を調べた。その結果、 ^{18}F -acetateは ^{11}C -acetateと正常体内における動態が異なり、速やかに腎臓から膀胱へと排泄された。そのため ^{18}F -acetateは ^{11}C -acetateのアナログとしては不適格であることが判明した。別の研究として術前胸腺腫において ^{11}C -acetateと ^{18}F -FDGを行うことにより、両トレーサーの集積度より胸腺腫組織型を予測できることが判明した。

研究成果の概要(英文): We already demonstrated that the slow growing well-differentiated adenocarcinomas of the lung showed false-negative for FDG-PET, while they frequently showed positive for ^{11}C -acetate. However, because ^{11}C has short half-life period, i.e. 20 min, we have combined the ^{18}F -acetate to investigate the possibility for clinical use. As a result, the ^{18}F -acetate was not accumulated in any organs and was excreted in urine, of which disposition was completely different from ^{11}C -acetate, which usually showed the accumulation in pancreas and liver. Therefore, ^{18}F -acetate cannot be used as an analogue of ^{11}C -acetate as a tracer of PET scanning. As the other experiment, we evaluated the ^{11}C -acetate-PET for thymomas, which are also slow growing tumors as well as well-differentiated adenocarcinoma of the lung. As a result, we have found that the histological type of thymoma could be predicted by accumulations of ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：呼吸器外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：肺癌、PET、腺癌、胸腺腫、酢酸、 ^{11}C 、 ^{18}F

1. 研究開始当初の背景

近年、CTの発達に伴い浸潤性の少ない肺の高分化腺癌が多く見つかるようになった。一方、 ^{18}F -FDG PETの普及に伴い肺癌診断に応用されている。しかし高分化腺癌はFDG PETが陰性になるためにその診断は困難である。その理由は高分化腺癌の代謝速度が遅いため糖の一種である ^{18}F -FDGを取り込みにくいからである。そのため高分化肺腺癌にも陽性になるPETのトレーサーを開発する必要がある。

^{11}C -acetate(酢酸)は以前に脂肪代謝の研究に使用されていたトレーサーであるが、近年、成長速度が遅くFDG陰性となる前立腺癌、高分化肝癌に ^{11}C -acetate PETが陽性になることが報告された。我々は2004年より ^{11}C -acetate PETを肺癌の診断に応用し、厚生労働省第3次対がん総合戦略事業(研究期間:2006-2007年の2年間;研究代表者:野守裕明)において ^{11}C -acetateを肺癌のPET診断に使用し、 ^{18}F -FDG陰性の肺腺癌の46%が ^{11}C -acetate陽性になることを明らかにした。

しかし ^{11}C -acetateの欠点は ^{11}C の半減期が20分間と短いため、 ^{11}C をacetateに標識した後、手際よく患者に投与しないと、腫瘍での集積が少なくなり良好なPET画像を得られない。またその半減期の短さ故に、 ^{11}C -acetateが充分取り込まれずに ^{11}C -acetate陰性となる可能性もある。その点、 ^{18}F は半減期が約2時間であり ^{18}F -FDGとしても広くPET検査に用いられている使用しやすいアイソトープである。

Acetateが増殖速度の遅い腫瘍に陽性になる理由は、細胞膜合成のための脂質代謝にacetateが使用されるためであることが推測

されるが、現在までそれを解明した報告はない。

なお、増殖速度の遅い呼吸器領域の腫瘍として肺腺癌以外に胸腺腫があるが、胸腺腫における ^{11}C -acetateの集積の検討およびその意義は解明されていない。

2. 研究の目的

- (1) ^{18}F -Acetateの合成・分離・精製を行い、純度95%以上の ^{18}F -Acetateを作製する。
- (2) マウス内における ^{18}F -acetateの各臓器内の集積を調べる。
- (3) 健常者ボランティアにおいて ^{18}F -acetateと ^{11}C -acetateの体内分布の差をPET画像で確かめる。
- (4) ^{18}F -acetateと ^{11}C -acetateの体内分布が同等であれば、担癌マウスにおいて腫瘍内における両トレーサーの集積の差を調べる。
- (5) 成長速度が遅い胸腺腫において ^{18}F -FDG PETと ^{11}C -Acetate PETを行い、胸腺腫各組織型における両トレーサーの分布の特徴を検討する。

3. 研究の方法

- (1) ^{11}C -Acetateの代替品として期待される半減期120分の ^{18}F を標識した ^{18}F -acetateの合成と反応濃度の最適化について検討する。 ^{18}F -acetateの標識合成には日本赤十字社熊本健康管理センターPET-CT診断センター内のサイクロトロン及び、FDG合成装置(図.1a)を利用した。生成した試料の分析には、HPLCやUV検出器、NaIシンチレーションカウンタといった分析・分取システム(図.1b)を利用した。



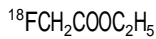
図 1a : FDG 合成装置、図 1b : 分析分取システム

(2) ^{18}F -acetate の合成過程

^{18}F の生成核反応 $^{18}\text{O} (p,n)$

サイクロトロンを用いて ^{18}O 濃縮水にプロトン (p : 陽子) を照射し、上記の核反応により無担体の ^{18}F イオンを得る。

^{18}F -acetate の合成



ヨード酢酸エステルはアセトニトリルにより反応器内で溶解し、電解質溶液となっており、このヨード酢酸エステル中に ^{18}F イオンがクリプトフィックスによって運ばれる。その後 ^{18}F イオンとヨードのイオン交換反応が起こり、 ^{18}F -acetate [^{18}F]酢酸エステルが生成される。

(3) 分析条件

標識合成の確認のため、HPLC を用いて分析を行った。使用したカラムは Luna 10u NH2 100A (phenomenex)、移動相は 10mM の NaH_2PO_4 を用いた。設定条件は流速 2.0 ml/min、UV 波長 280 nm とする。

(4) 安定した精製が完了した時点で、非担癌マウスにおける ^{18}F acetate の体内分布の検討を行う。 ^{18}F acetate 投与後、各臓器の放射エネルギーを測定する。

(5) 健常ボランティアにおける ^{18}F acetate PET を行い、ヒトにおける PET 上での体内分布を見る。

(6) 臨床において胸腺腫の術前症例に ^{18}F -FDG と ^{11}C acetate による PET 撮像を行い、組織型との関連を調べ、術前に胸腺

腫組織型を予測できるか否かを検討する。

4 . 研究成果

(1) 合成および精製実験 (計 8 回) 結果 : 合成精製した ^{18}F acetate を臨床に使えるか否かを合成と反応濃度の最適化について検討した。 ^{18}F acetate の標識合成には日本赤十字社熊本健康管理センターPET-CT診断センター内のサイクロトロン及び、FDG 合成装置を利用し、生成した試料の分析には、HPLC、UV 検出器、NaI シンチレーションカウンタを用いた。HPLC では 5.9 から 8.1 分に RI ピーク、6.3 から 8.5 分に UV ピークが見られた (図 2) 。

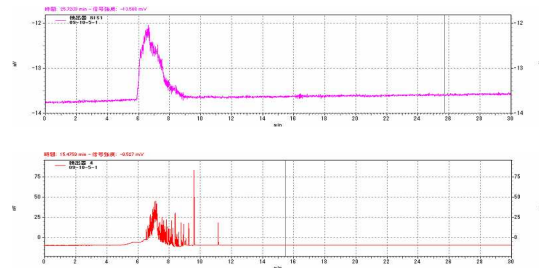
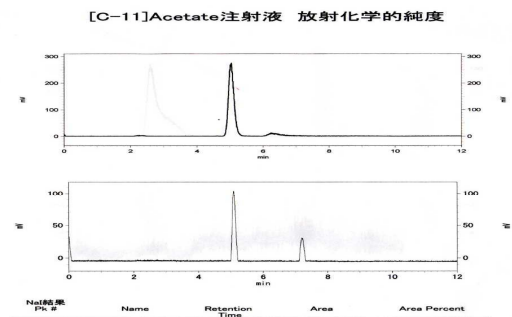


図 2



日本赤十字社熊本健康管理センター PET-CT診断センター

図 3

合成実験の結果では放射化学的純度は 99%以上、pH 6.5-7.0 であった (図 3) 。品質管理実験ではパイロジェン検査 () 無菌検査であり、臨床応用ができることが示された。

- (2) 合成精製した ^{18}F acetate を、マウス3匹に平均 3 MBq、尾静脈より投与し、1 時間後に屠殺し、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、骨、心臓を取り出し、組織内の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した結果、どの臓器間においても放射活性はほとんど無いことが判明した。
- (3) 合成精製した ^{18}F acetate をマウス3匹に平均 3 MBq、尾静脈より投与し、一日後に採血をした結果、腎機能、肝機能差には異常な無かった。
- (4) 合成精製した ^{18}F acetate をマウス3匹に平均 3 MBq、尾静脈より投与し1週間経過を見たが、外見の健康状態に問題は認められなかった。
- (5) さらにヒトにおける ^{18}F acetate の体内動態を調べるために、健常者（主任研究者および研究協力者の2名）において実際に ^{18}F acetate および ^{11}C acetate の体内分布を調べた。

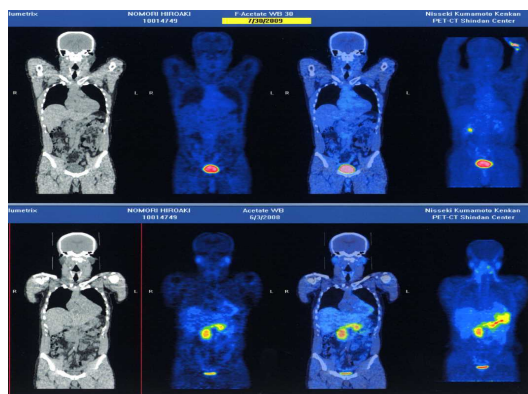


図4：被験者Aの ^{18}F acetate と ^{11}C acetate の体内分布
(上段： ^{18}F acetate、下段： ^{11}C acetate)

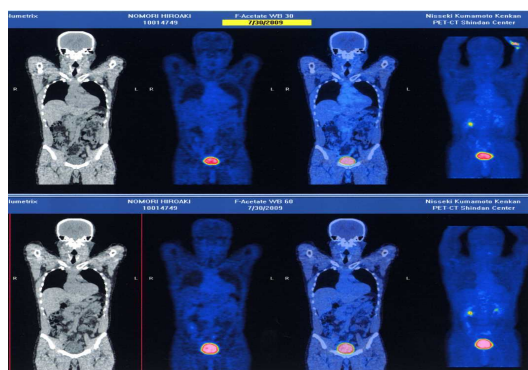


図5.被験者Aの ^{18}F acetate の経時的変化
(上段： ^{18}F acetate 投与 30 分後、下段： ^{18}F acetate 投与 60 分後)

図4と図5に健常者ボランティアAのPET/CT画像を示す。図1の上段は ^{18}F acetate 185 MBq/5ml投与後、30分後の左側からCT画像とPET画像、その合成画像およびPET集積画像を示す。下段には比較として ^{11}C acetate の同様な画像を示す。

^{11}C acetate は図4aにみられるように、膵臓に取り込まれまた薄く肝臓および耳下腺に取り込まれている。それに対し、 ^{18}F acetate は取り込まれた臓器は無く、速やかに腎臓から膀胱へ排泄されている。 ^{18}F はそれ自身骨に取り込まれるため、画像からさらに判ることは投与後 ^{18}F が脱離していないことである。また図4bに見られる如く、 ^{18}F acetate の30分投与後と60分投与後の経時的変化においても、両方において特に変化はみられず早い段階で尿への排泄が起こっていると考えられる。すなわち ^{18}F acetate は健常人に対して、特に集積する臓器はなく、速やかに腎臓を通して尿として排泄され、また体内での ^{18}F の脱離が生じないことが判った。

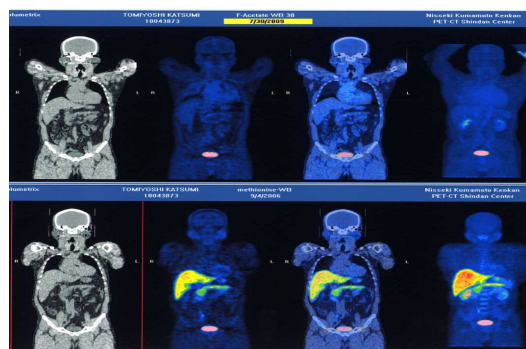


図5a：被験者Bの ^{18}F acetate と ^{11}C acetate の体内分布

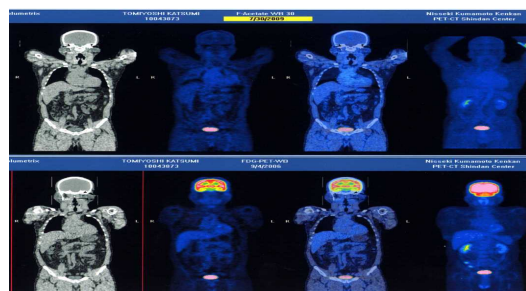


図 5b: 被験者 B の ^{18}F acetate の経時的変化 (上段: ^{18}F acetate、下段 ^{18}F FDG)

図 5a と図 5b はボランティア B の PET 画像である。図 5a は上段に ^{18}F acetate と下段に ^{18}F FDG の画像を示す。ボランティア A と同様 ^{18}F acetate は脳、心臓、肝臓、筋肉など特に集積は見られない。他方、 ^{18}F FDG は脳に強い集積および心臓および肝臓に薄い集積が見られグルコース代謝を見ることができる。

このように ^{11}C -acetate は従来の如く脾臓に取り込まれ、また薄く肝臓および耳下腺に取り込まれた。それに対し、 ^{18}F -acetate は 30 分投与後と 60 分投与後の経時的変化において、特に取り込まれた臓器は無く、代謝および排泄が腎臓から膀胱へと排泄された。以上の如く ^{18}F -acetate は健常人に対して、特に集積する臓器はなく、速やかに腎臓を通して暴行から排泄されることがわかった。一方体内投与後に ^{18}F が acetate より脱離すると、骨に取り込まれるが、骨には集積していなかったため、 ^{18}F が acetate より脱離していないことがわかった。以上より、 ^{18}F acetate はその代謝動態において ^{11}C acetate とは異なり、Acetate PET のトレーサーとしては適さないことが判明した。

(6) 臨床において胸腺腫: 胸腺腫 40 例において術前に ^{18}F FDG PET と ^{11}C Acetate PET を行い、それぞれの集積度と組織型の関連性を調べた。胸腺腫の組織型は A 型が 1 例, AB 型が 12 例, B1 型が 11 例, B2 型が 7 例, B3 型が 6 例, C 型が 3 例であった。また病期は I 期が 17 例, II 期が 17 例, III 期が 4 例, IV 期が 2 例であった。それぞれの集積度は standard uptake value (SUV) で評価した。 ^{18}F FDG PET において C 型胸腺腫は他の A-B3 型の胸腺腫より高い集積度を示した ($p=0.001-0.048$)。 ^{11}C Acetate PET において

A/AB 型胸腺腫は他の B1-C 型胸腺腫より高い集積度を示した ($p<0.001-p=0.002$)。C 型胸腺腫の 3 例は全て FDG 集積度は 6.3 以上であり、A/AB 型胸腺腫の 13 例は全て FDG 集積度が 6.3 以下で、Acetate 集積度は 5.7 以上であった。FDG 集積度が 6.3 以下で Acetate 集積度が 5.7 以下の胸腺腫は全て B1-B3 型であった。I/II 期と III/IV 期の間に FDG および Acetate の集積度の差はなかった。これらより ^{18}F FDG PET と ^{11}C Acetate PET を胸腺腫の術前に検査することにより、組織型を予測できることが判明した。

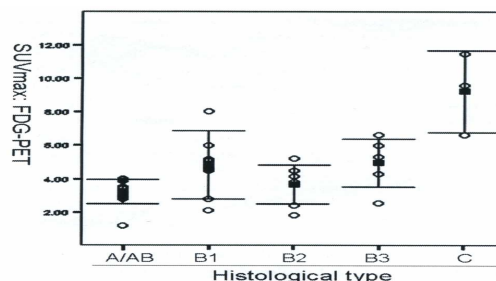


図 6a 胸腺腫各組織型における FDG 集積度

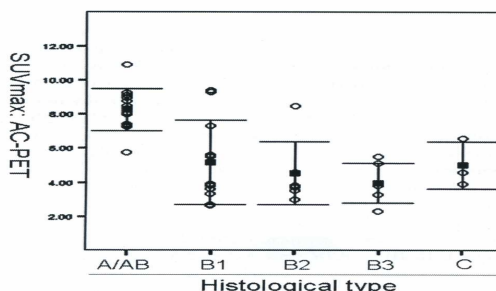


図 6b 胸腺腫各組織型における acetate 集積度

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 46 件)【すべて査読有】

1. Shibata H, Nomori H, Uno K, et al. (11)C-acetate for positron emission tomography imaging of clinical stage IA lung adenocarcinoma: comparison with (18)F-fluorodeoxyglucose for imaging and evaluation of tumor

- aggressiveness. Ann Nucl Med. 2009;23:609-16.
2. Shibata H, Nomori H, Uno K, et al. ¹⁸F Fluorodeoxyglucose and ¹¹C Acetate Positron Emission Tomography are Useful Modalities for Diagnosing the Histological Type of Thymoma. Cancer. 2009;115:2531-8.
 3. Ohba Y, Nomori H, Mori T, et al. Is Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Superior to Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Non-Small Cell Lung Cancer? J Thorac Cardiovasc Surg 2009, in press. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 138:439-45.
 4. Ohba Y, Nomori H, Shibata H, et al. Evaluation of Visual and Semiquantitative Assessments of Fluorodeoxyglucose uptake on PET Scans for the Diagnosis of Pulmonary Malignancies 1 to 3 cm in Size. Ann Thorac Surg, 2009; 87:886-91.
 5. Nomori H, Ohba Y, Yoshimoto K, et al. Positron emission tomography in Lung Cancer. General Thorac Cardiovasc Surg, 2009; 5:184-91.
 6. Ohba Y, Nomori H, Mori T, et al.. Is Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Superior to Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Non-Small Cell Lung Cancer? J Thorac Cardiovasc Surg, 2009; 138:439-45.
 7. Ohba Y, Nomori H, Shibata H, et al.. Evaluation of Visual and Semiquantitative Assessments of Fluorodeoxyglucose uptake on PET Scans for the Diagnosis of Pulmonary Malignancies 1 to 3 cm in Size. Ann Thorac Surg, 2009, 87:886-91.
 8. Shibata H, Nomori H, Uno K, et al. ¹⁸F Fluorodeoxyglucose and ¹¹C Acetate Positron Emission Tomography are Useful Modalities for Diagnosing the Histological Type of Thymoma. Cancer, 2009; 115:2531-8.
 9. Nomori H, Shibata H, Uno K, et al. ¹¹C Acetate can be used in place of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose for positron emission tomography imaging of non-small cell lung cancer with higher sensitivity for well-differentiated adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2008;3:1427-32.
 10. Oda S, Awai K, Liu D, Nakaura T, Yanaga Y, Nomori H, et al. Ground glass opacities on thin-section helical CT: differentiation between bronchioloalveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190:1363-8.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野守 裕明 (NOMORI HIROAKI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：90146613