

原著

脂漏性角化症におけるグルコーストランスポーターの細胞内局在 —臨床病理学的検討

松本実か¹⁾ 六戸大樹¹⁾ 古川和仁¹⁾ 松崎康司¹⁾
佐々木崇矩²⁾ 中野 創¹⁾ 水上浩哉²⁾ 赤坂英二郎¹⁾
澤村大輔¹⁾

抄録 グルコーストランスポーター (glucose transporter, GLUT) は、細胞外のグルコースを細胞内に輸送するトランスポーターであり、さまざまな GLUT ファミリーが細胞生存に重要な役割を果たしている。我々は、¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査で¹⁸F-FDG の陽性集積を示した大型脂漏性角化症の症例を経験し、GLUT1 が腫瘍に強く発現していることを見出した。今回、代表的な良性皮膚腫瘍である脂漏性角化症27例における GLUT1 および GLUT3 の発現レベル、細胞内局在、腫瘍の臨床病理学的事項を比較検討した。その結果、細胞膜で GLUT1 を強く発現している腫瘍は、腫瘍サイズが大きいことが明らかとなった。前述の症例提示とともに、脂漏性角化症における GLUT の細胞内局在と発現レベルの検討結果を報告する。

弘前医学 74 : 108—116, 2024

キーワード : グルコーストランスポーター ; 脂漏性角化症 ; ¹⁸F-FDG-PET ; GLUT1 ; GLUT3.

ORIGINAL ARTICLE

Cellular localization of glucose transporters in seborrheic keratosis- clinicopathological analysis

Mika Matsumoto¹⁾, Daiki Rokunohe¹⁾, Kazuhito Kogawa¹⁾, Yasushi Matsuzaki¹⁾,
Takanori Sasaki²⁾, Hajime Nakano¹⁾, Hiroki Mizukami²⁾, Eijiro Akasaka¹⁾,
and Daisuke Sawamura¹⁾

Abstract Glucose transporters (GLUTs) transport extracellular glucose into the cytoplasm. Various members of the GLUT family play crucial roles in cell survival. We experienced a case of large seborrheic keratosis that showed increased uptake of ¹⁸F-FDG in positron emission tomography (FDG-PET). We found that GLUT1 was strongly expressed in the tumor. Here, we immunohistochemically evaluated the expression levels of GLUT1 and GLUT3 in 27 tumors of seborrheic keratosis, comparing them with clinicopathological features. As a result, we found that seborrheic keratosis lesions with strong staining of GLUT1 in their cell membranes had significantly larger tumor sizes. We report the results of analyses on GLUT1/GLUT3 intracellular localization and expression levels in seborrheic keratosis.

Hirosaki Med. J. 74 : 108—116, 2024

Key words: Glucose transporter; seborrheic keratosis; ¹⁸F-FDG-PET; GLUT1; GLUT3.

¹⁾ 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

²⁾ 弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座

別刷請求先：六戸大樹

令和5年12月28日受付

令和5年12月28日受理

✉ : 六戸大樹 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

E-mail: d-roku@hirosaki-u.ac.jp

¹⁾ Department of Dermatology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki 036-8562, Japan

²⁾ Department of Pathology and Molecular Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki 036-8562, Japan

Correspondence: D. Rokunohe

Received for publication, December 28, 2023

Accepted for publication, December 28, 2023

緒 言

グルコーストランスポーター(glucose transporter, GLUT)は細胞外のグルコースを細胞内に輸送するトランスポーターであり、さまざまな GLUT ファミリー(GLUT1-GLUT14)が細胞生存に重要な役割を果たしている。一方、腫瘍細胞においては糖代謝システムを変化させることにより、自身の増殖や転移を促進するのみならず、低酸素状態などの厳しい環境での生存、増殖を有利に行おうとしていることも明らかとなってきた。細胞株ならびにマウスモデルを使用した研究では、トリプルネガティブ乳癌において GLUT3 発現が亢進していることが示され、さらに GLUT3 が癌細胞の転移や予後の悪化にも関連することが報告された¹⁾。GLUT3 が上皮間葉転換に重要な役割を持っていることも示されており、GLUT ファミリーが細胞の形質変化の機序にも関与していることが示唆された。また、腫瘍の種類によって発現する GLUT ファミリーが異なることも知られており、例えば悪性リンパ腫では GLUT3 が優位に発現しているが、GLUT1 は発現が弱いことが知られている²⁾。一方、多くの固形癌では GLUT1 の発現が増強しており、予後不良因子であることも報告されている³⁻⁶⁾。

皮膚腫瘍における GLUT の発現に関しては、Baer らにより有棘細胞癌と日光角化症において GLUT1 の発現が増加していることが報告されている⁷⁾。彼らは、悪性黒色腫と基底細胞癌、脂漏性角化症、色素性母斑に関しては GLUT1 の発現が見られなかったと報告している。しかし、その後、別の研究グループから悪性黒色腫の生検組織や培養細胞株において GLUT1 が発現しているとの報告がなされた⁸⁾。さらに、shRNA や GLUT1 阻害薬を用いて GLUT1 の発現レベルを抑制すると、悪性黒色腫マウスモデルでの転移抑制、腫瘍増殖抑制などの腫瘍抑制効果が確認され、皮膚腫瘍においても GLUT1 が腫瘍進行機序に関与していることが明らかとなった⁹⁾。このように、皮膚腫瘍における GLUT の発現に関してはいまだ議論の余地があり、GLUT がいかに皮膚腫瘍の病態形成に関与しているかは未解明の点が多い。

このような中、我々は¹⁸F-fluorodeoxyglucose

positron emission tomography(FDG-PET) 検査で¹⁸F-FDG の陽性集積を示した大型の脂漏性角化症症例を経験した。脂漏性角化症は良性皮膚腫瘍であり、通常は PET 検査で病変部に¹⁸F-FDG 集積は見られない。本症例における GLUT1, GLUT3 発現を免疫組織化学的に検討した結果、細胞膜において GLUT1 の強い発現が確認された。これは脂漏性角化症では GLUT1 は発現していないという Baer らの報告とは異なる結果であり、脂漏性角化症における GLUT 発現レベルについてはさらなる検討が必要である。本研究発案の契機となった症例を提示するとともに、当科で治療した脂漏性角化症病変における GLUT 発現レベルと臨床病理学的関連性について検討した結果を報告する。

研究対象と方法

【対象患者】

2014~2018年の期間に、弘前大学医学部附属病院皮膚科で、皮膚生検もしくは皮膚腫瘍切除により病理組織検査を行った脂漏性角化症患者を対象とした。対象患者の診療録情報から年齢と性別、腫瘍の大きさ、発生部位、発症時期、増大傾向の有無を抽出した。本研究実施にあたり、弘前大学医学研究科倫理委員会の承認を取得した(#2021-116)。本研究はヘルシンキ宣言に則り実施された。

【免疫組織化学染色】

診療の中で得られた生検検体および手術検体は、採取後ただちに10%ホルマリン液に浸漬し固定を行った。固定された標本はパラフィン包埋を行った。各標本は5 μ mの厚さに薄切し免疫組織化学染色に用いた。キシレンおよびアルコールの系列で、薄切された切片に対する脱パラフィン、脱キシレン、親水の処理を行った。次に、クエン酸ナトリウムバッファー(10 mM, pH = 6.0)に浸漬し、125 $^{\circ}$ C、10分間で抗原賦活化を行ったのち、3%過酸化水素溶液に10分間浸して内因性ペルオキシダーゼブロッキングを行った。一次抗体はウサギ抗 GLUT1 ポリクローナル抗体(Roche,

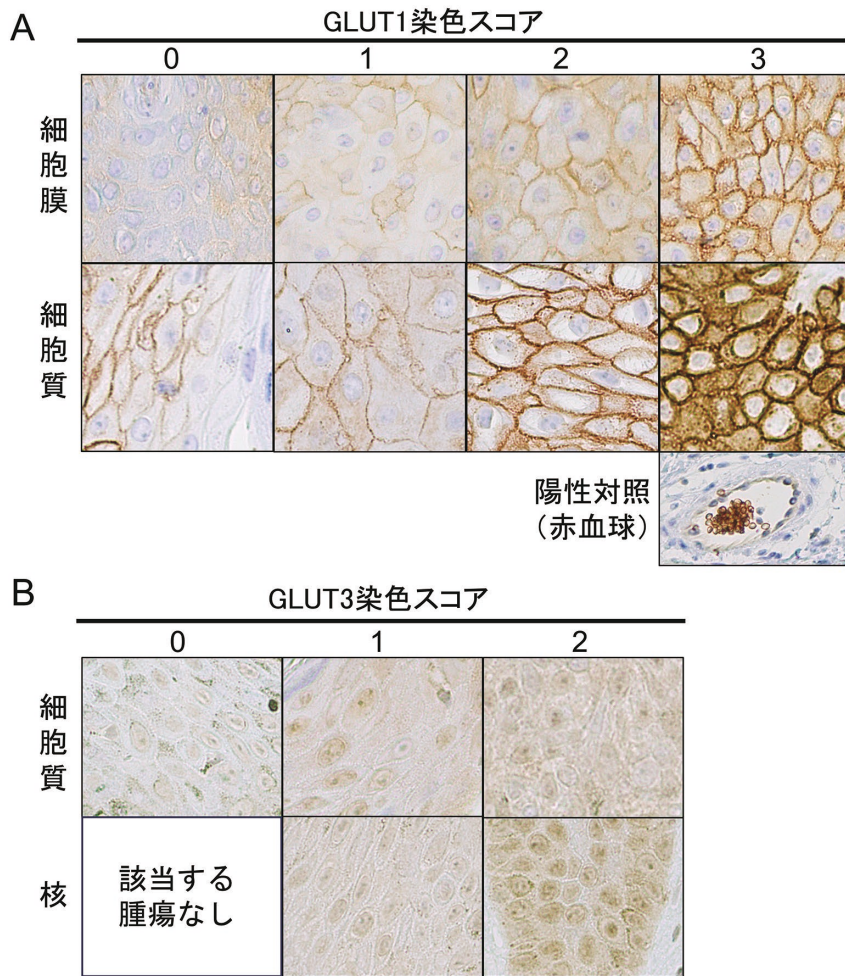


図1 GLUT1 および GLUT3 の代表的免疫組織化学染色所見.

(A)細胞膜および細胞質それぞれの GLUT1 染色強度を、スコア 0-3 の4段階で評価した。陽性対照として、同一切片内に観察された赤血球の染色強度をスコア 3として評価した(×400)。 (B)GLUT3の染色では細胞質と核が有意に染色されたが、細胞膜では染色が確認されなかった。GLUT3の染色強度をスコア 0-2の3段階で評価した(×400)。

#760-4526, ready to use), ウサギ抗 GLUT3 ポリクローナル抗体(Abcam, #ab15311, 1:50希釈)を使用した。抗 GLUT3 抗体の希釈には、1%ウシ血清アルブミン加 TBS-T バッファーを用いた。一次抗体は湿潤箱内にて4℃オーバーナイトで反応させた。Leica bond シリーズの二次抗体を60分間反応させたのち、GLUT の局在を3,3'-ジアミノベンジジン四塩酸塩(3,3'-diaminobenzidine, DAB, Leica biosystems, Nussloch, German) で発色させ、ヘマトキシリンで核を対比染色した。なお、標本内にメラニン色素が含まれている検体が多かったため、ギムザ染色を追加し、メラニン

顆粒を緑染させ、DABの色調と区別できるようにした。アルコール、キシレン系列を用いた脱水、透徹を行ったのち、封入剤(マリノール, 武藤化学, 東京)を用いて封入し、光学顕微鏡下での観察を行った。

【免疫組織化学染色の評価】

染色された GLUT1 および GLUT3 について、細胞内局在(細胞膜, 細胞質, 核)を記録し、それぞれの部位の染色強度を0-3の4段階スコアとして記録した(図1A)。なお、赤血球を GLUT1 の陽性対照とし、強陽性として評価した過去の報

告が多かったため、本研究においても赤血球の染色強度をスコア3とし、これを基準に腫瘍の染色性を評価した⁹⁾。同様に GLUT3 の染色強度についてもスコアを記録した(図1B)。染色スコアの評価は、腫瘍の性状などの臨床情報を秘匿した状態で、2名(松本, 六戸)でブラインド評価を行った。強拡大($\times 400$)視野において、各標本5か所を評価した。

【統計解析】

得られたデータは、GraphPad Prismソフトウェア(version 8.4.3, La Jolla, CA, USA)を用いて統計解析を行った。症例を染色スコア別に4群に分類し、各群の腫瘍の大きさと発生部位の差を、4群間の比較はKruskal-Wallis検定、2群間比較はMann-WhitneyのU検定を用いて比較した。発生部位は、頭頸部、躯幹、上肢、下肢の4つの領域に分類して解析した。Kruskal-Wallis検定で有意差が検出された場合は、Dunn検定を用いて、各群間の多重比較を行った。また、腫瘍が増大傾向にある群とない群とに分け、それぞれの群における染色スコアを、Mann-WhitneyのU検定を用いて比較した。いずれの解析方法においても、 $p < 0.05$ を統計学的に有意であると判断した。

結 果

【代表症例呈示(症例No.4)】

症 例

症例：84歳，男性。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：13年前にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, stage IA)に対して化学放射線療法の既往あり。糖尿病なし。

現病歴：DLBCLは化学放射線療法後に完全寛解を達成し、12年間無再発で経過していた。心窩部痛の精査のため行った上部消化管内視鏡検査で胃前庭部に潰瘍性病変がみつきり、生検でDLBCLの診断となった。全身検索のための

PET-CT検査では、胃病変のほか右側胸部皮膚に¹⁸F-FDG集積がみられたため(図2A, 2B)、当科へ紹介となった。

現症：PET-CT検査で¹⁸F-FDG集積の指摘をされた右側胸部皮膚に、直径35mm大、表面凹凸を伴う広基性黒色結節がみられた(図2C, 2D)。同部位には他の皮膚病変はみられなかった。黒色病変部のダーモスコピーで、脂漏性角化症の特徴であるcerebriform pattern, comedo-like openings, milia-like cystsの所見が見られた。切除検体の病理組織検査では、異型性のない角化細胞が肥厚した表皮内に増生し、偽角質嚢腫もみられた(図2E)。以上より、本症例を脂漏性角化症と診断した。

【研究対象症例】

対象となった症例は計27例であり、内訳は女性16例、男性11例であった(表1)。年齢の中央値63歳であった(33-104歳)。病理組織検査が実施された時点での腫瘍の直径は最小6mm、最大35mmであり、中央値は12mmであった。発症からの期間の中央値は10年(1ヶ月-50年)であり、5例で詳細不明であった。27例のうち15例(55.6%)が、病理組織検査実施時点で腫瘍が増大傾向であった。

【GLUT1免疫組織化学染色】

GLUT1は症例によって細胞膜、細胞質の染色態度が異なっていた。すなわち、細胞膜優位に染まる腫瘍が多かったが、前述の症例のように細胞膜、細胞質ともに強く染まる腫瘍もみられた(表1, 図2F)。腫瘍細胞の核は1例を除いてGLUT1陰性であった。陽性対照として採用した赤血球については、いずれの切片においても強く染色されており、この染色強度をスコア3として評価した(図1A)。

細胞膜のGLUT1染色スコア別の4群に分けて解析した結果、4群間に統計学的有意差がみられた(Kruskal-Wallis検定, $p = 0.0038$, 図3A)。続いて行った多重比較にて、GLUT1染色スコア3の群とスコア1の群の腫瘍サイズに統計学的有意差が確認されたが(Dunn検定, $p = 0.0039$)、他の群間では有意差は見られなかった。同様の比

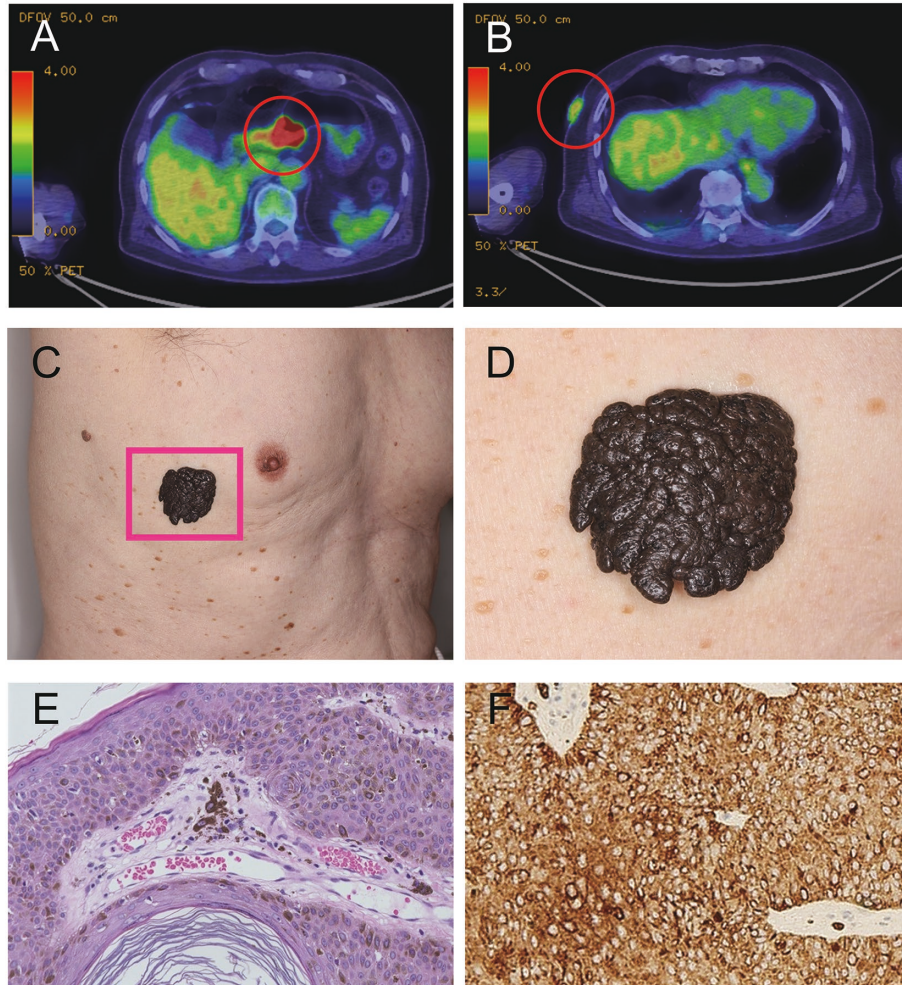


図2 症例提示.

PET-CT 検査で胃前庭部後壁(A)と右側胸部皮膚(B)に ^{18}F -FDG 集積がみられた。(C)初診時, 右側胸部皮膚に確認された直径35mm 大の黒色結節。(D)皮膚病変の拡大像。(E)皮膚生検の病理組織所見. 異型性のない角化細胞の増生と偽角質嚢腫がみられた(ヘマトキシリン・エオシン染色, $\times 200$). (F) GLUT1 免疫組織化学染色で腫瘍細胞が陽性を示した($\times 200$).

較を, 細胞質の GLUT1 染色スコアでも行ったが, 有意な差は検出されなかった. また, 腫瘍増大過程にあると申告された症例でも, 細胞膜, 細胞質ともに統計学的に有意な GLUT1 染色スコア上昇は確認されなかった(Mann-Whitney の U 検定, 図 3C, 3D). なお, 病変発生部位と GLUT1 染色スコアについては, 細胞膜($p = 0.6872$), 細胞質($p = 0.4998$)ともに有意な関連性は見出されなかった(Kruskal-Wallis 検定).

【GLUT3免疫組織化学染色】

全症例で腫瘍の細胞膜は GLUT3 陰性であり,

細胞質と核のみが染色された(表 1). 陽性の症例の中でも, 染色スコア1もしくは2 の中程度陽性の症例が多く, 細胞質(Kruskal-Wallis 検定, $p = 0.3109$, 図4A), 核(Mann-Whitney の U 検定, $p = 0.9519$, 図4B)ともに, 群間比較では腫瘍サイズに統計学的有意差は見出されなかった. また, GLUT1 と同様, GLUT3 においても腫瘍増大過程にある症例とない症例における染色スコアを比較してみたが, 有意差は見られなかった(Mann-Whitney の U 検定, 図4C, 4D). なお, 病変発生部位と GLUT3 染色スコアについては, 細胞質($p = 0.5075$), 核($p = 0.9674$)ともに有意な関連性は見

表1 脂漏性角化症症例のまとめと GLUT1, GLUT3 の免疫組織化学的染色スコア (n = 27)

No	年齢	性別	腫瘍の部位	腫瘍長径 (mm)	GLUT1			GLUT3			発症時期	病理検査実施時点での 増大傾向の有無
					細胞膜	細胞質	核	細胞膜	細胞質	核		
1	54	男	鼻背	10	2	3	0	0	1	1	4年前	+
2	90	女	腹部	10	1	1	1	0	1	2	不詳	-
3	58	男	左大腿	9	0	2	0	0	1	2	30年前	+
4*	84	男	右側胸部	35	3	3	0	0	2	1	50年前	+
5	72	女	腹部	12	1	1	0	0	1	1	20年前	-
6	67	男	背部	5	1	2	0	0	1	1	10年前	+
7	81	女	左腰部	16	2	2	0	0	2	1	4ヵ月前	-
8	73	女	前頭部	18	3	1	0	0	1	2	3年前	+
9	89	女	前胸部	13	2	2	0	0	0	1	不詳	-
10	62	女	左下腿	15	3	1	0	0	1	2	2ヵ月前	-
11	55	男	右頸部	7	0	3	0	0	2	1	3年前	+
12	62	女	腹部	20	3	2	0	0	2	2	10年前	-
13	72	男	左大腿	6	1	1	0	0	0	1	20年前	+
14	46	女	左頬部	10	2	1	0	0	1	1	5年前	+
15	73	女	右上腕	15	2	1	0	0	1	2	6ヵ月前	-
16	55	男	前頭部	8	1	1	0	0	1	2	不詳	+
17	58	男	左鼠径部	18	1	1	0	0	1	1	10年前	+
18	45	女	左側背	12	1	2	0	0	1	2	10年前	+
19	65	女	前額部	7	2	1	0	0	1	2	3ヵ月前	-
20	71	女	左上腕	13	1	1	0	0	1	1	10年前	+
21	60	女	背部	19	2	1	0	0	1	1	25年前	+
22	33	女	左乳輪	10	2	0	0	0	1	2	1ヵ月前	-
23	63	女	左右乳房下	6	1	1	0	0	1	2	2年前	-
24	48	男	胸部	27	3	2	0	0	1	2	10年前	+
25	45	男	右背部	11	2	1	0	0	1	1	不詳	-
26	104	女	背部	20	3	2	0	0	1	1	10年前	+
27	69	男	左下腿	10	1	0	0	0	1	1	不詳	-

* 本文中での提示症例, GLUT, glucose transporter

出されなかった (Kruskal-Wallis 検定)。

考 察

GLUT1 が細胞膜で発現増加している脂漏性角化症は、腫瘍サイズが大きい傾向があることが明らかとなった。マウスの KHT-C 腫瘍では、腫瘍サイズが大きくなるに従って腫瘍内が低酸素状態になることが報告されている¹⁰⁾。脂漏性角化症のサイズと腫瘍内酸素化状態の関連性を検討した報告は、渉猟しうる限り見当たらないが、脂漏性角化症でも腫瘍が大きくなるほど組織の酸素必要量が増加し、低酸素状態になることは予測される。低酸素状態では種々の遺伝子発現が活性化されることが知られており、その一つが GLUT ファミリーである。低酸素状態では、細胞はアデノシン三リン酸(ATP)を産生するためにグルコースを利用した嫌氣的解糖を行う必要があるが、GLUT ファミリーがそのグルコースの取り込みを担って

いる。GLUT の中でも特に低酸素応答性 GLUT の性質を有するのが GLUT1, GLUT3 であり、多くの癌で発現増強することが報告されている¹¹⁾。細胞膜上の GLUT1 に低酸素刺激が加わると、GLUT1 の抑制が解除されグルコースの細胞内への輸送が開始される¹²⁾。さらに慢性的に低酸素状態が持続すると、転写因子 Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) を介した GLUT1 遺伝子の転写増強と mRNA の安定化により、GLUT1 タンパクの合成が強力に促進される^{13, 14)}。このように、大型の脂漏性角化症では腫瘍組織の増大に伴って組織が低酸素状態に陥った結果、細胞膜に GLUT1 が強く発現誘導されていたものと推測する。

脂漏性角化症は最もありふれた良性皮膚腫瘍の一つであり、20代から発生し始め、80代ではほぼ全員が有するとされる。ということは、PET-CT 検査を受ける患者の多くが脂漏性角化症病変を有しているはずである。しかし、脂漏性角化症

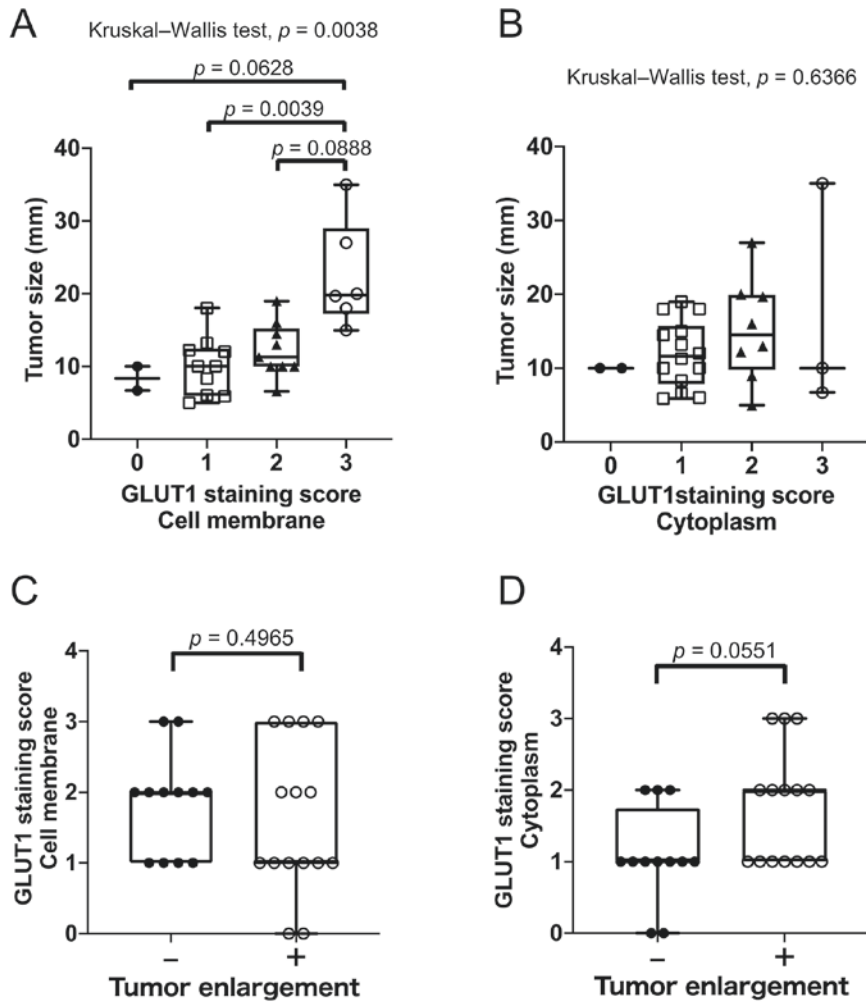


図3 GLUT1染色性と腫瘍サイズの関連性。

細胞膜(A)および細胞質(B)における GLUT1 染色スコアと腫瘍サイズの比較。Kruskal-Wallis 検定で有意差があった(A)については、Dunn 検定で各群間比較を行った。グラフは、各群の症例の中央値、25%点、75%点、最大値、最小値を表示し、個々の症例もプロットした。(C, D)腫瘍増大傾向の有無による GLUT1 染色スコア(Mann-Whitney の U 検定)。

に ^{18}F -FDG が強く集積したために悪性腫瘍を疑われて問題になるケースはきわめて稀であり、これまでの報告は数例のみである¹⁵⁻¹⁸⁾。Kariya らは、PET-CT 検査で ^{18}F -FDG の集積が見られた脂漏性角化症の 1 症例を報告し、集積のない脂漏性角化症よりも GLUT1, GLUT3 の mRNA 発現が増加していたと報告しており、 ^{18}F -FDG の細胞内取り込みの機序に GLUT 発現増加の関与を示唆した¹⁶⁾。本研究で提示した ^{18}F -FDG 取り込み亢進が確認された脂漏性角化症症例(表 1, 症例 4)においても、GLUT1 染色で細胞質、細胞膜ともに強く染色された。また、GLUT3 染色

は細胞質で比較的強く染色されており、これらの GLUT が ^{18}F -FDG 取り込み亢進の機序に関与していた可能性がある。しかし、当科で経験した ^{18}F -FDG 集積が確認された脂漏性角化症は、現時点で提示した 1 例のみである。関連性を結論づけるには症例数が不足しており推測の域を出ないが、今後同様の症例が蓄積され、腫瘍の GLUT1, GLUT3 発現レベルが PET-CT 検査での ^{18}F -FDG 集積性と関連するか検討可能となることを期待する。

本研究は、脂漏性角化症における GLUT ファミリーの細胞内局在と発現レベル、腫瘍の性状を

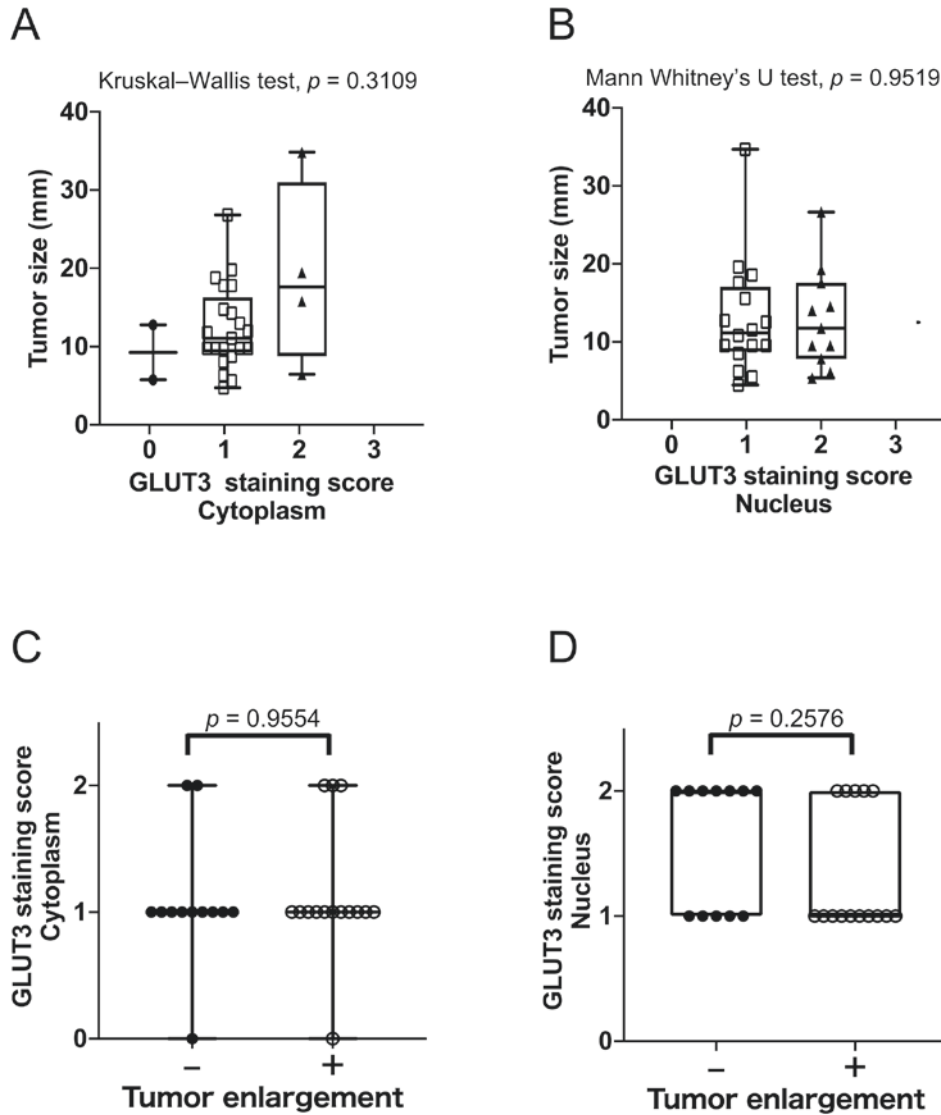


図 4 GLUT3 染色性と腫瘍サイズの関連性.

細胞質(A)および核(B)における GLUT3 染色スコアと腫瘍サイズの比較. グラフは, 各群の症例の中央値, 25%点, 75%点, 最大値, 最小値を表示し, 個々の症例もプロットした. (C, D)腫瘍増大傾向の有無による GLUT3 染色スコア(Mann-Whitney の U 検定).

比較した初の報告である. 良性腫瘍といえども, 腫瘍のサイズが大きくなると細胞膜における GLUT1 発現が増加することを示した. これは, PET-CT での ^{18}F -FDG 陽性集積に繋がり得る病態である. 悪性腫瘍と誤認しないよう, 良性腫瘍でも大型病変ではこのような病態が生じ得るということに留意する必要がある. 脂漏性角化症の病態における GLUT の役割解明のためには, さらなる症例の蓄積と検討が必要である.

利益相反

すべての著者に, 本論文に関する開示すべき利益相反関連事項はない.

謝 辞

本研究の実施にあたり, 皮膚科学講座の豊巻由香技術員には技術的な助言とサポートをいただいた. この場を借りて感謝の意を表する.

文 献

- 1) Tsai TH, Yang CC, Kou TC, Yang CE, Dai JZ, Chen CL, Lin CW. Overexpression of GLUT3 promotes metastasis of triple-negative breast cancer by modulating the inflammatory tumor microenvironment. *J Cell Physiol.* 2021;236:4669-80.
- 2) Carvalho KC, Cunha IW, Rocha RM, Ayala FR, Cajaíba MM, Begnami MD, Vilela RS, et al. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. *Clinics.* 2011;66:965-72.
- 3) Wang J, Ye C, Chen C, Xiong H, Xie B, Zhou J, Chen Y, et al. Glucose transporter GLUT1 expression and clinical outcome in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:16875-86.
- 4) Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P, Higuchi T, Nakajima T, Endo K. Expression of glucose transporters and hexokinase II in cholangiocellular carcinoma compared using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer Sci.* 2008;99:260-6.
- 5) Ancey PB, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer – from tumor cells to the tumor microenvironment. *FEBS J.* 2018;285:2926-43.
- 6) Xu YY, Wu TT, Zhou SH, Bao YY, Wang QY, Fan J, Huang YP. Apigenin suppresses GLUT-1 and p-AKT expression to enhance the chemosensitivity to cisplatin of laryngeal carcinoma Hep-2 cells: An In vitro study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:3938-47.
- 7) Baer SC, Casaubon L, Younes M. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in cutaneous neoplasia. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:575-7.
- 8) Wachsberger PR, Gressen EL, Bhala A, Bobyock SB, Storck C, Coss RA, Berd D, et al. Variability in glucose transporter-1 levels and hexokinase activity in human melanoma. *Melanoma Res.* 2002;12:35-43.
- 9) Koch A, Lang SA, Wild PJ, Gantner S, Mahli A, Spanier G, Berneburg M, et al. Glucose transporter isoform 1 expression enhances metastasis of malignant melanoma cells. *Oncotarget.* 2015;6:32748-60.
- 10) De Jaeger K, Merlo FM, Kavanagh MC, Fyles AW, Hedley D, Hill RP. Heterogeneity of tumor oxygenation: Relationship to tumor necrosis, tumor size, and metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:717-21.
- 11) Airley RE, Mobasher A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: Novel pathways and targets for anticancer therapeutics. *Chemotherapy.* 2007;53:233-56.
- 12) Diamond DL, Carruthers A. Metabolic control of sugar transport by derepression of cell surface glucose transporters. An insulin-independent recruitment-independent mechanism of regulation. *J Biol Chem.* 1993;268:6437-44.
- 13) Shetty M, Loeb JN, Ismail-Beigi F. Enhancement of glucose transport in response to inhibition of oxidative metabolism: Pre- and posttranslational mechanisms. *Am J Physiol.* 1992;262:C527-32.
- 14) Shetty M, Ismail-Beigi N, Loeb JN, Ismail-Beigi F. Induction of GLUT1 mRNA in response to inhibition of oxidative phosphorylation. *Am J Physiol.* 1993;265:C1224-9.
- 15) Merklen-Djafri C, Truntzer P, Hassler S, Cribier B. Hyperfixation intense d'une kératose séborrhéique en TEP-TDM. *Ann Dermatol Veneréol.* 2017;144:378-82.
- 16) Kariya T, Kato Y, Kanzaki A, Kanda Y, Ohara T, Tsuboi R. [(18)F]-Fluorodeoxy-d-glucose uptake-positive seborrhoeic keratosis on positron emission tomography may result from high expression of glucose transporter. *Br J Dermatol.* 2016;175:175-7.
- 17) Sharma P. Irritated seborrhoeic keratosis masquerading as malignancy on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography . *World J Nucl Med.* 2021;20:309-11.
- 18) Ibusuki A, Higashi Y, Kanekura T. Increased glucose uptake by seborrhoeic keratosis detected by positron emission tomography. *J Dermatol.* 2011;38:104-5.