

主論文の要約

Clinical significance of hepatocyte growth factor/c-Met expression in the assessment of gastric cancer progression

(胃癌進展度評価における HGF/c-Met 系発現の臨床学的意義の検討)

東京女子医科大学外科学(第二)教室

(主任:亀岡信悟教授)

野口 英一郎

MOLECULAR MEDICINE REPORTS Published online on: January 15, 2015

DOI: 10.3892/mmr.2015.3025

【目的】

癌の進展をつかさどるメカニズムのうち、原発巣から遊離・浸潤していく上で重要な因子は、細胞の運動能である。その運動性を亢進させる増殖因子のひとつとして hepatocyte growth factor (HGF) が知られている。今回我々は、胃癌における進展度評価として、HGF/c-Met 系発現の臨床学的意義の策定を、血清学および免疫組織学的に検討した。

【対象と方法】

1999年4月から2003年3月までに、当教室において外科的切除された胃癌症例より、無作為に抽出した110例を対象に、術前血清HGFをELISA法にて測定した。さらにその中から50例を無作為に抽出(Stage I/II 41例、Stage III/IV 9例)し、切除標本からHGF及びそのレセプターであるc-Metの免疫組織染色を行なった。術後5年以上の臨床経過を解析するとともに、①血清HGF値と病理学的諸因子の関係、②血清HGF値と免疫組織学的HGF及びc-Met発現の関連性、③免疫組織学的HGF及びc-Met発現と病理学的諸因子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Mann-Whitney U検定を、累積生存率はKaplan-Meier法にて算出し、logrank testを用いた。p<0.05を有意差ありとした。

【結果】

浸潤増殖様式 (INF $\alpha \sim \beta$ vs. γ) において、進行度が高いものが、術前血清 HGF 値は高値を示した ($p < 0.001$)。腫瘍径・深達度・ly 因子において、有意差は認められなかったが、進行度が高くなるにつれ術前血清 HGF 値は高値を示した。血清 HGF 値と組織標本における HGF、c-Met の免疫染色との間に相関関係は認められなかった。免疫染色においては、c-Met とリンパ管侵襲 (ly0/1 vs. 2/3, $p=0.0416$)、リンパ節転移 (n0/1 vs. 2, $p=0.0184$)、腫瘍径 ($\leq 50\text{mm}$ vs. $>50\text{mm}$, $p=0.0469$) の間に有意な相関関係を認めた。また、c-Met 免疫染色において、overall survival (OS) に有意差を認めた ($p=0.0342$)。

【考察】

血清 HGF と免疫染色による HGF/c-Met 染色の 3 者を同時に病理学的因子と比較した報告はなされていない。浸潤増殖様式のみが、進行度が高いものは有意差をもって術前血清 HGF 値は高値を示したが、HGF が癌細胞の浸潤増殖に大きく関わるということと相関していると考えられる。血清 HGF 値と組織標本における HGF、c-Met の免疫染色との間に相関関係は認められなかった。これは HGF が、癌細胞に対してパラクリン作用とオートクリン作用を併せ持つという、複雑な作用機序を持っていることから予想されうる。Stage I / II 症例が全体の 82% (41 例 / 50 例) を占めるにもかかわらず、OS が c-Met 免疫染色陽性例において有意に低かった。これは、胃癌において c-Met 陽性が、胃癌の予後予測因子になることを示していると考ええる。HER2 陽性に続き、c-Met 陽性胃癌という分野が確立する事も期待されうるため、c-Met 発現のさらなる基礎的研究と免疫染色における精度管理が重要であると考ええる。

【結語】

胃癌における HGF/c-Met 系発現は、胃癌進展の予測因子となりうることが示唆された。