

大腸癌進展における hepatocyte growth factor (HGF) の検討 Dukes 分類における HGF の臨床的意義

東京医科大学八王子医療センター消化器外科, 東京医科大学外科*, 西東京中央総合病院**

葦沢 龍人 青木 達哉* 寿美 哲生 勝又 健次
富岡 英則 小柳 泰久* 山本啓一郎**

目的: Hepatocyte growth factor (HGF) は癌細胞に対し mitogen, motogen として働き浸潤, 転移を高めるとされている。本研究では HGF と大腸癌進展の関連性について検討し, Dukes 分類における HGF の臨床的意義を明らかにする。**方法:** 大腸癌 53 例を対象とし HGF と 1) 臨床病理学的所見 (リンパ管侵襲, 静脈侵襲, リンパ節転移, 肝転移), 2) HGF 関連因子 (IL-6, IL-1 β , TNF- α , TGF- β 1), 3) 転移関連接着因子 (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) との関連性を検討した。さらに HGF, HGF 関連因子を Dukes 分類別に比較し HGF, 関連因子, 接着因子による Dukes 分類への寄与度および診断率を検討した。**成績:** 1) HGF とリンパ管侵襲度*, リンパ節転移度, 肝転移の有無との間に有意な関連を認めた (* $p < 0.05$ $p < 0.01$)。2) HGF と IL-6, TGF- β 1, ELAM-1, VCAM-1* との間に有意な相関を認めた ($p < 0.01$, * $p < 0.05$)。3) HGF および IL-6 は Dukes 分類に従い上昇傾向を示し, D 群は A, B, C 群と比較して有意に高値であった ($p < 0.01$)。4) Dukes A・B 群と C 群, D 群の分類には HGF, IL-6, ELAM-1 が高く寄与した。**結論:** HGF は IL-6, TGF- β 1 の誘導に伴う産生亢進により大腸癌細胞のリンパ管侵襲を高め, リンパ節・肝転移成立に促進的に関与することが示唆された。また, Dukes C・D 群診断における HGF, ELAM-1 の感度 (67.7%) および HGF, IL-6 の特異度 (86.4%) は, 従来の腫瘍マーカー, 画像診断などと比較しても劣らず臨床的に有用と考えられる。

はじめに

Hepatocyte growth factor (以下, HGF と略す) は多くの癌細胞に対して mitogen, motogen として働き, 癌細胞の分散, 遊走, 浸潤を著しく高めるとされている^{1,2)}。実際, 乳癌や肺癌では腫瘍組織中の HGF 濃度が, 悪性度ならびに予後との間に関連性を示すことが知られている^{3,4)}。本研究では, HGF の血中レベルと大腸癌の侵襲・転移との関連性について検討した。また, HGF は本来間質細胞由来であることから, 腫瘍細胞由来と考えられる HGF 関連因子および転移関連接着因子との関連性についても比較し, HGF を含むこれらサイトカインの Dukes 分類に及ぼす影響から, 大腸癌症例に対する臨床的意義を明らかにする。

対象および方法

1. 対象

平成 10 年 1 月より 13 年 1 月までに当院消化器外科

<2002 年 2 月 27 日受理> 別刷請求先: 葦沢 龍人
〒193 998 八王子市館町 1163 東京医科大学八王子
医療センター消化器外科

に入院し, 大腸癌の診断をうけた 53 例を対象とした。内訳は男性 37 例, 女性 16 例, 年齢 26 ~ 89 歳 (平均 66.4 歳) であった。領域別内訳は盲腸 4 例, 上行結腸 9 例, 横行結腸 7 例, 下行結腸 1 例, S 状結腸 11 例, 直腸 21 例であり, うち 14 例は画像診断的に同時性肝転移を認めた。Dukes 分類別症例数は A (癌腫が腸壁内に局限するもの) 7 例, B (癌腫が腸壁内を貫いて浸潤するが, リンパ節転移のないもの) 15 例, C (リンパ節転移のあるもの) 17 例, D (遠隔転移が認められるもの) 14 例であり, 病理組織学的所見の内訳を表に示す (Table 1)。

2. 検討項目

1) HGF とリンパ管侵襲 (ly), 静脈侵襲 (v), リンパ節転移 (n) および肝転移 (H) の有無との関連性
なお, ly, v, n 三者との比較は, 肝転移症例 (14 例) を除く 39 例を対象とした

2) HGF と HGF 関連因子 (interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) の相関

Table 1 Characteristics of clinicopathological features in colorectal patients according to Dukes' classification

Dukes (n)	Clinicopathological features						
	ly		v		n		H
A (7)	0 1	3 4	0 1	3 4	(-)		(-)
B (15)	0 1 2	4 10 1	0 1 2	3 8 4	(-)		(-)
C (17)	1 2 3	12 4 1	0 1 2 3	2 7 5 3	1 2 3	10 5 2	(-)
D (14)	1 2 3 unknown	9 0 1 4	0 1 2 3 unknown	2 2 4 2 4	0 1 2 unknown	2 7 1 4	(+)

ly : lymphatic invasion, v : venous invasion, n : lymph node metastasis, H : hepatic metastasis

性

3) HGF と転移関連接着因子(endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascularcellular adhesion molecule-1 (VCAM-1))の相関性

4) HGF の Dukes 分類別比較

5) HGF 関連因子の Dukes 分類別比較

6) HGF, HGF 関連因子, 転移関連接着因子による Dukes 分類

3. 統計学的解析方法

HGF と病理組織学的進行度, HGF 関連因子および転移関連接着因子との関連性を評価するために相関係数(r)を求め, 相関係数が0であるとする帰無仮説に対する検定を行った. また, HGF を病理組織学的進行度別および Dukes 分類別に, HGF 関連因子を Dukes 分類別に群間比較をするために一元配置分散分析(one-way layout ANOVA)を利用し, 各群間の比較は Student-Newman-Keu(SNK)検定により行った. HGF と肝転移の有無との関連性を調べるために, Logistic 回帰分析を利用した. Dukes 分類における HGF, HGF 関連因子, 転移関連接着因子の寄与度を比較するために正準判別解析を用いた. なお, いずれの検定も両側検定とし有意水準は便宜的に 0.05 に設定した.

また, 病理組織学的所見の記載は大腸癌取扱い規約第 6 版⁵⁾に従った.

成 績

1. HGF (ng/ml) と病理組織学的進行度および肝転

移の有無との関連性

HGF はリンパ管侵襲度との間に有意な正の相関($r = 0.3558$, $p < 0.05$)を認め, ly3 の平均値(0.67 ± 0.00)は ly0 (0.36 ± 0.10), ly1 (0.37 ± 0.09), ly2 ($0.41 \pm 0.09^*$)と比較して有意($p < 0.01$, $*p < 0.05$)に高値であった. リンパ節転移度との間にも有意な正の相関($r = 0.4255$, $p < 0.01$)を認め, n3 の HGF 平均値(0.59 ± 0.12)は n0 (0.35 ± 0.08), n1 ($0.41 \pm 0.08^*$), n2 (0.38 ± 0.15)と比較して有意($p < 0.01$, $*p < 0.05$)に高値であった. また, n0 と n1 の平均値の間に有意差($p < 0.05$)を認めた. さらに肝転移の有無との間に有意な関連(回帰係数 = 10.0101, 標準誤差 = 2.9021, $p < 0.01$)を認め, 肝転移群の HGF 平均値(0.60 ± 0.20)は非肝転移群(0.38 ± 0.10)と比較して有意($p < 0.01$)に高値であった. しかし, HGF と静脈侵襲度($r = 0.0573$, NS)の間に有意な関連は認められず, 各群平均値(v0 (0.38 ± 0.08), 1 (0.38 ± 0.12), 2 (0.40 ± 0.10), 3 (0.33 ± 0.05))の間に有意差はみられなかった (Fig. 1).

2. HGF と HGF 関連因子の相関性

HGF と IL-6 ($r = 0.5398$, $p < 0.01$) および TGF- β 1 ($r = 0.4014$, $p < 0.01$)の間に有意な正の相関を認めるものの, IL-1 β ($r = 0.1252$, NS) TNF- α ($r = 0.0358$, NS) との間に有意な相関は認められなかった (Fig. 2).

3. HGF と転移関連接着因子の相関性

HGF と ELAM-1 ($r = 0.3568$, $p < 0.01$) および VCAM-1 ($r = 0.3216$, $p < 0.05$)の間に有意な正の相関を認めるものの, ICAM-1 ($r = 0.2333$, NS) との間に有意

Fig. 1 Correlation between serum HGF and the spreading of tumor

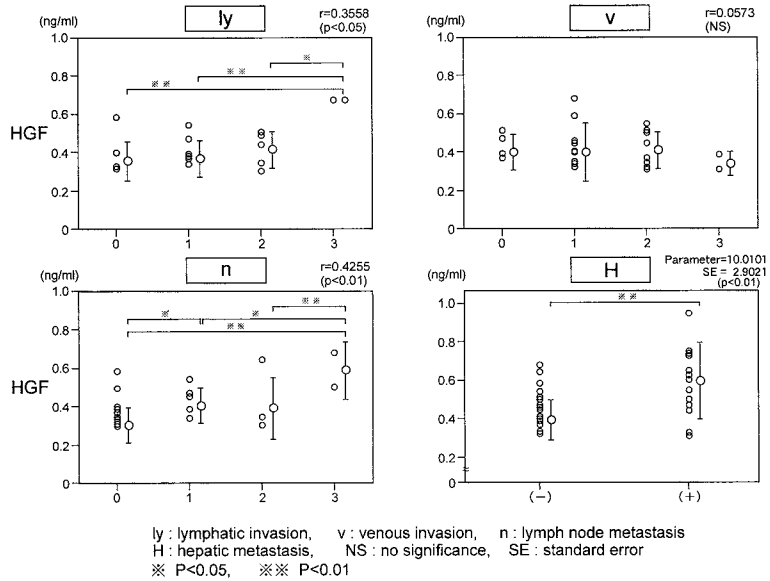
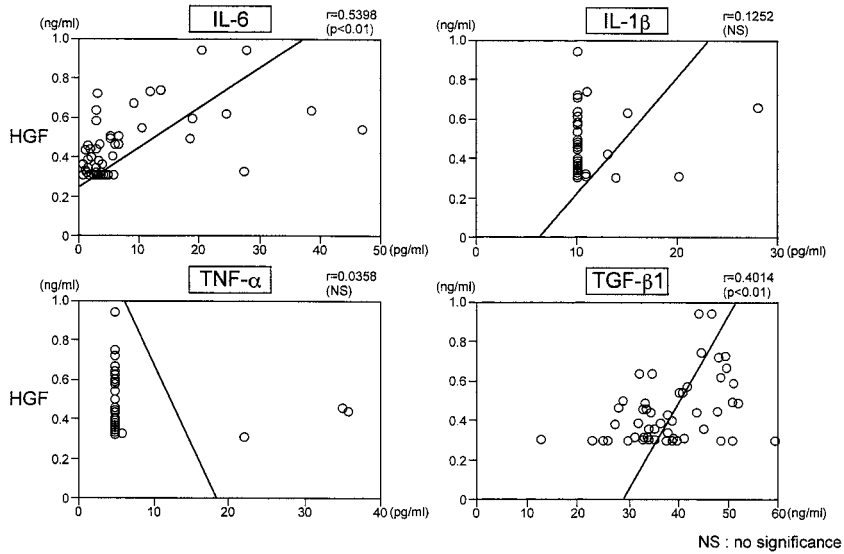


Fig. 2 Correlation between serum HGF and HGF-related factors



な相関は認められなかった (Fig. 3).

4. HGF の Dukes 分類別比較

HGF の平均値は A 群から D 群にかけて上昇傾向を示し, D 群 (0.60±0.20) は A 群 (0.34±0.04), B 群 (0.35±0.08), C 群 (0.42±0.12) と比較して有意に高値であった (p<0.01). 一方, A, B, C の各群間に有意

差は認められなかった (Fig. 4).

5. HGF 関連因子の Dukes 分類別比較

1) IL-6 (pg/ml)

A 群から D 群にかけて上昇傾向を示し, D 群 (16.36±12.79) は A 群 (2.99±1.58), B 群 (3.39±1.34), C 群 (6.05±8.85) と比較して有意に高値であった (p<

Fig. 3 Correlation between serum HGF and adhesion molecules

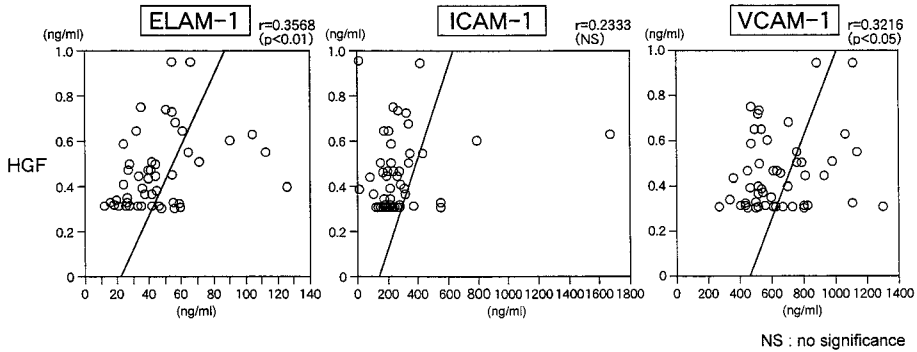
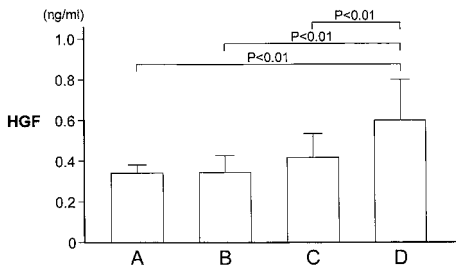


Fig. 4 Comparison of serum HGF according to Dukes' classification



0.01). 一方, A, B, C の各群間に有意差は認められなかった (Fig. 5).

2) IL-1 β (pg/ml)

B 群 (11.00 \pm 2.74), C 群 (11.06 \pm 4.37), D 群 (10.71 \pm 1.49), A 群 (10.14 \pm 0.38) の順に高値を示し, 各群間に有意差は認められなかった (Fig. 5).

3) TNF- α (pg/ml)

C 群 (7.82 \pm 8.35), D 群 (7.21 \pm 8.00), A 群 (5.00 \pm 0.00), B 群 (5.00 \pm 0.00) の順に高値を示し, 各群間に有意差は認められなかった (Fig. 5).

4) TGF- β 1 (ng/ml)

D 群 (42.16 \pm 7.82), A 群 (41.61 \pm 6.70), B 群 (36.01 \pm 8.28), C 群 (35.65 \pm 9.39) の順に高値を示し, 各群間に有意差は認められなかった (Fig. 5).

6. HGF, HGF 関連因子, 転移関連接着因子による Dukes 分類

正準判別解析の結果, 第 1 正準軸により D 群は A・B・C 群から分類され, その分類には HGF (0.77), IL-6 (0.46), ICAM-1 (0.36), TNF- α (0.31) の順で寄与し, 他の 4 因子による寄与はほとんどみられなかつ

た. さらに, A・B・C 群は第 2 正準軸により C 群と A・B 群に分類され, それには ELAM-1 (1.01), TGF- β 1 (0.69) の順で寄与した. しかし, A 群と B 群については, これらサイトカイン 8 因子の統計学的差異はなく両者を分類しえなかった (Fig. 6).

考 察

HGF は Nakamura ら⁶⁾により肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor) あるいは hepatotropin と名づけられて, 1984 年に初めて報告された. その後, HGF はマクロファージや線維芽細胞に由来する scatter factor と同一分子であり, 上皮細胞の増殖, 運動, 形態形成などを促進, 誘導する多彩な生物活性をもつことが明らかとなった^{1,2,7)}. さらに, HGF 受容体はプロト癌遺伝子 c-met によってコードされるチロシンキナーゼであり, 6.0kb および 7.0kb の 2 種のトランスクリプトとして発現するが 6.0kb mRNA は癌特異的であり, この発現はステージ, 深達度, リンパ節転移とよく相関するとされている⁸⁾. すなわち, 癌周囲の間質細胞における HGF の産生増強が, 癌細胞に発現する c-met 受容体を刺激して癌細胞の運動性を亢進させ, 浸潤・転移などに強く関与するものと考えられている. 一方, 間質細胞における HGF の産生には IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IFN α , β , γ など, 各種サイトカインが促進因子として関与し⁹⁾⁻¹¹⁾, TGF- β 1 やデキサメサゾン は HGF 発現の抑制因子として報告されている^{12,13)}. これら HGF 関連因子の一部は腫瘍細胞に由来するものであり, 腫瘍細胞のもつ進展性の特質は腫瘍細胞 (HGF 誘導因子) のみならず周囲間質細胞 (HGF) との相互作用により規定されているものと思われる.

これら従来の知見に基づき本研究をデザインし, HGF と 1) 臨床病理学的所見 (ly, v, n, H), 2) HGF

Fig. 5 Comparison of serum HGF-related factors according to Dukes' classification

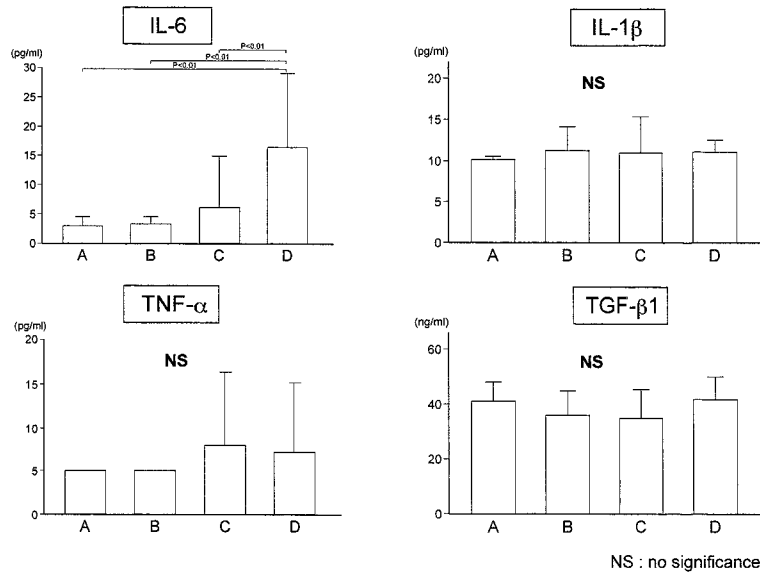
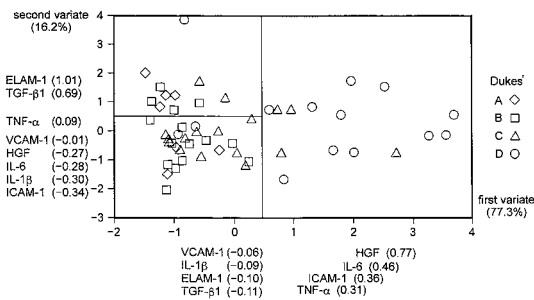


Fig. 6 Dukes' classification due to canonical discriminant analysis



関連因子 (IL-6, IL-1β, TNF-α, TGF-β1), 3) 転移関連接着因子 (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) との比較検討から, これらサイトカインの大腸癌進展 (侵襲・転移) に及ぼす影響および Dukes 分類への反映を統計学的に明らかにした。

HGF はリンパ管侵襲度, リンパ節転移度および肝転移の有無との間に有意な関連を認め, 大腸癌症例のリンパ節転移 (C 群) あるいは肝転移 (D 群) の予測に, HGF の血清値が臨床的に有用であることを示唆している。さらに, HGF は HGF 関連因子の IL-6 および TGF-β1 との間に有意な正の相関を認めた。HGF と IL-6 の両者は Dukes 分類による進展 (A 群から D 群) に伴い平均値の上昇傾向を示し, 本研究からも IL-6

は HGF に対し促進因子として関与することが強く示唆された。IL-6 の促進的関与のシステムは HGF 産生を直接促すとともに, HGF が肝細胞増殖因子として作用する際に必要とされる増殖開始因子 (プライミング因子) の役割¹⁴⁾と同様の機能も考慮されるべきであろう。一方, TGF-β1 は実験的には HGF 遺伝子発現に対し抑制因子とされている¹²⁾が, 本研究ではむしろ促進的な成績であった。Tsushima ら¹⁵⁾も血漿中 TGF-β1, 癌組織中 TGF-β1 遺伝子発現の両者とも, Dukes 分類による大腸癌進展との間に有意な相関を認めたことを報告している。また, 実験的に collagen gel 内で TGF-β1 を高発現させることで細胞浸潤が亢進することも示されている¹⁶⁾。TGF-β1 が正常上皮細胞に対し, 増殖抑制作用を持つことは一般的に良く知られている。しかし, 悪性腫瘍の進展における TGF-β1 の成績は従来極めて controversial であり, 癌細胞に対する TGF-β1 と HGF の相互作用についてはさらなる検討が必要と思われる。他の促進因子とされる IL-1β および TNF-α と HGF の間に有意な相関性は認められず, また IL-1β および TNF-α の C 群, D 群値は, A 群と比較して高い傾向を示すものの各群間に有意差はみられなかった。

HGF と転移関連接着因子の関連性については, ELAM-1 および VCAM-1 との間に有意な正の相関を認めた。両者は癌細胞と転移標的臓器の接着段階にお

いて、レセプター接着因子として重要な役割を担うとされ¹⁷⁾、従来われわれも大腸癌の肝転移症例においてELAM-1およびVCAM-1の血清値が、非肝転移症例と比較して有意に高値を示すことを報告している¹⁸⁾。ただし、本研究からはHGFとELAM-1あるいはVCAM-1がいかなるカスケードにより関連しているのかが明らかでなく、HGFの転移標的臓器に対する作用の解析はELAM-1、VCAM-1に対するリガンド接着因子の検討も含め、今後の研究課題と考えている。

以上の成績に基づきHGF、HGF関連因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1)、転移関連接着因子(ELAM-1、ICAM-1、VCAM-1)の8因子からなる正準判別解析を用い、Dukes分類における各因子の寄与度を比較した。D群の分類には、HGFが最も高く続いてIL-6が寄与し、C群の分類にはELAM-1の寄与度が高かった。しかし、A群とB群は分類しえず両者の差異となる壁深達度に及ぼす、サイトカイン8因子の影響は明らかではなかった。

最後に、正準判別解析よりDukes CおよびD群の分類に高く寄与したHGF、IL-6、ELAM-1のカットオフ値をA・B群の平均値より設定し、3因子のC・D群診断能について比較検討した。HGFのカットオフ値を0.42ng/ml(A+B群22例の平均値+標準偏差値)としそれ以上を陽性とした場合、C・D群の診断率はsensitivity 67.7%(21/31)、specificity 86.4%(19/22)、accuracy 75.5%(40/53)であった。同様にIL-6のカットオフ値を4.61pg/ml(A+B群22例の平均値+標準偏差値)とした場合sensitivity 54.8%(17/31)、specificity 86.4%(19/22)、accuracy 67.9%(36/53)であった。また、ELAM-1はカットオフ値を37.4ng/ml(A+B群22例の平均値)とし、sensitivity 67.7%(21/31)、specificity 63.6%(14/22)、accuracy 66.0%(35/53)であった。HGFあるいはELAM-1によるDukes C・D群診断の感度(sensitivity)は、大腸癌の代表的な腫瘍マーカーであるCEA、CA19-9のstage III・IVの陽性率と比較してほぼ同等といえる¹⁹⁾。一方、HGF、IL-6の特異度(specificity)はともに86.4%と高く、他のmodalityの特異度²⁰⁾と比較しても臨床的に有用と考えられる。

本論文の要旨は第55回日本消化器外科学会総会(2000年7月、宮崎)プレナリーセッション2“大腸癌の発生と進展”において発表した。

文 献

1) Gheradi E, Stoker M : Hepatocyte growth factor-

- scatter factor : mitogen, motogen and met. *Cancer cells* 3 : 227-232, 1991
- 2) Rubin JS, Chan A M-L, Bottaro DP et al : A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 415-419, 1991
- 3) Yamashita J, Ogawa M, Yamashita S et al : Immunoreactive hepatocyte growth factor is a strong and independent predictor of recurrence and survival in human breast cancer. *Cancer Res* 54 : 1630-1633, 1994
- 4) Siegfried JM, Weissfeld LA, Singh-Kaw P et al : Association of immunoreactive hepatocyte growth factor with poor survival in resectable non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 57 : 433-439, 1997
- 5) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約 第6版, 金原出版, 東京, 1998
- 6) Nakamura T, Nawa K, Ichihara A : Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 122 : 1450-1459, 1984
- 7) Montesano R, Matsumoto K, Nakamura T et al : Identification of a fibroblast-derived epithelial morphogen as hepatocyte growth factor. *Cell* 67 : 901-908, 1991
- 8) 小清水右一, 中村敏一 : HGFとそのレセプターMETによるがん化ならびにがん悪性化機構 渋谷正史, 山本雅編 . *がん遺伝子・がん抑制遺伝子* . 中外医学社, 東京, 1998, p44-53
- 9) Tamura M, Arakaki N, Tsubouchi H et al : Enhancement of human hepatocyte growth factor production by interleukin-1 α and -1 β and tumor necrosis factor- α by fibroblasts in culture. *J Biol Chem* 268 : 8140-8145, 1993
- 10) Matsumoto K, Okazaki H, Nakamura T : Up regulation of hepatocyte growth factor gene expression by interleukin-1 in human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 188 : 235-243, 1992
- 11) Gohda E, Takabe T, Sotani T et al : Induction of hepatocyte growth factor/scatter factor by interferon- γ in human leukemia cells. *J Cell Physiol* 174 : 107-114, 1998
- 12) Matsumoto K, Tajima H, Okazaki H et al : Negative regulation of hepatocyte growth factor gene expression in human lung fibroblasts and leukemic cells by transforming growth factor- β 1 and glucocorticoids. *J Biol Chem* 267 : 24917-24920, 1992

- 13) Gohda E, Kataoka H, Tsubouchi H et al : Phorbol ester-induced secretion of human hepatocyte growth factor by human skin fibroblasts and its inhibition by dexamethasone. *FEBS Lett* 301 : 107-110, 1992
- 14) Michalopoulos GK, DeFrances MC : Liver regeneration. *Science* 276 : 60-66, 1997
- 15) Tsushima H, Kawata S, Tamura S et al : High levels of transforming growth factor β 1 in patients with colorectal cancer : Association with disease progression. *Gastroenterology* 110 : 372-375, 1996
- 16) Weich DR, Fabra A, Nakajima M : Transforming growth factor β stimulates mammary adenocarcinoma cell invasion and metastasis potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 7678-7682, 1990
- 17) Tang DG, Honn KV : Adhesion molecules and tumor metastasis : An update. *Invasion Metastasis* 14 : 109-122, 1994-95
- 18) 葦沢龍人, 青木達哉, 小柳泰久ほか : 消化器癌の肝転移成立における接着分子の役割. 消癌の発生と進展 9 : 305-308, 1997
- 19) 元雄良治, 澤武紀雄 : バイオマーカー. 磨伊正義編. 肝転移, メカニズムと臨床. 医学書院, 東京, 2000, p154-157
- 20) 横川義文, 中沢貴宏, 大原弘隆ほか : US, CT, MRI を使った診断 (精密検査) と治療効果の判定 6 大腸1) 腫瘍の深達度・転移. 胃と腸 34 : 401-406, 1999

The Study of Hepatocyte Growth Factor (HGF) in the Spreading of Colorectal Cancer
The Clinical Role of HGF in Dukes' Classification

Tatsuto Ashizawa, Tatsuya Aoki*, Tetsuo Sumi, Kenji Katsumata, Hidenori Tomioka,
Yasuhisa Koyanagi* and Keiichirou Yamamoto**

Department of Digestive Tract Surgery, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University

*Department of Surgery, Tokyo Medical University

**Nishi Tokyo Central General Hospital

Purpose : HGF which has both mitogenic and motogenic activity in cancer cells, is involved in tumor invasion and metastasis. We evaluated serum HGF related to the spreading of colorectal cancer, and clarified the clinical role of HGF to classify Dukes' classification. Patients and Methods : In 53 patients (Dukes' A ; 7, B ; 15, C ; 17, D ; 14) with colorectal cancer, we assessed the correlation of HGF with 1) clinicopathological features (lymphatic invasion (ly), venous invasion (v), lymph node metastasis (n), hepatic metastasis (H)), 2) HGF-related factors (IL-6, IL-1 β , TNF- α , TGF- β 1), 3) adhesion molecules (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1). And we evaluated these 8 factors (HGF, HGF-related factors, adhesion molecules) to classify 53 patients according to Dukes' classification. Results : 1) Significant relationships were seen between HGF and ly ($p < 0.05$), n and H ($p < 0.01$) 2) Significant relationships were seen between HGF and IL-6, TGF- β 1, ELAM-1 ($p < 0.01$) and VCAM-1 ($p < 0.05$) 3) HGF and IL-6 values in Dukes' D cases were significantly higher than those in Dukes' A, B, and C cases ($p < 0.01$) 4) HGF, IL-6, and ELAM-1 were strongly related to distinguishing the Dukes' A/B group, Dukes' C group, and Dukes' D group. Conclusion : We suspect that HGF, which may be upregulated by IL-6 and TGF- β 1 from colorectal cancer cells, is involved in the invasive phase during the development of lymph node and hepatic metastasis. And HGF, ELAM-1, and IL-6 had particular diagnostic significance (sensitivity 67.7%, specificity 86.4%) which were the same values as tumor markers (CEA, CA19-9) and imaging diagnosis (US, CT) for Dukes' C and/or D group.

Key words : HGF, colorectal cancer, Lymph node metastasis, hepatic metastasis, Dukes' classification

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 480-486, 2002]

Reprint requests : Tatsuto Ashizawa Department of Digestive Tract Surgery, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University

1163 Tate-machi, Hachioji-shi, 193-0998 JAPAN