



監修 **中村敏一** / *NAKAMURA Toshikazu*
(大阪大学バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部教授)
萩原俊男 / *OGIHARA Toshio*
(大阪大学加齢医学教授)

編集 **松本邦夫** / *MATSUMOTO Kunio*
(大阪大学バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部助教授)
森下竜一 / *MORISHITA Ryuichi*
(大阪大学加齢医学・遺伝子治療学助教授)



H e p a t o c y t e G r o w t h F a c t o r

HGF **病態生理・診断・治療**
の分子医学



メディカルレビュー社

C CONTENTS

hepatocyte growth factor

総論：HGF----- 3

松本邦夫

- 1 はじめに 3
- 2 HGFとc-Met/HGFレセプターの構造・遺伝子 4
- 3 標的細胞と生物活性 8
- 4 c-Met レセプターを介したシグナル伝達 9
- 5 上皮-間葉(間質)相互作用を介した器官形成と再生 11
- 6 再生因子から治療因子へ 13
- 7 おわりに 15

第 I 章

病態生理

1. 肝再生・肝疾患 19

小清水右一

- 1 はじめに 19
- 2 肝再生とHGF 19
 1. 急性肝傷害モデルにおける肝再生 20
 2. 肝切除モデルにおける肝再生 21
 3. 肝再生における傷害肝特異的なHGFの作用 23
- 3 肝疾患とHGF 23
- 4 おわりに 25

2. 腎再生・腎疾患 27

水野信哉

- 1 はじめに 27
- 2 腎臓におけるHGFの作用と産生部位 28
 1. HGFが尿細管上皮細胞に及ぼすユニークな作用 28
 2. HGFは糸球体構成細胞にも作用を及ぼす 28
 3. 腎組織におけるHGFの産生部位 28
- 3 代償性成長のトリガーとしてのHGF 29
 1. HGFの発現は代償性成長に先立って誘導される 29
 2. 代償性腎成長を誘導するHGFはレノトロピンの有力候補である 30
- 4 急性腎疾患とHGF 30
 1. 虚血性腎障害および急性尿細管壊死症 31
 2. HGFは尿細管修復に先だてて速やかに誘導される 31
 3. HGFは急性尿細管壊死モデルにおいて実際に腎再生を誘導する 32
- 5 慢性腎疾患とHGF 32
 1. TGF- β が慢性腎不全(腎線維症)の進行役としてふるまう 32
 2. 慢性腎不全では代償期とよばれるステージが存在する 33
 3. HGFは線維化進行を予防する善玉として機能している 33
- 6 腎疾患に共通するHGFの重要性 33

3. 胃-----35

太田慎一, 伴場裕巳, 加藤 章

- 1 はじめに 35
- 2 胃粘膜上皮細胞を用いた検討 35
- 3 ラットを用いた検討 36
- 4 ヘリコバクター・ピロリ感染と HGF 37
- 5 NSAIDによる胃粘膜障害と HGF 37
- 6 おわりに 39

4. 糖尿病性血管障害における HGF の役割-----41

中神啓徳

- 1 はじめに 41
- 2 高血糖は血管内皮細胞のHGF産生を減少させ, 内皮細胞死を誘導する 41
- 3 高血糖による血管平滑筋細胞増殖と内皮維持機能の喪失 45
- 4 Advanced Glycation End-product と HGF 46

5. 呼吸器系-----49

大道栄徳

- 1 はじめに 49
- 2 肺の器官形成とHGF 49
- 3 肺再生とHGF 51
- 4 おわりに 54

6. 心血管系-----55

中村好男

- 1 はじめに 55
- 2 HGFの内皮特異的増殖作用 56
- 3 血管壁HGF系 57
- 4 血管壁HGFの調節-*in vitro*- 57
- 5 生体でのHGF発現調節 58

7. HGFと神経系—新しい神経栄養因子としてのHGF—..... 61

船越 洋

- 1 はじめに 61
- 2 HGFおよびc-Metの神経系における発現 61
 1. 神経系発生過程 61
 2. 成体神経系 62
- 3 HGFの*in vitro*における機能 64
- 4 HGFの*in vivo*における機能 66
 1. 発生過程における機能 66
 2. 再生因子としての機能 66
- 5 おわりに 67

8. 軟骨・骨代謝とHGF..... 69

岩本容泰

- 1 はじめに 69
- 2 骨格組織の形成 69
- 3 HGFと軟骨形成 71
- 4 HGFと内軟骨性骨化 72
- 5 HGFと骨代謝 73
- 6 HGFと軟骨・骨疾患 74

9. 血球系とHGF..... 75

原 純一

- 1 はじめに 75
- 2 造血におけるHGFの役割 75
 1. HGFのコロニー産生増強作用 75
 2. HGFのコロニー産生増強のメカニズム 76
 3. 骨髄ストローマ細胞のHGFの恒常的産生 76
 4. 骨髄ストローマ細胞に対するHGFの役割 77
- 3 白血病とHGF 78
 1. 白血病細胞によるHGF産生とc-Metの発現 78
 2. 白血病細胞に対するHGFの作用 78
- 4 血球系に対するHGFのその他の作用 79
- 5 まとめ 79

10. 妊娠-----81

倉内 修, 板倉敦夫, 岡村 誠

- 1 はじめに 81
- 2 妊娠時のHGFの動態 81
- 3 羊水HGFの胎児由来細胞株に与える影響 82
- 4 HGFの胎児肺と腸管における形態形成作用 82
- 5 胎盤におけるHGFの作用 83
- 6 妊娠中毒症胎盤におけるHGF遺伝子の発現 84
- 7 HGFと妊娠中毒症との関連 84
- 8 おわりに 85

11. 癌-----87

伊達和彦

- 1 はじめに 87
- 2 ヒト癌におけるc-Met/HGFレセプターの過剰発現 87
- 3 HGFオートクリンループ形成による発癌 88
- 4 HGFによる癌の増殖制御 89
- 5 HGFによる癌の浸潤機構 90
- 6 HGFと腫瘍血管新生 92
- 7 癌-間質相互作用 92
- 8 HGFアンタゴニストによる制癌 94
- 9 おわりに 95

12. トランスジェニックマウス・ノックアウトマウス-----97

小清水右一

- 1 はじめに 97
- 2 HGF Tg マウスにおける肝再生の促進と肝癌発生の抑制 97
- 3 c-met Tg マウスと癌発生 99
- 4 HGFおよびc-met 遺伝子ノックアウトマウス 100
- 5 おわりに 102

第II章 | 診断

1. HGFの血中動態 107

加藤将夫, 杉山雄一

- 1 Homeostatic regulatorとしてのクリアランス機構 107
- 2 HGFの分布臓器とクリアランス臓器 108
- 3 HGFの消失機構 110
- 4 生体によるクリアランス機構の制御 111
- 5 生体内挙動の制御 113

2. 肝疾患 115

汐田剛史, 川崎寛中

- 1 はじめに 115
- 2 各種肝疾患での血清HGF 115
- 3 血清HGF値と肝機能検査との関連 116
- 4 血清HGFの増加機序 118
- 5 急性肝障害における血清HGFの予後因子としての有用性 120
- 6 おわりに 121

3. 腎疾患 123

杉村一誠

- 1 はじめに 123
- 2 急性腎不全 123
- 3 慢性腎不全 125
- 4 腎移植 126
- 5 腎嚢胞 127
- 6 腎細胞癌 127
- 7 糸球体硬化症 128
- 8 一側腎摘 128
- 9 その他 128

4. 心血管系と血清 HGF-----131

中村成史

- 1 はじめに 131
- 2 血管系とHGF 131
- 3 高血圧とHGF 132
 1. 正常血圧者および合併症のない本態性高血圧患者 132
 2. 未治療の高血圧患者と正常血圧者の血清 HGF 濃度 132
 3. 降圧治療中の患者の血清 HGF 濃度 134
- 4 糖尿病とHGF 135
- 5 慢性閉塞性動脈硬化症とHGF 136
- 6 心疾患とHGF 137
- 7 まとめ 137
- 8 おわりに 138

5. 糖尿病—糖尿病性網膜症の診断マーカーとしての血清 HGF-----139

西村真人

- 1 はじめに 139
- 2 糖尿病性網膜症と血清HGF 139
- 3 増殖性網膜症と硝子体HGF 141
- 4 増殖性糖尿病性網膜症におけるHGFの役割 142
- 5 増殖性糖尿病性網膜症の診断マーカーとしてのHGF 143

6. 癌-----145

上野貴之, 戸井雅和

- 1 はじめに 145
- 2 健常人における血清HGF濃度 145
- 3 乳癌患者における血清HGF濃度 146
- 4 消化器癌患者における血清HGF濃度 148
- 5 多発性骨髄腫患者における血清HGF濃度 148
- 6 予後因子としての意義 149
- 7 癌と c-Met(HGFレセプター) 150
- 8 おわりに 150

第III章

治療

1. HGFによる難治性肝疾患の治療-----155

松本邦夫

- 1 はじめに 155
- 2 劇症肝炎・急性肝炎の発症阻止 155
- 3 肝硬変/肝線維症の防止と改善 158
- 4 脂質代謝の改善と脂肪肝の治療 161
- 5 肝予備能の促進と肝臓外科への応用 163
- 6 まとめ 164

2. 腎不全-----167

水野信哉

- 1 はじめに 167
- 2 腎臓の機能と腎不全という病態 167
- 3 急性腎不全 168
 1. HGFは尿細管障害モデルにおいて腎不全の発症予防と回復促進をもたらす 168
 - 1) 急性尿細管壊死症 168
 - 2) シクロスポリン腎症 169
 2. HGFは虚血性腎障害にも有効である 170
 3. 急性腎障害におけるHGFの臨床応用とその有用性 170
- 4 慢性腎不全 170
 1. 尿細管障害は慢性腎不全の重要な予後決定因子である 171
 2. HGFは慢性腎不全マウスにおいて腎機能改善と線維化予防に有効である 171
 - 1) 慢性腎障害の自然発症モデルとして有望なICGNマウス 171
 - 2) 秩序ある尿細管増殖は腎機能回復と間質拡大阻止をもたらす 172
 - 3) HGFは線維化のスペシャリストTGF- β の発現を抑制する 172
 - 4) HGFによる蛋白尿の抑制と糸球体硬化の進行遅延 173
 - 5) 多岐にわたるHGFの生物学的活性が慢性腎不全の腎を蘇生させる 174
 - 5 腎疾患におけるHGFの予防治療薬としての将来展望 174

3. HGF を用いた肝硬変の遺伝子治療----- 175

藤元治朗, 植木孝浩, 岡本英三, 金田安史, 森下竜一
萩原俊男, 澤 芳樹, 松本邦夫, 中村敏一

- 1 緒言 175
- 2 方法 175
- 3 結果・考察 176
- 4 結論 178

4. HGF による循環器疾患に対する補充療法----- 179

森下竜一

- 1 HGFを用いた循環器疾患治療 179
- 2 HGFを用いた再狭窄に対するサイトカインセラピー 179
- 3 HGFを用いた血管新生療法 182
- 4 HGFを用いた抗線維化療法の可能性 183
- 5 HGFの心血管治療薬としての可能性 184

5. HGF による糖尿病治療----- 187

林 真一郎

- 1 はじめに 187
- 2 糖尿病性閉塞性動脈硬化症の治療への応用 187
- 3 HGFによる血管内皮細胞死の抑制 189
- 4 薬剤によるHGF産生増強と治療への応用 190
- 5 おわりに 191

6. 肺線維症(間質性肺炎)----- 193

貫和敏博, 八重柏政宏

- 1 線維化肺を来す疾患 193
- 2 線維化肺形成のメカニズム 194
- 3 現行治療において欠けている視点 194
- 4 正常組織再生因子としてのHGFの肺への応用 195
- 5 肺傷害後HGF投与系における修復効果 196
- 6 HGF長期持続投与系への展開 198
- 7 呼吸器臨床におけるHGF投与の意義 198

7. 虚血性神経細胞死に対する HGF の効果-----201
宮澤隆仁

- 1 はじめに 201
- 2 対象と方法 201
 1. 動物実験手技 201
- 3 解析 202
- 4 結果 203
- 5 考察 204

8. 関節軟骨欠損-----207
脇谷滋之

- 1 関節軟骨 207
- 2 関節軟骨の修復能力 208
- 3 現在の関節軟骨欠損修復法 209
- 4 HGFによる骨軟骨欠損の修復 209
- 5 将来の方向 211

INDEX

和文/214

欧文/218

表紙イラストレーション/西野佳高

hepatocyte growth factor

執筆者一覧(執筆順)

- | | |
|-------|--|
| 松本邦夫 | 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部 |
| 小清水右一 | 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部 |
| 水野信哉 | 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部 |
| 太田慎一 | 埼玉医科大学総合医療センター第一内科 |
| 伴場裕巳 | 埼玉医科大学総合医療センター第一内科 |
| 加藤 章 | 埼玉医科大学総合医療センター第一内科 |
| 中神啓徳 | 大阪大学医学部加齢医学 |
| 大道栄徳 | 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部 |
| 中村好男 | 大阪大学医学部加齢医学 |
| 船越 洋 | 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部 |
| 岩本容泰 | 大阪大学歯学部口腔解剖学第一講座 |
| 原 純一 | 大阪大学医学部小児科/市立吹田市民病院小児科 |
| 倉内 修 | 名古屋大学医学部産婦人科 |
| 板倉敦夫 | 名古屋大学医学部産婦人科 |
| 岡村 誠 | 名古屋大学医学部産婦人科 |
| 伊達和彦 | 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学研究部 |
| 加藤将夫 | 東京大学大学院薬学系研究科製剤設計学 |
| 杉山雄一 | 東京大学大学院薬学系研究科製剤設計学 |
| 汐田剛史 | 鳥取大学医学部第二内科 |
| 川崎寛中 | 鳥取大学医学部第二内科 |
| 杉村一誠 | 大阪市立大学医学部泌尿器科 |
| 中村成史 | 大阪大学医学部附属病院老人科 |
| 西村真人 | 京都府立大学臨床検査医学 |
| 上野貴之 | 都立駒込病院外科 |
| 戸井雅和 | 都立駒込病院外科 |
| 藤元治朗 | 兵庫医科大学第一外科 |
| 植木孝浩 | 兵庫医科大学第一外科 |
| 岡本英三 | 兵庫医科大学第一外科 |
| 金田安史 | 大阪大学医学部遺伝子治療学 |
| 森下竜一 | 大阪大学医学部加齢医学・遺伝子治療学 |
| 澤 芳樹 | 大阪大学医学部第一外科 |
| 林 真一郎 | Tufts University School of Medicine, Chief Cardiovascular Research, St. Elizabeth's Medical Center |
| 貫和敏博 | 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野 |
| 八重柏政宏 | 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野 |
| 宮澤隆仁 | 防衛医科大学校脳神経外科 |
| 脇谷滋之 | 国立大阪南病院整形外科 |

HGFの分子医学—病態生理・診断・治療— 定価 本体4,500円 (税別)

1998年11月15日 第1版第1刷発行©

監修者 中村敏一/荻原俊男

編集者 松本邦夫/森下竜一

発行者 松岡光明

発行所 株式会社メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 イトーピア湯島ビル
電話/03-3835-3041(代) FAX/03-3835-3040

〒541-0046 大阪市中央区平野町1-7-3 吉田ビル
電話/06-223-1468(代) FAX/06-223-1245
振替/大阪6-307302

組版/日本ハイコム株式会社
印刷・製本/株式会社平河工業社
用紙/株式会社松菱洋紙店
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。