

氏名(生年月日)	ハシ 橋	モト 本	タケ 拓	ゾウ 造
本 籍				
学 位 の 種 類	博士 (医学)			
学位授与の番号	乙第 2275 号			
学位授与の日付	平成 16 年 6 月 18 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Clinical significance of hepatocyte growth factor and its specific receptor c-Met expression in colorectal cancer progression (大腸癌進展度評価における HGF/c-Met の臨床的意義に関する研究)			
主論文公表誌	Acta Histochemica et Cytochemica 第 37 巻 第 2 号 139-146 頁 2004 年			
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 小林 楨雄, 江崎 太一			

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

近年, 増殖因子の一つである肝細胞増殖因子 (HGF) およびその受容体 c-Met が腫瘍進展に関与することが指摘されているが, 大腸癌においてこれらの発現と予後との関連を調べた報告は少ない. 本研究では, この問題を明らかにすることを目的として, 大腸癌患者群の術前血清 HGF 値を測定するとともに, 切除癌組織における HGF/c-Met の発現を免疫組織化学的に解析した.

〔対象および方法〕

1996 年 10 月から 2001 年 11 月までに東京女子医科大学病院第二外科で外科的治療を受けた大腸癌症例の臨床病理学的因子を評価した. 大腸癌症例 108 例の術前血清と健常人 200 名の HGF 値を ELISA 法により測定し, 大腸癌症例のうち 50 例の原発巣最深部を含む切除癌組織切片に, 抗 HGF/c-Met 抗体を用いて免疫組織化学染色を施した. 腫瘍細胞染色度は, 正常粘膜と同等に微弱なものを (0), 腫瘍細胞の陽性率が 50% 未満のものを (1+), および 50% 以上のものを (2+) と定義した.

統計学的処理には, Mann-Whitney の U 検定, Kruskal-Wallis 検定ならびに Spearman の順位相関検定を用いた.

〔結果〕

術前血清 HGF 値は, 健常例に比べ大腸癌症例で有意 ($p < 0.0001$) に上昇しており, 300pg/mL 以上を示す群のうち癌患者が占める割合は, 300pg/mL 未満の群で癌患者が占める割合よりも高かった ($p < 0.0001$). 血清 HGF 値はまた, 臨床病理学的因子のうち, 深達度 ($p = 0.0173$), 肝転移 ($p = 0.0024$) および病期 ($p = 0.0069$) の進行とともに有意に上昇した.

免疫組織化学染色では, HGF と c-Met は腫瘍細胞で共存しており, 前者は微細顆粒状を呈し腫瘍細胞の細胞質に均一に分布していたのに対し, 後者は腫瘍細胞の細胞膜に線状に局在していた. 癌組織 HGF 染色度は静脈侵襲例で有意 ($p = 0.009$) に高発現しており, 癌組織 c-Met 染色度はリンパ管侵襲例 ($p = 0.023$) および肝転移例 ($p = 0.018$) で有意に低発現であった. 血清 HGF 値が 300pg/mL 以上を示す群のうち癌組織 c-Met 染色度 (2+) 例が占める割合は, 300pg/mL 未満の群で癌組織 c-Met 染色度 (2+) 例が占める割合よりも有意 ($p = 0.018$) に低かった.

〔考察〕

大腸癌症例で血清 HGF 値が病期の進行に伴って有意に上昇していた点は, 血清 HGF 値が大腸癌の存在, 進行度を反映し, 免疫組織化学染色標本で, HGF と c-Met が共存して発現していた点は, 分泌された HGF が, 従来

から指摘されているパラクリンおよびエンドクリン機構に加えて、オートクリン機構を介して c-Met 発現細胞に作用することを示している。本研究では、癌組織 c-Met 染色度が血清 HGF 値やリンパ管侵襲、肝転移などの臨床病理学的因子と逆説的相関を示した点が特筆され、これまでの報告と異なる。

近年、HGF 上方制御に伴う c-Met 下方制御を示唆する報告が相次いでいる。すなわち、実験的障害肝の HGF/c-Met 結合解析で c-Met 発現レベルは急速な低下を認めたり、腎臓毒投与後、片腎摘出後の残存腎で HGF の上方制御と c-Met の下方制御がみられるとされている。これらの反応性病変で認められた現象を癌組織にそのまま当てはめることは慎重でなければならないものの、我々の結果を支持するものである。

以上を踏まえて本研究では、大腸癌の c-Met 発現細胞に対する HGF 供給過剰が代償性の c-Met 下方制御をもたらすことを示唆した。

〔結論〕

血清 HGF 値、癌組織 HGF/c-Met 染色度および臨床病理学的因子の間にはいくつかの相関性が存在し、これらの解析が大腸癌の進展度と予後の評価に貢献することが明らかになった。

論文審査の要旨

本論文は血清 hepatocyte growth factor (HGF) が大腸癌進展度評価の指標となり得るか、その臨床的意義を検証した論文である。

大腸癌症例 108 例と健常人 200 例の HGF 値を ELISA 法で測定し、更に大腸癌 50 例について免疫組織学的にも検討した。

血清 HGF 値は大腸癌症例で有意($p < 0.0001$)に上昇しており、300pg/ml 以上を示す群で癌患者の割合が高く、深達度、肝転移、病期の進行と共に有意に上昇した。免疫組織化学的検討では HGF は細胞質内で微細顆粒状に分布していたが、c-Met は細胞膜で線状に局在していた。HGF は静脈侵襲例で有意に高発現であり、一方 c-Met はリンパ管侵襲例、肝転移例で有意に低発現であった。

本研究は従来の報告と異なり、c-Met が HGF 値やリンパ管侵襲、肝転移などの臨床病理学的因子と逆説的相関を示した点が特筆され、近年、反応性病変で同様の結果を示唆する所見も散見されている。

以上、大腸癌症例の血清 HGF 測定値はその進展度評価に貢献することが示され、基礎的かつ臨床的にも価値ある論文である。