

大腸 sessile serrated adenoma (SSA) の 臨床病理学的・免疫組織学的研究

岡 宏 充

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
(指導: 青柳 豊教授)

Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Sessile Serrated Adenoma of the Colorectum

Hiromitsu Oka

*Division of Gastroenterology and hepatology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Yutaka AOYAGI)*

要 旨

近年、大腸上皮性良性増殖性病変の中で、腫瘍化のポテンシャルはないと考えられてきた過形成性ポリープ (hyperplastic polyp) (HP) の病理診断や生物学的性格についての再検討がなされるようになってきた。従来の病理診断では HP とされる病変の中で、腺管構造や細胞増殖動態の異常を伴うものは、sessile serrated adenoma (SSA) と呼ばれ、HP からは独立した病変単位として認識されている。これまでの分子病理学的研究から、SSA は MSI 大腸癌の前駆病変として注目されている。本研究では、内視鏡的摘除大腸早期癌 820 例を対象に、SSA を発生母地とする大腸癌の頻度と臨床病理学的特徴、および癌化例 SSA の粘液形質、p53 蛋白過剰発現、ミスマッチ修復遺伝子関連蛋白発現、を検討した。SSA 併存早期癌の頻度は 13/820 (1.6%) であったが、発生部位により違いがあり、右側大腸では 10/253 (4.0%)、左側大腸では 3/567 (0.5%) であった。SSA 併存癌は他の早期癌に比べ右側大腸に好発し、腺腫併存癌に比べ表面型または表面型複合型の頻度が高かった。表面型病変は隆起型に比べ内視鏡的発見が必ずしも容易ではなく、SSA 併存癌の頻度は過小評価されている可能性がある。癌化例 SSA は SSA 部、癌部ともに全例で胃型粘液形質を発現していた (MUC5AC もしくは MUC6 が陽性)。p53 蛋白過剰発現とミスマッチ修復遺伝子関連蛋白 (hMLH1, hMSH2) の発現消失は癌部のみにみられ、それぞれ 7/13 (53.8%) と 4/13 (30.8%) の頻度であった。SSA 併存癌部の免疫染色結果は発生部位により違いがあった。右側大腸病変では MUC6 発現 (90%) とミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の発現消失 (40%) を特徴としていたのに対し、左側大腸病変では MUC6 発現やミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の発現消失を示したものはなく、p53 蛋白過剰発現を全例に認めた。以上のことから、SSA を発生母地とする大腸癌の割合は低いものの、右側大腸では少なくとも 4% を占めることから、右側大腸発生の SSA に対しては内視鏡的摘除も治療選択肢とし

Reprint requests to: Hiromitsu Oka
Division of Gastroenterology and hepatology
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
岡 宏 充

て考慮すべきと考えられた。SSAの癌化経路の背景分子メカニズムは一樣ではなく、発生部位により異なる可能性が示唆された。

キーワード：無茎性鋸歯状腺腫、鋸歯状病変、過形成性ポリープ、大腸癌

緒 言

これまで、大腸の上皮性良性増殖性病変は、管状、管状絨毛、絨毛状腺管構造を呈する腺腫 (adenoma: AD) と、鋸歯状管腔構造を特徴とする過形成性ポリープ (hyperplastic polyp: HP) とに大別されてきた¹⁾。ADは良性腫瘍で癌化ポテンシャルを持つ²⁾³⁾のに対し、HPは非腫瘍で、腫瘍化および癌化のポテンシャルはない⁴⁾⁵⁾と考えられてきた。しかし1990年にLongacreおよびFenoglio-Preiser⁶⁾によりHPと同様の鋸歯状管腔構造を呈する腺腫 (鋸歯状腺腫) (serrated adenoma: SA) の概念が提唱され、更に1996年にTorlakovicら⁷⁾が大腸過形成性ポリープ症のHPには腺管構造の異常やSAに類似した細胞異型を示すものが含まれていることを示して以降、HPの病理診断や生物学的性格に対しての再検討が行われるようになってきた。Torlakovicら⁷⁾は、大腸過形成性ポリープ症にみられた異型を示すHPを腫瘍性とみなし、それらの多くが無茎性病変であったことから、sessile serrated adenoma (SSA) と呼称した。その後、細胞増殖動態の検討からSSAはHPとは異なり増殖細胞の位置異常を伴う病変であるとしている⁸⁾。TorlakovicらのSSAと類似または同質の病変に対してはatypical hyperplastic polyp⁹⁾、sessile serrated polyp¹⁰⁾、serrated polyp with abnormal proliferation¹¹⁾などの名称も使われてきたが、いずれの発想も、従来の病理診断でHPとされる病変は必ずしも均質なものであるとすることでは共通しており、HPの中には腫瘍性性格を持つサブタイプが存在する可能性も想定されるようになってきた。現在欧米ではSSAの名称が汎用され、従来の病理診断ではHPとされる病変を、腺管の構造異常や細胞増殖動態の異常を示さないHPとそれらを示すSSAとに分離するようになってきている¹²⁾。

SSAにはミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の発現消失があること⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾、BRAF変異頻度が高いこと¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、胃型粘液形質を示すこと¹⁷⁾¹⁸⁾、右側大腸に好発すること⁸⁾¹³⁾¹⁷⁾、が報告されている。これらの知見はマイクロサテライト不安定性大腸癌 (microsatellite instability: MSI) と共通しており、SSAはMSI大腸癌の前駆病変として注目され⁸⁾¹³⁾¹⁹⁾、従来のadenoma-carcinoma sequence²⁾³⁾とは異なる発癌経路 (serrated polyp neoplasia pathway^{19)–21)}の起点として位置づけられるようになってきた。欧米ではSSAに対する臨床的対応として、内視鏡的摘除や外科切除の考慮が推奨されている¹²⁾²²⁾。しかし、これまでに報告されてきたSSAの分子病理学的特徴や大腸癌との組織発生的連続性は、癌を併存していないSSAの検討をもとに推定されたものであり、SSAの癌化リスクやSSAを発生母地とする大腸癌の頻度などの臨床病理学的検討、および実際に癌化したSSAの分子病理学的検討については十分になされていない。SSAの臨床的意義、すなわち積極的な治療対象とすべき病変なのかどうかについても、必ずしも明確ではないのが現状である。本研究は、内視鏡的に摘除された大腸早期癌を対象として、SSAを発生母地とする癌の頻度とその臨床病理学的特徴、癌化SSA例の粘液形質、p53遺伝子蛋白過剰発現、ミスマッチ修復遺伝子関連蛋白発現、を明らかにすることを目的とした。

材料と方法

1. 検討対象

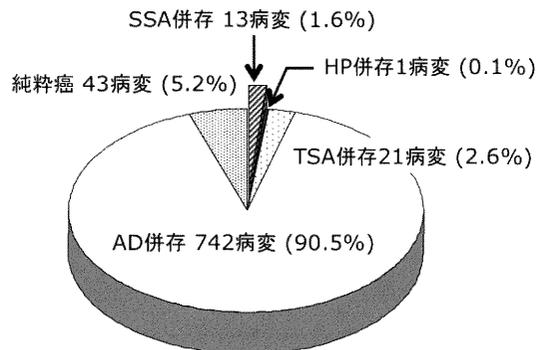
1997年から2009年の間に内視鏡的摘除が行われ、十分な病理組織学的検索が行われた大腸早期癌820例 (粘膜内癌: pM癌756例、粘膜下層浸潤癌: pSM癌64例) を対象とした。本研究では癌の発生母組織 (粘膜内病変) の検討を行うた

め、pSM 癌は粘膜内部が脱落せず残存しているものを選択した。家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポーシス型大腸癌、炎症性腸疾患合併例、は除外した。

2. 検討項目

対象症例の HE 染色標本を用い、癌およびそれに併存する粘膜内病変の病理形態学的検索を行った。現在欧米では、鋸歯状管腔構造を示す病変は、HP, SSA, TSA (traditional serrated adenoma) の3つのカテゴリーに分類されており¹²⁾、本研究もそれに従った。TSA は Longacre および Fenoglio-Preiser⁶⁾ により確立された鋸歯状構造を呈する腺腫であり、SSA との用語上の混乱を防ぐため、traditional の語が付加されている。HP と SSA の病理診断は、Torlakovic らの報告⁸⁾ を基に作成された Higuchi らの基準¹⁷⁾ に準じ、①陰窩下部での著明な鋸歯状構造と粘膜表層の絨毛状または乳頭状構造、②陰窩の多分岐や水平方向配列、③陰窩の拡張、④上皮/間質比の増加 (50%以上)、⑤陰窩上部での核分裂像、⑥陰窩上部における細胞異型 (明瞭な核小体を有し、空胞状クロマチンを伴う腫大核)、⑦粘液産生の増加 (細胞内または管腔内)、の7項目中4項目以上を認めるものを SSA、3項目以下のものを HP とした。癌および TSA 以外の腺腫の診断は大腸癌取扱い規約²³⁾ に従い、管状・絨毛管状・絨毛腺腫は AD (adenoma) として一括した。病変の肉眼型分類も同規約²³⁾ に従った。複数の病変が癌に併存する場合は SSA の併存を優先し、SSA と HP, TSA, AD が併存する病変は SSA 併存例として扱った。

SSA 併存癌を対象として、粘液形質、p53 蛋白過剰発現、ミスマッチ修復遺伝子関連蛋白 (hMLH1, hMSH2) 発現の免疫組織学的素を行った。粘液形質の評価には、胃腺窩上皮粘液のコア蛋白 MUC5AC (モノクローナル抗体 CLH2, Novocastra)、同幽門腺上皮粘液のコア蛋白 MUC6 (モノクローナル抗体 CLH5, Novocastra) を用い、MUC5AC は陽性細胞が5%以上の場合を発現陽性、MUC6 は陽性細胞が5%以上か、陰窩底部に陽性細胞が集簇するものを発現陽性、と



SSA : sessile serrated adenoma
 HP : hyperplastic polyp
 TSA : traditional serrated adenoma
 AD : adenoma

図1 大腸早期癌の併存病変別頻度 (n : 820)

した²⁴⁾。p53 免疫染色 (モノクローナル抗体 PAb1801, Oncogene Science) では、陽性核がびまん性または限局巣状にみられるものを、蛋白過剰発現とした²⁵⁾。hMLH1 (モノクローナル抗体 G168-15, Pharmingen), hMSH2 (モノクローナル抗体 25D12, Novocastra) 免疫染色は、正常陰窩細胞の核を陽性コントロールとし¹⁷⁾、染色陰性の細胞がびまん性または巣状にみられたものを発現消失とした。

統計検定には χ^2 乗検定, Fisher の直接確率計算法, Kruskal Wallis H-test, Mann-Whitney U-test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. SSA 併存大腸早期癌の頻度と臨床病理学的特徴

大腸早期癌 820 例の併存病変は、AD が最頻で 742 病変 (90.5%)、併存病変なし (純粋癌) が 43 病変 (5.2%)、TSA 併存が 21 病変 (2.6%)、SSA 併存が 13 病変 (1.6%)、HP 併存が 1 病変 (0.1%) であった (図 1)。SSA 併存大腸早期癌 13 病変の臨床病理学的事項を表 1 に示す。1 例を

表 1 SSA 併存大腸早期癌症例

No	年齢	性	発生部位	肉眼型	最大径 (mm)	深達度	癌組織型	SSA以外の併存病変
1	84	M	C	Isp	15	pSM	pap-tub1>tub2	
2	72	F	A	IIa	6	pM	tub1	
3	79	F	A	IIa+Is	10	pM	tub1	
4	73	M	A	Isp	10	pM	pap-tub1	
5	76	F	A	Isp	11	pM	pap-tub1	
6	80	M	A	Isp	12	pM	pap-tub1	
7	71	F	A	Isp+IIa	20	pM	pap-tub1	TSA, AD
8	82	M	T	Ip	4	pM	tub1	TSA
9	58	M	T	IIa+Is	8	pM	tub1	TSA
10	71	M	T	IIa	20	pM	tub1	TSA
11	40	M	S	Ip	18	pM	pap-tub1	TSA, AD
12	34	M	S	Ip+IIa	30	pM	pap-tub1	TSA, AD
13	57	M	R	IIa	15	pM	pap-tub1	

C：盲腸、A：上行結腸、T：横行結腸、S：S状結腸、R：直腸

pM：粘膜内癌、pSM：SM癌、pap：乳頭腺癌、tub1：高分化管状腺癌、tub2：中分化管状腺癌

SSA：sessile serrated adenoma、TSA：traditional serrated adenoma、AD：adenoma

除き pM 癌で、癌組織型は全例が分化型 (pap, tub1, tub2) であり、6 例で SSA 以外に TSA または AD も併存していた。10/13 例は右側大腸 (盲腸～横行結腸) に発生し、7/13 例が表面型 (IIa) または表面型を含む複合型肉眼型 (IIa+Is, Isp+IIa, Ip+IIa) であった。大きさは 4～30 mm までの広範囲で、大きさと肉眼型との間に関連はみられなかった。SSA 併存癌の典型例を図 2 に示す (表 1 の症例 3)。

早期癌 820 例の発生部位を右側大腸 (盲腸～横行結腸) (253 病変) と左側大腸 (下行結腸～直腸) (567 病変) とに分けると、SSA 併存例の頻度はそれぞれ 10/253 (4.0%) と 3/567 (0.5%) で、両者間には有意差がみられた (図 3)。併存病変別の臨床病理学的事項の比較では (表 2)、年齢、性比、

病変の大きさに差はなかったが、SSA 併存癌は他の病変に比べ右側大腸の発生頻度が (HP 併存癌を除く) 有意に高く、表面型または表面型複合型の頻度が AD 併存例に比べ高い傾向があった (53.8% vs 26.5%)。

2. SSA 併存大腸早期癌の粘液形質、p53 蛋白過剰発現、ミスマッチ修復遺伝子関連蛋白発現

各種免疫染色の結果を表 3 に示す。粘液形質は、癌部、併存 SSA 部ともに全例で MUC5AC もしくは MUC6 を発現していた (図 4, 5)。併存 SSA 部では、MUC5AC は陰窩の全長か陰窩底部を除く細胞で発現しており、MUC6 の発現は MUC5AC 陰性の陰窩底部に限局する傾向があった。一方癌部では、MUC5AC、MUC6 発現細胞に陰窩内の極

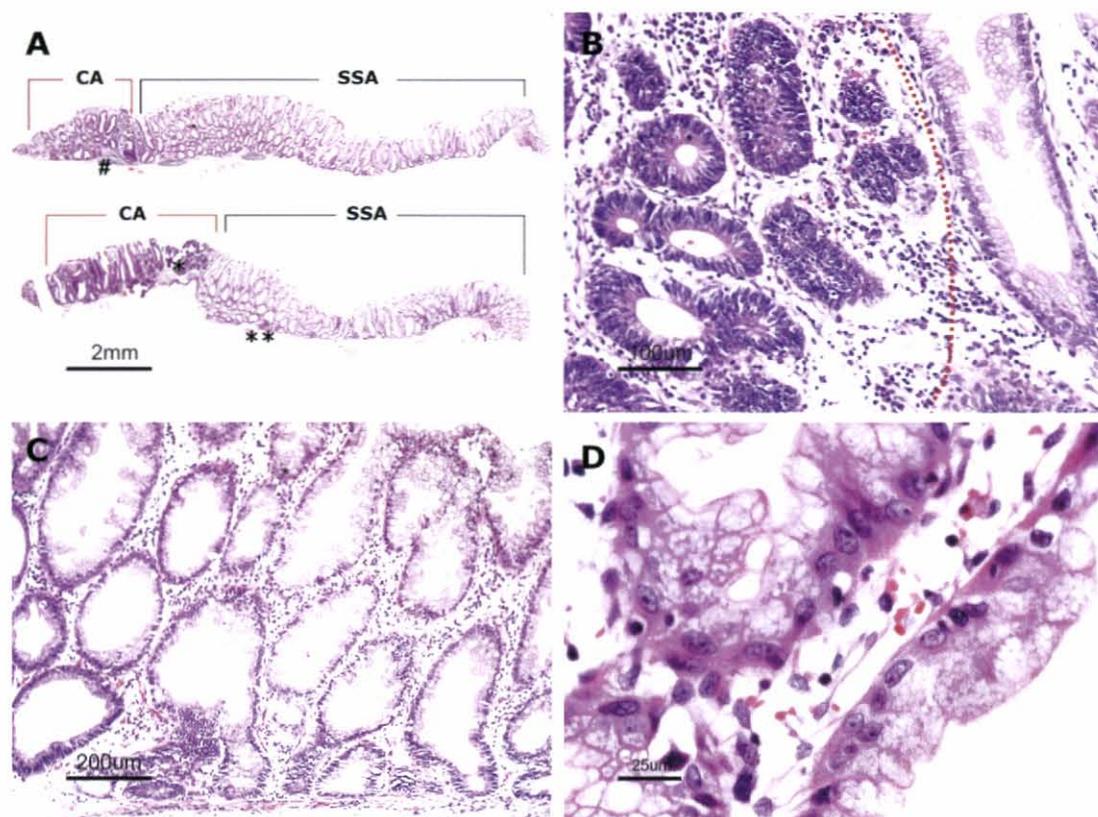


図2

SSA 併存大腸早期癌 (pM 癌) (表2の症例3). 上行結腸の大きさ10mmのII a + Is型病変.

A: 病変のルーペ像. 癌 (CA) は SSA 部に連続して存在している. B: 癌部組織像 (赤点線の左側) (Aの*部分). 高分化管状腺癌. C: 併存する SSA 部組織像 (Aの**部分). 陰窩の拡張, 腺底部での分岐, 上皮/間質比の増加がみられる. D: Cの強拡大像. 陰窩上部では, 核小体が明瞭で腫大した空胞状クロマチン核が認められる.

性はみられなかった. 症例5, 10を除く11/13例 (84.6%) では, 癌部と併存 SSA 部で粘液形質の発現パターンは一致していた. p53 蛋白過剰発現は7/13例 (53.8%) の癌部のみに認められた. hMLH1 と hMSH2 は, 併存 SSA では全例発現陽性であった (図4). 同蛋白の発現消失は, それぞれ4/13例 (30.8%) と1/13例 (7.7%) の癌部に認められた (図5) が, いずれも染色陰性細胞が巣状に散在するパターンで, 癌巣全体がびまん性に染色陰性であったものはなかった. 症例3で

は hMLH1 と hMSH2 両者の発現が消失していたが, それぞれの染色陰性領域は一致していなかった.

SSA 併存癌の免疫染色態度を発生部位別に比較すると (表4), 右側大腸病変は左側大腸病変に比べ MUC6 発現頻度が有意に高かった (90.0% vs 0%). また, 統計的有意差はなかったが, p53 蛋白過剰発現は左側大腸病変の全例にみられ, ミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の発現消失は右側大腸病変のみに認められた.

表3 SSA併存大腸早期癌の免疫染色結果

No	発生部位	MUC5AC		MUC6		p53		hMLH1		hMSH2	
		SSA	癌	SSA	癌	SSA	癌	SSA	癌	SSA	癌
1	C	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
2	A	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
3	A	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
4	A	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
5	A	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
6	A	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
7	A	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
8	T	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
9	T	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
10	T	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
11	S	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
12	S	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●
13	R	■	■	■	■	■	■	●	●	●	●

SSA : sessile serrated adenoma, C : 盲腸, A : 上行結腸, T : 横行結腸, S : S状結腸, R : 直腸

■ MUC5AC、MUC6発現陽性、p53蛋白過剰発現 ● hMLH1、hMSH2 : 発現消失

可能である。従って本研究では、内視鏡的に摘除された早期癌を母数とし、その中でSSAを併存すると病変を検索することで、大腸癌の発生母地としてSSAの占める割合を推定することとした。

本研究結果では、SSAを併存した大腸早期癌は13/820例(1.6%)に過ぎなかったが(図1)、SSA併存癌の頻度は発生部位により有意差があり、右側大腸(盲腸～横行結腸)では10/253(4.0%)、左側大腸(下行結腸～直腸)では3/567(0.5%)であった(P<0.001)(図3)。内視鏡的摘除例と外科切除例大腸早期癌を対象とした江頭ら²⁷⁾の報告も本研究結果とほぼ同じであり、SSA併存癌の頻度は9/604(1.5%)で全て右側大腸発生と報告している。SSAは大腸全体に発生しうるが、右側に好発することが知られている⁸⁾¹³⁾¹⁷⁾。このことが、SSA併存癌の頻度が右側大腸で有意に高いことの一要因と考えられるが、発生部位によりSSAの癌化ポテンシャルが異なる可能性もあり、今後の検討課題である。癌の組織発生の臨床病理学的検討を行う際には、内視鏡的摘除例もしくは

外科切除例が対象となるが、本研究では内視鏡的摘除例のみを対象とした。外科切除例にみられる早期癌(特にpM癌)は進行癌を主病変として切除された症例に随伴することが多いため、対象の選択に偏りが生じる可能性があるからである。他方、内視鏡的摘除例を用いた場合は、内視鏡的に発見が困難な病変が検討対象から除外されている可能性がある。本研究の併存病変別大腸早期癌の肉眼型をみると(表2)、SSA併存癌は、早期癌の最頻を占めたAD併存癌に比べ表面型または表面型複合型の頻度が高い傾向があった(54% vs 27%, P=0.05)。すなわち、表面型(およそその複合型)の頻度が高いSSA併存癌は、その頻度が低い(すなわち隆起型の頻度が高い)AD併存癌に比べ内視鏡的発見が困難であり、内視鏡的摘除例ではSSA併存癌の頻度が過小評価されている可能性が否定できない。以上のことから、SSAを発生母地とする癌は大腸全体では極めて少ないが、右側大腸に限ると少なく見積もっても5%前後の割合を占めるであろうことが推定され、右側

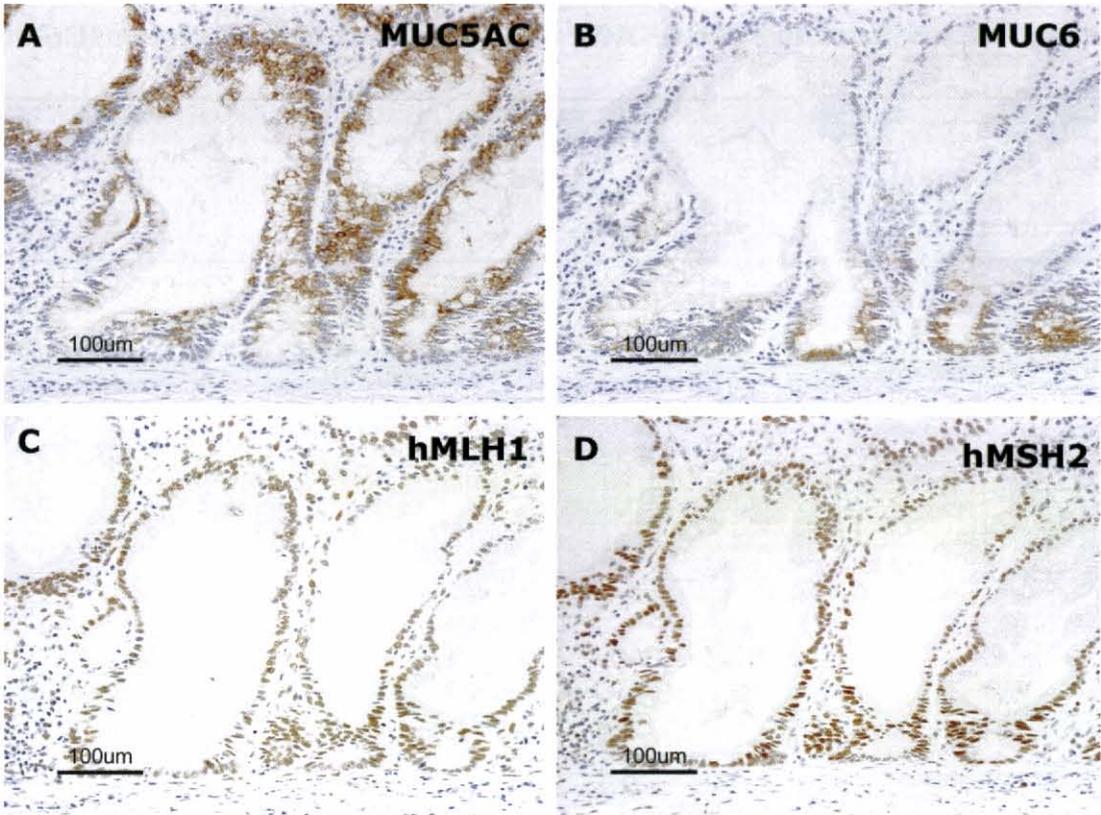


図 4

SSA 併存大腸早期癌の SSA 部の免疫染色像 (図 2-C と同一部分)。

A : MUC5AC. 陰窩底部を除きびまん性に陽性. B : MUC6. MUC5AC 陰性の陰窩底部に陽性所見がみられる. C : hMLH1. 核はびまん性に陽性で発現消失はない. D : hMSH2. 核はびまん性に陽性で発現消失はない.

大腸に発生した SSA に対しては治療選択肢として内視鏡的摘除も考慮すべきと考えられる

SSA は HP や TSA と同じく、胃型粘液形質を発現するとされている¹³⁾¹⁷⁾。本研究の癌化例 SSA でも胃腺窩上皮型粘液コア蛋白と幽門腺上皮粘液コア蛋白である MUC5AC, MUC6 の発現があり、更に癌部と併存 SSA 部では発現パターンがほぼ一致していた。また、ミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の検討でも、SSA 併存癌部の 4/13 例 (30.8%) に hMLH1 または hMSH2 の発現消失があり、それらは MSI 大腸癌の可能性が高い。胃型粘液形質発現は MSI 大腸癌にも特徴的²⁸⁾ とさ

れているが、SSA の実際の癌化例を検討した本研究は、SSA と MSI 大腸癌との組織発生的連続性、serrated polyp neoplasia pathway^{19) - 21)} の存在を直接検証したものであると考えられる。従来の報告では、ミスマッチ修復関連蛋白の発現消失は serrated polyp neoplasia pathway の SSA の段階からみられるとされている⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。本研究結果では癌を併存した SSA では hMLH1, hMSH2 いずれも発現消失を示したものはなかった。従来の報告と本研究結果との解離の理由は不明であるが、SSA にはこれらミスマッチ修復関連蛋白の発現消失がみられなかったとする報告もあり¹⁷⁾¹⁸⁾、ser-

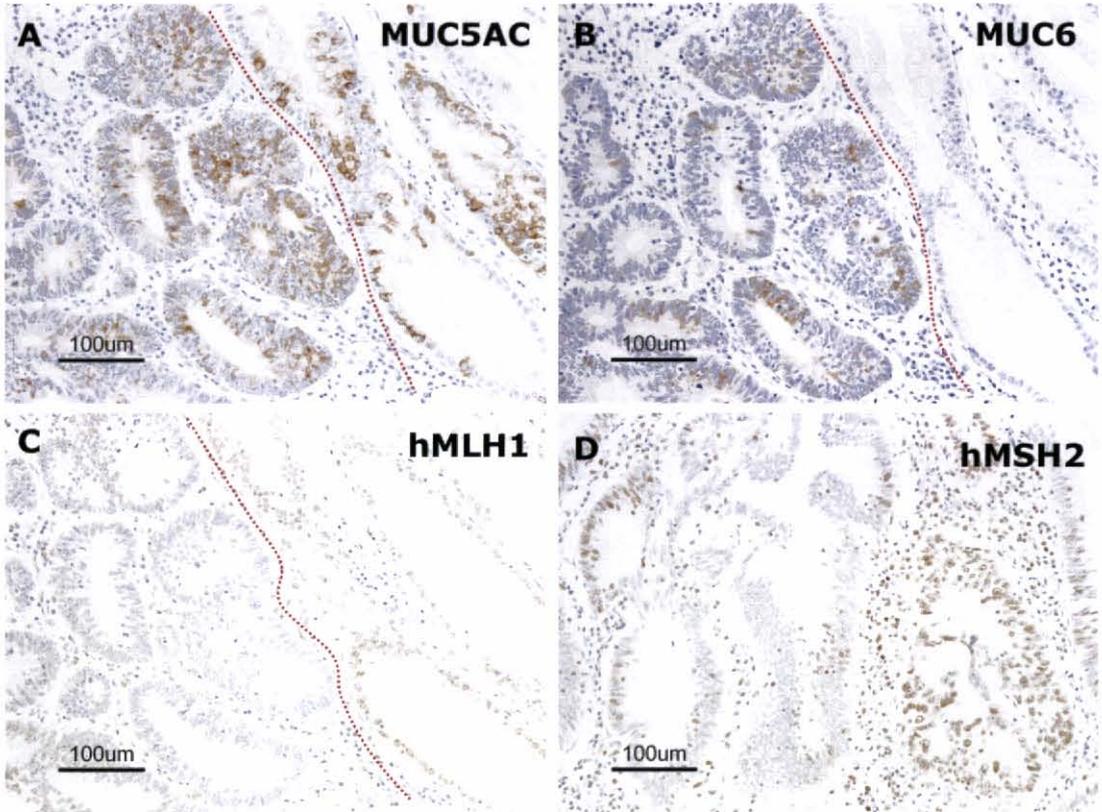


図5

SSA 併存大腸早期癌の癌部の免疫染色像 (A-Cは図2-Bと同一部分, 赤点線から左側が癌部, Dは図2-Aの#部分で, 写真は全体が癌巣)。

A : MUC5AC. 癌腺管全体に陽性細胞が散在する。B : MUC6. MUC5AC 陽性細胞に比べ少数だが, 陽性細胞が癌腺管全体に散在する。C : hMLH1. 蛋白発現の消失がみられる。赤点線の右側の併存 SSA 部分ではびまん性に陽性。同部では hMSH2 の発現消失はない。D : hMSH2. 癌巣の中心部に巣状に発現消失がみられる。同部では hMLH1 の発現消失はない。

errated polyp neoplasia pathway ではミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の発現消失は必ずしもその初期段階 (SSA) ではなく, 後期 (SSA の癌化後) に生じる可能性も推定される。他方, 本研究結果では, 右側大腸と左側大腸とで SSA 併存癌の免疫染色結果に違いがあった。右側大腸病変では MUC6 発現 (90%) とミスマッチ修復関連遺伝子蛋白の発現消失 (40%) を特徴としていたのに対し, 左側大腸病変では MUC6 発現やミスマッチ修復関連遺伝子蛋白の発現消失を示したものはなく,

p53 蛋白過剰発現が全例に認められた (右側大腸病変での頻度は 40%)。p53 蛋白過剰発現とミスマッチ修復関連遺伝子蛋白の発現消失については左右大腸病変間で統計的有意差はなかったが, それは検討対象が少数であったためと考えている。これらのことは, SSA を起点とする serrated polyp neoplasia pathway の背景にある分子メカニズムが, 発生部位により異なる可能性があることを示唆していると考えられた。

表4 発生部位別にみた SSA 併存大腸早期癌の免疫染色結果

発生部位	免疫染色結果				
	MUC5AC (+)	MUC6 (+)	p53 (+)	hMLH1 (-)	hMSH2 (-)
右側大腸 (n:10)	8 (80.0%)	9 (90.0%) *	4 (40.0%)	4 (40.0%)	1 (10.0%)
左側大腸 (n:3)	3 (100%)	0 **	3 (100%)	0	0

右側大腸：盲腸～横行結腸、左側大腸：下行結腸～直腸、SSA：sessile serrated adenoma

* vs ** ; P<0.05

結 論

SSA を発生母地とする大腸癌の頻度は発生部位により異なり、左側大腸では1%以下、右側大腸では4%であった。しかしその頻度は過小評価されている可能性もあり、右側大腸発生 of SSA に対しては、治療選択肢として内視鏡的摘除も考慮すべきと考えられた。SSA を起点とする発癌経路 (serrated polyp neoplasia pathway) の背景分子メカニズムは一樣ではなく、発生部位によっても異なる可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野 青柳 豊教授、同分子・診断病理学分野 味岡洋一教授、標本作成・免疫染色の技術指導を頂きました分子・診断病理学分野の職員 (山口尚之、佐藤彩子、小林和恵) の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB and Williams GT: Morson & Dawson's Gastrointestinal Pathology. 3rd ed, Blackwell Scientific Publications, London, pp563-596, 1990.
- 2) Morson BC: The polyp-cancer sequence in the large bowel. Proc Roy Soc Med 67: 451-457, 1974.
- 3) Muto T, Bussey HJR and Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36: 2251-2270, 1975.
- 4) Goldman H, Ming SC and Hickok DF: Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. Arch Pathol 89: 349-354, 1970.
- 5) Fenoglio CM and Pascal RR: Colorectal adenomas and cancer. Pathologic relationships. Cancer 50: 2601-2608, 1982.
- 6) Longacre TA and Fenoglio-Preiser CM: Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 14: 524-537, 1990.
- 7) Torlakovic E and Snover DC: Serrated adenomatous polyposis in humans. Gastroenterology 110: 748-755, 1996.
- 8) Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G and Nesland JM: Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. Am J Surg Pathol 27: 65-81, 2003.
- 9) Ajioka Y, Watanabe H, Jass JR, Yokota Y, Kobayashi M and Nishikura K: Infrequent K-ras codon 12 mutation in serrated adenoma of human colorectum. Gut 42: 680-684, 1998.
- 10) Jass JR: Hyperplastic-like polyps as precursors of microsatellite unstable colorectal cancer. Am J Clin Pathol 119: 773-775, 2003.

- 11) O'Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL, Mulcahy E, Farraye FA, Amorosino M and Swan N: Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum. Relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype. *Am J Surg Pathol* 28: 423 - 434, 2004.
- 12) Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser CM and Batts K: Serrated polyps of the large intestine. A morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 124: 380 - 391, 2005.
- 13) Goldstein NS, Bhanot P, Odish E and Hunter S: Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 119: 778 - 796, 2003.
- 14) Higuchi T and Jass JR: My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 57: 682 - 686, 2004.
- 15) Kambara T, Simms LA, Whitehall VLJ, Spring KJ, Wynter CV, Walsh MD, Barker MA, Amold S, McGivern A, Matsubara N, Tanaka N, Higuchi T, Young J, Jass JR and Leggett BA: BRAF mutations is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancer of the colorectum. *Gut* 53: 1137 - 1144, 2004.
- 16) O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, Amorosino M and Farraye FA: Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 30: 1491 - 1501, 2006.
- 17) Higuchi T, Sugihara K and Jass JR: Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 47: 32 - 40, 2005.
- 18) Owens SR, Chiose SI and Kuan S-F: Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyp aids morphological diagnosis of serrated polyps. *Modern Pathol* 21: 660 - 669, 2008.
- 19) Makinen MJ: Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 50: 131 - 150, 2007.
- 20) Jass JR: Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *J Pathol* 193: 283 - 285, 2001.
- 21) Huang CS, O'Brien MJ, Yang S and Farraye FA: Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol* 99: 2242 - 2255, 2004.
- 22) Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, Burkart AL, Iacobuzio-Donahue CA, Frankel WL and Montgomery E: Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas. *Am J Clin Pathol* 126: 564 - 571, 2006.
- 23) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第7版, 金原出版, 東京, 2006.
- 24) Hirono H, Ajioka Y, Watanabe H, Baba Y, Tozawa E, Nishikura K, Mukai G, Honma T and Aoyagi Y: Bidirectional gastric differentiation in cellular mucin phenotype (foveolar and pyloric) in serrated adenoma and hyperplastic polyp of the colorectum. *Pathology Int* 54: 401 - 407, 2004.
- 25) Oohashi Y, Watanabe H, Ajioka Y and Hatakeyama K: p53 immunostaining distinguishes malignant from benign lesions of the gallbladder. *Pathol Int* 45: 58 - 65, 1995.
- 26) Goldstein NS: Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasia in sessile serrated adenoma polypectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 125: 132 - 145, 2006.
- 27) 江頭由太郎, 茶川 寛, 枝川 豪, 藤井基嗣, 川上 研, 阿部洋介, 村野実之, 樋口和秀: 大腸癌の発育進展における大腸鋸歯状病変の意義—早期大腸癌に合併する大腸鋸歯状病変の臨床病理学的検討. *胃と腸* 43: 1911 - 1923, 2008.
- 28) Biemer-Huttmann A-E, Walsh MD, McGuckin MA, Simms LA, Young J, Leggett BA and Jass JR: Mucin core protein expression in colorectal cancers with high levels of microsatellite instability indicates a novel pathway of morphogenesis. *Clin Cancer Res* 6: 1909 - 1916, 2000.

(平成22年1月8日受付)