

《シンポジウム II》

II. 生化学画像の臨床的意義

血流イメージングから分子イメージングへ

司会の言葉

米 倉 義 晴 (福井医科大学高エネルギー医学研究センター)
石 田 良 雄 (国立循環器病センター放射線診療部アイソトープ診療科)

短寿命の放射性核種を利用する核医学は、多様な標識薬剤を利用することによって、生体におけるさまざまな機能診断が可能である。従来から幅広く臨床診断に用いられてきた血流画像に加えて、生化学的なパラメータを画像化する機能画像が登場し、核医学診断の新たな展開を迎えている。本シンポジウムは、心臓、脳、内分泌などの領域において、分子イメージングをめざす新しい機能画像診断の臨床的意義を明らかにすることをめざして企画されたものである。

心臓の臨床では、「虚血性心筋症」あるいは「拡張型心筋症」を基礎疾患とする重症心不全患者の対策が重要な課題である。核医学は、心筋血流・心機能情報の獲得に基づいて主として重症度評価に活用されてきたが、心筋生化学イメージングの進歩による情報量の増加とともに、最近では「治療の適応決定・効果判定」や「心筋不全の病態解明」などの新しい分野に適応を拡大しつつある。その代表的な事例として、 ^{123}I -MIBG を用いた心臓交感神経機能イメージングの心不全治療への貢献と、 ^{123}I -BMIPP を用いた心筋脂肪酸代謝イメージングによる CD36 欠損症の病態解明の二つのテーマを選択した。前者の手法は、心臓の交感神経ドライブを定量評価できる点で心不全の病態評価に適した手法であり、心不全患者の予後予測や β 受容体遮断薬治療の適応決定・効果判定に診断的価値が見いだされている。後者の方法は、その心筋無集積像に基づいて、長鎖脂肪酸の細胞膜受容体蛋白である CD36 の欠損症という新しい病態を発見に導いたこ

とが画期的である。両テーマは、共に血流イメージングから生化学イメージングへの心臓核医学の発展を如実に示す成果として、記念碑的な価値を持つものである。

脳疾患の臨床では、脳血管障害における脳血流画像の役割が確立されてきたが、痴呆を始めとする変性疾患における機能画像の意義づけが重要な課題となっている。これらの疾患では、治療できる疾患の早期診断と鑑別診断を的確に行う必要がある。このための機能画像診断法として、「神経伝達機能画像」と「 ^{18}F -FDG による糖代謝画像」を取り上げて、それぞれの画像の臨床的役割を明らかにする。脳における神経受容体やトランスポータのイメージングは、 ^{123}I 標識リガンドの開発によって PET のみならず SPECT でも利用できる環境が整いつつある。一方、FDG-PET による糖代謝画像は、神経機能の低下を鋭敏に検出する方法として痴呆疾患の早期診断と鑑別診断への応用が期待されている。将来的には、これらの画像を統合的に解析することによって、複雑な機能構築に支えられた脳機能の定量的評価が可能になると期待される。

さらに、分子イメージングの新たな展開として、遺伝子をターゲットとする画像化がある。レポーター遺伝子の導入や遺伝子発現の誘導によるイメージングは、今後の核医学画像の新しい方向を切り開くものとして期待される。本シンポジウムでは、これらの新しい試みも取り上げて、核医学の将来像を描いてみたい。

《シンポジウム II》

1. 痴呆における FDG イメージング

石 井 一 成

(兵庫県立姫路循環器病センター放射線科)

日本はこれまでにないスピードで高齢化社会を迎えており、必然的に痴呆の罹病患者は増加してきており、今後大きな社会問題となっていくことは明白である。痴呆の中でもこれまでは脳血管性痴呆が多いとされていたが、最近では欧米と同様にアルツハイマー病が最も多いとされており、その診療にあたり、とりわけ診断において核医学の果たす役割は非常に大きいといえる。アルツハイマー病をはじめとする変性性痴呆は、脳細胞の機能低下の方が萎縮をはじめとする形態変化よりはやく生じるとされ、代謝を測定できる PET 画像は大きな力を発揮しうる。

PET に使用される薬剤の中で F-18 標識 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) はグルコースアナログとして臨床 PET の分野において糖代謝画像を示す生化学画像として最も頻用されるイメージング製剤といえる。FDG はグルコースと同様に血液脳関門も通過してヘキソキナーゼによりリン酸化をうける。6リン酸となった後はグルコースの動態とは違い代謝をうけることなく脳組織内に滞留する。このリン酸化の過程をモデル解析することにより糖代謝量を測定することが可能であり、PET を用いて局所脳グルコース代謝画像を得ることができる。

痴呆の分野、特にアルツハイマー病をはじめとする変性性痴呆の病態把握、診断において FDG の

臨床的意義は非常に大きい。アルツハイマー病ではこれまでの研究により、頭頂側頭連合野といった障害をうける部位では、血流よりもグルコース代謝の障害のうける度合いが大きいことが判明してきた。このことは血流イメージングよりも分子イメージング、ここではグルコースイメージングとしてのグルコース代謝画像のもつ臨床的意義ははるかに大きく、これまでも臨床の分野において血流イメージングよりも高い感度・特異度を示してきており、アルツハイマー病の早期診断、鑑別診断にその成果をあげてきている。

また、FDG は F-18 という物理的特性からも SPECT 製剤を用いた血流イメージングのみならず、O-15 水を使用した PET による血流イメージングよりも高分解能の画像を得ることができる。FDG は SPECT による血流イメージングほど汎用性はないが、今後保険適応、メーカーによる供給が可能となれば、SPECT による血流イメージングを凌ぐイメージングとして一般化されるものと期待される。

本シンポジウムでは、アルツハイマー病だけではなく、その周辺疾患であるレビー小体を伴う痴呆においても血流イメージングとグルコースイメージングを対比した検討を示し、その臨床的意義を示したい。また痴呆における FDG の保険適応にからんだ問題点についても提示したい。

《シンポジウム II》

2. Imaging of Neuroreceptors with PET and SPECT

Masanori Ichise

Molecular Imaging Branch, National Institute of Mental Health, USA

Neurotransmitters, upon release from presynaptic nerve terminals into the synapse, act on postsynaptic receptor sites to produce either excitation or inhibition of the target neuron. This neurotransmission is then terminated when any excess neurotransmitters are removed from the synapse via reuptake sites (transporters) located on the membrane of presynaptic nerve terminals. While there is usually only one type of presynaptic transporter per transmission system, postsynaptic neuroreceptors present a molecular diversity in that there are usually several receptor subtypes, each of which subserving differing functions with the same category of neurotransmission. With positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT), it has become feasible to measure certain critical components of neurotransmission such as presynaptic transporters and postsynaptic receptors in living human brain. For example, [¹²³I]CIT and [¹²³I]FPCIT have been used to image presynaptic dopamine transporters with SPECT, while radioligands such as [¹²³I]IBZM or IBF and [¹¹C]raclopride

have been used to image postsynaptic dopamine D₂ receptors with SPECT and PET, respectively. These imaging techniques provide clinically and experimentally significant information. In particular, the recent progress toward the development of neuroligands promises to make PET and SPECT imaging of the dopaminergic, nicotinic, serotonergic systems an important tool to study various neuropsychiatric conditions including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depressive disorders and schizophrenia, etc. The use of imaging techniques with PET and SPECT designed to evaluate the integrity of presynaptic (via transporters) and postsynaptic (via receptors) neurons has thus opened a door to an exciting area of clinically useful applications and research. In this presentation, potential research and clinical applications of use of some of the newer radioligands will be highlighted and discussed, including [¹²³I]5-I-A-85380 for SPECT imaging of $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors and [¹¹C]DASB for PET imaging of serotonin transporters.

《シンポジウム II》

3. Na^+/I^- symporter 遺伝子の遺伝子導入あるいは再発現誘導による放射性ヨードイメージング

志 村 浩 己

(山梨医科大学第三内科)

ヨード取り込み能が残存する分化型甲状腺癌の転移巣に対しては、現在 ^{123}I によるイメージングや ^{131}I 治療が広く行われている。しかし、一部の低分化型あるいは未分化甲状腺癌はヨード取り込み能が失われ、 ^{131}I 治療も無効であることも多い。そこでわれわれは、最近クローニングされた Na^+/I^- symporter (NIS) 遺伝子を、ヨード取り込み能を失った実験的甲状腺未分化癌細胞 (FRTL-Tc) に導入し、ラット皮下に形成させた腫瘍の *in vivo* におけるヨード取り込みの解析、腫瘍のイメージング、ならびに、その ^{131}I 治療を試みた。まず、NIS 遺伝子を導入した細胞が形成した腫瘍では、投与した総 ^{125}I の 15–28% の集積が認められた。また、放射活性をラット体外から測定した結果、腫瘍内への ^{125}I の明瞭な集積像が得られた。しかし、腫瘍内への取り込み量は、 ^{125}I 投与後 6 時間後には早くもほぼ半減した。一方 ^{131}I を計 37 MBq/匹投与し、腫瘍体積を測定したところ、 ^{131}I 投与群は非投与群に比べ腫瘍体積の減少傾向は認められたが、有意差は得られなかった。これは、FRTL-Tc 細胞が thyroglobulin (Tg) および thyroid peroxidase (TPO) を発現しておらず、ヨード有機化能を欠損しているため、取り込まれた放射性ヨードが速やかに放出されることに起因していると考えられた。

そこで、次にわれわれは、NIS, Tg, TPO 遺伝子の発現に関する転写因子 thyroid transcription factor-1 (TTF-1) あるいはヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACI) による未分化甲状腺癌での NIS 遺伝子をはじめとした甲状腺特異的遺伝子の発現誘導を試みた。TTF-1 遺伝子はアデノウイルスベクターを作製し、ヒト未分化甲状腺癌細胞に導入した結

果、全く発現がみられなかった Tg および TPO の発現が出現し、ヨード取り込み能も誘導された。また、HDACI である depsipeptide や trichostatin A 存在下でヒト未分化甲状腺癌細胞を培養した場合も同様に、NIS, Tg および TPO 遺伝子の発現が誘導され、ヨードの取り込みが観察された。さらに TTF-1 遺伝子導入および HDACI の両者において、ヨード有機化能の誘導が観察されており、放射性ヨード治療の可能性も示唆された。

甲状腺以外では、NIS は乳腺・胃・唾液腺などに発現していることが知られているが、乳癌・胃癌などではその発現が低下していることが多い。そこで、胃癌培養細胞である MKN45 細胞を all-trans retinoic acid (RA) 存在下で培養した結果、ヨード取り込み能の誘導が観察され、*in vivo* モデルにおいても腫瘍内ヨード集積像が得られた。同様に、乳癌細胞においても、RA による NIS の発現誘導が報告されている。一方、最近種々の腫瘍内への NIS 遺伝子導入による実験的な放射性ヨード治療の報告が増えており、さらに腫瘍特異的遺伝子のプロモーターと NIS 遺伝子を組み合わせ、腫瘍特異的な NIS 遺伝子発現によるイメージングも試みられている。

以上、NIS 遺伝子の導入あるいは発現誘導は、これまで治療が困難であった未分化甲状腺癌やヨード取り込み能を失った甲状腺癌転移病巣に対して放射性ヨード治療や放射性ヨードによるイメージングを可能にすることが期待されるとともに、甲状腺以外の悪性病巣の NIS 遺伝子を利用したイメージングや遺伝子 + 放射性ヨード治療も期待され、さらなる研究の進展が急務である。

《シンポジウム II》

4. 心筋症における心臓 ^{123}I -BMIPP SPECT と CD36 遺伝子異常について

田中 孝生, 北浦 泰

(大阪医科大学第三内科)

足立 至, 檜林 勇

(大阪医科大学放射線科)

主なエネルギー源を脂肪酸に依存する心筋において、「病的心では如何なる脂肪酸代謝動態を示すか」に臨床的関心が寄せられてきた。本邦では標識脂肪酸化合物 (^{123}I -BMIPP) の臨床使用が可能であり、種々の興味ある知見が冠動脈疾患を中心に集積し、治療戦略に応用されつつある。しかし、心筋症において有意の冠血流障害がないにもかかわらず心筋への ^{123}I -BMIPP 取り込みが極度に低下する例や完全欠損例がしばしばあり、脂肪酸代謝の諸段階における異常が疑われてきたが、未だすべてが明らかにはされていない。われわれは長鎖脂肪酸取り込みに関与する蛋白が存在するのではないかとの仮説から、ラット心筋より単離精製を試み、ヒト CD36 (FAT: fatty acid translocase) と高い相同性を有することを見いだした。ヒトの CD36 欠損症はわが国で初めて発見され、白人より有色人種には頻度が高く、本邦では混合変異が 0.3%、異型接合は 10% である。われわれは約 60 例の心臓 ^{123}I -BMIPP 無集積像を示す症例にフローサイトメーターと遺伝子解析を行った。結果は全例に血小板および単球での CD36 分子の発現が認められず、2 つの遺伝子変異 (混合変異) が翻訳領域に確認された。変異例にホモ接合体が高頻度に含まれることから、変異は 2 つの異なった対立遺伝子上に存在すると考えられる。翻訳領域の異型接合体では CD36 分子の発現量が血小板、単球ともに野生型の半分で、心筋への BMIPP 集積も半分であった。し

たがって、異型接合体ではタンパクの発現量ならびに機能が野生型の半分であると考えられる。

CD36 欠損と耐糖能異常および動脈硬化の関連が示唆されているが、いまだ不明な点が多い。肥大型心筋症では心筋脂肪酸代謝異常が高頻度に見られると報告されている。したがって、われわれは肥大型心筋症における CD36 欠損の関与を疑い、CD36 の発現ならびに遺伝子を検索した。肥大型心筋症患者では翻訳領域の異型接合体を有する頻度が健常人より高率であったが、異型接合体を有する者でも心異常のない例も見られた。肥大型心筋症はサルコミア遺伝子異常を病因とするものが多いが、病態は多様で同一家系で同じ変異を有するにもかかわらず心症状のない例も認められる。したがって、CD36 遺伝子も同様に、修飾遺伝子や環境因子が加わることにより肥大型心筋症が発症すると推定される。心筋が肥大すると胎児型へ移行することが知られている。したがって、肥大型心筋症でも心筋エネルギー代謝に関して脂肪酸から糖代謝への移行があり、これに基づく心臓 ^{123}I -BMIPP SPECT 異常も考えられる。心筋症における心筋脂肪酸取り込み異常が「原因か、結果か」に関して未だ議論が多いが、本邦における CD36 遺伝子異常の頻度を考慮すれば、心筋症患者で心臓 ^{123}I -BMIPP SPECT に異常を認めた場合、病態ならびに治療を考える上で CD36 遺伝子を検索する必要があると考える。

《シンポジウム II》

5. 心不全における MIBG の臨床的意義

山 崎 純 一

(東邦大学第一内科)

慢性心不全症例では機械的異常や収縮・拡張障害に神経・体液性因子が加わることにより、心筋肥大や間質の線維化が発現する。交感神経系ではノルエピネフリン (NE) の turnover や spillover が亢進することにより血中 NE 値は上昇し、心筋 β_1 受容体の down regulation や Ca 過負荷、心筋肥大などが起こる。一方、MIBG は NE と類似の機序で心臓交感神経末端に取り込まれ洗い出しを受けることから、心臓交感神経機能を反映するトレーサであり、MIBG 心筋シンチグラフィは心不全の重症度や治療効果判定に有用である。

MIBG 心筋シンチグラフィのデータ収集と画像解析

安静時に ^{123}I -MIBG を静注し 20 分後と 4 時間後に、初期像、後期像を撮像した。正面からの planar 像を撮像後、心筋 SPECT を施行した。Planar 像から心筋への MIBG の摂取率 (H/M) を算出し、polar map からも extent score, severity score, washout rate (WR) を算出した。

MIBG 心筋シンチグラフィの臨床応用

拡張型心筋症 (DCM) に対して MIBG 心筋シンチグラフィを施行したが、初期像、後期像の欠損度と左室駆出率 (LVEF) の間ならびに、WR と LVEF の間に有意な相関関係が認められた。心不全では恒常的な心機能低下のため、交感神経機能が亢進し血中 NE 濃度が上昇するが、これは予後不良の兆候である。心不全では MIBG の心臓への摂取率が低下するため、初期像において欠損像が示され、

WR も亢進することから、遅延像では欠損像がさらに広がる。MIBG の取り込みが低下する機序として、心筋細胞の脱落、交感神経線維数の減少、uptake-1 の機能低下、貯蔵小胞の減少などが考えられる。また心不全では WR が高値を示すが、uptake-1 を介した心臓交感神経末端への MIBG の取り込み低下や、心機能低下による代償的な交感神経機能亢進により、turnover や spillover が亢進し、心筋から MIBG の洗い出しが高まる。このほかに MIBG の re-uptake の障害や保持能力障害も考えられる。

慢性心不全に対する治療法として、ACE 阻害薬や β 遮断薬が導入され良好な結果が得られているが、 β 遮断薬の作用機序を考えた場合、交感神経機能を反映する MIBG を治療効果判定に用いることは合目的である。 β 遮断薬投与後、心機能が改善した症例を多く経験するが、このような症例では WR も徐々に正常化する。つまり亢進状態にあった交感神経活動が β 遮断薬により抑制された結果、turnover, spillover が改善し、WR が正常化したことが考えられる。

MIBG 心筋シンチグラフィは心不全の重症度評価に留まらず、予後推定や治療効果の判定にも有用である。また β 遮断薬投与後も経時的に MIBG 心筋シンチグラフィを施行することにより、 β 遮断薬の維持量や増減を決定することも可能であると思われる。