Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-30

大腸腫瘍の形態とアポトーシス関連因子に関する検討

佐野，寧
藤盛，孝博
日下，利広
青山，伸郎
前田，盛

(Citation)
日本消化器内視鏡学会雑誌,41(8):1431-1437

(Issue Date)
1999-08-20

(Resource Type)
journal article

(Version)
Version of Record

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/90001692

＝原　　著＝

大腸腫瘍の形態とアポトーシス関連因子に関する検討

佐野　　寧*・藤盛　孝博**・日下　利広**・青山　伸郎***
前田　　盛*

Gastroenterological Endoscopy
41巻8号（平成11年8月20日）別刷

＝原　著＝

大腸腫瘍の形態とアポトーシス関連因子に関する検討

佐野　寧*・藤盛　孝博**・日下　利広**・青山　伸郎***
前田　盛*

要旨：大腸腫瘍においてアポトーシス関連因子が，形態の異なる腫瘍間で，その発現様式を異にするか，腺腫8症例，早期癌51症例を対象に検討し以下の結論を得た．1）早期大腸癌においてDepressed typeとPolypoid typeとでアポトーシスの出現頻度に差は認められなかった．2）p53蛋白発現とapoptosis-labeling index（ALI）間に負の相関があり，腺腫は早期癌と比較しALIが高率で，正常でみられるp53依存性アポトーシスの経路が関与している可能性がある．3）Depressed type早期癌のbcl-2蛋白の発現は腺腫，Polypoid type早期癌と比較して有意に低頻度であった．

I　緒　言

近年，腫瘍内のアポトーシスの出現頻度と予後の関係[1]，抗癌剤やNSAIDs製剤投与によるアポトーシス誘導の機構が報告され[2),3)]治療にも応用できる可能性が示されている．一方アポトーシス関連因子が大腸腫瘍の隆起・陥凹といった形態にどの様に影響を及ぼしているかは興味深いところである．今回われわれは，アポトーシス関連因子であるp53，bcl-2遺伝子の蛋白発現とアポトーシスの出現頻度が，形態の異なる大腸腫瘍で発現・出現様式を異にするかどうかについて検討した．

II　対　象

対象は1990年4月から1996年10月までに神戸大学付属病院，東京女子医科大学消化器病センターおよび獨協医科大学で，内視鏡的切除あるいは手術にて摘出されたDepressed（以下D）typeのsm癌9症例，Polypoid（以下P）typeのsm癌21症例，m癌11症例，腺腫内癌10症例，腺腫8症例，計59症例で，男性42例，女性17例，年齢は23～86歳，平均63.5歳である（Table 1）．症例選択については，明らかな潰瘍形成を伴う病変は除外した．また，腺腫内癌，腺腫はいずれも隆起型で，陥凹型病変は粘膜内癌と腺腫の形態診断が必ずしも一定の見解が得られないことからsm癌のみを対象とした．隆起性病変のうち腺腫内癌に関しては同一病変内で腺腫部と癌部に分け検討した．

Gastroenterol Endosc 1999；41：1431-7.
Yasushi SANO
Comparison between Morphogenesis and Apoptosis on Colorectal Tumor.

*神戸大学　第2病理，**獨協医科大学　第2病理，
***神戸大学　光学診療部
別刷請求先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1
国立がんセンター東病院　内視鏡部　佐野　寧

III　方　法

各症例の4 μmパラフィン切片を作成し，免疫組織学的にp53，bcl-2遺伝子蛋白の発現とTUNEL法（terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated dUTP nick-end labeling assay, Apoptag in situ apoptosis detection kit, Oncor）によるアポトーシス細胞の出現率について検討した．

1．免疫染色法および判定基準

各標本は4 μmに薄切し，脱パラ後マイクロウェーブ処理（10分1回）を施し，LSAB kit（DAKO, Carpenteria, CA）にて染色を行った．1次抗体としてp53抗体はNCL-p53-CM1（Novocastra Laboratories, Newcastle upon Tyne, UK）を1000倍希釈し30分反応，bcl-2抗体はclone 124（DAKO, Carpenteria, CA）を40倍希釈し30分反応，ビオチン化二次抗体を15分反応させ酵素にストレプトアビジンを直接結合させたのちDAB溶液で発色を行った．p53，bcl-2染色の評価はそれぞれ三段階に評価し，前者はnegative（染色されず），focal（40倍鏡検で⅓未満の腫瘍細胞の核が陽性）and multifocal（40

Table 1 Histopathological classification of colorectal tumors.

Histological type			No. of cases	
Adenoma			8	(Adenoma: total 18 tumors)
Carcinoma in adenoma (Polypoid type)			10	
Adenomatous component			10	
Carcinomatous component			10	
Early carcinoma			41	(Polypoid type; total 42 tumors)
Polypoid type	m *		11	
	sm **		21	
Depressed type	sm		9	
			total 59 cases	

The tumors were polypectomy or surgical resection cases for the past 6 years (from 1990 to 1996).
* m; intramucosal carcinoma, ** sm; carcinoma limited to the submucosa

Table 2 Comparision of p53 and bcl-2 staining pattern and histological type of colorectal tumor.

Histological type	p53 staining pattern (No. of cases)				bcl-2 staining pattern (No. of cases)			
	total	negative	positive (+ / ++) **		total	none #	weak #	strong #
Adenoma	18	17	1 (1 / 0)	*	18	0	3	15
Polypoid type	42	18	24 (9 / 15)	*	40 (NI=2)##	8	28	4
Depressed type	9	4	5 (3 / 2)		8 (NI=1)##	7	1	0

* $P < 0.05$ (Fisher's exact probability test)
** +; focal (< one third of cells stained) and multifocal (< two thirds of cells stained), ++; diffuse (most cells stained)
# none; not stained, weak; between none and strong, strong; clearly identified by x40 magnification
NI; not informative

倍鏡検で1/3未満の腫瘍細胞の核が陽性), diffuse(40倍鏡検で1/3以上の腫瘍細胞の核が陽性) に，後者は正常腺管下部およびリンパ濾胞の染色性を陽性インナーコントロールとし none(40倍鏡検でインナーコントロールより低い染色性を示す群)，weak (40倍鏡検でインナーコントロールと同等の染色性を示す群)，strong(40倍鏡検でインナーコントロールより強染する群) に分類した．いずれの抗体においても CM 1 のかわりに normal rabbit immunoglobulin (DAKO, X 903)，clone 124 のかわりに mouse IgG 1 (DAKO, X 0931) を一次抗体として使用し陰性コントロールとした．TUNEL 法の評価は 200 倍鏡検で任意の腫瘍細胞 500 個あたりのアポトーシス細胞の出現率を算出し，最大百分率を TUNEL 法の apoptosis-labeling index (ALI) とした．また，これらの染色性や標識率の評価は連続標本における同一部位間での比較を行った．

2．粘膜内浸潤様式による分類

組織学的な発育パターンを P-type (粘膜内浸潤様式が隆起型)，D-type (粘膜内に隆起型増殖が見られない型) に分類した．但し陥凹を伴う病変で潰瘍形成の明かな病変と非典型例(中間型[4])は，今回の検討からは除外した．

3．統計学的解析法

免疫染色の陽性率の比較には χ^2 test, Fisher's exact probability test, 多群間の検定には Scheffé test を用い，危険率 5 % 未満を有意差ありとした．

IV 結 果

1．大腸腺腫と P, D-type 早期大腸癌における p 53 蛋白発現率および bcl-2 蛋白発現率

p 53 蛋白発現について，陽性病変は腺腫 18 病変中 1 病変(5.6%)，P-type 42 病変中 24 病変(55.6%)，D-type 9 病変中 5 病変 (57.1%) で腺腫の p 53 蛋白過剰発現率は P, D-type 早期大腸癌と比較して有意に発現率が低率であった (Fisher's exact probability test, $p < 0.01$; Table 2, Figure 1)．

bcl-2 蛋白発現について，陽性病変は腺腫 18 病変中 18

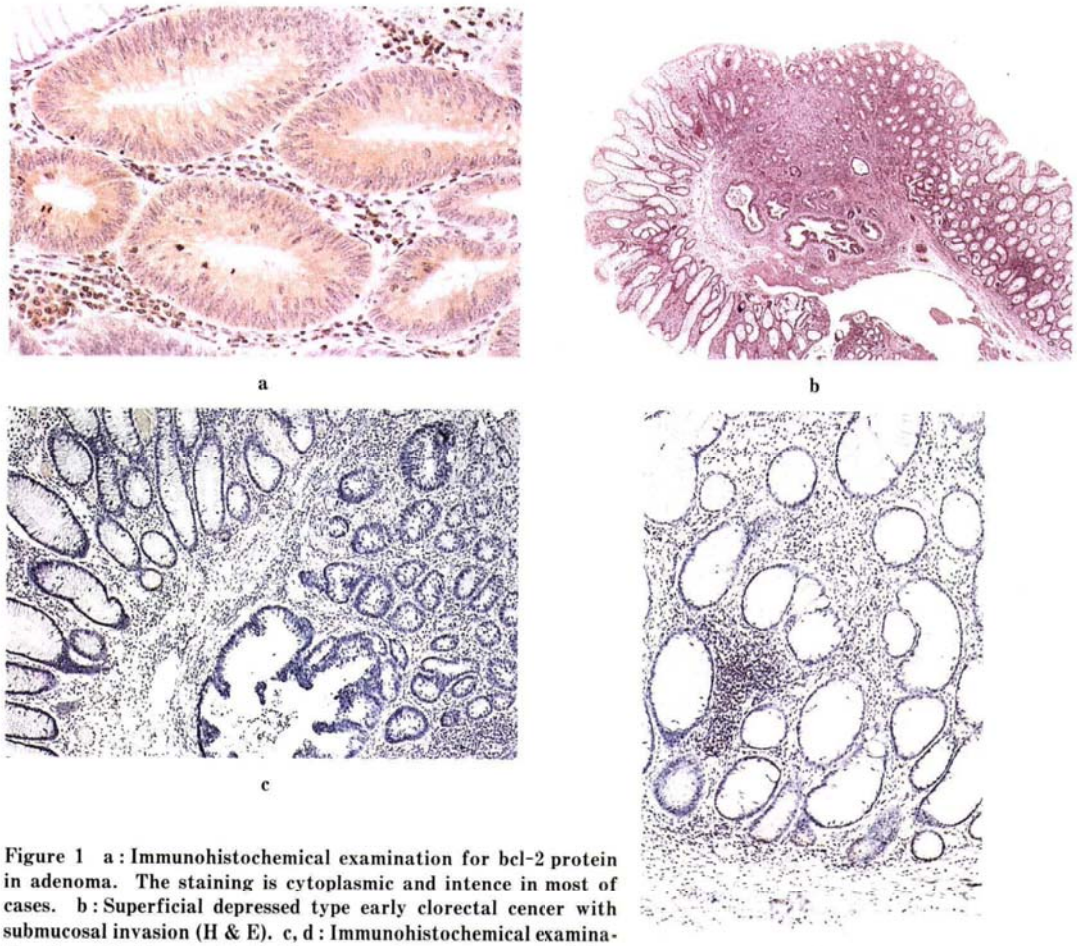

Figure 1　a : Immunohistochemical examination for bcl-2 protein in adenoma. The staining is cytoplasmic and intence in most of cases.　b : Superficial depressed type early clorectal cencer with submucosal invasion (H & E).　c, d : Immunohistochemical examination for whilst lymphcytes in the surrounding stroma are positive.

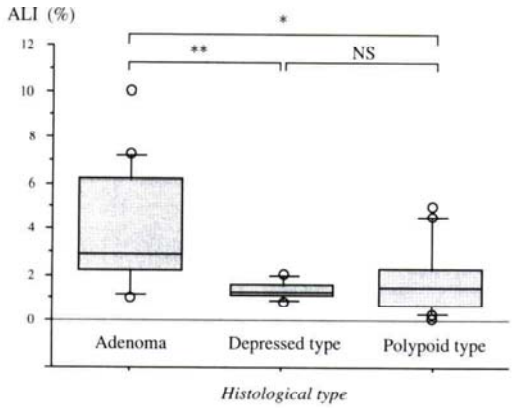

Figure 2　Relationship of histological type and ALI. An increase in ALI was observed in adenoma (Scheffé test : $*p<0.01$, $**p<0.05$, NS ; not significant).

病変(100%), P-type 40 病変中 32 病変(80.0%), D-type 8 病変中 1 病変 (12.5%) であり腺腫, P, D-type 早期大腸癌と bcl-2 蛋白発現率の間に有意な相関が認められた (χ^2-test, $p<0.01$; Table 2, Figure 2-a, 2-b, 2-c).

2．大腸腺腫および P, D-type 早期大腸癌における ALI

大腸腺腫および P, D-type 早期大腸癌と ALI との関係について解析した. ALI の mean±S. D. は腺腫 4.12±2.65, D-type 1.31±0.39, P-type 1.73±1.54 であった. D-type, P-type 早期大腸癌と比較して腺腫でアポトーシス細胞が有意に高頻度に認められたが(Scheffé test, $*p<0.01$, $**p<0.05$; Figure 3, Figure 4), D-type, P-type 間に有意差は認めなかった.

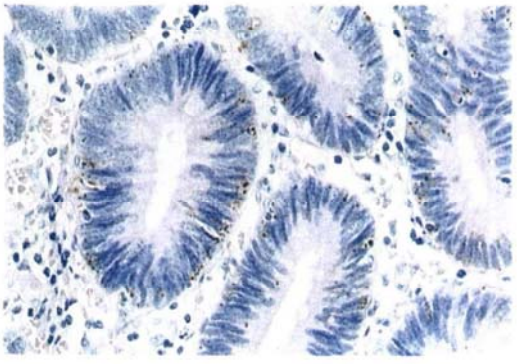

Figure 3 ***In situ*** **detection of apoptotic cells by TUNEL assay. Apoptotic cells represented by brown staining.**

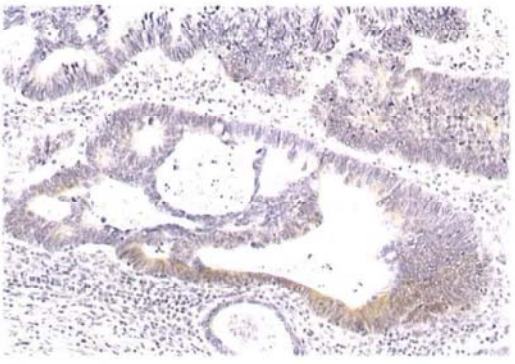

Figure 5 Immunohistochemical examination for bcl-2 protein. The heterogeneity pattern is detected in 9 of 19 polypoid type cancers with submucosal invasion.

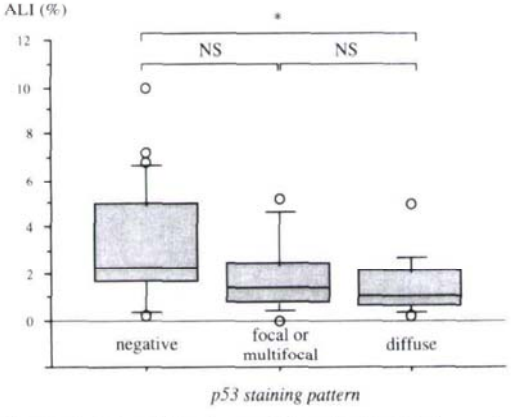

Figure 4 Box plots of spontaineout p53 staining pattern *versus* ALI. Box plots portray median ALI and interquartile ranges. A decrease in ALI was observed during over expression in p53 immunostaining (Scheffé test. *$p<0.05$, NS; not significant).

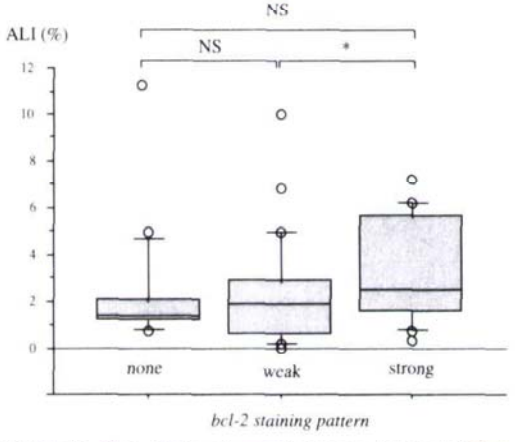

Figure 6 Box plots of spontaineous bcl-2 staining pattern *versus* ALI. Box plots portray median ALI and interquartile ranges (Scheffé test : *$p<0.05$, NS : not significant).

3．大腸腺腫と P, D-type 早期大腸癌における p 53 蛋白，bcl-2 蛋白の染色性と ALI

p 53 蛋白の染色性と ALI との相関を見るために，染色性を negative, focal or multifocal, diffuse の 3 群に分類し各群における ALI について検討した．腺腫では 18 病変中 1 病変（5.6%）に focal 群を認めたのみであったのに対し，P, D-type 早期癌では 51 病変中 29 病変（56.9%）に陽性を認め，その内 58.6%（17/29）が diffuse 群であった（Table 2）．また，ALI の mean±S. D. は negative 群 3.17±2.50，focal or multifocal 群 1.78±1.60，diffuse 群 1.43±1.30 で，diffuse 群は negative 群と比較し ALI が有意に低率であった（Scheffé test, $p<0.05$；Figure 5）．

一方，bcl-2 蛋白の染色性と ALI との相関を見るために，染色性を none, weak, strong の 3 群に分類し各群における ALI について検討した．腺腫では 18 病変中 15 病変（83.3%）に strong 群が認められ，P, D-type 早期大腸癌と bcl-2 蛋白の染色性の間に有意な相関が認められた（χ^2-test, $p<0.01$；Table 2）．また，P-type sm 癌の 19 病変中（not informative；NI＝2）9 病変（47.4%）に none から weak まで（1 例のみ strong まで）の染色性の heterogeneity が認められた（Figure 6）．一方，

ALIのmean±S. D. はnone群1.93±1.55，weak群2.27±2.35，strong群3.15±2.21で，weak群はstrong群と比較しALIが有意に低率であった(Scheffé test, $p<0.05$)．

V 考　按

1972年Kerrらによりアポトーシスの概念が提唱され[5]，細胞増殖とcell loss（アポトーシス）とのバランスにより上皮の恒常性が保たれていることが明らかとなってきた[6),7)]．最近ではトランスフェクションを用いた野生型p53(以下wt-p53)の導入によって人為的にp53の発現を起こすと，細胞周期がG1期で停止するだけでなくアポトーシスを引き起こすこと[8]や，家族性大腸腺腫症においてNSAIDs投与によりシクロオキシゲナーゼ（COX）の産生を阻害しアポトーシスが誘導され腫瘍数が減少することなどが報告され[3]，アポトーシスの分子機構の解明が治療にも応用できる可能性があり注目を浴びてきている．

しかし，大腸腫瘍の形態とアポトーシス関連因子との相関，言い換えれば腺腫およびP，D-type早期大腸癌でその発現・出現頻度を異にするかどうかについての報告は少なく[9]，今回われわれはこれらの関連を明らかにすることを目的とした．

検討結果では，p53の染色性とALIの関係において，CM-1染色がdiffuseに染色された病変で，ALIが有意に低いことを示した．CM-1染色は変異型p53（以下mt-p53)を反映するといわれており[10),11)]，mt-p53を有する細胞群の増加がアポトーシス細胞の発現を減少させることを支持する結果と言える．群別のp53染色の結果では，従来の報告[12]どおり腺腫で有意に過剰発現率が低く，相反してALIは，P，D-type早期癌と比較して高率であった．p53の異常は腺腫の癌化に関与すると考えられており[13]，本結果はp53の異常が低頻度である腺腫では，正常に見られるwt-p53依存性アポトーシスの経路が関与している可能性を示唆する．すなわち，腺腫はアポトーシスを介し可逆性に腫瘍数や形態を変化し得る可能性があると推測される．しかし，Yaoら[14]は腺腫をPolypoid type，Depressed typeに分類し，Depressed typeは高頻度にp53蛋白過剰発現を認めた（54%）と報告しており，粘膜内病変の病理組織診断の基準も含め陥凹型腺腫に関してはさらに検討が必要であろう．

次に，陥凹型と隆起型早期癌とでアポトーシスの出現頻度が異なるか否かを検討したが，p53蛋白過剰発現率およびALI共に有意差を認めなかった．このことは浸潤癌が陥凹するか隆起するかはアポトーシスの出現頻度には関係がないという結果と理解された．p53に関与したアポトーシスが形に影響を与えるのはあくまで初期病変のみかもしれず，腫瘍の壊死・脱落といった2次的な影響も考慮する必要があると思われる[15]．

一方，大腸多段階発癌の早期に関与しアポトーシスを抑制し腫瘍の不老死を獲得させるとされるbcl-2は，多くのヒト濾胞性リンパ腫で，第18染色体上のbcl-2遺伝子が第14染色体上の免疫グロブリン重鎖遺伝子の不変領域に持ち込まれ，その発現が脱調節されている[16]．一般にbcl-2蛋白はp53蛋白過剰発現様式と相反し，腺腫では細胞質にびまん性に発現し，癌では発現の減弱が生じるとされ，大腸多段階発癌の早期に関与するとされている[17]．本研究において，陰性コントロールと厳密な比較対照を行った上で染色性を3段階評価し検討を行ったところ，bcl-2蛋白の染色性とALIに関して，weak群はstrong群と比較しALIが有意に低率であったが，none群とは有意な相関が認められなかった．一般に正常生体内においてbcl-2蛋白発現とアポトーシスは負の相関があるとされるが，本研究においてこの様な結果が導かれた原因として，strong群のほとんどがp53蛋白negativeの腺腫(19病変中15病変）であったことが考えられた．今後はbcl-2蛋白とヘテロダイマーを形成し，その作用を阻害するbax，bcl-x遺伝子産物[18),19)]やp53遺伝子との相互作用についても検討する必要があると思われた．

次に，染色性について詳細に検討してみたところ，一部のP-type sm癌（19病変中9病変）で，標本内の染色性にheterogeneityが認められた．同様の所見をKaklamanisら[20]も報告している．Ayhanら[21]によるとbcl-2遺伝子の存在する第18染色体のLoss of heterozygosity（LOH）の頻度は大腸癌の約60%に認められると報告しているが，染色性のheterogeneityが生じる機構として，P-type早期癌が腺腫一癌相関[22]のなかで異型度が変化する際，上述のbcl-2遺伝子領域の異常が生じることで，bcl-2蛋白のphenotypeが変化し，結果として染色性のheterogeneityが生じる可能性が考えられた[23),24)]．

一方，D-type早期癌でのbcl-2蛋白発現率は腺腫，P-type早期癌と比較し有意に低率で，標本内の染色性のheterogeneityも認められなかった．最近，活性化 *ras* がbcl-2蛋白の発現を介してアポトーシスを調節している可能性が報告されており[25)-27)]，K-*ras* の点突然変異が低頻度[28),29)]であるとされるD-type癌のbcl-2蛋白の発現が低率であったことは興味深い．bcl-2蛋白の発現は腺腫から

の癌化に関与すると考えられており，初期よりbcl-2蛋白の発現が低率であるD-type癌は腺腫，P-type癌とは異なる遺伝子変異様式（*de novo* 型発癌[30]）を経る可能性が考慮された．

VI 結 論

腺腫と早期大腸癌をD-type, P-typeに二分し，各群におけるp53, bcl-2の発現とアポトーシス細胞の出現頻度について検討し以下の結論を得た．

1）早期大腸癌においてD-typeとP-typeとでアポトーシスの出現頻度に差は認められなかった．

2）p53蛋白過剰発現とALIの間に負の相関関係があり，腺腫では早期大腸癌と比較し有意にアポトーシスの出現頻度が高率で，wt-p53依存性アポトーシスの経路が関与している可能性がある．

3）D-type早期癌のbcl-2蛋白の発現（発現率12.5%）は腺腫，P-type早期癌と比較して有意に低頻度であった．

謝辞：本稿を終えるにあたり，御指導を賜った神戸大学第2内科，春日雅人教授に深く謝いたします．また統計処理について貴重なご意見を賜った獨協医科大学，木村一元助教授に感謝いたします．

尚，本研究の一部は厚生省がん研究助成金（主任研究者：武藤徹一郎）によった．また本研究の要旨はDDW-KOBE, 第51回日本消化器内視鏡学会総会プレナリーセッションで口演した．

文 献

1. Sugamura K, Makino M, Kaibara N. Apoptosis as a prognostic factor in colorectal carcinoma. Surg Today 1998；28：145-50.

2. Koshiji M, Adachi Y, Taketani S et al. Mechanisms underlying apoptosis induced by combination of 5-fluorouracil and interferon-gamma. Biochem Biophys Res Commun 1997；240：376-81.

3. Pasricha PJ, Bedi A, O'Connor K et al. The effects of sulindac on colorectal proliferation and apoptosis in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1995；109：994-8.

4. 大塚群子，長廻 紘，佐野 寧ほか．20 mm以下の進行癌の粘膜浸潤様式とK-ras点突然変異とp53の免疫組織学的検討．Gastroenterol Endosc 1997；39：779-85.

5. Kerr JFR, Wyllie AH. Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. Br. J. Cancer 1972；26：239-57.

6. Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties; Lessons for and from the crypt. Development 1990；110：1001-20.

7. Ijiri K, Potten CS. Further studies on the response of intestinal crypt cells of different hierarchical status to eighteen different cytotoxic agents. Br J Cancer 1987；55：113-23.

8. Tamura T, Aoyama N, Saya H et al. Induction of Fas-mediated apoptosi in p53-transfected human colon carcinoma cells. Oncogene 1995；11：1939-46.

9. Rubio CA, Kumagai J, Nakamura K et al. Leuchtenberger bodies in flat adenomas of colorectal mucosa: A comparison between Japanese and Swedish patients. Jpn J. Cancer Res 1996；87：618-22.

10. Yukawa M, Fujimori T, Maeda S et al. Comparative clinicopathological and immunohistochemical study of ras and p53 in flat and polypoid type colorectal tumors: Gut 1994；35：1258-61.

11. Kobayashi M, Watanabe H, Ajioka Y et al. Correlation of p53 protein expression with apoptotic incidence in colorectal neoplasia. Virchows Archiv 1995；427：27-32.

12. Berg FM, Tigges AJ, Schipper MEI et al. Expression of the nuclear oncogene p53 in colon tumors. Journal of Pathology 1989；157：193-9.

13. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterlation during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988；319：525-32.

14. Yao T, Utsunomiya T, Nagai E et al. p53 expression patterns in colorectal adenomas and early carcinomas: A special reference to depressed adenoma and non-polypoid carcinoma. Pathology International 1996；46：962-7.

15. 杉山茂樹，長廻 紘，河南智晴ほか．有茎性大腸sm癌の形態変化に関する検討．Gastroenterol Endosc 1993；35：1588-92.

16. Tsujimoto Y. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma: Science 1985；228：1440-3.

17. Bosari S, Moneghini L, Graziani D et al. bcl-2 oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas. Human Pathology 1995；26：534-40.

18. Boise LH, Gonzalez-Garcia M, Postema CE et al. Bcl-x, a bcl-2-releted gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. Cell 1993；74：597-608.

19. Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, bax, that accelerates programmed cell death. Cell 1993；74：609-19.

20. Kaklamanis L, Savage A, Mortensen N et al. Early expression of bcl-2 protein in the adenoma-carcinoma sequence of colorectal neoplasia. Journal of Pathology 1996；179：10-4.

21. Ayhan A, Yasui W, Yokozaki H et al. Loss of heterozygosity at the bcl-2 gene locus and expression of

bcl-2 in human gastric and colorectal carcinomas. Jpn J Cancer Res 1994 ; 85 : 584-91.

22. Muto T, Bussey HJR, Morson BC : The evolution of cancer of colon and rectum. Cancer 1975 ; 36 : 2251-70.

23. Jen J, Kim H, Piantadosi S et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1994 ; 331 : 213-21.

24. Watson A. The role of apoptosis in intestinal disease. J Gastroloenterol 1997 ; 32 : 414-23.

25. Ward RL, Todd AV, Santiago F et al. Activation of the k-ras oncogene in colorectal neoplasm is associated with decreased apoptosis. Cancer 1997 ; 79 : 1106-13.

26. Kinoshita T, Yokota T, Arai K et al. Regulation of bcl-2 expression by oncogenic ras protein in hematopoietic cells. Oncogene 1995 ; 10 : 2207-12.

27. Dumenil D, Neel H, Lacout C et al. Infection with a Kirsten-retrovirus can induce a multiplicity of tumorigenic phenotypes in the interleukin-3-dependent FDC-P1 cells. Exp Hematol 1994 ; 22 : 178-85.

28. Fujimori T, Satonaka K, Yamamura-Idei Y et al. Non-involvement of ras mutation in colorectal adenomas and carcinomas. Int J Cancer 1994 ; 57 : 51-5.

29. Muto T, Nagawa H, Watanabe T et al. Colorectal carcinogenesis : Histological review. Dis Colon Rectum 1997 ; 40 : 80-5.

30. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed type of early colorectal cancer. Endoscopy 1993 ; 25 : 455-61.

論文受付　平成10年11月2日
同　受理　平成11年4月14日

COMPARISON BETWEEN MORPHOGENESIS AND APOPTOSIS ON COLORECTAL TUMOR

Yasushi SANO*, Takahiro FUJIMORI**, Toshihiro KUSAKA**, Nobuo AOYAMA*** AND Sakan MAEDA*

*The Second Department of Pathology, Kobe University School of Medicine.
**The Second Department of Pathology, Dokkyo University School of Medicine.
***The Second Department of Endoscopy, Kobe University School of Medicine.

The aim of this study was to investigate whether a disturbance in balance between cell proliferation and apoptosis might underlie colorectal neoplastic development or shape. A total of 8 colorectal adenomas and 51 early colorectal carcinomas (9 of depressed type cancer and 42 of polypoid type cancer) were selected for this study. Apoptotic cells were detected using the terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated dUTP nick-end labeling assay (TUNEL assay). bcl-2, and p53 expression were analyzed using the immunoperoxidase technique. The association between apoptotic rates (Apoptosis labeling index ; ALI) and bcl-2 and p53 expression was examined. The results were as follows ;

1) ALI were not correlated between depressed type and polypoid type in early colorectal cancer. This result suggests that the shapes of early colorectal cancer are not affected by apoptotic rates. 2) ALI *versus* p53 overexpression demonstrated a inverse correlation. ALI in adenoma had significantly higher than in early colorectal cancer. Adenomas are affected by p53-dependent apoptosis which occur in normal colorectal epithelium. 3) We detected cytoplasmic bcl-2 expression in 1 of 8 (12.5%) depressed type. This rate was significantly lower than in adenoma and polypoid type.