

氏 名	いし もり たか よし 石 守 崇 好
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2591 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Increased ^{18}F -FDG Uptake in a Model of Inflammation: Concanavalin A-Mediated Lymphocyte Activation (炎症モデルにおける ^{18}F -FDG 集積の亢進: コンカナバリン A を用いたリンパ球の活性化による検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 一 山 智 教 授 小 西 淳 二

論 文 内 容 の 要 旨

近年、 ^{18}F で標識されたフルオロデオキシグルコース (FDG) を用いたポジトロン CT 検査 (PET) が悪性腫瘍の診断において広く臨床応用されている。しかし、FDG は腫瘍特異的な放射性薬剤ではなく、ヒトにおいて急性炎症、肉芽腫性疾患、自己免疫疾患等の炎症巣にも集積することが知られている。これまで、炎症における FDG 集積に関して動物モデルを用いた研究報告は少ない。本研究の目的は、炎症における FDG の集積亢進を説明しうる機序の検討である。

コンカナバリン A (Con A) は、植物由来のレクチンで、T 細胞の増殖を促進・活性化し、マウスにおいて T 細胞依存性の急性肝障害を起こすことが知られている。本研究では、マウスリンパ球の Con A による急性活性化が FDG 集積に及ぼす影響について検討した。

(方法) まず、免疫能を有するマウス (Balb/c) と、T 細胞性免疫能の欠損したヌードマウス (Balb/c nu/nu) にそれぞれ、Con A を 10mg/kg 静注投与した。

1. Con A 投与24時間後に Balb/c マウスおよびヌードマウスに FDG 約 0.74MBq ($20\mu\text{Ci}$) を静注、1 時間後に屠殺し、各臓器の放射能を測定し、体内分布を Con A 非投与群と比較検討した。
2. Con A 投与24時間後、Balb/c マウスに FDG 約 37MBq (1mCi) を静注、1 時間後に屠殺し、肝臓内の放射能分布をオートラジオグラフィーにて検討し、組織学的所見と対比した。
3. Con A 投与24時間後、Balb/c マウスを屠殺し、脾臓を摘出して脾細胞浮遊液 (2×10^6 cells/200 μL) を作成した。これに FDG 約 0.74MBq ($20\mu\text{Ci}/200\mu\text{L}$) を加え、30分・60分・120分後の脾細胞への in vitro での集積を、Con A 投与群・非投与群で比較検討した。

(結果) 1. 免疫能を有する Balb/c マウスにおいては、Con A 投与によって、脾臓と肝臓において FDG 集積が有意に増加した。一方、ヌードマウスにおいては、これらの臓器の FDG 集積に、Con A 投与群・非投与群で有意な差を認めなかった。この結果より、Con A 投与による FDG 集積の亢進が T 細胞の活性化に起因するものであることが示された。

2. 肝臓のオートラジオグラフィーでは、Con A 投与群において、門脈周囲領域で FDG の高集積を認め、これは組織学的にリンパ球浸潤の領域に一致していた。一方、Con A 非投与群においては肝組織に異常を認めず、FDG の局所的高集積も認められなかった。

3. Balb/c マウスの脾細胞への FDG の in vitro での集積は、Con A 投与群において非投与群より有意に高値を呈した。

(結論) Con A 投与により活性化されたリンパ球に、FDG は in vivo, in vitro において強く集積し、本研究が急性炎症巣における FDG の高集積の機序を解明する一つの動物実験モデルとなることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、 ^{18}F で標識されたフルオロデオキシグルコース (FDG) を用いたポジトロン CT 検査 (PET) が悪性腫瘍の診断

に広く臨床応用されているが、FDG は腫瘍のみならず炎症巣にも集積することが知られている。コンカナバリン A (Con A) は、マウスの T 細胞の増殖を促進・活性化する。本研究では、マウスリンパ球の Con A による急性活性化が FDG 集積に及ぼす影響について検討した。免疫能を有するマウス (Balb/c) と、ヌードマウス (Balb/c nu/nu) にそれぞれ Con A を静注し、24 時間後に FDG を静注、1 時間後の体内の放射能分布を検討したところ、Balb/c マウスでは、Con A 投与群の脾臓と肝臓への集積が有意に増加したが、ヌードマウスでは有意差を認めず、この変化は T 細胞依存性であった。肝臓のオートラジオグラフィーでは、Con A 投与群においてのみ、リンパ球浸潤のみられた門脈周囲に高集積を認めた。Con A 投与 24 時間後の Balb/c マウスの脾細胞浮遊液に FDG を加えたところ、in vitro での集積も Con A 投与群において非投与群より有意に亢進していた。以上より本研究が急性炎症巣における FDG の高集積の機序を解明するモデルとなることが示された。

以上の研究は、FDG の集積機序の解明に貢献し、FDG-PET による腫瘍核医学診断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、平成 15 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。