

異色のキャリアパスの中で 核医学研究を続けて

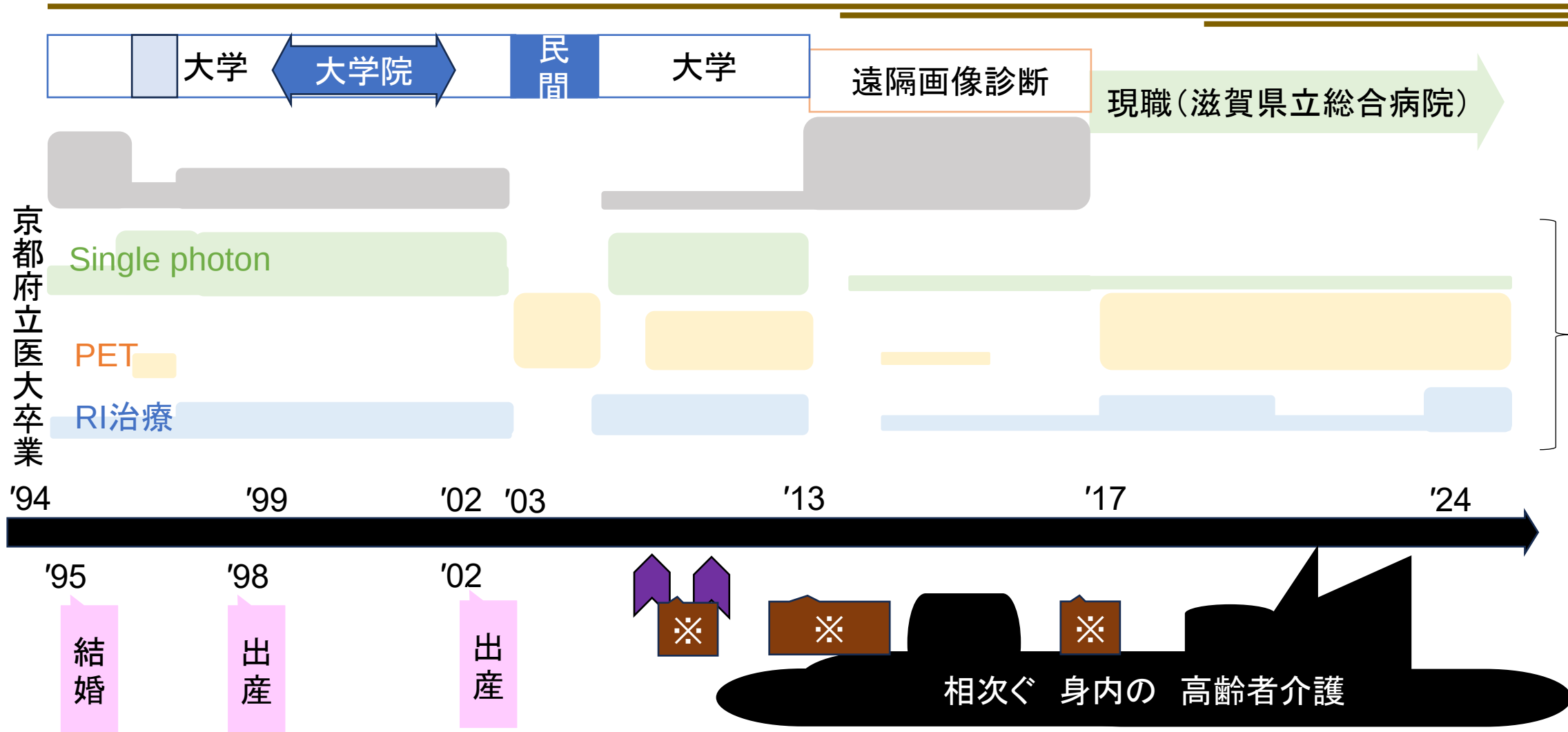


滋賀県立総合病院 臨床研究センター
奥山 智緒

— COI開示 —

講演内容に関連する開示すべき
COI関係にある企業などはありません。

自己紹介(仕事とプライベートの略歴)



研究をする理由

- 世に為になる開発
- 未解明の問題
- 新しい指標作成

- 面白い
- 興味がある
- 知りたい

- 昇進のため
- 学位のため
- 命じられて

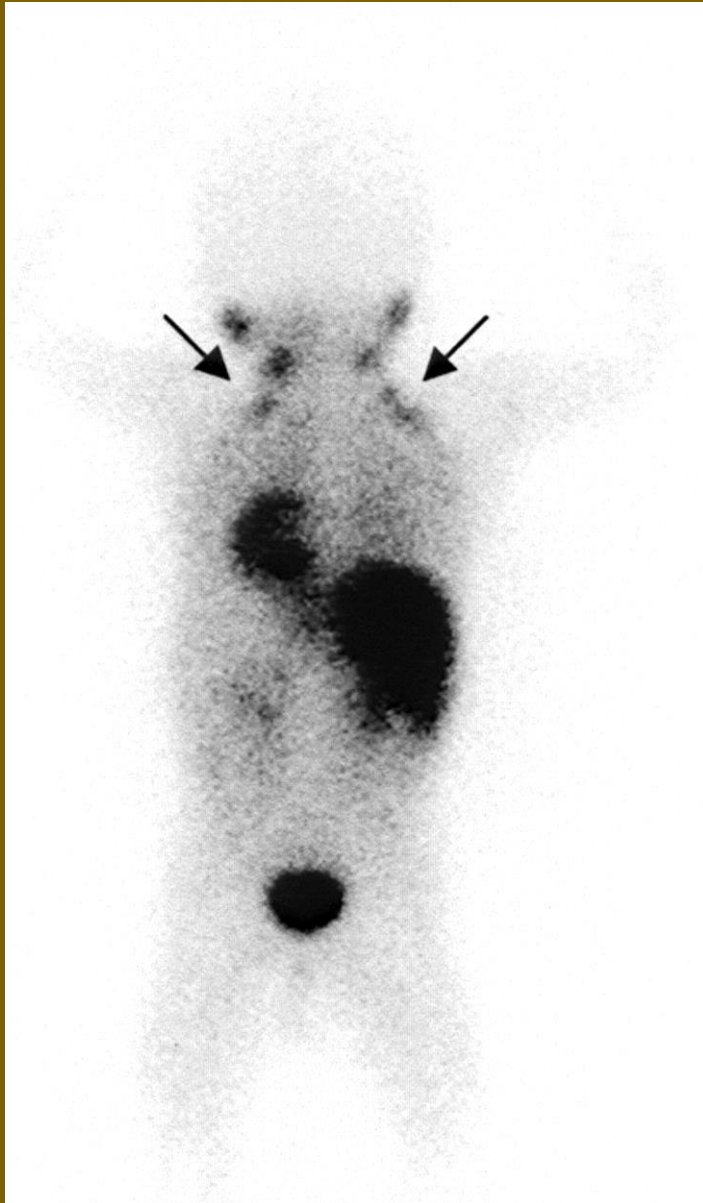
◆ 日常の診療から見つかった疑問の解決

Clinical Questionから Research Questionへ

Theme 1

Clinical Questionから Research Questionへ

神経芽細胞腫の検査から
褐色脂肪の画像化へ



きっかけは偶然の中に

1994年 京都府立医大卒業、放射線科入局

- 放射線科は少人数マイナー科
- 核医学は中でも少人数グループ

神経芽細胞腫(NB)という題材

- NBのマス・スクリーニングの発祥大学
- ^{123}I -MIBG(適応外)が例外的に(?)
査定を逃れていた

他の先生がやっていない領域は、
勉強すれば、すぐに君が医局で
一番の専門家になれるよ

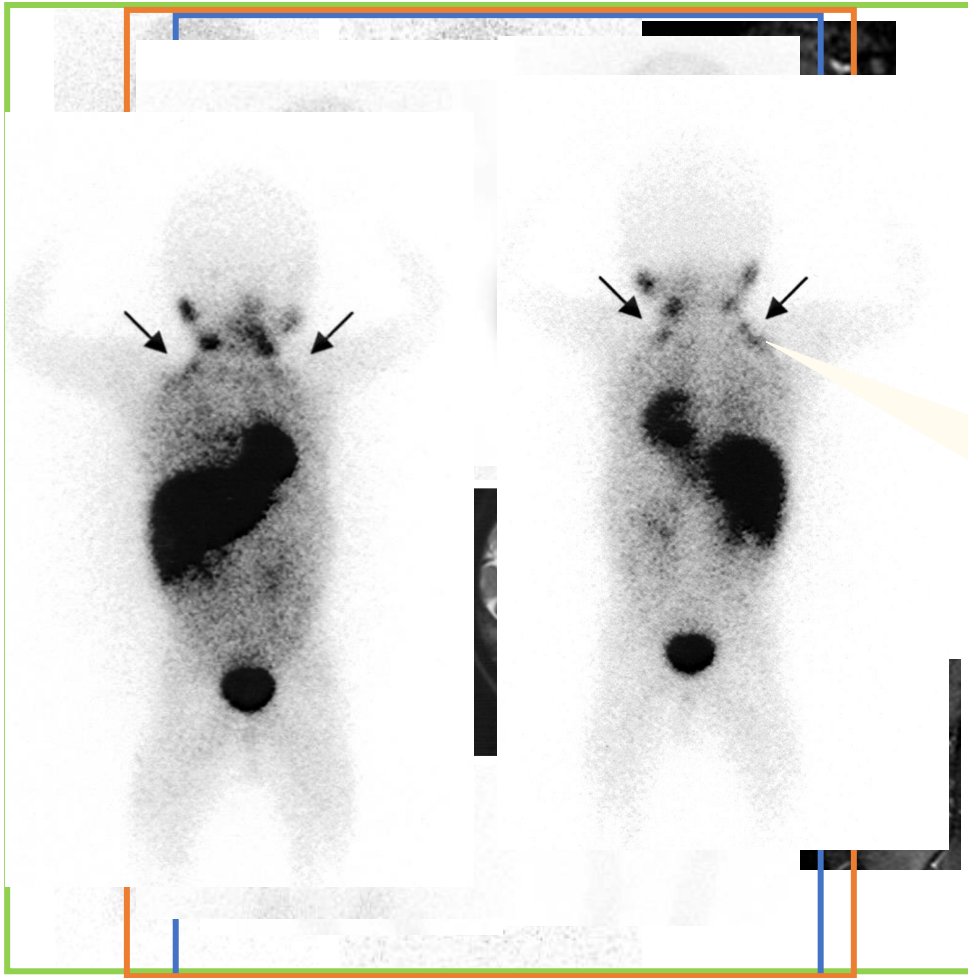
研修医一人きりの出番

手書きのレポートを夜遅くまで
添削してくれた上司

核医学機能画像の面白さ

毎週MIBG検査があるから
なんでも自由に調べてみたら？

^{123}I -MIBGを用いた神経芽腫の検討の中で養われた“目”



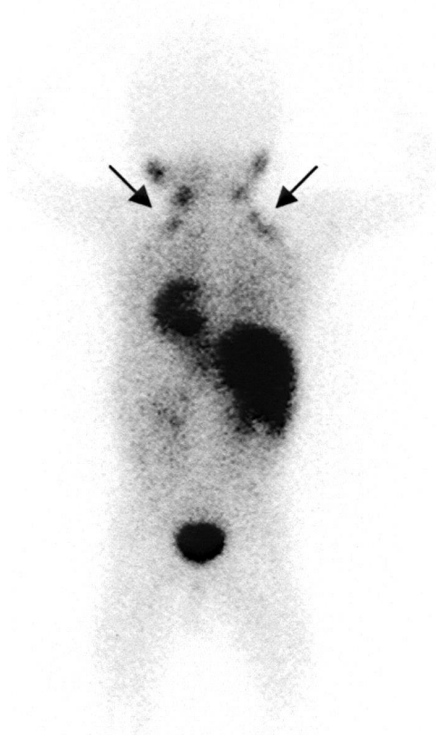
- 病期分類に最適な撮像方法（核医学35:1998）
現在の国内における標準的な撮像方法
- 組織型による集積の検討（核医学36:1999）
核医学 最優秀論文賞受賞
- 治療後再発診断（Nucl Med Commun 23:2002）

1998年12月産休明け 1週間目の仕事後にRI検査室にて

神経芽細胞腫 治療後フォローアップの症例
『この肩の部分の集積は何だと思う？』

Clinical Question 『両側の”肩“近傍の集積は何か』

褐色脂肪への集積？



褐色脂肪 (brown adipose tissue)

胎児～新生児の体温調節にかかわる脂肪
非ふるえ熱産生 (子宮から外界に出るときに大事！)

ミトコンドリア
多い



交感神経支配

はうの脂肪とは役割
ちがう？

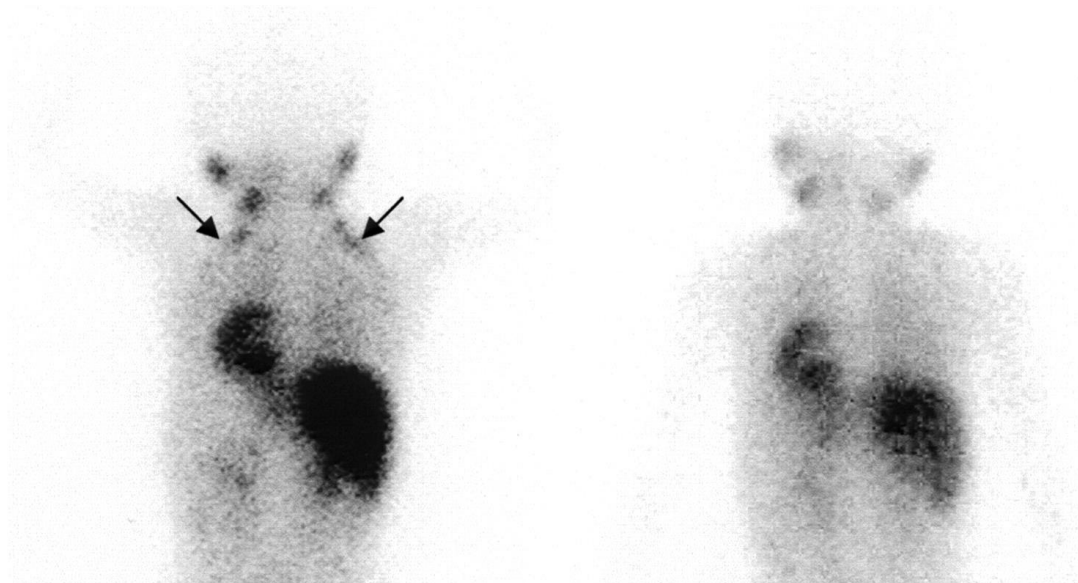
学生時代の講義ノーより

褐色脂肪？
何や？
それ？

臨床症例を振り返って裏付け(1999年度)

小児神経芽腫症例

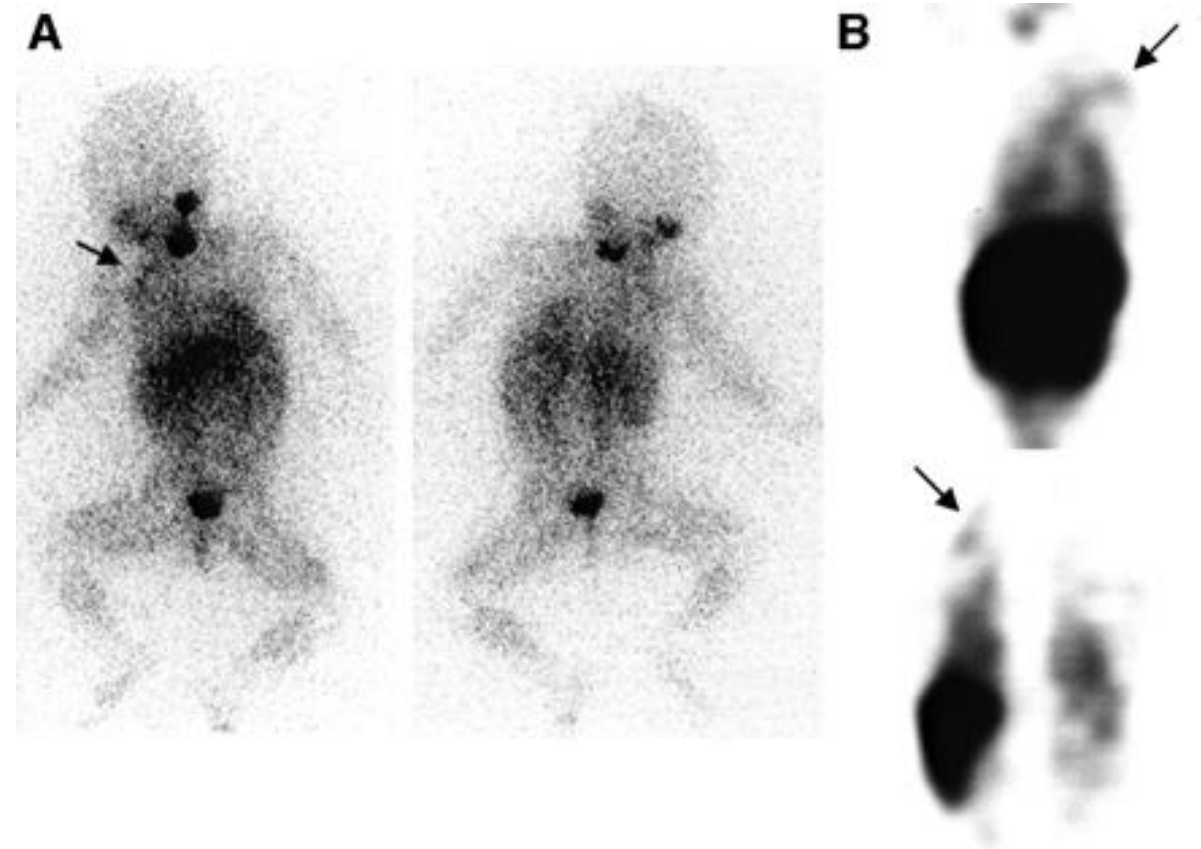
- 32件/266検査に描出
 - 冬(11月～3月)の検査
 - 同一症例でも夏季には見えず



冬季検査

夏季検査

- 術後の交感神経障害(ホルネル症候群)症例では、健側のみに描出



多くの人のアドバイスを受け

- 1999年度途中に着任の教授

誰も言っていないことなの？
じゃ、まだどこにも発表しないで、
先に動物実験で確認しなさい

- 大学第一内科(肥満専門)の研究者

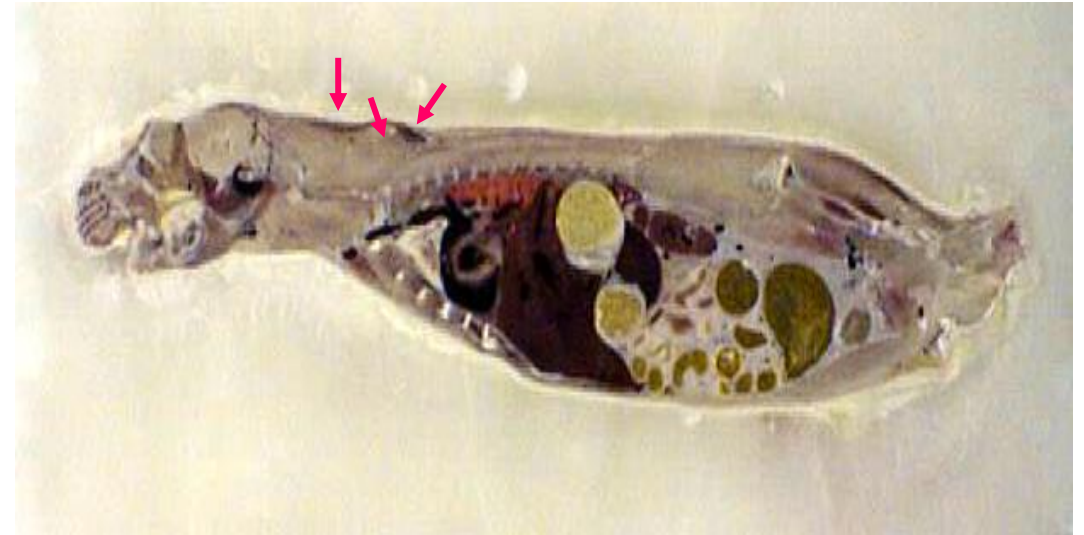
褐色脂肪の実験にはラットが良い
活性化には $\beta 3$ -agonistを使おう

- 第一ラジオアイソトープの研究者

$\beta 3$ アゴニスト ⇒ 集積増加、washout 亢進
レセルピン ⇒ 集積低下

褐色脂肪の画像化についての 世界初の報告

Wistar ratでの ^{125}I -MIBGを用いた実験



直後に相次いだFDG-PET/CTによる褐色脂肪描出報告

Short communication

Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region

Thomas F. Hany¹, Esmail Gharehpapagh¹, Ehab M. Kamel¹, Alfred Buck¹, Jean Himms-Hagen², Gustav K. von Schulthess¹



Increased symmetrical FDG uptake in the cervical and thoracic spine region has been attributed to muscular uptake.



- PET/CTにて 集積は 脂肪組織に一致
- 体重の軽い女性に多い



Cold stressにより活性化された褐色脂肪組織への集積ではないか？

Uptake in Supraclavicular Area Fat (“USA-Fat”): Description on ¹⁸F-FDG PET/CT

Christian Cohade, MD¹; Medhat Osman, MD, PhD¹; Harpreet K. Pannu, MD²; and Richard L. Wahl, MD¹

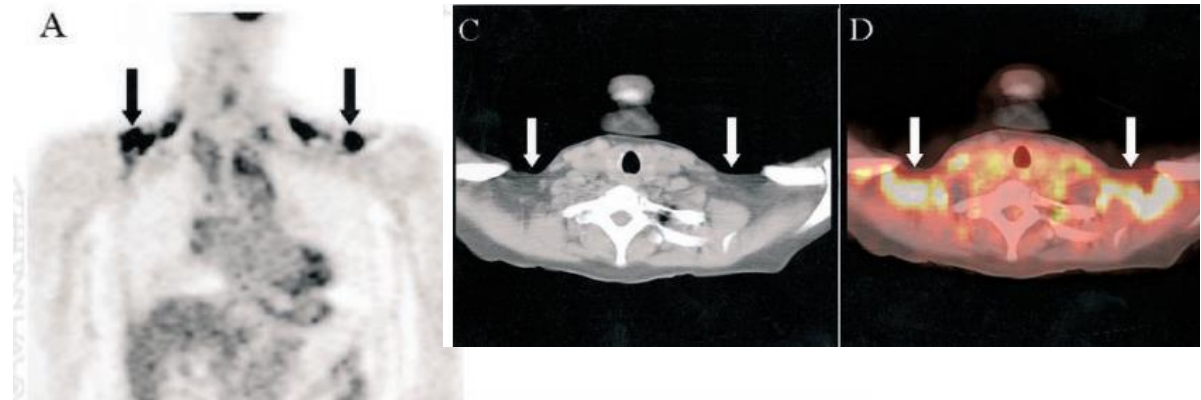
¹Division of Nuclear Medicine, The Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Sciences, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland; and ²Division of Body CT, The Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Sciences, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

The supraclavicular region is a common site for lymph node metastases. A commonly reported type of nonmalignant ¹⁸F-FDG uptake on PET imaging in the supraclavicular region is “muscle uptake” purportedly due to muscle contraction in tense patients during the ¹⁸F-FDG uptake phase. PET/CT offers the unique opportunity to correlate PET findings with CT anatomy in the supraclavicular region. **Methods:** Images from the first 250 consecutive patients who had undergone the

pathologic process that we hypothesize to be in foci of brown fat. This intense supraclavicular uptake should be recognized and should not be misinterpreted as a malignant metastatic process or as muscle uptake.

Key Words: ¹⁸F-FDG; PET/CT; supraclavicular area; lymph nodes; brown fat; muscle

J Nucl Med 2003; 44:170–176

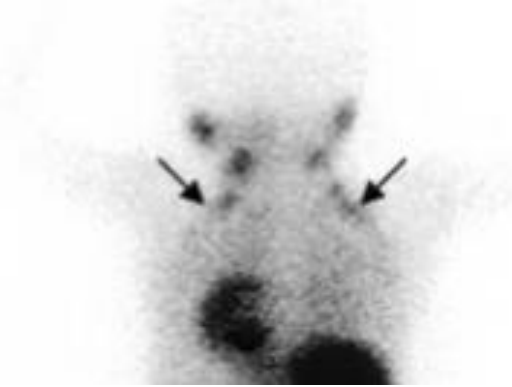


FDGによる相次ぐ褐色脂肪描出報告



小児、若年者＞成人
成人では痩せ型に多い
寒冷期 ≧ 温暖期

腫瘍病変の検索で行う検査で強く描出される生理的集積は病変と誤診しないように特徴を認識しておく必要である。

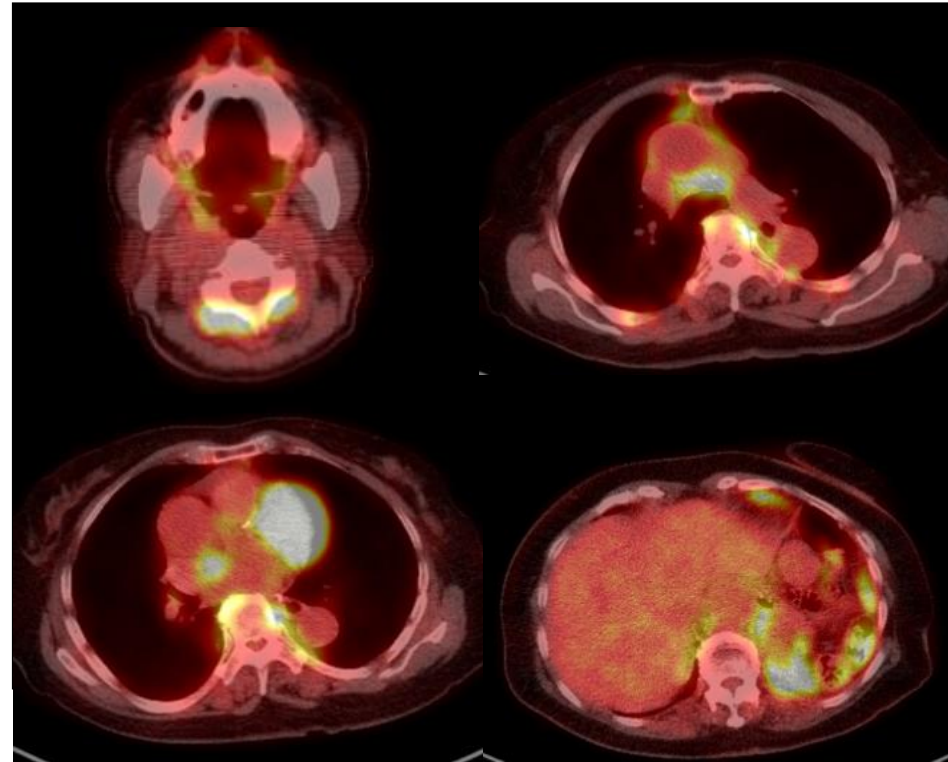


^{123}I -MIBG

- 分解能の違い
- 明瞭な集積・PET/CT
- 検査件数の違い

MIBGで褐色脂肪の話をして
も、FDGにはかなわないカナ。。

2020年10月、ミラベグロン(ベタニス®)との出会い



80歳台 女性、153cm 58kg
日中気温 17-22°C(10月)

- ・アムロジピンOD錠(アムロジピン)
- ・クレストール錠 (ロスバスタチン)
- ・アルファロール(アルファカルシドール)
- ・ネキシウムカプセル(エソメプラゾール)
- ・フォサマック錠(アレンドロン酸)
- ・マグミット錠(酸化マグネシウム)
- ・プルゼニド錠(センノシド)
- ・コンスタン 0.4mg錠(アルプラゾラム)
- ・(頓服)ロキソニン錠(ロキソプロフェン)
- ・(頓服)過活動膀胱治療薬
(カテコラミンβ3作動薬)
- ・リウマチ薬(メトトレキサート)
- ・ベタニス錠(ミラベグロン)

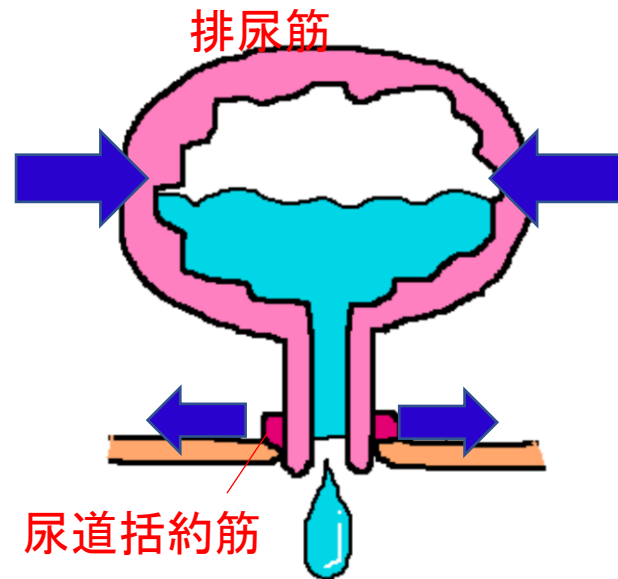
$\beta 3$ 受容体は膀胱の平滑筋と、褐色脂肪組織に存在する

副交感神経優位

排尿時

アセチルコリン

⇒ 排尿筋収縮
尿道括約筋弛緩

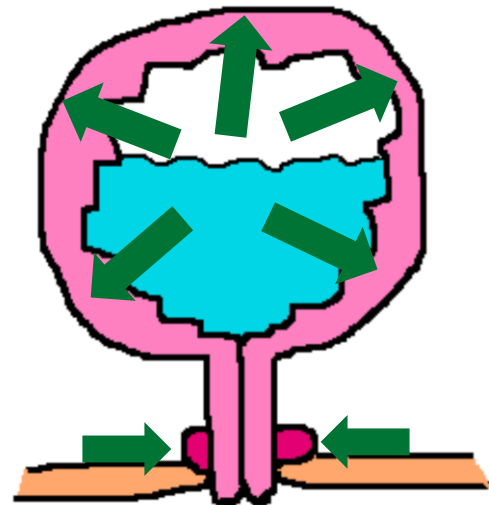


交感神経優位

蓄尿時

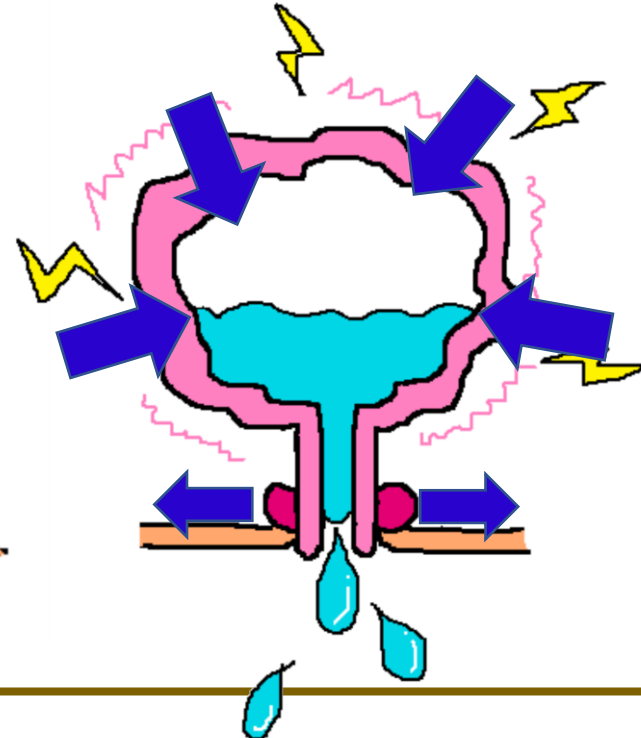
ノルアドレナリン

⇒ 排尿筋弛緩
尿道括約筋収縮



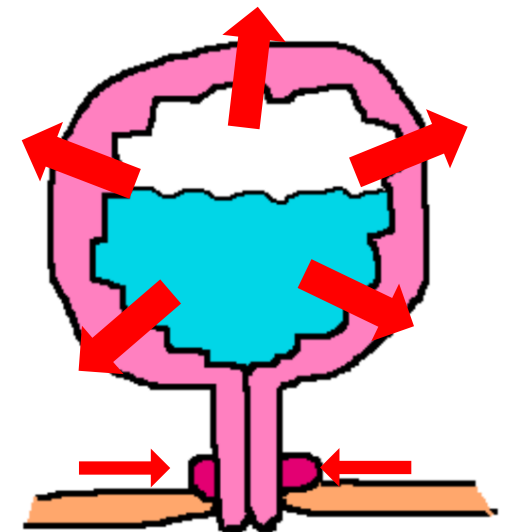
過活動膀胱

蓄尿期においても
アセチルコリンが
過剰放出



選択的
 $\beta 3$ 受容体作動薬
(ミラベグロン: ベタニス®)

膀胱弛緩作用で
膀胱容量を増大



抗コリン薬のような
副作用が生じにくい

過去の検討が後になってつながることがある

1998年 小児神経芽細胞腫 ^{123}I -MIBG による 褐色脂肪の画像化

複数のFDGによる褐色脂肪描出の報告
代謝・内分泌領域での肥満治療の研究領域でのFDGの活用

2020年 高齢者による ^{18}F -FDG PETによる 褐色脂肪の描出

高齢者における描出の増加
β3 刺激薬（過活動膀胱）使用者
β2吸入薬（喘息の吸入薬）使用者
半導体PETにより、描出の見られる症例が増加
褐色脂肪描出部位の年齢による変化の検討

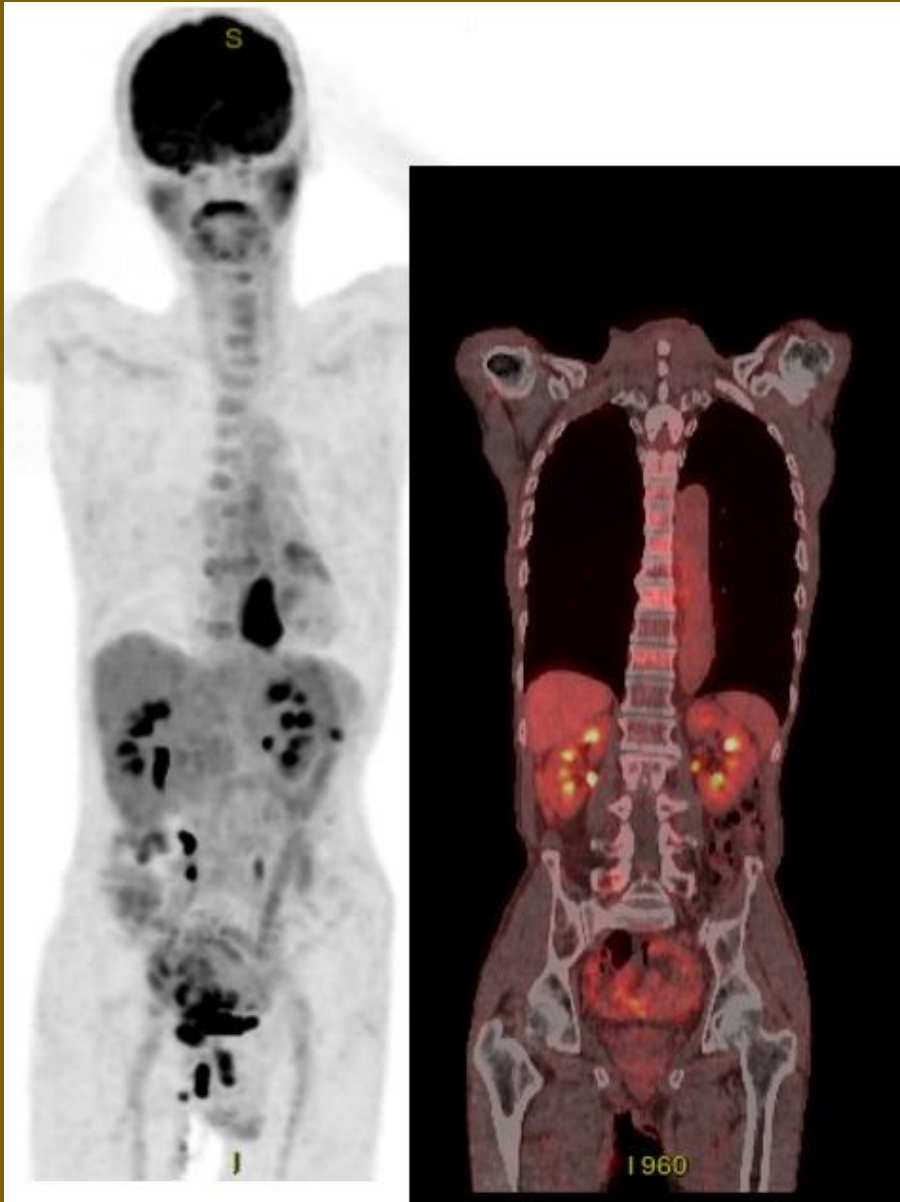
大学の後輩とともに
検討中

Theme 2

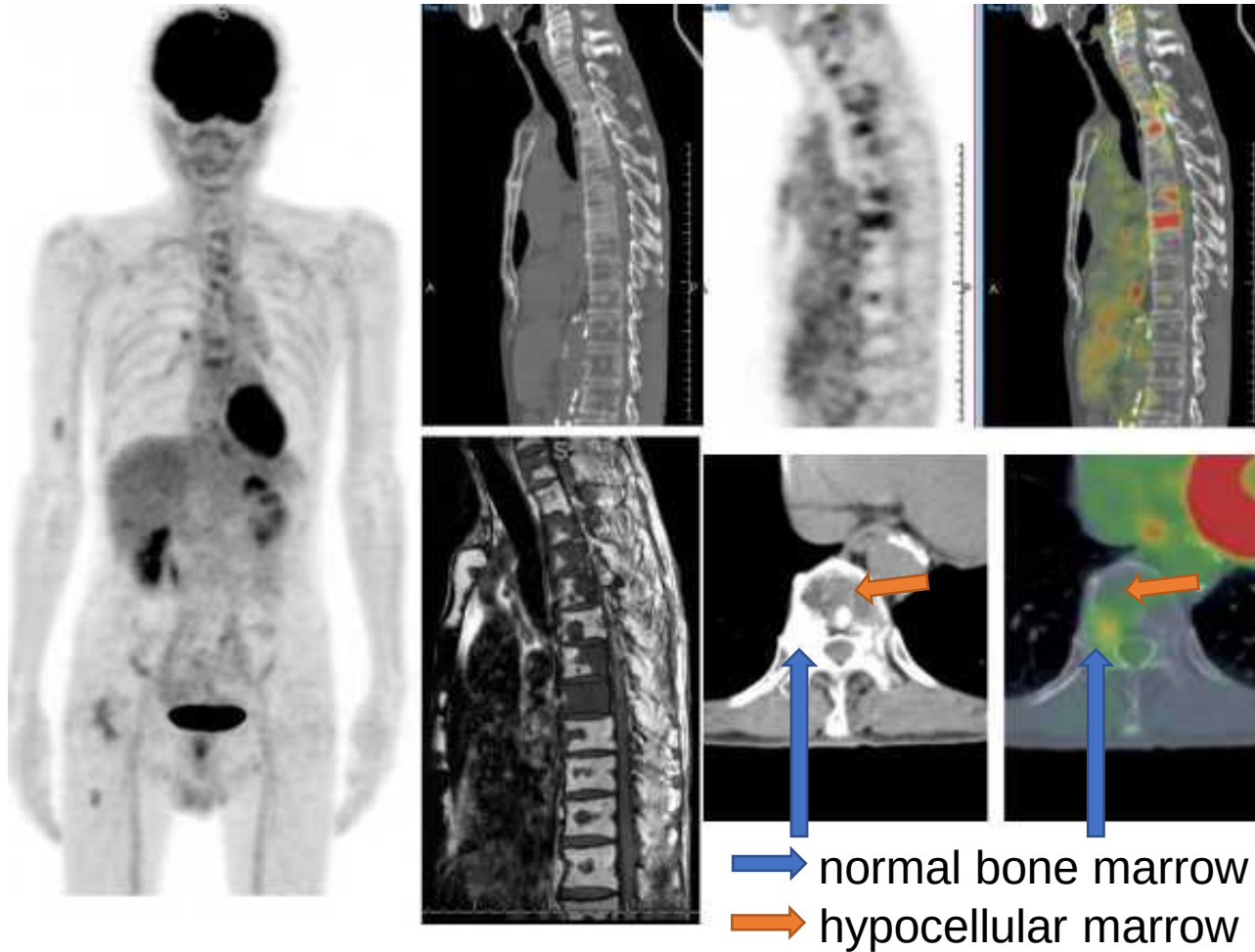
Clinical Questionから Research Questionへ

Bone Pseudometastasis

”偽の骨転移“

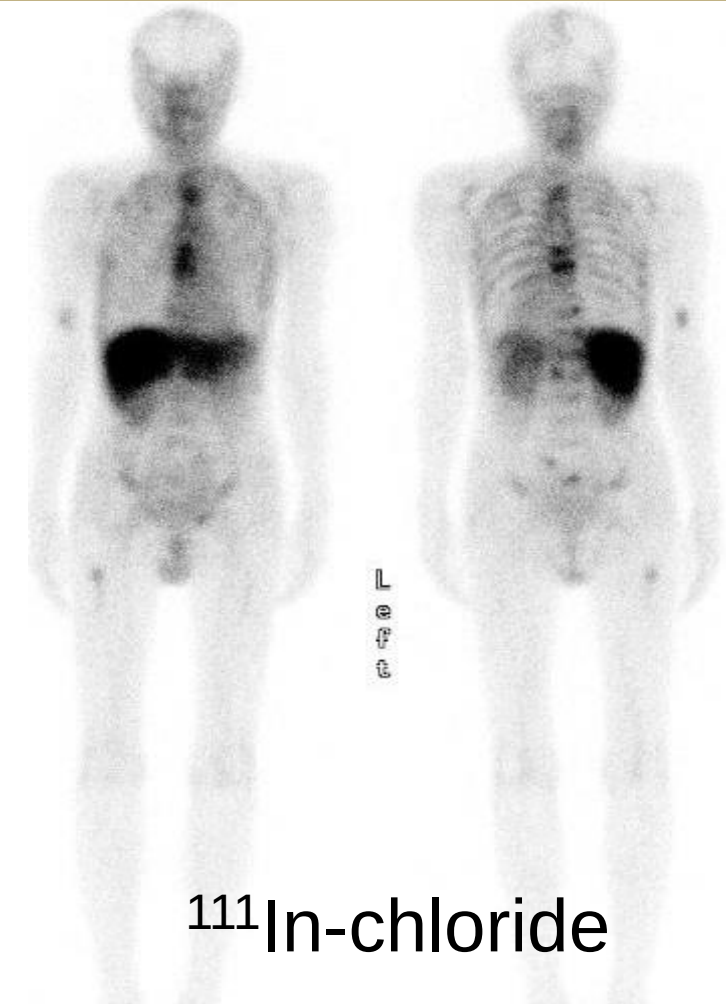


表在型食道がんの多発骨集積



経験したのは2011年

Okuyama C, et al. Clin Nucl Med. 43: 258-261, 2018



限局性機能性骨髄の描出

核医学の現場から離れた4年間の間に膨らんだ “調べたい気持ち”

核医学以外の先生からの相談

PETで骨転移を指摘されたという
表在型食道がんの症例がしばしば
MRIの精査に来る

PETで多発骨転移を指摘された
表在型食道がん症例。
放射線治療を頼まれたが、
これは本当に転移？

文献的考察

食道がんの骨転移は
肝転移や肺転移に比べ圧倒的に
頻度が低く、悪性度が高い

PETで転移が疑われたが組織学的
検証や他の検査、フォローアップで
転移が否定された病変
(Bone Pseudometastasis)は

殆ど日本人の報告
全例が男性例
殆どが食道がん

Clinical Question

Bone Pseudometastasisが、
日本人の食道がん症例に
多く報告されるのはなぜか？

RQ1. 食道癌のpseudometastasisの頻度と画像上の特徴は？

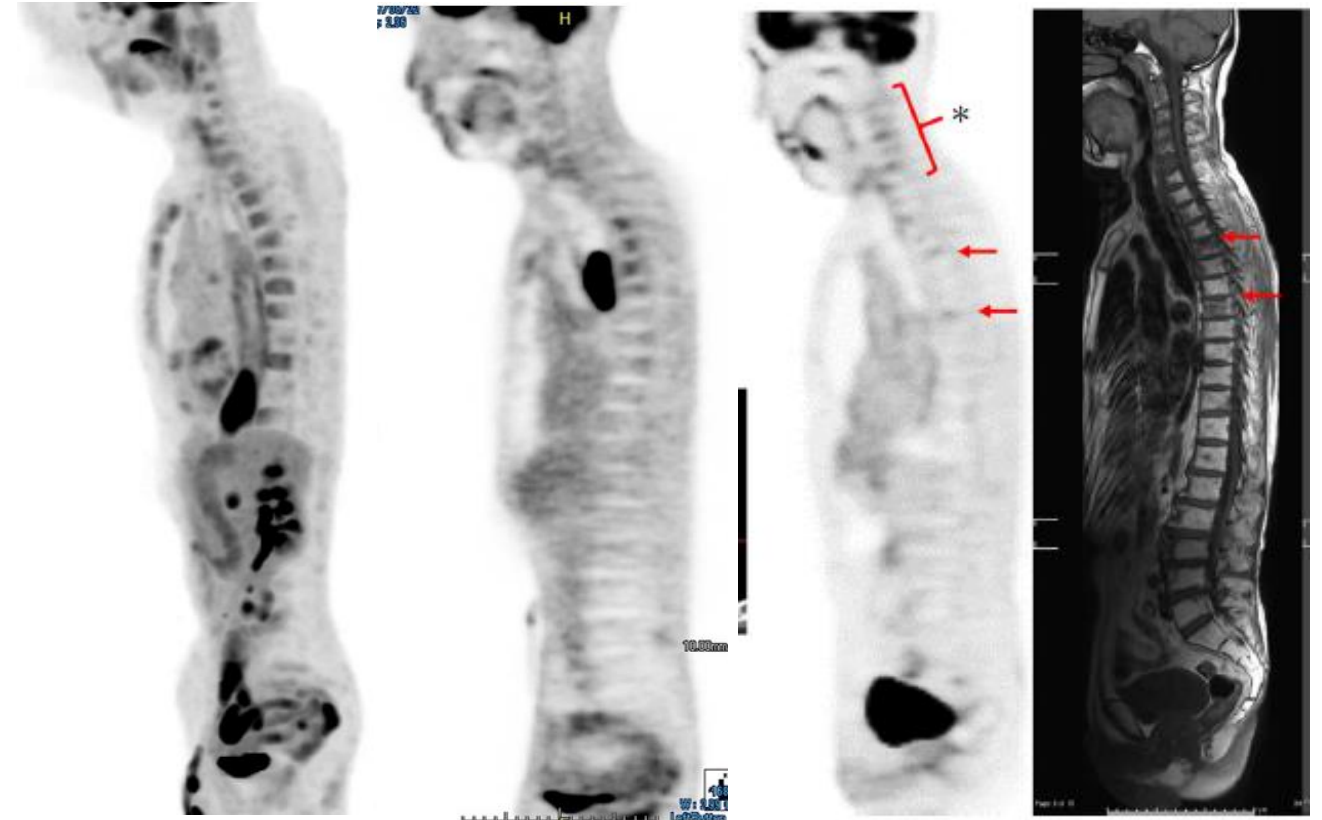
FDG-PET/CT データベース (2010.6～2017.7)より抽出

除外→

高血糖、他の悪性腫瘍
腫瘍治療歴
検査後のフォロー歴なし

- 治療前食道癌 83例
 - 男性 / 女性 = 69 / 14
 - 年齢: 69.3 ± 10.2 歳
 - 表在癌 (16) / 進行癌 (67)

Bone pseudometastasis
(7例)



1. 頸椎や胸椎に多発の集積
連続して見えることも多い

2. 腰椎の集積が低い

検討2. 食道癌と他の腫瘍の脊椎集積パターン

悪性腫瘍治療前のPET

- **EsoK 群**
 - 食道癌 90例
 - 男性 / 女性 = 74 / 16
 - 年齢: 69.8 ± 9.1 歳
- **OtherT 群**
 - 食道癌以外118例
 - 男性 / 女性 = 78 / 40
 - 年齢: 66.6 ± 12.0 歳

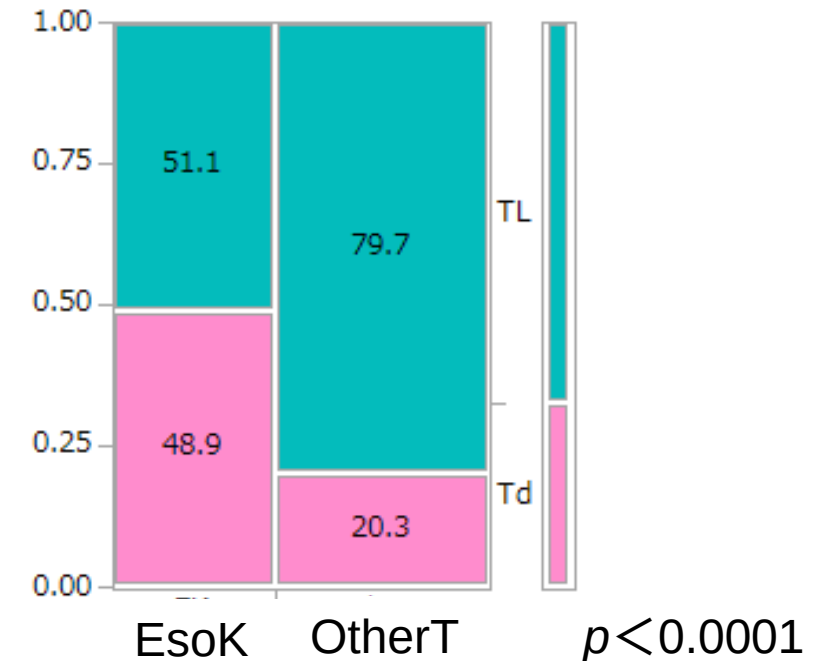
＜除外基準＞
 高血糖症例
 複数の悪性腫瘍併存例
 化学療法・放射線治療歴
 骨/骨髄腫瘍、リンパ腫



TL

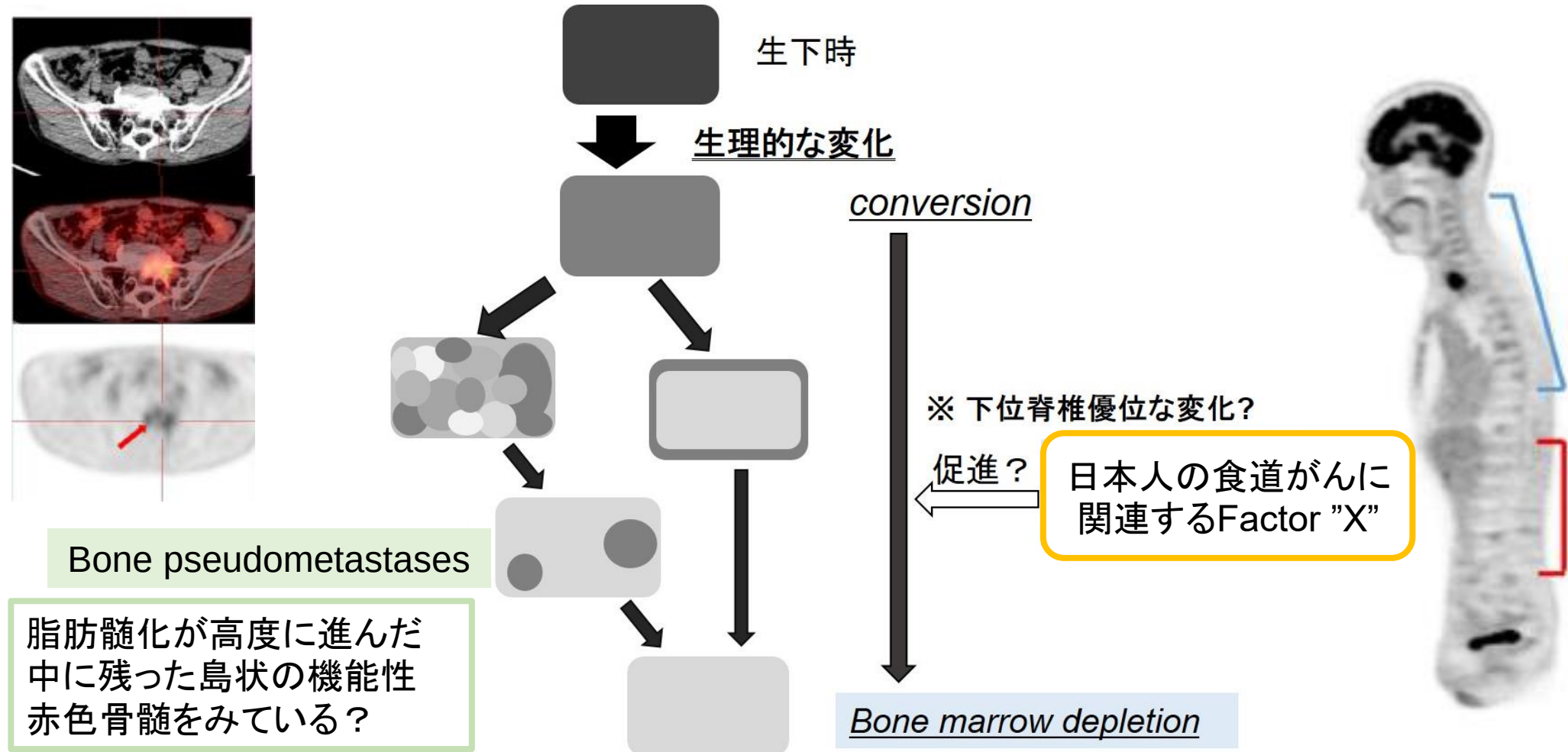
Td

2名の核医学専門医により視覚的に判定



Tdパターンは特異的でないが
食道癌に有意に多い
 進行度に関係はない
 (他に肺癌、頭頸部癌等)
男性に有意に多い

Bone pseudometastases のメカニズムの考察



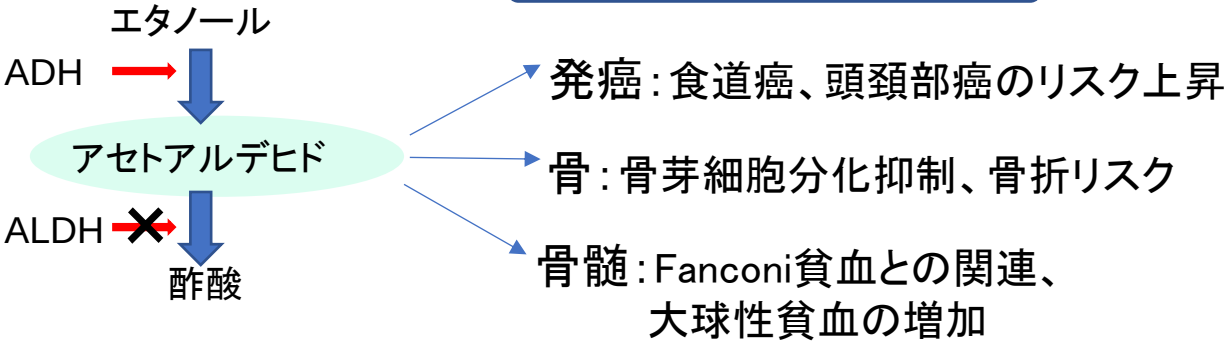
日本人の主たる食道癌の特徴

	日本人(東洋人)	欧米人
主な組織型	扁平上皮癌	腺癌
好発部位	胸部中部食道(50%)	食道胃吻合部、下部食道
病因	飲酒	逆流性食道炎
リスク	喫煙	↓ バレット上皮

東アジア人の40-50%はALDH2低活性

ALDH2 低活性型

ALDH2低活性の影響



Brooks PJ, PLoS Medicine (2009)

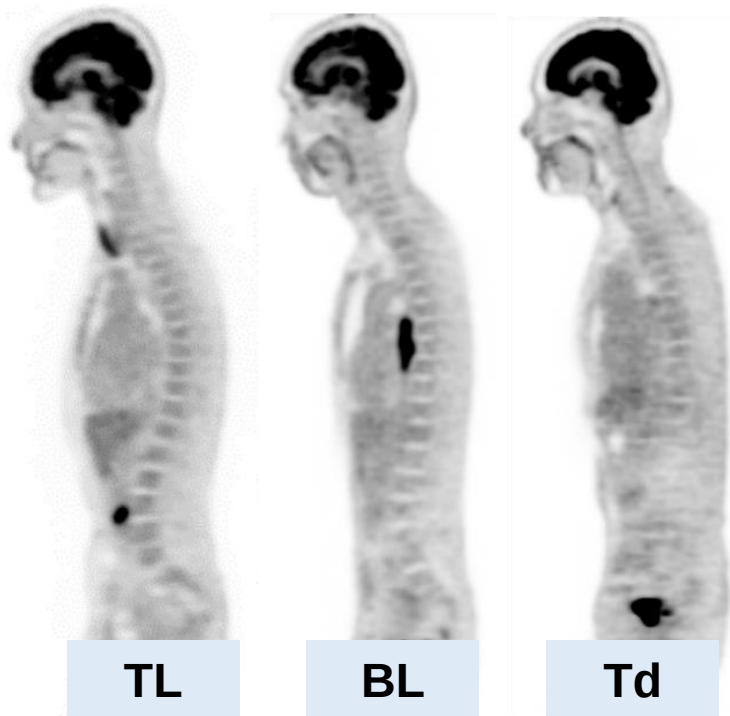
Flushing反応は
ALDH2低活性を示す兆候

RQ3. 飲酒習慣、Flushing反応と脊椎集積

男性：悪性腫瘍治療前のPET 328例中
飲酒習慣とFlushing反応について問診
飲酒習慣：“Everyday” と “Non” を対象（192例）

＜除外基準＞
女性、高血糖症例、複数の悪性腫瘍併存例
骨/骨髄腫瘍、リンパ腫、骨転移
化学療法・放射線治療歴

Flushing反応 飲酒習慣	あり (95)	なし (97)
Everyday (139)	51	88
Non (53)	44	9



集積パターンに及ぼす有意な因子

年齢
Everyday drinker
Everyday drinkerのFlusher*

日本人の食道癌
症例に偽転移が
多くみられる訳！

現在取り組み中のテーマより

^{18}F -FPYBF-2 (アミロイド製剤)

^{11}C -MeAIB (アミノ酸製剤)

^{18}F -PM-PBB3 (タウ製剤)

半導体PET/CT装置の導入

当施設でのPET検査から
発展した検討

一部紹介



FPYBF-2 PET

Journal of
**Medicinal
Chemistry**

ARTICLE

pubs.acs.org/jmc

Novel ^{18}F -Labeled Benzofuran Derivatives with Improved Properties for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Brains

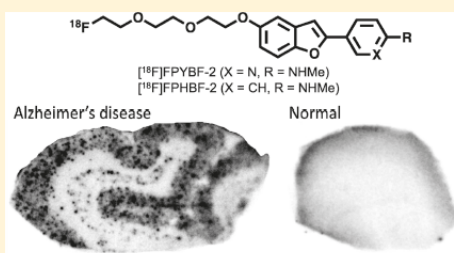
Masahiro Ono,^{*,†} Yan Cheng,[†] Hiroyuki Kimura,[†] Mengchao Cui,[†] Shinya Kagawa,[‡] Ryuichi Nishii,[‡] and Hideo Saji^{*,†}

[†]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

[‡]Shiga Medical Center Research Institute, 5-4-30, Moriyama, Moriyama City, Shiga 524-8524, Japan

 Supporting Information

ABSTRACT: In vivo imaging of β -amyloid plaques in the brain may lead to the early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and monitoring of the progression and effectiveness of treatment. In the present study, we report on the development of two potential PET probes, [^{18}F]FPYBF-2 ([^{18}F]10) and [^{18}F]FPHBF-2 ([^{18}F]21), for imaging of β -amyloid plaques in AD brain. In experiments in vitro, 10 and 21 displayed high affinity for $\text{A}\beta(1-42)$ aggregates ($K_i = 2.41$ and 3.85 nM, respectively). In biodistribution experiments using normal mice, they displayed high uptake in the brain (7.38 and 8.18% ID/g at 2 min postinjection, respectively), and the radioactivity washed out from the brain rapidly (3.15 and 3.87% ID/g at 60 min postinjection, respectively), which is highly desirable for β -amyloid imaging agents. In vivo, they clearly labeled β -amyloid plaques in Tg2576 mice. Furthermore, the specific labeling of β -amyloid plaques by 10 and 21 was observed in autoradiographs of sections of autopsied AD brain. These new fluorinated benzofuran derivatives are promising PET probes for imaging cerebral β -amyloid plaques.



アルツハイマー病の脳内病理の1つである アミロイドを描出するトレーサ

- 京都大学薬学部（特許取得）

小野正博教授・佐治英郎前教授の設計・開発

FPYBF-2 は 日本発の F-18 製剤の新規トレーサ

臨床に向けた基礎実験は、当研究所で行い、
安全性試験を経て2013年春より臨床検討開始

[dx.doi.org/10.1021/jm200057u](https://doi.org/10.1021/jm200057u) | *J. Med. Chem.* 2011, 54, 2971–2979

アミロイドPET評価の特殊性

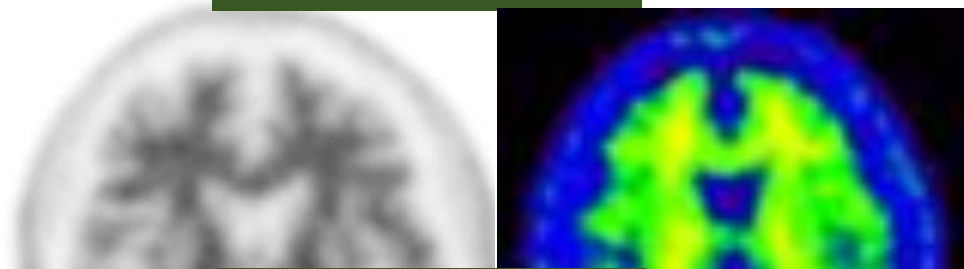
Target region

大脳皮質

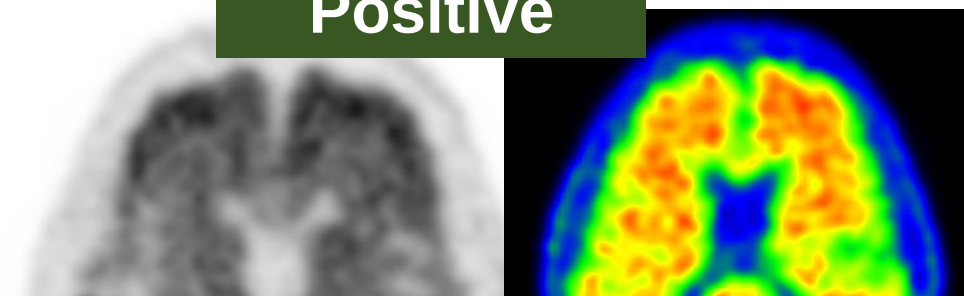
健常者で低集積

厚みは 1.5~4mm
脳回と脳溝の凹凸構造

Negative



Positive



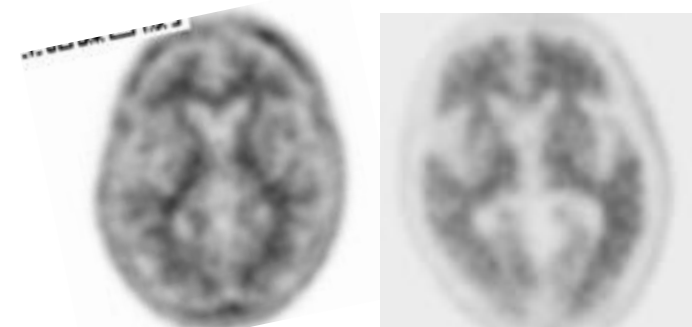
Off-Target region

白質

生理的に高集積

皮質を裏打ちする

FPYBF-2 PET



SUVR=1.21

視覚評価

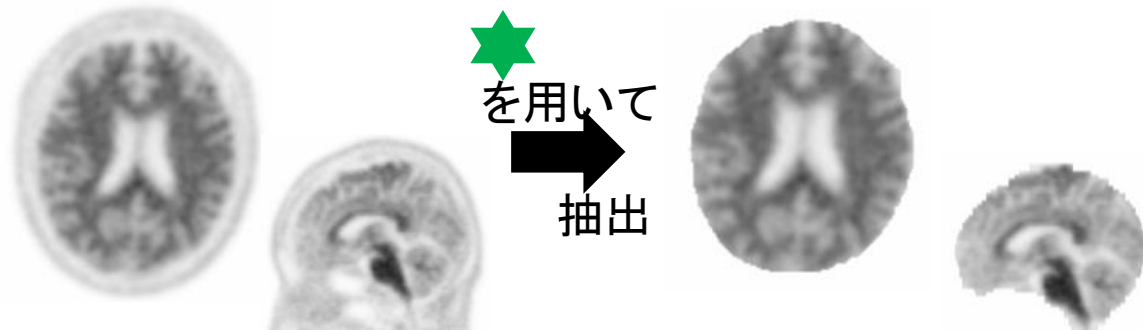
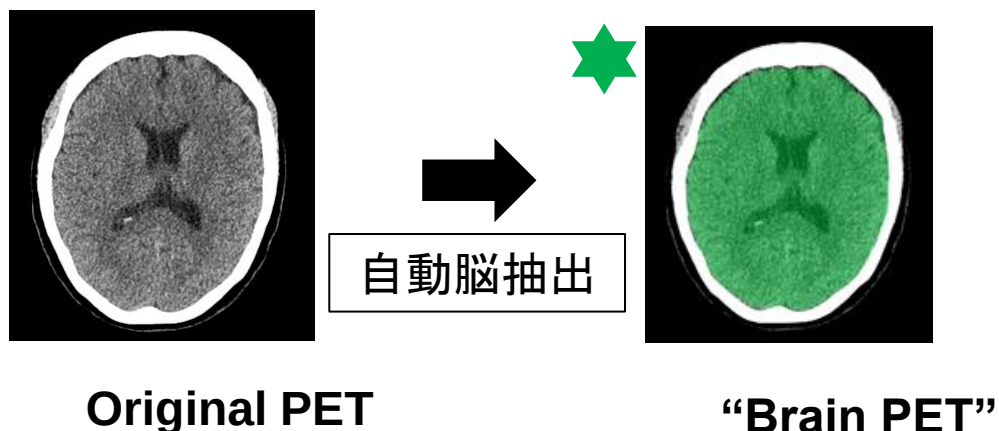
薬剤によって異なる判定方法、二極化した判定
⇒ 微量な集積は？

定性評価

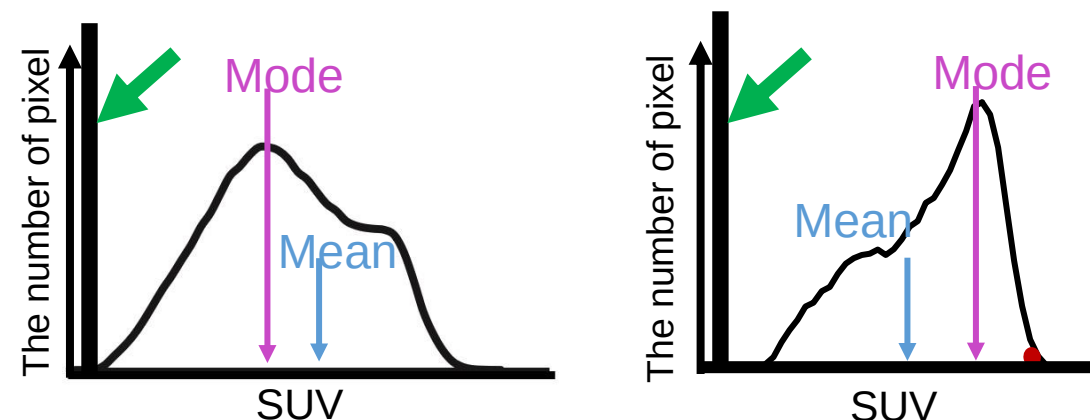
解剖学的標準脳によるROIを用いたSUVR、Centiloid scale
⇒ 皮質のROIには含まれる白質、解剖学的個人差

全脳ヒストグラム法

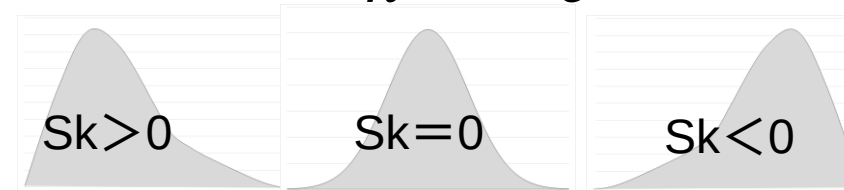
患者の脳を変形させずに
ROIを用いることなく
2極化しないアミロイドの評価を！



“Brain PET”の SUV値のヒストグラム (bin幅 0.05)

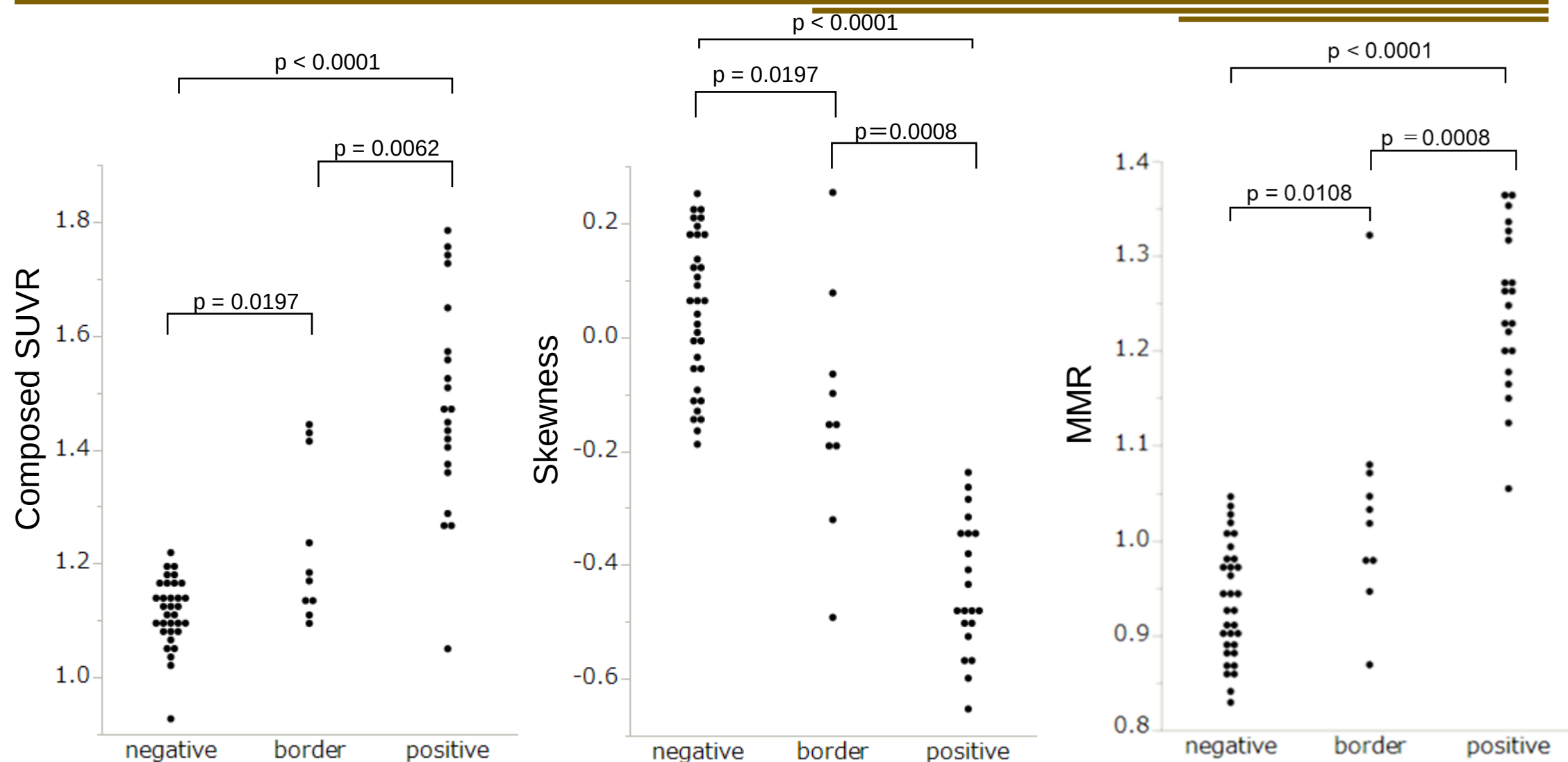


歪度
Skewness(Sk) = $\frac{1}{n} \sum \left(\frac{x_i - \mu}{\sigma} \right)^3$



MMR(mode/mean) = $\frac{\text{Mode (SUV)}}{\text{Mean (SUV)}}$

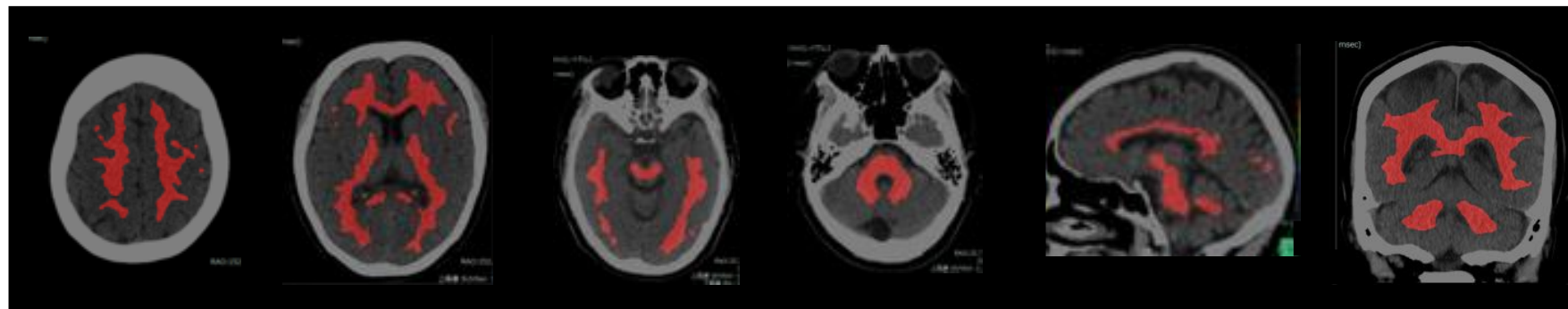
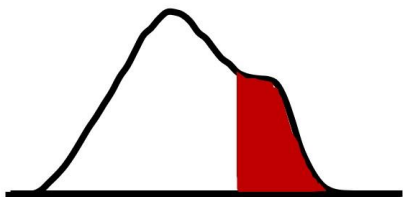
全脳ヒストグラム法によるパラメータ



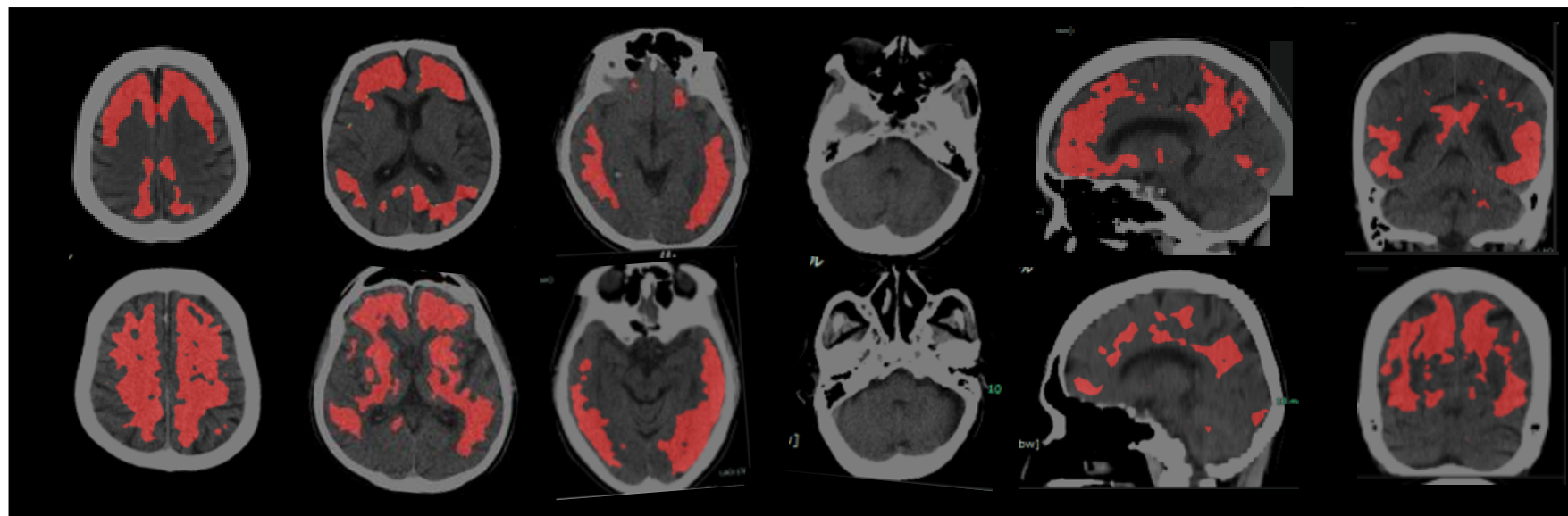
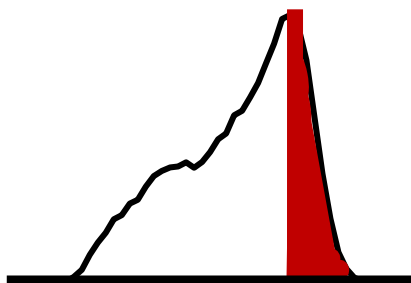
全脳の高集積部20%の部位 (Top20%-Map)

全脳の**20%の体積を占める高集積領域**を患者脳CT画像上にカラー表示

健常者のパターン

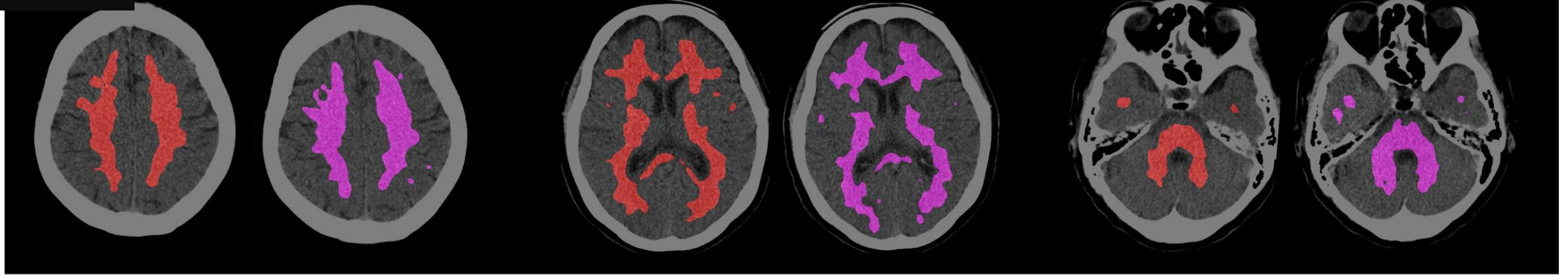


ADのパターン

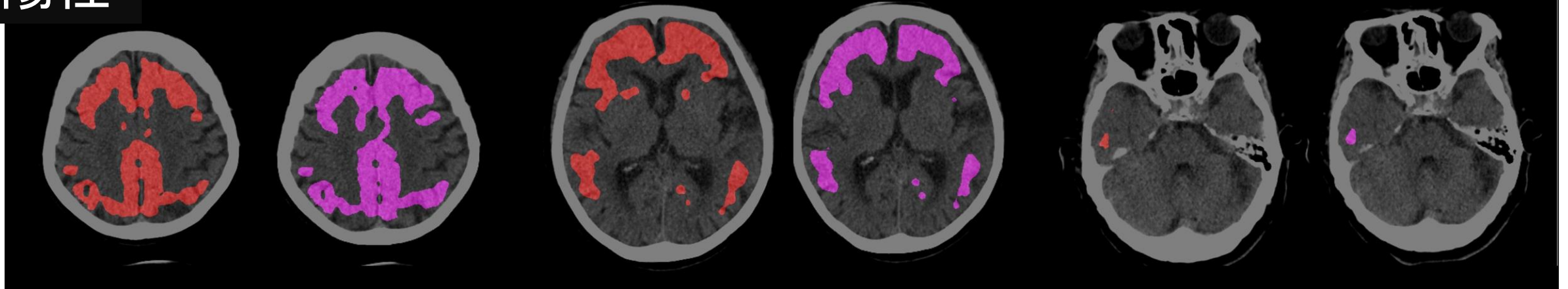


^{18}F -FPYBF-2 vs ^{11}C -PiB (Top20%-Map)

陰性

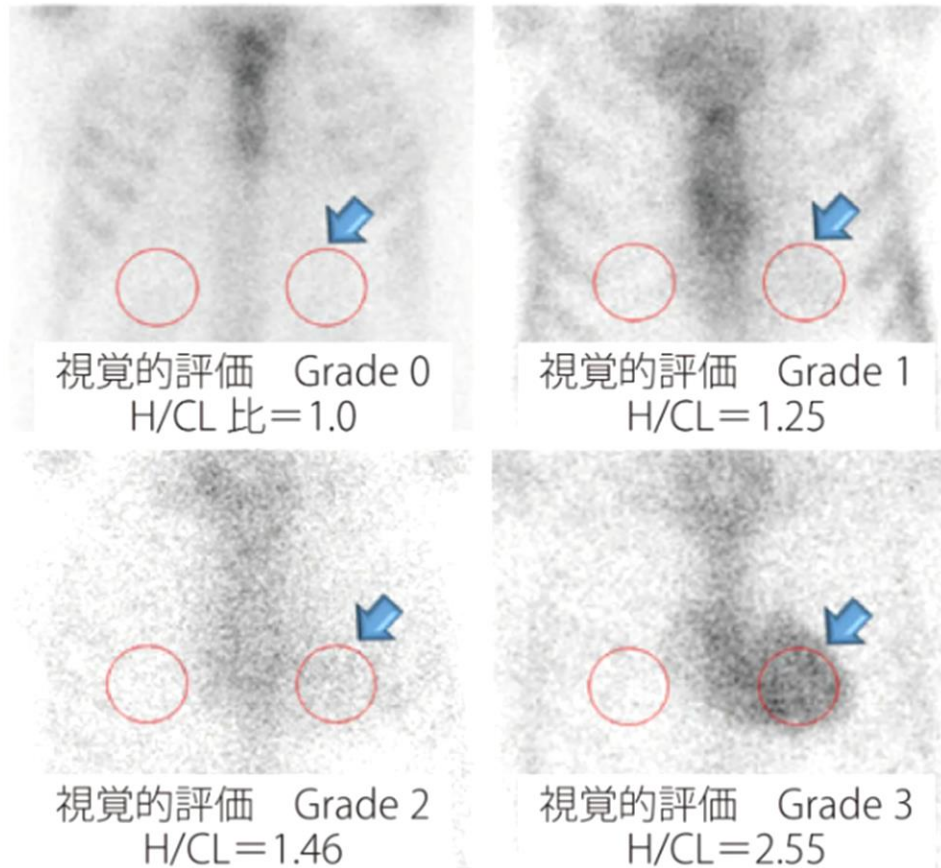


陽性



Amyloid トレーサのアミロイドーシスへの活用の可能性

^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィ（3 時間後撮影）：視覚的評価法と定量的評価法



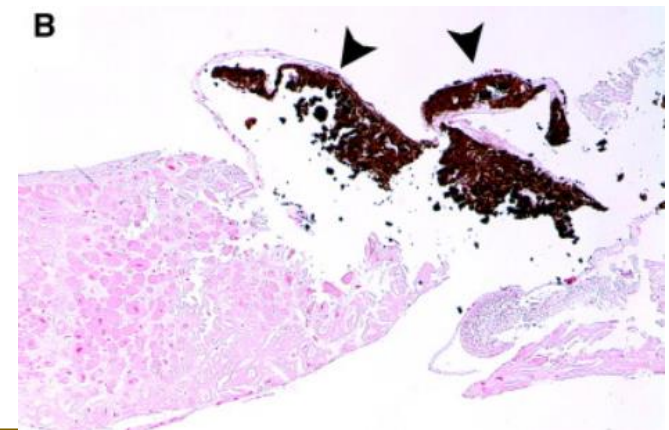
・指定難病のアミロイドーシス

Amyloidosis	国内患者数	背景要因
遺伝性 ATTR^a	数百人 (千人程度潜在)	遺伝性 (AD)
野生型 ATTR^b	数万人 (推測)	加齢性
AL	数百人	M蛋白血症

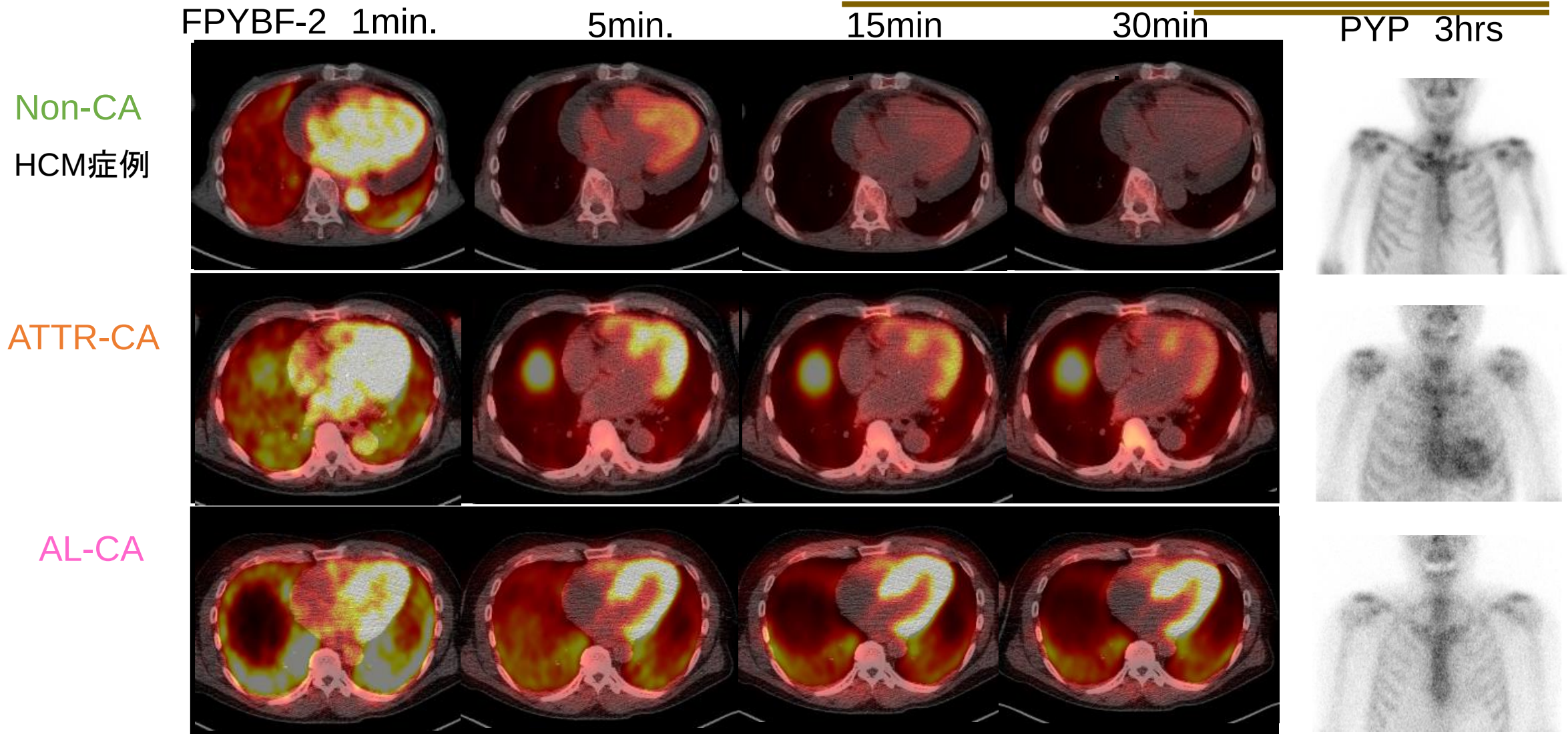
ATTR心アミロイドーシスの組織には
microcalcificationあり



AL心アミロイドーシスは
骨シンチ製剤で検出困難

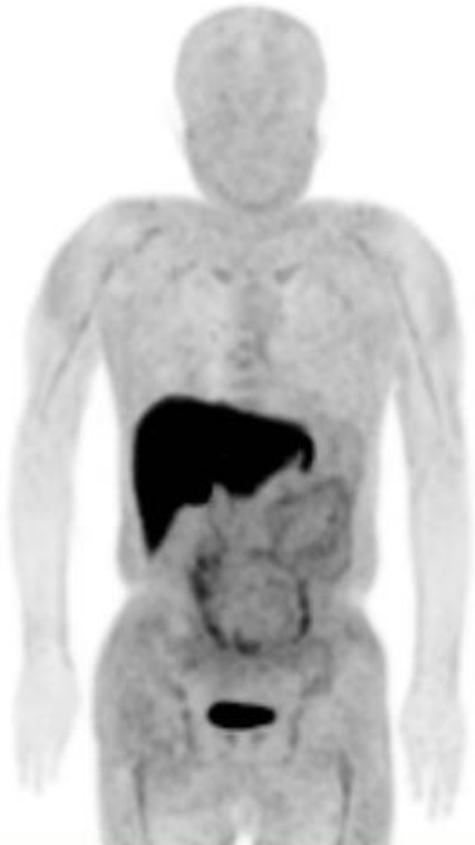


^{18}F -FPYBF-2による心amyloidosisへの応用 (Dynamic PET)



^{18}F -FPYBF-2によるamyloidosisへの応用

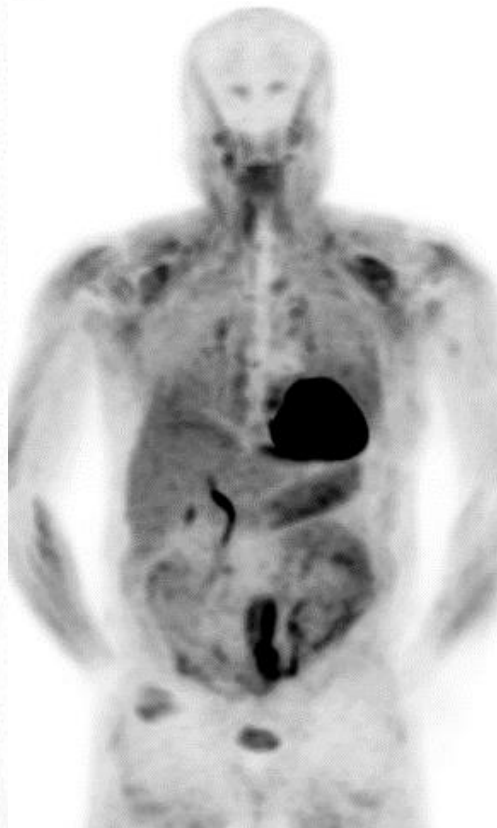
健常例



ATTR型
amyloidosis



AL型
amyloidosis



PYPの集積の有無、アミロイドーシスの型に関わらず、アミロイドーシスの非侵襲的な画像描出を可能にする。心筋以外に、舌、骨格筋、肺など複数臓器の評価に有用

その他の現在の取り組み

PET検査に 関連する検討

FDG-PETその他の各種トレーサを用いた検討
半導体PET/CT装置の特性を活かしたRapid prescanの検討

放射線被ばく関連

高浜及び大飯発電所に関する環境測定技術検討委員会
厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
細野班 「放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
分担研究 『放射線診療の国際基準とのハーモナイゼーションに関する研究』

核医学治療

特別措置病室による内用療法開始のための環境づくりと院内教育

核医学検査室

核医学の多職種の研究サポート 他施設との共同研究

環境と偶然、さまざまなご縁に支えられて

