

Title	Applicability of Technetium -99m- HL91, a Putative Hypoxic Tracer, to the Detection of Tumor Hypoxia
Author(s)	油谷, 健司
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41677">https://hdl.handle.net/11094/41677</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	油 谷 健 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 5 1 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Applicability of Technetium-99m-HL91, a Putative Hypoxic Tracer, to the Detection of Tumor Hypoxia (低酸素トレーサ, Technetium-99m-HL91の腫瘍低酸素部位の描出に対する応用性の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西村 恒彦  (副査) 教 授 中村 仁信 教 授 井上 俊彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

腫瘍組織における低酸素は放射線治療や一部の化学療法に抵抗性を示し、従来より臨床問題となっている。この腫瘍低酸素を治療前に非侵襲的に評価することは、その患者の治療方針の決定や予後の予測に役立つと考えられる。

そこで低酸素組織に集積すると考えられている新しいトレーサ Technetium-99m-HL91 (以下 HL91) が腫瘍低酸素の描出に応用できるかどうかを検討するために、動物腫瘍モデルを用いて HL91 の体内分布実験を施行し、HL91 の腫瘍組織内分布を低酸素組織に集積または発現するとされている C-14-Deoxyglucose (DG) および glucose transporter 1 (GLUT1) の分布と比較した。

#### 【方法ならびに成績】

動物腫瘍モデルは rat mammary cancer である Walker-256 を Wistar rat の皮下に移植することによって作成した。HL91 の体内分布は 7.4 MBq 静注後 15 分から 6 時間の各組織における放射活性を測定することによって決定した。抽出組織は心、肺、肝、腎、腫瘍、筋、血液とした。

HL91 (74 MBq) と DG (185 kBq) をそれぞれ sacrifice の 4 時間前と 1.5 時間前に静注し、Dual ex vivo autoradiography を施行した。その後 autoradiography に用いた同一の切片を抗 GLUT1 抗体にて免疫組織染色した。腫瘍組織は形態学的に viable cancer cell area, necrotic area, granulation tissue に分類された。更に necrotic area と viable cancer cell area の境界の viable cancer cell layer を hypoxic area とし、それ以外の viable cancer cell area を normoxic area とした。hypoxic area の形態学的な特徴として cellular swelling や nuclear chromatin の凝集が見られた。各組織における HL91 および DG の集積を定量的に測定し、GLUT1 の発現は densitometry によって評価した。また HL91 と DG の autoradiogram をそれぞれ GLUT1 の免疫組織染色標本と computer-assisted video densitometry system を用いて重ね合わせ HL91、DG 集積と GLUT1 発現の分布を比較した。

HL91 の腫瘍への集積は静注後 120 分に最大 ( $0.897 \pm 0.118\%$  ID, mean  $\pm$  SD,  $n = 5$ ) となりその後徐々に減少した。腎への集積は全ての抽出時間においてその他の組織よりも有意に高かった。静注 60 分迄は肝への集積は腫瘍集積に比して有意に高い集積が認められたが 60 分以降では肝への集積と腫瘍集積との間には有意差は認められなかった。静注 60 分以降の心、肺、筋、血液の HL91 の放射活性は腫瘍よりも有意に低かった。腫瘍筋肉比および腫瘍血液比は

静注後360分まで上昇し続けた（静注後360分における腫瘍筋肉比： $10.4 \pm 0.7$ ；同腫瘍血液比： $2.45 \pm 0.25$ ）。

HL91はhypoxic areaへは他の組織に比較して有意に強く集積した（ $P < 0.0001$ ）。hypoxic areaにおけるDGの集積やGLUT1の発現も他の組織に比較して有意に強かった（ $P < 0.0001$ ）。viable cancer cell areaにおいてはHL91の集積はGLUT1の発現と強く相関していた（ $r = 0.624 - 0.868$ , mean  $r = 0.743$ ,  $P < 0.0001$ ）。一方DGの集積はGLUT1の発現と中等度の相関を示した（ $r = 0.328 - 0.669$ , mean  $r = 0.505$ ,  $P < 0.0001$ ）。

#### 【総括】

HL91の体内分布実験の結果、高い腫瘍筋肉比と腫瘍血液比が得られた。またHL91は形態学的に決定した腫瘍組織内のhypoxic areaに有意に強く集積した。viable cancer cell areaではHL91の集積とGLUT1の発現には強い相関が認められた。これらの結果よりHL91は腫瘍低酸素部位を描出することができると考えられ、SPECTを用いた臨床応用への可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

腫瘍組織における低酸素部位は放射線治療や一部の化学療法に抵抗性を示し、従来より臨床上問題となっている。この腫瘍低酸素部位を治療前に非侵襲的に評価することは、患者の治療方針の決定や予後の予測に役立つ。従来より低酸素トレーサとしては放射線増感剤であるニトロイミダゾール化合物が用いられてきた。とりわけTc-99mにて標識できる低酸素トレーサであるTc-99m 4, 9-diaza-3, 3, 10, 10-tetramethyldodecan-2, 11-dione dioxime（以下HL91）は血液からのクリアランスが速く、主として腎尿路系より排泄されるので肝への集積が比較的低いトレーサ動態を有している。従って腫瘍組織への集積が短時間に得られる。本研究ではin vivo動物腫瘍モデルとしてrat mammary cancerであるWalker256を用いてHL91の体内分布実験を施行し、十分な腫瘍筋肉比、腫瘍血液比が得られることを示した。また同モデルによるHL91のautoradiographyを顕微鏡レベルで腫瘍組織と対比し、HL91が形態学的に決定した低酸素組織に有意に強く集積することを示した。加えて低酸素組織に集積または発現するとされているC-14-Deoxyglucose (DG) およびglucose transporter 1 (GLUT1) の分布との比較から、HL91集積とGLUT1発現には強い相関が、またDG集積とGLUT1発現には中等度の相関が認められることを示した。これらの結果よりHL91は腫瘍低酸素部位を描出することが示され、HL91とSPECTを用いた低酸素イメージングの臨床応用の可能性が示唆された。以上より本研究は学位の授与に値するものと考えられる。