

## 学位論文審査の結果の要旨

平成 30年 12月 17日

審査委員	主査	星川 宏史		
	副主査	田宮 隆		
	副主査	鈴木 康之		
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	15D764	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			
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〕				
【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 human equilibrative nucleoside transporter-1 (hENT1) と thymidine kinase-1 (TK1) の蛋白の発現程度を評価し、腫瘍への <sup>11</sup> C-4DSTの集積程度と比較した。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の評価方法は、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。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、PETによる指標との関係性を評価した。				
【結果】				
<sup>11</sup> C-4DST PETの視覚的評価では、19例の神経膠腫のうち17例で陽性描画された。 <sup>11</sup> C-4DST T/N比とhENT1 ( $\rho=0.90, p<0.001$ )、TK1 ( $\rho=0.92, p<0.001$ ) のscoreには強い相関がみられた。 <sup>11</sup> C-4DST T/N比とKi-67発現率の間には相関がみられた ( $\rho=0.50, p<0.03$ )。				
【結論】				
治療前神経膠腫において、 <sup>11</sup> 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。				

平成30年12月17日に行われた学位論文審査委員会において、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. 正常組織ではhENT1、TK1の発現は低いのか。
2. 手術標本でscoreを評価したのはどれぐらいの枚数か。
3. 生検と手術標本が混ざっているが大丈夫か。
4. SUVの集積の有無にカットオフ値はあるか。
5. hENT1、TK1の発現と予後との関係はあるのか。
6.  $^{11}\text{C}$ -4DSTの集積の程度は治療方針の決定に使えるのか。
7.  $^{11}\text{C}$ -4DSTの腫瘍への集積はヘテロな部分が多いのか。
8. T/N比では腫瘍のSUV maxを評価しているが、SUV meanでは結果はどうなるのか。
9.  $^{11}\text{C}$ -4DSTの集積がない2例では造影されていないが、集積は血流の関与もあるのか。
10. FLTと $^{11}\text{C}$ -4DSTはどちらの方が腫瘍の検出感度が良いか。
11. FLTと $^{11}\text{C}$ -4DSTにはどのような違いがあるか。
12. 他の癌では $^{11}\text{C}$ -4DSTとTK1で相関はあるのか。
13.  $^{11}\text{C}$ -4DSTとFLTでは今後どちらの核種を使っていけばいいのか。
14. gliomaのgradeの違いは何を見ているのか。
15. gliomaのgradeとT/N比やTK1、hENT1 scoreは相関するのか。
16. 標本によってはSUVmaxの場所と違うかもしれないのでSUVmeanで評価した方がいいのではないのか。
17. TK1の検討だけではFLTでも同じ結果が出ると考えられるが、もう少し先のリン酸化部分の評価をする方法はないのか。
18. なぜ $^{11}\text{C}$ -4DSTはリンパ節、唾液腺等の細胞増殖能が亢進していない組織で集積しうるのか。

本論文は治療前神経膠腫における $^{11}\text{C}$ -4DSTの腫瘍への集積と免疫組織学的なhENT1、TK1の発現との関係についての研究であり、in vivoでの $^{11}\text{C}$ -4DSTの腫瘍への集積にhENT1とTK1の関与が示唆された点で意義がある。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	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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。