

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861079

研究課題名(和文) 婦人科腫瘍のエストロゲン受容体ダイナミックPETと動態解析に関する研究

研究課題名(英文) Kinetic analysis of Estrogen receptor PET imaging in gynecological tumors

研究代表者

辻川 哲也 (Tsujikawa, Tetsuya)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授

研究者番号：30380033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：巨大子宮筋腫症例に対してエストロゲン受容体(ER)イメージングPET製剤であるFESを急速静注しダイナミック撮像を行い病変部の時間放射能曲線を求め、腹部大動脈から得た入力関数を用いてコンパートメント解析を行った。各速度定数(K_1 , k_2 , k_3 , k_4)、 k_3/k_4 (Binding potential)および分布容積(VT)を算出し60分後の静態画像のSUV値と比較した結果、Binding potentialおよびVTがSUV値と有意な相関を示した。以上より、エストロゲン依存性腫瘍においてPET動態解析が可能であること、およびこれまでの臨床研究で用いてきたSUV値の妥当性が証明された。

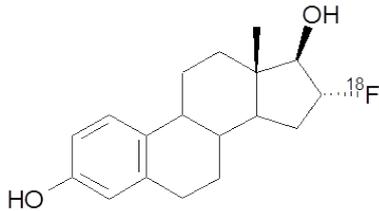
研究成果の概要(英文)：Dynamic PET scan with $^{16}\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluoro-17-estradiol}$ (FES) was performed in patients with huge uterine leiomyoma. Rate constants (K_1 , k_2 , k_3 , k_4), volume of distribution (VT) and k_3/k_4 (Binding potential) were obtained by 2-tissue compartmental modeling. They were compared with standardized uptake values at the time of 60 min after tracer injection. Binding potential and VT showed significantly positive correlations with SUV. This result indicates that FES PET kinetic analysis is feasible in gynecological tumors and that SUV is properly-validated.

研究分野：PET分子イメージング

キーワード：エストロゲン受容体PET 動態解析 婦人科腫瘍

1. 研究開始当初の背景

(1) エストロゲン受容体(ER)イメージング製剤である 16 -[18 F]fluoro- 17 -estradiol (FES) (図 1)はエストロゲンの中で最も生理活性の高いestradiol(E2)への 18 F 標識化合物であり、FES を用いた PET 検査(FES-PET)は欧米において乳癌におけるホルモン療法の治療選択や効果判定等に用いられている。



(図 1) 16 -[18 F]fluoro- 17 -estradiol (FES)

(2) 我々は乳癌と同じくエストロゲン依存性の発育を示す子宮腫瘍性疾患に FES-PET を応用し FDG-PET による糖代謝情報と併せてその有用性を検討してきた。その結果、良性腫瘍と悪性腫瘍(子宮内膜癌と増殖症、子宮筋腫と肉腫)の間でこれら 2 つの薬剤に集積パターンの違いがあり、FES- および FDG-PET 検査の組み合わせが非侵襲的な良悪性鑑別に有用であることが示された。

続く子宮内膜癌のサブグループ解析では、新たに導入した FDG/FES 集積比が最も腫瘍の病態を反映しており、臨床病期や組織学的悪性度が高くなるにつれエストロゲン依存性が失われ、相対的にブドウ糖代謝が亢進していた。

さらに術後病理の各種免疫染色を追加した研究では子宮内膜癌の FDG/FES 集積比がエストロゲン受容体サブタイプ (ER) およびプロゲステロン受容体の発現と強く相関しており、FES-と FDG-PET の組み合わせが ER の分布のみならず E2-ER 複合体以後の蛋白合成つまり機能的 ER 発現を反映することが示唆された。

2. 研究の目的

(1) 以上のようにエストロゲン受容体発現と糖代謝をそれぞれ測定することに大きな意義があることを実証したが、これまでの研究では FES-PET、FDG-PET とともに薬剤投与 60 分後の静態画像から得られた半定量値 (SUV 値)を解析に用いていた。そのためすでに腫瘍内への集積機序が解明されている FDG に対して (Glut-1 により細胞内に取り込まれ、Hexokinase でリン酸化されトラップされる) FES の婦人科腫瘍内での動態は未解明のままであり、これまでに婦人科腫瘍の FES PET による動態解析の報告例はない。

(2) そこで本研究では、婦人科腫瘍においてダイナミック FES-PET 撮像を行い動脈採血または画像参照領域から得られた入力関数とあわせて FES の動態解析 (コンパートメント解析による速度定数や分布容積の測定) を行い、婦人科腫瘍でのエストロゲンの動態を解明するとともに、通常の SUV 値と比較することにより動態解析と静態画像双方の有効性を証明する。

3. 研究の方法

(1) 10 例の巨大子宮筋腫症例に対して FES を急速静注後 50 分間のダイナミック PET 撮像を行った。今回は侵襲的な動脈採血を回避し、腹部大動脈に関心領域を設定し入力関数を得た。(Image-derived input function: IDIF)

筋腫病変および大腰筋の時間放射能曲線と代謝物補正後の入力関数を用いて 1-tissue および 2-tissue コンパートメントモデル解析を行い各速度定数 (K_1 , k_2 ; 1-tissue) (K_1 , k_2 , k_3 , k_4 ; 2-tissue)、分布容積 (V_T)、Binding Potential (BP; k_3/k_4) を求めた。

(図 2)



(図2) 受容体リガンドにおける 2-tissue コンパートメントモデルの模式図

(2) 1-tissue と 2-tissue のうち最適モデルの決定には Akaike information criterion (AIC)と model selection criterion (MSC)を用いた。AIC が小さく、MSC が大きいモデルが適する。コンパートメント解析および最適モデルの決定は PET 動態解析ソフトウェア (Pmod version 3.6) にて行った。

(3) さらに 60 分後の静態画像から得られた SUV 値と上記の各動態指標との相関を検定した。

4. 研究成果

(1) 10 症例のうち画像データファイルの問題で解析不能であった 1 例を除く 9 症例・10 筋腫で評価した。1-tissue と 2-tissue の比較では、1-tissue が 平均 AIC=54.4、MSC=1.16 に対し 2-tissue は AIC=10.8、MSC=3.26 といずれも 2-tissue が適しているという結果だった。このことから、FES は筋腫や大腰筋に到達したのち遊離または非特異的結合と特異的結合に分かれた状態で存在していることが示唆された。

(2) 筋腫と大腰筋の SUV 値と動的パラメータ (平均) は以下の通り。

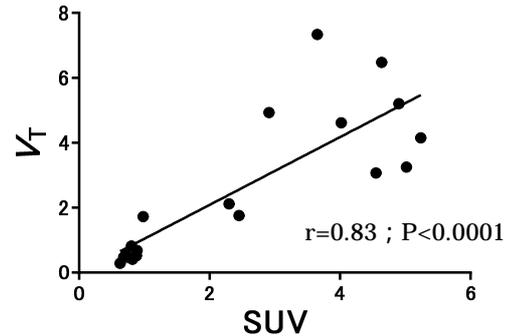
筋腫 (10 病変)

SUV=3.9, $K_1=0.65$, $k_2=0.88$, $k_3=0.12$, $k_4=0.03$, $V_T=4.29$, BP (k_3/k_4)=5.67

大腰筋 (9 領域)

SUV=0.8, $K_1=0.19$, $k_2=0.71$, $k_3=0.05$, $k_4=0.07$, $V_T=0.66$, BP (k_3/k_4)=1.24

以上のうち V_T と BP が SUV 値と有意な正相関を示した。(それぞれ $r=0.83$; $P<0.0001$ と $r=0.49$; $P=0.03$) (図3)



(図3) SUV と V_T の相関

(3) 以上より、エストロゲン依存性腫瘍において PET 動態解析が可能であること、およびこれまでの臨床研究で用いてきた SUV 値の妥当性が証明された。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

辻川哲也、牧野顕、森哲也、清野泰、吉田好雄、岡沢秀彦。 婦人科腫瘍のエストロゲン受容体ダイナミック PET と動態解析-静態画像(SUV 値)が意味するもの、第 54 回日本核医学会学術総会 2014/11/6-8、大阪国際会議場 (大阪市)

辻川哲也、知野陽子、黒川哲司、森哲也、清野泰、吉田好雄、岡沢秀彦。 子宮筋腫における FES PET 動態解析-動的パラメータと SUV の比較-、日本核医学会第 79 回中部地方会、2014/7/5-6、アオッサ (福井市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

辻川 哲也 (TSUJIKAWA, Tetsuya)

福井大学・高エネルギー医学研究センタ

ー・准教授

研究者番号：30380033

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし