

## 高エネルギー医学研究センターの研究活動 [1999]

### (1) 基礎研究

本年度は、高エネルギー医学研究センターに分子イメージング研究部門が基礎研究を行うセクションとして新設され、10月16日より藤林(教授)が、12月1日より脇(助手、生態イメージング研究部門より配置転換、米国 NIH 留学中)が着任して活動を開始し、研究推進に必要な地盤が固まってきた。このような状況のもと、10年度に引き続き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行った。

基礎研究には、職員4名(常勤、客員、非常勤)、大学院学生2名、研究員2名、その他1名が参加している。具体的研究テーマは、腫瘍代謝機構の解明、腫瘍低酸素診断薬剤の集積機序の解明、細胞増殖能診断薬剤の開発、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。このうち、低酸素組織診断薬剤の開発(藤林)、細胞増殖能診断薬剤の開発(脇)は、それぞれ米国ワシントン大学(セントルイス)ならびに NIH(ワシントンDC)との共同研究である。

#### <腫瘍代謝機構の解明>

昨年度に引き続き C-11-acetate による腫瘍イメージングの意義について代謝レベルから詳細に検討した。特に脂溶性画分のみならず水溶性フラクションにまで範囲をひろげ検索したところ、脂溶性画分では放射能は速やかに phosphatidylcholine(PC)にまで組み込まれ膜脂質合成基質として利用されていることが示された。一方水溶性画分ではアミノ酸への代謝が主要であり、TCA 回路におけるエネルギー中間体である Glu/Gln への転換と CO<sub>2</sub>への代謝経路が明らかとなった。これらより C-11-acetate の腫瘍集積における基本的性質が明確となり臨床解釈上有用な知見となった。

#### <腫瘍低酸素診断薬剤の集積機序の解明>

ワシントン大学との共同研究により、心筋梗塞モデルを用いた2核種同時投与による血流分布と C-ATSM 分布の画像解析を行い、Cu-ATSM の低酸素選択的集積を明らかにした(藤林, 1999) また培養腫瘍細胞における酸素濃度依存的な Cu-ATSM 集積が明らかとなり、さらに固形腫瘍における局所酸素濃度との相関性についても知見が得られた(Lewis, 1999)。

#### <細胞増殖能診断薬剤の開発>

NIHとの共同研究により、核酸誘導体による核酸合成を指標とする細胞増殖能の評価について検討を行った。放射性ヨウ素ならびに臭素標識体を得ることに成功し、基礎的評価を行っているところである。

### <腫瘍転移機構の解明>

細胞膜表面糖鎖は、細胞間認識に重要な働きをしている。これまでに種々の糖転移酵素遺伝子を導入し強制発現させることにより種々の異なる分岐細胞膜表面糖鎖をもつ細胞群を作成した。これらを F-18-FDG で標識し静脈内投与することにより、生体内での細胞トラッキングが可能であることを見出した。さらに糖鎖により細胞が標的とする組織が変化することを見出した。長期的に転移を確認することにより、短期細胞トラッキングの結果と比較する検討を行っている。

これに関連して、ペプチドの生体内動態を糖鎖付加により制御することを目的として、カルシトニン、FGF、インターフェロン $\gamma$ に種々の糖鎖を結合させた化合物について放射性ヨウ素標識・精製法を確立するとともに、それらのマウス体内分布を検討し、興味ある知見を得ている。

### <新鮮脳組織切片を用いた生理・代謝機能の解析>

前年度に引き続き、ラット新鮮脳組織切片における糖代謝を指標とした機能・病態解明を行った。今年度は、低酸素あるいは虚血障害におけるフリーラジカルの関与とそれに関連した治療法の評価について検討を行った。低酸素(正常グルコース)負荷では、20分で非可逆的障害が発生したのに対して、虚血(低酸素+低グルコース)負荷では同様の障害を発生するのに40分の負荷を要した。これらの障害に対する治療薬としてフリーラジカルスカベンジャーおよび NMDA レセプターアンタゴニストの効果を検討したところ、低酸素による障害では両者とも有効であったのに対して、虚血では NMDA レセプターアンタゴニストのみが保護効果を示し、両者の障害の発生機序に相違があることが見出された(小俣、1999)。

## (2) 臨床研究

### <センター内の研究>

FDG を用いた糖代謝計測に関して、前年度より継続して基礎的検討を行い、動脈入力関数を非観血的に精度よく求める方法を開発した(Tsuchida 1999, Shiozaki 2000)。また FDG 投与後3時間後の遅延画像における病変描出能、コントラストを早期画像と比較して評価し、悪性病変における遅延画像の有用性を示唆した(石津)。

### <学内共同研究>

現在、前年度からの継続および新規のプロトコールにより、放射線科、耳鼻科、口腔外科、整形外科、泌尿器外科、第一内科、第二内科、第三内科、脳外科との共同研究を行っている。平成7年5月から継続しているプロトコール方式による共同研究は、研究方向を確認しつつ、研究の成果を確実に積み上げていく上で有効に作用している。具体的には毎週行われる PET カンファレンスにおいて、新規のプロトコールの審査を行い、プロトコールの進行状況やデータ処理、解析法の妥当性を討議、確認し、また毎年の研究発表会においては必ず研究成果を報告することで、1年の研究の区切りになるとともに、今後の発展性、方向性を判断している。

まず中枢神経系において、FDGを用いた研究としては、脊髄小脳変性症に対するTRH療法の効果を糖代謝の変化により評価を試みた研究(第二内科)、脊髄圧迫性病変における徐圧術の治療効果判定の研究(整形外科 Baba 1999)、脊髄病変におけるFDG-PETの臨床応用に関する研究(整形外科)、などが継続中である。O-15 ガスを用いた検査としては、慢性主幹動脈閉塞症において、PETによる脳循環代謝の変化を指標として検討し、MRSにより虚血の程度を判定できる可能性を示唆したが(放射線科 Tsuchida 1999)、さらに magnetization transfer map の循環動態評価における有用性を検討中である(放射線科 角)。C-11 アセテートの脳腫瘍における有用性、適応に関して検討に入った(放射線科 土田)。心疾患に関しては、虚血性心疾患における障害心筋に対するGIK療法の心筋エネルギー代謝に与える影響を酸素代謝(C-11 アセテート)および糖代謝(FDG)を用いて検討した(第一内科)。

腫瘍関連の研究に関しては、FDG-PETを用いて、頭頸部(口腔外科 Kitagawa 1999)では複合治療の効果判定における有用性、胸部(放射線科)では孤立性肺病変の評価における有用性、前立腺(泌尿器科 Ooyama 1999)ではホルモン療法の治療効果判定における有用性などが示されてきた。頭頸部腫瘍で複合治療後、FDGで効果判定を行い切除術の変更や、切除範囲の縮小が行われた症例で、FDG-PETで再発の有無を追跡する時期に来ている。肺腫瘍性病変の診断においては、リンパ節転移の描出性や遅延画像の有用性、非腫瘍性病変との鑑別の可能性等を検討中である(第三内科)。膀胱内のFDGが診断の妨げとなる前立腺腫瘍の診断に関しては、C-11 アセテートの有用性が検討され、転移巣の描出には優れているが、前立腺肥大や正常例でもアセテートが集積する可能性が示され、前立腺局所における病変の存在診断や鑑別診断には限界が示された(泌尿器科、放射線科)。

#### <学外、企業との共同研究>

SPECT装置を用いたマルチフォーカス収集法によるFDG全身画像法の開発を継続して行った(日立メディコ)。PETにおける新しい画像再構成法の臨床評価を行い、従来の方法と比較して短時間のデータ収集でノイズやアーチファクトのない、臨床診断に十分耐えうる画像が得られ、定量性に関しても問題がないことを確認した(GE 横河)。

### (3) 脳科学

#### <PET/機能的MRI/NIRを用いた高次脳機能の可塑性の研究>

ヒトの環境に対する適応や学習はその多くを脳によっているが、これに対応する可塑的变化が脳内に存在し、これが高次脳機能の基盤をなしていると考えられる。当センターでは、PETや機能的MRIなどの非侵襲的脳機能画像と電気生理学的手法を組み合わせ、短期および長期の学習に伴う脳の可塑的变化、高次脳機能の加齢変化と脳における代償機構の関連を明らかにすることを目的に、機能画像法の整備から始め、撮影からデータ解析まで一貫した方法論を確立

し、以後は多数の学内外共同研究に供している。本年度は、高磁場研究用3TMR 装置を導入し、高い信号雑音比を利した脳賦活検査を開始した。さらに近赤外線画像装置(NIR)を導入し、乳幼児に適用する前段階として、他の脳血流測定装置との比較を開始した。

#### (1) 感覚脱失による脳の可塑的变化

**視覚：** 盲人の点字読の神経回路に見られる可塑性には年齢依存性があることがあることをPETと経頭蓋性磁気刺激法を用いて確認した(NIHとの共同研究, Cohen et al. 1999)。

晴眼者における触覚弁別を伴う手指の探索運動において、運動前野の活動に性差を認めたと(NIHとの共同研究, Sadato, et al. 2000)。触覚から視覚系への可塑性を詳細に調べる目的で、晴眼者および盲人における、探索運動を伴わない点字触覚弁別に要する神経回路の活動を3TMR 装置を用いて計測した。晴眼者においては非弁別性触覚課題では対側一次体性感覚野、両側二次性感覚野が活動し、触覚弁別にはこれに加えて両側島の活動が重要であることを示した。

**聴覚：** 機能的MRIを用いて聾者における手話の神経回路を同定し、これが健聴者のそれと比較して、上側頭溝領域でより強い賦活があることを見出した。(福井大学との共同研究)。

#### (2) 新生児期における脳可塑性の画像化

新生児期における可塑的变化に関連して、機能的MRIを用いて新生児の一次視覚野及び外側膝状体の光反応性の経時変化を詳細に検討(Morita, et al. 2000)するとともに、MR 信号に関するモデルを用いてシミュレーションを行った。さらに白質髄鞘化との比較を行った。これらにより生後2カ月を境に変化するの是一次視覚野におけるシナプス過形成に伴う酸素代謝であることを確認した(放射線科、小児科との共同研究)。

#### (3) その他

高次脳機能の加齢変化を画像化する目的で、記憶・再生課題を用いた脳賦活検査により検討したところ、高齢者は若年者に比較して、記憶時に前頭葉を活用できないこと、記憶した単語を視覚的な像として十分再生できないことが示された(Iidaka, et al. 1999, 2000)。また、情動を含む高次脳機能の加齢変化を検討する為に適切な課題を選択する目的で、3TMR 装置を用いて顔貌認知および感情読み取り課題を検討した(Narumoto, et al. 2000)。感情読み取りにおいて扁桃体の賦活を認めた。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。