

活性型のプロ HGF として細胞外に分泌される。その後、494 番目のアルギニン残基と 495 番目のバリン残基の間で切断され、分子量約 6 万の重鎖 (α 鎖)と約 3.5 万の軽鎖 (β 鎖)がジスルフィド結合したヘテロ二量体の成熟型 HGF (活性型)となる (図 V-90)。プロ HGF は細胞外マトリックス、特にコラーゲンタイプ I, III, V, VI と結合して存在している。また、二本鎖への転換は HGF アクチベーター (HGFA), ウロキナーゼタイププラスミノゲンアクチベーター (u-PA) や組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) など触媒される。プロ HGF の特異的な切断酵素である HGFA は、血中では不活性型で存在し、トロンビンによって活性化される。また、近年 HGFA のインヒビターとして HGF アクチベーターインヒビター (HAI)-1 が同定されたが、HAI-1 は傷害組織で発現し、HGFA のリザーバーとして HGF 活性化に関与することが明らかになった。

● HGF の生理作用と c-Met

HGF の生理作用として、細胞増殖作用、細胞分散作用、管腔形成作用、血管新生作用、抗アポトーシス作用、抗線維化作用および腫瘍細胞の浸潤促進や増殖抑制作用が知られている。これらの作用は標的細胞である種々の上皮系細胞、内皮細胞および一部の間葉系細胞に発現しているその特異的受容体 c-Met を介して誘導される (図 V-91)。c-Met は分子量約 5 万の α 鎖と約 14.5 万の β 鎖からなるヘテロ二量体である。 α 鎖は細胞外に存在し、 β 鎖は細胞膜を貫通する。c-Met の細胞内ドメインは傍膜ドメイン、チロシンキナーゼドメインおよび multifunctional docking site からなる。HGF によって活性化された c-Met では、multifunctional docking site のリン酸化チロシンに Gab1, Grb2, ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼといった種々のシグナル伝達分子が結合し、シグナルが伝達されて細胞応答が誘導される。一方、腎癌、肝癌、肺癌、胃癌、頭頸部癌など種々の悪性腫瘍で c-Met のミスセンス変異が報告されている。特に、多くの hereditary papil-

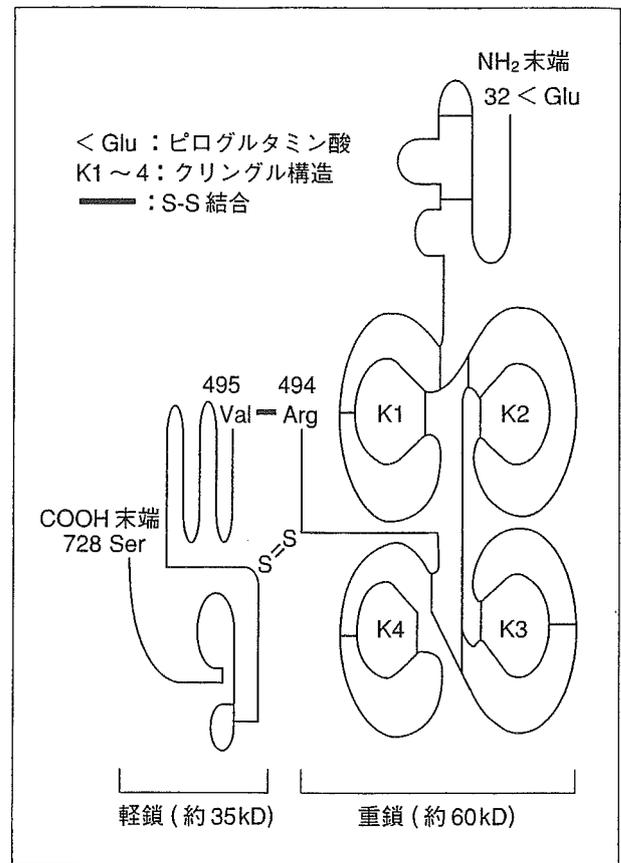


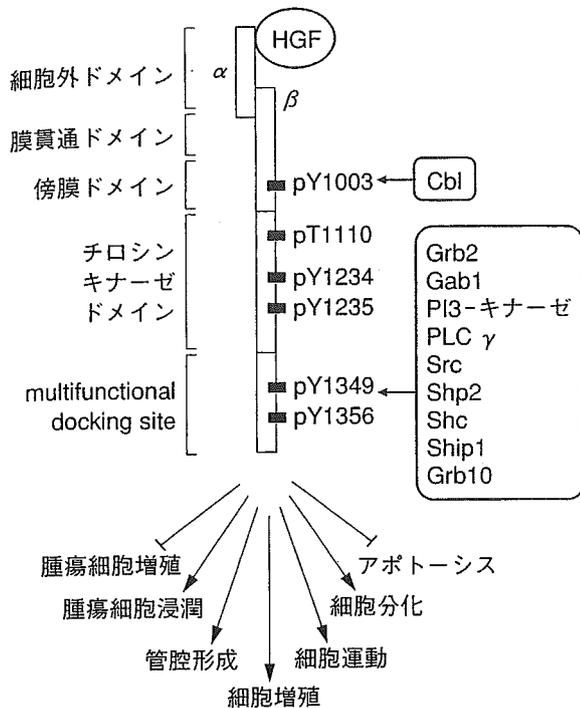
図 V-90 HGF の構造

ヒト HGF は 728 アミノ酸残基からなる一本鎖前駆体として合成された後、N 末端 31 アミノ酸残基のシグナルペプチドが除去され、不活性型のプロ HGF として分泌される。その後、重鎖 (α 鎖)と軽鎖 (β 鎖)がジスルフィド結合したヘテロ二量体の活性型 HGF となる。

lary renal cell cancer では、c-Met チロシンキナーゼドメインのミスセンス変異がその原因と考えられている³⁾。

● 肝再生および消化管粘膜上皮の再生・修復における HGF の役割

HGF は肝細胞の増殖因子のなかで最も強力な因子である。部分肝切除ラットや肝障害ラットでは血中および肝中の HGF が上昇し、肝細胞上の c-Met は活性化後にその発現が速やかに低下する。また、「正常または部分肝切除」動物に HGF を投与すると肝再生が促進される。さらに、HGF は胚性幹細胞や造血幹細胞の肝細胞分化にも必須の因子とされている。一方、消化管の粘膜



図V-91 c-Metの構造とシグナル伝達分子

c-Metは α 鎖と β 鎖からなる。1110番目のリジン残基はc-Metのキナーゼ活性に必要なATPの結合に関与し、1235番目のチロシン残基は最も強い自己リン酸化部位である。c-MetがHGFによって活性化されると、multifunctional docking siteのリン酸化チロシンに種々のシグナル伝達分子が結合し、シグナルを伝達して多彩な作用が標的細胞に誘導される。傍膜ドメインの1003番目のチロシン残基にはユビキチンリガーゼであるCblが結合し、c-Metの分解が誘導される。

上皮細胞もHGFの標的細胞の1つである。胃潰瘍や大腸炎といった傷害粘膜にはHGFが誘導されており、その修復過程で重要な役割を果たしていると考えられている。一方、HGFの投与は実験大腸炎モデルにおける粘膜修復を促進し、また虚血・再灌流による腸管粘膜傷害を軽減する。

■ HGFの臨床応用

血清HGF測定のためのELISAが確立され、広く臨床医にも利用できる検査となっている⁴⁾。血清HGFは、種々の肝疾患で上昇する。急性肝炎患者では急性期に一過性に上昇するが、その最高値は1ng/ml以下である。一方、劇症肝炎患者の血清HGFレベルは肝性脳症発現前でも1ng/ml以上に上昇し、死亡例ではさらに漸増す

ることから、劇症肝炎の予知や予後判定に有用である⁵⁾。また、遺伝子組換え型ヒトHGFの医薬品化と難治性の消化器疾患に対するその臨床応用が進められている。

文献

- 1) Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, et al : Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fulminant hepatic failure. J Clin Invest 81 : 414-419, 1988
- 2) Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al : Identification for the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. Science 251 : 802-804, 1991
- 3) Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al : Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 16 : 68-73, 1997
- 4) Tsubouchi H, Nütani Y, Hirono S, et al : Levels of the human hepatocyte growth factor in serum of patients with various liver diseases determined by an enzyme-linked immunosorbent assay. Hepatology 13 : 1-5, 1991
- 5) Tsubouchi H, Kawakami S, Hirono S, et al : Prediction of outcome in fulminant hepatic failure by serum human hepatocyte growth factor. Lancet 340 : 307, 1992

(坪内博仁, 井戸章雄)

トピックス

肝移植の臓器保存

臓器移植では、これまで ischemic preserving injury といわれる臓器摘出から移植までの時間における虚血障害が問題とされてきた(図V-92)。特に欧米諸国における脳死ドナーでは輸送距離も長く、虚血時間も長いことから、臓器保存液の開発に力を入れてきた。これまで開心術に心筋保護作用目的で使われてきた心筋保護溶液に着目し、いくつかの溶液による試験が行われている。Euro-Collins(EC) solution から始まり、University of Wisconsin(UW) solution として発達する。一方、Bretschneider博士により、1961年に cardioplegia として開発された histidine-tryptophan-ketoglutarate(HTK) solution が、1988年より臓器冷却保存液として肝移植に使われるようになった。UW solution や HTK solution による肝細胞