

A strategy for improving FDG accumulation for early detection of metastasis from primary pancreatic cancer: Stimulation of the Warburg effect in AsPC-1 cells.

著者	小倉 正人
著者別表示	Ogura Masato
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4202号
学位名	博士（保健学）
学位授与年月日	2015-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2297/44678

doi: 10.1016/j.nucmedbio.2014.12.017



平成 27 年 2 月 20 日

博士論文審査結果報告書

報告番号 _____
学籍番号 0927022028 _____
氏 名 小倉 正人 _____

論文審査員

主 査 (教授) 天野 良平 _____
副 査 (教授) 小野口昌久 _____
副 査 (教授) 川井 恵一 _____



論文題名 A strategy for improving FDG accumulation for early detection of metastasis from primary pancreatic cancer: Stimulation of the Warburg effect in AsPC-1 cells.

膵がん患者の予後には、腫瘍の大きさや遠隔転移の有無が関与することが知られており、早期発見及び遠隔転移の評価が重要となる。2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET 検査においても、微視的な腹膜転移や腹水播種の検出・評価は特に困難である。腫瘍細胞におけるヘキソースの役割はこれまで綿密に研究され、ワールブルグ効果も特徴の一つとして知られている。FDG 集積における D-グルコースの影響はこれまで数多く報告されている一方、その他のヘキソースの影響は明らかにされていない。本研究では、ヘキソースが FDG 集積に与える影響を明らかにし、腹膜転移巣における FDG 集積性を改善する方法を検討した。

ヒト腹水腫瘍細胞 AsPC-1 細胞における ^{14}C -FDG 集積機序の解析より、主にナトリウム非依存的な取込み機序であることが示された。ヘキソース (1 mM) の競合阻害実験から、3 種の D-アルドヘキソース (D-グルコース、D-マンノース、D-ガラクトース) で有意な阻害効果が見られた。また、1 mM の D-グルコース、D-マンノースまたは D-フルクトースに曝露した AsPC-1 細胞では、対照条件と比較して、 ^{14}C -FDG 集積が有意に増加した。この FDG 集積増加は、細胞内解糖系酵素の活性上昇が誘導したと推定し、解糖系の最も重要な制御を担う酵素 PFK-1 活性と FDG 集積との関連性を検討した。その結果、 ^{14}C -FDG 集積実験の結果と同様に、ヘキソース曝露が PFK-1 活性を上昇させることを確認した。

本研究により、ヘキソースのうち D-フルクトースは、競合阻害効果が弱く集積増大を誘導することから、FDG 集積性の改善に有用であることが示唆された。また、PFK-1 活性の制御が FDG 集積性を改善することが示唆された。本研究の発展が腹膜転移巣への FDG 集積性を改善し、早期検出・評価に寄与するものと期待された。

以上、本論文は、 ^{18}F -FDG の腫瘍細胞集積におけるヘキソース負荷の影響を解糖系酵素活性との関連から詳細に検討し、安全性の高い D-フルクトース併用による FDG 集積性改善の可能性を示したものであり、博士 (保健学) の学位を授与するに十分に値すると判断した。