唾液腺の上皮成長因子 (EGF) に関する研究

—ヒト唾液中 EGF の動態—

井野 素子・牛呂 公一・井野千代徳
山下 敏夫・熊澤 忠躬・高橋 徹*

The Study of Epidermal Growth Factor in the Salivary Glands

—The Kinetics of Epidermal Growth Factor in the Saliva of
Normal Subjects and Patients with Oral Disease—

Motoko Ino, Koichi Ushiro, Chiyonori Ino, Toshio Yamashita,
Tadami Kumazawa and Tohru Takahashi
(Kansai Medical University)

Human epidermal growth factor (hEGF) stimulates the growth and differentiation of various tissues. To study the kinetics of hEGF in saliva of normal subjects and patients with oral disease, we measured EGF levels in saliva ($n=128$), urine ($n=94$), and serum ($n=99$) using radioimmunoassay. Salivary EGF level showed apparent diurnal rhythm related to taking of meals. Urinary and serum EGF levels showed no obvious diurnal rhythm. There was no significant correlation between salivary and urinary EGF levels, or between salivary and serum EGF levels. Salivary EGF level in adults (10 to 79 years old) was not correlated with age, but it was significantly lower (3.06 ± 0.32 ng/ml) in children (0 to 9 years old) than in adults. Urinary EGF level in children, however, was significantly higher than that in adults. Moreover, there was no significant difference between males and females in EGF level in saliva, urine, or serum. The relative proportions of EGF levels in the submaxillary gland saliva, parotid saliva, and whole saliva were 1:6:4. Salivary EGF level of patients with intraoral inflammation (stomatitis aphthosa or peritonsillitis) or intraoral tumor (cancer of the tongue, oral cavity, hypopharynx, or larynx) was markedly low. The pathophysiologic significance of this finding is worthy of study. Low salivary EGF level may reduce the capacity of the oral mucosal defense mechanisms against injury by physiochemical agents.

Key words: epidermal growth factor, saliva, oral inflammation, oral tumor

はじめに

上皮成長因子 (epidermal growth factor : EGF) は新生児マウスの眼瞼開裂や切歯萌出を

促がす因子として, Cohen¹⁾ によってマウス顎下腺より分離された分子量 6045, pI 4.6, 53個のアミノ酸から構成される単鎖ペプチドであ

関西医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 熊澤忠躬教授)

* 関西医科大学 RI 実験施設

る. マウス EGF は雄マウスの顎下腺で大量に産生されるが他臓器には極微量しか見いだされない²⁾. 一方ヒト EGF は Cohen ら³⁾ によって妊婦尿中より分離され, 同じくヒト尿中より Gregory⁴⁾ によって分離された胃酸抑制物質 β -ウロガストロンとは遺伝子, アミノ酸組成や生理活性作用が極めて類似し, 同一物質であると考えられている. ヒト EGF は腎, 甲状腺, 空腸, 脾, 十二指腸, 顎下腺⁵⁾ などの組織に極微量発現しており, その他, 尿^{6~14)}, 唾液^{9)15~17)}, 母乳⁹⁾¹⁴⁾¹⁸⁾, 血液¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾ などのあらゆる外分泌液や体液中に存在している.

EGF の生物作用は, 表皮, 角膜上皮, 乳腺上皮などの上皮系細胞のみならず, 非上皮細胞にも作用することが明らかになった. 生体における作用としては皮膚組織, 角膜上皮組織の増殖・分化を促進し, 一方胃酸分泌を抑制することなどが報告されており, EGF は細胞特異性や種特異性がなく, あらゆる細胞の増殖や分化に重要な役割を果たすものと思われる.

ヒト EGF の生物学的作用は多様で, 体内に内在している EGF の生理的, 臨床的意義や EGF の合成や分泌の調節機構については未だに不明の点が多い. 我々は口腔咽頭部における唾液中 EGF の作用を明らかにするために正常および口腔咽頭疾患における EGF の動態を検討した.

対象および方法

正常例として口腔咽頭疾患等のない健康人87例(男性41例, 女性46例)を, 疾患例としては炎症例としてアフタ性口内炎12例, 扁桃周囲膿瘍3例, 唾石症6例, 腫瘍例として唾液腺腫瘍(耳下腺多形腺腫)6例, 舌・口腔腫瘍(扁平上皮癌)10例, 下咽頭・喉頭腫瘍(扁平上皮癌)6例を対象とした. 唾液は口腔内に貯留する全唾液(whole saliva)を主として用い, 必要に応じて口腔内顎下腺開口部および耳下腺開口部にポリエチレンチューブを挿入, 留置し, 無刺激の状態で顎下腺唾液および耳下腺唾液を採取した. 試料は -80°C で凍結し, 測定直前に融解後遠心分離して得られる上清を用いた.

EGF 濃度の測定は hEGF [^{125}I]RIA セット (Amersham) を用いたラジオイムノアッセイ法により行ない, NaI 型 γ -スペクトロメーター (パッカード) にて測定した. 既知試料としてヒト・リコンビナント EGF (湧永製薬) を用いた測定可能範囲は $0.4\sim 100\text{ ng/ml}$ であった. 唾液中アミラーゼの値は, 酵素法 (エチリデン G5-PNP) (ペーリンガー) により測定した. 測定値の有意差検定には t 検定を用いて検討した.

結果

1. 正常例における EGF の動態

正常例における EGF の動態を検討するために, 年齢および性別について検討した.

図1 正常例における唾液中 EGF の日内変動

早朝空腹時(7:00), 朝食後(9:00), 昼食前(12:00), 昼食後(13:00), 夕食前(17:00), 夕食後(19:00), 就眠前(22:00)

1) 唾液中 EGF 濃度の日内変動

正常成人30例(20~40歳)について, 早朝空腹時(7:00), 朝食後(9:00), 昼食前(12:00), 昼食後(13:00), 夕食前(18:00), 夕食後(19:00), 就眠前(22:00)に唾液・尿・血清中の EGF 濃度を測定した. 早朝空腹時の EGF 濃度の平均は 4.78 ± 3.5 ng/ml ($n=70$) であり, この値を 100% とする相対量で表わした結果(図 1), 唾液中 EGF 濃度は早朝空腹時が最も高く, 食物摂取により低下し, 空腹時に上昇し, 食物摂取に依存する傾向を示した.

尿中 EGF 濃度については, 食物摂取に依存しなかったが, 早朝空腹時の尿中 EGF 濃度が最高であった. 血清中 EGF 濃度は有意な日内変動を示さなかった. 以後唾液・尿・血清は早朝空腹時に採取したものを対象として用いた.

正常成人25例において早朝空腹時に採取した

唾液・尿・血清中 EGF 濃度について唾液および尿中 EGF 濃度(図 2-A), 唾液および血清中 EGF 濃度(図 2-B) の相関関係を検討したがいずれにおいても相関を認めなかった.

2) 年齢差による唾液中 EGF 濃度

年齢差における唾液中 EGF 濃度の変化を検討した(図 3). その結果 0~9 歳の唾液中 EGF 濃度は 3.06 ± 0.32 ng/ml ($n=10$) であり, 他の年齢群に比し有意に低値であった ($p<0.05$) が, その他の年齢群(10~79歳)においてはすべて有意差はなかった. 尿中 EGF 濃度は 0~9 歳において 58 ± 16.1 ng/ml ($n=6$) であり, 他の年齢群に比べ有意に高値であった ($p<0.05$). 血清中 EGF 濃度については年齢による変化はなかった.

3) 性差による唾液中 EGF 濃度

正常成人(20~79歳)の性差による唾液中 EGF

図 2 早朝空腹時における唾液および尿中 EGF 濃度の相関(A), 唾液および血清中 EGF 濃度の相関(B)

図 3 正常例における唾液中 EGF 濃度の年齢差
(* 有意差有り $p<0.05$)

濃度は男性 5.71 ± 4.03 ng/ml ($n=24$), 女性 4.36 ± 3.00 ng/ml ($n=46$) であり性差による有意差はなかった(図 4). また尿・血清中 EGF 濃度も性差による有意差は見い出せなかった.

4) 顎下腺唾液, 耳下腺唾液, 全唾液中 EGF 濃度とアミラーゼ値の比較

唾液中 EGF 濃度について, さらに検討するために, 正常成人 5 例において, 顎下腺唾液と耳下腺唾液および口腔内に貯留する全唾液をそれぞれ別々に採集し, EGF 濃度とアミラーゼ値を測定した(図 5). その結果, 顎下腺唾液中 EGF 濃度を 1 とすると耳下腺唾液, 全唾液中 EGF 濃度の比は 1 : 6 : 4 であり顎下腺唾液中 EGF 濃度は耳下腺唾液より有意に低値であった ($p < 0.05$)(図 5). また顎下腺唾液, 耳下腺

図 4 正常成人 (20~79 歳) における唾液中 EGF 濃度の性差

図 5 顎下腺唾液, 耳下腺唾液, 全唾液中における EGF 濃度とアミラーゼ値の比較
顎下腺唾液中の値を 1 とした相対比で表した。
(* 有意差有り $p < 0.05$)

唾液, 全唾液中のアミラーゼ値の比は, 1 : 6 : 2 であり, アミラーゼ値に関しても顎下腺唾液は耳下腺唾液に比して有意に低値であった ($p < 0.05$)(図 5).

2. 疾患例における EGF の動態

1) 炎症例における唾液中 EGF 濃度の測定と治癒後の値との比較

アフタ性口内炎, 扁桃周囲膿瘍, 唾石症の症例計 21 例について唾液・尿・血清中 EGF 濃度を測定し, 治癒後の値と比較した(図 6-A). 唾液中 EGF 濃度の平均はアフタ性口内炎では 2.9 ± 1.5 ng/ml ($n=12$), 扁桃周囲膿瘍では 2.0 ± 0.9 ng/ml ($n=3$), 唾石症では 4.1 ± 2.2 ng/ml ($n=6$) であり正常者値 4.78 ± 3.5 ng/ml ($n=70$) に比してアフタ性口内炎と扁桃周囲膿瘍では有意に低値であった ($p < 0.05$). しかし, 唾石症では正常者値との間に有意差がなかった. またどの疾患においても罹患期と治癒後 7 日目の値との間に有意差はなかった. 炎症罹患期および治癒後の尿・血清中 EGF 濃度は正常者値との間に有意差はなかった.

2) 腫瘍例における唾液中 EGF 濃度の測定と術後値との比較

唾液腺腫瘍(耳下腺多形腺腫), 舌・口腔腫瘍(扁平上皮癌), 下咽頭・喉頭腫瘍(扁平上皮癌)の各症例計 22 例について唾液・尿・血清中 EGF 濃度を測定し, 術後 7 日目の値と比較した(図 6-B). 唾液中 EGF 濃度の平均値は唾液腺腫瘍では 3.9 ± 2.3 ng/ml ($n=6$), 舌・口腔腫瘍では 2.7 ± 2.0 ng/ml ($n=10$), 下咽頭・喉頭腫瘍では 3.1 ± 1.9 ng/ml ($n=6$) であり, 舌・口腔腫瘍, 下咽頭・喉頭腫瘍例では正常者値 4.78 ± 3.5 ng/ml ($n=70$) に比して有意に低値であった ($p < 0.05$). しかしながら術前値と術後値とは有意差がなかった. 唾液腺腫瘍においては術前値, 術後値とも正常例の唾液中 EGF 濃度と有意差はなかった. また腫瘍例において尿・血清中 EGF 濃度の術前および術後値は正常者値との間に有意差はなかった.

考 按

唾液中に分泌される EGF の生理作用について明らかにするために、正常例および疾患例における EGF 濃度の動態を検討した。正常例における唾液中 EGF 濃度の日内変動は早朝空腹時に最も高く、食物摂取により 54~70% 低下し、食後 3~4 時間後の空腹時には早朝時のレベルの 80~100% に達し、食物摂取に依存する変動を示した。唾液腺組織における EGF は介在部、線条部などの導管部に局在しており²¹⁾、導管部を構築する細胞によって合成、分泌が行なわれ

るものと考えられる。またこの細胞における EGF の合成、分泌の調節は、食物摂取に伴う唾液分泌量を増加させる神経支配を受けず、従って唾液分泌量の増加によって希釈され、EGF 濃度は低値を示すものと考えられる。尿・血清中 EGF 濃度の日内変動については、唾液中 EGF に見られる食物摂取による一連の変動はいずれも見られず Starkey ら⁷⁾、Dailey ら⁸⁾、Hirata ら²⁰⁾の報告と一致した。しかし多くの症例において尿中 EGF 濃度は早朝空腹時に最高値を示した。さらに早朝空腹時の唾液・尿・

図 6 炎症例(A)としてアフタ性口内炎, 扁桃周囲膿瘍, 唾石症における唾液中 EGF 濃度と治癒後の値の比較.

腫瘍例(B)として唾液腺腫瘍, 舌・口腔腫瘍, 下咽頭・喉頭腫瘍における唾液中 EGF 濃度と術後の値との比較.

(* 有意差有り $p < 0.05$)

血清中 EGF 濃度における関係を検討したが、三者間に相関を認めなかった。すなわちこれらの EGF は、それぞれ異なった組織で産生されて、異なった標的細胞に作用するものと考えられる。

唾液・尿・血清中に分泌される EGF の年齢差による影響は、唾液中 EGF では 0～9 歳において低値を示す例が多くその平均値は $3.06 \pm 0.32 \text{ ng/ml}$ で、成人 (20～79 歳) の $4.78 \pm 3.5 \text{ ng/ml}$ に比べ有意に低値であり ($p < 0.05$)、西田ら¹⁶⁾の報告と一致した。Byyny ら²²⁾、Fisher²³⁾は新生児マウスの顎下腺 EGF 含量は加齢と共に増加すると報告している。ヒト唾液においても小児期から成人に至るまでは加齢と共に組織の発達によって増加すると考えられる。年齢差による尿中 EGF 濃度の測定結果は、0～9 歳において $5.8 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$ と有意に高値を示し、その他の年齢群においては有意差がなかった。加齢と尿中 EGF 濃度の関係については生後から思春期までは徐々に上昇するとするもの^{7,11)}、成人においては加齢と共に減少するとするもの¹⁰⁾、加齢により減少しないとするもの⁶⁾、など種々の報告がある。

また唾液・尿・血清中 EGF 濃度はいずれにおいても性差を認めなかった。ヒト唾液中 EGF 濃度の性差に関する報告は少ないが、西田ら¹⁶⁾、Maccini ら²⁴⁾は我々同様、性差を認めないとしている。Byyny ら²²⁾の報告によると、マウス顎下腺の EGF 含量は雄は雌の約 10 倍の高値で著明な性差を示し、主に男性ホルモンによって調節されている。しかしながらヒトにおいては性ホルモンによる EGF の産生の調節は受けていないと考えられる。ヒト尿・血中 EGF 濃度の性差に関する報告は一定せず、明確な結果は得られていないが^{8,12,13,20)}、今回我々の測定結果より唾液・尿・血清とも、すべて性差は認められないものと思われる。

口腔内の種々の唾液腺から分泌される EGF の濃度について検討したところ、顎下腺唾液、耳下腺唾液、全唾液中 EGF 濃度の比は 1:6:

4 であった。また同唾液に含まれる主要な消化酵素であるアミラーゼの値は顎下腺唾液、耳下腺唾液、全唾液中で 1:6:2 であった。唾液の一日量 1～1.5 l のうち、その組成比は、安静時唾液で顎下腺 70%、耳下腺 25%、舌下腺 5% とすると²⁵⁾、全唾液中のアミラーゼは、そのほとんどすべてが、顎下腺と耳下腺に由来するものと思われる。しかしながら全唾液中 EGF 濃度の比が 4 であることは、全唾液中の EGF は顎下腺と耳下腺とのみに由来するのではなく、舌下腺あるいは小唾液腺など他の部位からも分泌されているということが示唆される。唾液中 EGF は唾液腺導管部分の細胞より唾液中に分泌される²¹⁾とすると、顎下腺唾液と耳下腺唾液とにおける EGF 濃度の差は、それぞれの導管部分の解剖学的な差²⁶⁾に基づくと考えられる。すなわち耳下腺では介在部が顎下腺に比し著しく発達している。唾液腺腫瘍は耳下腺に多く、その多くは介在部より発生することより介在部は増殖の potential が高いと考えられ、EGF が高濃度に存在すると推論できる。すなわちこの介在部より EGF が多量に分泌されている可能性がある。また EGF の口腔粘膜の防御作用に関する点では粘液性唾液よりも漿液性唾液である耳下腺唾液の方が口腔内全体に行きわたりやすいと考えられ、また耳下腺と顎下腺開口部の解剖学的位置を比較すると耳下腺開口部の方が上部に位置しており口腔内全体を潤すという面では EGF がより有効に活用されると思われる。

EGF には細胞の増殖および分化を促進する生物作用があるが、最近癌遺伝子 *erbB* の産物が EGF の受容体と類似するという報告があり²⁷⁾、更に予後の悪い乳癌²⁸⁾、胃癌²⁹⁾では EGF 受容体の発現が亢進しているという報告がある。我々は口腔内の炎症および腫瘍における EGF の動態について検討した。炎症例 (アフタ性口内炎、扁桃周囲膿瘍、唾石症) における唾液・尿・血清中 EGF 濃度を測定し、治癒後の値と比較した結果、アフタ性口内炎と扁桃周囲膿瘍

とにおける唾液中 EGF 濃度は正常例に比して有意に低値であったが、唾石症においては有意差がなかった。またそれぞれの罹患期と治癒後の値は有意差がなかった。アフタ性口内炎の原因には多くの説があるが、日常的に起こっている舌・口腔粘膜上皮細胞の増殖、分化および損傷の修復が唾液中 EGF の低下により遅延することもアフタ性口内炎の一因と考えられる。さらに7日間の観察であるので明言は出来ないが罹患期と治癒後の値に有意差がなかったことより、本来唾液中 EGF 濃度の低い人が修復能の低下によりアフタ性口内炎などの炎症疾患に罹患しやすい傾向があるとも考えられる。唾石症では、導管部の閉塞により唾液の分泌は低下するが、全唾液中 EGF の濃度には影響を及ぼさないものと思われる。疾患例における唾液中 EGF 濃度を測定した報告は少ないが、Maccini ら²⁴⁾は、胃潰瘍症例における唾液中 EGF 濃度は正常例に比して有意に低値であったと報告し、胃酸分泌抑制能と胃粘膜の修復能との低下が潰瘍の一因であると推論している。

腫瘍例(唾液腺、舌・口腔内、下咽頭・喉頭)における唾液・尿・血清中 EGF 濃度と術後7日目の値とを比較した結果、唾液腺腫瘍(耳下腺多形腺腫)では術前値と正常者値、術前値と術後値とも有意差を認めなかったが、舌・口腔、下咽頭・喉頭腫瘍例(扁平上皮癌)では唾液中 EGF 濃度が正常者に比して有意に低値であった。扁平上皮癌では EGF 受容体の発現の亢進がリガンドの減少を引き起こすことも否定できない。また術前値と術後値との間に有意差がなかったことは、術後の創傷治癒に EGF が作用していることも考えられるが、術後7日目の EGF 濃度がその症例本来の値を必ずしも反映しているものとは限らず、今後さらに検討する必要があると思われる。

ま と め

1. 唾液中 EGF 濃度には食物摂取に伴う日内変動を認めたが、尿・血清中 EGF 濃度ではいずれも日内変動は認められなかった。

2. 唾液・尿・血清中 EGF 濃度の相関は認められなかった。

3. 年齢別唾液中 EGF 濃度は0～9歳において有意に低値であり($p<0.05$)、尿中 EGF 濃度は0～9歳において高値であった($p<0.05$)。

4. 唾液・尿・血清中 EGF 濃度において、いずれも性差は認められなかった。

5. 顎下腺唾液・耳下腺唾液・全唾液中 EGF 濃度の比は、1:6:4であった。

6. 炎症例(アフタ性口内炎、扁桃周囲膿瘍)、腫瘍例(舌・口腔内、下咽頭・喉頭)における唾液中 EGF 濃度は正常例に比して有意に低値であったが($p<0.05$)、治癒後の値とは有意差はなかった。

参考文献

- 1) Cohen S: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem* **237**: 5; 1555~1562, 1962.
- 2) 岡田富雄, 堅田友則, 小西宏明: 上皮細胞増殖因子(EGF)の機能と応用. *フレグランシジャーナル* **82**: 42~47, 1987.
- 3) Cohen S and Carpenter G: Human epidermal growth factor; isolation and chemical and biological properties. *Proc Nat Acad Sci USA* **72**: 4; 1317~1321, 1975.
- 4) Gregory H: Isolation and structure of urogastrone and its relationship to epidermal growth factor. *Nature* **257**: 325~327, 1975.
- 5) Hirata Y and Orth DN: Epidermal growth factor (urogastrone) in human tissues. *JCE & M* **48**: 667~672, 1979.
- 6) Gregory H, Holmes JE and Willshire IR: Urogastrone urine of normal adult humans. *JCE & M* **45**: 668~672, 1977.
- 7) Starkey RH and Orth DN: Radioimmunoassay of human epidermal growth factor (urogastrone). *JCE & M* **45**: 1144~1153, 1977.
- 8) Dailey GE, Kraus JW and Orth DN: Homologous radioimmunoassay for human epidermal growth factor (urogastrone). *JCE & M* **46**: 929~936, 1978.

- 9) Hirata Y and Orth DN : Epidermal growth factor (urogastrone) in human fluids ; size heterogeneity. *JCE & M* **48** : 673~679, 1979.
- 10) Uchihashi M, Hirata Y, Fujita T, et al : Age related decrease of urinary excretion of human epidermal growth factor (hEGF). *Life Sci* **31** : 679~683, 1982.
- 11) Mattila AL, Perheentupa J, Desonen K, et al : Epidermal growth factor in human urine from birth to puberty. *JCE & M* **61** : 997~1000, 1985.
- 12) 城 卓志, 伊藤 誠, 松佐古敬, 他 : Enzyme immunoassay 法によるヒト内因性 epidermal growth factor の測定. *日消誌* **84** : 1 ; 84~91, 1987.
- 13) 黒部真章, 林 恭三 : ヒト EGF の酵素免疫測定法の応用研究. 蛋白質, 核酸, 酵素 別冊 **31** : 193~201, 1987.
- 14) 鈴木重澄, 加藤泰治 : Epidermal growth factor の生理的意義と臨床応用. *医学のあゆみ* **143** : 4 ; 192~195, 1987.
- 15) Gregory H, Walsh S and Hopkins CR : The identification of urogastrone in serum, saliva and gastric juice. *Gastroenterology* **77** : 313~318, 1979.
- 16) 西田敏信, 林 良夫 : Radioimmunoassay によるヒト唾液 epidermal growth factor の基礎的検討. *臨床病理* **33** 補 : 272, 1985.
- 17) 江本直也, 木村栄治, 岩井加恵, 他 : 唾液中 IRhEGF の基礎的検討. *日内分泌会誌* **62** : 501, 1986.
- 18) Petrides PE, Hosang M, Shooter E, et al : Isolation and characterization of epidermal growth factor from human milk. *FEBS* **187** : 1 ; 89~95, 1985.
- 19) Oka Y and Orth DN : Human plasma epidermal growth factor ; β -urogastrone is associated with blood platelets. *J Clin Invest* **72** : 249~259, 1983.
- 20) Hirata Y, Moor GW, Bertagna C, et al : Plasma concentrations of immunoreactive human epidermal growth factor (urogastrone) in man. *JCE & M* **50** : 440~444, 1980.
- 21) 平野敏一, 須藤 光, 露木弘光, 他 : 唾液腺腫瘍における hEGF の局在とその意義について. *日耳鼻* **91** : 1653, 1989.
- 22) Byyny RL, Orth DN and Cohen S : Radioimmunoassay of epidermal growth factor. *Endo* **90** : 5 ; 1261~1266, 1972.
- 23) Fisher DA : Hormone epidermal growth factor interactions in development. *Hormone Res* **33** : 69~75, 1990.
- 24) Maccini DM and Veit BC : Salivary epidermal growth factor in patients with and without acid peptic disease. *Am J Gastroenterol* **85** : 9 ; 1102~1104, 1990.
- 25) 富田 寛 : 口腔の構造と機能. 口腔, 咽頭, 喉頭, 気管, 食道疾患(本多芳男, 他編). 2~5 頁, メジカルビュー社, 東京, 1986.
- 26) 宮下久夫 : 唾液腺. 臨床耳鼻咽喉科学 1 基礎編(澤木修二, 他編). 289~306頁, 中外医学社, 東京, 1976.
- 27) Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al : Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* **307** : 521~527, 1984.
- 28) Macias A, Azavedo E, Hägerström T, et al : Prognostic significance of the receptor for epidermal growth factor in human mammary carcinomas. *Anticancer Res* **7** : 459~464, 1987.
- 29) Yasui W, Hata J, Yokozaki H, et al : Interaction between epidermal growth factor and its receptor in progression of human gastric carcinoma. *Int J Cancer* **41** : 211~217, 1988.

(原稿受付 : 平成 3 年 5 月 28 日
 原稿採択 : 平成 3 年 7 月 22 日 急載
 別刷請求先 : 井野素子
 〒570 守口市文園町 1
 関西医科大学耳鼻咽喉科学教室)