

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

（分担）研究報告書

分子生物学的評価に関する研究

（分担）研究者 清野 泰 福井大学高エネルギー医学研究センター・准教授  
研究協力者 吉井 幸恵 福井大学高エネルギー医学研究センター・助教

研究要旨：昨年度の検討で明らかになった、Cu-ATSMの高集積部位では血管分布がほとんどみられず、また、Ki67を発現する増殖期の細胞もほとんど見られないという事実は、近年注目が集められているがん幹細胞の特性と類似しておりその関連に興味を持たれる。そこで、最も汎用されるがん幹細胞マーカーであるCD133による染色を行い、Cu-ATSM集積部位、FDG集積部位における陽性細胞の存在率を比較した。その結果、Cu-ATSM高集積部位にCD-133陽性細胞が選択的に存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

Cu-ATSM は低酸素組織および腫瘍に集積する放射性薬剤としてがん内部照射治療及び PET 画像診断における臨床的有用性が期待されている。Cu-ATSM の集積が高い腫瘍では、放射線治療後の予後が悪いことが報告されており、Cu-ATSM の集積と腫瘍の悪性度や治療抵抗性との関連性が注目される。昨年度までの検討で、腫瘍内における Cu-ATSM 集積と解糖系イメージング薬である F-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)の集積とがまったく異なり、Cu-ATSM 高集積部位には血管や増殖細胞が非常に少ないことが見出された。しかも同部位にあるがん細胞は壊死傾向がなかった。このような細胞の性質は、近年がん増殖や治療耐性の観点から注目を集めているがん幹細胞と呼ばれる細胞群の特徴に類似している。そこで、Cu-ATSM 集積とがん幹細胞分布との関連を明らかにすることを

目的とした。

B. 研究方法

$^{64}\text{Cu}$  は  $^{64}\text{Zn}$  を金のディスクにメッキしたものをターゲットとして医療用小型サイクロトロンによって製造し、塩酸溶液で溶出、イオン交換樹脂で精製後、グリシン溶液とし、DMSO に溶解した ATSM と混合して  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM を製造した。 $^{18}\text{F}$ FDG は医療用の FDG 合成装置を使用して合成した。

マウスに実験腫瘍を皮下移植し結節を形成させたものに、Cu-ATSM 及び FDG を同時投与し、1 時間後に屠殺解剖した。摘出した腫瘍を切片とし、一方を Cu 及び FDG の分布をイメージングプレートを用いたオートラジオグラフィにて検討した。他方の切片を固定し定法にて抗 CD133 抗体にて免疫染色を行った。オートラジオグラフィにて Cu 高集積部位、F 高集積部位を選択し、同部位における CD133 陽性細胞数を顕微鏡下

にカウントした。

### C. 研究結果

昨年度の報告と同様に腫瘍内 Cu-ATSM 分布と FDG 分布とはまったく異なるパターンを示し、腫瘍中心部では FDG が高く、周辺部では Cu-ATSM が高い傾向を示した(図 1)。CD133 陽性細胞は、FDG 高集積な腫瘍中心部ではほとんど見出されなかったのに対して、周辺部の Cu-64 項集積部位に多く見いだされた。その出現率は前者が 0.1%、後者が 1% と約 10 倍の差があった。

### D. 考察

がん組織の中に治療抵抗性を有する低増

殖細胞が存在するのではないかという仮説は、治療抵抗性や再発が長年にわたって未解決である根拠として、また詳細な腫瘍生物学研究の成果として提唱されたものであるが、一方で、組織幹細胞研究の進展が、正常・異常の区別なく生命体が有するひとつの能力としての幹細胞概念をがんに拡張したものともいえる。がん幹細胞の存在は、種々の分子生物学的手法によって証明されつつあるが、非侵襲的診断技術として開発されたものはなく、腫瘍の高度診断や有効な治療法の選択には不可欠なものと考えられる。本研究で明らかになったように、Cu-ATSM 集積がん組織は、血管に乏しく低増殖性であるにもかかわらず壊死へと向かわず生存する能力を有している。しかも同部

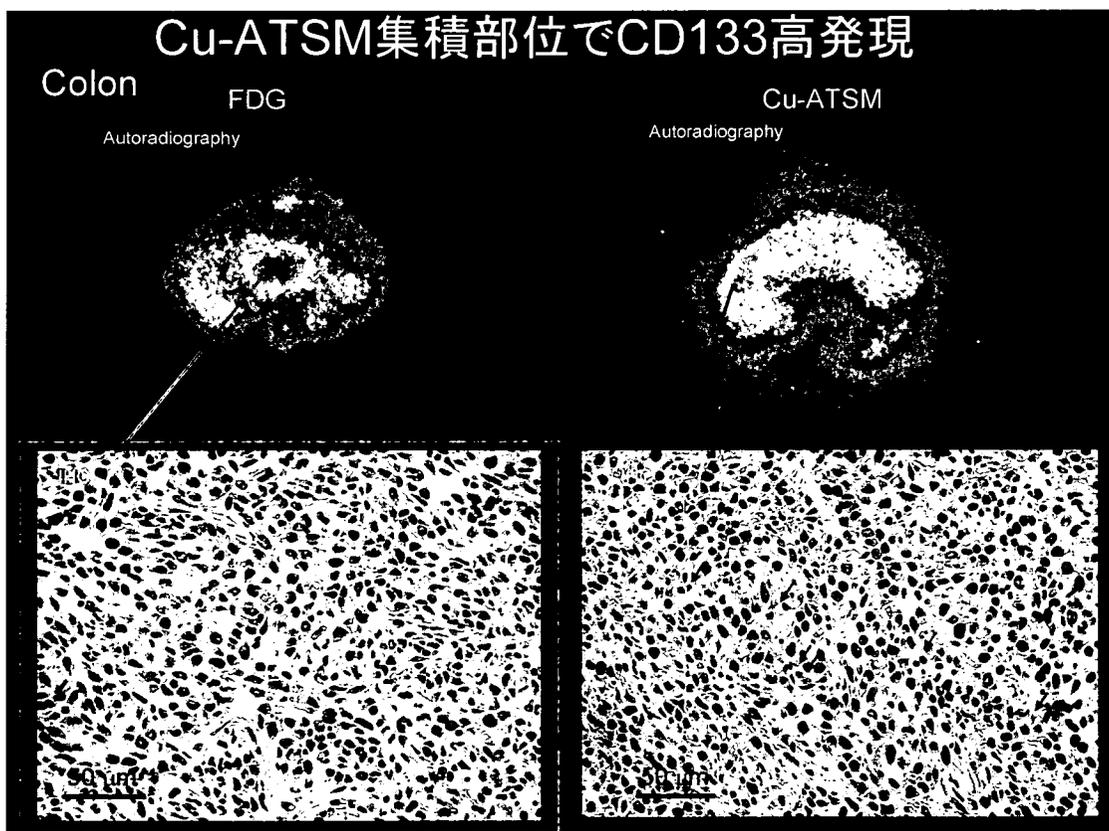


図 1. マウス実験腫瘍結節における Cu-64-ATSM 集積と FDG 集積の比較、並びに CD133 陽性細胞存在率の比較 (下図 z 矢印の茶色染色細胞が陽性)

位の細胞を無菌的に摘出し良好な生存環境においた場合には増殖細胞の多い FDG 高集積部位よりもコロニー形成能に優れることが明らかとなっている。CD133 細胞の存在率は 1%と絶対的に高いものではないが、少なくともがん幹細胞が好む環境を提供している組織であることは示されたのではないかと考える。

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

E. 結論

固形腫瘍内で Cu-ATSM の集積が高い領域は、多数の増殖していない細胞が集まっているユニークな領域であり、CD133 陽性すなわちがん幹細胞と考えられる細胞群が多数存在する部位であることが明らかとなった。Cu-ATSM によってがん幹細胞存在部位を非侵襲的に画像化できることは、治療法の開発や適応において非常に強力なツールとなりえると考えられる。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

無し

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

（分担）研究報告書

動物体内分布評価研究

（分担）研究者 森 哲也 福井大学 高エネルギー医学研究センター・助教

研究要旨： 酢酸のハロゲン誘導体のひとつである F-18 標識フルオロ酢酸 (FA) は、C-11 標識酢酸に比べ体内動態を長時間観察でき、さらに代謝過程でメタボリックトラッピングが生じると考えられていることから、ポジトロン断層撮影 (PET) 用腫瘍イメージングトレーサーとしての利用が期待されている。本研究では、全身を標的とした腫瘍イメージングトレーサーの開発を目的として FA 及びそのエステル体である F-18 標識フルオロ酢酸エチル (EFA) に着目し、そのマウス体内分布動態を基礎的に検討してきた。その成果に基づいて、よりヒトに類縁であるコモンマーモセットを用いた PET による検討を行った。

A. 研究目的

C-11 標識酢酸は細胞活動に不可欠な TCA 回路活性を反映する PET トレーサーとして心筋酸素代謝や腫瘍などの診断に臨床利用されているが、半減期が 20 分と短命のため長時間の代謝を観察することができない。酢酸のハロゲン置換誘導体は、酢酸と同様に細胞内でハロゲン置換アセチル-CoA に代謝され、TCA 回路に取り込まれた後ハロゲン置換クエン酸に代謝される。これがクエン酸反応酵素であるアコニターゼを阻害するため、酢酸とは異なり以降の代謝が進まず代謝物が蓄積するメタボリックトラッピングが生じる可能性があると考えられている。

本研究では、半減期が約 2 時間のフッ素 18 をハロゲンに選択し標識された F-18 標識フルオロ酢酸 (FA) が、酢酸代謝を反映するトレーサーとして比較的長い時間体内動態を把握できるだけでなく、1 回の合成で複数件の検査が可能となるため、診断だ

けでなく薬剤製造の面からも有利な点が多い点に着目した。

一般に、酢酸エチルなどのエステル類は脂溶性が高いため、膜透過に制限が多い血液脳関門 (BBB) を容易に通過でき、さらに全身の組織に分布するエステラーゼにより速やかに酸とアルコールに分解されることが知られている。同様に F-18 標識 EFA も母体化合物に比べ脂溶性が高く組織移行性が高いと考えられ、組織内で速やかに F-18 標識 FA に代謝されると予想される。そのため、これをプロドラッグとして全身組織に分布させ、組織内で速やかに F-18 標識 FA に代謝されると予想され、その動態を分子レベルで観察できるものと考えられる。本研究では、放射性標識 EFA を用いた基礎的検討成果を基盤として、PET を用いたコモンマーモセット体内動態を検討した。

B. 研究方法

昨年度までに開発した自動合成法を用い

てFA及びEFAを合成した。コモンマーモセットを麻酔下動物用PETに固定し、FAあるいはEFAを投与し、全身特に頭部を中心に放射能動態を追跡した。

#### C. 研究結果、D. 考察

コモンマーモセットは、霊長類に属し代謝系などがマウスやラット等のげっ歯類に比較してヒトに近いことが知られている。実際に、血液中でのEFA安定性はマウスやラットで非常に低かったのに対してコモンマーモセットやヒト血液中では非常に安定であった。このことは、PET体内動態にも反映された。すなわちEFAは、血液循環中では分解される安定に存在し、その高い脂溶性にしたがって速やかに脳への移行を示した(図1)。同時に、肺等の血流の多い臓器への集積も高かった。これに対して、FAは、脳への初期移行性は低く、各組織へ

徐々に集積していく様相を示した。EFAは、その後各組織において加水分解によって生成したFAが血液循環に再分布し、FAとして徐々に酢酸代謝の高い臓器に集積していくことを示唆する結果を得た。最終的にコモンマーモセット脳内に滞留していた放射能はフルオロクエン酸と一致する分析値を示し、最終的な滞留は酢酸代謝を反映していることが明らかとなった。

#### E. 結論

したがって、EFAは、霊長類に特徴的な早期脳集積とその後のFAとしての再分布画像を得ることができるのに対して、FAは初期から酢酸として挙動するため特定組織への急激な集積は少ないものの、最終的に酢酸代謝の導入部を画像化できる新しい画像診断薬剤であることが示された。腫瘍における酢酸代謝は、膜合成基質として非常

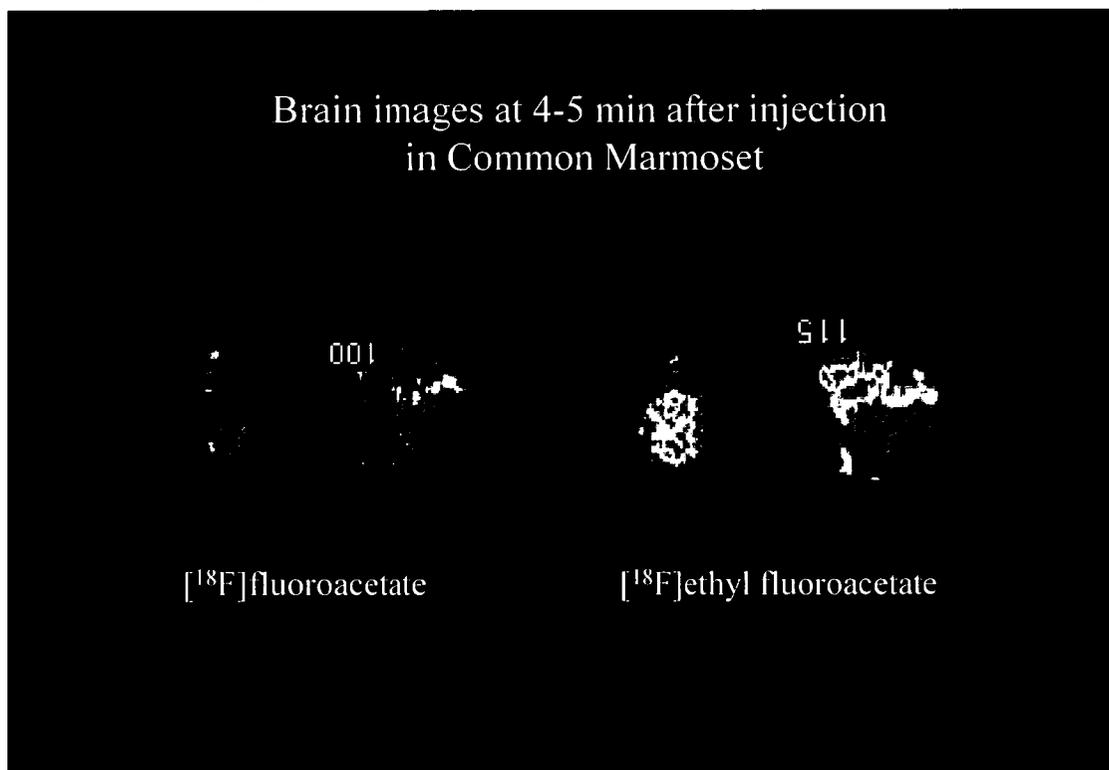


図1. F-18-フルオロ酢酸並びにF-18-フルオロ酢酸エチルエステルのコモンマーモセット体内分布

に重要であることが知られており、がん診断のみならず Br-77 のような治療用核種で標識された酢酸誘導体の開発に期待が持たれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

臨床診断に関する研究

（分担）研究者 岡沢 秀彦 福井大学高エネルギー医学研究センター・教授

研究要旨：これまで我々はエストロゲン受容体イメージング製剤である[F-18]fluoroestradiol (FES)の合成法を改良し、臨床診断への応用を図ってきた。FESは、乳癌等エストロゲン依存性疾患の診断、ホルモン治療の適応決定や効果判定等、臨床診断としても活用されている。本検討では、臨床的に有用性が高いと考えられる<sup>18</sup>F-FESを、女性骨盤内腫瘍に対する臨床診断への応用を図るため、一昨年までに正常ボランティアによる検討を終え、昨年度からは婦人科領域腫瘍性疾患におけるFESの集積性を検討している。子宮筋層病変では、良性疾患(筋腫)でFES集積が上昇するのに比べ、悪性である肉腫ではFES集積が低く、FDGの高集積との間に有意な差があった。子宮内膜病変においても、悪性腫瘍ではFDG高集積・FES低集積を示し、筋層病変同様良性疾患と逆の集積パターンを示した。更に詳細な検討で、FDG/FES集積比は腫瘍の病期と相関することが分かり、良悪性鑑別と共に手術適応の決定など、婦人科疾患の臨床診断上極めて有用な情報が得られることが示された。

A. 研究目的

近年急速に普及しつつある[F-18]fluorodeoxyglucose (FDG) PET検査は、糖代謝画像で腫瘍の増殖性をとらえるという、生理学的情報に基づく診断法であり、悪性腫瘍をよりの確に診断できる検査法として期待されている。また、CTを組み合わせたPET/CTは、生理的情報と形態的情報を合わせることで更に診断能を高めた検査法であり、悪性腫瘍の診断においては今後標準化していく可能性が高い。この様に、様々な悪性腫瘍で有用性が認められているFDG-PETであるが、ある種の腫瘍においては集積が低く、また良悪の鑑別も非常に難しい場合がある。

エストロゲン受容体イメージング製剤である、[F-18]fluoroestradiol (FES)は、エ

ストロゲン依存性疾患の診断やホルモン治療の治療効果予測・効果判定に役立つと期待されている。特に乳癌のホルモン療法においては、原発腫瘍や転移巣の治療前効果予測のために、エストロゲン受容体の有無を判定することが有用と考えられる。

このようにエストロゲン依存性疾患の診断に広く応用可能と考えられるトレーサーを用いて、エストロゲン受容体が多く存在する女性骨盤内臓器の腫瘍イメージングに応用し、疾患特異的な集積の有無と臨床診断の可能性を評価するため、臨床的検討を行った。

B. 研究方法

Estradiol (E2) へのF-18標識化合物である16 $\alpha$ -[<sup>18</sup>F]fluoro-17 $\beta$ -estradiol (FES)の合成は、既存の方法を改良し、当施設

で容易に合成できるように変更した(Mori et al., 2006)。

患者での臨床応用の前に、まず正常被験者24名による生理的集積の検討および月経周期に伴う子宮内膜や筋層への集積の変化を検討した。得られた正常データに基づいて撮像法や判定のための集積程度を検討した結果、FES投与後約1時間後に全身PET画像を撮像し、正常臓器や各病巣へのFES集積程度に関して半定量値であるSUV値を参考に検討することとした。また、対象となる婦人科疾患においては、全症例に対し1週間以内に更にFDG-PETも行い、FESとの集積の程度を比較した。さらに全症例でMRI検査も行い、病変の部位や腫瘍内部の性状の参考とした。

#### (倫理面への配慮)

PET検査は非侵襲的であるが、実施に際して必ず本人に検査の目的と内容を説明して同意を得てから行った。保険診療として認可されていない放射性薬剤(FES)を用いて臨床研究を行うため、事前に具体的な研究プロトコルを福井大学医学部附属病院の治験委員会に提出し、承認を得てから実施した。子宮筋腫等良性疾患はFDG-PET検査の保険適用にあたらないが、研究的使用は福井大学の倫理委員会の承認を得ており、その指針に従って行うこととする。いずれのPET用トレーサーも、極微量投与で画像化可能であるため、人体への影響は放射線による被曝のみと考えられ、その線量は一般臨床放射線検査と同程度である。また、保険診療として行うMRI検査は、基本的に一般保険診療と同様であるが、研究的目的で利用するに際し、必

ず患者本人の同意を得ることとする。臨床データの公表に際しては、被験者が特定できないように十分配慮する。

#### C. 研究結果

一昨年度までに正常被験者24名による生理的集積の検討および月経周期に伴う子宮内膜や筋層への集積の変化を検討し、その結果は昨年度の報告書で発表したとおりである(Tsuchida et al., 2007)。簡単に要約すると、エストロゲンは主として肝臓で、一部腎・腸管で代

謝され排泄されるため、投与直後は著明な肝臓および胆道系～腸管への集積を認める(図1)。また、子宮内膜への集積は、増殖期と分泌期でやや差があり、増殖期での集積が高い傾向であったが、子宮筋層では月経周期による集積の変動はほとんど認められなかった。これらの結果から、臨床での応用は、あまり月経周期を気にせずに行えるのではないかと予想された。

婦人科疾患38例(25～85歳、平均54 ± 14歳)に対してFES-PET検査を行い、各病巣の描出率および集積の程度に関してSUV値を参考に検討した。全症例FDG-PET検査も1週間以内に撮像し、両者の集積を比較した。

子宮内膜癌においては、FDGの高い集積に比べて、FESの集積は正常内膜と同等かやや低い傾向にあった。また、子宮内膜癌での特徴的所見として、FDGが原発巣・転移巣ともに同程度の高い集積を示す傾向が



図1 FES-PET 正常画像：  
肝臓や腸管、膀胱への集積は代謝や排泄に伴うもの。



図2 子宮腫瘍の集積パターン：子宮内膜癌ではFDGの高集積に比べFESの集積は低く、中等度の集積を示す。一方子宮筋腫では、FDGの集積が比較的均一な子宮筋層程度の集積であるのに対し、FESは腫瘍毎に異なった集積程度を示す

あったのに対し、FESは転移巣への集積がほとんど認められなかった(図2左)。これに対し、内膜増殖症はFESの強い集積に対し、FDGはあまり集積を認めず、良性疾患を示唆する集積パターンであった。

一方、子宮筋腫などの子宮筋層疾患では、良性の筋腫でFDGの集積が正常筋層と同程度で、ほぼ均一であったのに対し、FESの集積はFDGより高い傾向にあった(図2右)。FESの集積は個々の筋腫で様々であり、多発性筋腫の場合でも、エストロゲン受容体の密度が個々の腫瘍で異なる可能性が示唆された。これに対し悪性の子宮肉腫では、FDGとFESとで明らかな集積の違いが認められ、FDG高集積に対してFESの集積は極めて低くなり、エストロゲン受容体の発現低下が示唆された(図3)。

#### D. 考察

様々な月経周期の被験者を含む正常者データから、臨床での応用は、あまり月経周期を気にせずに行えるのではないかと予想された。

子宮内膜増殖症や子宮筋腫などの良性腫

瘍性疾患においては、FESの集積はFDGよりは高い傾向にあった。子宮筋腫では、FDGの集積は低めでほぼ均一であったのに対し、FESの集積は個々の筋腫で様々であり、多発性の筋腫の場合でも、エストロゲン受容体の密度が個々の腫瘍で異なる可能性が示唆された。これは、「同じ子宮に多発性に生じた複数個の筋腫は、それぞれ異なった細胞からモノクローナル的に発生した腫瘍である」とする腫瘍の特徴を示すものと考えられ、子宮筋腫のホルモン療法に対しても、FES-PETが重要な情報をもたらす可能性を示唆している。

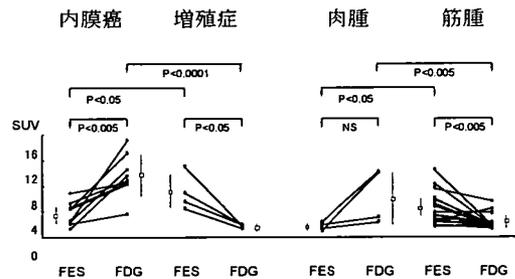


図3 子宮内腫瘍性病変におけるトレーサー集積の比較：良性腫瘍ではFESはFDGより高い集積を認め、悪性腫瘍ではFDGがより高い集積を認めた。Tsuji-kawa et al., *Radiology* (in press) より引用

一方、子宮内膜癌や子宮肉腫などの悪性腫瘍では、FDGとFESの集積パターンが良性腫瘍と異なり、FDGの方が有意に高い集積を示した(図3)。これは、悪性化した細胞内の正常受容体発現が低下したためと予想される。

これらの結果より、鑑別が難しいとされる変性子宮筋腫と肉腫の鑑別診断への応用も期待され、また、内膜疾患においては、FDG/FES比での鑑別診断が、子宮摘出術術式の選択にも役立つ可能性があると考えられる。

る結果であった。

## E. 結論

FDG-PETでの保険診療が認可されたことで、婦人科疾患に対するPET検査数は増加していくことが予想される。これまでの報告では原発巣の良悪性の鑑別にはPETよりもMRIの方が診断能に優れているとされ、FDG-PETの役割は主に、転移巣の検索や治療後の経過観察に限られている。これに対し、FESのような付加的情報を与えるトレーサーによる検査を追加することで、治療方針の決定やホルモン療法の効果判定にも応用できると考えられる。今後更に症例数を増やすことで、様々な病態におけるFES-PETの有用性を更に検討する予定である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mori T, Kasamatsu S, Mosdzianowski C, et al. Automatic synthesis of  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-17 $\beta$ -estradiol using a cassette-type [ $^{18}\text{F}$ ]florodeoxyglucose synthesizer. *Nucl Med Biol*, 2006;, 33: 281-286.
- 2) Furukawa T, Lohith TG, Takamatsu S, et al. Potential of the FES-hERL PET reporter gene system -- basic evaluation for gene therapy monitoring. *Nucl Med Biol*. 2006; 33: 145-151.
- 3) 岡沢秀彦、吉田好雄 FES-PET の産婦人科疾患における臨床応用の可能性 PET 通信, 2006; 54: 6-8.
- 4) 大山伸幸、他 PET「前立腺」 泌尿紀要,

2006; 52: 503-505.

- 5) 大山伸幸、他 泌尿器科領域における  $^{11}\text{C}$ -Acetate-PET イメージング 臨床放射線, 2006; 51: 815-822.
- 6) Tsuchida T, Okazawa H, Mori T, et al. In vivo imaging of estrogen receptor concentration in the endometrium and myometrium using  $^{18}\text{F}$ -FES PET – Influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level- *Nucl Med Biol* 2007; 34: 205-210.
- 7) Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, et al. The positron emission tomography with F18 17beta-estradiol has the potential to benefit diagnosis and treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 104: 764-766.
- 8) Tsujikawa T, Okazawa H, Tsuchida T, et al. A  $^{18}\text{F}$ -FDG-positive,  $^{67}\text{Ga}$ -negative, and transferrin receptor expression-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2007; 21: 375-378.
- 9) Tsujikawa T, Otsuka H, Morita N, et al. Does partial volume corrected maximum SUV based on count recovery coefficient in 3D-PET/CT correlate with clinical aggressiveness of non-Hodgkin's lymphoma? *Ann Nucl Med*. 2008; 22: 23-30.
- 10) Tsujikawa T, Okazawa H, Yoshida Y, et al. Distinctive FDG and FES accumulation pattern of two tamoxifen-treated patients with endometrial hyperplasia. *Ann Nucl Med*. 2008; 22: 73-77.
- 11) Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, et al.,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in common enhancing malignant brain tumors. *AJR*. 2008 (in press).
- 12) Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, et al. Comparison of FDG-PET and MRI in assessment of uterine smooth muscle tumors. *J Nucl Med*. 2008 (in press).

13) Tsujikawa T, Yoshida Y, Mori T, et al. Pathophysiologic imaging of uterine tumors with  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -estradiol and FDG- PET -Initial experience. *Radiology*. 2008 (in press).  
14) 岡沢秀彦 5. 腫瘍の分子イメージング、3) 低酸素イメージング, 「ますます広がる分子イメージング技術」(佐治英郎、田畑泰彦編), pp. 255-259, 2008

## 2. 学会発表

1) Okazawa H, Yoshida Y, Mori T, et al. Evaluation of Uterine Endometrium Related Gynecological Diseases using F-18 Fluoro-estradiol and PET. Society of Nuclear Medicine 53rd Annual Meeting, 2006.6, San Diego.  
2) Okazawa H, Yoshida Y, Mori T, et al. Evaluation of gynecological tumors and endometriosis using [F-18]-fluoroestradiol and PET. EANM, 2006.09, Athens (Greece).  
3) Tsujikawa T, Okazawa H, et al. Evaluation of the count recovery coefficient of a whole-body PET/CT scanner in 3D mode image. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2006, 9, Athens (Greece).  
4) Tsujikawa T, Okazawa H, Mori T, et al. Feasibility of F-18 FES-PET for gynecological tumors. The 18<sup>th</sup> Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology, 2006, 9, Fukui.  
5) Okazawa H, Yoshida Y, Tsujikawa T, et al. Evaluation of gynecological tumors and endometriosis using F-18 fluoroestradiol and PET. The 9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine & Biology, 2006. 10, Korea.  
6) Tsujikawa T, Otsuka H, Okazawa H, et al., Intensity of [F-18] fluorodeoxyglucose uptake in

PET/CT correlates the clinical aggressiveness of malignant lymphoma. The 9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine & Biology, 2006.10, Korea.

7) 岡沢秀彦 婦人科領域におけるPETの活用法 ~最新の婦人科領域画像診断~ 北信地区産婦人科医師会学術講演会 特別講演、2006. 1、長野  
8) 岡沢秀彦 他、F-18 FES-PET による婦人科疾患の診断 第65回日本医学放射線学会学術集会、2006. 4, 横浜  
9) 岡沢秀彦 他、F-18 FES-PETによる婦人科疾患の診断 第1回日本分子イメージング学会、2006.5, 京都  
10) 辻川哲也 他、婦人科疾患に対するF-18 FES-PETの有用性について 第63回日本核医学会中部地方会、2006. 6, 岐阜。  
11) 辻川哲也 他、婦人科疾患に対する F-18 FES-PETの有用性 第46回日本核医学会総会、2006. 11, 鹿児島  
12) 土田龍郎 他、F-18 FES-PETが内分泌療法に関する情報を与えた乳癌の2例 第46回日本核医学会総会、2006. 11, 鹿児島  
13) 上林倫史 他、異なるPET装置間におけるSUV値の再現性の検討 第46回日本核医学会総会、2006. 11, 鹿児島  
14) 辻川哲也 他、カウントリカバリー補正を行ったSUVはリンパ腫の臨床的悪性度を反映するか? 第64回日本核医学会中部地方会、2007. 2, 名古屋。  
15) 上林倫史 他、異なるPET装置間における半定量的パラメータの再現性の検討 第64回日本核医学会中部地方会、2007. 2, 名古屋。  
16) 前田浩幸 他、乳癌腫瘍における FES-PET検査所見と免疫染色法のER発現の検討第16回日本乳癌画像研究会、2007. 2, 東京

- 17) 大山伸幸 他、前立腺癌骨転移診断における<sup>18</sup>F-PETの臨床的有用性に関する検討 第95回日本泌尿器科学会総会、2007.4、神戸
- 18) 辻川哲也 他、子宮内膜腫瘍性疾患に対するF-18 FES-PETの可能性 第66回日本医学放射線学会学術集会、2007.4、横浜
- 19) 辻川哲也 他、子宮体癌が疑われPETが診断に有用であった2例 第15回福井核医学研究会、2007.4、福井
- 20) 上林倫史 他、異なるPET装置間における半定量的パラメータの再現性の検討 第15回福井核医学研究会、2007.4、福井
- 21) 前田浩幸 他、FES-PET検査による乳癌内分泌治療の効果予測の検討 第107回日本外科学会定期学術集会、2007.4、大阪
- 22) Mori T, Sun L, Kobayashi M, et al., Development of [<sup>18</sup>F]ethyl fluoroacetate as a tracer of oxidative metabolism in the brain, The 54th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2007.6, Washington D.C.
- 23) Oyama N, Kaneda T, Nakai M, et al. <sup>11</sup>C-Acetate PET imaging for renal tumor. The 54th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2007.6, Washington D.C.
- 24) Tsujikawa T, Okazawa H, Yoshida Y, et al., Differential diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer using combined <sup>18</sup>F-FES and <sup>18</sup>F-FDG PET. The 54th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2007.6, Washington D.C.
- 25) 辻川哲也 他、子宮腫瘍性疾患におけるエストロゲン依存性とブドウ糖代謝の関連第2回日本分子イメージング学会 2007.6、福井
- 26) 清野 泰 他、ノルエピネフリン・トランスポートを標的とする腫瘍イメージング剤の開発 第2回日本分子イメージング学会 2007.6、福井
- 27) 森 哲也 他、エステル性の性質を利用した多目的腫瘍イメージングPETトレーサーの開発 第2回日本分子イメージング学会 2007.6、福井
- 28) 豊岡麻里子 他、F-18 FES-PETが内分泌療法に関する情報を与えた乳癌の2例 第65回日本核医学会中部地方会、2007.6、金沢.
- 29) 前田浩幸 他、FES-PET検査による乳癌内分泌治療の効果予測の検討 第15回日本乳癌学会学術総会、2007.6、横浜
- 30) 岡沢秀彦 FDG以外のトレーサーによる臨床PET研究～分子イメージングの臨床応用を目指して～ 第6回北海道PET研究会、2007.7、札幌
- 31) 吉田好雄 他、エストロゲン受容体イメージング製剤 (16 $\alpha$ - [<sup>18</sup>F]-fluoro-17 $\beta$  estradiol (FES)) を用いたポジトロン断層 (PET) 検査の婦人科腫瘍診断導入に向けた研究 JS AWI (The Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging) 2007, 2007.9、淡路
- 32) 澤村陽子 他、エストロゲン受容体イメージング製剤 (16 $\alpha$ - [<sup>18</sup>F]-fluoro-17 $\beta$  estradiol (FES)) を用いたポジトロン断層 (PET) 検査の婦人科腫瘍診断導入に向けた研究 第55回日本産婦人科学会北日本連合地方部会総会ならびに学術講演会、2007.10、新潟
- 33) 清野 泰 他、ノルエピネフリン・トランスポートイメージングプローブを用いた腫瘍イメージング 第47回日本核医学会総会、2007.11、仙台
- 34) 西井龍一 他、腫瘍内HDAC activityイメージングPET薬剤[<sup>18</sup>F]-FAHA基礎的検討 第47回日本核医学会総会、2007.11、仙台
- 35) 加川信也他、HDAC activityイメージングPET薬剤[<sup>18</sup>F]-FAHAの脳内集積検討 第47回日

本核医学会総会、2007. 11, 仙台

36) 辻川哲也 他、 $^{18}\text{F}$ -FES および  $^{18}\text{F}$ -FDG PETを用いた子宮内膜腫瘍性疾患の鑑別 第47

回日本核医学会総会、2007. 11, 仙台

37) 土田龍郎 他、FDG-PETを用いた造影効果を持つ悪性脳腫瘍の鑑別の可能性について

第47回日本核医学会総会、2007. 11, 仙台

38) Kosaka N, Uematsu H, Kimura H, et al.

$^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose Positron Emission

Tomography in Common Enhancing Malignant

Brain Tumors. Radiological society of North

America, 93rd Scientific and Exhibition, 2007.11, Chicago.

39) Okazawa H. Clinical Application of

molecular imaging: Feasibility of images for

receptor function and hypoxic tissue. The 12th

Conference of Peace through Mind/Brain Science,

2008.2, Hamamatsu.

40) 岡沢秀彦 腫瘍診断におけるPET/CTの有用性

小浜医師会学術講演会、2008. 2, 小浜

41) 工藤 崇 他、合併無気肺に強いCu-ATSM

の集積を認めた肺癌の2例 第66回日本核医

学会中部地方会、2008. 2, 名古屋.

42) 土田龍郎 他、FDG-PETを用いた造影効果

を持つ悪性脳腫瘍の鑑別の可能性について

第66回日本核医学会中部地方会、2008. 2, 名

古屋.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)  
分担研究報告書

婦人科腫瘍診断に関する研究  
(子宮体癌術前におけるFDG-PET検査の有用性についての研究)

分担研究者 富樫 かおり 京都大学医学研究科放射線医学講座・教授

研究要旨:子宮体癌が疑われ、術前の病期診断としてFDG-PETまたはPET/CT検査が行われた症例について、PET検査の臨床的有用性を検討した。対象となった26人の患者のうち、病理組織学的な最終診断が得られなかった1人を除外し25人を解析した。25人のうち、子宮体癌が組織学的に証明されたのは18人であった。原発巣の検出能としては感度78%、特異度100%、正診率は84%であった。リンパ節転移は18人中5人で見られたが、CT、MRに追加情報は得られなかった。PET検査により5人に遠隔転移が同定され、さらに1人は乳癌の再発と診断された。PET所見が治療方針に影響を与えたのは4人(22%)であった。PET(/CT)検査は、遠隔転移を含む予期せぬ病変の検出に有効であり、従来の形態画像に補足的に役立つ可能性がある。

#### A. 研究目的

平成18年度の診療報酬改訂にともない、婦人科腫瘍である子宮癌と卵巣癌に対してフッ素-18標識のフルオロデオキシグルコース(FDG)を用いたポジトロン断層撮像法(PET)検査の保険適用が開始されている。子宮癌は頸癌および体癌ともに細胞・組織を容易に採取できるため、存在診断が画像に求められることは少なく、保険適用も病期診断、再発診断に限定されている。子宮頸癌の病期・再発診断におけるFDG-PET検査の臨床的有用性については、比較的早期から報告が見られるのに対し、子宮体癌は最近患者数が増加しているものの、報告はまだ限られている。当研究の目的は、子宮体癌が疑われ、術前の病期診断として施行されたPETあるいはPET/CT検査の臨床的有用性を検討することである。

#### B. 研究方法

2000年7月より2007年2月までで子宮体癌が疑われ、FDG-PETあるいはPET/CTを施行された26人を抽出した。このうち病理組織学的検索が得られなかった1人を除外し、最終的には計25人(27~81歳)を対象とした。

25人の患者のうち、12人はGE社製Advance スキャナーでPET撮像を、13人はSiemens社製 Biograph duo LSO スキャナーにてPET/CT撮像を行った。

検査前にはすべて検査説明を行っているが、保険診療を認められている非侵襲的な有害事象に乏しい検査であるため、日常臨床に基づき個々の検査に対する文書による同意書は得ていない。

#### PET検査

最低4時間の絶食の後、約10mCiのFDGを投与した。投与50分後より上咽頭レベルから

大腿部レベルまでを撮像、エミッションスキャンは1ベッド3分、トランスミッションスキャンは1ベッド1分で行い、2-Dで収集、OSEM法にて画像の再構成を行った。

#### PET/CT検査

最低4時間の絶食の後、0.1x体重(mCi)のFDGを投与した。投与50分後より上咽頭レベルから大腿部レベルまでを撮像、エミッションスキャンは1ベッド2分、トランスミッションスキャンはCTを代用し、3-Dで収集、OSEM法にて画像の再構成を行った。

それぞれ得られた画像は、最低2名の専門医の合議に基づき、4段階の診断基準で読影した。「確実な陽性所見」または「陽性が疑われる所見」の場合にはPET陽性、「陽性、陰性の判断が困難な所見」または「陰性と思われる所見」の場合にはPET陰性とみなした。

PET装置で撮像された患者群では、検査時に得られる他の画像も参照し、CT画像との融合を可及的に施行して診断した。手術による病理組織学的所見をもとに最終診断を決定し、(1)原発巣の描出能、(2)リンパ節転移および遠隔転移の検出能、(3)形態画像への追加所見について調査した。

#### C. 研究結果

病理組織学的検索により、18人は子宮体癌、7人は子宮体癌ではないと診断された、子宮体癌とされた18人のFIGO分類は、Stage IA(子宮内膜に限局) 3人、Stage IB(子宮筋層の1/2以内) 4人、Stage IIA(頸管腺への浸潤) 1人、Stage IIIA(漿膜や付属器に浸潤、あるいは腹水に癌細胞陽性) 4人、Stage IIIC(骨盤/傍大動脈リンパ節転移陽性) 2人、Stage IVB(遠隔転移有り) 4人であった。原発巣につい

ては、手術により組織学的に子宮体癌が確定した18人の患者のうち、14人でPET陽性であったが、4人は陰性だった。子宮体癌が確認されなかった7人について偽陽性はなく、感度78%、特異度100%、正診率84%であった。

リンパ節転移については、18人中5人、11ヶ所(骨盤内8ヶ所、傍大動脈3ヶ所)で組織学的に陽性と確認された。骨盤内の2個のリンパ節はPETで偽陰性だったが、それ以外はいずれも同定可能であった。38ヶ所の病理陰性のリンパ節については、いずれも異常集積をみとめておらず、偽陽性は無かった。

遠隔転移については、18人中5人にみられ、骨転移は4ヶ所中3ヶ所、肺転移は2ヶ所中1ヶ所、骨盤・傍大動脈以外のリンパ節転移2ヶ所中2ヶ所、脾臓転移1ヶ所中1ヶ所、腹膜転移1ヶ所中1ヶ所所定が可能であった。さらに、乳腺付近に異常集積をみとめ、病理組織により重複癌としての乳癌と確定した(図1)。



図1. 乳腺レベルのCT(左図)とPET(右図)を示す。左乳腺内の腫瘍と一致する点状集積を認め、CTで指摘されていなかった左乳腺腫瘍と考えられた。手術にて乳癌が確認された。

従来の形態画像に追加する所見は、18人中6人(33%)で見られ、4人(22%)ではPET所見が治療方針の決定に影響を及ぼした(図2)。



図2. 恥骨結合レベルのCT(左図)とPET(右図)を示す。疼痛を認める右坐骨に限局性の集積有り、CTでは明らかな異常を認めないが、骨転移と考えられた。放射線治療が施行された。

#### D. 考察

子宮体癌の術前の画像診断としては臨床的にCTやMRが行われているが、これらにPET検査を追加して得られる情報は、原発巣、リンパ節転移に関しては限定的であったが、時に遠隔転移や予期せぬ別の疾患の発見につながった。治療方針への影響は22%であり、他の腫瘍における報告とほぼ同程度であった。

今回の研究においては、原発巣の検出で偽陰性が4例にみられ、感度は78%であった。従来の報告よりも低い、4例中3人はStage IAで小さなサイズであったこと、またこの3人は閉経前の比較的若年者であり、子宮内膜への生理的集積と病変との鑑別が困難であったことが原因として考えられる。

Stage IIIAの診断として、漿膜や付属器への浸潤、あるいは腹水の癌細胞陽性といった子宮外病変の検出が前提となるが、これらの所見は、PETでは7例中3例でのみ同定可能であり、診断精度は高くなかった。腫瘍形成が顕著ではない病変はPETでは偽陰性になるためと考えられる。

進行子宮体癌の術式で、骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節切除をどこまで施行するかは議論される場所である。今回のリンパ節転移の評価では、傍大動脈リンパ節には偽陰性が見られなかったが、骨盤内のリンパ節転移は2カ所に偽陰性が見られた。症例数が限られていることもありまだ結論は出せないが、

PET陰性所見によるリンパ節郭清の省略や限定は正当化されないと思われる。

今回の研究は後ろ向き研究であり、子宮体癌術前の全例を対象に行った前向き研究ではない。したがって対象となる集団に、依頼側によるバイアスがかかっている影響も否定できない。もし全症例に検査を行っていれば、何らかの追加情報が得られるかもしれない一方で、ほとんど追加情報が得られない可能性もある。どのような場合にPET検査を施行すれば利益があるのかについては、今後の症例の蓄積とともに検討していく必要がある。

#### E. 結論

今回の研究によれば、子宮体癌の術前診断としてのFDG-PET(/CT)検査は、小病変の検出には限界があるが、予期せぬ病変の検出に有効と考えられ、従来の形態画像に追加することで相補的な情報が得られると考えられる。どのような場合にPET検査を考慮すべきかが次の検討課題である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

論文投稿準備中。

##### 2. 学会発表

第46回日本核医学会総会および第93回北米放射線学会にて発表。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

（分担）研究報告書

微細電子飛跡検出器に関する研究

（分担）研究者 谷森 達 京都大学大学院研究科・教授  
窪 秀利 京都大学大学院研究科・助教  
身内賢太郎 京都大学大学院研究科・助教

研究要旨： 単ガンマ線の到来方向を決定できる散乱電飛跡検出型コンプトンカメラ（CPT）を開発する。とくに医療用に適した診断面積および可搬性を有したCPTを開発し、新しいCPT用薬剤によるイメージング試験を行う。

A. 研究目的

従来の核医学で用いられているSPECT, PETは不可能な単ガンマ線の方向を一意に決定できる散乱電飛跡検出型CPTを開発し、今まで使用不可能だった多くの核ガンマ線核種のイメージングを可能にすることで、新しい核種を用いたガンマ線薬剤の開発を可能にする。また複数の核種同時撮影など従来の核医学では不可能な新しい診断法の可能性を探る。このようにCPT独特の高感度やMulti Modality性を生かした新しい画像診断法の検討を行う。

B. 研究方法

従来のSPECTはコリメータを用いるため200keV以下の低エネルギーガンマ線核種のみが使用可能であり、また感度も悪かった。PETはガンマ線到来方向を決定できるが陽電子崩壊核種のみしか使用できず、また同時係数法を使うためノイズの混入が多く、強い線量を必要とした。コンプトンカメラは核種によらず単核ガンマ線に対してその到来方向を決定出来る理想のカメラである。

我々京大グループは独自に開発した放射線検出器 $\mu$  PICを用いた3次元粒子検出器を開発し、コンプトン散乱による電子飛跡を3次元で捉え、ガンマ線方向決定精度および雑音除去能力を大幅に向上することに成功した。この装置とコンプトン散乱ガンマ線を捉えるGS0結晶を用いたピクセルシンチレータ検出器を組み合わせた電子飛跡検出型コンプトンカメラを開発した( Electron Tracking Compton Camera: ETCC)。またこのETCCはガスをコンプトン散乱体を用いるため大型化が容易であり、医療には不可欠な10cm角以上の大型化が実現できる特徴がある。我々は宇宙ガンマ線観測用に開発しているガンマ線観測装置を基に、16年度からJST「先端計測機器開発事業」により医療用に適した動物や人体の部位ファントムの実験が可能な10cm角の診断面積を持つ可搬型ETCCを製作した。19年度はまず18年度にF-18, I-133などを用いた動物実験などを行いETCCを用いた新しい診断手法、新薬開発の手法開発試験を行った10cm角TPCおよび6mm角GS0ピクセル・シンチレーターの位置分解能を向上するため、エネルギー分

解能がGS0に比べ3倍程度優れたLaBr<sub>3</sub>という最近開発された高エネルギー分解能を有するシンチレータを用いた。LaBr<sub>3</sub>は潮解性がありピクセル化が大変困難であったが独自の手法を開発し、6mm角ピクセルアレイの製作を実現した。この手法で4つのピクセルブロックを完成、10cm角TPCと組み合わせETCCを構成した。ETCCの位置分解能はエネルギー分解能に大体比例するので高い画像能力が期待できる。この高位置分解能ETCCを用いて、ファントムを用いた評価試験、マウスを用いてアニマルPETとの比較試験、MRIと組み合わせたモダリティー試験を行った。さらに19年度にはGS0ピクセル・シンチレータを全面に用いた30cm角大型ETCCを完成させ、動作試験、ファントム試験を行った。またETCCの幾つかの要素技術開発を行い、さらなる高性能化の可能性を追求した。

### C. 研究結果

(1) で述べた高位置分解能10cmETCCを用いて試験を行った。LaBr<sub>3</sub>アレイを予算の都合でGS0の場合(9アレイを使用)の半分程度しか制作できないので視野は半分となる。しかしエネルギー分解能で5%程度を達成し(GS0は11%)、I-131(364keV)点線源に対して、前面20cmでの位置分解能(半値幅)で以前の22mmから16mmと大きく改善した。また662keVでは10mm程度まで改善した。この改善により立方体ファントムを用いた試験では角のシャープな撮像が可能となった。

(2) 18年度ではアンガーカメラに30cm $\mu$ TPCを組み合わせた簡易型ETCCで試験を行った。今年度には3mm角GS0ピクセル・シン

チレータブロックを全面に用い、30cm $\mu$ TPCと組み合わせて予定した大型ETCCを完成させた。これは人体胴体を一度に診断出来る視野を持つ装置である。点線源を用いて角度分解能などの基本試験を行い、安定に動作することを確認。現在、ファントムを用いた試験に移行中であるが、1mの棒状ファントム撮像面試験を行い、80x80cm程度の視野を持つことを確認した。

(3) 高分解能10cmETCCを用いて、マウス、ラットによるF-18、I-131の試験を18年度と同様に行った。特にアニマルPET、アニマル用SPECT、MRIとの比較試験を多く行った。アニマルPETには分解能は追いつかないが、マウスにおいても臓器の位置、F-18の臓器内の分布などはアニマルPETと比較し、定性的に一致していることがわかってきた。またI-131を用いた薬剤を用いて腫瘍マウスに投与し、アニマルSPECTとの比較を行い定量的にかなりよい一致を見ることが出来た。またMRTとの画像比較も行った。

(4) 装置全体の細密なシミュレーションが可能となり、位置分解能に装置内のそれぞれの要素の寄与がわかるようになった。LaBr<sub>3</sub>を用いた場合、予想される分解能は実測値の半分程度になると予想される。まだ予想値を達成出来ない原因として、シンチレータの分解能ではなく、 $\mu$ TPC内の散乱電子の散乱点再構成の分解能が誤差の原因となることを突き止め、今後の改良方針が明確になった。

(3) 装置の性能向上のため、まずTPCの利得改善のために $\mu$ PICの製造法改善を行い、30cm角 $\mu$ PICの約70万ピクセルにおいて不良率がゼロに近い品質を実現、ガス増幅率が安定し、エネルギー分解能が3分の2程

度に大きく改善した。またシンチレーターをPMT毎に信号処理できる小型回路系を開発、シンチレーターのエネルギー分解能、位置分解能向上を実現、さらに装置の大幅小型化を可能にした、20年度に実際のETCCに投入する。またKEKと共同で開発した $\mu$ PIC信号処理用LSIアンプの最終版が完成、これも20年度にはETCCに実装予定である。このように装置の要素技術も大きく進んだ。

#### D. 考察

まず(1)、(3)の結果からわかるようにLaBr<sub>3</sub>を用いた新型ETCCは大変高い画像能力を示した。20年度には9アレイに増やして全面を覆う10cmETCCを動作させる。これに新しいシンチレーター回路を投入すれば、さらに20%程度の位置分解能改善が期待できる。同時に(4)で述べたTPCの再構成法の改善が実現できれば511keVで人体PETと同等の1cm以下の分解能を達成する。さらにMn-56, Fe-59などのMeVガンマ線放射核を用いればPET以上の高位置分解能を人体に実現出来る。PETでは陽電子崩壊ガンマ線は完全に180度に放射されるわけではなく、原理的にわずかにずれがあり、人体PETでは5-7mmが原理的限界の分解能である。しかしこのETCCはより1MeV程度のガンマ線を用いれば5mm以下の分解能が実現できることがわかり、新しい可能性が出てきた。

さらに(4)によるアニマルPET, SPECTと共に定量性の比較が可能であることがわかった。一つの装置でPET, SPECT用のそれぞれの薬の評価を行うことで、相互の比較検討が精度良く可能となる。さらに新しいエネルギーの核種を用いた複数核種同時測定でもそれぞれの核種を用いた薬の定量比較

の可能性を示した。

#### E. 結論

19年度は装置の改良が進み、より実用に近い動物実験段階になってきた。また、今後の改良による装置の予想も可能となってきた。今後は新しい核種を用いた試薬による画像試験、とくにPETでは不可能な1日程度の半減期を持った核種による試験が期待できる。例えば抗体反応を利用するような薬の場合、投与後作用するのにある程度時間が必要であり、PET試薬には不適當である。しかしこのような薬は高い臓器、腫瘍の選択制が期待できる。このような試薬のイメージングにはこの装置が不可欠であり、PETと同等な分解能が達成されれば新しい分子イメージング診断の可能性が出てくる。

#### F. 健康危険情報

日常の開発においては、法定外の密封1線源のみを使用している。非密封線源試験は装置を非密封線源使用可能な場所に移動し試験を行い、終了後は汚染がないかをサーベーター等で確認し搬出している。

#### G. 研究発表

(論文発表)

"Gamma-ray imaging with a large micro-TPC and a scintillation camera"

K. Hattori, S. Kabuki, H. Kubo, S. Kurosawa, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, A. Takada, A. Takeda, T. Tanimori, and K. Ueno

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associat