

189. 脳内の低酸素環境と糖代謝の関係性の解明

富樫 かおり

京都大学 大学院医学研究科 放射線医学講座

Key words : 低酸素イメージング, 糖代謝イメージング, 脳腫瘍, 脳炎症性疾患

緒言

生体が低酸素環境に曝露された場合、低酸素誘導因子 (HIF-1) が転写因子として発現し、血管増生、細胞増殖・分化、糖代謝が制御される。広く臨床検査として行われている FDG-PET は糖代謝を反映したものである。一方、FMISO-PET では、HIF-1 が活性化している領域で、且つ、生存している組織に集積が見られるとされる。FMISO-PET で集積を認める場合、生存しているが低酸素環境にあるため治療対象である領域であることを意味するが、低酸素環境と糖代謝は互いに影響しあう関係であり、病態の違いもあるため両者の関係性は明確ではない。本研究では、脳腫瘍、脳炎症性疾患において、低酸素環境評価と糖代謝評価の両者について病態ごとに検討を行ったので報告する。

方法

1. 糖代謝イメージング

院内サイクロトロンで製造、合成した ^{18}F -FDG-PET にて評価を行った。高血糖による FDG 取り込み抑制を防止するために、被験者には 4 時間の絶食を依頼した。撮影は PET/CT で行い、GE 社製 Discovery IQ を用いた。

2. 低酸素イメージング

下記の要領で、50~60%の放射化学的収率および 95%以上の放射化学的純度にて ^{18}F -FMISO を得ることができ、FMISO-PET として本研究に使用した。撮影は PET/CT で行い、GE 社製 Discovery IQ を用いた。

FMISO は次のように合成した。① 院内サイクロトロンで製造した ^{18}F の炭酸水素カリウム水溶液に Kryptofix222 (10 mg) を添加し、溶媒を乾燥させた後、アセトニトリル 1 mL に溶解させた標識前駆体 (NITTP、3 mg) を加え、110°C で 7 分間反応させた。② 1 M 塩酸を 0.5 mL 加え、100°C で 3 分間加熱したのち 80°C で 3 分間加熱した。③ 1 M 水酸化ナトリウムを 0.5 mL 加え、pH を約 7 に調節後、コスモナイスフィルターに通した。④ 逆相 HPLC (XBridge カラム、移動相 水 : エタノール = 97 : 3、流速 : 5 mL/min) により精製し、 ^{18}F -FMISO を分取した (保持時間 : 約 8.5~9.1 分)。⑤ 3% エタノールを含む水溶液に 25% アスコルビン酸を 0.4 mL を加え減圧溜去した後、注射用水を加えて全量を 10~14 mL とした。

3. 対象患者

病理組織診断が得られた脳腫瘍患者 (神経膠腫)、脳内炎症性疾患の患者の糖代謝、低酸素イメージングを行った。両者の間隔は 2 週間以内とした。

結 果

糖代謝、低酸素イメージングにおいて、それぞれ、集積低下、軽度亢進、亢進の3パターンが観察でき、両者の組み合わせで9パターンあると考えられた。代表的なパターンを供覧する。正常脳組織は糖代謝が活発に行われるため、糖代謝イメージングでは健常の大脳皮質、深部灰白質では集積亢進となる。脳腫瘍のうち神経膠腫は脳組織の形態を保ちながら浸透性に浸潤していく傾向がある。このため、病変の浸潤範囲は広範囲に及ぶことが多く、浸潤範囲の大脳の糖代謝は低下傾向となるが、元々糖代謝が活発であるため、糖代謝が低下するといっても実際の集積としては亢進状態が低下するため軽度亢進となる。広範囲に及ぶ脳組織を手術などで全て摘出することは、術後の機能予後が不良となるため不可能であり、通常は機能予後が保たれる範囲内での摘出術が行われる。したがって、最も悪い領域を的確に摘出する必要があるが、糖代謝イメージングでは、悪性度の高い領域であっても亢進状態にはなりにくく、軽度亢進状態の大脳皮質とのコントラストが付きにくかった (図 1A)。しかし、低酸素イメージングでは、正常脳組織には集積は見られず、病変とのコントラストが付きやすかった。腫瘍浸潤が軽度の場合も血管の脆弱性が軽度であるため低酸素状態にはなりにくく、集積低下となった。したがって、病変の浸潤程度が高度となり低酸素状態になった領域のみに集積するため、高度浸潤病変と周囲脳実質との境界が明瞭となった (図 1B)。

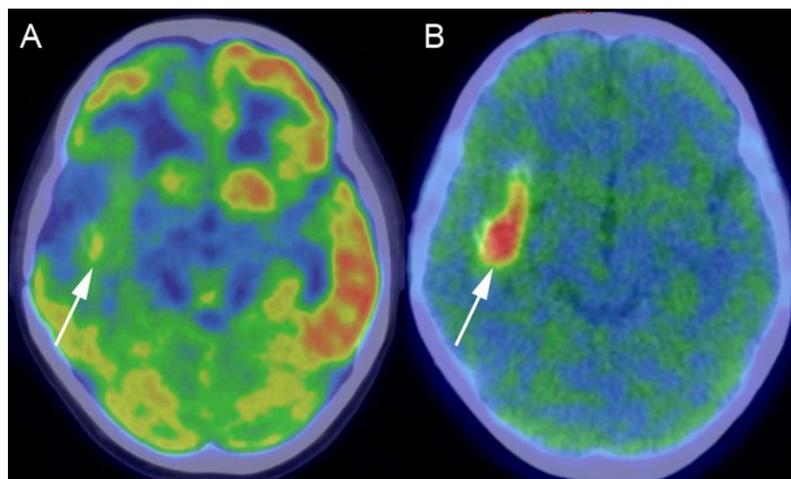


図 1. 糖代謝イメージング 軽度集積亢進、低酸素イメージング 集積亢進

A) FDG-PET (糖代謝画像)、B) FMISO-PET (低酸素画像)。正常脳では糖代謝が亢進しているため、病変側では糖代謝の低下が見られるが、腫瘍(矢印)の局在は不明瞭である。FMISO-PETでは腫瘍と周囲脳実質との境界は明瞭である(矢印)。病変部においては、糖代謝の亢進は軽度、低酸素状態は高度と判断され、病理組織診断は悪性神経膠腫であった。

しかし、同じ神経膠腫であっても悪性度が低い病変の場合は、病変の局在が局限していることも多く、糖代謝イメージングにおいても、低酸素イメージングにおいても集積亢進とはならなかった (図 2)。

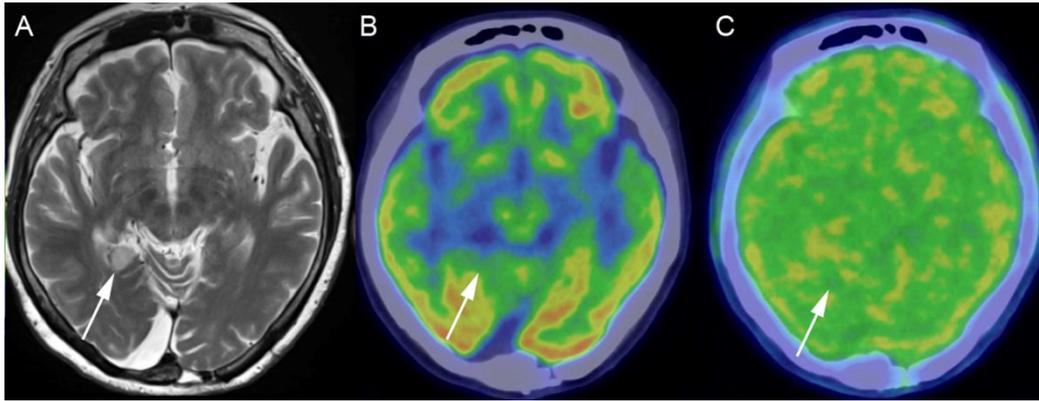


図 2. 糖代謝イメージング 集積低下、低酸素イメージング 集積低下

A) 脳 MRI 画像、B) FDG-PET (糖代謝画像)、C) FMISO-PET (低酸素画像)。MRI では腫瘍の局在は指摘可能である (A、矢印)。糖代謝が亢進している正常脳の領域に腫瘍は接しており集積は低下しているが (B、矢印) の局在は不明瞭であった。FMISO-PET では正常脳組織も腫瘍も集積低下であり、病変の局在は不明瞭であった (C、矢印)。病変部において、糖代謝の低下、低酸素状態の程度も低いと判断され、病理組織診断は低悪性度の神経膠腫であった。

悪性脳腫瘍であっても、糖代謝イメージング：軽度集積亢進、低酸素イメージング：軽度集積亢進を呈する場合も見られたが、糖代謝イメージング：集積低下、低酸素イメージング：集積亢進となった場合も見られた。糖代謝が低下する所見は悪性腫瘍の糖新生と異なるため、症例の更なる蓄積の必要があると考えられた (図 3)。

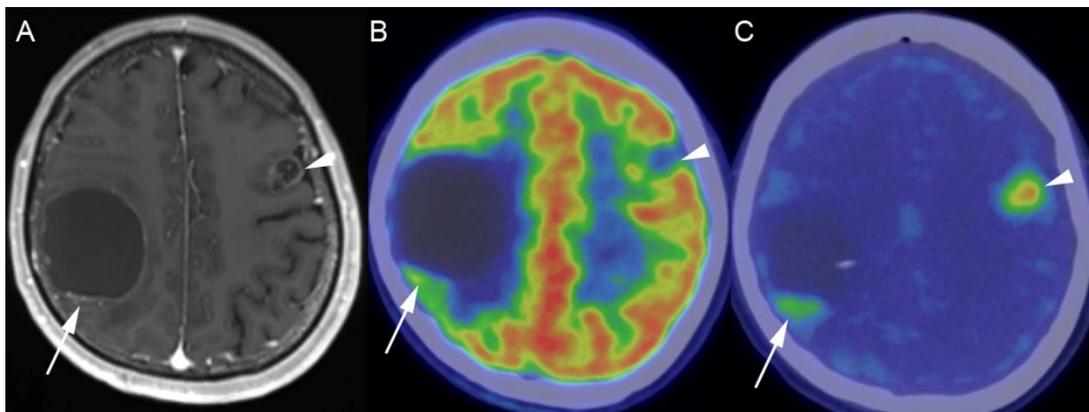


図 3. 【糖代謝イメージング 軽度集積亢進、低酸素イメージング 軽度集積亢進】と【糖代謝イメージング 集積低下、低酸素イメージング 集積亢進】

A) 脳 MRI 画像、B) FDG-PET (糖代謝画像)、C) FMISO-PET (低酸素画像)。MRI では両側大脳半球に 2 箇所の腫瘍を認める (A、矢印、矢頭)。性状からは転移性脳腫瘍が考えられたが、右大脳半球の大きな腫瘍については、糖代謝は底部の一部で軽度集積亢進し、腫瘍の大半の集積は低下していた (B、矢印)。しかし、左大脳半球の小病変では、糖代謝は全体的に集積低下であった (B、矢頭)。周囲脳組織の集積亢進と腫瘍成分の集積亢進が紛れている可能性は否定できない。FMISO-PET では正常脳組織は集積低下であった。右大脳半球の大きな腫瘍については、腫瘍の一部のみが軽度集積亢進となった (C、矢印)。左大脳半球の小病変部においては、腫瘍全体が集積亢進となった (C、矢頭)。右大脳半球の大きな病変は、糖代謝の軽度亢進、軽度の低酸素状態と判断された (矢印)。左大脳半球については糖代謝の低下、高度の低酸素状態と判断された (矢頭)。全体としては悪性度の転移性脳腫瘍と診断された。

考 察

糖代謝イメージングのみならず、低酸素イメージングを組み合わせることで、病変の局在、病変の性状評価などを組織診断以前に行うことが可能であった。HIF-1 は細胞に対する酸素供給が不足状態になると誘導されるタンパク質であり、転写因子として機能し、血管増生、細胞増殖・分化、糖代謝に関わる種々の遺伝子の転写を亢進させることで注目を浴びている [1~3]。FMISO-PET による HIF-1 を反映したイメージングは、FMISO が細胞内に取り込まれることを前提としているため、生存している細胞における低酸素環境の描出が可能であり、本研究でも実際に証明された。

今回は糖代謝、低酸素イメージングにおいて、定性的評価によるパターンによる解釈を試みた。FDG-PET、FMISOPET はそれぞれ standardized uptake value (SUV) という定量値があるが、今回の報告では定量的な評価は行っておらず、今後 SUV を含めた解析を行っていく予定である。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、京都大学大学院医学研究科放射線医学講座（画像診断学・核医学）の伏見育崇、佐野紘平、志水陽一、中本裕士、石守崇好、同総合脳機能センターの岡田知久、同脳病態生理学講座（脳神経外科学）の荒川芳輝、高木康志、宮本享である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Hirata K, Terasaka S, Shiga T, Hattori N, Magota K, Kobayashi H, Yamaguchi S, Houkin K, Tanaka S, Kuge Y, Tamaki N. ^{18}F -Fluoromisonidazole positron emission tomography may differentiate glioblastoma multiforme from less malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 May;39(5):760-70. doi: 10.1007/s00259-011-2037-0.
- 2) Toyonaga T, Hirata K, Yamaguchi S, Hatanaka KC, Yuzawa S, Manabe O, Kobayashi K, Watanabe S, Shiga T, Terasaka S, Kobayashi H, Kuge Y, Tamaki N. ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography can predict pathological necrosis of brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jul;43(8):1469-76. doi: 10.1007/s00259-016-3320-x. PMID: 26841941
- 3) Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Abe K, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantitative evaluation of oxygen metabolism in the intratumoral hypoxia: ^{18}F fluoromisonidazole and ^{15}O -labelled gases inhalation PET. *EJNMMI Res*. 2017 Dec;7(1):16. doi: 10.1186/s13550-017-0263-6. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28210996