

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

(向 田 直 人) 印

(学位論文のタイトル)

Subtype-dependent difference of glucose transporter 1 and hexokinase II expression in
craniopharyngioma: an immunohistochemical study

(頭蓋咽頭腫におけるGLUT-1、HK-2の発現と病理学的亜型との検討)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【はじめに】

頭蓋咽頭腫は頭蓋底に発生する腫瘍で、良性腫瘍に分類されているもののその解剖学的な到達の困難性ゆえに全摘出が困難で再発を繰り返す腫瘍である。組織学的にはエナメル上皮腫型 (adamantinomatous craniopharyngioma: 以下ACP) と乳頭型 (papillary craniopharyngioma: 以下PCP) の2種類の亜型に分類されている。これまでに私達の研究室では¹⁸F-FDG-PETでPCPに高集積(糖代謝亢進)を認めることを報告している。また、過去の報告ではPCPの約95%には*BRAF* V600E遺伝子変異が確認され、ACPの約95%には β カテニンをコードする*CTNNB1*遺伝子変異が確認されている。上記二つの遺伝子は相互排他的であるため診断的分子マーカーとしての有用性が報告されている。今回我々は頭蓋咽頭腫における糖代謝関連酵素と*BRAF*変異の関係を免疫組織化学的に調査した。

【方法】

2000年～2019年に当科で手術を行った頭蓋咽頭腫41例を抽出し、そのうち病理検体が適当ではないと判断された12例を除外した。残りの頭蓋咽頭腫29例 (ACP 18例、PCP 11例) に対して、複数の免疫組織化学的マーカー (グルコーストランスポーター-1 (GLUT-1)、ヘキソキナーゼ-2 (HK-2)、*BRAF* V600E、 β catenin) を利用して免疫組織染色を行った。GLUT-1およびHK-2の発現は、腫瘍細胞の何%が免疫染色で陽性になるかによって0: (0%)、1+: (0～10%)、2+: (10～50%)、3+: (51～100%) の4段階で評価し、0または1+をnegative群、2+または3+をpositive群と分類した。また、29例中7例 (ACP 2例、PCP 5例) において手術前の¹⁸F-FDG-PET画像が検討可能であったため画像所見とSUV max値を評価した。

【結果】

GLUT-1の発現レベルはACPでは0、1+、2+、3+でそれぞれ2例(11.1%)、12例(66.7%)、4例(22.2%)、0例であり、PCPではそれぞれ0例、2例(18.2%)、5例(45.5%)、4例(36.4%)であった。positive群はそれぞれ、ACP群 4例(22.2%)、PCP群 9例(81.8%) (P値= 0.003)だった。GLUT-1の発現は通常上皮細胞膜で観察され、基底細胞層での発現が優位な傾向を認めた。HK-2の発現レベルはACPでは0、1+、2+、3+でそれぞれ7例(38.9%)、9例(50.0%)、2例(11.1%)、0例であり、PCPではそれぞれ0例、3例(27.3%)、3例(27.3%)、5例(45.5%)であった。HK-2 positive群はそれぞれ、ACP群 2例(11.1%)、PCP群 8例(72.7%) (P値= 0.001)だった。HK-2の発現パターンはGLUT-1のような傾向は示さなかった。*BRAF* V600E陽性例はACP群 0例、PCP群 10例(90.9%) (P値< 0.001)、 β cateninの核内発現陽性例はACP群 18例(100%)、PCP群 0例(P値< 0.001)と過去の報告と合致していた。*BRAF* V600Eが検出されなかったPCPの1例ではGLUT-1およびHK-2の発現レベルはどちらも1+と低レベルであ

った。手術前のFDG-PET画像の個々のSUV max値はACPでは4.1, 4.2、PCPでは9.3, 9.4, 10.7, 15.3, 16.1であり全てのPCPにおいてSUV max値は9以上であった。

【考察】

過去の報告通り、*BRAF* V600E、 β catenin の発現パターンは頭蓋咽頭腫の病理学的亜型を反映しており、GLUT-1とHK-2はどちらもPCP群で高い発現が見られ、ACP群では低いという結果であった。*BRAF*変異は他臓器癌でも発見されており、その下流にある糖代謝システムを利用して細胞増殖、腫瘍形成をもたらすとされる。そしてそれらの癌では*BRAF*変異とGLUT-1の発現上昇との相関があるとも報告されている。本研究でもPCPの約82%がGLUT-1 positive群の結果であり、PCPにおける糖代謝でも他の癌のように*BRAF*/MEK/ERK経路の活性化を介してGLUT-1の発現が上昇し、糖代謝が亢進している可能性が考えられた。しかしながら、*BRAF*変異とGLUT-1の間の詳細なメカニズムに関しては腫瘍によって報告に差があり頭蓋咽頭腫でも未解明なため今後の研究が必要である。また、HK-2も腫瘍のグルコース代謝における重要な酵素と考えられ、他臓器癌では臨床ステージや転移、腫瘍の予後不良との関連があるとも報告されている。PCPにおける*BRAF*からHK-2へのシグナル伝達の詳細は不明ではあるが、糖代謝亢進の一因となっていると考えられた。また、頭蓋咽頭腫はWHO grade1に位置づけられ良性腫瘍に分類されているがGLUT-1, HK-2の発現が顕著であることから潜在的な悪性の性格を有している可能性も考えられた。

【結語】

腫瘍における糖代謝はACPよりもPCPで亢進していると推測され、さらにPCPは*BRAF*変異下流にある糖代謝システムを利用している可能性があると考えられた。