

受賞者発表

授賞式は、10月11日（木）第52回日本核医学会学術総会第1会場（17：30～18：00）にて行われます。
2012年久田賞（Annals of Nuclear Medicine 論文賞）は、第52回日本核医学会学術総会ポスター展示会場にて、特設展示を行います。

第9回研究奨励賞は、10月11日（木）第52回学術総会第7会場（11：00～12：00）にて研究内容が発表されます。

第51回日本核医学会賞受賞者

松尾 信郎 金沢大学附属病院 核医学診療科

2012年久田賞（Annals of Nuclear Medicine 論文賞）受賞者

金賞 村野 剛志 国立がん研究センター

Radiation exposure and risk-benefit analysis in cancer screening using FDG-PET: results of a Japanese nationwide survey

Annals of Nuclear Medicine 2011; 25 (9): 657–666

銀賞 木曾 啓祐 国立循環器病研究センター

Novel algorithm for quantitative assessment of left ventricular dyssynchrony with ECG-gated myocardial perfusion SPECT: useful technique for management of cardiac resynchronization therapy

Annals of Nuclear Medicine 2011; 25 (10): 768–776

銅賞 菊地 正弘 神戸市立医療センター中央市民病院

¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma

Annals of Nuclear Medicine 2011; 25 (9): 625–633

第9回日本核医学会研究奨励賞受賞者

南本 亮吾 国立国際医療研究センター 放射線科核医学

4'-[Methyl-¹¹C]-thiothymidine PET/CT for proliferation imaging in non-small cell lung cancer

Journal of Nuclear Medicine 2012; 53 (2): 199–206 USA

宿里 充穂 理化学研究所 分子イメージング科学研究センター

分子プローブ機能評価研究チーム

In vivo expression of cyclooxygenase-1 in activated microglia and macrophages during neuroinflammation visualized by PET with ¹¹C-ketoprofen methyl ester

Journal of Nuclear Medicine 2011; 52 (7): 1094–1101 USA

吉本 光喜 国立がん研究センター研究所 発がんシステム研究分野

In vivo SPECT imaging with ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) to detect early pancreatic cancer in a hamster pancreatic carcinogenesis model

Journal of Nuclear Medicine 2012; 53 (5): 765–771 USA

第9回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

4'-[Methyl-¹¹C]-thiothymidine PET/CT for proliferation imaging in non-small cell lung cancer

(*Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53 (2): 199–206 USA)

新規 DNA 合成診断薬剤 ¹¹C-4DST による非小細胞肺癌における増殖能の評価

南本 亮吾¹, 豊原 潤², 清家 彩子³, 伊藤 秀幸³, 遠藤 久子⁴, 諸岡 都¹,
中島 和弘¹, 三本 拓也¹, 伊藤 公輝¹, 岡崎 百子¹, 石渡 喜一², 窪田 和雄¹

¹ 独立行政法人 国立国際医療研究センター 放射線科核医学

² 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究所 神経画像研究チーム

³ 独立行政法人 国立国際医療研究センター 呼吸器外科

⁴ 独立行政法人 国立国際医療研究センター 病理診断科

【目的】

豊原らにより本邦で新規に開発された 4'-[Methyl-¹¹C]-Thiothymidine (4DST) は, DNA 合成能イメージング剤として期待される放射性薬剤である. 基礎実験において, ¹⁴C-4DST は DNA に取り込まれ, その集積は ¹⁴C-thymidine と高い相関を示し, また ³H-FLT よりも良好な腫瘍集積が認められている. 現在, 細胞増殖能の画像化を可能とする代表的な PET 薬剤としては, ¹¹C-thymidine や ¹⁸F-FLT があげられる. しかし, ¹¹C-thymidine は体内での安定性の欠如と解析の複雑性により利用が難しく, また ¹⁸F-FLT は DNA に取り込まれないことから細胞増殖能のサロゲートマーカーと位置づけられている. 今回われわれは, 非小細胞肺癌を対象として 4DST PET/CT を施行し, FDG 所見との比較, 病理学的所見との対比により 4DST の細胞増殖能診断に関する有用性を検討した.

【方法】

対象は, 非小細胞性肺癌患者 18 例 (男性 12 名, 女性 6 名 平均年齢 68 歳), 19 病変であり, いずれの症例も胸部 CT により事前に病変の存在が確認され, 最終的に手術によって病変の切除が行われた. これらの症例に対し, 4DST PET/CT 検査と FDG PET/CT 検査を施行した. PET/CT 検査は 5 時間以上の絶食後に施行し, 投与放射量は 4DST : 666–740 MBq, FDG : 370 MBq であった. 4DST PET/CT に関しては, その経時的な体内分布をもとに最適な撮像時間を評価するため, 症例ごとに撮像時間を設定したが, 4DST 投与後 40 分からの撮像は全例に共通して行った. FDG PET/CT は全例, 投与後 60 分から撮像を行った. 4DST PET/CT 画像では, 9 領域 (上行大動脈 [血液プール], 大脳皮質, 正常肺, 心筋, 肝臓, 腎臓, 筋肉, 骨髄, 腫瘍) に対して関心領域 (ROI) を設定し, 各領域の集積度 (SUVmean) から 4DST の経時的な動態を推測することにより, 至適撮像時間を検討した. 腫瘍における各トレーサの集積度 (SUVmax) を測定し, 手術病変に対する病理学的評価 (MIB-1 index, CD31 陽性血管数) との相関性の検討を行った.

【結果】

4DST は共通して, 唾液腺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 膀胱内, 骨髄で高集積を示し, 一方で, 血液プール, 大脳皮質, 正常肺, 心筋, 筋肉では低集積であった. 血液プールは投与後 5 分後には低値を示し, その他の領域においても投与後 20 分ではほぼ集積が固定していたが, 腫瘍および骨髄における 4DST の集積は投与 20 分後以降もわずかな上昇傾向が認められた. 非小細胞性肺癌 19 病変の組織像の内訳は, 腺癌 16 病変, 扁平上皮癌 2 病変, 大細胞癌 1 病変であり, 腫瘍径の平均は 27.2 mm (12–62 mm) であった.

腫瘍への集積 (SUV_{max}) は、4DST : 2.9±1.0, FDG : 6.2±4.5 であり、4DST の集積は有意に低かった。腫瘍集積と MIB-1 index との相関係数 (r) は、4DST : 0.82, FDG : 0.71 であり、4DST は FDG よりも高い正の相関を示した。腫瘍への集積と CD31 陽性血管数の相関係数 (r) は 4DST : 0.21, FDG : 0.21 であり、差が認められなかった。

【結論】

4DST の経時的な体内分布から、4DST の撮像時間は 20 分以降が適切であると考えられた。4DST の腫瘍集積と MIB-1 index との高い相関性から、4DST は DNA 合成能 (細胞増殖能) を示す PET 薬剤として有用であると考えられた。

第9回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

In vivo expression of cyclooxygenase-1 in activated microglia and macrophages during neuroinflammation visualized by PET with ^{11}C -ketoprofen methyl ester

(*Journal of Nuclear Medicine* 2011; 52 (7): 1094-1101 USA)

COX-1 選択的 PET プローブ “ ^{11}C -ketoprofen methyl ester” による活性化ミクログリア特異的イメージング

宿里 充穂¹, 高島 好聖¹, 徳田 景子¹, 高島 忠之¹, 松村 潔², 井上 修³,
土居 久志¹, 鈴木 正昭¹, 渡辺 恭良¹, 尾上 浩隆¹

¹ 理化学研究所 分子イメージング科学研究センター

² 大阪工業大学 工学部 生命工学科

³ 大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻

【背景】

シクロオキシゲナーゼ (COX) はプロスタグランジン生合成の律速酵素として働くことで炎症の発現・調節に重要な役割を担う蛋白であり、近年ではアルツハイマー病やパーキンソン病等の様々な神経変性疾患の発症・進行にも関与すると考えられている。従来、2種類の COX アイソザイムのうち、恒常的発現型 COX-1 よりも誘導的発現を示す COX-2 の方が免疫や炎症反応において特に重要であると考えられてきたが、各々の機能は未解明な点が多い。われわれはこれまでに、COX 選択性の異なる 8 種類の非ステロイド性抗炎症薬について PET プローブ化を試み、COX-1 選択的阻害剤であるケトプロフェンをリード化合物として開発した ^{11}C -ketoprofen methyl ester (^{11}C -KTP-Me) が脳内の炎症領域に特異的集積を示すことを見いだした。本研究では ^{11}C -KTP-Me の集積機序を明らかにし、同時に PET 診断用薬剤としての有用性を評価することを目的とした。

【方法】

^{11}C -KTP-Me の COX アイソザイム選択性を検討するために、COX-1, -2 の遺伝子欠損マウスを用いた *ex vivo* オートラジオグラフィを実施し、脳組織における集積の変化について解析した。次に、リポポリサッカライド (LPS, 0.5 μg) またはキノリン酸 (QUIN, 60 nmol) を片側線条体内に注入したラットを、それぞれ神経炎症モデルと神経細胞死モデルとして用い、経時的な ^{11}C -KTP-Me 集積の変化を PET 撮像により観察すると共に、すでに神経炎症イメージング剤として広く知られている ^{11}C -PK11195 との比較を行った。さらに、細胞レベルでの検討として免疫染色を実施し、 ^{11}C -KTP-Me 集積に関与する COX 発現細胞の同定を行った。

【結果と考察】

^{11}C -KTP-Me の集積はすべての脳領域において COX-2 欠損マウスでは変化せず、COX-1 欠損マウスでのみ有意に減少したことから、 ^{11}C -KTP-Me が COX-1 選択的 PET プローブであることが実証された。LPS 誘発神経炎症モデルラットにおける ^{11}C -KTP-Me 集積の亢進は LPS 注入 1 日後をピークとするきわめて早期の段階にのみ認められた。 ^{11}C -KTP-Me と ^{11}C -PK11195 の経時変化は非常に乖離しており、 ^{11}C -KTP-Me が LPS 注入 6 時間後ですでに集積亢進を示したのに対して、 ^{11}C -PK11195 の集積亢進は 1 日後から始まり、7 日後にピークを示した後も持続していた。免疫染色では、LPS 注入領域においてミクログリアおよびアストロサイトが活性化状態にあることが確認されたが、活性化ミクログリアの経時変化は ^{11}C -KTP-Me のそれと非常によく一致していた。さらに、活性化ミクログリアは COX-2 でなく COX-1

のみを発現し、一方でアストロサイトに COX-1, -2 の発現を認めなかった。 ^{11}C -PK11195 が認識するトランスロケーター蛋白の発現は 1 日後では活性化ミクログリアに、7 日後ではアストロサイトに確認された。以上の結果から、 ^{11}C -KTP-Me はミクログリアの活性化に伴う COX-1 の変化を特異的に捉えると推測され、ミクログリアとアストロサイトの両方を認識する ^{11}C -PK11195 と比べて細胞の選択性に優れる点と、より早期の段階で神経炎症を検出できた点において神経炎症の PET 診断用薬剤として有用である可能性が強く示唆された。QUIN 誘発神経細胞死モデルラットにおいても同様に、神経細胞損傷領域において COX-1 を発現する活性化ミクログリアが確認され、 ^{11}C -KTP-Me の PET イメージングにより描出することが可能であった。

【結論】

COX-1 選択的 PET プローブ、 ^{11}C -KTP-Me は活性化ミクログリアを特異的に描出することのできる神経炎症イメージング剤として有用であることが明らかとなった。同時に、今回の知見はこれまで注目されることの少なかった COX-1 が神経炎症過程で重要な働きをする可能性を示唆するものであり、今後、神経変性疾患の診断・治療薬開発の標的分子としてさらなる研究の展開が期待される。

第9回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

In vivo SPECT imaging with ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) to detect early pancreatic cancer in a hamster pancreatic carcinogenesis model

(*Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53 (5): 765–771 USA)

ハムスター化学発がんモデルを用いた ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) による早期膵癌イメージング

吉本 光喜^{1,3}, 早川 拓也^{2,3}, 武藤 倫弘², 今井 俊夫⁴, 津田 啓介³, 木村 禎亮³,
梅田 泉³, 藤井 博史³, 若林 敬二⁵

¹ 国立がん研究センター研究所 発がんシステム研究分野

² 国立がん研究センター研究所 がん予防研究分野

³ 国立がん研究センター東病院 機能診断開発部

⁴ 国立がん研究センター研究所 動物実験施設

⁵ 静岡県立大学食品栄養環境科学研究院

【目的】

膵癌は予後不良ながんの一つであり、腫瘍径 2 cm 未満の早期に検出された症例においても 5 年生存率は 6 割以下である。また、膵癌は早期癌の段階から転移が見られ、外科的治療が困難な症例が多いことから、転移が出現する前に診断する方法の確立が、治療成績を向上させる上で非常に重要である。細胞接着因子の一つである $\alpha_3\beta_3$ インテグリンは、膵癌で高発現していること、さらに、正常組織での発現が見られないことから、膵癌検出において優れた標的分子であると考えられた。そこで、ヒト膵癌とはほぼ同様な発癌過程および病理組織像を呈する *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP) 誘発ハムスター膵癌モデルとテレピン油誘発マウス炎症モデルを対象として、 $\alpha_3\beta_3$ インテグリンイメージング剤である ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) の早期膵癌の検出における有用性を検討した。

【方法】

腫瘍モデル動物として、膵癌を発症するハムスター化学発がんモデルを用いた。ハムスターに BOP を皮下投与し、投与後 16 週以上経過した 10 個体を実験に供した。ハムスターの鎖骨下静脈より ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) (17.5–37.0 MBq) を投与し、1 時間後から小動物用高分解能 SPECT/CT 装置 (NanoSPECT/CT, Bioscan Inc.) により腹部の撮像を行った。撮像後、膵臓の薄切標本を作成し、オートラジオグラフィにより ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) の腫瘍正常膵臓比を算出した。また、 $\alpha_3\beta_3$ インテグリンの発現を免疫組織染色により確認した。非腫瘍モデルとして、大腿部にテレピン油を投与し、マウス炎症モデルを作成した。¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) または ¹⁸F-FDG をマウス尾静脈より投与し、投与 1 時間後における炎症病変への集積をオートラジオグラフィにより観察し、¹⁸F-FDG の集積と比較検討を行った。

【結果】

本研究で用いたハムスター発がんモデルにおいて、adenocarcinoma (9 病変) および異型過形成 (5 病変) を確認できた。¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) SPECT/CT により、6/9 (66.7%) の adenocarcinoma を明瞭に描出できた。最小の病変は、直径 3 mm であった。膵臓の非腫瘍部への集積は描出されなかった。オートラジオグラフィでは、異型過形成を含む 14/14 (100%) の病変に ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) の高集積を認め、免疫染色により $\alpha_3\beta_3$ インテグリンの高発現が確認できた。また、正常膵管においては ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) の集積や $\alpha_3\beta_3$ インテグリンの発現は認められなかった。腫瘍正常膵臓比は adenocarcinoma で

4.6±1.0, 異型過形成で3.3±1.4と高値を示し, この高い腫瘍正常膵臓比が膵癌病変の明瞭な画像に寄与していることが示された. また, マウス炎症モデルでは, オートラジオグラフィにより ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) の集積を認めず, $\alpha_v\beta_3$ インテグリンの発現も認められなかった. これに対し, ^{18}F -FDG は炎症部位への高集積を示し, 膵癌の検出に関して偽陽性所見を呈した. この結果から, ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) は ^{18}F -FDG と比較しても優れた腫瘍選択的な親和性を有しており, 炎症性膵疾患の除外診断にも有用であることが示唆された.

【結論】

^{111}In -DOTA-c(RGDfK) は膵癌病変に対して優れた選択的親和性を有しており, 膵癌の早期検出や膵疾患の良悪性鑑別診断を下すうえで, 非常に有用なイメージング製剤であると考えられた. ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) 高分解能 SPECT/CT 検査は, 代表的な難治癌である膵癌の治療成績の改善に貢献が期待される.

2012 年度日本核医学会アジア研究奨励賞

2012 年度日本核医学会アジア研究奨励賞の受賞者は下記の 2 氏に決定しましたのでお知らせします。

**Evaluation of a ^{64}Cu -Labeled Cystine-Knot Peptide Based on Agouti-Related Protein
for PET of Tumors Expressing $\alpha_v\beta_3$ Integrin**

Journal of Nuclear Medicine 2010; 51(2): 251–258

Lei Jiang, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital,
Shanghai Jiao Tong University (China)

**Evaluation of Chemotherapy Response in VX2 Rabbit Lung Cancer
with ^{18}F -Labeled C2A Domain of Synaptotagmin I**

Journal of Nuclear Medicine 2011; 52 (4): 592–599

Feng Wang, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital,
Nanjing Medical University (China)

なお、受賞者は札幌市で 10 月 11 日より開催される第 52 回日本核医学会学術総会の第 1 日目セッション「AYIA 講演」にて受賞論文の講演を行います。講演後、引き続き授賞式を行います。