

2004年度  
日本臨床化学会 関東支部例会

2004年10月23日

於：東京医科歯科大学

## ごあいさつ

我国の悪性腫瘍による死者は年間約 30 万人で死因のトップであり、克服しなければならない疾病であります。腫瘍の治療については多くの新薬の開発や新しい治療技術の開発がなされておりますが未だ克服されていないのが現状です。一方、腫瘍治療においては早期発見も重要な要素で、多くの研究者により多種類の診断法が開発されて来ましたが、十分に満足できるまでには至っていないのが現状です。特に早期腫瘍マーカーの開発が望まれています。最近、診断効率が高く、しかも、早期癌の発見の可能性のあるマーカーとして、Midkine、p 5 3 抗体や尿中 Diacetylspermine を取り上げ、その有用性について講演頂きます。また、腫瘍の遺伝子検査の現状と将来、さらに PET 検査が初期の腫瘍診断に有用であるとして普及しつつありますので、その有用性と利用方法の現状についてなど、5名の先生方にご講演頂きます。その後、5名の先生方の発表を踏まえ、遺伝子検査、腫瘍マーカー、PET や MRI などの「組み合わせ」や「使い分け」、さらには検出感度などの測定技術も含めた「腫瘍検査の今後の動向」につき、自由討論をして頂く講演会を企画致しましたので出来るだけ多くの方に参加いただき、活発なご討議をお願い致します。

2004年10月

日本臨床化学会関東支部  
例会長 美崎英生

# プログラム

- 1、開会の辞 13:00～
- 2、新しい腫瘍マーカーについて 13:10～14:50  
司会：島田英明（千葉大大学院先端応用外科学）
- 1) Midkineについて  
佐久間貞俊、鈴木 仁、山木光男（株・セルシグナル）
- 2) 抗p53抗体  
石原 康（株・医学生物研究所 学術部）
- 3) 尿中Diacylspermine  
川喜田正夫（工学院大学 応用化学）
- Coffee Break——
- 3、腫瘍の遺伝子診断 15:10～15:40  
司会：笠原 靖（昭和大学臨床病理学教室）  
川口竜二（プロップジーン）
- 4、PET検査 15:45～16:15  
司会：橋詰直孝（東邦大医学部付属病院）  
大越正和（セテイカンパニーリミテッド）
- 5、総合討論 16:20～16:50  
司会：島田英明（千葉大大学院先端応用外科学）  
笠原 靖（昭和大学臨床病理学教室）  
「新しい技術と腫瘍検査の今後の動向」
- 6、閉会の辞 16:55

なお、時間は目安です。多少の変動がありますが宜しくお願い致します。

以上。

## 新しい腫瘍マーカーとしてのミドカイン

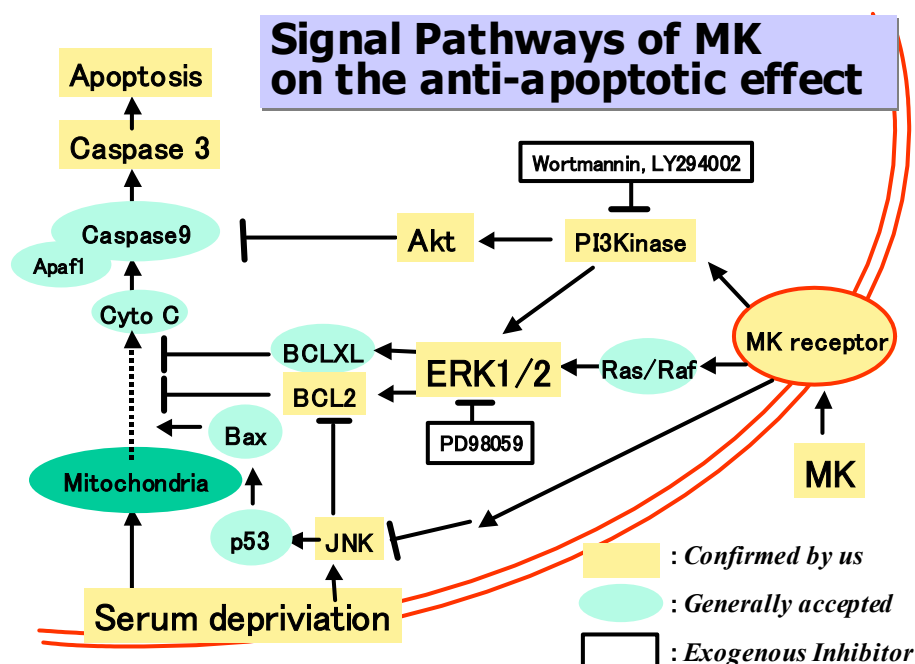
佐久間貞俊、鈴木 仁、山木光男  
株式会社 セルシグナルズ

### はじめに

現在のところがん発見、治療管理用の体外診断薬として、CEA、AFP、CA19-9 などの腫瘍マーカーが認知されている。また、スクリーニング検査として大腸がんにおける便潜血測定が行われている。体内診断あるいは機器診断法としては、ポジトロン断層診断 (PET, Positron Emission Tomography)、超音波検査、X 線 CT、内視鏡検査がある。がん治療においては早期発見が最も効果的であるが、既存がん診断薬では早期発見は困難であり、かつ見落としが多い。ヘパリン結合性を持つ低分子(13K)タンパク質ミドカインの血清濃度測定による「がん早期発見」の可能性が予備臨床評価により示唆された。今回、ミドカインの作用機構、腫瘍マーカーとしての可能性について述べる。

### 1. MK の作用機構

ヘパリン結合性を持つタンパク質ミドカイン (MK あるいは MDK) は 1988 年村松等によって発見され、遺伝子が単離された。MK は、ヒトなどの哺乳動物において発生的過程の一時期に産生されるか、あるいはある種の生理的あるいは病理的刺激が加わったとき誘導産生される生理活性低分子タンパク質 (13K) である。その活性本質は細胞保護作用である。脳の虚血再灌流など神経細胞のアポトーシス亢進を起こす状況においてアストロサイトで産生誘導され、結果として神経細胞の生存を助けている例が典型例である。この MK のアポトーシス抑制作用に関して、MK が bcl-2 の誘導ならびに MAP キナーゼの活性化を通じて最終的には Caspase3 の活性化を抑えていることを確認している (図1)。



細胞を MK により処理すると、ERK1/2 のリン酸化、AKT のリン酸化が起こる。  
一方 JNK の脱リン酸化が起こり、シグナル伝達はアポトーシス抑制へと動く。

図 1. MK によるアポトーシス抑制作用

## 2. がん発生と MK 発現

### (1) がん組織(臨床検体)における MK の発現

MK の持つ強いアポトーシス抑制作用は、がん細胞の生存をも助け、MK はがん発生と深い関連が有ると思われる。この MK とがんとの深い関連を示す事実として、MK は初期がんにおいて発現が著しく、しかもほとんどのがん種において発現している事からもうかがわれる。その発現率は実に 80%~100%であった。この事実は MK ががん生存に不可欠な分子であり、MK を発現しないがん細胞は死滅する事を示唆している。

最近、アポトーシス抑制とがん生存に関連する多くの実験が報告されている。bFGF(塩基性繊維芽細胞)、HGF(肝細胞増殖因子)、SCF(血球幹細胞増殖因子)等にアポトーシス抑制作用が発見され、これらのタンパク質の生理活性を阻害する分子を探索、抗がん剤としての開発あるいは、新しくそれらリガンドの受容体を目標とした抗がん剤を開発するプロジェクトが始まっている。当然 MK 発現の阻害剤である MK アンタゴニストは抗がん剤開発の目標となっている。bFGF、HGF、SCF 等が多くのがん細胞で発現していることは確かめられているが、これらのタンパク質は正常血中にも多く存在し、がん発生時において正常との区別が付けにくい。一方、MK は、正常人では産生部位も限局され、極めて低濃度で血中に存在するため、がんの早期発見が可能となっている。

### (2) がん発生と MK 発現の仮説

MK とアポトーシス抑制及びがん発生に関する仮説を図 2 に示す。

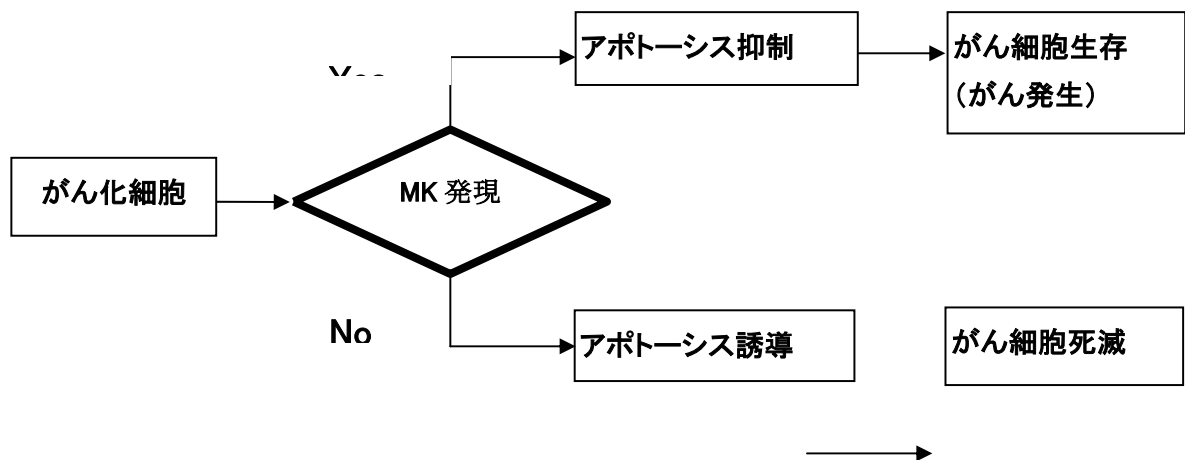


図 2 アポトーシス抑制とがん発生仮説

がんは遺伝子の変異によって発生する疾患であるため、がん細胞は正常細胞と異なる表現型を示す。それ故、生体にとってがん細胞は異物であり、通常生体の持つ異物排除機構によってがん細胞は外部からの様々なアポトーシスシグナルを受け(細胞の自殺)排除される。

しかし、がん細胞は、自身がMKを発現している場合MKのアポトーシス抑制作用によりアポトーシスから逃れ、がん組織へと成長しうる可能性を確保する。この仮説に従えば、がん細胞にとってMKの発現は生存のためのひとつの重要な戦略となり、多くのがん種において初期段階からMKが発現していることが説明出来る。

この仮説を裏付ける実験動物モデルの結果を次に示す。

### (3) 膵管がん形成モデルハムスターを用いたがん発生とMK発現

ハムスターにニトロソアミンを投与する事により、膵管がんが形成される事は良く知られている。このモデル動物を用い、膵管がん進行とMK発現、遺伝子変異、メタロプロテアーゼ、テロメラーゼ活性等腫瘍マーカーとの関連を検討した。その結果異常細胞出現と共に、ras 遺伝子の変異が上昇する。種々の腫瘍マーカーは浸潤性膵管がん、すなわち、がん進行が進んだ段階で発現してくる。一方、唯一MKのみは膵管内がん、すなわち、がん進行が早期の段階で発現している。この実験で、MKはがん発生初期に必要な因子である事が示唆され、しかもMK値を測定することは早期がんの発見につながる事を示している。

1

## 2 3. がん患者血清中MK濃度

### (1) がん患者と健常人の血清MK値(表1)

我々は仮説(2.(2))及びモデル実験結果(2.(3))に基づき、早期がんとMK発現との関連を知るため、ELISAキットを組み立て各種がん患者の血清と健常人とのMK値の差異を確かめた。

3

### 4 (2) 測定法

- 1 試料(血清あるいは尿の希釈液一定量)と酵素(ホースラディシュペルオキシダーゼ、POD)標識抗MKmAb(マウス)の反応(30分)——一次抗体反応
- 2 上記混合液を抗MK抗体(ウサギ)結合96穴マイクロタイタープレートのウエルに分注(30分)——二次抗体反応
- 3 POD基質であるTMBZ(3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine)水溶液を分注、反応20分。1N硫酸で反応停止。——発色反応

4 450nm で吸光度を測定。

### (3) 結果

表1において、各がん種における血清中の平均 MK 値は健常人に比較し、非常に高い。

これまで確かめられた他の疾患では肝硬変患者で MK 値が高く出ている。その理由は、MK は肝臓再生に使用される因子の一つであり、MK 値が高く出たものと推測される。ただし、炎症マーカー(CRP)との関係を調べたが相関は認められなかった。

その他食道、卵巣等の良性腫瘍は、MK 値は健常者とほぼ同等であった。

表 1 各がん種における血清中MK値〔ng/ml〕

疾患名	検体数	平均値	標準偏差
胃がん	32	1.35	1.74
肝細胞がん	26	11.60	27.97
甲状腺がん	6	0.87	0.32
十二指腸がん	3	2.55	3.20
食道がん	19	2.99	8.54
大腸がん	22	9.26	27.14
胆管がん	9	2.11	2.33
胆嚢がん	2	2.43	1.92
転移性肝がん	4	1.89	2.03
転移性肺がん	5	0.65	0.20
乳がん	5	1.69	2.34
肺がん	21	1.87	2.06
膵がん	12	1.33	1.57
前がん病変	5	3.19	5.53
肝硬変ほか	27	0.82	0.57
健常者	135	0.15	0.08

#### 4. 神経芽腫患者と MK

小児に見られる神経芽腫は良性悪性腫瘍の区別がつきにくく、診断の困難な腫瘍である。現在、尿中におけるカテコールアミン代謝産物 VMA/HMA を使用し、マススクリーニングが広く行われているが、これらのマーカーでは良性と悪性腫瘍を区別するのが困難であるとも報告されている。中川原らは悪性神経芽腫患者における MK 値を測定したところ、神経芽腫悪性度が進行すると共に、血中 MK 値が上昇する事を見いだした。

#### おわりに

体内診断あるいは機器診断法としては、本日の演題にもある  $^{18}\text{F}$ フルオロデオキシグルコースを用いた PET 検査が、早期がん診断の切り札として提唱され実用に供されているが、す

すべてのがんが PET 検査で早期発見できるのではなく、肝臓がん、胃がん、前立腺がんそして膀胱がんに対しては超音波検査や内視鏡検査の方が、PET 検査より有用と言われてい  
る。いずれにしても、超音波検査、X 線 CT、内視鏡検査と PET 検査などの検査法は、大掛  
かりな機器診断法であり、医療財政を圧迫していると言わざるを得ない。

今後、消費者の健康医療ニーズが高まる中で、早期がん診断に対する潜在的需要は益々  
高まるものと想定される。さらに、高齢化社会を迎える中で受診者に肉体的・経済的・時間  
的負担を掛けない診断ニーズはさらに大きくなるものと予想される。

そのような状況において最近、注目されている腫瘍マーカーとしての MK についてその作用  
機構、がん組織(臨床検体)における MK の発現、がん患者血清中 MK 濃度について述べた。

## 参考文献

### <がんの血清診断>

- 1 [Ikematsu S, Yano A, Aridome K, Kikuchi M, Kumai H, Nagano H, Okamoto K, Oda M, Sakuma S, Aikou T, Muramatsu H, Kadomatsu K, Muramatsu T.](#) Serum midkine levels are increased in patients with various types of carcinomas. Br J Cancer. 2000 Sep;83(6):701-6.

その他論文発表数 2

### <各種がん組織でのMKの発現>

- 5 [Nakagawara A, Milbrandt J, Muramatsu T, Deuel TF, Zhao H, Cnaan A, Brodeur GM.](#) Differential expression of pleiotrophin and midkine in advanced neuroblastomas. Cancer Res. 1995 Apr 15;55(8):1792-7.
- 6 Mishima K, Asai A, Kadomatsu K, Ino Y, Nomura K, Narita Y, [Muramatsu T](#), Kirino T. Increased expression of midkine during the progression of human astrocytomas. Neurosci Lett. 1997 Sep 12;233(1):29-32.
- 7 [Tsutsumi M, Kadomatsu K, Tsujiuchi T, Sakitani H, Ikematsu S, Kubozoe T, Yoshimoto M, Muramatsu T, Sakuma S, Konishi Y.](#) Overexpression of midkine in pancreatic duct adenocarcinomas induced by N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters and their cell lines. Jpn J Cancer Res. 2000 91(10) 979-86

その他論文発表数 14



## 抗 p53 抗体

(株) 医学生物学研究所  
学術部 石原 康

1979年に Lane らにより発見された p53 蛋白質をコードする遺伝子は、当初癌遺伝子と考えられていたが、1989年になって実は癌抑制遺伝子であることが判明している。p53の癌抑制遺伝子としての作用は、DNAに傷害を受けた細胞に対して、①細胞周期をG0期に停止させる、②損傷したDNAの修復を促す、③修復不可能なDNA損傷を受けた細胞をアポトーシスに誘導する 等が知られている。

p53 遺伝子に突然変異などの異常が生じると、その遺伝子産物である p53 蛋白質の活性が損なわれ、癌抑制機能に支障をきたすことは想像に難くない。実際癌種によって異なるが 50%から 10%程度の p53 遺伝子異常が認められている。変異は DNA 結合領域であるコアダメインに認められるが、癌種によって高頻度に出現するホットスポットが知られている。また正常な p53 蛋白質は細胞内で短時間に代謝され正常組織に検出されることはないが、癌化した細胞においては多量の蓄積が認められるようになる。このことを利用して免疫組織染色による病理検索が行われている。

一方、変異により代謝が低下した p53 蛋白質は免疫系に補足され自己抗体が産生されるようになる。1982年に Crawford らにより p53 に対する自己抗体の存在がはじめて報告されたが、その後さまざまな癌患者血清中に検出されることが報告されている。抗 p53 抗体の出現は p53 遺伝子の変異に端を発する p53 蛋白質の蓄積によってもたらされたと考えられるが、抗 p53 抗体の反応部位は変異が多く見られるコアダメインではなく、N 末端あるいは C 末端に存在する。このため野生型 p53 蛋白質を検出用の抗原に用いることができる。また抗 p53 抗体は生検材料を必要とせず血清中に検出されるため、CEA 等の癌マーカーと同様の容易さで測定することが可能である。

抗 p53 抗体の陽性頻度は p53 遺伝子の変異の頻度よりやや低く、癌種によって異なるが頭頸部癌および食道癌で比較的高率の 30%程度に検出される。ステージ非依存的で早期癌にも検出されやすいことおよび、既存の癌マーカーとの独立性が高いなどの特徴が認められている。以上から抗 p53 抗体は癌の発見や診断において有効な指標となることが期待される。

今回は ELISA 法による血清中抗 p53 抗体の測定結果および癌検出における有用性について若干の紹介を行う予定である。

## 新しい腫瘍マーカー：尿中ジアセチルスペルミン

川喜田正夫<sup>1)</sup>, 平松恭子<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 工学院大・応化, <sup>2)</sup> 都臨床研・医薬研究開発センター

およそ10年前、私達がジアセチルスペルミンに出会って本日の話題である一連の研究をスタートさせた時期は、ジアセチルスペルミン自身もその構成成分の一つである「尿中ポリアミン」が、腫瘍マーカーとしての生命をほとんど終えようとしている時期にあっていた。そのことをご存じの方もあるかもしれない。そのなかで私達は、この10年間、ひたすら「尿中ポリアミンの復権」を訴え続けてきたことになる。ここではその跡を振り返り、ジアセチルスペルミンが腫瘍マーカーとしてどのような特徴と性能を示すのかを整理して、その有効性をあらためて強調してみたい。

### 1. DiAcSpm との出会いと泌尿器癌に関する初期の研究

複数のアミノ基をもつ一群のアルキルアミンをポリアミンと総称する。これらは核酸その他の物質との広汎な相互作用を通じて蛋白質合成、核酸合成の過程に影響を与え、細胞増殖およびその制御に重要な役割を果たすと考えられている。活発に増殖する組織における代謝の活性化を反映して、癌患者においては尿中ポリアミン排泄量が増加する傾向が認められる<sup>1)</sup>。しかし、1970-80年代にかけての多くの研究を経て、やがて、尿中ポリアミンの大半を占める各種のモノアセチルポリアミンに関する限り、腫瘍マーカーとしての実用性には多くを期待することはできないという考えが大勢を占めるようになっていった。

一方、我々は、1994-95年にかけて、HPLCによる分画と固定化酵素リアクターによる特異的検出法を組み合わせた尿中ポリアミンの一斉分画分析法を利用すると、DiAcSpmの検出および定量が可能であることを見出した。DiAcSpmは健常者の尿中にはごく僅かしか存在しないが、尿路悪性腫瘍（前立腺癌、腎癌、精巣腫瘍など）の患者の尿中で高頻度に、また著明に上昇することがわかった<sup>2,3)</sup>。しかも、主要尿中ポリアミン成分である各種のモノアセチルポリアミンと比較して偽陰性率が著しく低く、高い検出感度を示すことから、腫瘍マーカーとしての実用に耐える可能性が期待できると考えられた。

### 2. ELISAによるDiAcSpm測定系の開発

我々は、DiAcSpmの腫瘍マーカーとしての特性をさらに詳細に検討するためには簡便な測定法の確立が不可欠であると考え、ELISAによるDiAcSpm測定系の開発を試みた。尿中には通常DiAcSpmの約30倍のN<sup>1</sup>-アセチルスペルミジン（N<sup>1</sup>-AcSpd）

が共存している。このような構造類縁物質による妨害を避けて DiAcSpm を正確に定量するためには、高度の選択性を示す DiAcSpm 特異抗体を得ることが最大の課題である。我々はまず、モノアセチルスペルミンを担体にアミド結合させた DiAcSpm 類似抗原によってウサギを免疫し、DiAcSpm に対して強い反応性を示す抗血清を得た。さらに、数種類のポリアミン結合樹脂を用いた親和性精製により、この抗血清から DiAcSpm 特異抗体をとりだし、最終的に N<sup>1</sup>-AcSpd との交差反応性を 0.03% に抑えた抗 DiAcSpm 抗体を調製することができた<sup>4)</sup>。この抗体を利用した ELISA において、交差反応による N<sup>1</sup>-AcSpd の妨害は事実上無視することができ、尿中 DiAcSpm の ELISA による測定値と HPLC による分画測定の結果はきわめてよい一致を示した。

### 3. 大腸癌の指標としての DiAcSpm

このようにして確立した ELISA 法によって大腸癌手術患者 250 例の術前 DiAcSpm 値を測定し、術前血清 CEA 値との比較を行った。DiAcSpm および CEA のカットオフ値として 0.25 $\mu$ mol/g クレアチニン(健常者 53 名についての平均+2S.D.)および 5ng/ml をそれぞれ採用し、陽性率を比較したところ、DiAcSpm、CEA の陽性率はそれぞれ stage 0; 62%, 9.5%; stage I; 60%, 10%; stage II; 70%, 42%; stage III; 81%, 47%; stage IV; 88%, 63% となり、いずれの病期においても DiAcSpm は CEA よりも高い陽性率を示した。特に、stage 0 および stage I の比較的早期の癌に対しては DiAcSpm の陽性率は CEA の 6 倍であった ( $p < 0.0001$ )<sup>5)</sup>。ここで得られた DiAcSpm の陽性率は便潜血検査の感度とほぼ匹敵する値である。術後の患者については、最長 4 年間にわたる経過観察を行った。術後 6 ヶ月で DiAcSpm 値がカットオフ値の 3 倍以内まで低下した場合には、患者の予後は一般に良好であるという傾向が認められた。これは、尿中 DiAcSpm 値が比較的 low 値で安定していることを指標として、病状の急激な悪化が起こらない比較的安定した状態を的確に予測できる可能性を示唆するものである。

### 4. その他の癌の指標としての DiAcSpm

ポリアミン代謝の活性化が細胞増殖の活性化に伴うものであることを考慮すれば、DiAcSpm の上昇が癌の種類に大きく依存しない可能性があることは容易に想像できる。我々は最近、各種の脳腫瘍について患者の尿中 DiAcSpm 値を測定し、病状の進行と対比させて検討した結果、DiAcSpm が脳腫瘍に対しても有用なマーカーとなる可能性が高いことを見出した。すなわち、グリオーマにおいては、悪性度の増加につれて DiAcSpm の陽性率および尿中レベルがともに増加する傾向があり、また、原発性中枢神経系悪性リンパ腫においては、患者の病状と DiAcSpm レベルの推移が相互によく関連する傾向があることが認められている。DiAcSpm は、転移性脳腫瘍患者の尿中においても高頻度で上昇する。

その他、乳癌、肺癌、肝細胞癌など、調べた限り大部分の癌において、DiAcSpm

は既存の多くのマーカーを凌ぐ、あるいは少なくともそれらと遜色のない陽性率を示すことが明らかになってきている。尿中 DiAcSpm の測定は、最近、九州大学医学部を中心とする研究グループによっても精力的に進められており、このマーカーの有用性を裏付ける結果が急速に蓄積されている。

#### 5. 尿中 DiAcSpm の臨床的意義

DiAcSpm は汎用性のしかも高感度の腫瘍マーカーである。尿検体の採取は患者の痛みを伴わず、しかも簡便である。このことは、今後、検診や在宅医療の場にも尿中 DiAcSpm 検査が導入できる可能性を示唆している。早期癌に対する感度が比較的高いこと、担癌患者の病状を把握する性能が優れていることを確立するとともに、その原因を解明し、さらにより簡便な測定法を開発、確立することができれば、きわめて有用な検査法の一つになるだろう。

#### References

1. Russell, D. Nature New Biol., 233, 144-145 (1971)
2. Hiramatsu, K. et al. J. Biochem., 117, 107-112 (1995)
3. Sugimoto, M. et al. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121, 317-319 (1995)
4. Hiramatsu, K. et al. J. Biochem., 124, 231-236 (1998)
5. 高橋慶一ほか Rinsho Byori, 52, 332-335 (2004)

## 腫瘍の遺伝子検査

(株) プロップジーン 川口竜二

### 目的

現在、病気によるわが国の死因のトップは癌である。癌の検体検査では生化学的検査や免疫学的検査の他に遺伝子検査が注目されている。各種の癌においては、遺伝子の異常を伴うケースが多く、遺伝子異常と癌との関係はヒトゲノムデータベースが充実するに伴い、ますます強固な関係になると推測される。

遺伝子異常の多くは、SNP、mRNA 発現およびゲノムレベルでのCGH (comparative genomic hybridization) 解析でおおよそが網羅的に検索できる。なかでも、SNP と発現解析はすでに、多くの報告があり、実用化に向けた取り組みがなされてきたが、CGH解析については、その技術の完成度や普及の面から、これからの発展要素を秘めるものであろう。ここでは、近未来技術としての期待が大きいCGHアレイを中心にその臨床応用の可能性について報告したい。

### <方法>

われわれはヒトゲノム断片をクローニングした人工バクテリア染色体 (BAC) 由来のプロローブを、スライドガラス上に整列化して貼り付けたDNAアレイを用いることにより、個々の遺伝子の増幅や欠失が特定の細胞でゲノムレベルに起きていることを観察することに成功している。これらの知見をもとにゲノムワイドな染色体異常の解析法を確立し、癌の診断等を目的として、実用化のための研究開発を行った。

慶應義塾大学、医学部、分子生物学教室(清水信義教授)で樹立されたBACライブラリーから1万種以上のクローンを選び、クローニングサイトの両側からシーケンシングを行い、得られたゲノムDNA配列情報を、相同性検索ソフト BLAST を用いてヒトゲノムシーケンスデータベース (NCBI Build34) に照合し、その位置決定を行った。またその解析効率を上げるために、独自の自動マッピングソフトを開発した。その結果、8,700 個がマッピングでき、重複したクローンやインサートサイズの小さなクローンを除いて、7,500 個以上のクローンを最終的に選別した。これらのクローンは各染色体のサイズにほぼ対応しており、遺伝子の存在が希薄なセントロメアを除けば各染色体上に均一に分散していた。このクローン由来DNAをアレイ上に貼り付けて、CGH解析法を確立した。

### <結果・考察>

扁平上皮がん由来細胞株をモデルにアレイ CGH 解析を行うと、良好な再現性下で、特定の領域 (EMS1やEGFR遺伝子を含むクローン部分) が増幅し、また膵臓がん由来のKP1-NL株では、AKT2 遺伝子が上昇し、p16 や DAZ 遺伝子が減少する。一方、肝臓がんの検体を用いて解析した結果、疾患の重症度とゲノムの不安定性との関連性を示唆する結果が得られた。

今後、われわれが完成したBAC由来プロローブを配置したマイクロアレイを用いて、各種癌組織についてのゲノム変動に関するデータを構築し、疾患アレイとしての特徴を持つアレイ解析法を提示したい。

## PET検査

セテイカンパニーリミテッド 大越正和

始めに

核医学の発展は目覚しく、特に画像診断の世界は日進月歩で変わりつつあります。

PETの歴史は1950年代から行なわれていましたが、1960年代からの断層画像の再構成法の進歩や各種トレーサーの合成装置の改良によって一層普及が加速されました。

特に平成14年4月に $^{15}\text{O}_2$ ガスと $^{18}\text{F}$ FDG(表-3 参照) PET検査の保険適応が認められてからは全国にPETクリニックの建設がブームになり、現在約70の施設でPET検査が行われており、今後2-3年の内に150-200の施設数になると考えられています。

PET(Positron Emission Tomography:ペット)装置とは、この度新名称で陽電子放射断層撮影装置と呼ばれるようになりましたが、放射性核種であるPET核種(表-1 参照)を患者の体内に投与し、体内から放射される511keVのエネルギーを、体の外に置いた特殊クリスタルと増倍管を通して捕らえ、得られた信号を画像処理して断層写真を作る装置のことを言います。PET核種はサイクロトロン(加速器)による核反応により製造されます。この核種は陽電子を放出して減衰して自然存在核種になりますが、この陽電子がマイナスイオンと結合して消滅します。そして消滅の際180度方向にガンマ線を出します。この核種を対象物に投与し、外部にガンマ線を測定する装置を置けばどこからそのガンマ線が発生したかがわかります。これをCTで画像を作成して診断する方法がPET装置です。

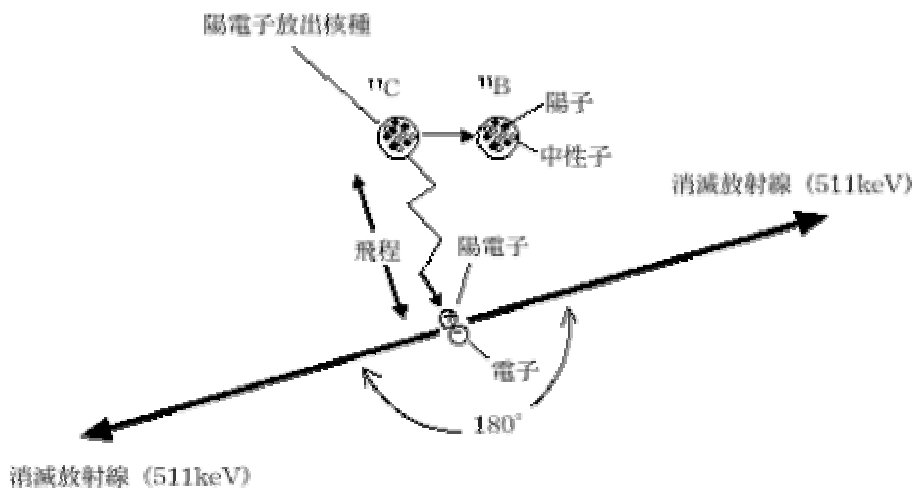


図-1 原理 炭素 C-11 の場合

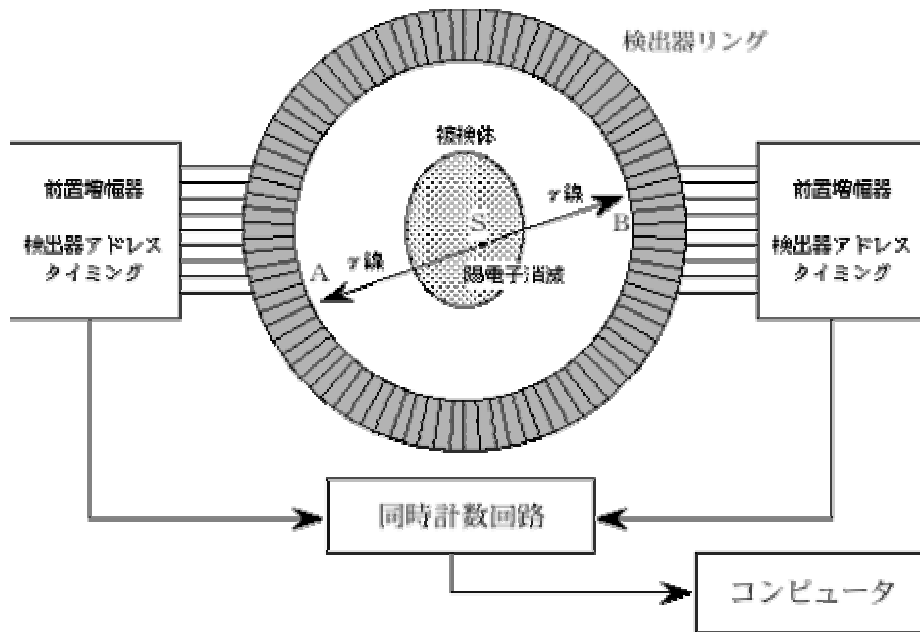


図-2 PET カメラ

表-1 PET 核種

Positron(ポジトロン)核種

核種	半減期	原子数が1個未満になるまでの時間
$^{11}\text{C}$	20.39 分	17.2 時間
$^{13}\text{N}$	9.97 分	8.3 時間
$^{15}\text{O}$	2.04 分	1.7 時間
$^{18}\text{F}$	108.90 分	4.3 日

FDG はグルコースの 2 位に PET 各種の $^{18}\text{F}$  を標識した化合物で、グルコースと同様に血液から細胞内に取り込まれます。

その後 FDG は細胞内に取り込まれ、ヘキソキナーゼ(解糖系酵素)の作用を受け FDG-6-リン酸となるところまではブドウ糖と似ています。

しかしブドウ糖と異なるのは、その次の酵素の作用は受けず細胞内に蓄積することで、この蓄積の程度はブドウ糖摂取の程度を反映するとされています。

PET による癌検査では、癌細胞が正常細胞よりも多くのブドウ糖 (通常 3 - 8 倍から

多い場合は10倍以上)を消費する性質を利用した検査です。

一般にCT(X線CT)やMRI(核磁気共鳴)が、癌の大きさや形をとらえるのに対して、PET検査は癌細胞などの代謝状態をとらえる検査で、数ミリの癌病巣が発見された例もあります。(但し必ずこの位の大きさの癌が見れるというわけではありません。)

ただし、正常でも活発にブドウ糖代謝を行う臓器(たとえば脳)や、排泄の際の通り道となる腎臓、尿管、膀胱など、PETの検査には向かない部位もあります。このためポスタFDGとして新たな試薬(トレーサー)のアミノ酸類が考えられています。

また、胃癌や肝臓癌、進行の遅い肺癌の中には、その性質や種類によっても、あまりブドウ糖を取り込まないものもあるので、PETだけでなく、部位ごとの検査なども含めた総合的な検査を行うことが望まれます。乳癌にはCTと超音波診断が有効といわれています。

PET検査では、今までの検診では調べにくかった臓器なども含め、特定の部位や臓器に狙いを定めずに体の広範囲(頸部～大腿部など)を一度に検査することができ、良性・悪性の判断、転移や再発の把握などにも有効です。

#### 保険点数

2003年の4月からFDG-PET診断は、表-3の12項目につき7,500点が採用されて多くの病院やクリニックで行なわれるようになりましたが、画像診断に伴って行なわれる色々の分析や合成及び注入に必要な費用はこの点数に含まれ、別に算定できません。

また、この点数にも基準があり、核医学診断の経験を3年以上有する医師がいること、PET製剤の取扱に関し専門知識及び経験を有する放射線技師がいること、及び別の機関からの診断撮影を行なった症例の割合(共同利用率)が全体の20%以上である事を満足する必要があり、該当しないと7,500点の80%の費用(6,000点)だけのが支払われます。

#### 放射性廃棄物

2004年7月より、PET診断に使用された放射性廃棄物が一定期間保管した後医療廃棄物として処理できることになり、まだ問題はあるものの、面倒な廃棄物の取扱量が減ります(表-1参照)。

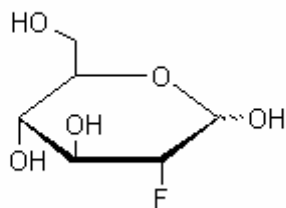
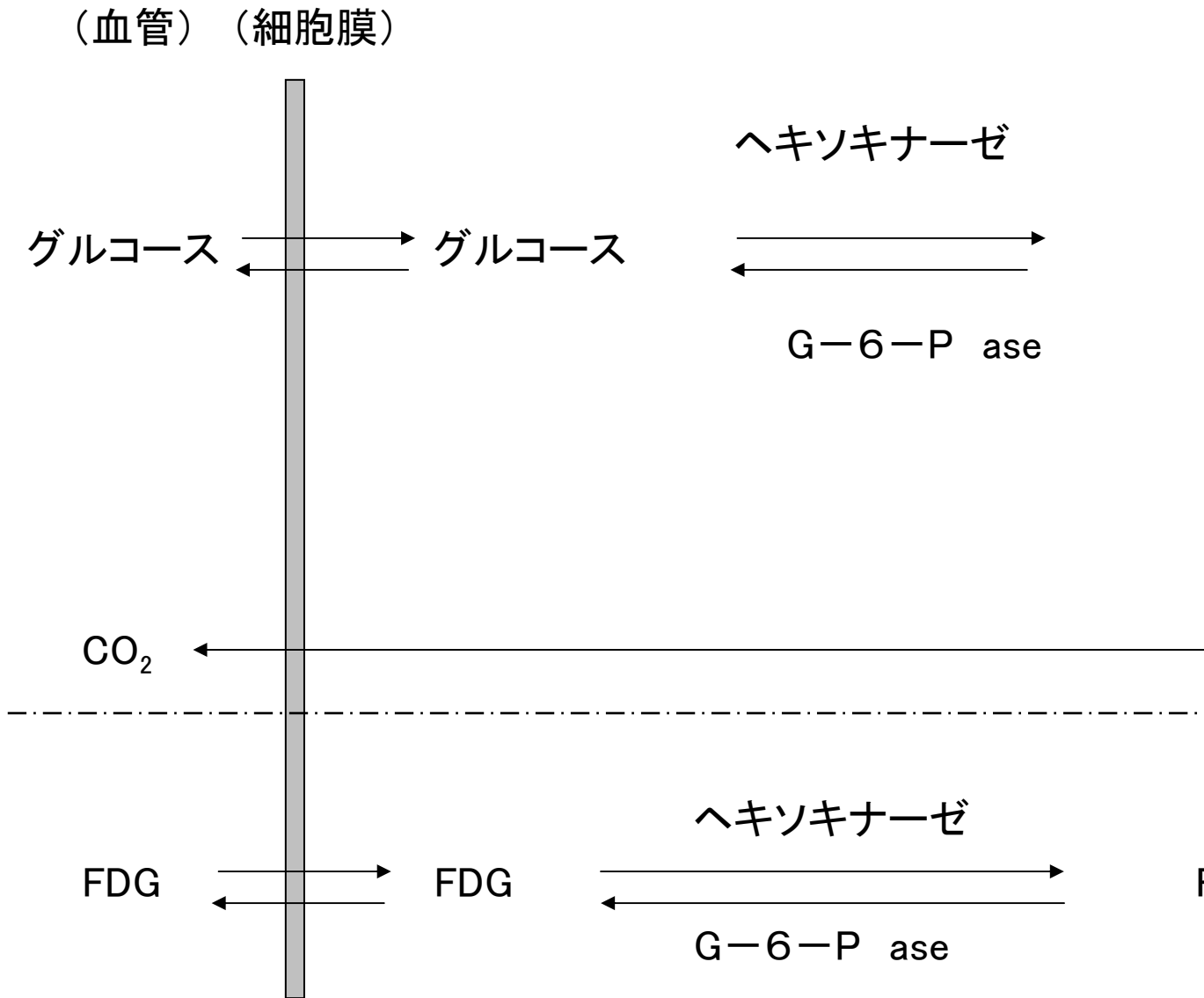


図-3 FDGの構造



# グルコースとFDGの代謝



図—4 FDGの取り込み

表-2 PET で使われる標識化合物(トレーサー)

トレーサーと応用方法		
酸素( <sup>15</sup> O)標識 酸素ガス*	<sup>15</sup> O <sub>2</sub>	脳、心筋、酸素代謝
酸素( <sup>15</sup> O)標識 一酸化炭素ガス*	C <sup>15</sup> O	脳、心プール、血液量
酸素( <sup>15</sup> O)標識 炭酸ガス*	C <sup>15</sup> O <sub>2</sub>	脳 血流
酸素( <sup>15</sup> O)標識 水*	H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O	脳、心筋、血流
炭素( <sup>11</sup> C)標識 炭酸ガス	<sup>11</sup> C-CO <sub>2</sub>	脳、組織 pH
窒素( <sup>13</sup> N)標識 窒素ガス	<sup>13</sup> N-N <sub>2</sub>	肺、肺換気量
炭素( <sup>11</sup> C)標識 酢酸*	<sup>11</sup> C-acetate	心筋、好気性代謝
フッ素( <sup>18</sup> F)標識 F-ドーパ	<sup>18</sup> F-FDOPA	脳、ドパミン系節前機能
炭素( <sup>11</sup> C)標識 CFT	<sup>11</sup> C-CFT	脳、ドパミントランスポータ
炭素( <sup>11</sup> C)標識	<sup>11</sup> C-raclopride	ラクロプライド脳、ドパミン D <sub>2</sub> 受容体
炭素( <sup>11</sup> C)標識 N-メチルスピペロン*	<sup>11</sup> C-NMSP	脳、ドパミン D <sub>2</sub> 受容体

表—3 保険適応と効能・効果の範囲

- 1 部分てんかんの焦点の診断
- 2 心筋組織のバイアビリティ診断
- 3 肺癌の診断及び病期診断
- 4 乳癌の診断、病期診断及び転移、再発の診断
- 5 大腸癌の病期診断及び再発の診断
- 6 頭頸部癌の原発部位及び再発の診断
- 7 脳腫瘍の原発部位及び再発の診断
- 8 膵癌の鑑別診断
- 9 悪性リンパ腫の診断
- 10 転移性肝癌の診断
- 11 原発不明癌の診断
- 12 悪性黒色腫の診断