

## 《技術報告》

# 糖代謝型腫瘍イメージング剤 $^{18}\text{F}$ -FDG 2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース ( $^{18}\text{F}$ ) の細胞内取り込みに関する研究

箕迫 義人\* 根本 昌宏\*\* 猪野 宣人\* 白神 宜史\*  
倉見 美規\*

**要旨**  $^{18}\text{F}$ -FDG は、糖代謝を反映した腫瘍のイメージング剤として開発された製剤である。 $^{14}\text{C}$  標識体を用いた取り込み実験において、 $^{14}\text{C}$ -FDG の赤血球への取り込みは、共存するグルコースの濃度が増加するのに伴って減少し、グルコーストランスポーターの阻害剤であるサイトカラシン B の添加により約 75% が阻害された。このことから FDG はグルコースと同様に主にグルコーストランスポーターを介して細胞内に取り込まれていると考えられた。また  $^{18}\text{F}$ -FDG はヘキソキナーゼにより  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-リン酸へとリン酸化された。その後のフルクトースへの異性化は起こらないとされているが、 $^{18}\text{F}$ -FDG-6-リン酸はホスホグルコースイソメラーゼにより  $^{18}\text{F}$ -FDM-6-リン酸へと異性化された。これらの結果は、これまで各 PET 施設において個別に合成された FDG の膜輸送特性ならびに酵素親和性と同等のものであると考えられ、企業供給システムにより製造される  $^{18}\text{F}$ -FDG は、既知の FDG の情報を生かした利用が可能であると考えられる。

(核医学 40: 23–30, 2003)

## I. 緒 言

グルコースの 2 位の水酸基をポジトロン放出核種であるフッ素 18 で置換した  $[^{18}\text{F}]$ -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース (以下、 $^{18}\text{F}$ -FDG と略す) は、糖代謝のイメージング剤として開発された製剤である。また、腫瘍細胞において本来嫌気的な糖分解系である解糖系 (乳酸合成系) が好気的条件下においても著しく亢進していることから<sup>1,2)</sup>、グ

ルコースの類似化合物である  $^{18}\text{F}$ -FDG を用いて糖代謝の観点から正常細胞と腫瘍細胞との判別が可能であると考えられ、腫瘍イメージングへの利用が報告されている<sup>3)</sup>。われわれは、 $^{18}\text{F}$ -FDG の腫瘍イメージング剤としての利用を目的として、その大量製造法を確立し、さらに非臨床試験の結果として正常ラット、ウサギおよび腫瘍マウスにおける体内動態について報告した<sup>4)</sup>。

腫瘍細胞における糖代謝の亢進は、約 70 年前より研究されている<sup>1,2)</sup>。腫瘍細胞表面ではグルコーストランスポーターの発現が確認され、正常細胞よりもより多量に細胞内に糖を動員することを可能にしている<sup>5,6)</sup>。グルコーストランスポーターには部位特異的にいくつか報告されているが、悪性腫瘍細胞は、赤血球膜に存在するものと同じタイプのグルコーストランスポーターを発現し、糖の取り込みを亢進している<sup>6,7)</sup>。このこと

\* 日本メジフィジックス株式会社  
研究開発本部創薬研究所

\*\* 日本赤十字北海道看護大学基礎科学講座  
受付: 14 年 5 月 16 日  
最終稿受付: 14 年 9 月 24 日  
別刷請求先: 千葉県袖ヶ浦市北袖 3-1 (〒299-0266)  
日本メジフィジックス株式会社  
研究開発本部創薬研究所  
箕迫 義人

から赤血球を用いることにより、腫瘍細胞の糖取り込み機構を評価することが可能となる。

さらに腫瘍細胞内では、解糖系の亢進、特に律速酵素系であるヘキソキナーゼ活性の亢進が報告されている<sup>8,9)</sup>。細胞内に取り込まれたグルコースは、解糖系の1段階としてヘキソキナーゼによるリン酸化を受ける。リン酸化されたグルコース、すなわちグルコース-6-リン酸は、ホスホグルコースイソメラーゼにより、フルクトース-6-リン酸へと異性化される。ところが、グルコースの2位の水酸基がフッ素に置換されたFDGは、ヘキソキナーゼによるリン酸化を受けてFDG-6-リン酸にはなるが、エンジオール中間体を形成することができないため、フルクトースへの異性化は起こらないとされている<sup>10,11)</sup>。

本実験では、ラット赤血球を用いた細胞内取り込み機序の検討および *in vitro* の実験系を用いて<sup>18</sup>F-FDG が<sup>18</sup>F-FDG-6-リン酸になることを確認すると共に、それ以降の代謝経路についても検討を行い<sup>12)</sup>、企業供給システムで製造した<sup>18</sup>F-FDG が、これまでに有用性が示されている FDG と同等の膜輸送特性ならびに酵素親和性を持つことを確認した。

## II. 試料および方法

### 1. 赤血球懸濁液

SD 系ラットの腹大動脈より採血し、遠心分離(1,500 g, 4°C, 10 分)により血球成分を分取した。その成分にリン酸緩衝液 (PBS : Dulbecco's Formula) 50 ml を加え懸濁し、同一条件にて遠心分離操作を2回行うことにより赤血球成分を得た。得られた赤血球成分にリン酸緩衝液 5 ml を添加し、自動血球測定器(日本光電株式会社製: MEK-5158)により血球数を測定した。血球数が  $1 \times 10^9$  個/ml となるようにリン酸緩衝液を添加し赤血球懸濁液とした。

### 2. 赤血球膜透過実験(グルコース負荷の影響)

赤血球懸濁液 0.5 ml に 0~1 mol/l のグルコース 25  $\mu$ l(グルコースとして最終濃度 0~50 mmol/l)を添加し、インキュベーター(ヤマト科学株式

会社製: BF-200) 中で、37°C, 10 分間プレインキュベーションを行った。プレインキュベーション終了後、<sup>14</sup>C-グルコース溶液(Du Pont 社製: グルコースとして最終濃度 1 mmol/l) または<sup>14</sup>C-FDG 溶液(American Radiolabeled Chemicals 社製: FDG として最終濃度 1 mmol/l) を添加し、37°C で 30 分間インキュベーションした。インキュベーション終了後、0.8 ml の反応停止液(0.1 mmol/l フロレチンおよび 1% エタノールを含むリン酸緩衝液)を添加して反応を停止し、遠心分離(2,000 g, 室温, 5 分)により上清を除去して赤血球成分を得た。赤血球成分に 0.5 mmol/l 過塩素酸溶液 0.75 ml を加えて赤血球を溶血させ、再度同一条件で遠心分離し、赤血球内成分(上清)と膜成分とを分離した。

得られた赤血球内成分 0.15 ml を BECKMAN Ready Cap<sup>TM</sup> (Beckman 社製) に移し、白熱灯により乾燥した。乾燥後そのまま液体シンチレーションカウンター(Beckman 社製, LS6000SC) を用いて放射能量を測定した。

### 3. 赤血球膜透過実験(グルコーストランスポーター阻害剤の影響)

赤血球懸濁液 0.5 ml に 0~20 mmol/l のサイトカラシン B (Aldrich Chemical 社製) 25  $\mu$ l(サイトカラシン B として最終濃度 0~1 mmol/l) を添加し、インキュベーター中で、37°C, 10 分間プレインキュベーションを行った。プレインキュベーション終了後、<sup>14</sup>C-グルコース溶液(グルコースとして最終濃度 1 mmol/l) または<sup>14</sup>C-FDG 溶液(FDG として最終濃度 1 mmol/l) を添加し、37°C で 30 分間インキュベーションした。以下、前項と同様の操作により赤血球内成分の放射能量を測定した。

### 4. ヘキソキナーゼによるリン酸化

Table 1 に示す組成の反応液をインキュベーター中で 37°C, 30 分間インキュベーションし、リン酸化を行った。インキュベーション後、1 mol/l 過塩素酸 0.5 ml を加え反応を停止させた後、遠心分離(2,000 g, 室温, 6 分間)し、得られた上清をマイクロチューブに分取した。代謝物の

**Table 1** Reaction mixture for measurement of hexokinase activity

$^{18}\text{F}$ -FDG injectable	: 50 $\mu\text{l}$
Hexokinase	: 4 U
40 mmol/l ATP*	: 200 $\mu\text{l}$
170 mmol/l $\text{MgCl}_2$	: 100 $\mu\text{l}$
50 mmol/l Tris HCl (pH 8.0)	: 100 $\mu\text{l}$
PBS: Dulbecco's formula	: Adequate
Total volume	: 1 ml

Hexokinase (Boehringer Mannheim GmbH, Germany)

\*ATP: Adenosine 5'-triphosphate (Boehringer Mannheim GmbH, Germany)

**Table 2** Reaction mixture for measurement of PGI\* activity

Reaction mixture of Table 1	: 100 $\mu\text{l}$
PGI	: 14 U or 70 U
50 mmol/l Tris HCl (pH 8.0)	: 50 $\mu\text{l}$
PBS: Dulbecco's formula	: Adequate
Total volume	: 1 ml

\*PGI: Phosphoglucose isomerase (Boehringer Mannheim GmbH, Germany)

**Table 3** Reaction mixture for dephosphorylation

Reaction mixture of Table 2	: 100 $\mu\text{l}$
Alkaline phosphatase	: 20 U
50 mmol/l Tris HCl (pH 8.0)	: 50 $\mu\text{l}$
PBS: Dulbecco's formula	: Adequate
Total volume	: 1 ml

Alkaline phosphatase (Boehringer Mannheim GmbH, Germany)

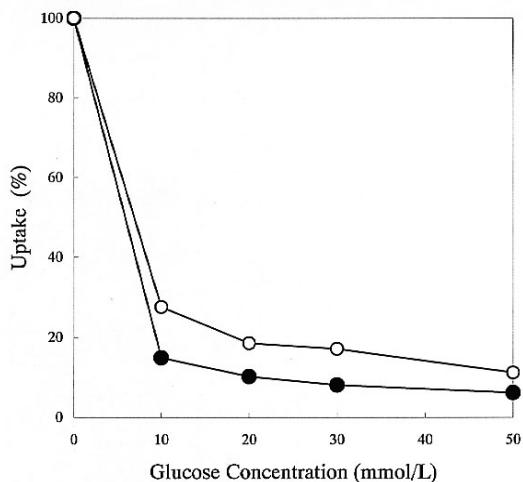
分解を防ぐため中和溶液(水酸化カリウム/イミダゾール/酢酸カリウム混液=5:1:1)を加えて中和し,再度同一条件で遠心分離を行い,上清を回収した。

5. ホスホグルコースイソメラーゼによる反応  
ヘキソキナーゼとの反応で得られた反応液をTable 2に示す組成で,37°Cでインキュベーションした。この反応により得られる異性化体は,以下に示す薄層クロマトグラフ法の条件では未変化体と分離同定ができないため,得られた反応液をTable 3に示す組成で37°C,30分間インキュベー

**Table 4** Rf value of metabolites

Metabolites	Rf value	
	Before AP* treatment	After AP* treatment
$^{18}\text{F}$ -FDG	0.52	0.52
$^{18}\text{F}$ -FDM	0.44	0.44
$^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate	0.00	0.52
$^{18}\text{F}$ -FDM-6-phosphate	0.00	0.44

\*AP: Alkaline phosphatase

**Fig. 1** Uptake of  $^{14}\text{C}$ -glucose (○) or  $^{14}\text{C}$ -FDG (●) into erythrocytes. The plots are shown as percent of radioactivity in erythrocytes to untreated with glucose. (mean, n = 4)

ションし,脱リン酸化して母体糖骨格を遊離させた。インキュベーション後,1 mol/l 過塩素酸0.5 mlを加え反応を停止させた後,遠心分離(2,000 g, 室温, 6分間)し,得られた上清をマイクロチューブに分取した。代謝物の分解を防ぐため中和溶液(水酸化カリウム/イミダゾール/酢酸カリウム混液=5:1:1)を加えて中和し,再度同一条件で遠心分離を行い,上清を回収した。

#### 6. 代謝物の同定

Rijn らの方法<sup>13)</sup>に準拠し,シリカゲル60(2×20 cm, メルク社製, 使用前日に噴霧器を用いて10%リン酸一ナトリウム溶液を噴霧し,風乾する操作を2回繰り返す)を支持体とし,アセトニト

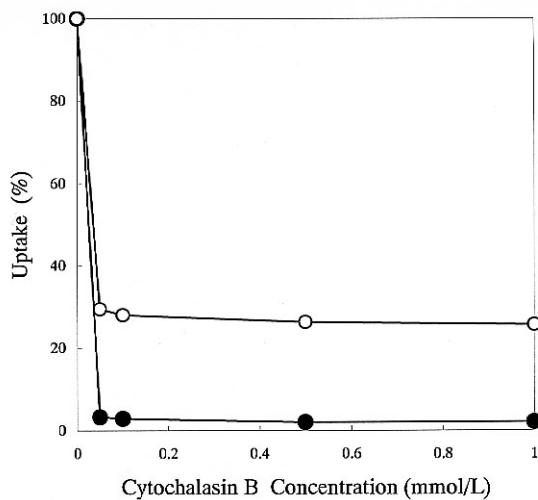


Fig. 2 Uptake of  $^{14}\text{C}$ -glucose (○) or  $^{14}\text{C}$ -FDG (●) into erythrocytes. The plots are shown as percent of radioactivity in erythrocytes to untreated with cytochalasin B. (mean,  $n = 4$ )

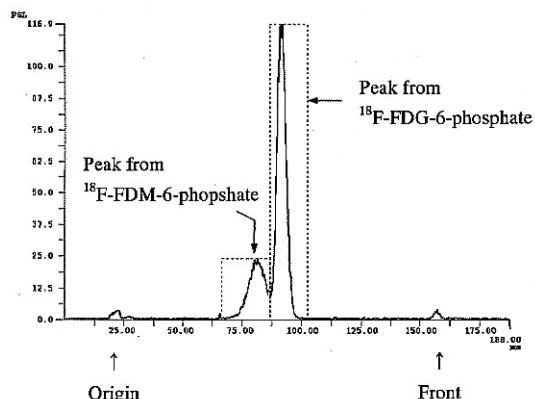


Fig. 4 Thin-layer chromatogram of reaction mixture (Table 3) after dephosphorylation with alkaline phosphatase. Isomerization was reacted with 70 U PGI\* for 90 min.

\*PGI: Phosphoglucomutase

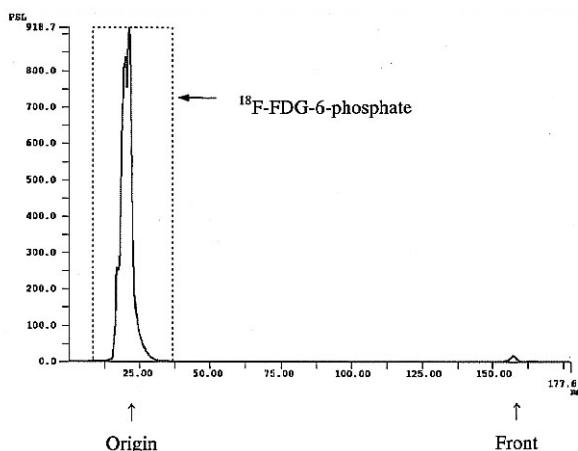


Fig. 3 Thin-layer chromatogram of reaction mixture (Table 1) after phosphorylation.

リル・水混液(95:5)で5cm展開後,ドライヤーを用いて支持体を風乾し,続いて6.5cm展開し同様に風乾した.さらに,8cm,9.5cm,11cm,12.5cm,15.5cm展開する同様の操作を計7回繰り返した.

薄層板上の放射能は,バイオイメージングアナライザ(富士写真フィルム株式会社製:

BAS2000)にて解析した.

なお,本解析法による各代謝物のRf値をTable 4に示す.

### III. 結 果

1. 赤血球膜透過実験(グルコース負荷の影響)  
 $^{14}\text{C}$ -グルコースならびに $^{14}\text{C}$ -FDGはグルコース負荷によって赤血球への取り込みが阻害された.この取り込みの阻害は,グルコース負荷量の濃度に依存的であり, $^{14}\text{C}$ -グルコースの赤血球への取り込みは,50 mmol/lのグルコース負荷によって約6%となった(Fig. 1).また, $^{14}\text{C}$ -FDGの取り込みも50 mmol/lのグルコース負荷によって約11%に減少した(Fig. 1).

#### 2. 赤血球膜透過実験(グルコーストランスポーター阻害剤の影響)

$^{14}\text{C}$ -グルコースならびに $^{14}\text{C}$ -FDGの赤血球への取り込みは,サイトカラシンBの前処理によって阻害された. $^{14}\text{C}$ -グルコースの赤血球への取り込みは,0.1 mmol/lのサイトカラシンBによってほとんど阻害された(Fig. 2).また, $^{14}\text{C}$ -FDGの赤血球への取り込みはサイトカラシンBによって約26%に減少した(Fig. 2).

## 3. ヘキソキナーゼによるリン酸化

$^{18}\text{F}$ -FDG は、ヘキソキナーゼとの反応によってほぼ 100% が  $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体となることが確認された (Fig. 3)。

## 4. ホスホグルコースイソメラーゼによる反応

$^{18}\text{F}$ -FDG リン酸化体は、ホスホグルコースイソメラーゼによって、FDG の 2 位のエピマーである 2-フルオロ-2-デオキシ-D-マンノース ( $^{18}\text{F}$ -FDM と略す) リン酸化体に異性化することが確認され

た (Fig. 4)。この反応は、ホスホグルコースイソメラーゼ量が 14 U で反応時間 30 分のとき、約 4% しか進行しなかったが、ホスホグルコースイソメラーゼ量ならびに反応時間の増加に伴って進行し、ホスホグルコースイソメラーゼ量 70 U で反応時間 90 分のときは約 27% が  $^{18}\text{F}$ -FDM リン酸化体となった (Table 5)。

Table 5 Isomerization of  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate to  $^{18}\text{F}$ -FDM-6-phosphate by PGI\*

Amount of PGI	Reaction times	$^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate	$^{18}\text{F}$ -FDM-6-phosphate
14 U	30 min	96.3%	3.7%
14 U	90 min	92.2%	7.9%
70 U	30 min	85.1%	14.9%
70 U	90 min	73.2%	26.8%

Note: The amount of  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate and  $^{18}\text{F}$ -FDM-6-phosphate were estimated after dephosphorylation with alkaline phosphatase by Thin-layer chromatography.

\*PGI: Phosphoglucomutase

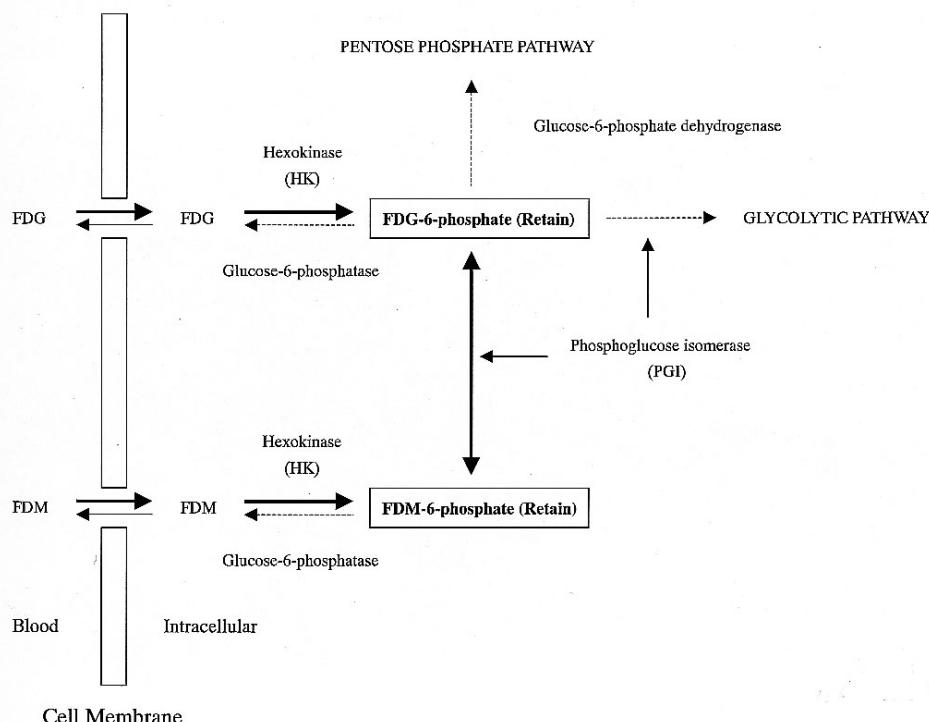


Fig. 5 Scheme for the accumulation of FDG in the tumor cells.

#### IV. 考 察

今回の検討において、共存するグルコースの濃度が増加するのに伴って、<sup>14</sup>C-FDG の赤血球への取り込みが減少していたことから、<sup>14</sup>C-FDG はグルコースと同様の輸送機構を介して細胞内に取り込まれていることが確認された。また、<sup>14</sup>C-FDG の取り込みが、グルコーストランスポーターの阻害剤であるサイトカラシン B によって約 75% が阻害されたことから、<sup>14</sup>C-FDG の透過機構には、グルコーストランスポーターが大きく関与しているものと推察された。これらの結果から、グルコーストランスポーターが多量に発現している腫瘍細胞には、FDG が多量に動員されると考えられる。サイトカラシン B で阻害されなかつた約 25% の取り込み機構に関しては明らかにはできなかつた。

また、<sup>18</sup>F-FDG はヘキソキナーゼとの酵素反応でほぼ 100% が<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体になった。このことからグルコーストランスポーターが発現し糖取り込み能が増加している腫瘍細胞内に多量に取り込まれた<sup>18</sup>F-FDG は酵素活性の上昇しているヘキソキナーゼの基質となり<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体に代謝されるものと考えられる。<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体は 2 位の水酸基を欠いているため、それ以上代謝されないといわれている<sup>14)</sup>。また、<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体はそのままでは細胞膜を透過することができず、さらに腫瘍細胞内では、<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体を加水分解する酵素であるグルコース-6-ホスファターゼ活性がほとんど存在しないことが知られていることから<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体はその形で腫瘍細胞内に貯留するものと考えられる<sup>15)</sup> (Fig. 5)。

ホスホグルコースイソメラーゼは、通常生体内でグルコースリン酸からフルクトースリン酸へ異性化するための酵素である。しかし、<sup>19</sup>F-NMR による<sup>19</sup>F-FDG を用いた研究で詳細な検討結果があり、平衡状態では、FDG リン酸と FDM リン酸が 58 : 42 の比率になる平衡反応であると報告され<sup>10)</sup>、その代謝経路が示されている<sup>16)</sup>。また、

<sup>14</sup>C-FDG を用いた研究においても<sup>14</sup>C-FDM リン酸の生成が認められている<sup>17)</sup>。今回の<sup>18</sup>F を用いた検討では *in vitro* で、<sup>18</sup>F-FDG リン酸から<sup>18</sup>F-FDM リン酸化体の生成が観察され、過去の検討と同様に<sup>18</sup>F-FDG も<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体からさらに代謝される結果を得た。

ここで生成された<sup>18</sup>F-FDM リン酸化体が<sup>18</sup>F-FDG の腫瘍描出能に影響を与えることは考えられない。すなわち、ホスホグルコースイソメラーゼによる異性化は平衡反応であるため腫瘍内に存在する全体の<sup>18</sup>F-リン酸化体量は変化しないこと、<sup>18</sup>F-FDM リン酸化体は少量ずつ<sup>18</sup>F-FDM に脱リン酸化され血中に移行したとしても<sup>18</sup>F-FDM も<sup>18</sup>F-FDG とほぼ同様の腫瘍へ取り込まれると考えられるためである<sup>18)</sup>。

#### V. 結 語

<sup>14</sup>C 標識体である<sup>14</sup>C-FDG の赤血球取り込み実験の結果から、FDG はグルコースと同様に主にグルコーストランスポーターを介して細胞内に取り込まれていることが明らかとなった。また、<sup>18</sup>F-FDG はグルコースと同様に、解糖系の第一段階の酵素であるヘキソキナーゼによるリン酸化を受け、<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体へ代謝されることが明らかとなった。さらに<sup>18</sup>F-FDG リン酸化体はホスホグルコースイソメラーゼによる異性化反応によって<sup>18</sup>F-FDM リン酸化体代謝されることが確認された。以上のことから、グルコーストランスポーターによる糖取り込み能の増加、ならびに糖代謝酵素活性が亢進している腫瘍細胞に対し、<sup>18</sup>F-FDG は多量に取り込まれ、いくつかの代謝過程を受けるものの、腫瘍細胞内に貯留するものと推察された。

これらの結果は、これまで各 PET 施設において個別に合成された FDG の膜輸送特性ならびに酵素親和性と同等のものであると考えられ、企業供給システムにより製造される<sup>18</sup>F-FDG は、既知の FDG の情報を生かした利用が可能であると考えられた。

## 文 献

- 1) Warburg O: On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309–314.
- 2) Warburg O: *The Metabolism of Tumors*. Constable, London, 1930: 129–169.
- 3) Som P, Atkins HL, Bandopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al: A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980; 21: 670–675.
- 4) 猪野宣人, 島田隆介, 加奈川優, 鈴木徳昭, 近藤進, 白神宜史, 他: 糖代謝型腫瘍イメージング剤  $^{18}\text{F}$ -FDG[2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース( $^{18}\text{F}$ )]注射剤の開発 非臨床試験結果. 核医学 1999; 36: 467–476.
- 5) Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, et al: Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 223–230.
- 6) Younes M, Lechago LV, Somoano JR, Mosharaf M, Lechago J: Wide Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut<sub>1</sub> in human cancers. *Cancer Res* 1996; 56: 1164–1167.
- 7) Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, Frey KA, Ethier SP, Wahl RL: Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: Correlation between Glut-1 expression and FDG uptake. *J Nucl Med* 1996; 37: 1042–1047.
- 8) Weber G: Enzymology of cancer cells. (Second of two parts) *New Eng J Med* 1977; 296: 541–551.
- 9) Monakov NK, Neistadt EL, Shavlovskii MM, Shvartsman AL, Neifakh SA: Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 27–33.
- 10) Pouremad R, Wyrwicz AM: Cerebral metabolism of fluorodeoxyglucose measured with  $^{19}\text{F}$  NMR spectroscopy. *NMR in Biomed* 1991; 4: 161–166.
- 11) Shinohara S, Kanazawa Y, Kojima M: Evaluation of energy metabolism in brain using epimerization of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose by  $^{19}\text{F}$  NMR: The effect of anesthesia. *Magn Reson Med* 1991; 21: 191–196.
- 12) Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP: Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the biodistribution of [ $^{18}\text{F}$ ] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978; 19: 1154–1161.
- 13) Rijn CJSV, Herscheid JDM, Visser GWM, Hoekstra A: On the stereoselectivity of the reaction of [ $^{18}\text{F}$ ] acetylhypofluorite with glucals. *Int J Appl Radiat Isot* 1985; 36: 699–706.
- 14) Bessell EM, Thomas P: The deoxyfluoro-D-glucose-6-phosphate and their effect on yeast glucose phosphate isomerase. *Biochem J* 1973; 131: 77–82.
- 15) Nelson CA, Wang JQ, Leav I, Crane PD: The interaction among glucose transport, hexokinase, and glucose-6-phosphatase with respect to  $^3\text{H}$ -2-deoxyglucose retention in murine tumor models. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 533–541.
- 16) Kanazawa Y, Yamane H, Shinohara S, Kuribayashi S, Momozono Y, Yamato Y, et al: 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a functional probe for NMR: the unique metabolism beyond its 6-phosphate. *J Neurochem* 1996; 66: 2113–2120.
- 17) Schmidt MFG, Biely P, Kratky Z, Schwarz RT: Metabolism of 2-deoxy-2-fluoro-D-[ $^3\text{H}$ ]glucose and 2-deoxy-2-fluoro-D-[ $^3\text{H}$ ]mannose in yeast and chick-embryo cells. *Eur J Biochem* 1978; 87: 55–68.
- 18) 松澤大樹, 福田 寛, 阿部由直, 多田雅夫, 窪田和雄, 藤原竹彦, 他: -核医学診断-PETによる癌の代謝別および組織別診断法の開発. 総合臨床 1985; 34: 2734–2739.

## Summary

### **Uptake of FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) as a Tumor Imaging Agent into Erythrocytes and Accumulation of FDG in Tumor Cells**

Yoshihito MINOSAKO\*, Masahiro NEMOTO\*\*, Sento INO\*,  
Yoshifumi SHIRAKAMI\* and Miki KURAMI\*

\*Research Centre, Research & Development Division, Nihon Medi-physics Co., Ltd.

\*\*Department of Basic Sciences, Japanese Red Cross Hokkaido College of Nursing

Fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) injectable was developed as a tumor imaging agent reflecting glucose metabolism. In membrane transportation studies, the uptake of  $^{14}\text{C}$ -FDG into erythrocytes decreased with an increase in glucose concentration, and Cytochalasin B, inhibitor of glucose transporter (GLUT), blocked the uptake about 75%. The results means FDG is transported into tumor cells mainly by GLUT as glucose analogues.  $^{18}\text{F}$ -FDG is recognized to be phosphorylated to  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate with hexokinase. We found that FDG-

6-phosphate was further isomerized to  $^{18}\text{F}$ -FDM-6-phosphate by phosphoglucose isomerase (PGI) *in vitro*. About 27%  $^{18}\text{F}$ -FDM-6-phosphate was generated at the reaction with 70 U PGI for 90 min. These results show that the  $^{18}\text{F}$ -FDG injectable manufactured by the commercial supply system has equivalent properties; membrane transportation characteristic and enzyme affinity, to FDG synthesized at each PET institution.

**Key words:**  $^{18}\text{F}$ -FDG, PET, GLUT, Hexokinase, Metabolism.