日消外会誌　32（12）：2637～2642，1999年

原　　著

スキルス胃癌の発育・進展におよぼすTGF-βの役割

大阪医科大学一般・消化器外科

仁木　正己　　野村　栄治　　馬渕　秀明　　中村　素行
西口　完二　　奥沢　正昭　　太田　雅之　　谷川　允彦

スキルス胃癌の形成機序および発育進展様式を究明する目的で，胃癌原発巣におけるTGF-βの発現状態を検索した．さらに，胃癌術前患者の血漿中TGF-β_1値を測定して，その臨床的意義についても検討を加え，以下の結果を得た．1）TGF-β発現陽性率は非スキルス進行胃癌38.5%（15/39），スキルス胃癌74.3%（26/35）でありスキルス胃癌で有意に高率であった．2）進行胃癌治癒切除例ではTGF-βの発現率が腹膜再発例で非再発例よりも有意に高率であった．3）TGF-βの発現は蛋白レベルだけでなくmRNAレベルでも認められた．4）血漿中，TGF-β_1値はスキルス胃癌患者：17.8±11.7（ng/ml）が非スキルス進行胃癌患者：8.6±8.3（ng/ml）に比べて有意に高値であった．以上の結果，TGF-βはスキルス胃癌と密接な関連があると考えられ，その発現の有無は術後腹膜再発の予測になりえると推察された．また，血漿中TGF-β_1値の測定は胃癌の進展様式を術前に推察するのに有用であると考えられた．

Key words： transforming growth factor-β（TGF-β），scirrhous gastric carcinoma, immunohistochemical staining, peritoneal recurrence, enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）

はじめに

スキルス胃癌は広範な癌細胞の浸潤増殖と著明な線維性間質の増生を伴うことを特徴[1)2)]とし，予後不良でいまなお治療に難渋しているが[3)4)]，その形成機序に関しては一定の見解が得られていないのが現状である．その形成機序および特性を解明することは治療法の確立ひいては予後の向上に資するものと考える．今回，著者らは癌細胞に過剰発現し，間質形成に関与する[5)6)]増殖因子であるtransforming growth factor-β（以下，TGF-β）[7)]の役割に注目して，胃癌とくにスキルス胃癌との関連について検討した．

肉眼型が4型で硬性型・浸潤性増殖を示すものをスキルス胃癌とし，教室の胃癌症例を対象としてTGF-βの発現状態とTGF-β mRNA過剰発現の有無について検索した．さらに，TGF-βは現在まで5つのアイソフォームの存在[8)]が知られているが，ヒトにおいて発現がみられるのはTGF-β_1がほとんどである[9)]．そこで，胃癌術前患者の血漿中TGF-β_1値をenzyme-linked immunosorbent assay（以下，ELISA）法を用いて測定しその測定の意義についても検討を加えた．なお，スキルス胃癌以外の進行胃癌を非スキルス進行胃癌として検討した．

対象と方法

1）免疫組織化学染色

対象は教室の切除胃癌症例92例で，早期癌18例（m癌9例，sm癌9例）進行胃癌74例であり，進行胃癌のうちスキルス胃癌が35例，非スキルス進行胃癌が39例である．対象としたスキルス胃癌患者は男性17例・女性18例で，非スキルス進行胃癌患者は男性22例・女性17例であった．進行胃癌患者の進行度はstage Ibが7例（スキルス胃癌：3例，非スキルス進行胃癌4例），stage IIが6例（スキルス胃癌：2例，非スキルス進行胃癌4例），stage IIIa，bが39例（スキルス胃癌：17例，非スキルス進行胃癌22例），stage IVa，bが22例（スキルス胃癌：13例，非スキルス進行胃癌9例）であった．また，総合的根治度A，B症例を治癒切除とし，総合的根治度Cを非治癒切除と判断して，治癒切除例が46例（スキルス胃癌：13例，非スキルス進行胃癌9例），非治癒切除例が28例（スキルス胃癌：13例，非スキルス進行胃癌9例）であった．

方法は以下のごとくである．すなわち20%ホルマリンにて固定後，パラフィン包埋された胃癌切除標本の代表的な組織形態を示す切片を選択し，ミクロトーム

＜1999年7月28日受理＞別刷請求先：仁木　正己
〒569-8686　高槻市大学町2―7　大阪医科大学一般・消化器外科

Fig. 1　Immunohistochemical staining of TGF-β（×200）

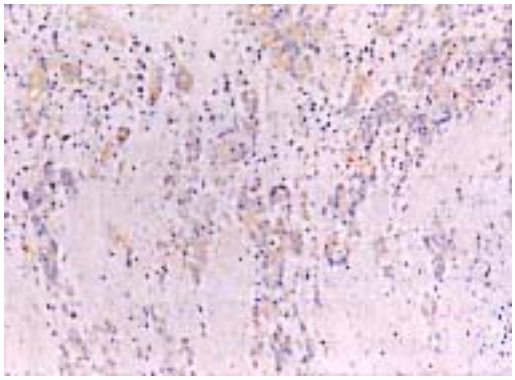
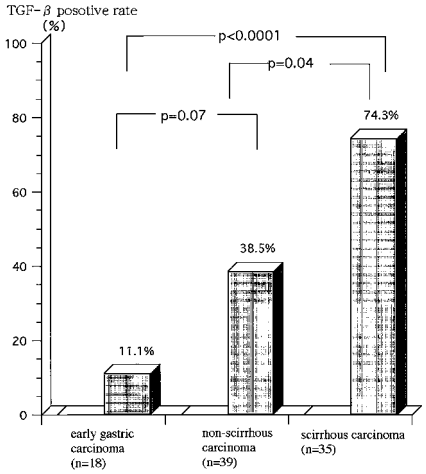


Fig. 2　TGF-β　expression in gastric carcinoma patients



にて4μm の厚さに薄切したものに免疫組織化学染色を行った．免疫染色は間接酵素抗体法[10]にて以下のように行った．すなわち，脱パラフィン後0.3%H_2O_2を含むメタノール溶液にて内因性ペルオキシダーゼ反応を阻止し，さらに，非特異的染色をブロックするため10%正常ウサギ血清を室温で30分間反応させた．つぎに，抗ヒト TGF-β ポリクロナールニワトリ γ-globulin（RSD 社，200倍希釈）を 1 次抗体として，4℃にて一晩反応させた．2次抗体は，ペルオキシダーゼ標識抗ニワトリ IgQ 抗体（ZYMED 社，100倍希釈）を使用し，室温で60分間反応させた．これを phosphate buffered saline（以下，PBS）で 5 分間 3 回洗浄し，DAB・H_2O_2 発色液（3,3 ’-diaminobenzide・4HCl（和光純薬）20 mg，0.05M Tris-HCl 緩衝液100ml，30%H_2O_2 17μl，pH 7.6）と 5 分間反応して発色させた後，Hematoxyline により核染色を行った．なお，陰性対照試験は，1次抗体として PBS を用い，同様の操作を行った．1次抗体の特異性は吸収試験にて確認した．TGF-β 発現陽性の判定は，癌進展先進部における染色陽性癌細胞の発現頻度が10%以上のものを陽性と判定した．

2）RT-PCR 解析による TGF-β_1 mRNA の発現

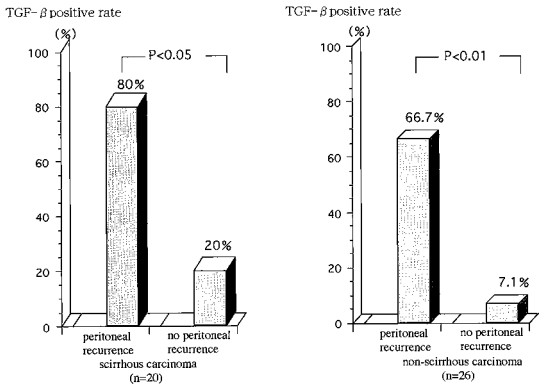
免疫組織化学的に TGF-β の発現がみられた症例のうち，低分化型，硬性型の進行胃癌10例を対象とした．方法は，胃癌新鮮標本を試料とし，グアニジンイソシアネート/セシウムクロライド法（GTC-CsCl 法）[11]にて超遠心機（33,000rpm）を用い total RNA を抽出した．その5μg（mRNA 約500ng 相当）から AMV trans criptase（Boehringer-Mannheim 社）を用いて complementDNA（以下，cDNA）を合成した．合成した cDNA の1/10量を template として，TGF-β_1増幅用 primer および β-アクチン増幅用 primer を用いて polymerase chain reaction 法（PCR 法）[12]に準じて遺伝子増幅を行った．すなわち，PCR は DNA Thermal Cycler（Perkin Elmer Cetus）を用い TGF-β_1は25サイクル（94℃　2分，55℃　2分，72℃　2分），β-アクチンは22サイクル（94℃　2分，55℃　2分，72℃　2分）反応させた．反応生成物の解析には3%アガロースゲル電気泳動法を用い，エチジウムブロマイド（EtBr）で染色して紫外線照射（254nm）によりバンドを検出した．コントロール量として β-アクチン量を用い，腫瘍組織での TGF-β_1mRNA 出現の有無についての判定は，同一患者の腫瘍組織と正常組織での TGF-β_1mRNA 発現量の比較によって行った．

3）ELISA 法による血漿中 TGF-β_1値の測定

対象は，当科に入院した基礎疾患を有しない胃癌患者40例である．その内訳は早期胃癌患者14例，進行胃癌患者26例（スキルス胃癌患者：15例，非スキルス胃癌患者：11例）であった．免疫組織化学での対象症例と対応すべく治癒切除例（総合的根治度 A，B 症例）16例，非治癒切除例（総合的根治度 C 症例）10例を抽出して検討症例とした．なお，健常人12例を control とした．

方法は，患者血漿250μl を0.1%BSA-PBS（BSA 0.1 g（SIGMA 社）を PBS（－）で溶解し，100ml に調整）にて 8 倍に希釈した後，その希釈液250μl に 4 倍容の HCl-ethanol（1：1，vol/vol，4℃）を添加後，4℃で 6 時間静置して試料を抽出し－80℃で真空凍結乾燥し

Fig. 3 Relationships between peritoneal recurrence at gastrectomy and TGF-β expressions in the 46 patients with curative resection.



た．さらに，Danielpour ら[13]の方法に準じて処理し測定試料を作成した．

すなわち，HCl-ethanol で抽出し真空凍結乾燥させた各検体に溶解液（4mM HCl，150mM NaCl，2mg/mlBSA 結晶）0.5ml を加えて攪拌した後，同量の中和用緩衝液（200mM Tris-HCl（pH 7.6），150mM NaCl，0.1%Tween20）を加え，測定試料を作成した．各試料の測定は ELISA 法（TGF-β ELISA システム，キング醸造）にて行い，recombinant TGF-β_1で同時に作成した標準検量線から TGF-β_1濃度を算出した．なお，健常人血漿に既知量の TGF-β_1を加えて HCl-ethanol 抽出の回収率を ELISA 法で求めると90～95%であった．

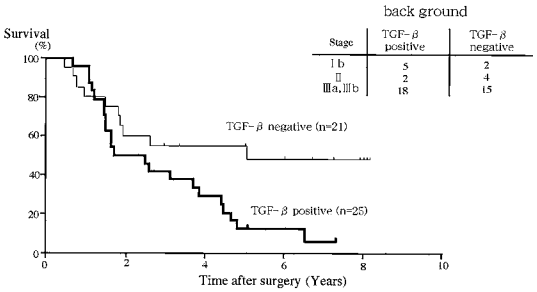
本稿では臨床病理学的諸因子は胃癌取扱い規約（第12版）[14]に準じた．また，免疫組織化学的検討の結果は，χ^2検定により有意差検定を行った．症例の経過観察期間は約 8 年であり，生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し，その有意差検定を log-rank test にて行った．さらに，TGF-β_1値の測定結果は平均値（Mean）±標準偏差（standard deviation：以下 SD）で表し，統計学的有意差の検定は Wilcoxon 検定にて行った．いずれも危険率5%未満を有意差ありとした．

結　果

1）スキルス胃癌と非スキルス進行胃癌における TGF-β 発現の差異

Fig. 1にスキルス胃癌における TGF-β 発現陽性例を示す．TGF-β は癌細胞の細胞質にび漫性に染色されている．TGF-β 発現陽性率は早期胃癌11.1%（2/18），非スキルス進行胃癌38.5%（15/39），スキルス胃癌74.3%（26/35）でありスキルス胃癌で有意に高率であった（**Fig. 2**）．

Fig. 4 The Kaplan-Meier plots demonstreted significantly worse prognosis in patients with positive for TGF-β expression（p=0.017 by log-rank test）



2）スキルス胃癌と非スキルス進行胃癌における TGF-β 発現の有無と腹膜再発例の検討

対象症例のうち，組織学的に治癒切除の得られたスキルス胃癌症例20例と非スキルス進行胃癌26例について TGF-β の発現状態と腹膜再発の有無を検討した（**Fig. 3**）．腹膜再発をきたしたスキルス胃癌15例のうち TGF-β 陽性例は12例（80%），腹膜非再発 5 例のうち TGF-β 陽性例は 1 例（20%）であり，腹膜再発例は非再発例より TGF-β の発現が有意に高率であった（$p<0.05$）．さらにスキルス胃癌に比べて TGF-β 発現率が低率であった非スキルス進行胃癌においても，腹膜再発をきたした12例のうち TGF-β 陽性例は 8 例（66.7%）で，非再発14例のうち TGF-β 陽性例は 1 例（7.1%）であり，腹膜再発例は非再発例より TGF-β の発現が有意に高率であった（$p<0.01$）．

3）TGF-β 発現状態からみた遠隔成績

したがって，組織学的に治癒切除がえられたものでも，TGF-β 発現陽性例は陰性例に比べて有意に予後不良であった（**Fig. 4**）．

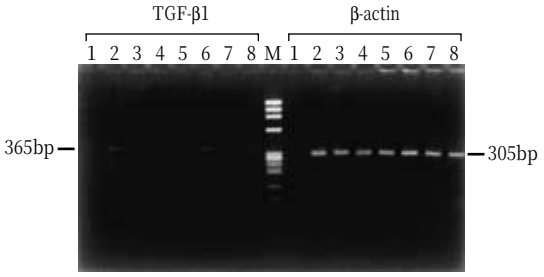
4）RT-PCR 法による TGF-β_1mRNA 発現状態の検討

免疫組織化学的に TGF-β の過剰発現がみられた10症例に対し，蛋白レベルだけでなく mRNA レベルでの発現も同時に認められるか否かを，RT-PCR 法を用いて検索した．**Fig. 5**に 3 症例の RT-PCR 解析の結果を示す．3症例とも切除胃の正常組織に比べ，腫瘍組織で TGF-β_1mRNA の発現が亢進していた．また，他の 7 症例においても同様に，腫瘍組織で TGF-β_1mRNA 発現の亢進がみられた．

5）胃癌患者における血漿中 TGF-β_1値の比較

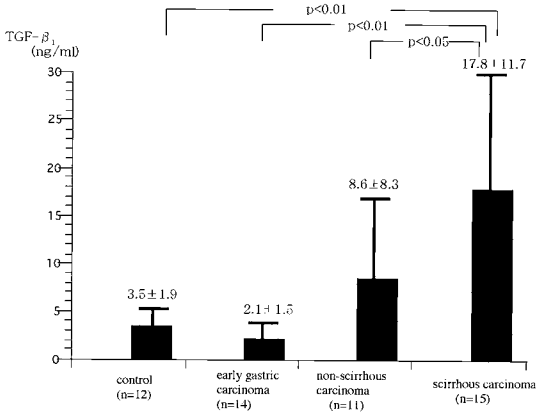
早期胃癌患者・スキルス胃癌患者・非スキルス進行胃癌患者における血漿中 TGF-β_1値を比較検討した．な

Fig. 5　TGF-β1 mRNA expression in carcinoma tissues of the stomach.



lane M : Φx174-Hae III digestion maker.
lane1 : negative control
(case1) lane2 : carcinoma tissue. lane3 : normal tissue.
(case2) lane4 : carcinoma tissue. lane5 : normal tissue.
(case3) lane6 : carcinoma tissue. lane7 : normal tissue.
lane8 : Normal peripheral blood.

Fig. 6　The TGF-β_1 concentrations in scirrhous gastric carcinoma patients compared to non-scirrhous gastric carcinoma patients



お，コントロールとして健常人(n=12)の血漿中 TGF-β_1値を測定した(**Fig. 6**)．その結果，健常人：3.5±1.9 (ng/ml)，早期胃癌患者：2.1±1.6(ng/ml)，非スキルス進行胃癌患者：8.6±8.3 (ng/ml)，スキルス胃癌患者：17.8±11.7 (ng/ml) であり，スキルス胃癌患者は早期胃癌患者・非スキルス進行胃癌患者・健常人に比べて有意に高値であった．

考　察

TGF-β は正常の組織細胞に広く存在し，その作用はきわめて多岐にわたっている[15]．その作用としてほとんどの正常細胞の増殖を阻害すると報告[16]されているが，Kimchi ら[17]は retinoblastoma 細胞において検討した結果，正常細胞の腫瘍性変化により TGF-β のタイプ I レセプターが消失し，そのため TGF-β の増殖阻害作用が脱落することを報告した．また，近年 TGF-β の細胞内シグナルは Smad と総称される一群の分子により伝達され[18]，変異 Smad はレセプターに安定して結合することにより野生型 Smad2および Smad3のリン酸化を阻害することから，Smad の突然変異が単に Smad を失活させるだけでなく，TGF-β のシグナル伝達を dominant-negative に抑制されることが報告された[19]．このように，多くの癌細胞で TGF-β 本来の増殖阻害作用を失うことが自律性増殖の一因であると考えられている．すべての胃癌細胞株に TGF-βmRNA の発現[20]が認められており，田原[21]は，とくにスキルス胃癌症例では90%において正常胃粘膜より高い TGF-βmRNA の発現がみられるとしている．

また，胃癌組織中における TGF-β の細胞外マトリックス（以下，ECM）に対する作用として，中田[22]は，KATO-III と MKN-28の cell cyele 各期の conditioned medium を線維芽細胞に添加し，線維芽細胞のコラーゲン合成能を検討したところ，KATO-III 株の S 期における conditioned medium が線維芽細胞のコラーゲン合成を増加させたと報告している．さらに，田原[6]は，epidermal growth factor（以下，EGF）と TGF-β のヒト線維芽細胞 HEL 株のコラーゲン合成能に及ぼす影響を分析した結果，EGF+TGF-β を添加した併用群はプロコラーゲン合成能を著明に亢進したことより，スキルス胃癌の線維化の主体を担うのは，癌細胞由来の増殖因子に刺激された線維芽細胞であると考察している．われわれも，免疫組織化学的に TGF-β の過剰発現がみられたものは低分化型・硬性型の進行胃癌において高率であり，血漿中 TGF-β_1値の測定結果はこれを反映するものであることを報告してきた[23]．さらに，血漿中 TGF-β_1値は CD3，CD4陽性細胞数と有意な負の相関を示し，血漿中 TGF-β_1値高値例では細胞性免疫能の低下を示唆するものであることも報告してきた[24]．

今回，著者らはスキルス胃癌の発育進展機序を解明する目的で，進行胃癌をいわゆるスキルス胃癌とそれ以外の非スキルス進行胃癌とに分けて検討した．その結果，TGF-β の発現陽性率は進行胃癌のなかでもスキルス胃癌が非スキルス進行胃癌に比べて有意に高率であった．また，スキルス胃癌の再発形式の特徴は高率に腹膜再発をきたすことである．今回組織学的に治癒切除がえられた進行胃癌のうち，スキルス胃癌の80%に TGF-β 発現を認めた．さらにスキルス胃癌に比べて

TGF-βの発現率が低率であった非スキルス進行胃癌においても腹膜再発例は非再発例よりもTGF-βの発現が有意に高率であった．これらの結果から，TGF-βは豊富な線維増生を伴うスキルス胃癌の発育・進展に深く関与しており，その特徴である腹膜再発の形成機序に重要な役割を担っているものと推察された．

免疫組織化学的にTGF-βの発現がみられた症例，特にスキルス胃癌では，蛋白レベルのみでなくRT-PCR法を用いた解析でmRNAの過剰発現も観察された．このことは細胞の形質転換によりシグナル伝達系に異常をきたした胃癌細胞が自律性増殖能を有するようになり，TGF-βを過剰産生している可能性が考えられ，過剰に産生されたTGF-βがECMに作用して線維性間質の増生をもたらすものと推察された．このように，スキルス胃癌では広範囲に浸潤性増殖を示す胃癌細胞が，結果としてTGF-βを過剰に産生して，これが線維芽細胞のコラーゲン合成を刺激することによって著明な間質増生が形成されるものと考える．

さらに，腹膜再発の有無がTGF-βの発現の有無と関連がみられたことは，術中に散布された胃癌細胞の中でもTGF-β発現例では，TGF-βの特徴である足場非依存性の増殖能（anchorage-independent growth）[25]を有しているため腹膜再発の礎になるものと推察され，TGF-β発現の多募は胃癌患者における予後の指標になりえると考えられた．したがって，TGF-β発現のみられた進行胃癌症例では，治癒切除を行いえても術後腹膜再発の高度危険群と考え，積極的な腹膜再発防止策を講ずることが必要であると思われる．

また，5つのアイソフォームのうちヒトにおいて発現がみられる$TGF\text{-}\beta_1$をはじめとして，それぞれのアイソフォームの発現は独立に制御され[26]，$TGF\text{-}\beta_{1,2,3}$はいずれも活性をもたない潜在型として産生される[27]というきわめて重要な特徴をもっている．そこで著者らは，酸アルコール抽出法を用いて血液サンプルの前処置を行うことによって，血中の$TGF\text{-}\beta_1$をすべて活性型としその特異性を高めた後，ELISA法を用いて測定した．その結果，進行胃癌患者のうちスキルス胃癌患者は健常人・早期胃癌患者・非スキルス進行胃癌患者に比べて有意に高値であった．この$TGF\text{-}\beta_1$の測定結果は，著者の行った切除胃癌組織標本におけるTGF-β発現状態を反映するものであり，スキルス胃癌患者では癌細胞が$TGF\text{-}\beta_1$を過剰に産生するため，潜在型あるいは活性型の$TGF\text{-}\beta_1$が血中に増加しているものと考えられた．

以上の結果から，TGF-βはスキルス胃癌の発育・進展に深く関与しており，その発現の有無は術後腹膜再発の予測，さらには予後の指標になりえると推察された．また，血漿中$TGF\text{-}\beta_1$値の測定は，胃癌の進展様式を術前検査で推察するのに有用あると考えられた．

本論文の要旨の一部は第99回日本外科学会総会で発表した．

文　献

1）喜納　勇：「スキルス胃癌」の概念と病理．消外セミナー21：4―15, 1985
2）佐野量造，下田忠和，竹内　正：スキルス（Linitis plastica）の組織発生に関する病理学的ならびに生化学的研究．胃と腸　**9**：455―465, 1974
3）加藤道男，船坂真理，島田悦司ほか：スキルス胃癌の術後遠隔成績．外科治療　**59**：313―320, 1988
4）岡島邦雄，山田眞一：「スキルス胃癌」の再発形式と予後．消外セミナー21：169―187, 1985
5）田原栄一：Borrmann IV型胃がんにおける増殖因子，遺伝子情報・腫瘍マーカーの解明とその臨床応用．厚生省がん研報昭和63年度：410―415, 1988
6）原田栄一：Borrmann IV型胃がんの生物学的特性に基づいた診断と治療に関する研究．厚生省がん研報昭和62年度：500―502, 1987
7）Derynck R, Jarrett JA, Chen EY et al：Human transforming growth factor-β complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. Nature **316**：701―705, 1985
8）Roberts AB, Sporn MB：The transforming growth factor-β s. Edited by, Roberts AB, Sporm MB. Handbook of Experimental Pharmacology 95：part 1, Springer-verlag, Heidelberg, 1990, p419―472
9）Danielpour D, Dart LL, Flanders KC et al：Immunodetection and quantitation of the two forms of transforming growth factor-beta（TGF-β land TGF-β2）secreted by cells in culture. J Cell Physiol **138**：79―86, 1989
10）渡辺慶一，和泉伸一，堤　寛ほか：第3章　酵素抗体法の染色手技．渡辺慶一，中根一穂編．改訂版酵素抗体法．学際企画，東京，1985, p37―120
11）渋谷正史：RNAの抽出法．口野嘉幸，平井久丸，櫻井郁之介編：遺伝子・タンパク質実験操作ブロッティング法．初版．ソフトサイエンス社，東京，1987, p158―163
12）Frohman MA, Dush MK, Martin GR：Rapid production of full-length cDNAs from rare transcripts：Amplification using a single gene-specific oligonucleotide primer. Proc Natl Acad Sci USA **85**：8998―9002, 1988
13）Danielpour D, Kim K-Y, Dart LL et al：Sandwich enzyme-linked immunosorbent assays（SELISAs）quantitate and distinguish two forms of transforming growth factor-beta（TGF-β1 and TGF-β2）

in complex biological fluids. Growth Factors **2**：61—71, 1989
14）胃癌研究会編：胃癌取扱い規約. 改訂12版. 金原出版，東京，1993
15）Massague J：The transforming growth factor-β family. Annu Rev Cell Biol **6**：597—641, 1990
16）Laiho M, DeCaprio JA, Ludlow JW et al：Growth inhibition by TGF-β linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation. Cell **62**：175—185, 1990
17）Kimchi A, Wang XF, Weinberg RA et al：Absence of TGF-β receptors and growth inhibitory responses in retinoblastoma cells. Seience **240**：196—199, 1988
18）Heldin C, Miyazono K, ten Dijke P：TGF-β signalling from cell membrane to nucleus through SMAP proteins. Nature **390**：465—471, 1997
19）Goto D, Yagi K, Inoue H et al：A signal missense mutant of Smad 3 inhibits activation of both Smad 2 and Smad 3, and has a dominant negative effect on TGF-β signals. FEBS Lett **430**：201—204, 1998
20）Yoshida K, Yokozaki H, Niimoto M et al：Expression of TGF-β and procollagen type I and type III in human gastric carcinomas. Int J Cancer **44**：394—398, 1989
21）田原栄一：Borrmann IV 型胃がんの生物学的特性に基づいた診断と治療に関する研究．厚生省がん研報昭和62年度：131—136, 1987
22）中田英二：胃癌の進展と間質反応に関する研究—胃癌　細胞周期からみたコラーゲン代謝の検討—．大阪医大誌　**48**：30—43, 1989
23）仁木正己：胃癌の発育・進展における TGF-β の役割に関する研究—とくにスキルス胃癌の形成機序について—．大阪医大誌　**54**：29—39, 1995
24）仁木正己, 岡島邦雄, 磯崎博司ほか：胃癌患者における血漿中 TGF-β1値測定に関する検討—血清中 IAP 値および CD3，CD4，CD8陽性細胞数との比較—．日消病会誌　**93**：303—311, 1996
25）DeLarco JE, Todaro GJ：Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. Proc Natl Acad Sci USA **75**：4001—4005, 1978
26）Jakowlew SB, Dillard PJ, Wionkur T et al：Expression of transforming growth factor-β s1-4 in chicken chondrocytes and myocytes. Dev Biol **143**：135—148, 1991
27）Pircher R, Lawrence DA, Jullien P：Latent β-transforming growth factor in nontransformed and kinsten sarcoma virus-transformed normal rat kidney cells, clone 49 F. Cancer Res **44**：5538—5543, 1984

Transforming Growth Factor β（TGF-β）May Contribute in Part to the Mechansism of Formation for Scirrhous Gastric Carcinoma

Masami Niki, Eiji Nomura, Hideaki Mabuchi, Motoyuki Nakamura, Kanji Nishiguchi, Masaaki Okuzawa, Masayuki Ohta and Nobuhiko Tanigawa
Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College

The majority of studies examining the role of TGF-β in gastric carcinoma have focused on scirrhous carcinoma. We therefore undertook a retrospective immunohistochemical study of gastric carcinoma in order to characterize the TGF-β expression in malignant gastric lesions and to determine whether expression of TGF-β was related to disease progression. On immunohistochemical analysis. TGF-β expression in scirrhous gastric carcinomas was significantly higher than in non-scirrhous gastric carcinomas. In the patients with curative resection, TGF-β expression in scirrhous gastric carcinomas was significantly higher in patients who developed peritoneal recurrence after surgery than those who did not develop such recurrence, and TGF-β expression in non-scirrhous gastric carcinomas was significantly higher in patients who developed peritoneal recurrence than those who did not develop such recurrence. In an attempt to clarify the mechanism of the prevalence of the peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma, the present investigation examined not only the protein expression of TGF-β but also TGF-β1 mRNA expression in gastric carcinomas. The plasma TGF-β1 concentrations in scirrhous gastric carcinomas patients was significantly higher than in non-scirrhous gastric carcinomas patients. These data suggest that TGF-β may contribute in part to the mechanism of formation for scirrhous gastric carcinoma.

Repriment requests：Masami Niki　Department of General and Gastroeuterological Surgery, Osaka Medical College
2-7 Daigaku-machi, Takatsuki, 569-8686 JAPAN