

京都大学	博士 ( 医学 )	氏 名	岸本 俊
論文題目	<b>Imaging of glucose metabolism by 13C-MRI distinguishes pancreatic cancer subtypes in mice</b> (13C-MRI を用いたグルコース代謝イメージングによるマウス膵臓癌の分類)		
(論文内容の要旨) 腫瘍内あるいは腫瘍間におけるエネルギー代謝の違いは癌治療の効果に関わる重要な因子の一つと考えられるが、これを臨床的に検出する非侵襲的な画像診断方法は確立されていない。生体内で起こる多様な生化学反応の中から腫瘍内で活性化している解糖系に関わる代謝を抽出して検討するためには、13C で標識されたプローブを投与してその代謝を 13C-MRI で追跡する手法が有効である。しかし、近年注目を集めている超偏極 13C 標識ピルビン酸投与を用いた 13C-MRI によるピルビン酸代謝フラックスイメージングは、超偏極を達成するために高額な機材や試薬を必要とするため未だ臨床研究の段階にとどまる。そこで本研究では、非偏極 13C 標識グルコース投与後のグルコース及びその代謝産物の検出と画像化を行い、その有用性を検討した。13C 標識グルコースとその代謝産物の測定に必要な MRI の信号ノイズ比改良は、特異値分解及びその多次元展開版となるテンソル因子化法を用いて新しく開発されたノイズ抑制アルゴリズムを使用することで達成した。 研究対象として 2 種類のヒト膵管腺癌 (MIA Paca-2 及び Hs766t 腫瘍細胞株) 投与により作成した担癌モデルマウスを用い、類似した遺伝的背景を持つ膵管腺癌間のエネルギー代謝様式の違いを検討した。これらのモデルに対し超偏極 13C-MRI を用いた生体内におけるピルビン酸から乳酸への代謝フラックス解析と、非超偏極 13C-MRI を用いた生体内におけるグルコースから乳酸への代謝フラックス解析を行い、それぞれの結果を比較した。 この 2 種類の膵管腺癌のメタボローム解析で得られた生体内平衡状態における腫瘍内代謝産物の分布における差異は、フマル酸濃度が MIA Paca-2 腫瘍において低かったこと ( $p=0.003$ ) を除くと微小だった。そこで、解糖系のエネルギー代謝の違いを検出するために 13C-MRI を用いた超偏極 13C 標識ピルビン酸投与後の生体内におけるピルビン酸代謝解析を行ったが、差異を検出することができなかった。しかし、次に 13C-MRI を用いた非超偏極 13C 標識グルコース投与後の生体内におけるグルコース代謝解析を行ったところ、MIA Paca-2 腫瘍のグルコース代謝速度が有意に Hs766t 腫瘍より速く ( $p=0.02$ )、腫瘍内の乳酸グルコース比においても MIA Paca-2 腫瘍で 37% 高い値が得られた ( $p=0.03$ )。この結果は、同様の 13C 標識グルコース投与を行った腫瘍サンプルを用いた NMR 分析の結果と類似していた。この 13C 標識グルコース代謝解析では、局所におけるグルコースや乳酸の分布及びそれらの代謝速度の画像化も可能であり、腫瘍内部における不均一な分布を確認することができた。 ピルビン酸から乳酸への還元に限られる超偏極 13C 標識ピルビン酸を用いた代謝解析と異なり、本研究で検討した生体グルコース代謝解析はグルコースから乳酸までの広範な解糖フラックスを検討できるため、2 種類の膵管腺癌間の代謝の差異を検出できたと考えられた。また、全般的なグルコース代謝および乳酸産生の違いを画像化することによって、グルコースの取り込み及びリン酸化に限られる 18F 標識 FDG-PET よりも詳細な代謝変化の検出が可能となるので、異常なエネルギー代謝を標的とする抗癌治療の効果予測においても有用になりうると考えられた。			

(論文審査の結果の要旨) 腫瘍内あるいは腫瘍間におけるエネルギー代謝の違いを臨床的に検出する非侵襲的な画像診断方法は確立されていない。本研究では、新規に開発したノイズ抑制アルゴリズムを使用して 13C 標識グルコース投与後のグルコース及びその代謝産物の検出と画像化を行い、その有用性を検討した。 メタボローム解析において平衡状態における腫瘍内代謝産物の分布の類似したヒト膵管腺癌 (MIA Paca-2 及び Hs766t 腫瘍細胞株) モデルマウスを用い、13C-MRI を用いた超偏極 13C 標識ピルビン酸投与による代謝解析を行ったが、差異を検出することができなかった。しかし、13C-MRI を用いた非超偏極 13C 標識グルコース投与による代謝解析を行ったところ、MIA Paca-2 腫瘍のグルコース代謝速度が Hs766t 腫瘍より有意に速い結果が得られた ( $p=0.02$ )。この代謝解析では更に局所におけるグルコースや乳酸の分布及びそれらの代謝速度の画像化も可能だった。 本研究におけるグルコース代謝解析は広範な解糖フラックスを検討できるため、2 種類の膵管腺癌間の代謝の微小な差異を検出できたと考えられた。 以上の研究は MRI による非侵襲的な解糖系代謝の解析及び画像化に貢献し、今後の癌治療における代謝変容の解析に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 4 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。
--

要旨公開可能日： 年 月 日以降