




## 学位論文審査の結果の要旨

平成 26年 1月 29日

審査委員	主査	松井 義郎			
	副主査	田宮 隆			
	副主査	森 望			
願出者	専攻	社会環境病態医学	部門	病態診断・管理学	
	学籍番号	10D761	氏名	則兼 敬志	
論文題目	Correlation of <sup>18</sup> F-fluoromisonidazole PET findings with HIF-1α and p53 expressions in head and neck cancer: comparison with <sup>18</sup> F-FDG PET				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

**[ 要 旨 ]**

**【はじめに】**

2-deoxy-2-<sup>18</sup>F-fluoro-D-glucose (FDG) によるpositron emission tomography (PET) 検査はブドウ糖代謝を反映し、様々な悪性腫瘍の診断に用いられている。<sup>18</sup>F-fluoromisonidazole (FMISO) は低酸素イメージング用薬剤として研究が進められている。悪性腫瘍において低酸素環境は変異型p53の増加など様々な生物学的変化を来すとされており、hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) はその重要な因子であることが知られている。

**【目的】**

頭頸部癌症例において、FMISO PET、FDG PETを施行し、それらの集積と免疫組織学的なHIF-1α、p53の発現との関係を比較検討した。

**【対象と方法】**

対象は、治療前の頭頸部癌24症例28病変である。原発巣が23病変、リンパ節転移病巣が5病変である。原発部位は、口腔16例、咽頭2例、喉頭2例、鼻腔2例、唾液腺1例、甲状腺1例である。

評価方法は、FMISO PETでは血中の放射能カウントを測定し、腫瘍血液比 (T/B比) を求め、T/B比1.2以上の領域を低酸素と定義した。腫瘍集積部位に関心領域を設定し、腫瘍の最大T/B比 (T/Bmax) と低酸素容積を測定した。FDG PETでは、腫瘍集積部位に関心領域を設定し、最大standardized uptake value (SUVmax) と代謝亢進容積を測定した。

免疫組織学的に腫瘍部の HIF-1α と p53 の発現を測定し、PET による結果と比較した。

**【結果】**

FMISO PETでは、17病変に低酸素領域を認めた。低酸素容積とT/Bmaxの間には弱いながら

相関を認めた ( $r=0.53$ ,  $p=0.003$ )。FDG PETでは、28病変全てに集積を認めた。代謝亢進容積とSUVmaxの間には弱いながら相関を認めた ( $r=0.38$ ,  $p=0.046$ )。FMISO PETによる低酸素容積とFDG PETによる代謝亢進容積の間には弱いながら相関を認めた ( $r=0.44$ ,  $p=0.020$ )。FMISO PETによる低酸素容積とHIF-1 $\alpha$  ( $r=0.40$ ,  $p=0.037$ ) 及びp53 ( $r=0.47$ ,  $p=0.012$ ) の間には弱いながら相関を認めた。

【結論】

頭頸部癌において、FMISO PETによる低酸素容積と免疫組織学的なHIF-1 $\alpha$ 及びp53の発現には弱いながらも相関が認められた。FMISO PETは非侵襲的な低酸素のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

平成26年1月28日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. p53免疫染色では変異型と野生型の区別については検討しているのか。
2. PETによる集積部位と免疫染色による検討部位は一致しているのか。
3. HIF-1 $\alpha$ は低酸素に直接関連があると思われるが、今回p53の検討をした理由は何か。他の低酸素マーカーは何か検討したのか。
4. 今回の結果から、どのような臨床応用が出来ると考えているか。
5. 今回の検討では、口腔癌の症例が大半を占めているが、病変の部位や組織型による結果の違いはあるのか。
6. 原発巣とリンパ節転移では、臨床的にはリンパ節転移で治療効果が不十分なことがあるが、今回の検討で両者に違いはあったのか。
7. 今後臨床応用するにあたって、今回の症例でFMISO集積の程度と治療効果に関連が認められたのか。
8. 生検標本以外の切除標本のみでの検討はどうだったか。
9. FMISO PETの撮像を投与後2時間で行っているが、最近の論文では4時間後で再現性が良いとの報告がある。再現性については検討したか。
10. 他の文献ではFMISO PETの集積と病理組織学的検討で有意相関がある報告とない報告があるようだがどうしてか。
11. 他の低酸素イメージング製剤との違いは何か。

本論文は頭頸部癌におけるFMISO PET、FDG PETによる集積と免疫組織学的なHIF-1 $\alpha$ 、p53の発現との関係についての研究であり、FMISO PETによる低酸素容積とHIF-1 $\alpha$ 及びp53の発現には相関があることを解明した。FMISO PETが非侵襲的な低酸素のバイオマーカーとなりうる可能性を示唆した点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲載誌名	Nuclear Medicine communications 第 35 巻, 第 1 号 30-35, 2014		
(公表予定) 掲載年月	2014年 1月	出版社(等)名	Lippincott Williams & Wilkins

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。