

氏 名（本籍） 吉 岡 孝 志

学位の種類 博 士（医学）

学位記番号 医 博 第 1118 号

学位授与年月日 平 成 4 年 3 月 27 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学研究科  
（博士課程）内科学系専攻

学位論文題目 スードマウス可移植性ヒト腫瘍における  
 $^{18}\text{F}$ FDG (2-deoxy-2 [ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-D-glucose)  
集積性に関する実験的検討  
—腫瘍の組織学的分化度と $^{18}\text{F}$ FDG 集積性の比較—

（主 査）

論文審査委員 教授 金 丸 龍之介 教授 福 田 寛

教授 坂 本 澄 彦

## 論文内容要旨

腫瘍細胞の生理学的特性の一つに解糖活性の亢進がある。glucose の非生理学的 analog である 2-deoxy-D-glucose に短寿命陽電子放出核種  $^{18}\text{F}$  を標識した 2-deoxy-2-fluoro [ $^{18}\text{F}$ ]-D-glucose (以下  $^{18}\text{FDG}$  と略) は、グルコースと同様に腫瘍細胞内に取り込まれヘキソキナーゼにより 6 リン酸化されるが、それ以上の解糖代謝をうけずに腫瘍細胞内に蓄積される。ポジトロン CT (以下 PET と略) は、陽電子が周囲の陰電子と結合して消滅するとき互いに、 $180^\circ$  反対方向に発生する 2 本の光子の測定をもとに陽電子放出核種の体内分布を断層像として表示する装置で、これと  $^{18}\text{FDG}$  を用いることにより、臨床的に腫瘍画像を得ることができる。

$^{18}\text{FDG}$  が、腫瘍に高い集積性を示すことは、臨床的には各種腫瘍の  $^{18}\text{FDG}$ -PET 画像上、また実験的には摘出各種動物腫瘍の  $^{18}\text{FDG}$  摂取率から示されているが、ヒト腫瘍組織自体を使って  $^{18}\text{FDG}$  の集積性をその摂取率から基礎的に検討した報告はまだ少ない。そこで、我々は、ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍を用いて、ヒト腫瘍における  $^{18}\text{FDG}$  集積性に関する基礎的検討を行った。さらに、組織学的分化度の低い腫瘍ほど解糖活性が高いことがラット移植肝癌を使った実験により示されているが、ヒト腫瘍の組織学的分化度と解糖活性の関係を見た報告はない。そこでヌードマウス可移植性ヒト胃癌、膵臓癌、大腸癌それぞれの組織学的分化度の異なる腫瘍株を用いて、 $^{18}\text{FDG}$  腫瘍集積性と、解糖代謝の調節酵素の一つであり  $^{18}\text{FDG}$  の腫瘍内への蓄積機序において重要な役割を果たすヘキソキナーゼ (以下 HK と略) の組織内活性を調べることによりヒト腫瘍の組織学的分化度と解糖活性の関係を見た。

用いた腫瘍は、ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍 9 株で、胃癌 4 株 (高分化型腺癌, 中分化型腺癌, 低分化型腺癌, 未分化癌), 膵臓癌 2 株 (高分化型腺癌, 低分化型腺癌), 大腸癌 3 株 (高分化型腺癌, 中分化型腺癌, 低分化型腺癌) である。

それぞれの腫瘍をヌードマウス背部皮下に移植し、3 ないし 4 週間腫瘍径を観察し長径が約 10 mm になった後、 $^{18}\text{FDG}$  体内分布実験を行った。各臓器の  $^{18}\text{FDG}$  摂取率は、投与した RI の何% が単位組織重量当りに存在するかを示す、%injected dose/g tissue で表し、観察した腫瘍径から、推定腫瘍重量を算出して腫瘍増殖曲線を求めた。放射能測定後、各腫瘍組織株それぞれにおける 6 サンプルで HK 比活性を測定し、残りの腫瘍部分で、組織学的検索を行った。

実験に用いたヌードマウス可移植性ヒト腫瘍 9 株いずれの腫瘍においても  $^{18}\text{FDG}$  摂取率は、心臓に次いで高く、 $^{18}\text{FDG}$  投与後 30 分から 90 分まではほぼ一定の摂取率を示した。 $^{18}\text{FDG}$  投与後 60 分の各臓器、組織および血液の平均の  $^{18}\text{FDG}$  摂取率は心臓 22.6% dose/g tissue, 以下単位略で、腫瘍 4.7, 肝臓 1.6, 腎臓 1.6, 筋肉 2.0, 血液 0.73 であり、腫瘍の  $^{18}\text{FDG}$  摂取率は、肝臓、腎臓の約 2.5

倍, 筋肉の約 2 倍, 血液の約 6 倍を示した。<sup>18</sup>F 投与後 60 分の <sup>18</sup>F 腫瘍摂取率を胃癌 4 株, 膵臓癌 2 株および大腸癌 3 株それぞれの腫瘍株間で比較すると, 各腫瘍の <sup>18</sup>F 摂取率は, 胃癌 高分化型腺癌で 2.1% dose/g tissue であり, 以下単位略で, 胃癌中分化型腺癌 3.9, 低分化型腺癌 5.5, 未分化癌 6.4, 膵臓癌高分化型腺癌 3.3, 低分化型腺癌 4.8, 大腸癌高分化型腺癌 4.3, 中分化型腺癌 5.4, 低分化型腺癌 7.0 であった。胃癌では高分化型腺癌と中分化型腺癌, 中分化型腺癌と未分化癌の間に, 膵臓癌と大腸癌ではそれぞれの腫瘍の間に危険率 1% 以下で摂取率に有意差が認められ, 胃癌, 膵臓癌, 大腸癌いずれにおいても, 組織学的分化度の低いものほど <sup>18</sup>F 摂取率は高いという結果を得た。また, それぞれの臓器腫瘍組織内の HK 比活性も組織学的分化度の低い腫瘍株の方が分化度の高いそれよりも高かった。臓器種の別なく全腫瘍で HK 比活性と <sup>18</sup>F 摂取率を比較すると両者には正の相関が認められた。

以上, ヒト腫瘍における, <sup>18</sup>F 集積性を実験的に証明するために, ヒト腫瘍移植ヌードマウスを用いて, その <sup>18</sup>F 体内分布を見たところ, ニューマウス可移植性ヒト腫瘍において <sup>18</sup>F は, 心臓に次ぐ高い集積性を示した。さらに腫瘍の組織学的分化度と <sup>18</sup>F 集積性, 腫瘍組織内の HK 比活性を比較すると, 各臓器腫瘍で組織学的分化度の低い腫瘍ほど, <sup>18</sup>F 集積性と HK 比活性は高く, ヒト腫瘍においても組織学的分化度のより低い腫瘍の方が解糖代謝が活発であることが示された。組織学的分化度により <sup>18</sup>F 集積性が異なるという我々の知見は, <sup>18</sup>F-PET 腫瘍画像に組織学的分化度が反映されている可能性を示唆するものであり, <sup>18</sup>F-PET 腫瘍画像の解析研究に資するところが大きいと考えられた。

## 審査結果の要旨

著者は、組織学的に分化度の異なるヒト胃癌、膵臓癌、大腸癌をヌードマウスに移植して、糖代謝トレーサーである<sup>18</sup>FDG (2-deoxy-2-fluoro [<sup>18</sup>F] -D-glucose) の腫瘍集積性を検討した。更に、組織学的に分化度の異なる腫瘍間における<sup>18</sup>FDG の集積性と、腫瘍内 hexokinase 活性を調べることにより、組織学的分化度と解糖活性の関係をみた。その結果ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍は、実験に用いたすべての腫瘍系で、<sup>18</sup>FDG 集積性は、宿主マウスの心臓に次いで高く、肝臓、腎臓の約2.5倍、大腿筋の約2倍、血液の約6倍を示した。<sup>18</sup>FDG の集積性と組織内の hexokinase 活性を比較したところ、組織学的分化度の低い腫瘍の方が、分化度の高い腫瘍よりも解糖代謝が活発であるという腫瘍組織における生化学的性質を証明するものであるとしている。本論でえられた知見すなわち<sup>18</sup>FDG の集積性が、腫瘍組織では、正常組織より高く、又ある程度悪性度とも相関しているという所見は、臨床的に<sup>18</sup>FDG-PET 腫瘍画像の解析研究に資するところが大きいと考えている。

ヒト癌移植ヌードマウスに glucose の非生理的 analog, 2-deoxy-D-glucose に陽電子放出核種,<sup>18</sup>F で標識した, 2-deoxy-2-fluoro [<sup>18</sup>F] -D-glucose (<sup>18</sup>FDG) を用いて、腫瘍組織と正常組織を比較し、腫瘍組織の方が有意にとり込みが、高く、かつ低分化型が高分化型よりもとり込みが高かったとしている。又同時に組織の hexokinase も測定し、低分化型の腫瘍の方が、高分化型よりも、活性が高かったが、これは、古典的に云われている腫瘍細胞の高解糖を支持するものであろう。

本論文は、<sup>18</sup>FDG-PET 腫瘍画像を解析する際に、その成績に、ある程度の組織学的悪性度、グレーディングを反映させ得ることが出来得ることを示したものであり、内容、論旨ともに博士論文に値するものである。