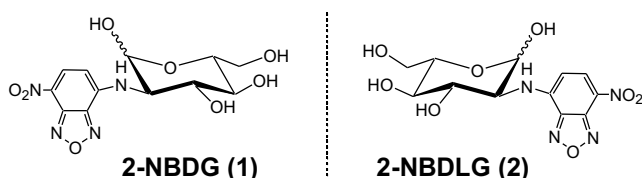


蛍光標識 L-グルコース誘導体を用いたがんの検出技術とその臨床応用

弘前大学大学院医学研究科 統合機能生理学講座 山田勝也

日本人の二人に一人ががんに罹患する現在、初期の場合はほとんどの方が10年以上生存できるがんもある一方、治療も虚しく進行がんとなり転移が見つかり、5年以内に亡くなってしまふ方の多いがんも依然として存在します。がんの転移を見つける検査の一つに放射性フッ素 ^{18}F で標識した D-グルコースである FDG を利用した PET 検査があります。増殖の盛んながん細胞は、その旺盛な増殖を支えるため十分なエネルギーを必要とし、周辺の通常細胞と比べて D-グルコースを余計に細胞内に取り入れることが知られており、PET 検査はがん細胞のこのような性質をうまく使った検査法として広く利用されています。しかし、がんが少なくとも 1 mm 程度の大きさにならないと検出できないという原理的な課題があります。がん細胞の大きさは 0.05 mm 以下ですが、もし細胞単位でがんを識別し、細胞治療ができれば様々な選択肢が生まれ、予後の改善も期待されます。

今回、D-グルコースの鏡像異性体である L-グルコースに蛍光標識を行った誘導体(図右、「蛍光 L-グルコース」と略称)が、膵臓がんや卵巣がんなど予後の悪いがんの細胞内に選択的に取り込まれる様子、ならびに蛍光を発して光るがんを検出する各種技術についてご紹介いたします。もともと私達は D-グルコースを蛍光標識した誘導体(図左、「蛍光 D-グルコース」と略称)が哺乳動物細胞における D-グルコースの取り込みを可視化する上で有効であることを示し(Yamada et al. J Biol Chem. 2000; Yamada et al. Nature Protocols 2007)、この方法はがんの検出を含む多くの論文で使用されていますが短所もあります(Rouach et al. Science 2008; Zhong et al. Cell 2010; Viale et al. Nature 2014 等)。



短所克服のために蛍光 D-グルコースの陰性対照として開発した蛍光 L-グルコースを、たまたまマウス由来の膵臓がん細胞に適用したところ、悪性の特徴を示す腫瘍細胞に取り込まれ、良性の性質を示す腫瘍細胞には取り込まれないことを見出しました(Sasaki et al. Human Cell 2016)。この取り込みは、りんごの果皮に多く含まれ、高血糖治療薬として利用されている phlorizin のアグリコンである Phloretin により特異的に阻害される事、この取り込み経路は D-グルコースと L-グルコースを区別せず取り込む非トランスポーター型輸送路であると報告しました(Ono et al. Cancers 12: 850, 2020)。動物種もがん種も異なるヒト骨肉腫細胞にも同様の性質を見出しました (Ogawa et al. Human Cell, in press)。

蛍光 L-グルコースの取り込みは、ハムスターの胆管がんや、胃がん患者の生きた生検組織、婦人科がん患者の腹水細胞等にも認められ、予後との間に興味深い結果が得られています。そこで D 体と L 体の長所短所や作用機構等、最新知見をご紹介します。