

## 学位論文審査の結果の要旨

平成 27年 5月 25日

審査委員	主 査	上野 正佳子 <span style="float: right;">(印)</span>		
	副主査	豊田 康則 <span style="float: right;">(印)</span>		
	副主査	三木 京一 <span style="float: right;">(印)</span>		
願 出 者	専攻	機能構築医学	部門	神経機能再生学
	学籍 番号	09D702	氏名	豊田 康則
論 文 題 目	Comparison of 4'-[methyl- <sup>11</sup> C]thiothymidine ( <sup>11</sup> C-4DST) and 3'-deoxy-3'-[ <sup>18</sup> F]fluorothymidine ( <sup>18</sup> F-FLT) PET/CT in human brain glioma imaging			
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】

神経膠腫に対する陽電子断層撮影 (PET)検査において、<sup>18</sup>F-FLT は悪性度や細胞増殖能を評価するために有用であるが、その問題点も指摘されている。さらに近年、DNA 合成過程に取り込まれる新たな thymidine analogue である <sup>11</sup>C-4DST が開発された。今回、神経膠腫と診断された症例において <sup>11</sup>C-4DST と <sup>18</sup>F-FLT の集積を比較し、<sup>11</sup>C-4DST の有用性について検討した。

【対象と方法】

当院で神経膠腫と診断した初発 9 例と再発 11 例の計 20 例を対象とした。対象患者は全例において両 PET 検査と手術による病理診断を行った。各 PET 検査にて手術により摘出した部分の SUVmax を評価した。また対側正常大脳、上矢状静脈洞部の平均 SUV を測定し、それぞれ正常脳 SUVmean、血液 SUVmean とした。それぞれの測定値から T/N 比、T/B 比を算出し、病理診断によって得られた Ki-67 labeling index との相関について検討した。また個々の症例において腫瘍への <sup>11</sup>C-4DST と <sup>18</sup>F-FLT の集積 (T/N 比) についても相関を検討した。統計学的には線形回帰分析を用いて相関を検討し、 $P < 0.05$  を有意差ありとした。

【結果】

正常脳において <sup>11</sup>C-4DST の SUVmean は <sup>18</sup>F-FLT と比較して有意に高い集積を認め、腫瘍においては同程度であり、結果的に <sup>18</sup>F-FLT のほうがより鮮明に腫瘍を可視化できていた。腫瘍の悪性度とトレーサの集積に関しては、<sup>11</sup>C-4DST、<sup>18</sup>F-FLT とともに各 WHO グレード間において集積に有意差を認めなかった。細胞増殖度とトレーサの集積に関しては、線形回帰分析による検討で、Ki-67 labeling index と <sup>11</sup>C-4DST (Fig 1A :  $r=0.50$ ,  $P<0.05$ )、<sup>18</sup>F-FLT (Fig 1B :  $r=0.50$ ,  $P<0.05$ ) の T/N 比において有意な相関を認めた。また Ki-67 labeling index と T/B 比においても <sup>11</sup>C-4DST ( $r=0.52$ ,  $P<0.05$ )、<sup>18</sup>F-FLT ( $r=0.55$ ,  $P<0.05$ ) の両者で有意な相関を認めた。また個々の症例において両者の T/N 比は強い相関関係が認められた (Fig 2 :  $r=0.79$ ,  $P=0.0001$ )。

【考察】

今回の検討では  $^{11}\text{C}$ -4DST と  $^{18}\text{F}$ -FLT において正常脳の集積は FLT でより低く、 $^{11}\text{C}$ -4DST は  $^{18}\text{F}$ -FLT と比較して正常な血液脳関門 (BBB) をより通過しやすいことが考えられた。腫瘍における  $^{11}\text{C}$ -4DST と  $^{18}\text{F}$ -FLT の T/N 比や T/B 比は Ki-67 labeling index と有意に相関し、その相関係数は  $^{11}\text{C}$ -4DST と  $^{18}\text{F}$ -FLT においてほぼ同じであり、腫瘍の細胞増殖能評価における有用性はほぼ同等と考えられた。さらに両トレーサ間においても有意に強い相関を認めた。

$^{11}\text{C}$ -4DST の半減期が約 20 分と短いために被曝量は少なく、1 日に複数の核種を用いた PET 検査を施行できる利点がある。また  $^{18}\text{F}$ -FLT はモノリン酸化されたのちは更なるリン酸化を受けずに細胞内に留まるのに対し、 $^{11}\text{C}$ -4DST は DNA 合成過程に直接取り込まれるためより正確に細胞増殖を示すことができると考えられている。このことより、 $^{11}\text{C}$ -4DST は  $^{18}\text{F}$ -FLT と比較して治療効果判定や予後予測においてより有用であると考え、今後更なる検討を行う予定である。

【結語】

$^{11}\text{C}$ -4DST は神経膠腫の細胞増殖能の評価においては  $^{18}\text{F}$ -FLT と同程度であり、 $^{18}\text{F}$ -FLT を上回る有用性は認めなかった。今後、治療効果判定や予後予測における有用性についてさらなる研究が必要である。

平成 27 年 5 月 19 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. 4DST の脈絡叢への取り込みについて。
2. 炎症・脱髄部位への集積について。
3. 症例 20 で grade4 にもかかわらず 4DST の集積がないのは治療に関連するものなのか。
4. 代謝を見るつもりではあるが 4DST と FLT とともに passive な流入であるなら同一のものを画像化しているのではないか。もしそうであれば FLT と比較して 4DST の使用には積極的にはなれないのではないか。
5. DNA 合成をみるにはどのくらいの時間が必要か。
6. Fig.2 での 4DST、FLT の腫瘍以外の取り込みについて。
7. ROI の取り方、特に同一の腫瘍でも集積に強い部分や弱い部分での評価について
8. 部位別の比較について。
9. 4DST のバックグラウンドが高い理由はなにか。
10. Ki-67 index の測定方法について

本論文は神経膠腫における  $^{11}\text{C}$ -4DST PET の有用性に関する研究であり、PET 画像での SUV、病理検体から Ki-67 labeling index、WHO grade を測定し、 $^{18}\text{F}$ -FLT と比較検討することで  $^{11}\text{C}$ -4DST は腫瘍増殖能において  $^{18}\text{F}$ -FLT を上回る有用性を認めないことを解明した。新たに開発された核酸代謝トレーサである  $^{11}\text{C}$ -4DST の腫瘍増殖能との相関は  $^{18}\text{F}$ -FLT と同程度であり、DNA 合成における代謝の相違点から今後の期待される有用性の点で意義があり、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	EJNMMI Research			第 5 巻, 第 7 号
(公表予定) 掲載年月	平成27年	3月	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。