

위선암의 진행과 간세포성장인자와의 관련

아주대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²생화학교실

한 상 옥¹ · 이 재 호² · 김 옥 환¹
왕 회 정¹ · 조 용 관¹ · 김 명 옥¹

Significant Correlation of Hepatocyte Growth Factor Level with Progression of Gastric Adenocarcinoma

Sang-Uk Han, M.D.¹, Jae-Ho Lee, M.D.², Wook-Hwan Kim, M.D.¹, Hee-Jung Wang, M.D.¹
Yong-Kwan Cho, M.D.¹ and Myung-Wook Kim, M.D.¹

Department of ¹Surgery, ²Biochemistry, Ajou University School of Medicine

Purpose: Hepatocyte growth factor(HGF) is a modulator of epithelial cell proliferation and motility. In this study, we measured the level of HGF in sera and tumor extracts of gastric adenocarcinoma using an enzyme-linked immunoassay and evaluated its association with tumor progression.

Materials and Methods: The level of HGF in the sera of seventy-five patients with gastric adenocarcinoma and in the tumor extracts of forty-two tumors were examined in this study. The level of HGF was determined by an Immunis HGF EIA kit(Institute of Immunology).

Results: The mean level of HGF in the sera of patients was 0.26 ± 0.19 ng/ml, which was significantly higher than in those of healthy controls(0.14 ± 0.07 ng/ml, $p < 0.05$); the levels of HGF in the sera of patients increased according to the progression of the stage of cancer($p < 0.05$). The mean level of HGF in tumor extracts was 8.22 ± 9.27 μ g/g protein, which was significantly higher than in those of healthy controls(1.95 ± 1.45 μ g/g protein, $p < 0.05$); the levels of HGF in the tumor extracts were correlated significantly with the progression of the tumor stage($p < 0.05$). The mean level of HGF in the tumors of diffuse type was 11.28 ± 11.74 μ g/g protein, which was significantly higher than in those of intestinal type(5.16 ± 4.31 μ g/g protein, $p < 0.05$).

Conclusion: HGF may play an important role in the progression and differentiation of gastric adenocarcinoma.

Key Words: Hepatocyte Growth Factor(HGF), Gastric adenocarcinoma, Differentiation, Progression

서 론

간세포성장인자(Hepatocyte Growth Factor, HGF)는 일명 분산인자(Scatter Factor, SF)라고도 하는데 이는 간세포의 증식을 촉진하는 인자 중 가장 강력한 인자로 알려져 왔다(1). 그러나 최근에는 간세포뿐만 아니라 위장관 상피세포나 각종 내피세포의 성장을 촉진하는 인자임이 확인되었고, 정상 세포의 증식뿐 아니라 일부 암세포에 있어서는 운동성, 침투성 및 혈관형성 촉진에도 관여한다고 한다. HGF가 결합하는 수용체를 생산하는 유전자는 *c-met* proto-oncogene인데(2), 이 수용체는 tyrosine kinase를 활성화하여 여러 신호를 전사하게 된다. 위암과 관련된 oncogene으로 여러 가지 종류가 알려져 있고 특히 진행된 위암에서는 *c-met* proto-oncogene의 amplification이 높다(3,4). 따라서 HGF도 위암의 발생기전에 관여할 가능성에 대한 추측을 할 수 있다.

본 연구자들이 간절제가 HGF에 미치는 영향에 대해 발표(5)하면서 간암에서의 간절제군의 대조군으로 정상인과 위암군을 설정한 바 있었는데, 이때 간암군은 물론 위암군에서도 정상군들에 비하여 수술전의 혈청 HGF 수치가 의미있게 증가되어 있다는 사실에 근거하여 HGF가 종양의 생태에 어떤 식으로든 관여함을 시사한 바 있다. 이에 저자들은 위선암환자들의 수술전 혈청 HGF 농도를 측정하고, 같은 환자들의 암조직의 HGF 농도도 측정하여 임상결과와 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1995년 12월부터 1997년 2월까지 위선암으로 수술받은 75명의 환자를 대상으로 하였으며 이들 모두에서 수술 직전의 혈청 HGF 농도를 측정하였고, 그 중 조직을 확보할 수 있었던 42명의 환자에서 암조직 HGF 농도를 측정하였으며 이를 병기, 침윤도, 임파절 전이, 원격 전이, Lauren 분

류 등과 비교하였다. 또한 암조직의 HGF 농도를 측정할 위장 조직중 35예에서 암조직으로부터 약 5 cm 이상 떨어진 곳에서 정상 조직을 채취하여 HGF 농도를 측정하였다. 혈청에 대한 대조군으로는 건강한 정상인 8명의 혈청을 채취하였고, 조직에 대한 대조군으로는 건강한 정상인 9명의 위점막조직을 내시경을 통해 얻었다.

2) 방 법

(1) **시료의 채취 및 보관:** 혈액은 수술 직전에 정맥혈을 10 ml 채취한 후 3000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 영하 70°C에 보관하였다. 75명의 환자 중 42명에서 암조직을 확보할 수 있었는데, 수술후 절제된 조직에서 종양 조직을 일부 채취하여 작은 튜브에 담은 후 즉시 액체 질소 탱크에 담아 분석에 사용될 때까지 영하 70°C에 보관하였다.

(2) HGF의 측정:

① **혈청 HGF의 측정:** 혈청의 HGF 농도 측정은 Monoclonal anti-human HGF 항체를 이용한 Sandwich 방법으로 측정하는 Immunis HGF EIA Kit (Institute of Immunology Lab Assay, Tokyo)를 이용하였다. 즉 anti-human HGF monoclonal 항체가 도포된 96 well plate에 시료를 넣어 상온에서 1시간 정치하고 Tween-20이 0.1% 함유된 세척액으로 세척후 plate를 일정시간동안 peroxidase labelled anti-human HGF mouse monoclonal 항체와 반응시켰다. 항원-항체 결합의 양을 알기 위해 발색기질인 o-phenylene diamine으로 30분간 처리하였고 490 nm에서의 흡광도를 EIA reader(Molecular Dynamics, California)로 측정하였다. 동시에 혈청의 human HGF의 정량분석은 kit내의 human HGF standard solution을 이용한 표준곡선을 이용하여 정량하였다.

② **조직 HGF의 측정:** 암조직 및 정상 주변조직의 HGF 농도 측정은, 조직을 잘게 썰어 0.1g 정도를 Immunis HGF EIA Kit의 extraction buffer 500 μ l에 담근 후 sonicator를 이용하여 homogenization한 후 15,000 rpm으로 30분간 원심분리하였다. 상층액 50 μ l를 채취하여 sample dilution buffer 50 μ l

Table 1. Correlation between level of serum HGF and patients' characteristics

	No. of cases	Average±SD (ng/ml)	p value
Gastric cancer patients	75	0.26±0.19	<0.05*
Healthy control	8	0.14±0.07	
Depth of invasion			
T1	16	0.19±0.16	<0.01 [†]
T2	9	0.19±0.18	
T3	42	0.27±0.21	
T4	8	0.41±0.10	
Nodal metastasis			
N0	26	0.18±0.15	<0.01 [†]
N1	24	0.25±0.21	
N2	17	0.33±0.19	
N3	8	0.40±0.17	
Distant metastasis			
M0	65	0.24±0.19	<0.05*
M1	10	0.40±0.20	
Stage			
I	20	0.18±0.15	<0.01 [†]
II	9	0.21±0.13	
III	31	0.27±0.21	
IV	15	0.39±0.17	

*evaluated using independent-test,

[†]evaluated using Spearman's correlation coefficient

와 섞은 후 96 well plate에서 배양한 다음, 상기 방법과 동일하게 처리하여 흡광도를 측정 한 후 이를 조직의 단백질량으로 보정하였다.

(3) 통계적 분석방법: 모든 자료의 통계처리는 Window용 SPSS 6.0을 이용하였으며, 각 수치들의 통계적 유의성은 Student t-test를 이용하였다. HGF의 농도와 병소의 침범도, 임파절 전이 및 병기와의 상관성의 비교는 Spearman 상관계수를 이용하였다. 모든 통계는 p값이 0.05보다 작을 때를 의미 있다고 판단하였다.

결 과

1) 수술전 혈청 HGF의 농도(Table 1)

위선암으로 진단받고 수술을 시행한 75명의 환

Table 2. Correlation between level of tumor HGF and patients' characteristics

	No. of cases	Average±SD (μg/g protein)	p value
Gastric cancer patients	42	8.22± 9.27	<0.05*
Healthy control	9	1.95± 1.45	
Depth of invasion			
T1	6	2.39± 2.50	<0.05 [†]
T2	6	5.97± 4.74	
T3	25	8.98± 10.06	
T4	5	14.11± 1.48	
Nodal metastasis			
N0	10	2.54± 2.12	
N1	16	6.93± 4.81	
N2	14	10.96± 11.85	
N3	2	27.82± 9.27	
Distant metastasis			
M0	38	6.91± 7.47	<0.01*
M1	4	20.66± 16.04	
Stage	7	2.07± 2.13	<0.01 [†]
I	7	2.07± 2.13	
II	6	5.85± 3.39	
III	22	8.26± 8.85	
IV	7	16.60± 12.92	
Lauren classification			
intestinal	21	5.16± 4.31	<0.05*
diffuse	21	11.28± 11.74	

*evaluated using independent t-test,

[†]evaluated using Spearman's correlation coefficient

자들의 병기를 American Joint Committee on Cancer 분류에 따라 구분하여 보면 1기는 20명, 2기는 9명, 3기는 31명, 4기는 15명이었다. 또한 임파절 전이가 없었던 환자들은 26명, 있었던 경우는 49명이었다. 그리고 10명의 환자들에게서 원격전이를 확인할 수 있었고 나머지 65명은 원격전이가 없었다. 간염이나 폐쇄성 황달을 보인 환자는 위암과 상관없이 혈청이나 조직의 HGF가 높다는 보고(1,6)가 있는데 대상 환자들 중에는 1예의 간경화증 환자가 있었다. 75명의 위선암 환자들의 수술전 혈청 HGF 농도는 평균 0.26±0.19 ng/ml 였고 중간치는 0.27(0.00~0.97) ng/ml였다. 이는 건강한 정상인의 평균 농도 0.14±0.07 ng/ml(중간치 0.11(0.08~0.26) ng/ml)보다 유의하게 높았다(p <0.05). 그리고 수술 당시 간경화증을 동반한 환

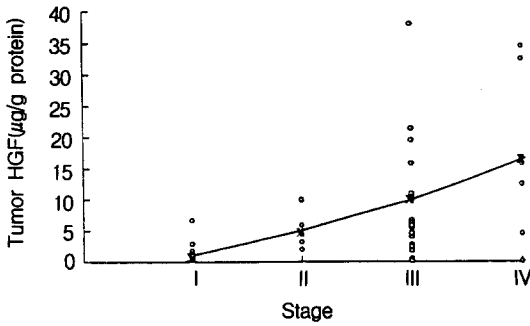


Fig. 1. Correlation of level of tumor HGF with progression of stages of 42 gastric adenocarcinomas.

자들의 수술전 혈청 HGF 농도는 0.57 ng/ml로 높았는데 이 환자는 수술후 1기로 판명되었다. 또한 원격 전이가 있는 경우가 없는 경우에 비하여 혈청 HGF 농도가 유의하게 높았으며($p < 0.05$), 종양의 침윤도나 임파절 전이, 병기 등이 진행될수록 혈청 HGF 농도는 모두 유의하게 상승하는 경향을 보였다.

2) 암조직내의 HGF의 농도(Table 2)

위암조직을 얻을 수 있었던 환자들을 American Joint Committee on Cancer 분류에 따라 구분하여 보면, 1기는 7명, 2기는 6명, 3기는 22명, 4기는 7명이었고, 42명 모두 위절제술이 시행되었다. 암조직내의 HGF 농도는 평균 $8.22 \pm 9.27 \mu\text{g/g protein}$ 였고 중간치는 $4.98(0.06 \sim 37.95) \mu\text{g/g protein}$ 으로, 이는 정상 대조군의 위조직의 평균농도 $1.95 \pm 1.45 \mu\text{g/g protein}$ (중간치 $2.10(0.12 \sim 4.80) \mu\text{g/g protein}$)보다 유의하게 높았다($p < 0.05$). 또한 암조직의 HGF 농도는 원격 전이가 있는 경우가 없는 경우보다 유의하게 높았으며($p < 0.01$), 종양의 침윤도가 높을수록($p < 0.01$, Fig. 1), 임파절 전이가 심할수록, 병기가 진행될수록 모두 유의하게 암조직의 HGF 농도가 증가하는 경향을 보였다. 위선암 35예의 주변 정상조직의 HGF 평균 농도는 $7.13 \pm 11.91 \mu\text{g/g protein}$ (중간치 $3.39(0.05 \sim 61.95) \mu\text{g/g protein}$)이었고 이는 Student t-test로 검정한 결과

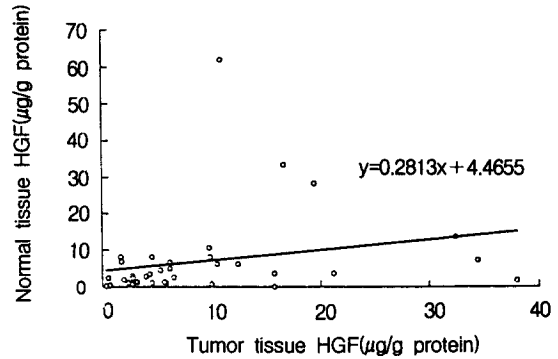


Fig. 2. Significant correlation between levels of HGF in tumor and normal tissue in 35 gastric adenocarcinomas.

암조직의 평균 HGF 농도와는 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

3) 혈청 HGF의 농도와 암조직 및 주변 정상조직의 HGF의 농도와의 관계

혈청 HGF의 농도와 암조직의 HGF 농도는 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r = 0.21$, $p > 0.05$). 또한 혈청 HGF의 농도와 주변 정상조직의 HGF 농도도 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r = 0.31$, $p > 0.05$). 그러나 암조직의 HGF 농도가 증가할수록 주변 정상조직의 HGF 농도도 유의하게 증가하는 경향은 관찰할 수 있었다($r = 0.42$, $p < 0.05$, Fig. 2).

4) Lauren 분류에 따른 암조직의 HGF 농도

위선암을 Lauren 분류에 따라 장형과 미만형으로 구분하였을 때, 암조직내의 HGF 농도는 미만형에서 장형보다 의미있게 높았다($p < 0.05$, Table 2).

고 찰

손상받은 간은 왕성한 재생능력을 갖고 있는데 이에 관여하는 인자 중 가장 강력한 인자가 HGF 임이 밝혀졌고 간손상의 정도가 심할수록 그 혈중 농도가 증가하여 간부전증의 지표로 연구되기도 하였다(6,7). HGF의 최초의 발견은 1984년에 거의 동시에 3군데 실험실에서 이루어졌고(1,8,9)

1989년에는 그 분자구조가 밝혀졌다(10). 1991년에는 세포의 유리과정에 작용하는 scatter factor가 HGF와 동일한 물질임이 밝혀져(11) 간세포 성장인자를 HGF/SF로 부르기도 한다. HGF는 섬유모세포, 상피세포, 내피세포, Kupffer cell 등에서 생산되고 폐암, 췌장암, 백혈병, 유방암 등의 세포주에서도 생산이 된다고 한다(12~15). 분비된 HGF는 표적세포의 수용체에 결합하여 tyrosine kinase를 활성화하여 작용이 일어나는데 이 수용체는 proto-oncogene으로 잘 알려진 *c-met* gene이 생산한다는 사실이 밝혀졌고(2,16,17), 그 수용체를 지닌 세포는 간세포, 섬유모세포, 각질세포, 멜라닌세포 등과 신장, 폐, 비장, 조혈 세포, 난소 등으로 알려져 있다(12). 진행된 위암에서도 *c-met* proto-oncogene의 증폭이 알려져 있는데 이 경우 HGF의 작용기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다.

저자들의 HGF에 대한 결과를 보면 위선암 환자들의 혈청 HGF 농도는 정상인에 비해 유의하게 증가하였고 종양의 HGF 농도도 정상인의 위점막의 HGF농도보다 유의하게 증가하였는데 그 이유는 위선암이 존재하기 때문일 것이다. 이에 대한 저자들의 추측으로는 첫째, 종양에서 직접 HGF의 생산 및 분비가 일어나 이로 인해 혈청이나 종양조직에서 HGF의 농도가 증가한다고 추측할 수 있고, 둘째, 위암 주변 조직이나 원격장기에서의 HGF의 분비를 자극시키는 인자가 위암에서 분비되어 HGF의 증가가 일어난다고 추측할 수 있다. 세번째 추측으로는 종양의 진행에 의해 조직의 손상이 일어나므로 이에 대한 생체의 반응으로 증가하는 cytokine의 일종으로 HGF의 농도가 증가한다고 생각할 수 있다. Fukamachi등(18)은 HGF의 mitogenic activity에 대한 상피세포의 반응 정도를 관찰하였는데 태아쥐의 위장관 중에서 glandular stomach에서 가장 HGF에 민감하게 반응하며 이는 근처에 위치한 중간엽에서 HGF의 분비가 일어나 paracrine 효과로 작용한다고 발표하였다. Takahashi등(19)은 토끼 위의 상피세포의 증식에 있어서 간에서와 마찬가지로 여러 인자들과 비교한 결과 HGF가 가장 강력한 증식 인자임을

보고하였다. 그리고 그들은 위의 섬유모세포에서 HGF의 m-RNA를 관찰하였다. Shibamoto등(20)은 위암세포주 MKN-74에서 실험한 결과 HGF가 암세포의 성장, 분산, 이동을 유발한다는 결과를 보고하였고, Nagamine등(21)도 위암세포주 MKN-74과 MKN-74에서 HGF가 세포 운동성을 증가시키는 역할을 한다는 결과를 보고하였다. 이러한 결과들은 모두 위선암에서도 HGF가 중요한 역할을 한다는 사실을 의미하고 있다.

인체의 각 조직의 발달 및 분화를 이루는 과정에서는 상피와 중간엽간의 상호작용(epithelial-mesenchymal interaction)이 있다. 즉 신장, 폐, 사지, 치아, 유방 등은 모두 이러한 상피와 중간엽간의 상호작용에 의해 발달과 분화를 이루는데 이러한 상호작용에 있어서 중요한 역할을 하는 것이 HGF라는 것이 최근의 연구에서 증명되었다(22). 실제로 인체에서 HGF가 하는 역할에 대해서는 아직 확실한 해답은 찾지 못했으나 내피세포의 증식, 세포유리의 촉진, 혈관 형성의 유발 등의 기능이 알려져 있다(12). 이러한 HGF의 정상세포에서의 역할을 근거로 하여 종양세포의 성장, 침윤, 전이과정에서도 HGF가 관여할 것이라는 추측을 할 수 있는데 실제 다음과 같은 많은 실험에서 이러한 추측이 증명되었다. Bellusci등(23)은 HGF 유전자를 암세포에 transfection시켰을 때 암세포의 운동성과 침윤성을 증가시키는 현상을 관찰하였고, Matsumoto등(24)은 암세포를 stromal fibroblast와 같이 배양하였을 때 collagen matrix에로의 침윤이 증가함을 발견하였다. 또한 최근에는 stromal fibroblast에서 분비하는 HGF를 유도하는 인자가 암세포에서 분비한다는 사실도 보고되었다(25,26). 이는 HGF가 stroma에서 분비되어 암세포의 침윤을 촉진시키는 작용을 하고 이 HGF의 분비를 유도하는 물질이 암세포에서 분비된다는 것을 의미한다. 즉 정상조직에서 뿐만 아니라 암조직에서도 위에서 말한 상피와 중간엽간의 상호작용이 성립한다는 것을 의미한다. 저자들의 결과에서 위선암 환자의 혈청과 암조직 HGF 농도가 병기의 진행에 따른 의미있는 상승

을 발견할 수 있었지만 암조직과 혈청의 HGF 농도, 또는 주변 정상조직과 혈청 HGF 농도 사이에는 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다. 즉, 위장의 HGF 농도는 혈청의 HGF 농도를 반영하지 않음을 알 수 있다. 그러나 주변 정상조직의 HGF 농도는 위선암 조직의 HGF 농도와 유의한 상관관계를 보이므로 암조직의 HGF 농도는 암조직내에서 암세포에 가까이 위치한 stroma에서 분비할 것이라는 가정을 해 볼 수 있다. 또한 암조직의 HGF 농도가 혈청 HGF 농도보다 위선암의 진행에 대한 상관도가 더 높은 점으로 보아 위선암의 성장에 원격 장기에서 분비된 HGF가 작용하기 보다는 위선암 주변의 stroma에서 분비되어 작용할 것이라는 추측이 더욱 호소력 있다. 따라서 향후 위선암환자에서 HGF를 생산하는 조직이나 세포를 증명해야 할 것이다. 유방암에서도 임상적인 연구가 많이 이루어졌는데 Yamashita 등(27)은 258개의 유방암 조직의 HGF 농도를 측정하여 다른 예후 인자들과 비교한 결과 다변량 분석에 의하면 HGF의 농도가 예후나 생존에 가장 독립적인 인자라는 보고를 하였고 Taniguchi 등(28)은 혈청 HGF 농도가 재발이나 전이를 예측할 수 있는 종양 표지자의 역할을 한다고 하였다.

저자들은 이번 연구에서 위선암환자들의 혈청 HGF 농도와 암조직 HGF 농도를 측정하여 여러 예후인자들과 비교하여 보았는데 위선암의 가장 중요한 예후인자로 알려진 원발 병소의 침윤 깊이, 임파절 전이, 원격 전이 등과 상당히 유의한 상관관계를 발견할 수 있었다. 또한 위선암의 병기가 진행될수록 혈청이나 암조직의 HGF 농도가 유의하게 상승함을 발견할 수 있었는데 이러한 결과는 HGF가 위선암의 독립적인 예후 인자로서 가치가 있을 가능성을 의미하지만 대상환자들의 추적기간이 짧아 아직 평가하기는 이르다. 또한 Lauren 분류의 미만형에서 암조직의 HGF 농도가 장형에서보다 유의하게 높음을 알 수 있어 HGF가 위선암의 분화에도 관련이 있을 것으로 사료되고 특히 미만형의 위암세포는 방향성을 잃고 분화도가 나쁜 성질을 특징으로 하므로 HGF는

위선암의 분산에 중요한 작용을 한다고 생각된다. Tahara(29)는 위암에서 HGF의 역할을 다음과 같이 설명하였는데 E-cadherin과 catenin을 가진 클론은 HGF가 위암에서 판의 형성을 촉진시켜 고분화암을 만들게 하고, E-cadherin과 catenin이 부족한 클론은 HGF가 암세포를 분산시켜(scatter) 저분화암을 만든다고 하였다. 또한 Tannapfel 등(30)은 저분화위암의 세포주를 HGF로 처리하였을 때 분산이 잘 유발되는데 이 때 위암세포의 E-cadherin의 감소가 동반함을 관찰하였다.

위암의 정확한 예후 인자를 파악하는 것은 치료 방침의 결정에 있어서 중요한 부분이다. 위암에서 보고(31,32)된 종양표지자들은 양성율이 낮아서 그 역할이 미미하다. 저자들의 결과에서 위선암 환자들의 혈청이나 암조직의 HGF 농도는 정상인의 혈청이나 위조직의 HGF 농도보다 유의하게 높았는데 만일 혈청 HGF의 특이성이 증명된다면 종양 표지자로서의 가치가 있는지 연구할 필요가 있다. 따라서 향후 대상 위선암 환자들의 혈청 HGF를 추적 관찰할 필요가 있다고 하겠다.

Yoshinaga 등(33)은 각종 암조직으로 HGF의 면역조직 화학염색을 시행한 결과 폐암, 간암, 담도암, 췌장암에서는 강한 염색을 보이거나 6예의 위암의 경우는 1예만 염색이 되었다고 보고하였는데 이는 암조직의 HGF 농도를 측정하지 않고 시행한 검사였고, 대상 조직의 숫자가 작아 양성율이 낮았다고 보며, 본 연구자들의 결과에 따르면 암조직의 HGF 농도가 높은 경우가 많으므로 향후 이들을 면역조직화학적 염색을 시행하여 위암조직에서 어떤 형태로 발현이 되는지 확인할 계획이다.

결 론

위선암 환자들이 건강한 정상인에 비해 혈청이나 암조직의 HGF 농도가 높다는 것은 HGF가 어떤 형태로든 위선암의 생애에 관여함을 추측할 수 있다. 또한 위선암이 진행될수록 혈청이나 암조직의 HGF가 증가한다는 사실은 위 추측을 더욱 뒷받침한다고 생각한다. 그리고 장형에서보다

미만형의 위선암에서 HGF 농도가 높다는 사실로 미루어 HGF가 위선암의 분화에도 중요한 역할을 한다고 생각한다. 따라서 HGF의 위암의 진행과정에서의 역할을 규명하기 위해서는 향후 계속적인 HGF의 추적 관찰이 필요하며, HGF의 분비 장소와 작용 세포의 규명 및 signal transduction pathway에 관한 연구가 진행되어야 하고 아울러 이를 임상에 적용하는 노력도 경주해야 하겠다.

참 고 문 헌

- Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biophys Res Commun* 1984; 122: 1450-1459.
- Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmieciak TE, Vande Woude GF, Aaronson SA. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 1991; 251: 802-804.
- Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, Yokozaki H, Ito H, Tahara E. Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189: 227-232.
- Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E. Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1993; 55: 72-75.
- 김옥환, 이재호, 왕희정, 소의영, 김명욱. 간절제가 간세포성장인자에 미치는 영향. *외과학회지* 1996; 50: 975-979.
- Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, Hirono S, Sakiyama O, Takahashi K, Miyazaki H, Hashimoto S, Daikuhara Y. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of patient with fulminant hepatic failure. *J Clin Invest* 1988; 81: 414-419.
- Tomiya T, Nagoshi S, Fujiwara K. Significance of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with hepatic failure. *Hepatology* 1992; 16: 1-4.
- Michalopoulos GK, Houck KA, Dolan ML, Luetteke NC. Control of hepatocyte replication by two serum factors. *Cancer Res* 1984; 44: 4414-91.
- Russel WE, McGowan JA, Bucher NLR. Partial characterization of a hepatocyte growth factor from rat platelets. *J Cell Physiol* 1984; 119: 183-92.
- Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, Tashiro K, Shimizu S. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989; 342: 440-443.
- Weidner KM, Arakaki N, Hartmann G, Vandekerckhove J, Weingart S, Rieder H, Fonatsch C, Tsubouchi H, Hishida T, Daikuhara Y, Birchmeier W. Evidence for the identity of human scatter factor and human hepatocyte growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7001-7005.
- Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. *Lancet* 1995; 345: 293-295.
- Montesano R, Matsumoto K, Nakamura T, Orci L. Identification of a fibroblast-derived epithelial morphogen as hepatocyte growth factor. *Cell* 1991; 67: 901-908.
- Wang Y, Selden AC, Morgan N, Stamp GWH, Hodgson HJF. Hepatocyte growth factor/Scatter factor expression in human mammary epithelium. *Am J Pathology* 1994; 144: 4.
- Yanagita K, Nagaike M, Ishibashi H, Niho Y, Matsumoto K, Nakamura T. Lung may have an endocrine function producing hepatocyte growth factor in response to injury of distal organs. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 802-809.
- Naldini L, Vigna E, Narsimhan RP, Gaudino G, Zarnegar R, Michalopoulos GK, Comoglio PM. Hepatocyte growth factor(HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-met. *Oncogene* 1991; 6: 501-504.
- Rubin JS, Bottaro DP, Aqronson SA. Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor, the c-met proto-oncogene product. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1155: 357-371.
- Fukamachi H, Ichinose M, Tsukada S, Kakei N, Suzuki T, Miki K, Kurokawa K, Masui T. Hepatocyte growth factor region specifically stimulates gastrointestinal epithelial growth in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205: 1445-51.
- Takahashi M, Ota S, Shimada T, Hamada E, Kawabe T, Okudaira T, Matsumura M, Kaneko N, Terano A, Nakamura T, Omata M. Hepatocyte growth factor is the most potent endogenous stimulant of rabbit gastric epithelial cell proliferation and migration in primary culture. *J Clin Invest* 1995; 95: 1994-2003.
- Shibamoto S, Hayakawa M, Hori T, Oku N, Miyazawa K, Kitamura N, Ito F. Hepatocyte growth factor and transforming growth factor-beta stimulate both cell growth and migration of human gastric adenocarcinoma cells. *Cell Struct Funct* 1992; 17: 185-90.
- Nagamine K, Shibamoto S, Takeuchi K. Miyazawa K,

- Kitamura N, Chatani Y, Kohno M, Ito F. Dissociation of c-fos induction and mitogen-activated-protein-kinase activation from the hepatocyte growth factor induced motility response in human gastric carcinoma cells. *Eur J Biochem* 1996; 236: 476-81.
22. Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. *J Biochem* 1996; 119: 591-600
23. Bellusci S, Moens G, Gaudino G, Comoglio P, Nakamura T, Thiery JP, Jouanneau L. Creation of an hepatocyte growth factor/scatter factor autocrine loop in carcinoma cells induces invasive properties associated with increased tumorigenicity. *Oncogene* 1994; 9: 1091-1099.
24. Matsumoto K, Horikoshi M, Rikimaru K, Enomoto S. A study of an in vitro model for invasion of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 498-501.
25. Rosen EM, Joseph A, Jin L, Rockwell S, Elias JA, Knesel J, Wines J, McClellan J, Kluger MJ, Goldberg ID. Regulation of scatter factor production via a soluble inducing factor. *J Cell Biol* 1994; 127: 225-34.
26. Seslar SP, Nakamura T, Byers SW. Regulation of fibroblast hepatocyte growth factor/scatter factor expression by human breast carcinoma cell lines and peptide growth factors. *Cancer Res* 1993; 53: 1233-1238.
27. Yamashita J, Ogawa M, Yamashita S, Nomura K, Kuramoto M, Saishoji T, Shin S. Immunoreactive hepatocyte growth factor is a strong and independent predictor of recurrence and survival in human breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1630-1633.
28. Taniguchi T, Toi M, Inada K, Imazawa T, Yamamoto Y, Tominaga T. Serum concentration of hepatocyte growth factor in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1031-1034.
29. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 265-72.
30. Tannapfel A, Yasui W, Yokozaki H, Wittekind C, Tahara E. Effect of hepatocyte growth factor on the expression of E- and P-cadherin gastric carcinoma cell lines. *Virchows Arch* 1994; 425: 139-144.
31. Gaudagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Perri P, Casale V, Carlini M, Santoro E, Cavaliere R, Greiner JW, Schlom J. CA 72-4 Measurement of tumor associated glucoprotein 72(TAG-72. as a serum marker in the management of gastric carcinoma) *Cancer Res* 1992; 52: 1222-1227.
32. Koga T, Kano T, Souda K, Oka N, Inokuchi K. The clinical usefulness of preoperative CEA determination in gastric cancer. *Jpn J Surg* 1987; 17: 342-347.
33. Yoshinaga Y, Matsuno Y, Fujita S, Nakamura T, Kikuchi M, Shimosato Y, Hirohashi S. Immunohistochemical detection of hepatocyte growth factor/scatter factor in human cancerous and inflammatory lesions of various organs. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 1150-1158.