




## 学位論文審査の結果の要旨

平成 25 年 7 月 30 日

審査委員	主査	西山 佐光 		
	副主査	横見 頼 裕保 		
	副主査	今井 田 克己 		
願出者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格      (該当するものを○で囲むこと。)			

〔 要 旨 〕

【背景】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 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) とproliferating cell nuclear antigen (PCNA) の発現を指標に検討した。【対象と方法】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。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 $\alpha$  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。【結果】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 < 0.001) がSUV値との相関は認めなかった。HIF1 $\alpha$  とPCNAについても癌組織では約3倍の発現があり (P < 0.001)、HIF1 $\alpha$  とSUV値には相関を認めた (P < 0.01)。これらを組織学的に分けた場合、HK2、HIF1 $\alpha$ 、PCNAは腸管型、非腸管型ともに高発現を認めたが、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、腸管型では認めしたが (  $P < 0.05$  )、非腸管型では認めなかった。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った。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したが、病期分類との相関は認めなかったことより、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FDGの集積の原因とされてきたが、本研究ではSUV値との相関は認めなかった。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値の差は認めなかったが、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った理由は明らかではなく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、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。FDG - PETは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。

【平成25年7月24日に行われた学位論文公開審査において、下記の質問がなされた。】

- ・ 約5年間にわたる研究期間での脱落症例はどういったものか？
- ・ SUV値の測定方法はどうしたのか？
- ・ リンパ節転移の数え方はどのようにしているのか？手術の方法に違いはあるのか？
- ・ FDGの集積と相関したHIF1 $\alpha$ の発現には、低酸素以外の要素が関与しているか？
- ・ G6Paseの発現を調べた理由と、癌組織ではわずかに減少しているようにみえる理由は？
- ・ SUV値と予後についてふれているが、今回の研究対象群の予後調査は行っているのか？
- ・ SUV値と低酸素状態について、血管増殖因子や血管の数などを調べたりしたのか？
- ・ 抗EGFR抗体など分子標的治療薬にも関連した因子については調べなかったのか？
- ・ 腸管型と非腸管型に分けた検討をおこなった理由は何か？
- ・ 腸管型と非腸管型に分ける具体的な定義は何か？
- ・ 腫瘍径を7cmで分けた2群の比較をおこなった、その7cmの理由は何か？
- ・ いわゆるPETとFDG-PETの違いは何か？
- ・ 免疫染色によるこれまでの研究と、今回のPCRでの検討の違いは何か？
- ・ Warburg効果とは何か？

以上の質問に対し、的確に返答した。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。