

FDG-PETの基礎

—なぜ糖代謝でがんを診断するのか—

くろ だ ひろ ゆき
黒 田 弘 之

キーワード：FDG，PET，好氣的解糖，ワーバーグ効果，ミトコンドリア

要 旨

最近，がん診断においてブドウ糖の誘導体である ^{18}F -FDGを用いたPET検査（FDG-PET）が急速に普及してきている。がん細胞へのブドウ糖取り込み増加は好氣的条件下での解糖系亢進（好氣的解糖）によるものであり，それがFDG-PETによるがん描出の原理となっている。がん細胞も正常細胞と同様に酸素，栄養など多くの支援を細胞外の間質に依存している。原発巣を離れ血管内またはリンパ管内へ入った途端，間質からの支援を失い劣悪な環境にさらされることになる。好氣的条件下での解糖系亢進は，がん細胞がそのような環境を生き延びるのに必要な機能を獲得した事を示すと考えられている。がん細胞の解糖系亢進に比例するFDG集積度はがん細胞の転移性向を反映している可能性があり，FDG-PETはがんの予後予測，治療方針の決定に必要不可欠な検査となりつつある。

はじめに

^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシグルコース（ ^{18}F -FDG）は，ポジトロン放出核種である ^{18}F で標識されたブドウ糖誘導体である。1980年代より脳の局所ブドウ糖代謝の研究に用いられてきたが，1990年代後半からはがん診断に盛んに用いられるようになった。わが国では2002年4月より保険適用となり，その後急速に普及し今日に至っている。当初はがんの存在診断，病期診断のみに用いられ

てきたが，最近では治療効果判定，予後予測における有用性が確立しつつある。

^{18}F -FDGの集積機序

^{18}F -FDGはブドウ糖と同様に，グルコーストランスポータにより細胞内へ取り込まれ，ヘキソキナーゼによりリン酸化を受け ^{18}F -FDG-6-リン酸となるが，それ以降の酵素反応を受けず，またリン酸の負電荷のため細胞外へ拡散することもできないので細胞内に滞留する。これをメタボリックトラッピングという（図1）。臨床医のあいだでは ^{18}F -FDGが細胞内に滞留する仕組み（メタボリックトラッピング）についてはよく知られて

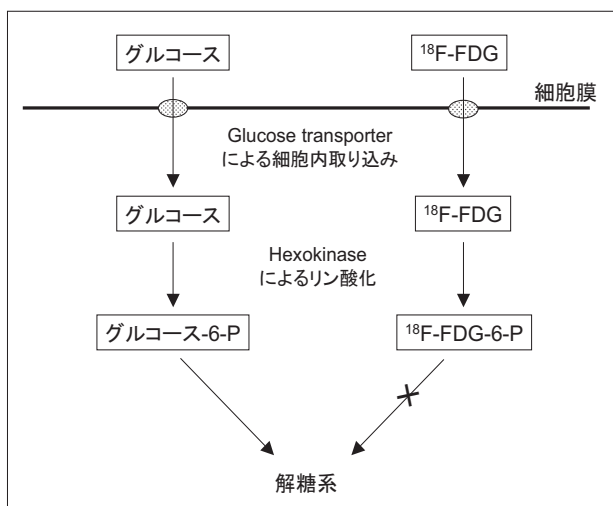


図1 18F-FDGの細胞内への集積 (メタボリックトラッピング)

ブドウ糖を細胞内へ取り込んでいる。この現象は Warburg effect (ワーバーグ効果) と呼ばれ FDG-PET によるがん検出の原理となっている (図2)。

ミトコンドリア DNA 誘導性がん転移

なぜがん細胞は酸素が十分に使える条件下でも非効率的な解糖系を使うのだろうか。以前よりワーバーグ効果の理由としてさまざまな仮説が考えられてきた。がん細胞は活発に増殖と分裂を繰り返すため、しばしば血液の供給が不足して低酸素状態に陥りやすい。そこで「低酸素の環境に適応するため、エネルギー産生に酸素を必要としない解糖系が普段から高まっているという説」。

正常の細胞では古くなったり、障害されたりした細胞はアポトーシスによって死滅してゆく。このアポトーシスにはミトコンドリアの酸化的リン酸化が関与していることが知られている。そこで「がん細胞ではアポトーシスを起こりにくくするため、あえてミトコンドリアにおける酸化的リン酸化を抑え、必要なエネルギーを細胞質基質にお

いるものの、そもそもなぜがん細胞においてブドウ糖の取り込みが顕著に増加しているかについては意外と知られていない。

ワーバーグ効果 (Warburg effect)

1920年代、がん細胞において解糖系が特異的に亢進していることを発見したのはノーベル生理学・医学賞受賞者オットー・ハインリッヒ・ワールブルグ (Otto Heinrich Warburg) であった。解糖系によるエネルギー産生は非効率的であり、酸化的リン酸化ではグルコース1分子あたり36分子のATPが生成されるのに対して解糖系では、わずか2分子のATPしか生成されない。このため細胞のエネルギー需要を解糖系でまかなおうとすれば大量のグルコースを細胞内へ取り込む必要がある。正常細胞でも酸素欠乏下においては一時的に解糖系 (嫌氣的解糖) によりATPが生成されることがあるが十分に酸素が有る状態では、ATPは酸化的リン酸化により産生される。ところが、がん細胞では好氣的条件下においても解糖系 (好氣的解糖) が著明に亢進しており、大量の

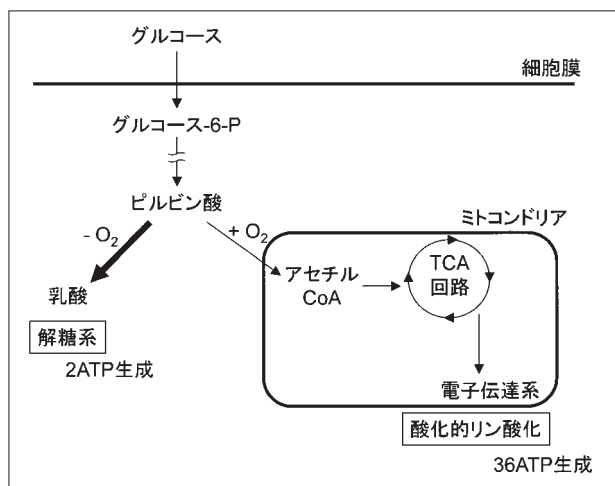


図2 ワーバーグ効果

がん細胞では、酸素が十分に供給されている状態でも細胞質における解糖系が顕著に増加している

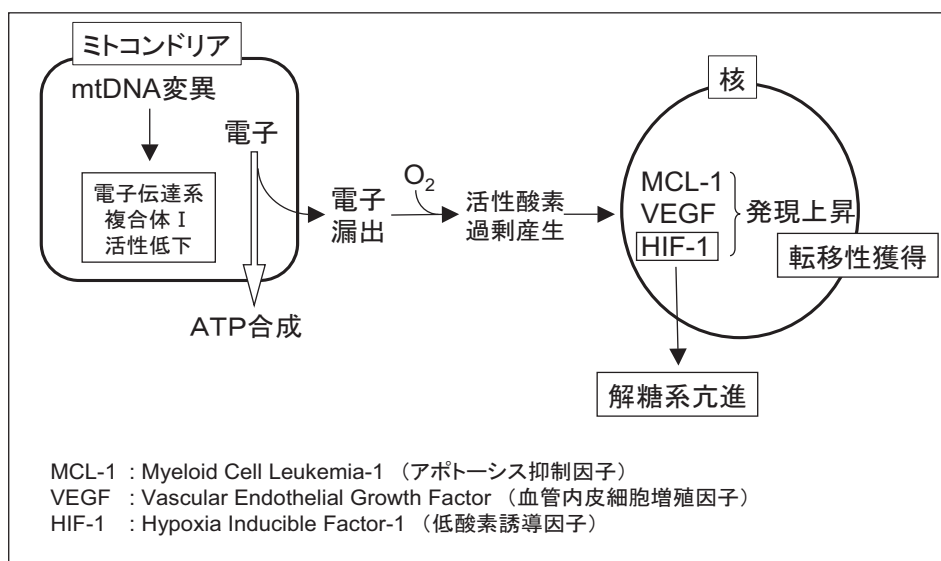


図3 ミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) 変異による転移性獲得のしくみ

ける解糖系に依存しているという説」などである。

2008年、林らはワーバーグ効果の原因がミトコンドリアの遺伝子変異にあることを明らかにした^{1,2)}。彼らは以下のようにそのしくみを説明している (図3)。ミトコンドリア DNA における、13,997番目の塩基の G → A への点突然変異 (G13997A) がミトコンドリアにおける電子伝達系呼吸鎖複合体の活性低下を引き起こす。活性低下により本来 ATP 合成に使われるべき電子が複合体から細胞質基質へ漏出する。漏出した電子は酸素と反応し細胞質基質の活性酸素が過剰に産生される。過剰な活性酸素が核 DNA に作用し、アポトーシス抑制因子 MCL-1 (myeloid cell leukemia-1), 血管内皮細胞増殖因子 VEGF (vascular endothelial growth factor), 低酸素誘導因子 HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) の発現を上昇させる。これら因子の発現上昇によりがん細胞の転移能が獲得される。ここで HIF-1 は好氣的条件下での解糖系を亢進させるものであり、その作用によりがん細胞へのグルコース取り込みが著明に増加する。つまりがん

細胞へのグルコース取り込み増加は転移能獲得に伴って起こる現象であり、グルコース類似体である¹⁸F-FDG の細胞内集積はがん細胞の転移性向を反映することになる。

否定されていたワーバーグ効果

なぜかこのワーバーグ効果は臨床医のあいだではあまり知られていない。実はこれには理由がある。がん診断に FDG が使われ始めた1990年代、分子生物学者のあいだではワーバーグの説は否定的と考えられていたのである。ワーバーグが観察した現象は好氣的条件下でのがん細胞の解糖亢進であったが、これについてワーバーグは「ミトコンドリアの機能低下ががん化の原因であり、がん細胞は低下したミトコンドリアの呼吸機能を補うために、不足するエネルギーを解糖系の亢進によってまかなっている」という仮説を立てた。しかしその後の研究で、ほとんどのがん細胞において呼吸機能は低下していないことが示されたため、ワーバーグの仮説は否定的とされ「好氣的条件下でのがん細胞の解糖亢進」という現象そのものも

表1 FDGが高度に集積する良性病変

1. 活動性肉芽腫、慢性炎症
結核, 真菌, 寄生虫, 好酸球肉芽腫, サルコイドーシス、膿瘍
2. 組織球、巨細胞を含む良性腫瘍
ランゲルハンス細胞組織球症, 巨細胞腫
3. その他
ワルチン腫瘍、子宮筋腫(Bizarre leiomyoma)

忘れ去られてしまったのである。そして2000年以降、がん細胞のミトコンドリアについての研究が進みワーバーグ効果が再び注目されるようになった。

良悪性の鑑別はできない

FDG-PET 検査において、強く FDG が集積する病巣を認めるときには悪性腫瘍を疑うのだが、強い FDG 集積は悪性腫瘍のみに見られるわけではない。活動性肉芽腫（結核，真菌，サルコイドーシスなど）、膿瘍，ランゲルハンス細胞組織球症，巨細胞腫などの良性疾患でも強い FDG 集積が見られることが知られている。これら FDG が強く集積する良性病変には多核巨細胞，マクロファージが関与するものが多い。マクロファージについては，がん細胞と同様，好氣的条件下において解糖系が亢進していることが知られている³⁾。マクロファージが血管内を循環する単球から分化・成熟して炎症巣へ移動する際，エネルギー産生の主体を酸化的リン酸化から解糖系へシフトする。この現象においてもがん細胞の場合と同様，低酸素誘導因子 HIF-1 の発現上昇が関与してい

る。がん細胞にしる，マクロファージにしる，細胞がその固有の足場から離れ，他の部位へ移動し生着するためには低酸素状態など劣悪な環境に耐えられるようにエネルギー産生に酸素を必要としない解糖系を活性化しておく必要があるのではないかと考えられている。

おわりに

最近，いくつかの悪性腫瘍で原発巣への FDG 集積の程度が独立した予後因子となることが報告されている^{4,5)}。例えば非小細胞肺癌では同じ A 期であっても FDG 集積が高度なものは転移再発の頻度が高く，術後化学療法など集学的治療が必要となる⁶⁾。糖代謝を見ているにすぎない FDG の集積がどうして悪性腫瘍の予後と密接に関係するのか，ワーバーグ効果の仕組みを知れば理解することができる。従来の CT，MRI などの形態学的画像診断は既に存在する転移巣を検出することしかできない。がん細胞の転移性向を反映する FDG-PET は治療法を決定するうえで今後益々大きな役割を果たすようになると予想される。

文 献

- 1) Ishikawa K, et al., ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis: *Science*, 320: 661-664, 2008.
- 2) 石川 香, 林 純一: 別冊・医学のあゆみ ここまでわかったミトコンドリア研究の新展開, 医歯薬出版, 2011, 91-96.
- 3) Oda T, et al., Activation of hypoxia-inducible factor 1 during macrophage differentiation: *Am J Physiol Cell Physiol*, 291: C 104-C 113, 2006.
- 4) Patz EF, et al., Prognostic value of thoracic FDG-PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer: *AJR*, 174: 769-774, 2000.
- 5) Costelloe CM, et al., 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma: *J Nucl Med*, 50: 340-347, 2009.
- 6) Viswam S, et al., PET scan 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with resected clinical stage IA non-small cell lung cancer: *Chest*, 137: 1150-1156, 2010.