

学位請求論文の内容の要旨

| | |
|---|---------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 感覚統合科学領域 皮膚科学教育研究分野 氏名 松本 実か |
| <p>(論文題目)</p> <p>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</p> | |
| <p>(内容の要旨)</p> <p>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. 様々な GLUT ファミリーが細胞生存に重要な役割を果たしている. 一方, 腫瘍細胞では糖代謝システムを変化させ自身の増殖や転移を促進し, 低酸素状態等の厳しい環境での生存, 増殖を有利に行おうとしている. 細胞株とマウスモデルでの研究では, トリプルネガティブ乳癌で GLUT3 発現が亢進しており, 癌の転移や予後と GLUT3 の関連が示された. 多くの固形癌で GLUT1 発現が増強しており, 予後不良因子と言われている.</p> <p>皮膚腫瘍に関しては, Baer らの報告では有棘細胞癌等で GLUT1 発現が増加し, 悪性黒色腫や SK (Seborrheic keratosis, SK) 等では発現がなかった. しかしその後別の研究者らの報告では悪性黒色腫の生検組織や培養細胞株で GLUT1 が発現していた. さらに GLUT1 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, 腫瘍増殖抑制等がみられ, GLUT1 の腫瘍進行機序への関与が示された.</p> <p>我々は 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査で 18F-FDG が集積した SK 症例を経験した. SK は良性腫瘍であり通常集積しない. 本症例での GLUT1, 3 発現の免疫組織化学的検討では, 細胞膜で GLUT1 が強く発現していた. これは Baer らの報告とは異なる結果であり, SK での GLUT 発現レベルについては更なる検討が必要である. 本研究の契機となった症例提示と共に, 当科で治療した SK での GLUT の細胞内局在と発現レベルの検討結果を示す.</p> <p>症例は 84 歳, 男性. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) の化学放射線療法後に寛解, 無再発で経過していた. 心窩部痛に対する上部消化管内視鏡検査で胃病変があり, 生検で DLBCL の診断. PET-CT 検査で胃病変と右側胸部皮膚に 18F-FDG 集積あり. 右側胸部皮膚に, 直径 35mm 大の黒色結節あり. ダーモスコピー検査, 病理組織検査にて SK と診断.</p> <p>研究対象患者は 2014~2018 年に弘前大学医学部附属病院皮膚科で病理組織検査を行った SK 患者 27 例で, 女性 16 例, 男性 11 例, 年齢の中央値は 63 歳. 腫瘍の直径の中央値は 12 mm. 発症からの期間の中央値は 10 年, 5 例で詳細不明. 27 例中 15 例で腫瘍が緩徐に増大傾向であった.</p> <p>GLUT1 と GLUT3 について, 細胞内局在 (細胞膜, 細胞質, 核) と, 各々の部位の染色強度を 0- 3 の 4 段階スコアで記録した.</p> <p>スコア別に 4 群に分類, 各群の腫瘍の大きさと発生部位 (頭頸部, 軀幹, 上肢, 下肢) に分け, 腫瘍が増大傾向にある群とない群に分けた.</p> <p>GLUT1 は細胞膜優位に染まる例が多かったが, 細胞膜, 細胞質ともに強く染まる例もあった. 核は 1 例を除き陰性. 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 群間に有意差あり. 染色スコア 3 と 1 の群の腫瘍サイズに有意差があったが, 他の群間ではなし. 同様の比較を細胞質でも行ったが, 有意差なし. また, 腫瘍増大過程にあった例でも, 細胞膜, 細胞質ともに有意な染色スコア上昇なし. なお, 病変発生</p> | |

部位と染色スコアについては、細胞膜、細胞質ともに有意な関連性なし。

GLUT3 は全例で細胞膜陰性、細胞質と核のみが陽性。陽性例の中でも、染色スコア 1 か 2 の中程度陽性の例が多く、細胞質、核ともに有意差なし。また、腫瘍増大過程にある例とない例での染色スコア間には有意差なし。なお、発生部位と染色スコアについては、細胞質、核ともに有意な関連性なし。

GLUT1 が細胞膜で陽性の SK は、腫瘍サイズが大きい傾向があった。マウスの KHT-C 腫瘍では、大型の腫瘍ほど腫瘍内が低酸素状態になるとの報告あり。SK でも大型のものほど低酸素状態になると予測される。低酸素状態では GLUT ファミリーを含む種々の遺伝子発現が活性化されると言われている。低酸素状態では細胞はアデノシン三リン酸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が、GLUT ファミリーがグルコース取り込みを担っている。GLUT の中でも特に低酸素応答性を有するのが GLUT1, 3 である。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。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 を介した GLUT1 遺伝子の転写増強と mRNA の安定化により、GLUT1 蛋白の合成が促進される。このように、大型の SK では腫瘍の増大に伴い組織が低酸素状態に陥る結果、細胞膜に GLUT1 が強く発現したと推測する。

SK はありふれた良性腫瘍であり、PET- CT 検査を受ける患者の多くが罹患していると思われる。しかし、18F- FDG が集積し癌を疑われる例は極めて稀である。18F- FDG が集積した SK の過去の報告例では、集積のない SK よりも GLUT1, 3 の mRNA 発現が増加しており、18F- FDG の細胞内取り込み機序に GLUT 発現増加の関与が示された。本研究で示した 18F- FDG 陽性の SK でも、GLUT1 は細胞質、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 18F- FDG 集積の機序に関与していた可能性がある。

本研究は、SK における GLUT ファミリーの細胞内局在と発現レベル、腫瘍の性状を比較した初の報告である。SK の病態における GLUT の役割解明のためには、今後の症例蓄積が必要である。