

氏 名 (本籍) あ へ よし なお
阿 部 由 直

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 6 8 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 9 年 2 月 2 2 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 2 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 ポ ジ ト ロ ン 標 識 化 合 物 ^{18}F -2-フルオロー-2-デ
オ キ シ- D-グ ル コ- ス に よ る 癌 診 断 法 の 開 発

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 松 沢 大 樹 教 授 小 暮 久 也

教 授 星 野 文 彦

論文内容要旨

^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F といったポジトロン放出核種は生理的物質や生理的物質に類似した物質に標識できる。このため生体の代謝に関係する化合物の標識が可能となった。また、ポジトロン断層装置で体内に投与したポジトロン標識化合物を撮影するポジトロン断層法 (P-CT: Positron emission computed tomography) では、イメージングと投与された放射能の定量的解析ができる。従ってポジトロン標識化合物を投与し、PCTを行なうことにより生体の代謝を生体外から非侵襲的に測定することが可能となった。

ポジトロン標識化合物である ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース (^{18}F FDG: ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) は糖代謝を反映し、また糖代謝阻害剤であるため癌に集積する。PCTを用いることにより癌の糖代謝の定量的評価と画像診断が可能となる。ここでは腹部臓器癌診断法の開発と癌の治療効果判定法に関する研究をすすめた。

1. ^{18}F FDGの癌診断剤としての有効性

腹水肝癌由来AH109Aを皮下移植したラットでの ^{18}F FDGの体内分布の実験を行なった。腫瘍では ^{18}F FDGのとりこみが多く、経時的に蓄積していった。肝臓と腎臓と血液では ^{18}F FDGが速やかに排除されていった。腫瘍と各臓器の比は1.3倍以上あり、なかでも腫瘍肝臓比と腫瘍脾臓比と腫瘍血液比は約10倍以上もあった。この結果から、ほぼ全身での癌診断が可能であり、とくに従来の ^{67}Ga クエン酸を用いた核医学では不可能であった肝癌と脾癌の検出に優れている結果となった。

臨床例において脾癌と転移性肝癌と原発性肝癌が陽性像として描出された。このことにより ^{18}F FDGは臨床的にも優れた癌診断剤であることが確かめられた。これは癌イメージング上、核医学の歴史に新しい頁をひらくものである。

2. ^{18}F FDGの癌集積性について

AH109A腫瘍の ^{18}F FDGのオートラジオグラムでは、 ^{18}F FDGは腫瘍組織の生きている細胞層に集積し、壊死組織には集積がみられなかった。 ^{18}F FDGの癌集積性は癌細胞の糖要求性にある。これは ^{18}F FDGが癌細胞にとりこまれたのちに磷酸化され ^{18}F FDG-6-リン酸となり、それ以上の代謝を受けずに細胞内に蓄積するためである。このように ^{18}F FDGの癌集積性は明らかであり、癌組織での生きている細胞によって行なわれる。また各種実験肝癌を用いた研究で、癌の糖要求性は癌の増殖度に比例することが知られており、 ^{18}F FDGの癌へのとりこみの程度は癌の増殖度を反映する結果が予想される。臨床例において ^{18}F FDGのとりこみの程度が癌の種類によって異なり、癌の増殖度を反映することが示唆された。以上から、 ^{18}F FDGの癌へのとりこみは、生きて

いる癌細胞によりおこなわれ、 ^{18}F FDGの癌へのとりこみの程度は癌の増殖度をあらわす。

3. ^{18}F FDGを用いた癌治療効果判定について

癌治療の目的は癌細胞の根絶にある。これを臨床的に評価することは困難である。前述した ^{18}F FDGの性質を用いて癌の治療効果判定に応用できることが予想され動物実験を行なった。AH109Aを皮下移植したラットの腫瘍にX線を10 Gy: 1 Gray=1000 rad), 20Gy, 40Gy 照射し、腫瘍の生長曲線と腫瘍での ^{18}F FDGのとりこみ比を検討した。 ^{18}F FDGのとりこみ比は、投与した ^{18}F FDGの何%が腫瘍1gあたりとりこまれたかを求め、非照射腫瘍群を1として、それぞれ照射された腫瘍群との比を求め検討した。腫瘍生長は10 Gy照射群では、照射3～5日以後再増殖がみられ、20 Gyと40 Gy照射群で腫瘍体積が減少し、照射7日目では腫瘍体積は照射前と比べ約40%となった。 ^{18}F FDGのとりこみは3群とも照射3日目まで線量依存性がなく徐々に ^{18}F FDGのとりこみが減少した。20 Gyと40 Gy照射群ではそのままとりこみが減少し、非照射群と比べ、照射7日目では約40%の減少となった。10 Gy照射群では腫瘍の再増殖に伴って ^{18}F FDGのとりこみが増加した。 ^{18}F FDGのとりこみ比は、腫瘍1gあたりの ^{18}F FDGのとりこみは比較しているため、 ^{18}F FDGのとりこみの減少の程度は腫瘍体積の減少の程度より大きい。腫瘍が小さくなったために ^{18}F FDGのとりこみが減少したのではなく、腫瘍組織中での生きている腫瘍細胞の割合を示していると推察する。今回の結果から、 ^{18}F FDGを用いた癌治療効果判定法は、形態的に癌治療効果を判定するよりも鋭敏であることを示した。また、 ^{18}F FDGの代謝に関係するヘキソキナーゼ活性の放射線による影響は10Gyではなかった。

^{18}F FDGによる癌の糖代謝を指標とする癌治療効果判定法は、今迄の形態学的診断と違い癌の消長を代謝的にしめすものである。癌の治療効果を判定するだけでなく、癌の治療中においても治療法の適否を判断することが可能である。臨床的に、癌治療効果判定法として検討する必要がある。

審査結果の要旨

癌は解糖活性が高く、多量の糖を必要とする。癌の増殖度と解糖活性との間には正の相関がみられ、増殖の早い癌ほど多量の糖をとりこむことをまず文献的に明らかにしている。この癌の特性から糖類似物質である陽電子標識化合物 ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース(^{18}F FDG)を用いて癌診断法の開発をすすめている。 ^{18}F FDGはグルコースの2の位置が水酸基で置換されているため、細胞内にとりこまれ、ヘキソキナーゼでリン酸化された後、それ以上の代謝をせず細胞内に蓄積される。 ^{18}F FDGの癌細胞への蓄積の程度は、癌細胞の糖要求性の高さとヘキソキナーゼの基質特異性の低さ、G-6-Pフォスファターゼ活性の低さなどにより左右される。言い換えれば、癌細胞の増殖度、未分化度の程度が表現されることになると考えている。

実験では、まずラット腹水肝癌由来AH 109 A腫瘍を移植したラットでの ^{18}F FDGの体内分布を検討している。結果は、腫瘍に極めて多く集積し、腫瘍-肝臓比、脾臓比、血液比がそれぞれ10倍以上にもなり、極めて高値である結果を得ている。また陽電子断層装置を用いてウサギVX 2悪性腫瘍の明瞭な陽性画像も得ている。この基礎実験から ^{18}F FDGは癌診断薬として優れており、特に従来の ^{67}Ga クエン酸を用いた核医学的手法では困難であった肝癌、脾癌の検出に優れている特徴を持つことを明らかにしている。

これらの ^{18}F FDGの癌集積性に関する基礎的研究に立ち、臨床応用をすすめている。臨床例として原発性肝癌と肺癌からの転移性肝癌と原発性脾癌を一例ずつ報告している。 ^{18}F FDG投与後、陽電子断層装置で連続スキャンニングを行ない画像を採取し、又その画像上に関心領域を設け、癌における経時的 ^{18}F FDGのとりこみの変化を検討している。結果は、全例とも癌は陽性像として描出され、臨床的にも肝癌と脾癌の検出に優れていることを確認している。また癌における経時的 ^{18}F FDGのとりこみの変化は、癌の種類によって異なり、癌の増殖度未分化度等と深い関連があるものと考えている。

次に、 ^{18}F FDGによる癌の治療効果判定法に関する基礎的検討を行なっている。実験肝癌AH 109 Aを移植したラットの皮下腫瘍にX線を1000 rad, 2000 rad, 4000 rad照射したのち、 ^{18}F FDGのとりこみを検討している。X線照射後、 ^{18}F FDGの腫瘍へのとりこみは、非照射腫瘍に比して減少している。これは照射後の腫瘍体積の減少に対応するものであり、さらにX線照射後の腫瘍の生存細胞に依存していることを明らかにしている。その根拠としてX線照射によるヘキソキナーゼ活性の低下が照射により認められなかったことをあげている。これらの結果から癌治療効果判定法として臨床的に価値があると考えている。

この論文は ^{18}F FDGを用いての陽電子断層法による癌診断法を開発した極めて勝れた独創的研究であり、学位授与に値する。