

種々の腫瘍において腫瘍新生や浸潤、分化、血管新生等の重要な役割を果たしていると考えられるHepatocyte Growth Factor (HGF) 及びその関連分子が胃癌にどのように作用しているかを明らかにするため、本研究では(1)胃癌の前癌病変と考えられているSpasmolytic Polypeptide Expressing Metaplasia (SPEM)の発生へのHGFの関与を、急性にSPEMを惹起させる薬剤であるDMP777をHGFA欠損マウスに投与することで検討し、(2) HGF系のヒト胃癌への関与を、ヒト胃癌組織及び周囲非癌組織中におけるHGF系分子の発現と、胃癌患者及び非胃癌患者の血清HGF及びHGFA濃度を測定することで検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. HGFA欠損マウスではDMP777投与に伴う腺窩上皮過形成を認めず、腺窩上皮過形成がHGFにより惹起されている可能性が示唆された。腺窩上皮過形成はガストリンによって惹起されていることが知られているが、今回は両群の血清ガストリン値の推移に差がなく、ガストリン刺激から腺窩上皮過形成が惹起されるpathwayにHGF系が作用している可能性が示唆された。
2. DMP777投与前からHGFA 欠損マウスではBrdU陽性細胞数がWild typeに比べ少なく、HGFは正常状態でも急性胃粘膜障害時でも細胞回転を促進していると考えられた。
3. DMP777をHGFA欠損マウスに投与した結果、BrdU陽性細胞の増加はWild typeに比べて緩徐であるにもかかわらず、SPEM形成、TFF2陽性細胞数の変化はWild typeと同等であった。SPEMの発生にはSPEMを構成する細胞が新たに産生されるのではなく、既存の細胞の形態変化により生じることが示唆された。
4. タンパクレベルでの胃癌組織におけるc-Metの発現亢進と、mRNA、タンパクレベルでのHAI-1発現低下を認めた。胃癌組織におけるHGF系経路の活性化はHGF発現亢進によるというよりも、c-Metの発現亢進とHAI-1の発現低下によるものと考えられた。
5. 血清総HGFA値が胃癌患者群で高値であった。胃癌患者での肝臓からのHGFA分泌亢進が示唆され、胃癌担癌状態においては肝臓でのHGFA分泌を亢進させるシグナルが胃癌から発せられている可能性が示唆された。胃癌患者群において血清活性化型HGFA低値を認め、胃癌局所でのHGFAの消費を反映している可能性が考えられた。

本研究は、HGF が萎縮胃粘膜の回復に寄与していることと、ヒト胃癌において HGF 系の亢進が、血清総 HGFA 値の上昇、局所における HAI-1 の発現低下、c-Met の発現上昇により惹起されている可能性を示したものであり、胃癌の発生、進展、転移における HGF の作用機序を解明する上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。