

進行大腸癌に併存する大腸隆起性病変の免疫組織学的特徴

山梨医科大学第1外科, 上野原町立病院*

本田 勇二 飯野 弥 宮坂 芳明
関川 敬義 松本 由朗 江口 英雄*

大腸腺腫の発生と背景粘膜の関係を解析する目的で, 進行大腸癌症例の非腫部に発生した大腸腫瘍(併存例) 32症例57病変と, 進行大腸癌を伴わない大腸腫瘍(非併存例) 35症例49病変を用い, 両者における大腸腫瘍の細胞増殖能と p53蛋白の発現の程度を比較し, 進行大腸癌の併存が他の大腸腫瘍に及ぼす影響を検討した。検体は組織学的異型度により5段階に分類した。両群とも PCNA L.I. は細胞の異型度が増すにつれ上昇し, p53蛋白の染色性も細胞異型度の上昇と共に高くなった。併存例の PCNA L.I. は非併存例に比べて Grade II・III・IV において有意に高値 ($p < 0.01$) を示し, 進行大腸癌に併存する腫瘍は, 非併存例の腫瘍よりも高い細胞増殖能を示していることが示唆された。また併存例の腫瘍は非併存例に比べ, Grade IV・V では有意 ($p < 0.01$) に p53蛋白の染色性が増し, 大腸腫瘍の構成細胞にも p53遺伝子の異常が併存例により多く起こっている可能性が示唆された。

Key words: proliferating cell nuclear antigen, p53 protein, colorectal polyp with advanced colorectal carcinoma, degree of epithelial cell differentiation of the colorectal polyp

はじめに

大腸の内視鏡診断の進歩, 普及は大腸癌の早期診断や治療成績の向上への貢献に留まらず, 大腸癌の発生と増殖機構の解析, 特に癌関連遺伝子異常による癌の発生増殖機構の解析に大きく寄与している。一方, 大腸疾患の増加に伴い大腸内視鏡検査の件数も増加している現在, 大腸腫瘍の follow up として毎年大腸内視鏡検査を施行することが現実には困難なことも多いため, 大腸癌のハイリスク群を絞っている報告がみられる¹⁾。

今回, 著者らは polypectomy した症例を, ハイリスク群の1つである進行大腸癌を同時性, 異時性に併存している症例と, 併存しない症例に分け, 大腸発癌についての adenoma-carcinoma sequence 説と de novo 発癌説の両説において, 癌化の段階で関与しているといわれている癌抑制遺伝子 p53 と増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen 以下, PCNA と略記) をパラメーターとして比較検討した。

対象と方法

a. 大腸隆起性病変の材料と採取方法および細胞異型による分類

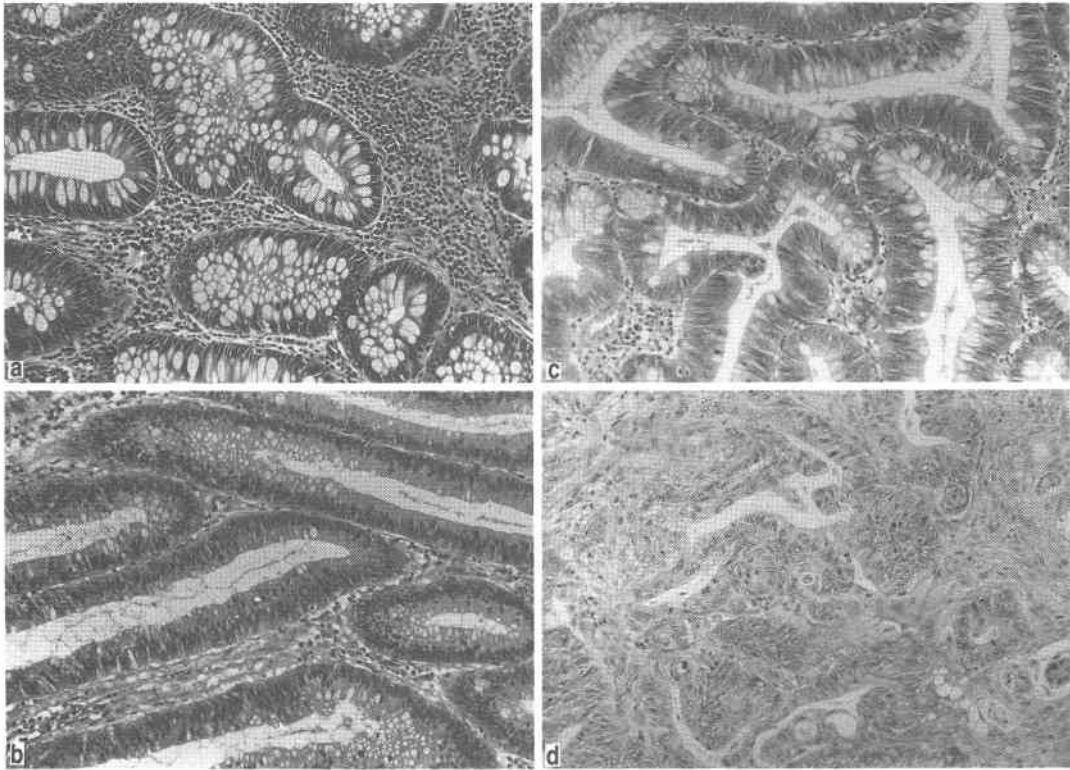
1985年9月より1991年9月までの6年間に教室で切除した進行大腸癌32症例のうち, 切除標本から主病変を除く隆起性病変と術後および術後に施行した大腸内視鏡検査時の polypectomy からの材料の合計57検体を対象とした。また対照は, 進行大腸癌に併存せず大腸隆起性病変を持つ35症例から, 大腸内視鏡検査時に polypectomy を施行し採取した大腸隆起性病変49検体である。これらの合計106検体を, 大腸癌取扱い規約²⁾に沿って, 病理組織学的に次の5段階 (Grade) に分類した。

Grade I : normal mucosa, II : mild dysplasia (Fig. 1a), III : moderate dysplasia (Fig. 1b), IV : severe dysplasia (Fig. 1c), V : carcinoma (Fig. 1d)

なお Grade I を示す病変は106検体の材料のなかには認められなかったため, 免疫組織学的検索に供する材料として, 1) 進行大腸癌で切除した症例のうち, 今回の対象症例以外の7症例の正常粘膜7検体(併存例)と, 2) 他臓器癌, 大腸憩室, 急性虫垂炎などで大腸を合併切除した7症例(非併存例)からの正常大腸粘膜の合計14検体を Grade I の材料として, 大腸隆起性病変106検体に加えて検討した。

これら polypectomy および切除標本から採取した検体は直ちに10%ホルマリンで固定し, パラフィン包埋後, 4 μ m に薄切して組織学的検索に供した。

Fig. 1 Classification of mild dysplasia (a) moderate dysplasia (b), sever dysplasia (c) and carcinoma (d) (HE, $\times 40$)



b. 免疫染色

1) 増殖細胞核抗体 (PCNA)

PCNA 染色法は、脱パラフィン後98°Cの熱湯で10分間熱処理し、抗 PCNA 抗体 (PC-10⁹, NOVOCAS-TRA LABORATORIES Ltd., United Kingdom) を 1 次抗体とし、50倍に希釈した溶液と18時間低温室 (4°C) にて反応させた。リン酸バッファー (PBS) にて洗浄後、avidin-biotin-complex (ABC) と室温で30分間反応させた。さらに PBS にて洗浄後 diaminobenzidine (DAB) にて発色させ、hematoxyllin で核染色した後、封入した。

判定は1,000個の細胞中の陽性細胞数を数え Labeling Index (以下, L.I. と略記) を算出し、Student's t test (mean \pm SD) にて各 Grade 間の有意差検定を行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

2) 癌抑制遺伝子 p53 蛋白

p53 蛋白の染色法は、脱パラフィン後98°Cの熱湯で60分間熱処理し、抗 p53 抗体 (CM-1⁹), NOVOCAS-TRA LABORATORIES Ltd., United Kingdom) を

1 次抗体とし、100倍に希釈した溶液と18時間低温室 (4°C) にて反応させた。PBS にて洗浄後、ABC を室温で30分間反応させた。次に PBS にて洗浄後 DAB にて発色させ、haematoxyllin で核染色した後、封入した。

p53 蛋白の染色性を以下の 4 群に分類し検討した。

(-) : 全く染色されないもの、または 1 腺管の細胞のみ陽性であるもの。

(+) : 陽性細胞が 1/3 未満

(2+) : 1/3 以上 2/3 未満

(3+) : 2/3 以上

また、併存例と非併存例の 2 群間における p53 蛋白の染色性の検討には χ^2 検定を使用した。

c. 106 検体の大腸隆起性病変の臨床病理学的背景

106 検体の大腸隆起性病変を採取した 67 症例を併存例の 32 例と非併存例 35 例に区分した (Table 1)。平均年齢および男女比は両者間に有意差は無く、両者とも 50 歳代後半の男性が多かった。1 人あたりの大腸隆起性病変の数は併存例の方がわずかに多いが、隆起性病

Table 1 Clinico-pathology of the 106 polyps in the 32 patients with ACC and 35 patients without ACC

		with ACC	without ACC
Patients age(years, M±SD)		59±10	59±8
Sex(Male:Female)		23:9	25:10
Polypoid lesions			
total number of specimens		57	49
mean number of polypoid lesions in one patient		1.8	1.4
(range)		(1-4)	(1-3)
location	C	1	2
	A	6	5
	T	8	1
	D	7	2
	S	23	26
	R	12	13
size	≤5mm	21	16
	5mm< ≤10mm	28	23
	10mm<	8	10
histological grade	II	7	5
	III	26	20
	IV	11	14
	V	13	10

Grade I normal mucosa IV sever dysplasia
 II mild dysplasia V carcinoma
 III moderate dysplasia

変の局在部位には両群間に差は認められず、両群とも左側結腸に多かった。腫瘍径は両群とも5mmより大きく10mm以下のものが最も多く、10mmを越えるものは最も少なかった。また異型度分類では両群ともGrade III, IVが多くを占めた。

成 績

1. 進行大腸癌32例の臨床病理学的所見

進行大腸癌を併存した32症例の内訳は平均年齢59±10歳で、男性：女性=26：6であった。進行大腸癌の局在部位は上行結腸(A)は4例、横行結腸(T)4例、下行結腸(D)1例、S状結腸(S)8例、直腸(R)15例であった。Duke's分類ではDuke's Cが15例と最も多く、Duke's A, Bはそれぞれ8例、9例であった。病理組織分類では高分化腺癌15例、中分化腺癌16例、低分化腺癌と粘液癌は各1例に認められ、32例中28例に根治手術が施行された(Table 2)。

2. 大腸隆起性病変の細胞異型性とPCNA標識率

正常大腸粘膜(Grade I, n=14)のPCNA L.I.は9.3±3.4で、そのうち併存例の正常粘膜(n=7)は9.8±4.0、非併存例の正常粘膜(n=7)のそれは、8.9±4.0であった。Grade II(n=12)では13.0±4.1(併存

例n=7:15.9±1.2、非併存例n=5:8.0±2.1)、Grade III(n=46)は17.0±3.2(併存例n=26:18.7±2.4、非併存例n=20:14.5±2.8)、Grade IV(n=25)は25.0±2.6(併存例n=11:26.6±2.0、非併存例n=14:23.2±1.7)、Grade V(n=23)は27.9±4.5(併存例n=13:28.2±2.6、非併存例n=10:27.4±7.1)であった。Gradeの上昇に伴い有意にPCNA L.I.は高値を示し(p<0.01; Grade II vs III, III vs IV, IV vs V, p<0.05; Grade I vs II)、さらに併存例のPCNA L.I.はGrade II, III, IVにおいて、非併存例のそれよりも有意(p<0.01)に高値を示した(Fig. 2, 3)。

3. 大腸隆起性病変の細胞異型性とp53蛋白陽性率

Grade Iでは14例中2例(進行大腸癌併存7例中1例、非併存7例中多発憩室症で切除した1例)が(+)の染色性を示したが、Grade IIではすべて陰性であった。Grade IIIでは46検体中(+)が5検体(10.9%)、(2+)が1検体(2.2%)、Grade IVでは25検体中(+)が11検体(44.0%)、(2+)が3検体(12.0%)、(3+)が1検体(4.0%)、Grade Vでは(+)が7検体(30.4%)、(2+)が7検体(30.4%)そして(3+)が

Table 2 Clinicopathologic analysis of 32 patients with advanced colorectal carcinoma

Patient age (years, M±SD)	59±10	Histologic type	No. of patients
Sex (Male : Female)	23 : 9	pap.	0
Location of ACC		tub.	
C	0	well.	15
A	4	mod.	16
T	4	poor.	0
D	1	muci.	1
S	8	operation	
R	15	(curative : non-curative)	28 : 4
Duke's classification			
A	8		
B	9		
C	15		

ACC : advanced colorectal carcinoma
 C : Cecum, A : Ascending colon
 T : Transverse colon, D : Descending colon
 S : Sigmoid colon, R : Rectum

pap. : papillary adenocarcinoma
 tub. : tubular adenocarcinoma
 well. : well differentiated
 mod. : moderately poor. : poorly
 muc. : mucinous

Fig. 2 Relationship between histological grades of 106 colorectal polyps and PCNA L.I.

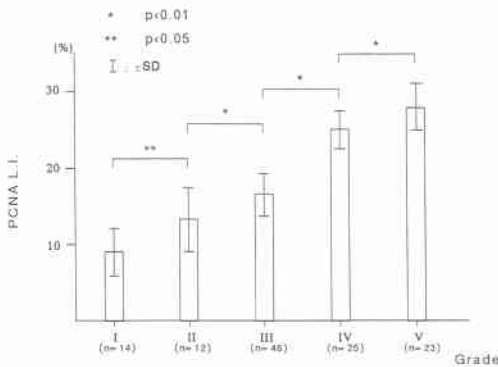
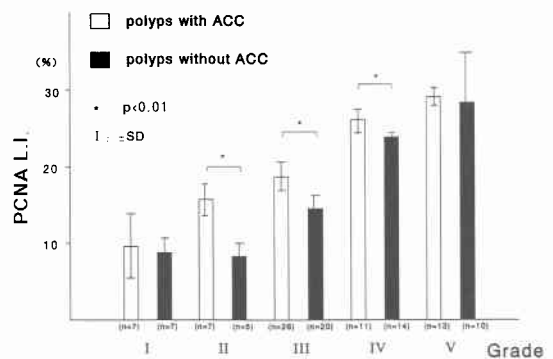


Fig. 3 Comparison between PCNA L.I. of colorectal polyps with and without ACC in each histological grade



7 検体 (30.4%) であった (Fig. 4).

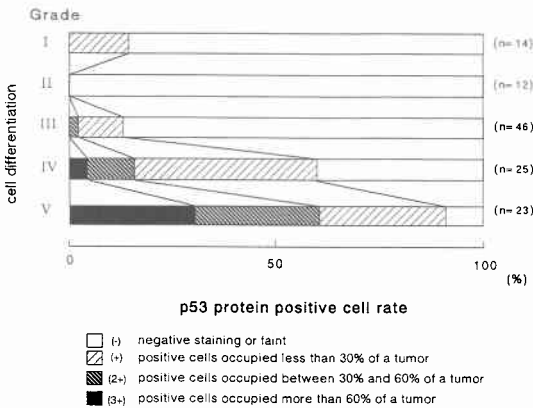
次に各 Grade における p53 蛋白の染色性を併存例と非併存例について検討した。正常粘膜 (Grade I) については前記した通り, (+) の陽性例が両群に 1 例ずつ認められたが, これらはいずれも 1 つの腺管内の細胞が染色されていた。Grade II の隆起性病変には両群とも陽性細胞は認められなかった。Grade III では併存例 26 検体中 3 検体 (11.5%) に (+) を認め, 非併存例 20 検体中 3 検体 (15.0%) に (+) と (2+) を認めた。Grade IV では併存例 11 検体中 9 検体 (81.8%) に (+, 2+, 3+) を, 非併存例 14 検体中 6 検体 (42.9%) に (+, 2+) を認め, (3+) は認めなかった。Grade

V では併存例の 13 検体は全例 (100%) (+, 2+, 3+) のいずれかであり, 非併存例 10 検体中 8 検体 (80.0%) に (+, 2+, 3+) を認め, Grade IV, V では有意 (p < 0.01) に併存例の染色性が高かった (Table 3, Fig. 5).

4. p53 蛋白の染色性と PCNA L.I. の関係

p53 蛋白の染色を認めない (-) (n=76) の PCNA L.I. は 16.2±5.9, (+) (n=25) は 23.4±5.2, (2+) (n=11) は 25.7±3.4, (3+) (n=8) は 28.4±1.8 で, (+, 2+, 3+) のそれぞれと (-) との間には有意差 (p < 0.01) を認めたが, (+, 2+, 3+) の相互間には有意差を認めなかった (Fig. 6).

Fig. 4 Proportion of p53 protein positive cell rate in each histological grade of 106 colorectal polyps



また併存例における p53 蛋白染色性の程度と PCNA L.I. の関係は, (-) (n=38) では 16.2 ± 4.8 , (+) (n=14) は 24.3 ± 4.2 , (2+) (n=5) は 28.8 ± 1.3 , (3+) (n=7) は 28.3 ± 1.9 で, p53 蛋白の染色性が (-) と (+, 2+, 3+) の間には有意差 ($p < 0.01$) を認め

たが, (+, 2+, 3+) の相互間には有意差を認めなかった (Fig. 7). 非併存例では, PCNA L.I. は p53 蛋白の染色性が (-) (n=38) では 16.2 ± 6.9 , (+) (n=11) は 22.2 ± 6.0 , (2+) (n=6) は 23.6 ± 2.6 , (3+) (n=1) は 29.3 で, p53 蛋白の染色性が (-) と (+, 2+, 3+) の PCNA L.I. の間では有意差を認めた ($p < 0.01$) が, (+, 2+, 3+) の相互間には有意差を認めなかった (Fig. 7). また, 併存例と非併存例について p53 蛋白の染色陰性群 (-) と陽性群 (+, 2+, 3+) の PCNA L.I. を比較してみると, 陰性群 (-) ではそれぞれの PCNA L.I. は併存例が 16.2 ± 4.8 (n=38), 非併存例が 16.2 ± 6.9 (n=38) で両者の間に差は認めなかったが, 陽性群では併存例の PCNA L.I. は 26.2 ± 3.9 (n=26) で, 非併存例は 23.1 ± 5.2 (n=18) で併存例が高値 ($p < 0.05$) を示した.

考 察

分子量 33Kd, 等電点 4.8 のポリペプチドより成る非ヒストン酸性核蛋白の PCNA は, 1 次抗体として抗 PCNA 抗体を使用することにより, 一般に G1 後期から S 期までの細胞を認識すると言われてきた³⁾⁶⁾. しかし固定方法の違いによって結果が異なることから, 通

Table 3 Relationship between positive cell rate of p53 protein in colorectal polyps with and without ACC in each histological grade

p53 positive cell rate	Grade	Grade				
		I	II	III	IV	V
polyps with ACC (%)	(%)	14.3	0	11.5	81.8	100.0
polyps without ACC (%)	(%)	14.3	0	15.0	42.9	80.0

* $p < 0.01$ (χ^2 test)

Fig. 5 Comparison of proportion of p53 protein positive cell rate in colorectal polyps with and without ACC in each histological grade

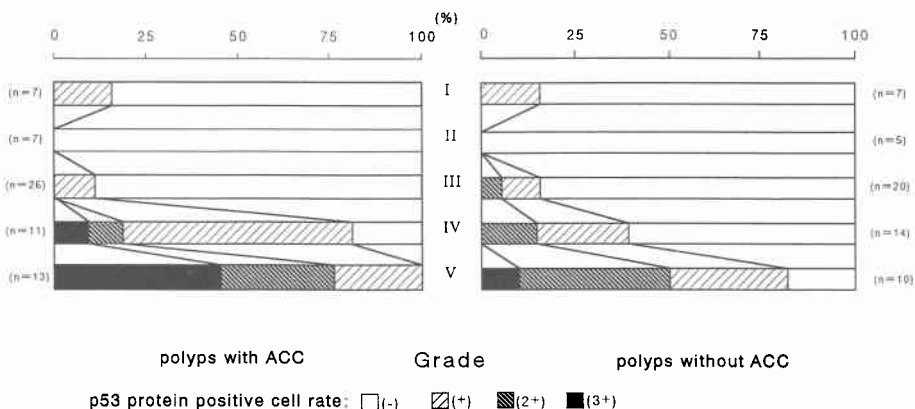
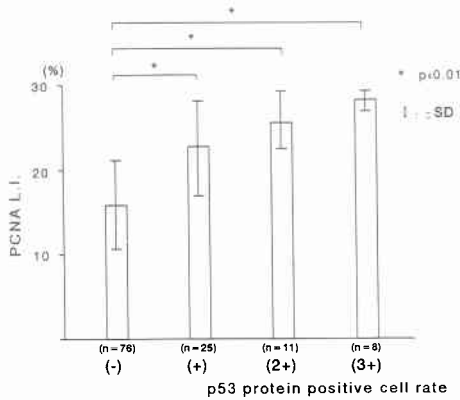


Fig. 6 Relationship between p53 protein positive cell rate and PCNA L.I. in the colorectal polyps

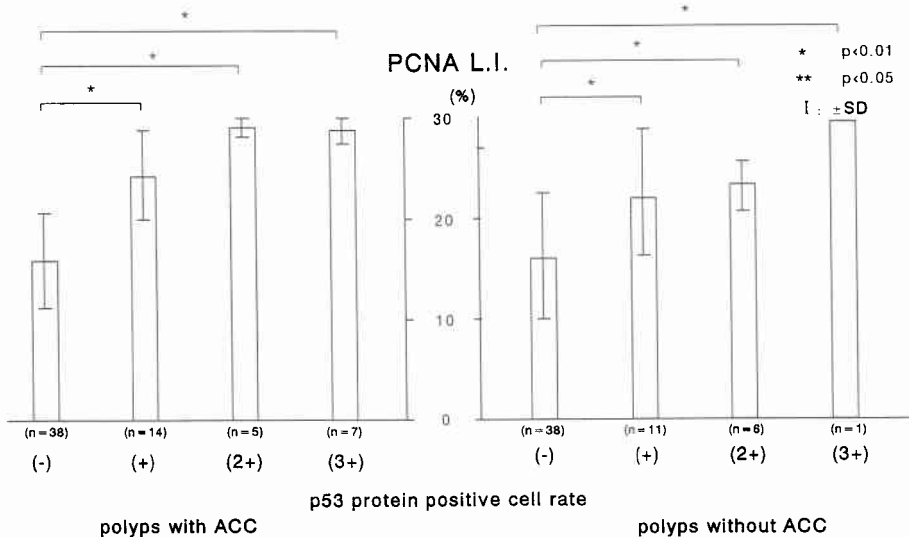


常のホルマリン固定の場合、PCNA モノクローナル抗体は G1, S, G2期の細胞を認識すると考えられる⁷⁾。そこで PCNA 陽性率は、増殖能をもつ細胞の割合を示す growth fraction を大略的に表すこととなり、腫瘍細胞の異型性とある程度相関するといわれている⁸⁾。今回の検討では Grade II から V を示す隆起性病変における PCNA L.I. は、細胞の異型度が上昇すれば有意に高値を示すという結果で、諸家の報告と一致するものであり⁸⁾、異型度が高くなれば腫瘍細胞の増殖能も増すと言う結果を示すものと思われた。また併存例の

PCNA L.I. は、非併存例のそれに比べ、Grade II, III, IV ($p < 0.01$) の異型度の細胞では有意に高い結果を得た。このことは併存例における隆起性病変の細胞は、非併存例のそれらに比べ高い細胞増殖能を有していると考えられた。

染色体17p13.1上にある癌抑制遺伝子 p53は、大腸の腺腫から癌に至る段階において点突然変異と17pの対立遺伝子の欠損が生じると言われている⁹⁾。この遺伝子異常の直接の証明は、勿論 sequencing を行って大腸隆起性病変そのものに点突然変異、片対立遺伝子欠失などを証明することである。一方、p53癌抑制遺伝子に点突然変異や、対立遺伝子の欠失などの遺伝子異常が起こると、その遺伝子異常の産物として蓄積、すなわち p53蛋白の over expression が起こるので p53蛋白の免疫染色¹⁰⁾を施行し、その陽性細胞を病理組織学的に検討する研究が広く行われている。この p53蛋白の半減期は野生型が約20分と短いのに対し、点突然変異による変異型 p53蛋白のそれは数時間 (3~6時間) と延長し極めて長いことから、p53蛋白に対する免疫染色は変異型 p53蛋白を検知すると考えられている¹¹⁾¹²⁾。この p53蛋白は大腸癌においては Purdie ら¹³⁾、Scott ら¹⁴⁾はそれぞれ46.5%、42.3%と高率に認めたと報告し、大腸癌だけでなく大腸癌の多段階発癌説¹⁵⁾における大腸癌の前駆病変と考えられている腺腫の段階でも、p53蛋白はしばしば検出され Pignatelli

Fig. 7 Relationship between PCNA L.I. and p53 protein positive cell rate in colorectal polyps with and without ACC



ら¹⁶⁾、小出ら¹⁷⁾はそれぞれ15/36例、4/36例にその発現を認めたと報告している。さらに大腸腫瘍の細胞異型性が高くなるにつれ p53蛋白陽性細胞出現の頻度も高くなるという報告¹⁸⁾¹⁹⁾や、化生性ポリープや正常大腸粘膜では全く陽性細胞を認めなかったとの報告¹⁹⁾も認められる。自検例の検討でも de novo 発癌に至るものか、他の遺伝子異常による蓄積の結果であるものか、1つの腺管内の細胞が染色されている Grade I の 2 検体を認めた以外、これらの報告と同様に大腸腫瘍の細胞異型度の上昇に伴い p53蛋白の陽性細胞出現頻度も高くなる結果を得た。

また、併存例と非併存例の p53蛋白の染色性を陽性群：(＋, 2＋, 3＋)のみについて各 Grade 毎に比較検討すると、Grade II, III では有意差は認めなかったが、Grade IV, V では併存例の p53蛋白の染色性の方が非併存例のそれらに比べ有意に高かった。このことは進行大腸癌併存例の大腸に発生した隆起性病変は、非併存例のそれらに比べてより多くの細胞に p53遺伝子異常が起こっている可能性を示唆するものと思われる。

PCNA L.I. と p53蛋白の染色性の関係を見ると、p53蛋白の染色性が高くなるに伴い PCNA L.I. は高くなる傾向にあるが、p53蛋白の陰性群と陽性各群との間のみ有意差を認めたが、各陽性群間では有意差は認めなかった。これは p53遺伝子異常が起こっている細胞の増殖能は、遺伝子異常が起こっていない場合より有意に亢進していることを示唆するものと考えられる。さらに併存例と非併存例における PCNA L.I. を、同じ p53蛋白の染色性で比較すると、p53蛋白の陰性群では両者間に有意差は認めなかったが陽性群の (＋, 2＋, 3＋) においては併存例の PCNA L.I. は 26.2 ± 3.9 で、非併存例は 23.1 ± 5.2 であり、併存例が有意 ($p < 0.05$) に高く、p53遺伝子異常が起きている隆起性病変を構成する細胞においても、進行大腸癌併存例の方が高い細胞増殖能をもっている事が示唆されているものと思われた。

以上、著者らの進行大腸癌併存の大腸隆起性病変は、進行大腸癌を併存していない大腸における隆起性病変の細胞増殖能、癌抑制遺伝子 p53蛋白陽性細胞出現の頻度、ならびに病理組織学的細胞異型度の相互関係の検討から、併存例は非併存例に比べて組織学的異型度が同じでも、細胞増殖能は有意に亢進している結果を得た。また、p53蛋白陽性細胞は、特に細胞異型の強い病変においては、併存例の方がその頻度が高く、癌抑制遺伝子異常が広範に発生していることが示唆され

た。さらにこの p53蛋白陽性病巣においては、併存例の方が有意に細胞増殖が高まっていることが明らかとなった。これは癌の多段階発癌を細胞異型度、細胞増殖能および癌抑制遺伝子 p53異常のうえから支持するものであると共に、担癌大腸においては非担癌大腸よりもその癌化への傾斜が速やかであることを示したものと考える。

文 献

- 1) 棟方昭博, 畑田康政: 大腸の内視鏡的ポリペクトミー. 治療 73: 65-72, 1991
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1994
- 3) Hall PA, Levison DA, Woods AL et al: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: An index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. J Pathol 162: 285-249, 1990
- 4) Midgley CA, Fisher CJ, Bartek J et al: Analysis of p53 expression in human tumors: An antibody raised against human p53 expressed in Escherichia coli. J Cell Sci 101: 183-189, 1992
- 5) Ceils JE, Ceils A: Cell cycle-dependent variations in the distribution of the nuclear protein cyclin proliferating cell nuclear antigen in cultured cells; Subdivision of S phase. Proc Natl Acad Sci USA 82: 3262-3266, 1985
- 6) Mathews MB, Berstein RM, Franza BR Jr et al: Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin. Nature 309: 374-376, 1984
- 7) Landberg G, Roos G: Antibodies to proliferating cell nuclear antigen as S-phase probe in flow cytometric cell cycle analysis. Cancer Res 51: 4570-4574, 1991
- 8) 西村和彦, 細川洋平, 藤本壮太郎ほか: PCNA 免疫組織化学によるヒト大腸腫瘍の進展に伴う細胞増殖と増殖の場の変化の検討. 日消病会誌 90: 647-654, 1993
- 9) Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM et al: P53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. Cancer Res 50: 7717-7719, 1990
- 10) Lambkin HA, Mothersill CM, Kelehan P: Variations in immunohistological detection of p53 protein over expression in cervical carcinomas with different antibodies and methods of detection. J Pathol 172: 13-18, 1994
- 11) Finlay CA, Hinds PW, Tan TH et al: Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms a hsc 70-p53

- complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 8 : 531–539, 1988
- 12) Porter PL, Gown AM, Kramp SG et al : Wide spread p53 overexpression in human malignant tumors: An immunohistochemical study using methacarnfixed, embedded tissue. *Am J Pathol* 140 : 145–153, 1992
- 13) Purdie CA, O'Grady J, Piris J et al : p53 expression in colorectal tumors. *Am J Pathol* 138 : 807–813, 1991
- 14) Scott N, Sagar P, Stewart J et al : p53 in colorectal cancer ; clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br J Cancer* 63 : 317–319, 1991
- 15) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al : Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 319 : 525–532, 1988
- 16) Pignatelli M, Stamp GWII, Karifi G et al : Overexpression of p53 nuclear oncoprotein in colorectal adenomas. *Int J Cancer* 50 : 683–688, 1992
- 17) 小出 章 : 大腸腺腫瘍における p53核蛋白の免疫組織学的研究. *日本大腸肛門病会誌* 46 : 20–26, 1993
- 18) Auer GU, Heselmeyer KM, Steinbeck RG et al : The relationship between aneuploidy and p53 overexpression during genesis of colorectal adenocarcinoma. *Virdrouws Archi* 424 : 343–347, 1994
- 19) 鮫島伸一, 沢田俊夫, 久保田芳郎ほか : 大腸ポリープにおける P53蛋白発現の免疫組織学的検討. *癌と化療* 20 : 722–725, 1993

Immunohistological Characteristics of Colorectal Polyps with Advanced Colorectal Carcinoma

Yuji Honda, Hiroshi Iino, Yoshiaki Miyasaka, Takayoshi Sekikawa,
Yoshiro Matsumoto and Hideo Eguchi*

The First Department of Surgery, Yamanashi Medical University

*Department of Surgery, Uenohara Municipal Hospital

The purpose of this study was to investigate the influence of the coexistence of advanced colorectal carcinoma on cell proliferation and changes in oncogene expression in the epithelial cells of colorectal polyps. We examined relationship between the degree of cell differentiation of the polyps and the labeling indices of proliferating cell nuclear antigen (PCNA L.I.) and expression of p53 protein in 57 colorectal polyps and normal mucosas from 32 patients with advanced colorectal carcinoma (ACC) obtained by surgical procedure or endoscopic polypectomy. Material used for control study including 49 colorectal polyps from 35 patient without ACC and 7 normal mucosas from 7 patients without any colon tumor. PCNA L.I. expression was closely correlated with the degree of epithelial cell differentiation of the polyps in the both groups. The PCNA L.I. levels of expression in patients with ACC were higher than those of patients without ACC except in cases of normal mucosa or the carcinomas had invaded to the submucosal layer. Moreover, positive cell rates of the polyps also correlated closely with the degree of epithelial cell differentiation of the polyps. Consequently it was suggested that the epithelial cells of the polyps with ACC had higher proliferation levels and more frequent changes of oncogene expression than those of polyps without ACC.

Reprint requests: Yuji Honda Department of Surgery, Iida Hospital
Iida, Nagano, 395 JAPAN