

# 学位論文の内容の要旨

専 攻	社会環境病態学	部 門	病態診断・管理学
学籍番号	1 5 D 7 6 4	氏 名	高見 康景
論文題目	Correlation of 4'-[methyl- <sup>11</sup> C]-thiothymidine uptake with human equilibrative nucleoside transporter-1 and thymidine kinase-1 expressions in patients with newly diagnosed gliomas 治療前神経膠腫における4'-[methyl- <sup>11</sup> C]-thiothymidineの集積とhENT1およびTK1の発現との関連		

## (論文要旨)

### 【はじめに】

2-deoxy-2-<sup>18</sup>F-fluoro-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) を用いたpositron emission tomography (PET) 検査は様々な腫瘍の診断に用いられ、多数の有用性が報告されている。<sup>18</sup>F-FDGの腫瘍への集積メカニズムは、ブドウ糖代謝に基づいており、細胞増殖能を直接には反映していない。

細胞増殖能を直接評価するものに、deoxyribonucleic acid (DNA) 合成がある。<sup>18</sup>F-FDGよりもより細胞増殖能を評価すると思われるPET用薬剤として、DNAの構成要素の一つであるthymidineを<sup>18</sup>F標識した3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluorothymidine (<sup>18</sup>F-FLT) が開発され有用性が報告されている。

近年開発された4'-[methyl-<sup>11</sup>C]-thiothymidine (<sup>11</sup>C-4DST) は、thymidineを<sup>11</sup>C標識したPET用薬剤であり、DNA合成の基質としてDNAに取り込まれることから<sup>18</sup>F-FLTよりもDNA合成をより直接的に評価できると期待されている。しかし*in vivo*での<sup>11</sup>C-4DSTの腫瘍への集積メカニズムについては我々の検索した範囲内では報告がみられない。

### 【目的】

<sup>11</sup>C-4DSTの腫瘍への集積メカニズムを解明するために、治療前の神経膠腫においてnucleoside transporterであるhuman equilibrative nucleoside transporter-1 (hENT1) とDNA合成のsalvage経路の第一酵素であるthymidine kinase-1 (TK1) の蛋白の発現の程度を評価し、PET検査での腫瘍への<sup>11</sup>C-4DSTの集積程度と比較検討し、また<sup>11</sup>C-4DSTの集積程度と細胞増殖能との関連を評価した。

### 【方法】

対象は、2011年11月から2016年1月までの間に<sup>11</sup>C-4DST PETあるいはPET/CTを施行した治療前の神経膠腫19例である。腫瘍の悪性度はWHO分類により行い、grade IIが3例、grade III が6例、grade IV が10例である。

PETの撮影方法は、 $^{11}\text{C}$ -4DSTを静脈注射し、15分後から15分間の頭部の撮影を行った。

PETの評価方法は、まず視覚的評価として、正常脳のバックグラウンドと比較して病変部に局所的に集積があるものを陽性と判定した。半定量的評価として、standardized uptake value (SUV)を用いた。SUVは病変部に関心領域を設定し、単位体重当たりの薬剤投与量に対する集積比より求める。腫瘍 (T) の最大SUVと対側正常脳 (N) の平均SUVを測定し、腫瘍と正常脳との集積比 (T/N比) を求めた。

摘出された腫瘍標本の免疫組織染色により、腫瘍部のhENT1とTK1の蛋白の発現の程度をscoreとして算出し、またKi-67発現率を測定した。

PETによる指標と病理組織学的な指標との関係性を評価した。

### 【結果】

$^{11}\text{C}$ -4DST PETの視覚的評価の結果は、19例の神経膠腫のうち17例で陽性描画された。 $^{11}\text{C}$ -4DST PETで陽性描画されなかった2例はgrade IIとgrade III で、ともに造影MRI検査で腫瘍造影効果がみられなかった。

hENT1は、視覚的に $^{11}\text{C}$ -4DST の集積がみられなかったgrade IIの1例以外は全ての神経膠腫で発現がみられた。 $^{11}\text{C}$ -4DST T/N比とhENT1のscoreには強い相関がみられた ( $p=0.90, p<0.001$ ) 。

TK1は、視覚的に $^{11}\text{C}$ -4DST の集積がみられなかったgrade IIの1例とgrade IIIの1例以外は全ての神経膠腫で発現がみられた。 $^{11}\text{C}$ -4DST T/N比とTK1のscoreには強い相関がみられた ( $p=0.92, p<0.001$ ) 。

$^{11}\text{C}$ -4DST T/N比と細胞増殖能Ki-67発現率の間には相関がみられた ( $p=0.50, p<0.03$ ) 。

### 【結論】

治療前神経膠腫において、 $^{11}\text{C}$ -4DSTの腫瘍への集積メカニズムにhENT1とTK1の関与が示唆された。

掲 載 誌 名	Annals of Nuclear Medicine 第 32 巻, 第 9 号 634-641, 2018		
(公表予定) 掲 載 年 月	Published Online 2018年7月23日	出版社 (等) 名	Springer
Peer Review		有	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。