

主論文の要旨

Clinical significance of keratinocyte growth factor and K-sam gene expression in gastric cancer

(胃癌における KGF(keratinocyte growth factor)/K-sam 発現の臨床腫瘍学的意義)

東京女子医科大学第二外科学教室

(主任:亀岡信悟教授)

谷 英己

MOLECULAR MEDICINE REPORTS 7(5): 1381-1386, May 2013 に掲載

【目的】

スキルス胃癌など diffuse growth type の癌腫は早期診断が困難で発見時に進行癌であり治療成績が極めて不良である。癌細胞の遊離や浸潤の上で細胞増殖因子は重要な役割を担っているが、線維芽細胞増殖に関与する Fibro growth factor(FGF)、なかでも FGF-7(Keratinocyte Growth Factor: KGF)が胃癌の増殖・浸潤にどのように関与しているかを、血清学および免疫組織学的に検討した。

【対象と方法】

1999年から2003年までに当教室にて胃癌切除術症例86例(早期癌49例、進行癌37例)を対象とした。術前に採取された血清にて、ELISA法を用いて血清KGF値を測定した。切除標本は、10%ホルマリンパラフィン固定標本を一次抗体にKGFマウスモノクローナル抗体とK-samラビットポリクローナル抗体を使用し、酵素抗体法で免疫組織学的染色を施行した。術後約5年以上の臨床経過を解析し、①血清KGF値と臨床腫瘍学的因子の関係、②血清KGF値と免疫組織学的KGF発現の関連性、③血清KGF値と免疫組織学的K-sam発現の関連性について検討を行った。統計学的検定は2群間比較に χ 二乗

検定、Mann-Whitney U 検定を、生存曲線には Kaplan-Meier 法、log-rank 検定を、多変量解析には Cox の比例ハザードモデルを用い、すべての検定において $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

血清 KGF 発現と臨床病理学的諸因子を検討したところ、肉眼分類 0,1,2,3 型 $10.747 \pm 3.571 \text{ pg/ml}$ に比し 4,5 型は $14.498 \pm 3.812 \text{ pg/ml}$ と有意に高値 ($p=0.028$) を示した。免疫組織学的検討における KGF 発現では血清 KGF 値と正の相関 ($p=0.0198$) を示した。また同様に免疫組織学的 K-sam 発現は血清 KGF 値と正の相関 ($p=0.0177$) を示した。

【考察】

血清 KGF 値は、肉眼型 4,5 型胃癌においてその進行度によらず、有意に高値を示したことから、増殖や浸潤機転を顕著に示すような予後不良な癌腫にて高値を示す傾向にある。それは過去の報告からびまん性浸潤胃癌では KGF レセプター (KGFR) をコードする遺伝子である K-sam が免疫組織学的に高発現していることから、KGFR と結合した KGF が一部血清に放出されることにより血清 KGF 値と関連性があると考えられる。今回の検討では、血清 KGF 値は免疫組織学的 KGF の発現と正の相関性が認められ、免疫組織学的 K-sam 発現との間にも正の相関性が示されたことから、血清 KGF 値とびまん性浸潤型癌腫との関連性が示唆された。また、癌の進行度には関連性を認めない点から、スキルス胃癌などの予後不良なびまん性浸潤型胃癌で進行癌となる前段階で、そのポテンシャルを拾い上げる可能性が示唆された。

【結語】

既に診断されている術前の胃癌症例のうち、びまん性浸潤型胃癌となるリスクファクターとして、血清 KGF 値が簡便な方法で、予後不良症例を拾い上げられる可能性が示唆された。