

ムチンコア蛋白発現, p53 蛋白過剰発現からみた 大腸粘液癌の検討

丹羽 恵子

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓内科分野

(指導：青柳 豊教授)

Mucin Core Protein Expression and p53 Protein Over Expression of Mucinous Carcinoma of the Colorectum

Keiko NIWA

Division of Gastroenterology and Hepatology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yutaka AOYAGI)

要 旨

一般に大腸粘液癌は、組織学的には細胞外粘液貯留（粘液結節：以下 MC）が腫瘍全体の 50%以上を占めるものと定義される。本研究は、外科切除 MC 随伴大癌 76 例、同 MC 非随伴大腸癌 76 例を対象として、癌の細胞分化（細胞粘液形質）と粘液癌では頻度が低いとされる p53 蛋白過剰発現の面から、従来の粘液癌の定義の妥当性を検討した。対象例を腫瘍最大断面で MC が腫瘍全体に占める割合から [MC 比 > 50%], [10 ≤ MC 比 < 50%], [0 < MC 比 < 10%], [MC 比 = 0%] の 4 群に分け、それぞれのムチンコア蛋白 MUC1, MUC2, MUC5AC の発現頻度と p53 蛋白過剰発現頻度とを比較した。MC を随伴する大腸癌はその 90%以上が MUC2 を発現しており、それに対して MC 非随伴大腸癌 ([MC 比 = 0%] 群) で MUC2 を発現するものは 10.5%のみであった。MC 随伴癌は、MC の多寡によらず、3 種類のムチンコア蛋白の発現状態 (MUC phenotype) は同質であった。MC 随伴癌の p53 蛋白過剰発現は、MC の多寡に関わらず、非随伴癌に比べ有意に低く、MC 随伴癌 3 群間では有意差はなかった。以上より、MC を随伴する大腸癌の中で MC 比が 50%を越えるもののみを“粘液癌”とする従来の定義には、妥当性は乏しいと考えられた。

キーワード：大腸粘液癌, ムチンコア蛋白, p53 蛋白過剰発現, MUC2, MUC1, MUC5AC

緒 言

大腸粘液癌は大腸癌組織型の一つで、大腸癌全体の 3.2 ~ 19%^{1)~7)} を占める。その臨床病理学

的特徴、予後については、非粘液癌に比べ若年者²⁾⁸⁾、女性²⁾⁵⁾、右側結腸¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾ に好発し、予後不良¹⁾²⁾⁴⁾⁶⁾⁹⁾ とするものから、年齢⁴⁾⁶⁾、性別⁴⁾⁶⁾、発生部位³⁾、予後⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾ とともに差はないとする

Reprint requests to: Keiko NIWA
Division of Gastroenterology and Hepatology
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り 1-757
新潟大学医歯学総合研究科消化器・肝臓内科分野
丹羽 恵子

ものまで, 研究者により意見が異なる. 大腸粘液癌は, 細胞外への大量の粘液貯留 (粘液結節) を組織学的特徴とし¹⁾¹²⁾¹³⁾, 一般には粘液結節が腫瘍全体の 50% 以上¹⁾⁹⁾¹²⁾ を占めるものと定義される. しかし, 粘液結節を随伴する大腸癌は希でなく, それが腫瘍全体に占める比率の判定は主観的であり, 作製する組織切片によってもその比率は異なる¹⁴⁾. すなわち, 大腸粘液癌の臨床病理学的特徴や予後に関する異なる見解は, 粘液癌の病理診断自体に問題があることに起因している可能性が大きい. 細胞外粘液の貯留は必ずしも癌の過剰な粘液産生を表現しているものではなく, 産生粘液の腸管腔内への機械的排泄障害によっても生じうる¹⁰⁾. 癌の組織型分類は, 産生粘液量でなく, あくまでその構造および細胞像の特徴, もしくは細胞分化に基づき行われるべきであろう.

粘液 (ムチン) 産生は, 粘液癌に限らず, 腺癌の代表的な細胞分化であるが, 近年, ムチンコア蛋白 (MUC1 から MUC12) の構造が明らかにされ¹⁵⁾, それによりムチンコア蛋白の発現様式を用いた大腸腫瘍の分類が行われるようになってきた¹⁶⁾. Ajioka ら¹⁷⁾ は, 大腸癌は MUC1 と MUC2 ムチンコア蛋白の発現様式により分類され, それらは大腸癌の組織発生や予後と関連しているとしている. また Yao ら¹⁸⁾ も, MUC2, MUC5AC ムチンコア蛋白および CD10 (小腸吸収上皮刷子縁のマーカー) を用いた癌の細胞粘液形質分類が, 大腸癌の生物学的悪性度と相関すると述べている. MUC1 はその遺伝子が染色体 1q21-24¹⁹⁾ に位置する膜貫通型ムチンのコア蛋白で, ヒト腺組織の円柱上皮細胞に発現し²⁰⁾, 大腸粘膜では, 円柱上皮細胞と杯細胞の両方で発現している²¹⁾. MUC2 と MUC5AC はともにその遺伝子が染色体 11p15.5²²⁾ 上に位置するゲル形成性分泌型ムチンのコア蛋白で, MUC2 は消化管の杯細胞に²³⁾, MUC5AC は通常は胃腺窩上皮細胞²⁴⁾ に発現するとされている.

本研究では, 従来の粘液結節の量による大腸粘液癌の定義が, 細胞分化 (細胞粘液形質) の面からも妥当かどうかを検証するため, 大腸癌を随伴粘液結節の量で分類し, それらのムチンコア蛋白

発現様式を免疫組織学的に検討した. また, 非粘液癌に比べ粘液癌では頻度が低い²⁵⁾⁻²⁷⁾ とされる p53 蛋白過剰発現についても併せて検討した.

材料と方法

1. 検討対象

新潟大学第一外科で手術され, 同第一病理で組織学的検索がなされた大腸進行癌 449 例を検討母集団とした. それらの病変最大割面 HE 標本を検鏡し, 粘液結節を随伴する 76 例と, それらと発生部位をマッチングさせた粘液結節非随伴癌 76 例, の計 152 例を検討対象として抽出した. 対象の発生部位は, 右側結腸 (盲腸から横行結腸) が 68 例, 左側結腸 (下行結腸から S 状結腸) が 30 例, 直腸が 54 例である. 炎症性腸疾患合併例, 化学療法または放射線療法後の症例は対象から除外した.

2. 組織学的検索

大腸癌取り扱い規約¹³⁾ に従い, 癌の分化度を高・中・低分化に分類した. 印環細胞癌は低分化腺癌に含めた. 病変最大割面 HE 標本組織像をコンピューター画像として取り込み, 画像解析装置 EM-II (Rise 社) を用いて腫瘍部全体と随伴粘液結節 (以 MC: mucinous component) 部の面積を測定し, 症例ごとに腫瘍部全体に占める MC 部の面積比 (以下 MC 比) を求めた. 症例を MC 比により, 以下の 4 群に分けた. ① MC 比 $\geq 50\%$ (図 1-a), ② $10 \leq \text{MC 比} < 50\%$, ③ $0 < \text{MC 比} < 10\%$ (図 2-a), ④ MC 比 = 0% (図 3-a). ①群が, 従来の定義での粘液癌に相当する.

3. 免疫組織化学

免疫染色は streptavidin - biotin immunoperoxidase 法 (SAB 法) (Histofine SAB-PO kit, Nichihrei, Japan) で行い, ムチンコア蛋白 MUC1, MUC2, MUC5AC, および p53 蛋白に対するモノクローナル抗体は, それぞれ Ma552 (Novocastra, UK), Ccp58 (Novocastra, UK), HGM45M1 (Novocastra, UK), PAb1801 (Oncogene Science, USAI) を用

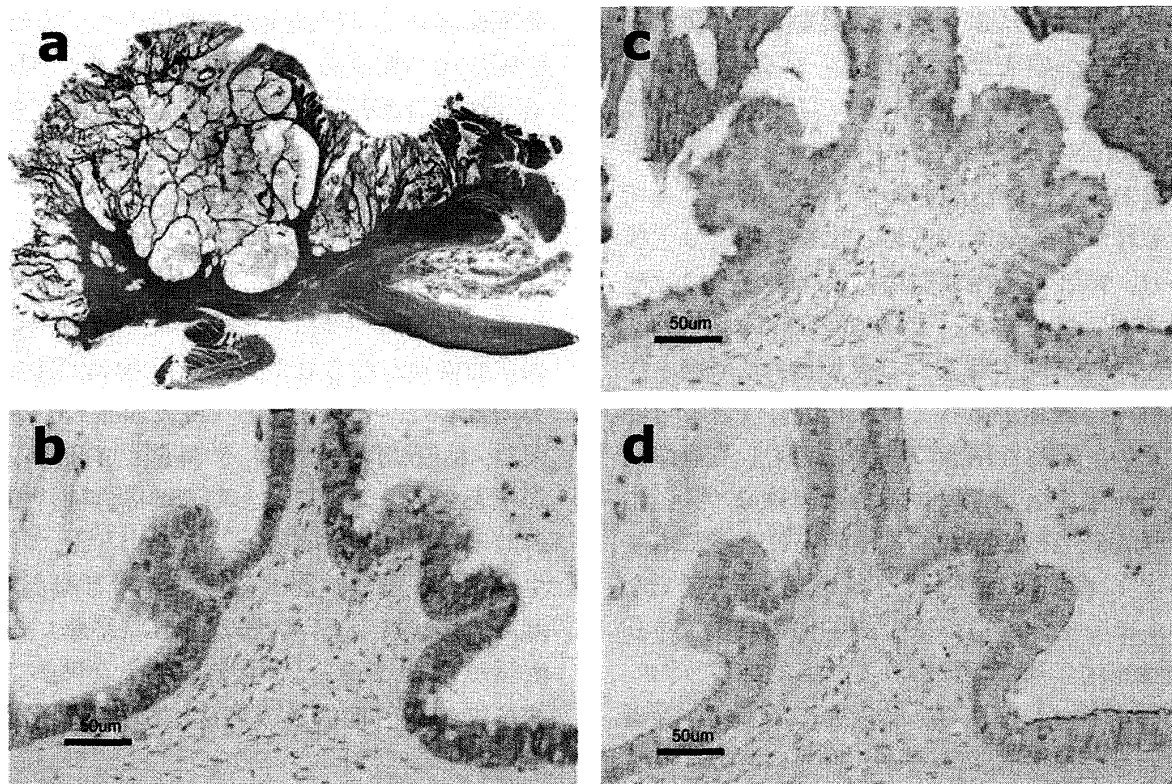


図1

MC比>50%の大腸癌(MC比:92.1%)。従来の定義で粘液癌とされる(a)。MUC2(b)、MUC5AC(c)、MUC1(d)の発現がみられる。

いた。MUC1免疫染色は前処置として過ヨウ素酸処理を行った¹⁷⁾。ムチンコア蛋白発現は、染色陽性細胞が腫瘍細胞の30%以上を占めるものを、陽性とした¹⁷⁾。p53蛋白発現は、染色陽性細胞がびまん性または限局集簇性にみられるものを、陽性とした²⁸⁾。

統計検定には χ^2 二乗検定, Fisherの直接確率法, Mann-Whitney U-testを用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 検討対象の臨床病理学的特徴

表1に, MC比別にみた152例の臨床病理学的特徴を示す。4群間で, 年齢, 性別, 深達度に有意差はなかった。癌の分化度は, [MC比>50%]

群が[MC比=0%]群に比べ, 低分化腺癌の割合が有意に高かった。腺腫併存は, [MC比>50%]群と[$10 \leq$ MC比<50%]群が[MC比=0%]群に比べ, 絨毛/管状絨毛腺腫併存率が有意に高かった。MCを有する3群間では, 分化度, 腺腫併存率に有意差はなかった。

2. MC比別にみた大腸癌のムチンコア蛋白発現

MC随伴3群では, MUC2とMUC5ACが高発現(それぞれ90.9%-100%と45.5-70%)しており, 同3群間で発現頻度に有意差はなかった。[MC比=0%]群の同ムチンコア蛋白発現頻度は10.5%(MUC2)と3.9%(MUC5AC)であり, MC随伴3群に比べ有意に低値であった。MUC1は対象例の80%以上で発現しており, 4群間で有意差はなかった(表2)。

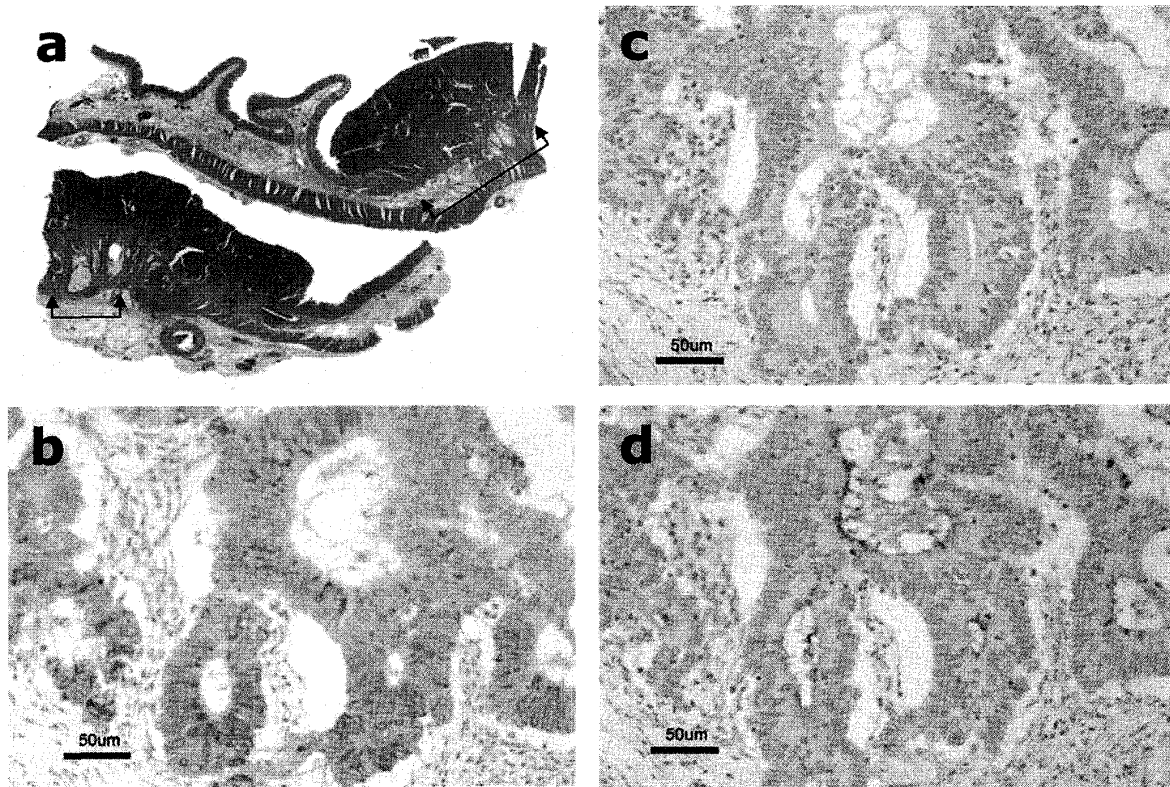


図 2

0 ≤ MC 比 < 10 % の大腸癌 (MC 比: 7.6 %). 従来の定義では粘液癌とはされない (a). MUC2 (b), MUC1 (d) の発現がみられるが, MUC5AC (c) は発現していない.

3. MC 比別にみた大腸癌の細胞粘液形質 (MUC phenotype)

MUC2, MUC5AC, MUC1 発現の有無の組み合わせから細胞粘液形質 (MUC phenotype) を 8 種類に分類し, MC 比別にそれぞれの粘液形質頻度を比較した (表 3).

MC 随伴 3 群間で, MUC phenotype の頻度に有意差はなかったが, 最頻の MUC phenotype は, [MC 比 > 50 %] 群と [10 ≤ MC 比 < 50 %] 群が MUC2 + / MUC5AC + / MUC1 + phenotype (図 1b-d) (それぞれ 56.7 % と 45.8 %), [0 < MC 比 < 10 %] 群が MUC2 + / MUC5AC - / MUC1 + phenotype (図 2b-d) であった (54.5 %). 一方, [MC 比 = 0 %] 群の MUC phenotype は, MC 随伴群とは異なり, MUC2 - / MUC5AC - / MUC1 + が最頻であった (60.5 %).

4. MC 比別にみた p53 蛋白過剰発現

MC 随伴 3 群の p53 蛋白過剰発現頻度は 21 - 27 % であり, [MC 比 = 0 %] 群の 55 % に比べ有意に低かったが, MC 随伴 3 群間では同蛋白過剰発現頻度に有意差はなかった (表 4).

考 察

粘液結節 (MC) を随伴する大腸癌と MC を随伴しない大腸癌では, その細胞粘液形質が異なった. 前者はその 90 % 以上が MUC2 ムチンコア蛋白を発現する MUC2 + phenotype であったのに対し, 後者で MUC2 を発現するものは 10.5 % であった. MUC5AC 発現も, MC 随伴癌の 45.5 - 70 % にみられたのに対し, MC 非随伴癌では 3.9 % に過ぎなかった. 一方, MC 随伴癌は MC 比別に分けた 3 群間で, MUC phenotype に多少の

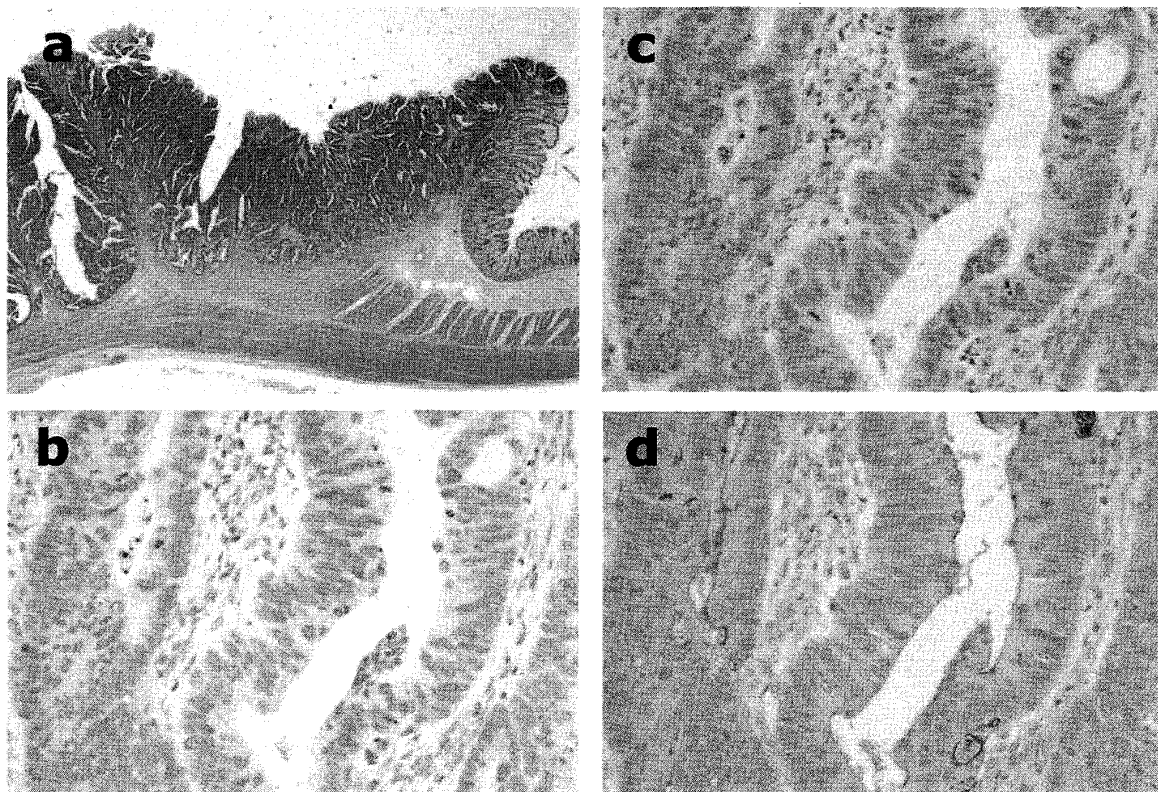


図3

MC比=0%の大腸癌 (a). MUC1 (d) のみが発現し, MUC2 (b), MUC5AC (c) は発現していない.

違いはあるものの, それらの頻度に有意差はなかった. すなわち, 今回検討した3種類のムチンコア蛋白発現からみた限りは, MC随伴癌はMCの多寡によらず同質の細胞粘液形質を持つ癌であり, [MC比>50%]を粘液癌とする従来の定義には, 癌の細胞分化の面からみて妥当性は乏しいと考えられる.

大腸癌のMUC2, MUC5AC, MUC1ムチンコア蛋白発現の違いは, 癌細胞の細胞系列の違いを反映している. MUC2は杯細胞が発現する粘液のコア蛋白であり¹⁷⁾²³⁾, MUC2+ phenotypeであるMC随伴大腸癌は, 杯細胞系列の癌細胞を主として構成されていると考えられる. また, 大腸の杯細胞ではMUC2と共にMUC1も発現している²¹⁾ことから, MC随伴大腸癌の80%以上にみられたMUC1の共発現は, 腫瘍化した杯細胞によるMUC1発現の亢進に基づくものと推定される. 更

に, 同癌の45.5-70%に発現していたMUC5ACは胃腺窩上皮粘液のコア蛋白²¹⁾であり, MC随伴大腸癌の腫瘍性杯細胞の中には, 胃型化生を来しているものが存在する可能性も示唆される. それに対してMUC2-/MUC1+ phenotypeが60.5%を占めたMC非随伴大腸癌は, 円柱上皮細胞系列¹⁷⁾²⁰⁾の癌細胞を主として構成されているものと考えられる.

MC随伴癌は非随伴癌に比べ, 腺腫併存例の頻度が高く, 腺腫を発生母地としたものが多いと考えられるが, MC随伴癌にみられたMUC phenotypeの多様性は, 発生母地とした腺腫の組織亜型を反映している可能性がある. 大腸腺腫では, MUC2発現は管状, 管状絨毛, 絨毛, 鋸歯状の全ての亜型で報告されているが¹⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾, MUC5AC発現は絨毛もしくは鋸歯状腺腫にみられ, 管状/管状絨毛腺腫では認められないことが多い³⁰⁾³¹⁾.

表1 MC 比別にみた大腸癌の臨床病理学的特徴

	MC 比			
	> 50%	10-50%	<10%	0%
症例数	30	24	22	76
年齢	54.3±15.6	60.5±16.6	58.4±14.7	59.7±12.4
性別				
男性	22	12	14	40
女性	8	12	8	36
発生部位				
右側結腸	14	12	8	34
左側結腸	6	4	5	15
直腸	11	9	7	27
分化度				
高分化	15	12	9	38
中分化	6	8	11	29
低分化	9 *	4	2	9 **
腺腫併存				
絨毛/管状絨毛腺腫	6 *	4 *	2	1 **
管状腺腫	3	3	5	11
深達度				
pT2	1	4	2	13
pT3,4	29	20	20	63

* vs ** : p<0.05

表2 MC 比別にみた大腸癌のムチンコア蛋白発現

MC 比	ムチンコア蛋白発現		
	MUC2+	MUC5AC+	MUC1+
> 50% (n=30)	30 (100%)*	21 (70.0%)*	24 (80.0%)
10-50% (n=24)	24 (100%)*	14 (58.3%)*	20 (83.3%)
< 10% (n=22)	20 (90.9%)*	10 (45.5%)*	20 (90.9%)
0% (n=76)	8 (10.5%)**	3 (3.9%)**	57 (75.0%)

* vs ** : p<0.05

すなわち, MC 随伴大腸癌の中でも, MUC2 + /MUC5AC + phenotype は絨毛または鋸歯状腺腫を発生母地とし, MUC2 + /MUC5AC - phenotype は管状/管状絨毛腺腫を発生母地とした可能性が

想定される.

大腸粘液癌は, 非粘液癌に比べ p53 蛋白過剰発現の頻度が低いと報告されている²⁵⁾⁻²⁷⁾. しかし本研究結果では, MC 随伴癌は MC の多寡に関

表3 MC比別にみた大腸癌の粘液形質

粘液形質			MC比			
MUC2	MUC5AC	MUC1	> 50% (n:30)	10-50% (n:24)	< 10% (n:22)	0% (n:76)
+	+	+	17(56.7%)	11(45.8%)	6(27.3%)	0
+	+	-	4(13.3%)	3(12.5%)	2(9.1%)	0
+	-	+	7(23.3%)	9(37.5%)	12(54.5%)	8(10.5%)
+	-	-	2(6.7%)	1(4.2%)	0	0
-	+	+	0	0	1(4.5%)	3(4.0%)
-	+	-	0	0	0	0
-	-	+	0	0	1(4.5%)	46(60.5%)
-	-	-	0	0	0	19(25.0%)

表4 MC比別にみた大腸癌のp53蛋白過剰発現

MC比	p53蛋白過剰発現(+)
> 50% (n=30)	8 (27%)*
10-50% (n=24)	5 (21%)*
< 10% (n=22)	6 (27%)*
0% (n=76)	42 (55%)**

* vs ** : p<0.05

ならず、非MC随伴癌に比べ有意に低いp53蛋白過剰発現頻度を示し(21-27% vs 55%)、MC随伴癌3群間では、同蛋白過剰発現頻度に有意差はなかった。すなわち、低頻度のp53蛋白過剰発現は、粘液癌のみではなくMCを随伴する大腸癌に共通する特徴であり、これらの癌ではその発生に共通した遺伝子異常が存在する可能性が示唆された。

結 論

以上より、MCを随伴する大腸癌はその多寡に

よらず同質の細胞粘液形質(MUC2+ phenotype)を持ち、更にp53蛋白過剰発現も共通して低頻度であったことから、MC随伴大腸癌の中でMC比が50%を越えるもののみを“粘液癌”とする従来の定義には、妥当性は乏しいと考えられた。今後は、病理組織学的にMCを随伴する大腸癌は全て杯細胞系列(MUC2+ phenotype)の癌として一括し、それらの臨床病理学的特徴、生物学的悪性度の検討を行うことが必要であろう。

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・肝臓内科分野, 青柳豊教授, 同分子・診断病理学分野, 味岡洋一教授に深謝いたします。また, 標本作製・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) Symonds DA and Vickery AL: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37: 1891 - 1900, 1976.
- 2) 能見伸八郎, 田中承男, 井口公雄, 稲葉征四郎, 橋本 勇: 大腸粘液癌の検討. *日消外会誌* 15: 1376 - 1380, 1982.
- 3) Sundblad AS and Paz RA: Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 50: 2504 - 2509, 1982.
- 4) Umpleby HC, Ranson DL and Williamson RCN: Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 72: 715 - 718, 1985.
- 5) 奥野匡宥, 池原照幸, 長山正義, 加藤保之, 由井三郎, 梅山 馨: 大腸粘液癌の臨床病理学的特徴. *日消外会誌* 48: 609 - 614, 1987.
- 6) 中崎隆行, 飛永晃二, 武富勝郎, 君野孝二, 仲宗根朝紀, 山下秀樹: 大腸粘液癌の臨床病理学的特徴. *日消外会誌* 58: 1975 - 1979, 1997.
- 7) Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G and Di Paola M: Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *J Surg Oncol* 73: 70 - 74, 2000.
- 8) Odone V, Chang L, Caces J, George SL and Pratt CB: The natural history of colorectal carcinoma in adolescents. *Cancer* 49: 1716 - 1720, 1982.
- 9) Pihl E, Nairn RC, Hughes ESR, Cuthbertson AM and Rollo AJ: Mucinous colorectal carcinoma: immunopathology and prognosis. *Pathology* 12: 439 - 437, 1980.
- 10) Sasaki O, Atkin WS and Jass JR: Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 11: 259 - 272, 1987.
- 11) Purdie CA and Piris J: Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology* 36: 121 - 126, 2000.
- 12) Jass JR, Sobin LH, Cuvelier C, Fenger C, Hermanek P, Ming S - C, Newland RC, Sipponen P, Wang RN, Watanabe H and Williams ED: *Histological typing of intestinal tumors*. 2nd ed, Berlin, Springer - Verlag, 1989.
- 13) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約. 第6版, 金原出版, 東京, 1998.
- 14) Sadahiro S, Ohmura T, Saito T and Akatsuka S: An assessment of the mucous component in carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 64: 1113 - 1116, 1989.
- 15) Corfield AP, Myerscough N, Longman R, Sylvester P, Arul S and Pignatelli M: Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut* 47: 589 - 594 2000.
- 16) Jass JR: Mucin core proteins as differentiation markers in the gastrointestinal tract. *Histopathology* 37: 561 - 564, 2000.
- 17) Ajioka Y, Allison LJ and Jass JR: Significance of MUC1 and MUC2 mucin expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 49: 560 - 564, 1996.
- 18) Yao T, Tsutsumi S, Akaiwa Y, Takata M, Nishiyama K, Kabashima A and Tsuneyoshi M: Phenotypic expression of colorectal adenocarcinomas with reference to tumor development and biological behavior. *Jpn J Cancer Res* 92: 755 - 761, 2001.
- 19) Swallow DM, Gendler S, Griffiths B, Kearney A, Povey S, Sheer D and Taylor - Papadimitriou J: The hypervariable gene locus PUM, which codes for the tumor associated epithelial mucins, is located on chromosome 1, within the region 1q21 - 24. *Ann Hum Genet* 51: 289 - 294, 1987.
- 20) Gum JR: Mucin genes and the proteins they encode: structure, diversity, and regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7: 557 - 564, 1992.
- 21) Winterford CM, Walsh MD, Leggett BA and Jass JR: Ultrastructural localization of epithelial mucin core proteins in colorectal tissue. *J Histochem Cytochem* 47: 1063 - 1074, 1999.
- 22) Toribara NW, Robertson AM, Ho SB, Kuo WL, Gum E, Hicks JW, Gum JR, Byrd JC, Siddiki B and Kim YS: Human gastric mucin. Identification

- of a unique species by expression cloning. *J Biol Chem* 268: 5879-5885, 1993.
- 23) Chang S-K, Dohrman AF, Basbaum CB, Ho SB, Tsuda T, Toribara NW, Gum JR and Kim YS: Localization of mucin (MUC2 and MUC3) messenger RNA and peptide expression in human normal intestine and colon cancer. *Gastroenterology* 107: 28-36, 1994.
- 24) Machado JC, Nogueira AMMF, Carneiro F, Reis CA and Sobrinho-Simoes M: Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6). *J Pathol* 190: 437-443, 2000.
- 25) Campo E, de la Calle-Martin O, Miquel R, Palacin A, Romero M, Fabregat V, Vives J, Cardesa A and Yague J: Loss of heterozygosity of p53 gene and p53 protein expression in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 51: 4436-4442, 1991.
- 26) Hanski C, Bornhoeft G, Shimoda T, Hanski M-L, Lane DP, Stein H and Riecken E-O: Expression of p53 protein in invasive colorectal carcinomas of different histologic types. *Cancer* 70: 2772-2777, 1992.
- 27) Zhang H, Evertsson S and Sun X-F: Clinicopathological and genetic characteristics of mucinous carcinomas in the colorectum. *Int J Oncol* 14: 1057-1061, 1999.
- 28) 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.
- 29) Blank M, Klussmann E and Kruger-Krasagakes S: Expression of MUC2-mucin in colorectal adenomas and carcinomas of different histological types. *Int J Cancer* 59: 301-306, 1994.
- 30) Biemer-Huttmann AE, Walsh MD, McGuckin MA, Ajioka Y, Watanabe H, Leggett BA and Jass JR: Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4, and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and traditional adenomas of the colorectum. *J Histochem Cytochem* 47: 1039-1048, 1999.
- 31) Buisine M-P, Janin A and Maunoury V: Aberrant expression of a human mucin gene (MUC5AC) in rectosigmoid villous adenoma. *Gastroenterology* 110: 84-91, 1996.

(平成17年12月28日受付)