



Title	18F-fluorodeoxyglucose/18F-fluoromisonidazole-PETを用いた膠芽腫における低酸素下糖代謝の重要分子を探索する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岡本, 迪成
Description	配架番号 : 2683
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14939号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85747
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OKAMOTO_Michinari_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 岡本 迪成

主査 教授 久住 一郎
審査担当者 副査 教授 石田 晋
副査 教授 神谷 温之

学位論文題名

^{18}F -fluorodeoxyglucose/ ^{18}F -fluoromisonidazole-PET を用いた膠芽腫における低酸素下糖代謝の重要分子を探索する研究

(Studies on exploration a potent key molecule of hypoxic glucose metabolism of glioblastoma derived from the depiction of ^{18}F -fluoromisonidazole and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography)

本研究において申請者は、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose/ ^{18}F -fluoromisonidazole-PET (FDG-PET/FMISO-PET) が術前検査された膠芽腫症例において、術中採取された腫瘍検体を用いて、低酸素下の糖代謝に関する分子学的な検討を行った。また、細胞株の検討および臨床情報との検討を行い、同定された分子の意義について報告した。膠芽腫における FDG/FMISO PET の集積と Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 (G6PC3) の遺伝子発現の関連が示唆された。低酸素により G6PC3 発現亢進するのか、G6PC3 が低酸素を誘導するかいずれかを明らかにするため、細胞株培養実験を試行し、低酸素環境下で Glucose Transporter1 (GLUT1) とともに G6PC3 の遺伝子発現が亢進したことから、G6PC3 の遺伝子発現は低酸素下糖代謝の重要分子である可能性を示した。また、膠芽腫において G6PC3 発現が全生存率と有意に関連していたことを自施設の他サンプルから追加検証したことに加え、より大規模な公開データベースから大きなサンプル数で示し、G6PC3 の遺伝子発現が予後予測因子になる可能性を示唆した。さらに既存の報告から Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) 自体が本来の糖代謝に関わる酵素以外に膠芽腫の病勢を悪化させる可能性があることに注目し、G6PC3 も同様に予後不良の原因として関わる可能性について今後さらなる解析を追加していくことを今後の方針として述べていた。

審査に際して、副査・神谷教授から FDG-PET と FMISO-PET を併用し評価した方法について他癌腫も含めて既存の報告があるか、また低酸素で G6Pase が誘導されるという知見について新規性があるかという質問があり、PET と分子解析を併用したという観点からは乳がんにおいて研究手法の似た報告があるものの、こちらは PET を動物検体に対して施行しており、本研究では実際にヒト膠芽腫の術中採取検体を解析した情報を伴い PET の結果と比較したという点で異なっていたこと、また低酸素と G6PC 発現について、低酸素により G6PC の発現が亢進する、低酸素により発現は亢進しないという両者の報告が存在しているが、G6PC3 についての報告はほぼなく、その点についても本研究の新規性と考えられると回答があった。

続いて、副査・石田教授から、G6PC3の働きに注目した質問があった。解糖系の亢進とともにG6PC3の発現が亢進することは、解糖系を抑制するための生物としての防御システムであると考えべきかとの問いだったが、糖新生が亢進するのは糖代謝が全体として亢進していることにより、決して解糖系が抑制されるわけではなく、解糖系の亢進とともに糖新生も亢進し、糖代謝が全体として活性化することが考えられ、またそれにより発現亢進したG6PC3が糖代謝に関連した働き以外を持つ酵素であり、膠芽腫の予後を悪化させる別の働きがある可能性について推察されたとの回答があった。またシグナル伝達の上下流に当たる蛋白発現との関連、例えば血管新生因子たるVascular endothelial growth factor (VEGF)との関連に注目することで新たな知見を得られる可能性があることについて指摘があり、今後G6PC3の機能解析に関連して、本研究でも評価したVEGFを継続して評価していくことに意義があることについて同意する旨の回答があった。

主査・久住教授から、FMISOとG6PC3の相関について質問があり、本研究において相関は認められなかったこと、またFMISO高集積群と低集積群についてのG6PC3を含む各分子発現の比較について、本研究では閾値を恣意的に定めたことを回答した。既存の報告から膠芽腫の診断について有用な閾値や予後に関連した閾値についても報告があるが、それらによる検討では有意な差が検出できなかったことを追加で回答した。ただし糖代謝の経路変更は閾値による変化が想定されることからなんらかの閾値が存在し、差異が生じることは妥当と考えられる旨を回答していた。

この論文は、膠芽腫の予後に関する新規候補分子の探索として新たな知見を報告しており、予後予測やその分子学的機構についての機序解明に向けてさらなる研究の発展が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。