

# 大腸上皮性腫瘍の発育形態と cyclooxygenase-2(cox-2) の発現との関連

佐々木 知也<sup>1</sup> 池上 雅博<sup>2</sup> 鳥居 明<sup>1</sup>  
斎藤 敦<sup>1</sup> 杉坂 宏明<sup>1</sup> 小井戸 薫雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学病理学講座

(受付 平成 15 年 6 月 14 日)

## GROWTH PATTERNS AND CYCLOOXYGENASE-2(COX-2) EXPRESSION IN COLORECTAL EPITHELIAL NEOPLASIA

Tomoya SASAKI<sup>1</sup>, Masahiro IKEGAMI<sup>2</sup>, Akira TORII<sup>1</sup>,  
Atsushi SAITOU<sup>1</sup>, Hiroaki SUGISAKA<sup>1</sup>, and Shigeo KOIDO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine*

<sup>2</sup>*Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

To clarify the relation between biological characteristics and growth patterns of colorectal epithelial neoplasia, we performed immunohistochemical staining for cyclooxygenase-2(cox-2). A total of 104 lesions (53 polypoid and 51 flat), ranging from 3 to 18 mm in diameter, resected with colonoscopy were classified histologically as low-grade or high-grade neoplasia. Intense immunoreactivity for cox-2 was significantly more frequent among polypoid lesions (81%) than among flat lesions (47%). However, we could find no correlations among tumor size, tumor histologic grade, and immunoreactivity for cox-2. Our findings suggest that cox-2 contributes to the polypoid growth of colorectal epithelial neoplasia and further suggest that nonsteroidal anti-inflammatory drugs would be effective for preventing polypoid colorectal epithelial neoplasia.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 375-83)

Key words: colorectal neoplasia, cyclooxygenase-2(cox-2), immunohistochemical staining

### I. 緒 言

食生活の欧米化に伴い、日本人の大腸がんの罹患率は増加傾向にある<sup>1)</sup>。がんの病態を解明し、いち早くその成果を臨床治療へ応用することが現在望まれている。最近の分子生物学的研究から、がん関連遺伝子あるいは細胞周期関連分子の genetic あるいは epigenetic な異常が多段階的に蓄積することで、がんは悪性度を増し、浸潤ならびに転移をしていくことが明らかにされてき

た<sup>2)</sup>。

一方、発がんの予防の見地から、関節リウマチで NSAIDs を内服している者に大腸がんの罹患率が低いことが示され、NSAIDs の有する chemopreventive effect が注目されつつある<sup>3)</sup>。NSAIDs は prostaglandin の合成に関わる cyclooxygenase (以下, cox) に対して抑制的に働き、細胞増殖に関わる prostaglandin の産生を抑制することで chemopreventive effect を発揮するものと考えられている<sup>4)</sup>。cox には cox-1 お

よび *cox-2* の isomer がある<sup>5)</sup>。*cox-1* は多くの臓器で普遍的に発現していることが明らかになっている<sup>6)</sup>。これに対して、*cox-2* は炎症細胞やがん細胞において発現が高くなることが示され<sup>7)</sup>、大腸がんの発がん過程でのその分子の役割が注目されている<sup>8)9)</sup>。azoxymethane 投与のマウスモデルにおいて形成された大腸腫瘍は、非がん粘膜に比し *cox-2* の発現が高まっていることが示されており、*cox-2* は大腸の発がんに関与していることが明らかにされている<sup>10)</sup>。実際に、臨床的に切除された大腸腺腫を対象とした免疫組織学的検討において、*cox-2* は検討病変の 77% にその発現が確認されている<sup>11)</sup>。したがって、*cox-2* は大腸がんの発がん過程に深く関与している。

一方、大腸がんは、形態学的に隆起の発育形式をとる polypoid growth (PG) type ならびに隆起せず平坦のまま発育していく non-polypoid growth (NPG) type との 2 つに分類される<sup>12)</sup>。p53 ならびに ki-67 の免疫組織化学的検討より、NPG type の方が PG type に比べ構造異型が高まっており、増殖活性が高いことが示されてきた<sup>13)14)</sup>。また、*Ki-ras* 遺伝子の遺伝子変異は、PG type の方が NPG type に比し高頻度であることも報告されている<sup>15)</sup>。すなわち、PG type ならびに NPG type は同じ大腸腫瘍であっても各々異なった性格を有する腫瘍であることが明らかにされている。一方、隆起性の発育形態をとる大腸腺腫が、PG type のがんになることは明確なことであるが、平坦型の腺腫がそのまま NPG type のがんになるかあるいは PG type のがんになるかは大腸腫瘍の自然史の検討からも明らかにされていない<sup>16)17)</sup>。

今回、我々は、根治治療を目的に内視鏡的に切除された大きさ 18 mm までの大腸上皮性腫瘍を対象に *cox-2* の免疫組織化学的染色を行い、腫瘍の発育形態とその生物学的特徴との関連につき検討した。今回の検討病変は腺腫主体であったため、大腸がんで使われている PG type・NPG type の分類を適用せず、新たに以下の分類を用いた。すなわち、非がん粘膜の 2 倍以上の高さで隆起の形態をとる病変を polypoid type と分類し、これ以下の高さの病変を flat type とした。今回の検討により、*cox-2* は *Ki-ras* 遺伝子と同様に腫瘍の発

育形態に深く関与していることが示された。

## II. 材料ならびに方法

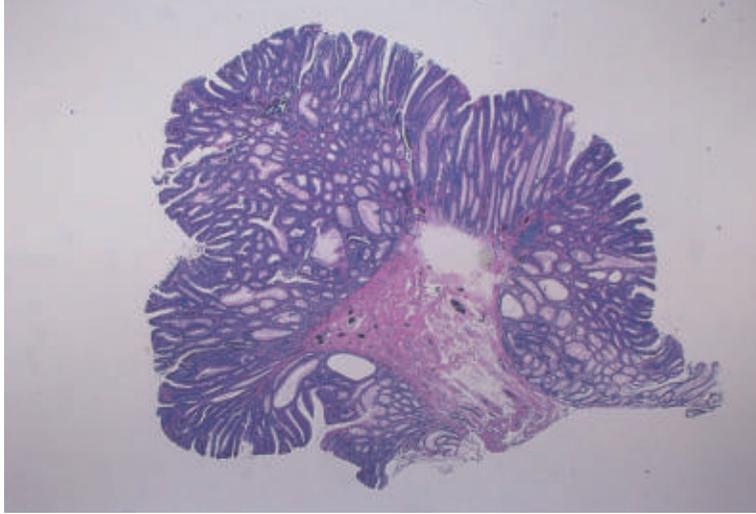
### 1. 臨床検体

対象は 2001 年から 2002 年にかけて東京慈恵会医科大学の関連病院で治療を目的に内視鏡的に切除された大腸上皮性腫瘍 104 病変である。これらはいずれも肉眼所見ならびに病理組織学的所見ともに良好に判定できる病変であった。今回、腫瘍の発育形態を病理組織学的に、非がん粘膜の 2 倍以上の高さで隆起の形態をとる病変を polypoid type とし、それ以下の高さのものを flat type と分類した。すべての病変はホルマリン固定の後、パラフィン包埋がなされた。パラフィン包埋ブロックから 4  $\mu$ m の薄切標本を作成し、引き続きヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理組織学的評価を行った。腫瘍の異型度はウーン分類<sup>18)</sup>に従い、low-grade neoplasia と high-grade neoplasia に分類した。low-grade neoplasia には、軽度および中等度異型腺腫が含まれ、high-grade neoplasia には、高度異型腺腫、粘膜内がんおよび sm 浸潤がんが含まれる。

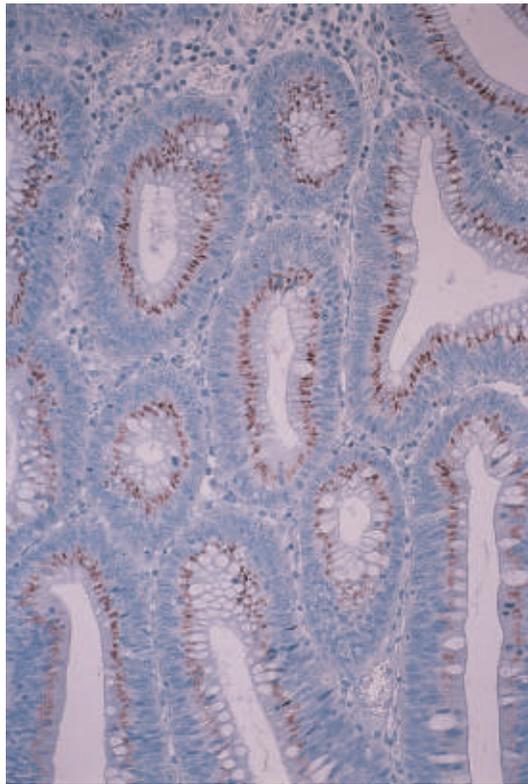
### 2. 免疫組織化学的染色ならびにその評価法

*cox-2* の免疫組織化学的染色は Chapple KS ら<sup>11)</sup>が報告した方法に従い実施した。すなわち、まず 4  $\mu$ m の薄切標本を脱パラフィンの後、0.3%  $H_2O_2$  を用いて内因性ペルオキシダーゼの阻害を行った。標本を 10 mmol/L クエン酸バッファー (pH 6.0) に浸し、10 分間 180 W のマイクロウエーブによる処置を施した。正常ブタ血清 (DAKO Japan, Kyoto) を用いて非特異的反応を抑制した。薄切標本は抗 *cox-2* 抗体 (PG27B, 1:100; Oxford Biochemical Research, MI) と 4°C で一晚反応させ、引き続きビオチニル化 2 次抗体 (Vector Laboratories, Biotylated anti-mouse IgG, Burlingame, CA) と 30 分反応させ、最後にアビジン・ビオチン複合体形成試薬 (Vectastain Elite ABC reagent, Vector Laboratories) を用いた。3,3' Diaminobenzidine-tetrahydrochloride で 12 分間呈色反応を行い、ヘマトキシリンで核染色した。

免疫組織化学的染色の評価に関しては次のように行った。*cox-2* の影響が明らかに及んでいる病

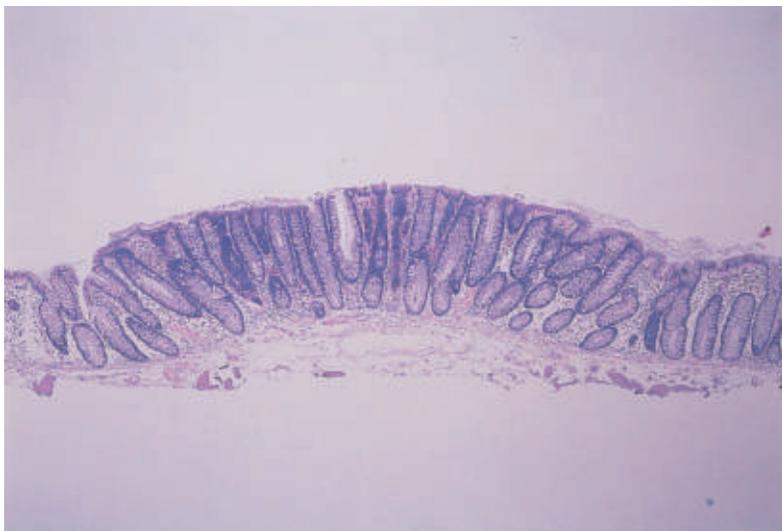


A

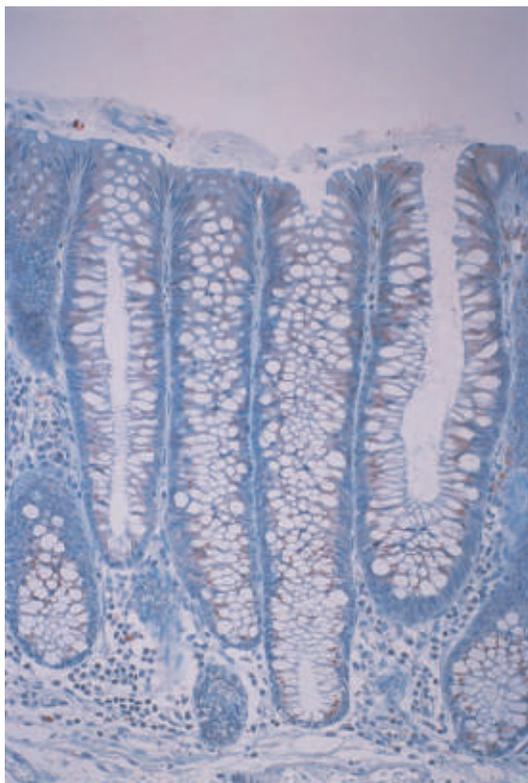


B

Fig. 1. Histological findings of polypoid type colorectal neoplasia  
A : HE staining ( $\times 2.5$ ).  
B : Immunohistochemical staining with the monoclonal antibody against cox-2.  
The tumor cells showed intense immunoreactivity ( $\times 50$ ).



A



B

Fig. 2. Histological findings of flat type colorectal neoplasia

A: HE staining ( $\times 10$ ).

B: Immunohistochemical staining with the monoclonal antibody against cox-2 .  
The tumor cells showed faint immunoreactivity ( $\times 50$ ).

Table 1. Relationship between tumor size and tumor growth

	(mm)		
	1-5	6-10	11<
polypoid type ( <i>n</i> =53)	18	18	17
flat type ( <i>n</i> =51)	16	18	17

Table 2. Relationship between histological atypia and tumor growth

	low-grade neoplasia	high-grade neoplasia
polypoid type ( <i>n</i> =53)	31	22
flat type ( <i>n</i> =51)	20	31

 $p=0.0493$ 

変を抽出するために、腫瘍全体に明瞭に免疫反応性が検出された場合を陽性と評価した。そして腫瘍全体に希薄に免疫反応性が検出された場合、あるいは、腫瘍全体に免疫反応性を示さなかった場合は陰性と評価した (Fig. 1, 2)。

### 3. 統計学的解析

統計学的解析に関しては、Stat View を用いて  $\chi^2$  検定あるいは Fisher の直接法により 2 群間の検定を行った。  $p < 0.05$  をもって統計学的に有意差ありと判断した。

## III. 結 果

### 1. 腫瘍の発育形態と大きさとの関連

腫瘍の発育形態から隆起状の polypoid type と平坦状の flat type とに大別した。 polypoid type 53 病変は 15 病変 (28%) が大きさ 1-5 mm であり、21 病変 (40%) が大きさ 6-10 mm で、17 病変 (32%) が大きさ 11 mm 以上であった (Table 1)。 flat type 51 病変は 14 病変 (28%) が大きさ 1-5 mm であり、20 病変 (39%) が大きさ 6-10 mm で、17 病変 (33%) が大きさ 11 mm 以上であった。

### 2. 腫瘍の発育形態と異型度との関連

polypoid type 53 病変では low-grade neoplasia が 31 病変 (59%)、high-grade neoplasia が 22 病変 (41%) であり、low-grade neoplasia が多くみられた。 flat type 51 病変では low-grade neoplasia が 20 病変 (39%)、high-grade neo-

Table 3. Relationship between histological atypia and tumor size

polypoid type	low-grade neoplasia	high-grade neoplasia
1-10 ( <i>n</i> =36)	29	7
11< ( <i>n</i> =17)	2	15

(mm)  $p < 0.001$ 

flat type	low-grade neoplasia	high-grade neoplasia
1-10 ( <i>n</i> =34)	19	15
11< ( <i>n</i> =17)	1	16

(mm)  $p = 0.006$ 

plasia が 31 病変 (61%) であり、high-grade neoplasia が多くみられた (Table 2)。すなわち、flat type では polypoid type と比較して異型度が高度であった ( $p = 0.0493$ )。

### 3. 腫瘍の大きさと異型度との関連

polypoid type では、大きさが 10 mm 以下の 36 病変では low-grade neoplasia が 29 病変 (81%) で、high-grade neoplasia が 7 病変 (19%) であり、low-grade neoplasia が多くみられた。大きさが 11mm 以上の 17 病変では low-grade neoplasia が 2 病変 (12%) のみで、high-grade neoplasia が 15 病変 (88%) であり、high-grade neoplasia が多くみられた。すなわち、polypoid type においては腫瘍の大きさが大きくなるほど異型度が高度であった ( $p > 0.001$ ) (Table 3)。 flat type においても、大きさが 10 mm 以下の 34 病変では low-grade neoplasia が 19 病変 (56%) で、high-grade neoplasia が 15 病変 (44%) であり、low-grade neoplasia が多くみられた。大きさが 11 mm 以上の 17 病変では low-grade neoplasia が 1 病変 (6%) のみで、high-grade neoplasia が 16 病変 (94%) であり、high-grade neoplasia が多くみられた。すなわち、flat type においても腫瘍の大きさが大きくなるほど異型度が高度であった ( $p = 0.006$ ) (Table 3)。したがって、 polypoid type ならびに flat type とともに、腫瘍の大きさが大きくなるほど異型度が高度であった。

Table 4. Relationship between immunoreactivity for cox-2 and tumor growth

	negative	positive
polypoid type (n=53)	10	43
flat type (n=51)	27	24

$p=0.003$

Table 5. Relationship between immunoreactivity for cox-2 and tumor size

polipoid type	negative	positive
1-10 (n=36)	6	30
11< (n=17)	4	13

(mm) NS

flat type	negative	positive
1-10 (n=34)	23	11
11< (n=17)	5	12

(mm)  $p=0.0163$

#### 4. 腫瘍の発育形態と cox-2 に対する免疫組織学的反応性との関連

polypoid type では、cox-2 の免疫組織学的反応性が陽性例は 43 病変(81%)で、陰性例は 10 病変(19%)であった。一方 flat type では陽性例が 24 病変(47%)で、陰性例が 27 病変(53%)であった (Table 4)。すなわち、統計学的に、polypoid type の方が flat type に比して cox-2 に対する免疫反応性が強い病変が有意に多かった ( $p=0.003$ )。

#### 5. 腫瘍の大きさと cox-2 に対する免疫組織学的反応性との関連

polypoid type では、大きさが 1-10 mm の 36 病変のうち、cox-2 の免疫組織学的反応性が陽性のもは 30 病変(83%)で、陰性のもは 6 病変(17%)であった。大きさが 11 mm 以上の 17 病変では 13 病変(77%)が陽性で、4 病変(23%)が陰性であった。一方 flat type では、大きさが 1-10 mm の 34 病変のうち、cox-2 の免疫組織学的反応性が陽性のもは 11 病変(32%)で、陰性のもは 23 病変(68%)であった。大きさが 11 mm 以上の 17 病変では 12 病変(71%)が陽性で、5 病変(29%)

Table 6. Relationship between immunoreactivity for cox-2 and histological atypia

polipoid type	negative	positive
low-grade neoplasia (n=31)	7	24
high-grade neoplasia (n=22)	3	19

NS

flat type	negative	positive
low-grade neoplasia (n=20)	10	10
high-grade neoplasia (n=31)	17	14

NS

が陰性であった (Table 5)。腫瘍の大きさと cox-2 に対する免疫組織学的反応性との間に、flat type では腫瘍が大きいほど反応性が強かった ( $p=0.0163$ )。

しかし、polypoid type では cox-2 に対する免疫組織学的反応性の点で大きさによる差はみられなかった。

#### 6. 腫瘍の異型度と cox-2 に対する免疫組織学的反応性との関連

polypoid type では、low-grade neoplasia の 31 病変のうち、cox-2 の免疫組織学的反応性が陽性のもは 24 病変(77%)で、陰性のもは 7 病変(23%)であった。high-grade neoplasia の 22 病変では 19 病変(86%)が陽性で、3 病変(14%)が陰性であった。一方、flat type では、low-grade neoplasia の 20 病変のうち、cox-2 の免疫組織学的反応性が陽性のもは 10 病変(50%)で、陰性のもは 10 病変(50%)であった。high-grade neoplasia 31 病変では 14 病変(45%)が陽性で、17 病変(55%)が陰性であった (Table 6)。すなわち、腫瘍の異型度と cox-2 に対する免疫組織学的反応性との間には相関は認められなかった。

## IV. 考 察

cox-2 の大腸がん多段階発がん過程における役割は現在のところ明確にされていない。APC 遺伝子の knock out mouse である Min mouse において、さらに cox-2 遺伝子も knock out することで小腸に形成される腫瘍の数量ならびに大きさがともに減少することが示されている<sup>19)</sup>。また、Min mouse に cox-2 選択的阻害剤を投与すると、やは

り腫瘍が縮小することも示されている<sup>20)</sup>。これら  
のことより、cox-2 は APC 遺伝子などとともに、  
大腸がんの多段階発がん過程で比較的早期（腫瘍  
形成期）に関与していることが明らかにされてきた。  
一方、肝臓への高転移性を示す大腸がん細胞  
株を用いた implant model で、cox-2 の選択的阻  
害剤を投与すると、肝転移能が抑制されることも  
示されている<sup>21)</sup>。すなわち、cox-2 は大腸がんの多  
段階発がん過程の比較的晩期（腫瘍の浸潤・転移  
期）にも関与していることが明らかにされてきた。  
以上述べたとおり、cox-2 は様々な機能を有し  
ているため、大腸がん多段階発がん過程における  
その分子の役割は現在のところ完全には明らかに  
されていない。

一般的に、大腸上皮性腫瘍のうち、腺腫および  
早期がんにおいては、平坦型に比して隆起型の方  
が多くみられることが知られている<sup>16)</sup>。腫瘍の発  
育形態とその特徴について Ikegami は、大腸 sm  
がんを PG type および NPG type に分類し、とり  
わけ NPG type は大きさが 10 mm 以下の小さな  
病変であっても粘膜下層に浸潤しやすいことを報  
告している<sup>12)</sup>。すなわち、大腸腫瘍の形態は、その  
病変の悪性を示唆する指標のひとつとなり得る  
ことを明らかにした。今回、我々は、隆起型を  
polypoid type、平坦型を flat type と分類し、各々  
の発育形態に応じた生物学的特徴の相違を明らか  
にする目的で、病変を無作為に抽出し両者のサン  
プル数を大きさ別に揃え、cox-2 に関して免疫組  
織化学的染色を行った。

腫瘍の発育形態と異型度との関連については、  
polypoid type は異型度が低く、flat type は異型  
度が高いことが示された。sm がんにおいては、  
PG type に比して、NPG type は悪性度が高いこ  
とが報告されている<sup>13)14)</sup>。sm がんの前がん病変と  
考えられる上皮性腫瘍においても同様で、隆起  
の形態をとるものは異型度が低く、平坦の形態をと  
るものは異型度が高いことが明らかになった。

腫瘍の大きさと異型度との関連について、腫瘍  
径が増大するに従い異型度は有意差をもって高  
くなっていった。このことは、工藤らの報告に一致  
しており、腫瘍の発育の過程で多段階の遺伝子の  
変異が加わり異型度が高くなるものと考えられ  
る<sup>22)</sup>。

cox-2 の発現様式は、腫瘍全体に明瞭に免疫反  
応性が検出されたもの、腫瘍全体に希薄に免疫反  
応性が検出されたもの、そして、腫瘍全体に免疫  
反応性を示さなかったものに分類した。明瞭に免  
疫反応性が検出されたものを陽性例に、希薄に免  
疫反応性が検出されたものを、あるいは、腫瘍全体  
に免疫反応性を示さなかったものは陰性例とし  
た。その理由としては、cox-2 の影響が明らかに及  
んでいる病変を抽出することにより、大腸上皮性  
腫瘍に対する cox-2 の作用が明瞭になると考え  
たからである。

cox-2 の発現は flat type に比し polypoid type  
の方が高頻度であった。すなわち、腫瘍の隆起状  
の形成に cox-2 が関与していることが考えられ  
る。すでに、*Ki-ras* 遺伝子の遺伝子変異が腫瘍の  
隆起状の形成に関与していることが示されてお  
り<sup>15)</sup>、cox-2 の発現もこれに類似するものと考え  
られた。最近、Fujita らは大腸腺腫において *Ki-*  
*ras* 遺伝子の遺伝子変異ならびに cox-2 の発現と  
の関連につき検討を行い、両者の間に相関を認め  
ている<sup>23)</sup>。すなわち、*Ki-ras* 遺伝子に遺伝子変異  
がある病変は cox-2 の発現も高まっていること  
が示されている。ただし、彼らは大腸腺腫の形態  
とこれらの関連については言及していない。これ  
らのことより、cox-2 の発現は *Ki-ras* 遺伝子の  
遺伝子変異と深い相関があり、腫瘍の隆起状の形  
成に関わっていることが十分に考えられる。*Ki-*  
*ras* 遺伝子の遺伝子変異のみならずアポトーシス  
も大腸腫瘍の発育形態に関与することも示されて  
いる<sup>13)</sup>。すなわち、隆起型のもは平坦型に比して  
アポトーシスが目立たないということが示されて  
いる。ラットの腸上皮粘膜の培養細胞株での検討  
において、wild-type ではアポトーシス誘導で  
Bcl-2 の発現が低下しアポトーシスが促されるこ  
とが明らかにされている。これに対して、cox-2 を  
強制発現した transfectant ではアポトーシス誘  
導で Bcl-2 が持続的に発現しアポトーシスが抑  
制されることが明らかにされている<sup>24)</sup>。すなわち、  
cox-2 の発現は抗アポトーシス効果を有し、  
polypoid type において高頻度となり、今回の結果  
に一致する。

腫瘍の大きさと cox-2 に対する免疫組織学的  
反応性との間においては、flat type においての

み、両者間の相関を認めた。すなわち、腫瘍の大きさが大きくなるほど *cox-2* の発現が高くなっていた。これに対して、*polypoid type* では両者間に相関が認められなかった。その理由としては、大きさが 10 mm 以下の *polypoid type* でも *cox-2* が高発現しているためであった。このことは腫瘍の発生初期の隆起形成に *cox-2* が重要な役割を果たしていることを意味している。

現在、多発性の大腸腺腫の患者に、がんの chemoprevention を目的に NSAIDs の投与がなされている。今回、大腸上皮性腫瘍では、*polypoid type* の方が *flat type* に比し、*cox-2* の発現が増強していることが明らかになった。すなわち、NSAIDs の投与は *polypoid type* の腫瘍に対しては有効であると期待できるが、*cox-2* の発現の低い *flat type* の 10 mm 以下の病変に対する NSAIDs の投与はむしろ意味のない投与となってしまう場合があることも考えなくてはならない。したがって、今回の検討結果から、大腸腺腫になされている chemoprevention の適応につき検討する必要性があることも示された。

腫瘍の異型度と *cox-2* に対する免疫組織学的反応性との間には相関が認められなかった。Azumaya ら<sup>25)</sup> は、大腸腺腫の異型度と *cox-2* に対する免疫組織学的反応性との関連を検討し、両者の間に相関があったことを報告している。Azumaya らの検討した病変は低異型度の腺腫が多く、高異型度の腺腫は少なかった。すなわち、対象としたサンプルの偏りが、腫瘍の異型度と免疫組織学的反応性との相関に寄与しているものと考えられた。今回、我々が検討した high-grade neoplasia の病変数は Azumaya らのおよそ 3 倍であり、これにより腫瘍の異型度と免疫組織学的反応性との間に相関がみられなかったものと推測された。したがって、今後、多数の病変を対象に腫瘍の異型度と免疫組織学的反応性との関連を検討することが望まれる。

## V. 結 語

1. 大腸上皮性腫瘍 104 病変を対象に、*polypoid type* および *flat type* に分けて *cox-2* の免疫組織化学的染色を行い、腫瘍の発育形態と *cox-2* の免疫反応性に関し検討した。

2. 腫瘍の形態と異型度との関連については、*polypoid type* に比して *flat type* の方に高異型度の病変が多くみられた。

3. 腫瘍の大きさと異型度との関連については、*polypoid type* および *flat type* とともに、腫瘍の大きさが増大するに従って腫瘍の異型度が低異型度から高異型度へと移行していた。

4. *cox-2* の免疫組織学的反応性は、*flat type* に比し *polypoid type* の方が強かった。

5. 腫瘍の大きさと *cox-2* に対する免疫組織学的反応性に関しては、*flat type* でのみ両者間に相関が認められた。

6. 腫瘍の異型度と *cox-2* に対する免疫組織学的反応性に関しては、*polypoid type* および *flat type* とともに相関が認められなかった。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご高閲を賜りました東京慈恵会医科大学内科学講座戸田剛太郎教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究を行うにあたりご協力を頂いた病理学講座の皆様には深謝いたします。

## 文 献

- 1) 吉田 豊. 日本人の大腸疾患の新時代. *medicina* 1991; 28: 1490-2.
- 2) Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; 153: 333-9.
- 3) Thum MJ, Namboodiri MH, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-6.
- 4) Hawk E, Lumbert R, Limberg P. Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer* 1999; 86: 2551-63.
- 5) Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215-6.
- 6) Smith WL, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Adv Immunol* 1996; 62: 167-215.
- 7) Hersechman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1299: 125-40.
- 8) Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrebach S, Dubois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-8.
- 9) Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashimoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of

- cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 3785-9.
- 10) Dong M, Guda K, Nambiar PR, Anahita R, Belinsky GS, Gerard L, et al. Inverse association between phospholipase A<sub>2</sub> and cox-2 expression during mouse colon tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2003 ; 24 : 307-15.
  - 11) Chapple KS, Cartwright EJ, Hawcroft G, Tisbury A, Bonifer C, Scott N, et al. Localization of cyclooxygenase-2 in human sporadic colorectal adenomas. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 545-53.
  - 12) Ikegami M. A pathological study on colorectal cancer : from *de novo* carcinoma to advanced carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1987 ; 37 : 21-37.
  - 13) 小井戸薫雄, 下田忠和. 大腸腺腫, 癌における増殖細胞の免疫組織化学的検討. *日消病会誌* 1992 ; 89 : 20-8.
  - 14) 小井戸薫雄, 下田忠和, 池上雅博, 浅川 博, 鳥居 明, 戸田剛太郎 ほか. 大腸癌における p53 遺伝子および p53 蛋白の病理診断学的意義. *胃と腸* 1993 ; 28 : 1323-33.
  - 15) Yamagata S, Muto T, Uchida Y, Masaki T, Sawada T, Tsuno N, et al. Lower incidence of K-ras codon 12 mutation in flat colorectal adenomas than in polypoid adenomas. *Jpn J Cancer Res* 1994 ; 85 : 147-51.
  - 16) 中嶋孝司, 工藤進英, 田村 智, 日下尚志, 福岡岳美, 鈴木章男 ほか. 大腸腺腫の経過例の検討. *胃と腸* 1996 ; 36 : 1607-15.
  - 17) 正木忠彦, 古川洋一, 武藤徹一郎. 大腸腫瘍の自然史. *胃と腸* 1996 ; 36 : 1649-52.
  - 18) Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000 ; 47 : 251-5.
  - 19) Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc Δ716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase (cox-2). *Cell* 1996 ; 87 : 803-9.
  - 20) Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part II). *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1609-20.
  - 21) Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Med Sci* 1997 ; 94 : 3336-40.
  - 22) 工藤進英, 中嶋孝司, 日下尚志, 飯沼 元, 高木篤, 柴田 裕 ほか. 微小な大腸腫瘍の肉眼形態. *胃と腸* 1994 ; 29 : 27-36.
  - 23) Fujita M, Fukui H, Kusaka T, Morita K, Fujii S, Ueda Y, et al. Relationship between cyclooxygenase-2 expression K-ras gene mutation in colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 15 : 1277-81.
  - 24) Tsujii M, DuBois RN. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995 ; 83 : 493-501.
  - 25) Azumaya M, Kobayashi M, Ajioka Y, Honma T, Suzuki Y, Takeuchi M, et al. Size-dependent expression of cyclooxygenase-2 in sporadic colorectal adenomas relative to adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Pathol Int* 2002 ; 52 : 272-6.