

授与番号 乙第 121 号

論文内容の要旨

Comparison of ^{18}F -choline and ^{18}F -FDG accumulation in PET imaging of oral squamous cell carcinoma

— 口腔扁平上皮癌の PET イメージングにおける ^{18}F -choline および ^{18}F -FDG 集積の比較 —

(Yasufumi HARA, Masanori SHOZUSHIMA, Kazunori TERASAKI, Mitsuru IZUMISAWA, Noriaki TAKAHASHI, Shintaro KOGI and Ryoichi TANAKA)

(岩手医科大学歯学雑誌 第 44 巻 2 号、37 頁～46 頁、令和元年 9 月掲載予定)

はら やすふみ
原 康文

I. 研究目的

Positron emission tomography (PET)は、核医学検査の 1 つであり腫瘍学や神経学の領域で広く用いられている。グルコース類似体を ^{18}F で標識した [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG)は、本邦で最も使用頻度の高い PET 用癌トレーサーであり、半減期が長い (110 分) ため、現在デリバリーとして PET 施設に供給されている。しかしながら、 ^{18}F -FDG は高血糖患者で集積が低下することや、脳・膀胱への生理的集積があること、検査時間が長い (1 時間程度) という欠点を持つ。それに対し、choline を ^{11}C で標識した ^{11}C -choline は、半減期が 20 分と短いためデリバリーできないものの、その集積が血糖値に左右されず、癌細胞に短時間で集積することから脳腫瘍や前立腺癌、口腔癌など多くの領域の癌トレーサーとして欧米を中心に広く使用されている。本研究は、デリバリー可能な ^{18}F で標識した ^{18}F -choline を合成し、 ^{18}F -FDG と比較することで、それぞれの全身に対する生理的集積の比較、および口腔癌に対する ^{18}F -choline PET の有用性を明らかにすることを目的とした。

II. 研究方法

口腔扁平上皮癌の患者を対象に、 ^{18}F -choline PET (17 例)と ^{18}F -FDG PET (19 例)を行った。それぞれの集積は、PET 上で ROI を設定し、その最大放射能をトレーサーの投与量と体重とで標準化した maximum standardized uptake value (SUVmax)として定量化した。計測部位は、脳・大唾液腺・肝臓・腹部・膀胱・原発巣とした。測定部位の解剖学的確認は、画像処理アプリケーション Dr. View を使い、PET と CT あるいは MRI との融合画像上で行った。原発巣の大きさは、長径と短径との積として定義した。

III. 研究成績

1. 脳と膀胱に対する ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれと比較し極めて低かった (0.19, 8.43 vs 6.96, 17.06 ; $p < 0.0001$ for brain, $p = 0.009$ for bladder)。
2. 耳下腺 (PG)、顎下腺 (SMG)、舌下腺 (SLG) に対する ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれより高かった (3.84, 4.54, 2.17 vs 1.52, 1.84, 1.80 ; $p < 0.0001$ for PG and SMG, $p = 0.013$ for SLG)。

3. 肝臓・腹部に対する ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれより高かった (8.83, 7.77 vs 2.92, 2.97 ; $p < 0.0001$ for liver and abdomen)。
4. ^{18}F -choline 集積は、原発巣の大きさと共に増大し、 ^{18}F -FDG と同様の傾向を示した。 ($r = 0.67$; $p = 0.003$ for ^{18}F -choline, $r = 0.48$; $p = 0.036$ for ^{18}F -FDG)。
5. 原発巣に対する、 ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれよりやや低かったが、統計学的有意差はなかった (4.65 vs 6.20, $p = 0.201$)。
6. 舌癌に対する各トレーサーの投与後からの経時的変化を分析したところ、 ^{18}F -choline 集積は、10 分以内にピークに達していた。 ^{18}F -FDG 集積は徐々に増大するが 50 分経過してもピークに達しなかった。

IV. 考察及び結論

本研究では、PET 画像における ^{18}F -choline と ^{18}F -FDG 集積を比較した。 ^{18}F -choline は脳への集積が低いこと、脳腫瘍あるいは脳の近傍に進展していることが予想される口腔癌の診断に有用と思われた。しかしながら、大唾液腺への集積が ^{18}F -FDG よりやや高いため、特に顎下腺に接する転移性リンパ節が疑われる症例では、CT や MRI などの複合的診断が必要である。一方 ^{18}F -choline は肝臓や腹部に対する生理的集積が高いため、同領域の癌トレーサーとしての ^{18}F -choline の有用性は低いが、膀胱への集積が低いことから、前立腺癌の診断に適していると思われた。口腔癌に対し、 ^{18}F -choline は原発巣の大きさと共に増大し ^{18}F -FDG と同様の傾向を持つほか、 ^{18}F -FDG と同等の集積を示すことが示された。 ^{18}F -choline は、半減期が長いこと ^{18}F -FDG と同様にデリバリーとして PET 施設に供給可能であると共に、 ^{18}F -FDG より検査時間の短縮が図られ、患者への負担が少なく、 ^{18}F -FDG に代わる PET 用トレーサーであることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査	教授	山田浩之	(口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野)
副査	教授	田中良一	(口腔顎顔面再建学講座 歯科放射線学分野)
副査	教授	入江太朗	(病理学講座 病態解析学分野)

I. 研究目的

Positron emission tomography (PET)は、核医学検査の1つであり腫瘍学や神経学の領域で広く用いられている。グルコース類似体を ^{18}F で標識した [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG)は、本邦で最も使用頻度の高い PET 用癌トレーサーであり、半減期が長い (110 分) ため、現在デリバリーとして PET 施設に供給されている。しかしながら、 ^{18}F -FDG は高血糖患者で集積が低下することや、脳・膀胱への生理的集積があること、検査時間が長い (1 時間程度) という欠点を持つ。それに対し、choline を ^{11}C で標識した ^{11}C -choline は、半減期が 20 分と短いためデリ

バリーできないものの、その集積が血糖値に左右されず、癌細胞に短時間で集積することから脳腫瘍や前立腺癌、口腔癌など多くの領域の癌トレーサーとして欧米を中心に広く使用されている。本研究は、デリバリー可能な ^{18}F で標識した ^{18}F -choline を合成し、 ^{18}F -FDG と比較することで、それぞれの全身に対する生理的集積の比較、および口腔癌に対する ^{18}F -choline PET の有用性を明らかにすることを目的とした。

II. 研究方法

口腔扁平上皮癌の患者を対象に、 ^{18}F -choline PET (17 例) と ^{18}F -FDG PET (19 例) を行った。それぞれの集積量は、PET 上で regions of interest (ROI) を設定し、その最大放射能をトレーサーの投与量と体重とで標準化した maximum standardized uptake value (SUVmax) として定量化した。計測部位は、脳、大唾液腺、肝臓、腹部、膀胱および原発巣とした。測定部位の解剖学的確認は、画像処理アプリケーション Dr. View を用い、PET と CT あるいは MRI との融合画像上で行った。原発巣の大きさは、長径と短径との積として定義した。

III. 研究成績

1. 脳と膀胱に対する ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれと比較し極めて低かった (0.19, 8.43 vs 6.96, 17.06; $p < 0.0001$ for brain, $p = 0.009$ for bladder)。
2. 耳下腺 (PG)、顎下腺 (SMG)、舌下腺 (SLG) に対する ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれより高かった (3.84, 4.54, 2.17 vs 1.52, 1.84, 1.80; $p < 0.0001$ for PG and SMG, $p = 0.013$ for SLG)。
3. 肝臓・腹部に対する ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれより高かった (8.83, 7.77 vs 2.92, 2.97; $p < 0.0001$ for liver and abdomen)。
4. ^{18}F -choline 集積は、原発巣の大きさと共に増大し、 ^{18}F -FDG と同様の傾向を示した ($r = 0.67$; $p = 0.003$ for ^{18}F -choline, $r = 0.48$; $p = 0.036$ for ^{18}F -FDG)。
5. 原発巣に対する、 ^{18}F -choline の平均 SUVmax は、 ^{18}F -FDG のそれよりやや低かったが、統計学的有意差はなかった (4.65 vs 6.20, $p = 0.201$)。
6. 舌癌に対する各トレーサーの投与後からの経時的変化を分析したところ、 ^{18}F -choline 集積は、10 分以内にピークに達していた。 ^{18}F -FDG 集積は徐々に増大するが 50 分経過してもピークに達しなかった。

IV. 考察及び結論

本研究では、PET 画像における ^{18}F -choline と ^{18}F -FDG の集積を比較した。 ^{18}F -choline は脳への集積が低いため、脳腫瘍あるいは脳の近傍に進展していることが予想される口腔癌の診断に有用と思われた。しかしながら、大唾液腺への集積が ^{18}F -FDG よりやや高いため、特に顎下腺に接する転移性リンパ節が疑われる症例では、CT や MRI などの複合的診断が必要である。

一方、 ^{18}F -choline は肝臓や腹部に対する生理的集積が高いため、同領域の癌トレーサーとしての ^{18}F -choline の有用性は低い、膀胱への集積が低いことから、前立腺癌の診断に適していると思われた。口腔癌に対し、 ^{18}F -choline は原発巣の大きさと共に増大し ^{18}F -FDG と同等の集積を示

した。 ^{18}F -choline は、半減期が長いことにより ^{18}F -FDG と同様にデリバリーとして PET 施設に供給可能であると共に、 ^{18}F -FDG より検査時間の短縮が図られ、患者への負担が少なく、症例によっては ^{18}F -FDG に代わる PET 用トレーサーとなる可能性が示唆された。

試験・試問の結果の要旨

最初に本論文の目的、概要について学位申請者から説明がなされた。次いで研究方法、結果ならびにその考察と臨床的意義、今後の研究展開について試問した結果、いずれも適切かつ明瞭な回答が得られた。また、今後の研究に対しても意欲的であり、学位に値する学識と研究能力を備えているものと判定した。

主査・副査から多くの質問があり、下記のような質疑応答が行われた。

問：Choline とは生体内でどのような役割を担っているのか。(山田)

答：化学式 $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}$ である。Choline は全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの 1 つであり、細胞膜の主要な構成成分である phosphatidylcholine や sphingomyelin の合成に必須である。また神経伝達物質である acetylcholine、脂質メディエーターの血小板活性化因子やメチル基供与体のベタインなどの前駆体としても体内で利用されている。

問：Choline が体内に入ってから動態を説明してください。どこで代謝され排出されているのか。

(山田、入江、田中)

答：Choline から phosphatidylcholine が合成される経路はケネディ回路と呼ばれ、体内に取り込まれた choline ($\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}$) は、コリントランスポーターによって細胞内まで運ばれる。細胞内では choline kinase によってリン酸化され phosphocholine ($\text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{P}^+$) となり、細胞膜の構成要素である phosphatidylcholine の合成経路へと組み込まれていくと考えられている。細胞分裂の活発な腫瘍細胞では、正常細胞に比べて choline kinase の活性が高く、取り込まれた choline の大部分が phosphocholine として細胞内に集積することから腫瘍細胞を画像化することができると考えられている。最終的に choline は膜代謝を受けると考えられる。しかしながら、これまで choline の投与から組織への集積、その代謝経路を明らかにして報告した研究論文はないため、今後さらなる研究が必要な領域であると考えられる。

問：細胞周期のどこで choline の取り込みが行われるのか説明してください。(入江)

答：細胞周期の G2/M 期で高集積し、G1 期で低下することが報告されています。

問：なぜ ^{18}F -choline は一般に普及しないのか説明してください。(田中)

答： ^{18}F -choline を含め、PET 用癌トレーサーを合成できる施設であるサイクロトロンが少ない上に、 ^{18}F -choline を合成できる技術者が少ないことが原因として考えられる。また、 ^{18}F -choline は健康保険の適応外である。さらに、 ^{18}F -choline の合成は ^{11}C -choline と比べて手数がかかることも挙げられる。

問：¹⁸F-choline 合成時の¹⁸Fの化学純度について説明してください。(田中)

答：フリーの¹⁸Fは、溶液中になくすべてcholine分子に結合している。

問：半減期が110分というのは合成してからその時間内に投与すれば良いということなのか説明してください。(山田、入江)

答：半減期と投与時間は全く別物と考えられている。合成直後から単体量不純物が増加し、品質が落ちるため早く投与することに越したことはない。しかしながら、¹⁸F-cholineも¹⁸F-FDGも比較的化学的に安定しているため、多少合成から投与まで時間があってもある程度は大丈夫であるが、合成後4時間が限度と考えられている。

問：Cholineは肝臓に生理的に集積するのに論文では肝細胞癌に有効と記載されている。この理由を説明してください。(山田)

答：参考文献では¹⁸F-cholineと¹⁸F-FDGのPET画像を組み合わせたDual PET/CTという方法が用いられており、従来の画像診断方法で肝臓癌と診断した症例との比較が行われた。この手技により従来の診断法よりも診断率が上昇したという報告です。このDual PET/CTにおける肝細胞癌は、バックグランドよりもより強い集積を示します。この方法で大唾液腺癌やリンパ節転移の診断精度を上げられる可能性があります。

問：リンパ節転移が検出できるのかどうか教えてください。(山田)

答：論文中には示しておりませんが、リンパ節転移も検出は可能でした。

問：Fig.1に関して、大唾液腺に生理的に集積するということは、唾液腺から排出されているということなのか、膜代謝を受けているのか説明してください。(田中)

答：唾液中に¹⁸F-cholineが排出されたわけではなく、腺細胞でcholine代謝が亢進していると考えている。

問：Fig.2に関して、肝臓や腹部に生理的に集積するなら、ここも代謝経路になるのではないか。(入江、田中)

答：肝臓、腹部も生理的に膜代謝が積極的に行われていると考えられます。

問：¹⁸F-FDGは腎臓にも生理的に集積しているのか説明してください。(入江)

答：血中¹⁸F-FDGは、腎臓から膀胱を経由して尿中に排泄されているので、腎臓には高集積を示します。

問：Fig.5に関して口腔癌への集積で有意差が出なかった理由はなにか説明してください。(入江)

答：母集団が少ない可能性がある。

問：Fig.6 に関して縦軸の 100 パーセントは、何を基準としたものか説明してください。（田中）

答： ^{18}F -choline では舌癌の ROI を設定後、5 分おきに同 ROI の SUV 測定を行い記録した。 ^{18}F -FDG でも同様に舌癌の ROI を設定後、10 分おきに SUV 測定を行い記録した。相対値は投与後 60 分の値を 100%として算出した。

問：Fig.6 に関して ^{18}F -choline がフラットになった理由を説明してください。（田中）

答：細胞がこれ以上 ^{18}F -choline を取り込めなくなったためと思われる。

問：なぜこんなにも両トレーサーの time course に違いがあるのか説明してください。（入江）

答：現時点では不明ですが、今後、研究が必要な領域であると考えています。

問：舌癌以外に応用した場合 time course が変化するのか説明してください。（入江）

答：他の領域でも同様の傾向になる考えられますが、今回は舌癌のみで行っているため、その詳細は不明です。

以上