



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

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2000-03-31

(Date of Publication)

2012-07-24

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2145

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.11501/3173084>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002145>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



＝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*

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) p 53 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 p 53 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 p 53, 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。

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 p 53, 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 p 53 抗体は NCL-p 53-CM 1 (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。p 53, 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 1/3 未満の腫瘍細胞の核が陽性) and multifocal (40

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

Table 1 Histopathological classification of colorectal tumors.

Histological type		No. of cases	
Adenoma		8	(Adenoma: total 18 tumors)
Carcinoma in adenoma (Polypoid type)		10	
Early carcinoma	Adenomatous component	10	(Polypoid type; total 42 tumors)
	Carcinomatous component	10	
	Polypoid type m *	11	
	Depressed type 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 Comparison 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2/3未満の腫瘍細胞の核が陽性), diffuse (40倍鏡検で2/3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 CM1 のかわりに normal rabbit immunoglobulin (DAKO, X 903), clone 124 のかわりに mouse IgG1 (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 p53 蛋白発現率および bcl-2 蛋白発現率

p53 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 p53 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

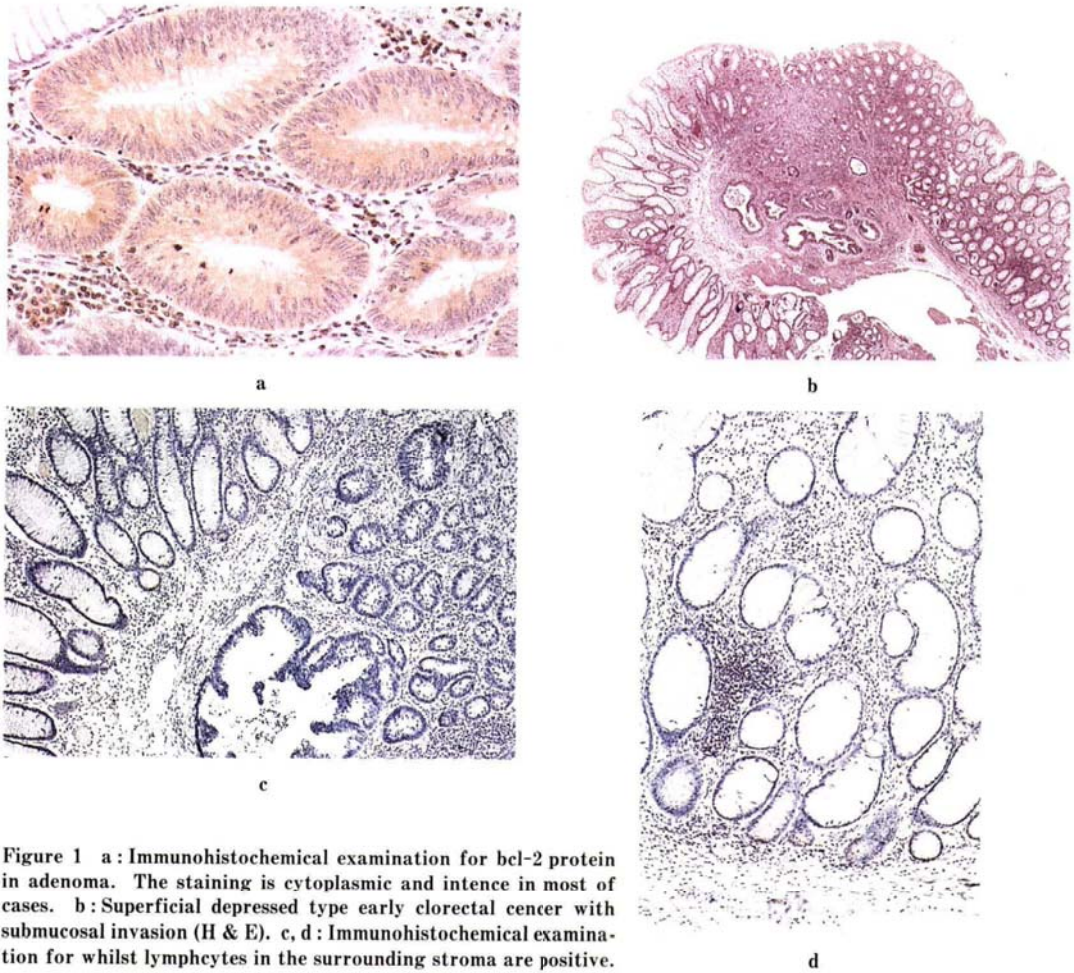


Figure 1 a: Immunohistochemical examination for bcl-2 protein in adenoma. The staining is cytoplasmic and intense in most of cases. b: Superficial depressed type early colorectal cancer with submucosal invasion (H & E). c, d: Immunohistochemical examination for whilst lymphocytes in the surrounding stroma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

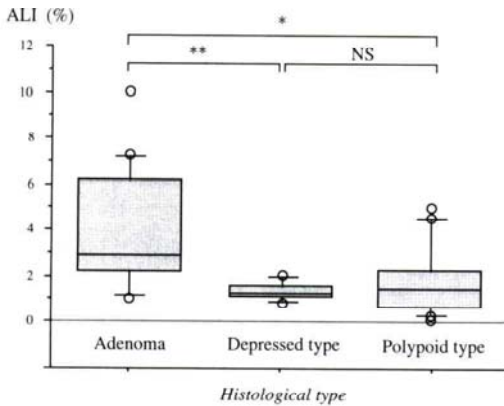


Figure 2 Relationship of histological type and ALI. An increase in ALI was observed in adenoma (Scheffé test: * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, NS; not significant).

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 \pm S. D. は腺腫 4.12 \pm 2.65, D-type 1.31 \pm 0.39, P-type 1.73 \pm 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。

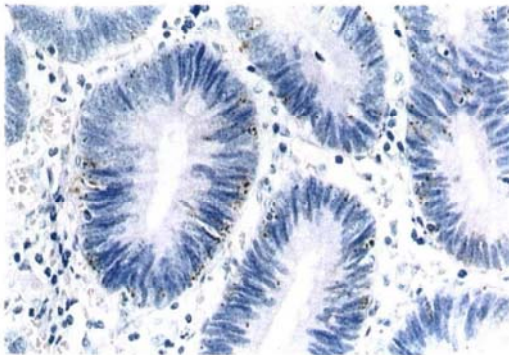


Figure 3 *In situ* detection of apoptotic cells by TUNEL assay. Apoptotic cells represented by brown staining.

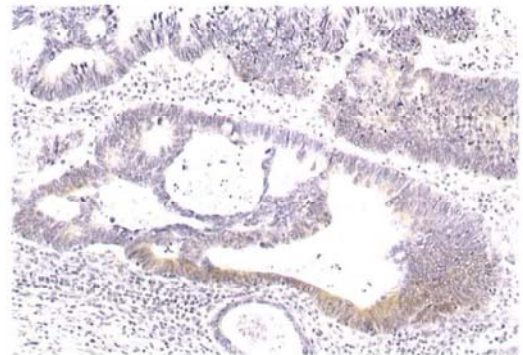


Figure 5 Immunohistochemical examination for bcl-2 protein. The heterogeneity pattern is detected in 9 of 19 polypoid type cancers with submucosal invasion.

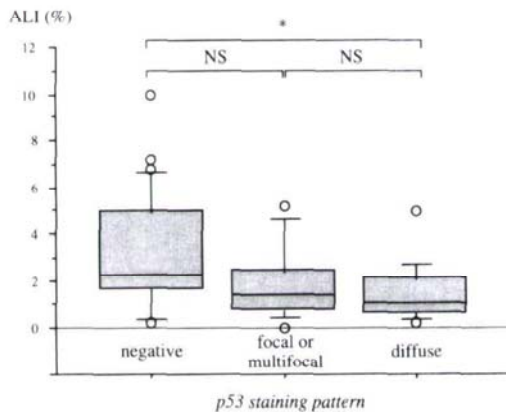


Figure 4 Box plots of spontaneous p53 staining pattern *versus* ALI. Box plots portray median ALI and interquartile ranges. A decrease in ALI was observed during over expression in p53 immunostaining (Scheffé test. * $p < 0.05$, NS; not significant).

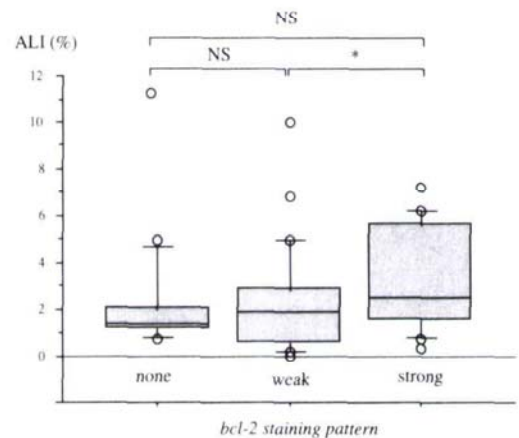


Figure 6 Box plots of spontaneous bcl-2 staining pattern *versus* ALI. Box plots portray median ALI and interquartile ranges (Scheffé test: * $p < 0.05$, NS: not significant).

3. 大腸腺腫とP, D-type 早期大腸癌における p53 蛋白, bcl-2 蛋白の染色性と ALI

p53 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 \pm 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 \pm 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 p 53 (以下 wt-p 53) の導入によって人為的に p 53 の発現を起こすと, 細胞周期が G 1 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⁹⁾, 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, p 53 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 p 53 (以下 mt-p 53) を反映するといわれており^{10),11)}, mt-p 53 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 p 53 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. p 53 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 p 53 の異常が低頻度である腺腫では, 正常に見られる wt-p 53 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考えられる. 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 p 53 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, p 53 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. p 53 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ないが, 腫瘍の壊死・脱落といった二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 p 53 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 p 53 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 p 53 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-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深謝いたします。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) による。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. 大塚祥子, 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 apoptosis 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 alteration 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 I, 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-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell* 1993; 74: 597-608.
19. Oltvai ZN, Millman 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 Gastroenterol* 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.