

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

向田 直人 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 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、HXK-2の発現と病理学的亜型との検討）

雑誌名:Scientific Reports 第11巻、article number:126、2021

Naoto Mukada, Masahiko Tosaka, Nozomi Matsumura, Rei Yamaguchi, Masanori Aihara, Koji Isoda, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Hideaki Yokoo, Yuhei Yoshimoto

論文の要旨及び判定理由

頭蓋咽頭腫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種類の病理学的亜型に分類される。過去に著者らは¹⁸F-FDG-PETでPCPに高集積を認めることを報告しており今回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。

2000年～2019年に手術を行った頭蓋咽頭腫41例中、病理学的に評価不能であった12例を除外した29例（ACP 18例、PCP 11例）を対象として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（HXK-2）、BRAF V600E、 β catenin）による染色を行った。GLUT-1およびHXK-2の発現は陽性になった腫瘍細胞の割合により0、1+、2+、3+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SUV max値を評価した。

GLUT-1の発現はACPではnegative群に多く（14例： 77.8%）、PCPではpositive群に多かった（9例： 81.8%）（P値= 0.003）。HXK-2はACPではnegative群に多く（16例： 88.9%）、PCPではpositive群に多かった（8例： 72.7%）（P値= 0.001）。BRAF V600E陽性例はPCP群でのみ観察され（10例： 90.9%）（P値< 0.001）、 β cateninの核内発現陽性例はACP群で観察され（18例： 100%）（P値< 0.001）、過去の報告通りだった。術前FDG-PET画像のSUV max値は検討可能だった全てのPCPで9以上だった。

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HXK-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。本研究ではPCPの約82%がGLUT-1 positive群の結果であり、PCPにおいても他の癌のように糖代謝が亢進している可能性が考えられた。しかし、BRAF変異とGLUT-1の間の詳細なメカニズムに関しては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、HXK-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、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。

頭蓋咽頭腫の内、PCPではFDG-PETの上昇に加えて、Glucose Transporterの発現亢進により糖代謝亢進が生じていることが証明された。これにより頭蓋咽頭腫は術前に病理学的亜型を知ることが可能であり今後の治療選択肢において新たな知見になると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査 2021年 10月 18日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 脳神経内科学分野担任	池田 佳生	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 内分泌代謝内科学分野担任	山田 正信	印

参考論文

特になし