

## 高エネルギー医学研究センターの研究活動 [1998]

### (1) 基礎研究

PET を中心とした臨床研究を支え発展させることを目的として、PET 画像診断の科学的根拠の解明研究に加えて、新しい病態理解に基づく検査薬剤と検査法の開発を基礎研究の立場から行っている。平成 10 年度は、がんの分子イメージング、脳の生理イメージングを実現するための基礎研究を展開した。

基礎研究には、職員 5 名（客員、常勤、非常勤）、大学院学生 2 名、研究員 1 名が参加している。具体的な研究テーマは、腫瘍代謝機構の解明、新規低酸素組織診断薬剤の開発、腫瘍転移機構の解明、新鮮脳組織切片を用いた生理・代謝機能の解析である。特に低酸素組織診断薬剤の開発に関しては、米国ワシントン大学との共同研究を行っている。

#### < 腫瘍代謝機構の解明 >

細胞レベルで放射線治療後超早期に糖代謝関連遺伝子の発現亢進とそれともなう一過性の糖代謝亢進を見出していたことを基礎として、FDG を用いた脳腫瘍患者における定位放射線照射療法における治療効果予測の可能性を示した（Maruyama 1998）。

従来から F-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) による腫瘍イメージングは高く評価されているが、腎臓から尿への排泄が骨盤部位への適用の妨げとなっていた。特に前立腺腫瘍においては膀胱蓄積が大きな問題であり持続膀胱洗浄などの併用が必須となっている。これとは別にトリカルボン酸経路の基質である 1-C-11-acetate が腫瘍に蓄積することが報告されたが、その集積機序は不明であった。興味あることに 1-C-11-acetate は尿へほとんど排泄されず FDG の欠点を克服できる放射性医薬品として期待が持たれた。そこで、腫瘍における 1-C-11-acetate 集積のメカニズムを明らかにすることを計画し、培養腫瘍細胞系における検討を行った。

複数の腫瘍細胞による検討を行った結果、細胞増殖能の指標である H-3-thymidine の DNA 組込みと 1-C-11-acetate 集積との間に良好な相関が観察され、1-C-11-acetate の腫瘍細胞増殖能の指標としての有用性が期待された。細胞内放射能集積は主として脂溶性画分への組込み量と相関しており、細胞増殖に伴う膜脂質合成が 1-C-11-acetate 滞留に寄与していると考えられた。しかしながら、増殖の活発な細胞では炭酸ガスへの代謝速度も亢進しており、好氣的代謝と嫌氣的代謝が相補的に活発化しているというよりも、増殖亢進によりそれらが相加的に活性化していることが示唆された。1-C-11-acetate は、最終的な排泄経路が肝・腎をとらないため腸管、膀胱への集積も低い。したがって、腹部、骨盤部腫瘍の陽性描出に有効と考えられる。福井医大では、特に高い膀胱集積のために FDG による描出が困難な前立腺腫瘍への臨床適用を行い、良好な結果を得ている。

#### < 新規低酸素診断薬剤の開発 >

昨年度に引き続き放射性銅で標識された低酸素診断薬剤 Cu-ATSM の腫瘍集積機構の解明を遺伝子レベルで検討した。腫瘍細胞において Cu-ATSM はミクロソーム酵素により還元されるが、5 種の異なる実験腫瘍細胞系でこれらの酵素の遺伝子発現レベルを Northern Blot Analysis により調べたところ、腫瘍系によって大きく発現レベルが異なることが明らかとなった。さらに低酸素負荷による細胞生存率すなわち低酸素抵抗性と比較すると、低酸素負荷 4 8 時間の時点における細胞生存率と酵素 mRNA 発現量に非常に良好な相関が見出された。ミクロソーム酵素と低酸素抵抗性との関連についてこれまで議論されたことはなく、その意義の解明に興味を持たれる。

さらに、米国ワシントン大学との共同研究を行い、実験腫瘍移植動物モデルによる Cu-64-ATSM の集積性の検討 (Lewis 1998)、急性心筋梗塞ラットモデルにおける心筋血流と Cu-64-ATSM 集積との ex-vivo における比較検討 (Fujibayashi 1998) を行った。

#### < 腫瘍転移機構の解明 >

細胞膜表面に存在する糖鎖は、細胞間の認識に重要な働きをしていることが知られている。細胞膜糖鎖は膜タンパクに様々な糖転移酵素が作用することによって生成され、細胞ごとに異なる構造を持つ。そこで糖転移酵素遺伝子を導入し強制発現させた細胞を作成した。それらの細胞の生体内動態を動物用 PET で経時的に検出するため、F-18-fluorodeoxy-D-glucose (FDG) で標識し基礎検討を行っている。これと関連してペプチドの生体内動態を糖鎖付加あるいは糖鎖改変により制御できるのではないかと考え、カルシトニンに種々の糖鎖を付加したペプチドを放射性ヨウ素で標識し、そのマウス体内動態ならびにラット血中安定性を検討した。糖鎖付加により肝臓への移行性が低下しその結果として血中濃度維持が可能となった。これらの動態の変化は薬理活性とよく相関し、ペプチド製剤の糖鎖修飾による動態制御が可能であることを示唆することから、薬物送達制御の新しい方法として期待が持たれている。

#### < 新鮮脳組織切片を用いた生理・代謝機能の解析 >

ラット新鮮脳組織切片とポジトロン標識薬剤を用いた局所代謝機能解析法 (dynamic positron autoradiography technique, dPAT) は、種々の過酷条件下での脳組織におけるトレーサ挙動を定量的に解析できる手段である。本年度は、dPAT の手法を用いて、脳が低酸素状態に陥った際に脳内に増加すると考えられる乳酸が糖代謝に与える影響を検討した (Murata 1998)。乳酸添加により脳内糖代謝は有意に抑制を受け、かつ乳酸が脳内エネルギー基質として利用されることが示された (Murata 1998)。

## ( 2 ) 臨床研究

#### < センター内の研究 >

PET 検査を臨床および研究に適用するための基礎的検討を継続した。F-18 FDG を用いた糖代謝画像の基礎的検討として、まず FDG PET を用いた非観血的腫瘍糖代謝定量法の開発 (Sadato 1998) を行い、さらに動脈血入力曲線を非観血的に求める手法を開発した (Tsuchida 1999, Shiozaki 投稿中)。

#### < 学内共同研究 >

平成 7 年 5 月からスタートしたプロトコル方式による学内共同研究を継続している。放射線科、耳鼻科、口腔外科、整形外科、泌尿器科、第一内科、第二内科、脳外科の各診療科からの共同研究申請を受け、審査の上受理した。これは、1 年ごとに更新し、研究方向を確認しつつ、研究の成果を確実に積み上げる目的をもって発足した。具体的には毎週開かれる PET カンファレンスにおいて前週の検査結果を供覧検討し、プロトコルの進捗状況を随時確認、定量や画像処理を含む核医学的なデータ処理につきコンサルテーションを受けると共に、共同研究者として論文作成に携わるものである。

中枢神経系については、脳循環障害におけるバイパス術前後における脳循環代謝の変化 (脳外科)、変性疾患に対する治療によるブドウ糖代謝の変化の評価 (第二内科)、圧迫性脊髄疾患における除圧手術の治療効果判定 (整形外科, Baba et al. 1999) など、治療評価に直結する臨床研究を、FDG あるいは O-15 gas を用いて行っている。慢性内頸動脈閉塞患者において、MR スペクトロスコピーと O-15 ガス PET 検査を行い、NAA / Cr と rCMRO<sub>2</sub> 及び Cho / Cr 比と rOEF の間に正相関があることを示し、MR スペクトロスコピーにより虚血の程度を判定できる可能性を示唆した (放射線科 Tsuchida 印刷中)。

心疾患については、虚血性心疾患における心電図異常の成因と代謝異常の関係を PET で証明した (第一内科)。心臓の代謝機能画像の簡便な定量法を放射線科との共同研究で開発した。

腫瘍関係では、radiosurgery 直後に既に照射された腫瘍の糖代謝亢進が認められ (放射線科 Maruyama 1999) 超早期に治療効果を判定する可能性が示された。頭頸部腫瘍における複合治療の効果判定に FDG-PET が有用であることを示し (歯科口腔外科 Kitagawa 1999) また甲状腺腫瘍の鑑別診断に FDG-PET が極めて有効であることを確認した (放射線科、耳鼻科 Uematsu, et al. 1998)。FDG-PET は孤立性肺病変の評価に有用であり (放射線科) さらに、前立腺癌のホルモン療法に対する反応が FDG-PET で鋭敏に捉えることが出来ることを示した (泌尿器科 Ooyama 1999)。全体として、臨床的な問題意識をもって、それを解決すべく PET を用いるという研究姿勢をとっている。

#### < 学外共同研究及び脳賦活検査 >

米国立衛生研究所 (M. Hallett) との運動制御および脳可塑性に関する非侵襲的機能

画像を用いた共同研究を継続しており、その成果は“盲人の点字読に用いられる神経回路網の研究”(Sadato 1998, Cohen 1999)として、共著論文を発表した。平成7年10月より文部省放送教育開発センター(現文部省メディア教育開発センター)と、感性脳機能に関する共同研究を開始し、音楽を用いた脳賦活検査を行った。その結果の一部は論文として発表された(Sadato 1998, Nakamura 印刷中)。

京都大学脳病態生理学講座(美馬、福山、長濱)との共同研究として、運動制御(受動運動と能動運動の違いについて(Mima 1999)、および前頭前野の機能局在(Nagahama 1998)に関する脳賦活検査を施行、成果を論文投稿した。また、同講座(本田、花川)とは mental practice に関する脳賦活検査を施行した(Honda 投稿中)。

脳賦活検査に関するマルチセンター共同研究(東京都老人研、秋田脳研、東北大)に参加し、研究成果を複数発表した(Senda 1998, Tastumi 1999, Sugiura 1999, Sadato 1998)。東京大学、近畿大学、同志社大学(今泉、細井、渡辺)との共同研究で、超音波補聴器により脳血流の増加する領域を同定した。

京都大学総合人間学部・岐阜大学・東北大学加齢研(松村、内藤、川島)との共同研究として、運動学習の脳賦活検査をおこない、その成果の一部を論文発表した(Kawashima 1998, Sadato 投稿中)。

機能的MRIを用いた脳賦活検査を、放射線科、小児科との共同で行い、新生児での局所脳血流の変化とMR信号増加の関係が年齢に依存することを発見した。生後8週以降には、血流動態的には成人のパターンと変わらないにも関わらずMR信号が減少することが観察された(Muramoto 準備中)。この現象は一次視覚野で見られるが、同じ視覚経路でシナプスを持つ外側膝状体では観察されず、シナプス過形成の時期の違いによるものと考えられた(Morita 準備中)。以上より新生児の発達の指標となることが予想された(Yamada 投稿中)。

また、福井大学教育学部(松木)、放射線科(山田)との共同研究で手話に関する神経回路の研究を行った。精神科(村田、大森)との共同研究では、注意の転換に関する脳賦活検査を施行した(Omori 1998)。