

胃癌における proliferating cell nuclear antigen および c-met 遺伝子産物発現の意義

神戸大学医学部第1外科

田中 賢一 中村 毅 中江 史朗 斎藤 洋一

我々は胃癌組織における c-met 遺伝子産物, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) を免疫組織学的に比較検討した。PCNA は組織型, 腫瘍径, 深達度, 脈管侵襲, Stage との関連を認めた。c-met は, 深達度, 脈管侵襲, Stage との関連を認めた。c-met と PCNA との関係を検討すると, PCNA 高値群で c-met 陽性例が多かった。c-met 陰性群においては, n (-) 例, v_{0,1} 例で PCNA 低値群が多かった。PCNA 高値で c-met が陽性の群と PCNA 低値で c-met が陰性の群に分けると, 前者の群にそれぞれ深達度, リンパ節転移, 脈管侵襲, Stage が進んだ例が多かった。c-met, PCNA とともに臨床病理学的予後規定因子と相関しており, 腫瘍の発育進展を反映する因子と考えられた。また, c-met と PCNA を併せて検討することにより, さらに詳細な悪性度判定が可能になると考えられた。

Key words: gastric cancer, c-met proto-oncogene product, proliferating cell nuclear antigen

はじめに

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) は, DNA polymerase δ の補助蛋白で細胞周期の G1後期から S 期にかけて細胞核内に蓄積する分子量36kD の非ヒストン蛋白である¹⁾。抗 PCNA 抗体がホルマリン固定パラフィン切片で使用可能であることから, PCNA 陽性細胞の割合は腫瘍の増殖マーカーとして注目されてきている^{2,3)}。また, 増殖因子の1つである hepatocyte growth factor (HGF) は細胞増殖促進・細胞運動性亢進・管腔形成の誘導などの生物活性を有しており^{5)~8)}, その受容体をコードしている⁴⁾c-met 遺伝子を併せた HGF/c-met 系が癌組織において癌細胞の様々な増殖進展に関与している可能性が示唆されている。

今回, 胃癌組織に見られる増殖進展における PCNA あるいは c-met 遺伝子産物の意義を明らかにするために, 胃癌におけるこれらの発現を免疫組織学的に検索し, 既存の臨床病理学的因子との関連や両者相互間の関連を検討した。

対象および方法

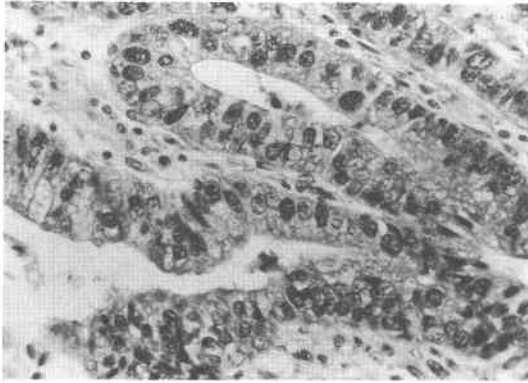
1993年1月から1994年5月までに当科で切除した胃癌62例を対象とした。平均年齢67歳で, 男性38例, 女

性24例, 早期胃癌25例, 進行胃癌37例であった。

すべての胃切除標本について, 10%緩衝ホルマリンにて24時間固定した。通常の HE 染色による病理学的な観察を行い, 腫瘍最深部の切片を検討対象とすることとした。poly-L-lysine でコーティングしたスライドガラスを用い, 腫瘍中心部の3ミクロン薄切切片を作成して免疫組織染色用の検体とした。抗 PCNA 抗体の1次抗体として, モノクローナル抗体である PC10 (DAKO) を20倍希釈で使用した。抗 c-met 抗体の1次抗体としては, ポリクローナル抗体である C-12 (Santa Cruz Biotechnology) を100倍希釈で使用した。染色は DAKO 社 LSAB Kit にて Labelled Streptavidin Biotin 法 (LSAB 法) で行った。1次抗体の反応時間は 4°C, 24時間とし, 3-amino-9-ethylcarbasole (AEC) で発色させ, マイヤーヘマトキシリンで核染色を行った。

判定は光学顕微鏡的所見より, PCNA は核が褐色にされたものを陽性とした。腫瘍先進部の染色が均一である部分で, 1,000個の癌細胞のうち陽性細胞の数をカウントし PCNA-Labeling Index (PCNA-LI) として%で表わした。c-met は細胞膜が染色されたものを陽性とした。PCNA-LI, c-met 発現の有無をそれぞれ臨床病理学的因子と比較した。さらに, PCNA-LI と c-met 発現との関係について検討した。なお病理学的所見の項目と表現は胃癌取扱い規約⁹⁾に従った。

<1996年2月14日受理>別刷請求先: 田中 賢一
〒650 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部第1外科

Fig. 1 The expression of PCNA ($\times 400$)

数値は平均値 \pm 標準偏差で表示し、2群間の差の検定は Student の t 検定で行った。2 要因の数計値の解析には χ^2 検定ならびに Fisher の直接確率計算法を用いた。

結 果

(1) PCNA 発現と臨床病理学的因子との検討

全62症例の PCNA-LI は $43.0 \pm 13.8\%$ であった (Fig. 1)。肉眼型別に PCNA-LI を検討すると、限局型の PCNA-LI は $48.4 \pm 10.6\%$ 、浸潤型の PCNA-LI は $47.0 \pm 14.8\%$ で、両者に有意な差は認めなかった。表在型の PCNA-LI は $38.1 \pm 13.3\%$ と限局型、浸潤型両者より有意に低値であった ($p < 0.05$)。腫瘍径を 5cm で分けて検討すると 5cm 未満の PCNA-LI は $41.2 \pm 13.8\%$ であったのに対し、5cm 以上の PCNA-LI は $46.3 \pm 13.4\%$ であったが、有意な差はなかった。組織型別に pap・tub1・tub2 を分化型、por1・por2・sig・muc を未分化型とすると、分化型の PCNA-LI は $49.0 \pm 11.7\%$ 、未分化型の PCNA-LI は $35.3 \pm 12.6\%$ と、分化型で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。浸潤増殖様式の相違による PCNA-LI は、 $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ の順に $50.3 \pm 12.3 \cdot 44.4 \pm 13.8 \cdot 44.2 \pm 14.2$ と低下したが、統計学的な有意差は認められなかった。間質の割合の相違による PCNA-LI の値は med が 52.2 ± 8.5 と最も高値を示したが、int・sci と有意な差は認められなかった。深達度については、進行癌の PCNA-LI $46.5 \pm 13.0\%$ は、早期癌の $37.9 \pm 13.5\%$ に比較して有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。リンパ節転移についてみると、リンパ節転移陽性例の PCNA-LI は $46.3 \pm 12.7\%$ と、陰性例の $39.8 \pm 14.3\%$ より高い値を示したが有意差は認められなかった。脈管侵襲については、 $ly_{0,1}$ の PCNA-LI が $39.8 \pm 12.6\%$ 、 $ly_{2,3}$ は $46.8 \pm 14.3\%$ 、 $v_{0,1}$ の

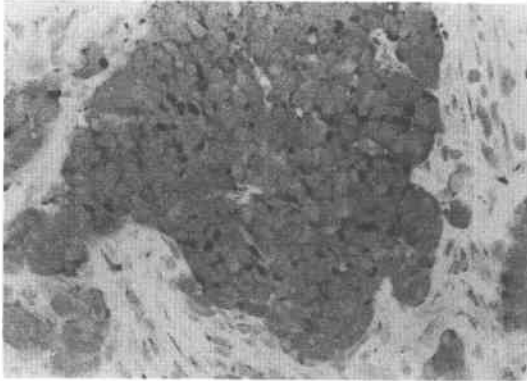
Table 1 Correlation between PCNA-LI and clinicopathologic factors

factors	PCNA-LI	p value
Macroscopic type		
superficial type	38.1 ± 13.3 (n=30)] <0.05
localized type	48.4 ± 10.6 (n=15)	
invasive type	47.0 ± 14.8 (n=17)	
Histological type		
pap	52.5 ± 5.6 (n=4)] <0.01
tub1	48.8 ± 10.7 (n=17)	
tub2	48.2 ± 14.3 (n=14)	
por1	36.9 ± 11.7 (n=9)	
por2	35.7 ± 13.6 (n=16)	
sig, muc	25.1 ± 5.1 (n=2)	
Depth of invasion		
m	34.3 ± 13.3 (n=9)] <0.05
sm	40.0 ± 13.6 (n=16)	
mp	45.7 ± 13.1 (n=12)	
ss	41.4 ± 10.7 (n=16)	
se, sei	49.4 ± 13.8 (n=17)	
Tumor size		
<5cm	41.2 ± 13.8 (n=40)] N.S.
≥ 5 cm	46.3 ± 13.4 (n=22)	
Cancer-stroma relationship		
med	52.2 ± 8.5 (n=8)] N.S.
int	42.8 ± 14.0 (n=31)	
sci	43.6 ± 14.4 (n=12)	
Patterns of infiltrating growth		
INF α	50.3 ± 12.3 (n=6)] N.S.
INF β	44.4 ± 13.8 (n=23)	
INF γ	44.2 ± 14.2 (n=22)	
Lymph node metastasis		
negative	39.8 ± 14.3 (n=31)] N.S.
positive	46.3 ± 12.7 (n=31)	
Lymphatic invasion		
$ly_{0,1}$	39.8 ± 12.6 (n=33)] <0.05
$ly_{2,3}$	46.8 ± 14.3 (n=29)	
Venous invasion		
$v_{0,1}$	40.5 ± 13.4 (n=43)] <0.05
$v_{2,3}$	48.7 ± 13.3 (n=19)	
Conclusive stage		
Ia-II	38.6 ± 14.0 (n=33)] <0.05
IIIa-IVb	48.1 ± 11.8 (n=29)	

PCNA-LI が $40.5 \pm 13.4\%$ 、 $v_{2,3}$ は $48.7 \pm 13.3\%$ とそれぞれ脈管侵襲程度が強いほど、PCNA-LI は高値を示した ($p < 0.05$)。Conclusive stage II 以下の PCNA-LI は $38.6 \pm 14.0\%$ であったが、Stage IIIa 以上では $48.1 \pm 11.8\%$ と有意に ($p < 0.05$) 高値を示した (Table 1)。

(2) c-met 発現と臨床病理学的因子との検討

Fig. 2 The expression of c-met proto-oncogene product ($\times 400$)



c-met は細胞膜のみが染色される症例は認められず、細胞膜と同時に細胞質も染色された (Fig. 2)。本検討では細胞膜が染色された例を c-met 陽性とし、細胞質のみが染色されたものは陰性とした。この結果、c-met は62例中30例 (48.4%) に発現を認めた。

c-met の発現の有無と臨床病理学的因子を比較検討すると、深達度が m, sm 例25例のうち、c-met 陽性例は5例 (20.0%) であったのに対し、mp 以深の例では c-met 陽性が37例中25例 (67.6%) に認められ、c-met は早期胃癌より進行癌で高率に発現していた ($p < 0.05$)。肉眼型、組織型、腫瘍径、浸潤増殖様式、間質の割合、リンパ節転移については c-met の発現に統計学的な有意差を認めなかった。脈管侵襲については、ly_{0,1} 例33例中10例 (30.3%)、v_{0,1} 例42例中17例 (40.5%) の c-met 発現率に対し、ly_{2,3} 例29例中20例 (70.0%)、v_{2,3} 例20例中13例 (65.0%) に発現を認め、いずれも脈管侵襲程度が強いと c-met の発現も高率となっていた ($p < 0.05$)。Stage 別に検討すると、Stage II までの33例中 c-met 陽性が11例 (33.3%) であったのに対し、Stage IIIa 以上の例で29例中19例 (65.5%) に c-met の発現を認め ($p < 0.05$)、Stage が進むと c-met の発現も高率であった (Table 2)。

(3) PCNA-LI, c-met 発現の有無と臨床病理学的因子との検討

PCNA-LI と c-met 発現の関係を検討した。PCNA-LI の中央値である46で全症例を2群に分け、c-met の発現との関連をみると、PCNA-LI が46以下の PCNA-LI 低値群において c-met 陰性例は31例中22例 (71.0%) を占め、PCNA-LI が46以上の PCNA-LI 高値群において c-met 陽性例は31例中21例 (67.7%) を

Table 2 Correlation between c-met proto-oncogene product expression and clinicopathologic factors

factors	c-met proto-oncogene product expression	p value
Macroscopic type		
superficial type	9/30 (30.0%)	N.S.
localized type	9/15 (60.0%)	
invasive type	12/17 (70.6%)	
Histological type		
differentiative type	19/35 (54.2%)	N.S.
undifferentiative type	11/27 (40.7%)	
Depth of invasion		
early	5/25 (20.0%)	0.05
advanced	25/37 (67.6%)	
Tumor size		
<5cm	16/40 (40.0%)	N.S.
\geq 5cm	14/22 (63.6%)	
Cancer-stroma relationship		
med	6/8 (75.0%)	N.S.
int	16/31 (51.6%)	
sci	6/12 (50.0%)	
Patterns of infiltrating growth		
INF α	1/6 (16.7%)	N.S.
INF β	14/23 (60.9%)	
IFN γ	14/22 (63.6%)	
Lymph node metastasis		
negative	13/31 (41.9%)	N.S.
positive	17/31 (54.8%)	
Lymphatic invasion		
ly _{0,1}	10/33 (30.3%)	<0.05
ly _{2,3}	20/29 (70.0%)	
Venous invasion		
v _{0,1}	17/42 (40.5%)	<0.05
v _{2,3}	13/20 (65.0%)	
Conclusive stage		
Ia-II	11/33 (33.3%)	<0.05
IIIa-IVb	19/29 (65.5%)	

占め、PCNA-LI 高値群で c-met 発現は高率であった (Table 3)。

c-met 発現が陰性の症例について PCNA-LI を検討すると、リンパ節転移において、PCNA-LI 低値群では転移陰性例が22例中16例 (72.7%)、PCNA-LI 高値群では、転移陽性例が10例中8例 (80.0%) と、PCNA-LI 高値群で有意に高いリンパ節転移率を示した ($p < 0.01$)。静脈侵襲においても、PCNA-LI 低値群では v_{0,1} が22例中20例 (90.9%)、PCNA-LI 高値群では、v_{2,3} が10例中4例 (40.0%) と PCNA-LI が高値の群で静脈侵襲が高度な傾向を示した ($p < 0.06$, Table 4a)。c-met

Table 3 Correlation between PCNA-LI and the expression of c-met proto-oncogene product

The expression of c-met proto-oncogene product	PCNA-LI		p value
	<46.0	≥46.0	
negative	22(71.0%)	10(32.3%)	<0.005
positive	9(29.0%)	21(67.7%)	

Table 4-a Correlation between PCNA-LI and clinicopathologic factors in the negative group of c-met proto-oncogene product expression

factors	PCNA-LI		p value
	<46	≥46	
Depth of invasion			N.S.
early	16	4	
advanced	6	6	
Tumor size			N.S.
<5cm	18	6	
≥5cm	4	4	
Lymph node metastasis			<0.01
negative	16	2	
positive	6	8	
Lymphatic invasion			N.S.
ly _{0,1}	17	6	
ly _{2,3}	5	4	
Venous invasion			<0.06
v _{0,1}	20	6	
v _{2,3}	2	4	

Table 4-b Correlation between PCNA-LI and clinicopathologic factors in the positive group of c-met proto-oncogene product expression

factors	PCNA-LI		p value
	<46	≥46	
Depth of invasion			N.S.
early	0	5	
advanced	9	16	
Tumor size			N.S.
<5cm	3	12	
≥5cm	6	9	
Lymph node metastasis			N.S.
negative	4	9	
positive	5	12	
Lymphatic invasion			N.S.
ly _{0,1}	4	6	
ly _{2,3}	5	15	
Venous invasion			N.S.
v _{0,1}	5	12	
v _{2,3}	4	9	

Table 5 Correlation between PCNA-LI & c-met proto oncogene product and clinicopathologic factors

factors	PCNA-LI low & c-met (-)	PCNA-LI high & c-met (+)	p value
Histological type			<0.005
differentiative type	9(40.9%)	18(85.7%)	
undifferentiative type	13(59.1%)	3(14.3%)	
Depth of invasion			<0.005
early	16(72.7%)	5(23.8%)	
advanced	6(27.3%)	16(76.2%)	
Tumor size			N.S.
<5cm	18(81.8%)	13(61.9%)	
≥5cm	4(18.2%)	8(38.2%)	
Lymph node metastasis			<0.07
negative	16(72.7%)	9(42.9%)	
positive	6(27.3%)	12(57.1%)	
Lymphatic invasion			<0.05
ly _{0,1}	17(77.3%)	6(28.6%)	
ly _{2,3}	5(22.7%)	15(71.4%)	
Venous invasion			<0.02
v _{0,1}	20(90.9%)	12(57.1%)	
v _{2,3}	2(8.1%)	9(42.9%)	
Conclusive state			<0.02
Ia-II	18(81.8%)	9(42.9%)	
IIIa-IVb	4(18.2%)	12(51.1%)	

発現が陽性の症例については、PCNA-LIの高低による臨床病理所見の差は認められなかった (Table 4b)。

PCNA-LIが46未満でかつc-met発現が陰性の症例と、PCNA-LIが46以上でかつc-met発現が陽性の症例について、臨床病理学的因子との関連をみると、PCNA-LI高値でc-met発現陽性例では分化型・進行癌・リンパ節転移陽性・脈管侵襲高度・Stage IIIa以上の症例の割合が高く、逆に、PCNA-LI低値かつc-met発現陰性例では早期癌・リンパ節転移陰性・脈管侵襲軽度の割合が高かった (Table 5)。

考 察

PCNAは1978年、全身性エリテマトーデス患者の自己抗体に対する増殖細胞の核内抗原として発見された¹⁰⁾。1981年にはBravoらが増殖細胞に特異的に見られる分子量36kDの蛋白質をcyclinと名付け¹¹⁾、1984年Leeらはpolymerase δの活性を著しく高める補助蛋白因子¹²⁾を分離し、さらにこれら3つが同一のものと判明した¹³⁾。PCNAは細胞周期のG1後期からS期にかけて細胞核内に存在し、増殖期関連抗原として癌腫の増殖活性の1因子として有望視されている。我々の検討では、PCNA-LIは組織型では分化型の症例で

高い値を示した。また、深達度は深いほど、脈管侵襲は高度なほどPCNA-LIは高値を示し、Stageが進むにつれPCNA-LIも高値をとった。米村らは、PCNA-LIとリンパ節転移、DNA ploidy patternとの関連を報告しているが、組織型においては有意差は認められなかったとしている¹⁴⁾。一方、稲田らは肉眼型の浸潤型、組織型における低分化型、INF γ , sci.において、PCNAの発現が低かったとしている¹⁵⁾。組織型とPCNA-LIとの関連は報告者によって異なり、私達の検討では分化型で高値という結果であった。既知の増殖関連因子として挙げられるc-erbB¹⁶⁾、EGF、EGFR¹⁷⁾は、すべて分化型で高値をとると報告されており、分化型でPCNA-LI高値という本検討結果は、これらの事実と合致するものと考えられる。

なお、肝転移・腹膜播種については、それぞれ2例ずつで、肝転移例のPCNA-LIは 50.6 ± 11.6 、腹膜播種例は 44.1 ± 21.8 であった。大腸癌においては肝転移との強い関連が認められている¹⁸⁾が、本検討においては症例が少なく統計学的な有意差の検討はできなかった。

c-met 遺伝子は、NIH/3T3細胞の transfection 分析による化学的に発癌処理されたヒト骨肉腫細胞から発見された¹⁹⁾。このc-met 遺伝子とHGF 遺伝子は両者とも第7染色体長腕に位置しており²⁰⁾、c-met proto-oncogene 産物がHGFの膜表面レセプターであることが判明している⁹⁾。

HGFは、肝細胞以外にも、他の上皮系細胞の増殖を促進する働きを持っており⁶⁾⁷⁾、また、種々の上皮系細胞の細胞運動性を促進する機能⁵⁾に加えて管腔形成を促進するといった生物活性を併せ持つ⁸⁾。このため、HGF/c-met系の腫瘍の増殖進展への関与が示唆されている。

胃癌におけるc-metの意義については、遺伝子レベルでの検討結果の報告は散見されるが、蛋白レベルでの検討結果はいまだ報告されていない。c-met 遺伝子の増幅は胃癌では20%程度の症例で認められ、特にスキルス型胃癌では40%近くの症例で増幅していると報告されている²¹⁾。さらに、c-met 遺伝子増幅は早期癌では見られず、Stageが進むにつれ頻度が増すとされている²¹⁾。また、c-met mRNAの発現は、6.0kbと7.0kbに認められるが、6.0kb mRNAは胃癌に特異的であり、この発現は癌のStage、深達度、リンパ節転移程度と相関するとされている²¹⁾。われわれの行ったc-met 蛋白レベルの検討では、62例中30例にその発現を

認め、遺伝子レベルでの発現より高率であった。これはc-met 遺伝子においては、遺伝子増幅、欠失、過剰発現が、c-met mRNAにおいては6.0kb transcriptの発現がスキルス癌に多くみられるのに対し、7.0kb transcriptの過剰発現は高分化型腺癌で高頻度にみられるなど、多岐にわたる現象がみられ²²⁾、遺伝子増幅と蛋白発現率に差がでる結果となっていると考えられる。c-met 蛋白発現と臨床病理学的因子との検討では遺伝子レベルの結果とほぼ同様に、深達度、脈管侵襲、Stageとの関連を認めた。今回の検討では、遺伝子レベルでの検討結果として報告されているようなscirrhous癌との明瞭な関連は示されなかったが、間質質では、medullaryに比較してintermediate・scirrhousで高いc-met 陽性率を呈していた。

リンパ節転移との関連は認められなかったが、リンパ管侵襲は高度なほどc-met 蛋白の発現は高率に認められた。また、肝転移例の2例においては、c-metの発現が陽性陰性1例ずつで統計学的に検討できなかったが、これに関連すると思われる静脈侵襲については、侵襲が強くなるほどc-met 蛋白も高率に発現していた。腹膜播種の2例は、ともに発現を認めなかった。

このように、PCNA-LI、c-met 蛋白はそれぞれ内容は異なるが胃癌の進展と関連を有しており、さらに、PCNA-LIで代表される増殖活性の高い胃癌ではc-metの発現も高率であった。この2つの因子を併せて検討すると、臨床病理学的因子との関連がより強くなり、特に、PCNA-LI低値かつc-met 蛋白発現陰性の群と、PCNA-LI高値かつc-met 蛋白発現陽性の群との比較では、その差が最も明らかであった。これは、既存の臨床病理学的因子に加えてこれらの因子を検討することで、既存の因子では同程度と評価された症例の癌腫の生物学的な悪性度あるいは発育進展程度に差を見出し、予後診断をより正確にできる可能性が示唆された。比較検討のためには標本の固定条件を一定にすることが必須であるため²³⁾²⁴⁾、対象症例が最近のものに限られ、これらの症例の予後については追跡期間が短く、現段階では検討できない。しかしながら、既存の臨床病理所見がすべて同一の症例でもPCNA-LIが高値あるいはc-metが陽性の症例とそれらが低値あるいは陰性の症例とでは予後に差のある可能性が考えられ、今後、予後を検討することで、その有用性が評価できるものと思われる。

文 献

- 1) Bravo R, Frank R, Blundell P et al: Cyclin/

- PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase δ . *Nature* 326 : 515—517, 1987
- 2) Robbins BA, Vega D, Ogata K et al : Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancia. *Arch Pathol Lab Med* 111 : 841—845, 1987
 - 3) Garcia RL, Coltrera MD, Gown AM : Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. *Am J Pathol* 4 : 733—739, 1989
 - 4) Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL et al : Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 251 : 802—804, 1991
 - 5) 大下大成, 松本邦夫, 中村敏一 : HGF の多様な生理作用と組織再生. *実験医* 10 : 144—153, 1992
 - 6) Igawa T, Kanda S, Kanetake H et al : Hepatocyte growth factor is a potent mitogen for cultured rabbit renal tubular epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 174 : 831—838, 1991
 - 7) Matsumoto M, Tajima S, Nakamura T : Hepatocyte growth factor is a potent stimulator of human melanocyte DNA synthesis and growth. *Biochem Biophys Res Commun* 176 : 45—51, 1991
 - 8) Montesano R, Matsumoto K, Nakamura T et al : Identification of a fibroblast-derived epithelial morphogen as hepatocyte growth factor. *Cell* 67 : 901—908, 1991
 - 9) 胃癌研究会編 : 胃癌取扱い規約, 改訂第12版, 金原出版, 東京, 1993
 - 10) Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM : Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol* 121 : 2228—2234, 1978
 - 11) Bravo R, Fey SJ, Bellatin J et al : Identification of a nuclear and of a cytoplasmic polypeptide whose relative proportion are sensitive to changes in the rate of cell proliferation. *Exp Cell Res* 136 : 311—319, 1981
 - 12) Lee MYWT, Tan CK, Downy KM et al : Further studies of calf thymus DNA polymerase delta purified to homogeneity by a new procedure. *Biochemistry* 23 : 1906—1913, 1984
 - 13) Mathews MB, Berstein RM, Franza BR et al : Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin. *Nature* 303 : 374—376, 1984
 - 14) 米村 豊, 山口明夫, 加治正英ほか : 胃癌における Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) 標識率と悪性度. *日外会誌* 93 : 661, 1992
 - 15) 稲田高男, 井村謙二, 尾形佳郎ほか : PCNA (proliferating cell nuclear antigen) よりみた進行胃癌増殖能の検討. *消癌の発生と進展* 4 : 459—466, 1992
 - 16) Yokota J, Yamamoto T, Toyoshima K et al : Amplification of c-erb-B2 oncogene in human gastric carcinomas in vivo. *Lancet* 1 : 765—767, 1986
 - 17) Tahara E : Growth factors and oncogenes in human gastrointestinal carcinomas. *J Cancer Clin Oncol* 116 : 121—131, 1990
 - 18) 白野純子, 中村 毅, 中江史朗ほか : 大腸癌における PCNA 標識率とその臨床的評価. *日外会誌* 96 : 787—791, 1995
 - 19) Cooper CS, Park M, Blair DG et al : Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature* 311 : 29—33, 1984
 - 20) 国安弘基, 安井 弥, 横崎 宏ほか : ヒト胃癌における第7染色体の変化. *消癌の発生と進展* 5 : 267—269, 1993
 - 21) Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y et al : Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 189 : 227—232, 1992
 - 22) 国安弘基, 横崎 宏, 安井 弥ほか : ヒト胃癌における c-met 遺伝子の関与. *消癌の発生と進展* 4 : 20—25, 1992
 - 23) 中野 浩, 生田目公夫, 仲吉昭夫ほか : proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 発現率による胃癌増殖活性の評価. *日外会誌* 94 : 580—591, 1993
 - 24) Hall PA, Levison DA, Woods AL et al : Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections : an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* 162 : 285—294, 1990

Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigen and the c-met Proto-oncogene Product in Gastric Cancer

Ken-ichi Tanaka, Takeshi Nakamura, Shiro Nakae and Yoichi Saitoh
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and the c-met proto-oncogene product in gastric cancer lesions was examined immunohistochemically. The expression of PCNA was related to histological type, tumor size, depth of cancer invasion, vessel invasion and stage. The expression of the c-met proto-oncogene product was related to depth of invasion, vessel invasion, and stage. The rate of c-met expression was significantly higher in the group with a high labeling index of PCNA than in the group with a low labeling index. The group with expression of c-met and with a high PCNA labeling index had a significantly greater depth, a higher grade of lymph-node metastasis, a higher grade of vessel invasion and more advanced stage than the group without expression of c-met and with a low PCNA labeling index. These results suggest that c-met and PCNA are closely related to the progression of gastric cancer and that combined examination for both of them could yield further information about the grade of advance in gastric cancer.

Reprint requests: Ken-chi Tanaka First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, JAPAN
