

## 学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
学籍番号	07D709	氏名	竹林隆介
論文題目	[18F]Fluorodeoxyglucose accumulation as a biological marker of hypoxic status but not glucose transport ability in gastric cancer		
<b>【背景】</b> <p>FDG - PET は種々の悪性腫瘍やその転移を検出できる検査として広く普及している。しかし胃癌では、進行度や組織型によって FDG の集積の強さが大きく異なることが知られている。今回、我々は癌組織におけるグルコース代謝と関連したタンパク発現を分析し、FDG - PET における FDG の集積との関連性を調べた。また、癌組織におけるグルコースの取り込みの亢進する原因が、低酸素状態による Warburg 効果によるものか、細胞増殖によるグルコース消費の増加にあるのかを調べるため、hypoxia - inducible factor 1<math>\alpha</math> (HIF1<math>\alpha</math>) と proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の発現を指標に検討した。</p>			
<b>【対象と方法】</b> <p>胃切除前に FDG - PET を施行した進行胃癌患者 50 人 (男 29、女 21、平均年齢 65.8 歳) について検討した。手術時に正常組織と癌組織をそれぞれ採取し -80 度で冷凍保存し、グルコース代謝に関連したタンパクである Hexokinase1 (HK1)、HK2、Glucose Transporter1 (GLUT1)、Glucose - 6 - Phosphatase (G6Pase) の遺伝子発現を RT - PCR にて分析し、SUV 値との比較検討を行った。HIF1<math>\alpha</math> と PCNA についても同様に検討した。また胃癌を組織学的に腸管型 (25 例) と非腸管型 (25 例) に分けて検討した。</p>			
<b>【結果】</b> <p>臨床病理データと SUV 値を比較し、腫瘍径のみ SUV 値との有意な相関を認めた。グルコース代謝に関連したタンパクの遺伝子発現を分析した結果、癌組織では正常組織と比べ HK2 と GLUT1 は約 3 倍の発現を認めた (P &lt; 0.001)。しかしそれらの発現レベルと SUV 値に相関は認めなかった。HIF1<math>\alpha</math> と PCNA についても癌組織では約 3 倍の発現があり (P &lt; 0.001)、HIF1<math>\alpha</math> と SUV 値には相関を認めた (P &lt; 0.01) が、PCNA と SUV 値には相関を認めなかった。これらを組織学的に分けた場合、HK2、HIF1<math>\alpha</math>、PCNA は腸管型、非腸管型ともに高発現を</p>			

認めたと、GLUT1 の発現は腸管型よりも非腸管型における発現が有意に低かった ( P < 0.01 ) 。腫瘍径と SUV 値との相関は、腸管型では認めたと ( P < 0.05 ) 、非腸管型では認めなかつた。HK2、GLUT1、PCNA は腸管型と非腸管型に分けても SUV 値と相関は認めなかつた。しかし HIF1 $\alpha$  は腸管型では弱い相関 ( P < 0.05 ) を、非腸管型では強い相関 ( P < 0.01 ) を認めた。

【考察】

本研究では SUV 値は腫瘍径と相関を認めたと、病期分類との相関は認めなかつたことより、FDG の集積像は胃癌の予後とは関係ないと思われた。これまで胃癌細胞における GLUT1 の高発現がグルコース代謝増加の要因であり FDG の集積の原因とされてきた。本研究でも GLUT1 の高発現を認めたと、SUV 値との相関は認めなかつた。HK2 も同様であつた。FDG の集積にはグルコース代謝経路の亢進以外に組織学的な違い、血流量、炎症細胞の蓄積など複雑な機序が寄与しており、グルコース代謝の増加が単一の遺伝子発現量では規定されないことが原因と思われた。胃癌の組織学的な違いについては、非腸管型の腫瘍は腸管型と比べて GLUT1 の発現が少ないため FDG の集積も少なくなるとの報告がある。本研究では、腸管型、非腸管型との間に SUV 値の差は認めなかつたが、腸管型において GLUT1 の発現亢進を認めた。悪性度の高い非腸管型の癌で GLUT1 の発現が亢進しなかつた理由は明らかではない。分化度の低い癌ではグルコース以外にグルタミンなどのアミノ酸を栄養源としているとの報告もあり今後の検討が必要と思われる。一方、HIF1 $\alpha$  と PCNA についての検討では腸管型、非腸管型ともに高発現を認めたと、HIF1 $\alpha$  のみ SUV 値との相関を認め、非腸管型でより強い相関を認めた。このことは、腫瘍における FDG の集積には細胞増殖より腫瘍の低酸素状態が大きく関与していることを示唆した。また、非腸管型ではより強い低酸素状態が励起されると思われた。

FDG - PETは機能的画像診断とされ、腫瘍の検出以外にも化学療法の有効性の検討などにも用いられているが、我々のデータでは増殖能より虚血状態がより強く反映されていることが示唆された。FDG - PETの胃癌への応用に際し、病変の存在診断としては有用であるが、その生物学的悪性度の判定には難しいと思われた。

掲 載 誌 名	Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 第32巻, 第34号		
(公表予定) 掲 載 年 月	H25 年 5月	出版社 (等) 名	BioMed Central
Peer Review	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。