

肺腺癌における GLUT-1 発現の臨床的意義

西井竜彦¹⁾, 村松高¹⁾, 古市基彦¹⁾, 高橋典明²⁾

Clinical significance of the GLUT-1 expression in the pulmonary carcinoma

Tatsuhiko NISHII¹⁾, Takashi MURAMATSU¹⁾, Motohiko FURUICHI¹⁾, Noriaki TAKAHASHI²⁾

要旨

肺癌において、悪性腫瘍の発現に関与すると言われる Glucose transporter-1 (以下 GLUT-1) 発現を検索し、PET 検査での SUV max 値との相関があるかどうか、すなわち悪性度、病期との相関があるかどうかを検討した。当科で手術を施行され、承諾の得られた肺癌患者(腺癌15例、扁平上皮癌10例)を対象とした。すべての症例で GLUT-1 の発現がみられた。

腺癌と比べ扁平上皮癌が有意に高い染色性 (1.93 ± 0.73 vs 2.29 ± 0.81) を示したが、病期、腫瘍径との相関は認められなかった。また両者において、GLUT-1 と PET の SUV max 値との相関は認められなかった。

【緒言】

Glucose transporter-1 (以下 GLUT-1) は、GLUT family に属する膜貫通型蛋白で、ブドウ糖の能動輸送に関与し、腫瘍の悪性化に伴い高率に発現を示すことが知られており、実際、腫瘍細胞は正常細胞に比べグルコースの活性、代謝が高いことから、GLUT-1 発現と発癌、発育、さらに予後不良因子としての関与が示唆されてきた¹⁾。これまでに乳腺、脳、食道、大腸、皮膚、甲状腺、卵巣、子宮の腫瘍についての報告がみられるものの、肺癌に関する報告例は非常に少ない。また、悪性腫瘍においては 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) -PET の最大 standardized uptake value (SUV max) が高いほど悪性度が高いことも示唆されている。そこで、今回肺癌の GLUT-1 発現を検索することで PET 検査での SUV max 値との相関があるかどうか、すなわち悪性度、病期との相関があるかどうかを検討した。

【対象】

平成21年10月から平成22年12月まで当科で肺癌

の手術を施行した患者のうち、術前に PET 検査が行われており、なおかつ研究の承諾を得られた腺癌患者15名を対象とした。比較のため扁平上皮癌患者10名を対象とした。糖尿病患者は除外とした。

腺癌は、男女比は10:5で、48歳から81歳(平均年齢71.9歳)、扁平上皮癌は、男女比は7:3で、55歳から79歳(平均年齢69.4歳)であった。その内、腺癌で PET 陰性例が3例みられたが、扁平上皮癌はすべて PET 陽性であった。病期は、腺癌で stage IA 6例、IB 4例、IIA 1例、IIB 1例、IIIA 3例、扁平上皮癌で IA 5例、IB 4例、IIA 1例であった。腫瘍径は、腺癌が 2.2 ± 1.25 cm、扁平上皮癌が 3.21 ± 1.71 cm で有意差は認めなかった ($P=0.11$)。

【方法】

病理組織診断後のパラフィンブロックを $5\mu\text{m}$ に薄切し、ACRIS ANTIBODIES GmnH 社製抗 GLUT-1 ポリクローナル抗体を用いて免疫染色した。Stain intensity の判定は、Higashi らの論文²⁾、Younes らの論文³⁾ に準じて、標本内の癌細胞500個について

1) 日本大学医学部心臓血管・呼吸器・総合外科

2) 日本大学医学部呼吸器内科

西井竜彦: nishiitatsuhiko@gmail.com

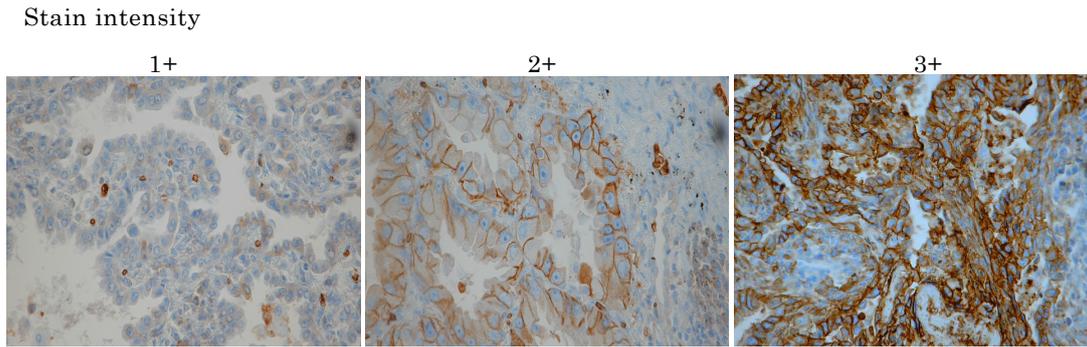


Fig.1

GLUT-1陽性細胞を百分率にて算出 (1+:10%以下, 2+:10-60%, 3+:60%以上) した (Fig.1)。

【結果】

すべての症例で、GLUT-1染色が陽性であった。Stain intensityは、腺癌では1+が4例、2+が8例、3+が3例であったが、扁平上皮癌では1+が1例あった以外はすべて3+で、組織別のGLUT-1のstain intensityは、腺癌症例 (n=15) が 1.93 ± 0.73 、扁平上皮癌症例 (n=10) が 2.29 ± 0.81 で、扁平上皮癌が有意に高い染色性 (P=0.006) を示した (Fig.2)。病期との検討では、腺癌、扁平上皮癌のいずれも染色性は特定の傾向は示さず、PETのSUV MAX値とGLUT-1の比較においても、腺癌でGLUT1 高染色群でSUV MAX値が高い傾向があったが有意な相関は認めなかった。

【考察】

今回の検討では、肺癌におけるGLUT-1の発現は病期、腫瘍径と相関は認められなかった。PETの

SUV MAX値は、腺癌 2.44 ± 2.26 、扁平上皮癌 8.91 ± 7.92 で有意に扁平上皮癌が高く (P=0.006)、また扁平上皮癌では、腫瘍径とPET間に相関があった (相関係数=0.83)。しかし、扁平上皮癌のGLUT-1の発現は、腫瘍径の小さい早期から高発現であることから、PETの値とは相関はみられなかった。一方、腺癌では早期の症例でもGLUT-1の高発現を示すものや、進行症例でも低発現を示す症例が認められるなど、一定の傾向を示さなかった。またPETの値とも相関を示さなかった。Stain intensityは肺腺癌の分化度すなわち腫瘍の悪性度に関与すると考えられるが、今後はGLUT-1が単独の予後因子なるうかの比較を行い、さらに原因を探求していきたい。

【まとめ】

①肺腺癌におけるGLUT-1発現の臨床的意義を検討した。②GLUT-1の発現は病期、腫瘍径と相関は認められなかった。③また、GLUT-1の発現とPETのSUV MAX間に相関は認められなかった。④GLUT-1の発現と予後に関してはさらなる検討が必要である。

謝辞

本研究にご協力を頂いた教室の呼吸器外科チームの諸兄に感謝の意を表します。

本研究は、日本大学医学部創立50周年記念研究奨励金 (共同研究) の助成を受け、実施致しました。記して謝意を表します。

文献

- 1) Yasuda M, Ogane N, Hayashi H, et al. Glucose transporter-1 expression in the thyroid gland: clinicopathological significance for papillary carcinoma. *Oncol Rep* 2005; 14: 1499-1504.
- 2) Higashi T, Tamaki N, Torizuka T, et al. FDG uptake, glucose transporter and cellularity in human pancre-

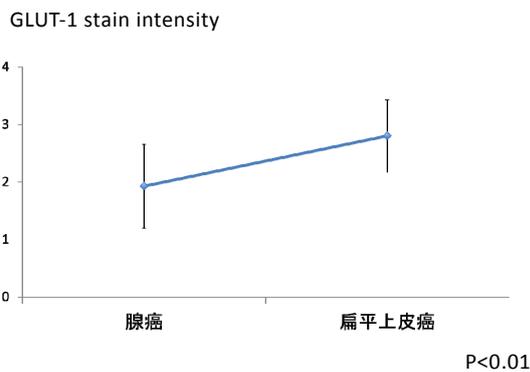


Fig.2

- atic tumors. *J Nucl Med* 1998; 39: 1727-1735
- 2) Younes M, Brown RW, Stephenson M, et al. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 1997; 80: 1046-1051.