

学位論文題名

Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake
in experimental malignant tumours
and inflammatory lesions

(実験的悪性腫瘍及び炎症組織への FDG 集積に及ぼす
インシュリンとグルコース負荷の影響)

学位論文内容の要旨

Fluorine-18 2-deoxy-D-glucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) は悪性腫瘍の診断、病期分類及び悪性腫瘍と良性疾患との鑑別診断に広く応用されている。しかしながら、最近、実験的炎症モデル及び臨床研究において、FDG は悪性腫瘍のみならず、一部の良性疾患、特に炎症にも集積することが示された。良悪性をより精度よく鑑別し、FDG-PET による診断能をさらに向上させることが核医学研究における重要な課題である。この観点から、実験的及び臨床研究において、インシュリン負荷による低血糖状態とグルコース負荷による高血糖状態が悪性腫瘍の FDG 集積に及ぼす影響に関して多くの報告がなされているが、炎症への FDG 集積に及ぼす影響に関してはほとんど研究されていないのが現状である。私達はこれらの鑑別をよりの確に行うには悪性腫瘍と炎症への FDG 集積機序を明らかにする必要があると考えた。本研究では、FDG-PET による腫瘍と炎症の鑑別診断のための基礎的データを得るため、インシュリン負荷による低血糖及びグルコース負荷による高血糖が感染性炎症及び非感染性炎症の FDG 集積に及ぼす影響を検討し、悪性腫瘍と比較した。

実験には 8 週齢の雄性 Wistar King Aptekman/hot (WKAH) ラット (173-308 g) を使用した。ラットの肝細胞癌細胞 (KDH-8、 1×10^6 cells/rat)、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*、 1×10^9 cells/rat) 及びテレピン油 (Turpentine oil、0.25 ml/rat) を各々ラットの左腓腹筋内に移植することによって、腫瘍モデル、感染性炎症モデル及び非感染性炎症モデルを作成した。検討の時期は KDH-8 癌細胞移植後 2 週間、*S. aureus* 或いは Turpentine oil を筋肉内注入後 1 週間とし、ラットを一晩絶食させた。腫瘍モデル、感染性炎症モデル及び非感染性炎症モデルにおいて、各々インシュリン負荷群、グルコース負荷群及び対照群三群 (n=5-6 匹/各群) に分けた。インシュリン負荷群には FDG 静注前 60 分、インシュリン (2 U/kg) を腹腔内に注射した。グルコース負荷群には FDG 静注前 30 分、グルコース (1.2 g/kg) を経口投与した。ネブタール麻酔下で FDG (5-6 MBq/0.25 ml) をラットの尾静脈から注射した。FDG 静注後 60 分、腫瘍組織、炎症組織及び正常組織

を抽出し、その放射能 (%ID/g/kg) を測定した。

FDG 静注時の血糖値はインシュリン負荷により腫瘍では 105.3 ± 14.8 mg/dl から 46.7 ± 7.6 mg/dl ($p < 0.001$)、感染性炎症で 117.6 ± 7.4 mg/dl から 35.0 ± 3.8 mg/dl ($p < 0.001$)、非感染性炎症で 96.9 ± 14.9 mg/dl から 50.4 ± 5.0 mg/dl ($p = 0.001$) に有意に低下した。グルコース経口投与により、腫瘍では 105.3 ± 14.8 mg/dl から 175.5 ± 13.3 mg/dl、感染性炎症で 117.6 ± 7.4 mg/dl から 177.0 ± 11.0 mg/dl、非感染性炎症で 96.9 ± 14.9 mg/dl から 159.9 ± 3.8 mg/dl に有意に増加した (各々 $p < 0.001$)。対照群において、腫瘍への FDG 集積 (0.707 ± 0.164 %ID/g/kg) は炎症への FDG 集積より有意に高く、*S. aureus* による感染性炎症 (0.320 ± 0.034 %ID/g/kg) と Turpentine oil による非感染性炎症 (0.238 ± 0.023 %ID/g/kg) の各々 2.2 倍、3.0 倍であった ($p < 0.001$)。しかしながら、感染性炎症及び非感染性炎症の FDG 集積の間には有意差が認められなかった。FDG 集積はインシュリン負荷によって、腫瘍では対照の 50 % (0.352 ± 0.040 %ID/g/kg)、感染性炎症では 51 % (0.164 ± 0.022 %ID/g/kg)、非感染性炎症では 51 % (0.121 ± 0.010 %ID/g/kg) とほぼ同程度低下した (各々 $p < 0.001$)。グルコース負荷群において、両炎症の FDG 集積はグルコース負荷によって、感染性炎症で 50 % (0.159 ± 0.044 %ID/g/kg)、非感染性炎症で 61 % (0.146 ± 0.015 %ID/g/kg) まで有意に低下した (各々 $p < 0.001$) が、腫瘍の FDG 集積には有意差が認められなかった (対照の 86 % (0.605 ± 0.037 %ID/g/kg)、 $p = \text{NS}$)。

FDG はインシュリン負荷により筋肉などインシュリン感受性組織へ移行するため、腫瘍組織の FDG 集積が低下すると考えられている。炎症組織においても同様な機序により、FDG 集積が低下したと考えられる。他方、グルコース負荷により、腫瘍、炎症への FDG 集積は競合的に阻害されると考えられる。炎症組織では実際に 50-61 %程度まで FDG 集積は抑制されたのに対し、腫瘍ではグルコースの需要性が炎症より高いため、今回の実験で得られた中程度の高血糖 ($150-180$ mg/dl) 下において、腫瘍への FDG 集積は影響を受けなかった可能性があると考えられる。

本研究にて、インシュリン負荷によって、腫瘍、感染性炎症及び非感染性炎症への FDG 集積はほぼ同程度低下した。グルコース負荷では、感染性炎症及び非感染性炎症への FDG 集積には有意な低下が認められたのに対し、腫瘍の FDG 集積には有意な影響が認められなかった。本研究結果は、グルコース負荷が FDG-PET による腫瘍と炎症の鑑別診断に役立つ可能性を示すとともに、その鑑別診断のための基礎的データを提供するものである。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 秋 田 弘 俊
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions

(実験的悪性腫瘍及び炎症組織への FDG 集積に及ぼす
インシュリンとグルコース負荷の影響)

Fluorine-18 2-deoxy-D-glucose (FDG)を用いた positron emission tomography (PET) は悪性腫瘍の診断、病期分類及び悪性腫瘍と良性疾患との鑑別診断に広く応用されている。しかしながら、FDG は悪性腫瘍のみならず、一部の良性疾患、特に炎症にも集積することが示された。インシュリン負荷による低血糖状態とグルコース負荷による高血糖状態が悪性腫瘍の FDG 集積に及ぼす影響に関して多くの報告がなされているが、炎症への FDG 集積に及ぼす影響に関してはほとんど研究されていないのが現状である。本研究では、FDG-PET による腫瘍と炎症の鑑別診断のための基礎的データを得るため、インシュリン負荷による低血糖及びグルコース負荷による高血糖が感染性炎症及び非感染性炎症の FDG 集積に及ぼす影響を検討し、悪性腫瘍と比較した。実験には 8 週齢の雄性 Wistar 系 (WKAH) ラットを使用した。ラットの肝細胞癌細胞 (KDH-8)、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 及びテレピン油 (Turpentine oil) を各々ラットの左腓腹筋内に移植することによって、腫瘍モデル、感染性炎症モデル及び非感染性炎症モデルを作成した。腫瘍モデル、感染性炎症モデル及び非感染性炎症モデルにおいて、各々インシュリン負荷群、グルコース負荷群及び対照群三群に分けた。インシュリン負荷群には FDG 静注前 60 分、インシュリン (2 U/kg) を腹腔内に注射した。グルコース負荷群には FDG 静注前 30 分、グルコース (1.2 g/kg) を経口投与した。FDG 静注後 60 分、腫瘍組織、炎症組織及び正常組織を摘出し、その放射能を測定した。FDG 静注時の血糖値はインシュリン負荷により腫瘍、感染性炎症及び非感染性炎症ラットにて有意に低下した。グルコース負荷によって、腫瘍、感染性炎症及び非感染性炎症ラットの血糖値は有意に増加した。対照群において、腫瘍への FDG 集積は炎症への FDG 集積より有意に高く、感染性炎症と非感染性炎症の各々 2.2 倍、3.0 倍であった。しかしながら、感染性炎症及び非感染性炎症の FDG 集積の間には有意差が認められなかった。FDG 集積は

インシュリン負荷によって、腫瘍では対照の 50%、感染性炎症では 51%、非感染性炎症では 51%とそれぞれ有意に低下した。しかし低下の程度は 3 群間に差が見られなかった。グルコース負荷群においては、感染性炎症で 50 %、非感染性炎症で 61 %まで有意に低下したが、腫瘍の FDG 集積には有意な低下が認められなかった（対照の 86 %）。本研究結果は、グルコース負荷が FDG-PET による腫瘍と炎症の鑑別診断に役立つ可能性を示すとともに、その鑑別診断のための基礎的データを提供するものである。

口頭発表の後に秋田教授から病理組織像において肉芽腫形成の有無について、悪性腫瘍と炎症の鑑別におけるグルコース負荷の臨床応用への実現可能性について、宮坂教授から炎症モデル作成後 1 週間における FDG 集積の検討の妥当性、亜急性期における炎症の FDG 集積のメカニズム、中等度の高血糖とした根拠について、玉木教授から今回の腫瘍モデルにおける炎症細胞の浸潤程度、腫瘍の FDG 集積に対する glucose transporters と hexokinase の検討及び炎症と腫瘍の鑑別に期待される方法についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は実験例、臨床例や文献を引用し、概ね妥当な回答を行なった。

この論文は、FDG-PET による悪性腫瘍と炎症の鑑別方法について実験動物モデルにおいて検討したもので、臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。