

Paracrine activation of MET promotes peritoneal carcinomatosis in scirrhous gastric cancer

著者	??
著者別表示	Zhao Lu
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4082号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2014-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/42035

doi: <https://doi.org/10.1111/cas.12301>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

報告番号

受付番号 甲第2430号 氏名 趙 璐

論文審査担当者 主査 佐藤 博

副査 太田 哲生

源 利成



学位請求論文

題 名 Paracrine activation of MET promotes peritoneal carcinomatosis in scirrhus gastric cancer (METのパラクライン活性化はスキルス胃癌の癌性腹膜炎を亢進する)

掲載雑誌名 Cancer Science 2013年104巻12号1640~1646頁 平成25年12月掲載

スキルス胃癌発症の成因としてMET遺伝子増幅の関与が報告されていたが、最近ではMET遺伝子増幅の関与は比較的稀であるとも報告され、十分に明らかにされていない。本研究では、腹水を伴う癌性腹膜炎発症の代表格であるスキルス胃癌形成におけるHepatocyte Growth Factor (HGF)とその受容体METの本病態形成への関与を明らかにすることを目的に検討を行い、以下の結果を得た。

1. ヒト胃癌細胞株を用いてヌードマウス腹腔内移植モデルにより検討した結果、MET増幅を有する胃癌細胞株は腹膜播種を形成したが腹水産生は認めなかった。一方、MET増幅のないスキルス胃癌細胞株は悪性腹水を伴う癌性腹膜炎を形成し、その病態は手術不能進行スキルス胃癌病態に酷似していた。
2. *in vitro*の検討で、今回検討したすべての胃癌細胞株でMET受容体蛋白の発現が観察された。一方、HGF産生は胃癌細胞株では認められず、ヒト線維芽細胞より産生されることが判明した。スキルス胃癌組織を用いた免疫組織学的検討では、MET発現陽性症例は55%に認められ、HGFは胃癌組織の胃癌細胞には発現なく癌細胞周囲線維芽細胞から高発現していた。また、スキルス胃癌による癌性腹水中のHGF濃度は、非癌性腹水に比して2倍以上の高い濃度で存在することが判明した。
3. HGF刺激による細胞遊走能・増殖能誘導の有無を検討した結果、遊走能においてはいずれの胃癌細胞にも誘導を認め、一方増殖能においては、ヌードマウス移植実験で腹水を伴う癌性腹膜炎を形成したスキルス胃癌由来細胞株のみに高い増殖活性の誘導が確認された。HGF刺激増殖誘導を有するスキルス胃癌細胞と腹水を伴う癌性腹膜炎発症には深い関連性が示唆された。
4. マウス治療実験の検討で、スキルス胃癌細胞移植モデルにおいて腹水形成後からの治療開始でも著明な腹水減少ならびに有意な生存期間の延長が確認された。マウスモデル腹水中にはヒトHGFではなくマウスHGFが多量に存在した。マウスHGFは、ヒトスキルス胃癌細胞に高い交叉活性(増殖誘導)を有し、パラクライン活性化経路の存在が示唆された。さらに、MET増幅胃癌細胞移植モデルにおいてもMET-TKI治療は生存期間の延長をもたらした。

以上、癌性腹膜炎形成におけるHGF/METシグナル活性化の関与が明らかとなった。MET-TKIによる治療は、腹水を伴う癌性腹膜炎病態にも著効したことより、手術不能スキルス胃癌への臨床応用の可能性が示唆された。本研究は、MET-TKIのスキルス胃癌への臨床応用の可能性を示唆した非常に価値ある研究であり、医学博士の学位論文に値すると評価された。