

## 子宮頸部腺癌におけるムチン発現の変化

趙 淑梅

山形大学医学部病理学第二講座  
寧夏医学院附属医院婦産科  
(平成13年 8月27日受理)

### 要 旨

目的：子宮頸管はムチンを産生する腺上皮で被われている。一般に腺上皮細胞は腫瘍化するとともにムチンの産生能が減弱ないし消失したり、また本来有するムチンとは異なる性質のムチンを産生することがある。本研究は非腫瘍性頸部腺上皮細胞に含まれるムチンの性格及び頸部腺癌の腫瘍細胞が産生するムチンの量的・質的变化を調べ、両者を比較することによって頸部腺癌の病理診断においてムチンの検索が診断の確立に有用であるかどうかを明らかにすることを目的とした。

材料と方法：非腫瘍性子宮頸部100例と浸潤性頸部腺癌35例を研究材料とし、粘液組織化学とムチンコア蛋白のMUC1、MUC2、MUC5AC及び胃幽門腺型ムチンに対する免疫組織化学とを用いた。さらに癌胎児性抗原 (CEA)、アミン・ペプタノドホルモンについても免疫組織化学的に検討した。また、ムチンを含む粘液の超微形態については透過型電子顕微鏡で観察した。

結果：非腫瘍性頸部腺上皮が含むムチンは、全域でスルホムチン優位の酸性ムチンであった。MUC1はほぼ全細胞に存在したが、MUC5ACは浅層の細胞にのみ認められ、深層では認められなかった。MUC2、幽門腺型ムチン、そしてCEA及び内分泌細胞はいずれの部位でも認められなかった。頸部腺癌では総じてスルホムチン及びMUC1、MUC5AC発現細胞の減少がみられた。一方MUC2と幽門腺型ムチンの発現を示すものが認められ、MUC2は頸内膜型粘液性腺癌で65%、腸型粘液性腺癌で100%、類内膜腺癌で36%に発現しており、幽門腺型ムチンは内頸部型粘液性腺癌の80%に発現していた。幽門腺型ムチンを発現している細胞は、幽門腺型内分泌細胞を伴い、粘液顆粒の形態も幽門腺細胞に類似していた。

結論：子宮頸部腺癌においてはムチンの発現に量的にも質的にも変化が起こっており、特にMUC2と幽門腺型ムチンの発現は腫瘍性変化を疑うべき重要な所見である。

キーワード：腺癌、子宮頸部、ムチン

## はじめに

子宮頸管内面は通常粘液を産生分泌する一層の円柱上皮で被われている。頸管粘液と呼ばれるこの粘液は生殖生理において重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。粘液の主成分はムチンであるが、ムチンを産生する腺上皮細胞は腫瘍化するとともにしばしばその産生能が減弱ないし消失したり、また本来有するムチンとは異なる性質のムチンを産生することがある。これまでも子宮頸部の腺上皮細胞のムチンについて組織学的に調べられた研究がないわけではないが、多くは高々十数例の研究材料を用いているにすぎず、生検材料が含まれていたり、また頸部における詳細な解剖学的部位についてもほとんど考慮されていなかった。近年、これまで作るのが難しかったムチンのコア蛋白部分に対する抗体が開発され<sup>2)</sup>、糖鎖部分に対しても特異性の高い抗体が得られるようになった<sup>3)</sup>。したがってムチンの組織特異性をもとに細胞の性格をより詳細に論ずることが可能となった。本研究では、まず100例の切除子宮という多数例を、さらに、解剖学的に12の部位に分けて検討することによって非腫瘍性頸部腺上皮細胞に含まれるムチンの性格を明らかにし、次いで子宮頸部腺癌例においてムチン産生細胞にどのような量的あるいは質的变化が起こっているかを明らかにした。そしてさらに両者を比較することによって、診断困難なことが少なくない頸部腺癌の病理診断においてムチンの検索が診断の確立に有用であるかどうかを明らかにすることを目的とした。

## 研究材料と方法

1. 非腫瘍性子宮頸部組織と子宮頸部腺癌組織  
腫瘍性変化のない子宮頸部腺上皮として、婦人科的疾患のために子宮摘出された100例を用いた。その内訳は子宮筋腫81例、子宮腺筋症9例、エンドメトリオーシス3例、卵巣腫瘍7例

(良性4例、境界悪性1例、悪性2例)で、患者年齢は33歳から54歳に分布し、平均年齢は45.6歳であった。2時、6時、10時の3方向で、それぞれについて外子宮口の下部から内子宮口の上部まで観察できるように切片を作製した。ここでは二次的扁平上皮円柱上皮接合部より上方1 cmまでを頸管下部とし、そのさらに上方を頸管上部とした。頸管腺の深さをそれぞれの症例において2等分し、浅層と深層とに分けた。腫瘍性病変として浸潤性頸部腺癌35例を用いた。組織分類は子宮頸癌取扱い規約<sup>4)</sup>に従い、その内訳は粘液性腺癌22例(内頸部型20例、腸型2例)、類内膜腺癌11例、漿液性腺癌2例である。これらの患者の年齢分布は33歳から77歳で、平均年齢は55.1歳であった。腺癌例はそれぞれの症例について少なくとも2切片以上の標本を用いて検索した。

## 2. ムチンの組織化学的検索

Hematoxylin-eosin (HE) 染色による通常の観察に加え、ムチンの組織化学的検索には、上皮性ムチンを検出するジアスターゼ消化 periodic acid-Schiff (d-PAS) 反応、酸性ムチンを検出するアルシアンブルー (pH 2.5) (AB) 染色、スルホムチンを検出する high iron diamine (HID) 染色を行い、必要に応じ、AB-PAS 二重染色、HID-AB 二重染色を付け加えた。また胃幽門腺型粘液を特異性高く検出しえる paradoxical concanavalin A (PCA) 染色も用いた。

## 3. ムチンの免疫組織学的検索

ムチンのコア蛋白 MUC1, MUC2, MUC5AC 及び胃幽門腺型ムチンを免疫組織学的に検索するために Table 1 に示すような抗体を用い、ストレプタビジン・ビオチン (streptavidin biotin: SAB) 法により染色した。後染色にはメチルグリーンを用いた。腫瘍化に伴ってムチンと共存することの多い癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen: CEA) も免疫染色によって検索した。

Table 1 Antibodies used in the present study

Antigen <sup>1)</sup>	Antibody Type <sup>2)</sup> and clone	Source
MUC1 mucin	MAB, Ma695	Novocastra, Newcastle-upon-Tyne, UK
MUC2 mucin	MAB, Ccp58	Novocastra
MUC5AC mucin	MAB, 45M1	Novocastra
GGMC mucin	MAB, HIK1083	Kanto Chemicals, Tokyo, Japan
CEA	MAB, 1B2	IBL, Fujioka, Japan
Chromogranin A	MAB, LK2H10	Immunotech, Cedex, France
Gastrin	PAB	DAKO, Glostrup, Denmark
Somatostatin	PAB	DAKO
Serotonin	MAB, 5HT-H209	DAKO

1) GGMC; gastric gland mucus cell CEA; carcinoembryonic antigen

2) MAB; monoclonal antibody (mouse) PAB; polyclonal antibody (rabbit)

#### 4. 内分泌細胞とアミン・ペプチドホルモンの検索

内分泌細胞の存在の有無を好銀性内分泌顆粒を検出する Grimelius 染色とクロモグラニン A に対する免疫染色によって調べた。いずれかで陽性細胞が検出された例では産生アミン・ペプチドホルモンの種類を調べるためにガストリン、ソマトスタチン、セロトニンについて免疫染色を行った (Table 1)。

#### 5. 電子顕微鏡的検索

ムチンの性質を超微形態より調べるために電子顕微鏡的検索を行い、非腫瘍性頸部腺上皮組織 3 例と内頸部型粘液性腺癌 4 例を材料とした。外科的切除時に得た材料を細切し、2%グルタルアルデヒドで固定し、オスミウム酸で後固定、エタノールで脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。超薄切片を酢酸ウラニルと鉛で二重染色したものを透過型電子顕微鏡で観察した。

### 結 果

#### 1. 非腫瘍性子宮頸部腺上皮のムチン及びCEA、内分泌細胞の存在

子宮頸部の腺上皮は頸管の 3 方向、上部と下部、頸管腺の浅層と深層とを問わず d-PAS 反

応陽性でかつ AB 染色陽性であった (Table 2)。さらに HID 染色陽性細胞が AB 染色単独陽性細胞よりはるかに多く、子宮頸部腺上皮細胞の産生する粘液の主成分はスルホムチンであった (Fig. 1)。

ムチンコア蛋白に対する免疫染色の結果は、分泌型ムチンの MUC2 はいずれの部でも全く検出されなかったが、同じく分泌型ムチンである MUC5AC は頸管 3 方向の上部、下部とも浅層では全例に検出された。すなわち、浅層では少ない例でも陽性細胞は 10% 以上で、多くの例では 50% 以上あったが、深層では陰性細胞が多く、検出されても陽性細胞は 10% を超えることはなかった (Fig. 2) (Table 3)。膜型ムチンの MUC1 は全ての部位で 100% の腺細胞が陽性であり、管腔側表面のみならず細胞質内にも検出された (Fig. 3) (Table 3)。幽門腺型ムチンは PCA 染色でも HIK1083 抗体を用いた免疫染色でも全ての部位において全く検出されなかった。また CEA も内分泌細胞マーカーのいずれも全く検出されなかった。

以上の検索事項に関しては、年齢あるいは月経周期による差は認められなかった。

Table 2 Mucin detected by periodic acid-Schiff reaction with diastase digestion or alcian blue staining

Tissue	No. of cases examined	d-PAS <sup>1)</sup>				Alcian blue			
		- <sup>2)</sup>	+	++	+++	-	+	++	+++
Non-neoplastic ECGE <sup>3)</sup>									
Shallow layer	100	0	0	0	100	0	0	0	100
Deep layer	100	0	0	0	100	0	0	0	100
Neoplastic									
Mucinous adenocarcinoma									
Endocervical type	20	0	6	2	12	0	12	4	4
Intestinal type	2	0	0	2	0	0	0	4	0
Endometrioid adenocarcinoma	11	1	7	3	0	1	8	2	0
Serous adenocarcinoma	2	0	2	0	0	1	1	0	0

1) d-PAS; periodic acid-Schiff reaction with diastase digestion

2) -→+++ denotes semi-quantitative scoring of the portion of cells with a positive reaction: - = 0%, + = 1~9%, ++ = 10~19%, +++ = 50~100%

3) ECGE, endocervical glandular epithelium



Fig. 1. Acid mucins in the nonneoplastic cervical glandular epithelium. Sulfomucin is predominant (HID - AB double stain).

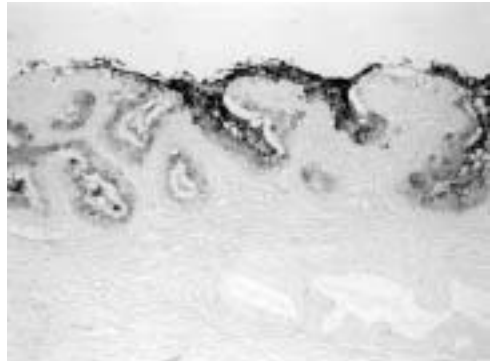


Fig. 2. MUC5A mucin is mainly expressed in the shallow layer of the nonneoplastic uterine cervix, but little in the deep layer (SAB, methyl-green counter stain).

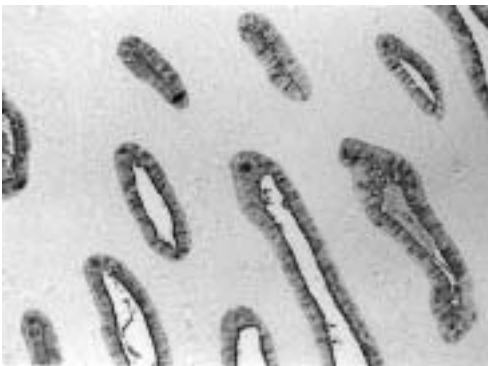


Fig. 3. MUC1 mucin expression in the nonneoplastic cervical glandular epithelium (SAB, methyl-green counter stain).

## 2. 子宮頸部腺癌におけるムチン及びCEAの存在

頸部腺癌においてはムチン陽性細胞の数の減少がいずれの組織亜型においてもみられ、特に類内膜腺癌と漿液性腺癌において著明であった

(Tables 2, 3)。非腫瘍性頸部腺上皮においてはスルホムチンが断然優位であったが、腫瘍ではd-PAS反応陽性、AB染色陽性、HID染色陰性のシアラムチンが相対的に多くなり、非腫瘍組織ではほとんど認められなかったAB-PAS染色で赤紫色を示す中性ムチンも腺癌において

子宮頸部腺癌におけるムチン発現の変化

Table 3 Mucin core-protein and carbohydrate expressed by neoplastic and non-neoplastic endocervical epithelium

Tissue	No. of cases examined	MUC2				MUC5AC				GGMC mucin <sup>1)</sup>				MUC1			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Non-neoplastic ECGE <sup>3)</sup>																	
Shallow layer	100	100	0	0	0	0	0	23	77	100	0	0	0	0	0	0	100
Deep layer	100	100	0	0	0	65	35	0	0	100	0	0	0	0	0	0	100
Neoplastic																	
Mucinous adenocarcinoma																	
Endocervical type	20	7	8	3	2	1	4	7	8	4	3	6	7	2	8	6	4
Intestinal type	2	0	0	0	2	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2	0
Endometrioid adenocarcinoma	11	7	2	2	0	5	4	2	0	11	0	0	0	1	7	1	2
Serous adenocarcinoma	2	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1

1) GGMC mucin; gastric gland mucus cell mucin (pyloric gland type mucin)

2) - → + + + denotes semi-quantitative scoring of the portion of cells with a positive reaction: - = 0%, + = 1~9%, ++ = 10~19%, +++ = 50~100%

3) ECGE, endocervical glandular epithelium



Fig. 4. MUC2 mucin expression in a mucinous adenocarcinoma of the intestinal type (SAB, methyl-green counter stain).

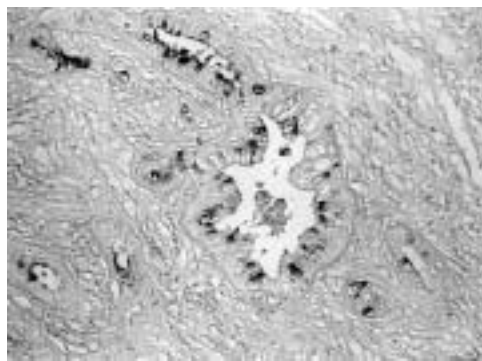


Fig. 5. Pyloric gland type mucin expression in a mucinous adenocarcinoma of the endocervical type (SAB, methyl-green counter stain).

は出現した。

非腫瘍性頸部腺上皮では全く検出されなかったMUC2が頸内膜型粘液性腺癌で20例中13例(65%)、腸型粘液性腺癌で2例中2例(100%)、類内膜腺癌で11例中4例(36%)に発現が認められ、特に腸型粘液性腺癌では陽性細胞の占める割合が高率であった(Fig. 4)。HIK1083陽性細胞は内頸部型粘液性腺癌の20例中16例(80%)に認められ(Fig. 5)、陽性部位はPCA染色によるⅢ型粘液の存在部位とほぼ完全に一致

した。HIK1083陽性細胞が腺管を構成する腺癌細胞の大部分を占めるような例では所謂悪性腺腫(Adenoma malignum)<sup>5),6)</sup>の像を示していた(Fig. 6)。MUC1やMUC5ACは腺癌においては著しく減少するものもみられた(Table 3)。

CEAは類内膜腺癌では11例中9例(82%)、腸型粘液性腺癌では2例中2例(100%)に検出され、内頸部型粘液性腺癌でも20例中10例(50%)に検出された(Fig. 7)。CEA陽性細胞の割合は種々であったが、類内膜腺癌と内頸

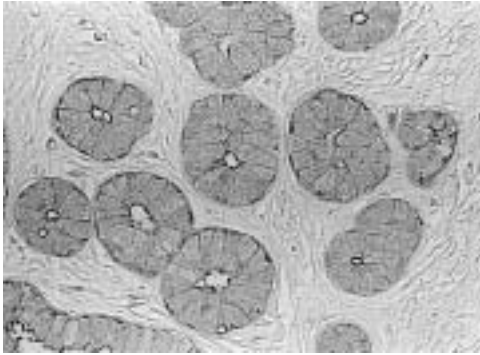


Fig. 6. Pyloric gland type mucin expression in a so-called "adenoma malignum" (SAB, methyl-green counter stain).



Fig. 7. CEA expression in a mucinous adenocarcinoma of the endocervical type (SAB, methyl-green counter stain).

Table 4 Carcinoembryonic antigen in neoplastic or non - neoplastic endocervical epithelinm

Tissue	No. of cases examined	Carcinoembryonic antigen			
		- <sup>1)</sup>	+	++	+++
Non-neoplastic ECGE <sup>2)</sup>	100	100	0	0	0
Neoplastic					
Mucinous adenocarcinoma					
Endocervical type	20	10	5	2	3
Intestinal type	2	0	0	2	0
Endometrioid adenocarcinoma	11	2	4	3	2
Serous adenocarcinoma	2	2	0	0	0

1) -→+++ denotes semi-quantitative scoring of the portion of cells with a positive reaction: - = 0%, + = 1~9%, ++ = 10~19%, +++ = 50~100%

2) ECGE, endocervical glandular epithelium

部型粘液性腺癌では腫瘍細胞の50%以上を占める例もあった (Table 4)。

### 3. 頸部腺癌組織内における内分泌細胞の存在とアミン・ペプチドホルモン

頸部腺癌内にGrimelius染色陽性の好銀性細胞とクロモグラニンA陽性細胞を認めた例は、内頸部型粘液性腺癌の1例と腸型粘液性腺癌の1例とを除いては一致し、陽性細胞もほぼ同一細胞であった。内頸部型粘液性腺癌では20例中17例に内分泌細胞マーカーが認められた。17例中16例はHIK1083陽性・PCAⅢ型粘液陽性例であり、内分泌細胞はそれらの陽性域内に分布していた。内分泌細胞マーカーが認められた例



Fig. 8. Cells containing gastrin in an endocervical type mucinous adenocarcinoma with pyloric gland type mucin (SAB, methyl-green counter stain).

において、ガストリンは7例に (Fig. 8)、ソマトスタチンは6例に、セロトニンは11例に検出された (Table 5)。ガストリンが検出された7例のうち2例はソマトスタチンとセロトニンも同時に検出され、4例はソマトスタチンとセロトニンのどちらか一方が同時に検出された。

腸型粘液性腺癌と類内膜腺癌では元々内分泌細胞マーカー陽性細胞がごく少数であったが、検出できたアミン・ペプチドホルモンは無かった。

#### 4. 超微形態

内頸部型粘液性腺癌の比較的細胞異型の高い部分では腺癌細胞は非腫瘍性腺上皮細胞同様中電子密度から低電子密度の無芯性の粘液顆粒を有したが (Fig. 9A)、異型に乏しい細胞のみよりなるいわゆる悪性腺腫の部位ではしばしば有芯性の粘液顆粒がみられた (Fig. 9B)。比較的細胞異型の高い部位では腸上皮のものに類似した中電子密度の無芯性の粘液顆粒を有する細胞も散在性に認められた (Fig. 9C)。

## 考 察

初めに述べたように子宮頸部腺上皮のムチンの特性についてはこれまでも報告はあるが、検索材料が少なく、また解剖的細部については考慮されていなかった。Shiozawa<sup>7)</sup>は13例の頸部腺上皮を調べて11例がスルホムチン優位であったと述べているが、解剖学的細部については明らかにされていない。今回の多数例の検討では先ず頸部腺上皮の存在する全域にわたって酸性ムチンが豊富にあり、かつどの部においてもスルホムチンが優位であることが明らかになった。

ムチンはコア蛋白の面からは大きく分泌型ムチンと膜型ムチンとに分類され、MUC2とMUC5ACは分泌型ムチンの代表的存在である。MUC2は正常では腸の杯細胞で産生分泌され、腸上皮表面と腸管腔との間の防衛的バリアーの役目をしている<sup>8),9)</sup>。MUC2は一般的に粘液性腺癌では発生臓器を問わず発現してくるが<sup>10)</sup>、MUC2の発現は低悪性の指標でもであるとされて

Table 5 Endocrine markers and amine or peptide hormones in neoplastic or non-neoplastic endocervical epithelium

Tissue	No. of cases examined	No. of cases with endocrine markers		Detected amine or peptide hormones <sup>1)</sup> (No. of cases)
		Argyrophilia	Chromogranin A	
Non-neoplastic ECGE <sup>2)</sup>	100	0	0	—
Neoplastic				
Mucinous adenocarcinoma				
Endocervical type	20 { HIK(+) <sup>3)</sup> : 16 HIK(-): 4	17 { HIK(+): 16 HIK(-): 1	16 { HIK(+): 16 HIK(-): 0	Gas(7), Som(6), Ser(11) n. d.
Intestinal type	2	2	1	n. d.
Endometrioid adenocarcinoma	11	1	1	n. d.
Serous adenocarcinoma	2	0	0	—

1) Gas;gastrin Som;somatostatin Ser;serotonin PP;pancreatic polypeptide Glu; glucagon  
n. d. ; not detected

2) ECGE; endocervical glandular epithelium

3) HIK (+); positive reaction with HIK1083 antibody  
HIK (-); negative reaction with HIK1083 antibody

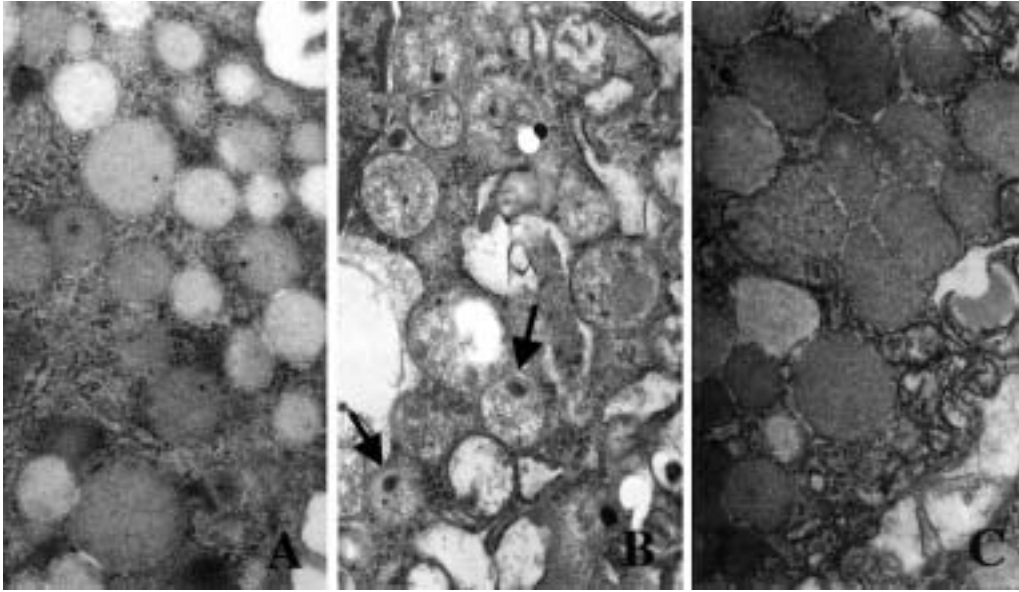


Fig. 9. Electron microscopic features of mucous granules in mucinous adenocarcinomas. Low density granules without a core are frequently observed in the common areas of the endocervical type (A). Medium density granules with a core (arrow) are occasionally found in the areas showing extremely well differentiated features (B). Medium density granules without a core are observed in cells resembling goblet cell (C) (uranyl acetate-lead citrate double stain).

いる<sup>11)</sup>。頸部腺上皮には発現が認められることがあってもごく僅かであると報告されてきているが<sup>12)</sup>、今回の検討結果からも発現は極めて例外的かむしろ発現すること自体何らかの異常と推測される。MUC5ACは主として胃の腺窩上皮と気管支粘膜において発現していることがよく知られている<sup>13), 14)</sup>。子宮頸部腺上皮での発現は一定しないと考えられてきたが<sup>12), 15)</sup>、今回の検討で浅層では発現しているが深層では発現細胞が少ないかあるいは無いことが明らかになった。したがって、一定しないという従来の報告は採取部位の差をみていたのかもしれない。膜型ムチンのMUC1は種々の上皮において存在するが<sup>16)</sup>、MUC1の過剰発現は特に膵癌や肝内胆管癌では予後不良の指標とされている<sup>17)</sup>。非腫瘍性頸部腺上皮では管腔側表面が陽性になると報告されてきたが<sup>18)</sup>、今回の検討では管腔側表面が最も強く陽性になるものの細胞質内も陽性

になることを確認した。

以上のことより、非腫瘍性頸部腺上皮のムチンに関する性質をまとめると、1) スルホムチン優位の酸性ムチンが全域にわたって認められ、2) MUC5ACは主として浅層の細胞に認められ、3) MUC2はいずれの部位にも検出されず、4) MUC1はほぼ全細胞に存在するということになる。また、5) HIK1083で検出される幽門腺型ムチン<sup>19)</sup>は存在せず、6) CEA陽性細胞や内分泌細胞が出現することもない。

子宮頸部腺癌では酸性ムチンを含む細胞の減少とともにMUC5ACやMUC1陽性細胞の減少も起こっていることが確認された。これらの減少の程度が特に著しいのは類内膜腺癌と漿液性腺癌であり、病理診断が難しいことの多い粘液性腺癌においては個々の症例によって変化の程度が種々であるため、MUC5ACやMUC1の変化を診断の鑑別に役立たせることは難しいと考



える。

一方、非腫瘍性頸部腺上皮では全く発現していなかったにもかかわらず頸部腺癌で発現するようになってくるものはMUC2と幽門腺型ムチンである。MUC2は腸型粘液性腺癌のほか、内頸部型粘液性腺癌の65%、類内膜腺癌の36%に検出されているが、電子顕微鏡でみる粘液顆粒の腸上皮細胞のものとの類似性を合わせ考えるとやはり腫瘍細胞の腸上皮方向への化生性変化の現われと考えることができるかもしれない。非腫瘍性頸部腺上皮で全く検出できなかったことを考えると、MUC2の発現は子宮頸部では腫瘍性変化を疑うべき重要な所見の一つと考える。

HIK1083抗体で検出される幽門腺型ムチンを持つ腫瘍細胞は内頸部型粘液性腺癌のみに認められた。このような細胞が腫瘍細胞の50%以上を占めている例が内頸部型粘液性腺癌20例中7例(35%)あり、そのうち4例は所謂悪性腺腫の像を呈し、著しく高分化な形態を示す腺癌であった。逆に悪性腺腫の像を示しながら幽門腺型ムチンを有する腫瘍細胞が50%未満であったのは1例のみであった。最近Ishii<sup>20,21)</sup>らは悪性

腺腫のことを胃型腺癌と呼ぶべきであると主張している。その根拠は単に幽門腺型ムチンが免疫組織学的に検出されるばかりでなく、そのムチンを含む粘液顆粒の超微形態が有芯性の幽門腺型粘液顆粒に類似するからである。今回の検討でも、悪性腺腫の像を示す部位の多くで幽門腺型ムチンが検出され、有芯性粘液顆粒も認められるという彼らの説に肯定的となる所見が得られた。

ヒトの正常胃固有粘膜で産生分泌が確認されているアミン・ペプチドホルモンはガストリン、ソマトスタチン、セロトニンの3種であるが、ガストリンを産生分泌する細胞は幽門腺のみに存在する<sup>22)</sup>。ソマトスタチン細胞とセロトニン細胞は胃粘膜全体に散在するがいずれも胃底部より幽門腺部に多く存在する<sup>22)</sup>。しかしソマトスタチン細胞とセロトニン細胞とは正常の腸でも多く見られるので<sup>23)</sup>、胃幽門腺と最も特異的に関係の深いアミン・ペプチドホルモンはガストリンということになる。そのガストリンが幽門腺型ムチンを持つ細胞の近傍に検出されたという今回の結果もやはり幽門腺化生で

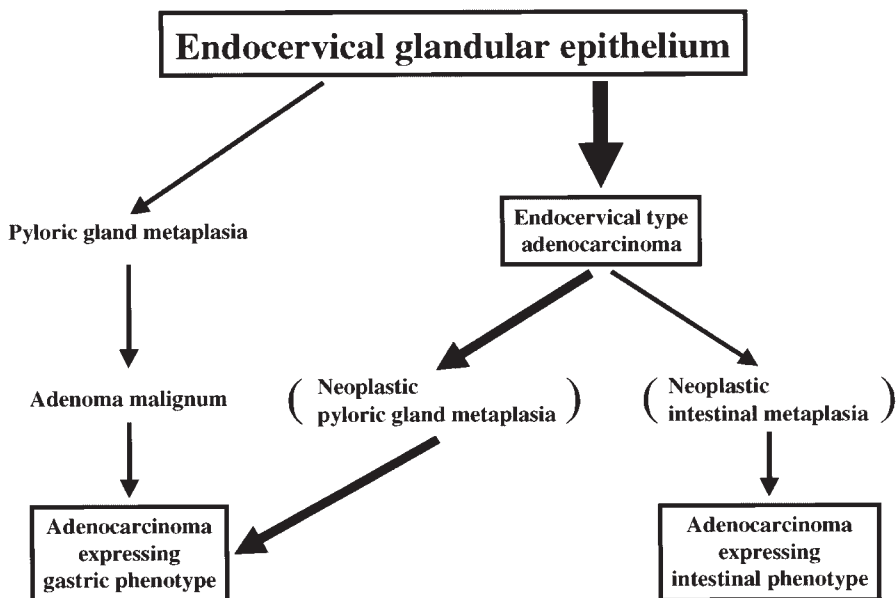


Fig. 10. Possible histogenesis of mucinous adenocarcinomas of the uterine cervix.

あることを裏づける。

しかしながら、幽門腺型ムチンを持つ細胞は悪性腺腫の像を示す部分だけではなく、通常の内頸部型腺癌の像を示す部分にも認められた。一方で非腫瘍性頸部腺上皮においては、これまでにない多数例の調査でも幽門腺型ムチンを持つ細胞は全く認められなかった。これらを合わせ考えると、非腫瘍性幽門腺化生を母地として先ず所謂悪性腺腫が発生し、時間とともにその中にも異型の強い腫瘍細胞が出現してくるという経路<sup>20), 21)</sup>だけでは胃型表現型を示す頸部腺癌を説明するには無理がある。今回の研究結果は、腫瘍化後通常の内頸部型粘液性腺癌から腫瘍性化生によって幽門腺様細胞が発生してくる経路がより一般的であることを示唆している (Fig. 10)。幽門腺化生を伴う病変として最近腺過形成の存在が強調されてきているが<sup>24), 25)</sup>、いずれの報告においてもその診断基準が必ずしも明確ではない。幽門腺型ムチンを有する細胞の存在も現時点ではやはり腫瘍性変化を疑わせる重要な所見と考えなければいけない。幽門腺型ムチンは中性ムチンなので、古くから使われているAB-PAS二重染色でも子宮頸部では容易に検出でき、細胞診で腺上皮に異常が疑われた場合には一律に行われるべきかもしれない。

以上より結論すると、子宮頸部腺癌においてもムチンの発現に量的・質的变化が起こっており、とくにMUC2と幽門腺型ムチンの発現は腫瘍性変化を疑うべき重要な所見である。

御指導ならびに御校閲賜りました山形大学医学部病理学第二講座本山悌一教授に深謝いたします。

## 文 献

1. Katz DF: Human cervical mucus. Research up date. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1984-1986
2. Gendler SJ, Spicer AP: Epithelial mucin genes. Annu Rev Physiol 1995; 57: 607-634
3. Ishihara K, Kurihara M, Goso Y, Urata T, Ota H, Katsuyama T, et al.: Peripheral  $\alpha$ -linked N-acetylglucosamine on the carbohydrate moiety of mucin derived from mammalian gastric gland mucous cells: Epitope recognized by a newly characterized monoclonal antibody. Biochem J 1996; 318:409-416
4. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会(編): 子宮頸癌取扱い規約改訂第2版. 東京; 金原出版, 1997
5. Kaku T, Enjoji M: Extremely well-differentiated adenocarcinomas ("adenoma malignum") of the cervix. Int J Gynecol Pathol 1983; 2: 28-41
6. Gilks CB, Young RH, Aguirre P, Delellis RA, Scully R: Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinomas) of the uterine cervix. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. Am J Surg Pathol 1989; 13: 717-729
7. Shiozawa T, Tsukahara Y, Ishii K, Ota H, Nakayama J, Katsuyama T: Histochemical demonstration of gastrointestinal mucins in ovarian mucinous cystadenoma. Acta Pathol Jpn 1992; 42: 104-110
8. Tytgat KMAJ, Buller HA, Opdam FJM, Kim YS, Einerhand AWC, Dekker J: Biosynthesis of human colonic mucin: MUC2 is the prominent secretory mucin. Gastroenterology 1994; 107: 1352-1363
9. Allen A, Hutton DA, Pearson JP: The MUC2 gene product: A human intestinal mucin. Int J Biochem Cell Biol 1998; 30: 797-801
10. Hanski C: Is mucinous carcinoma of the colorectum a distinct genetic entity? Br J Cancer 1995; 72: 1350-1356
11. Utsunomiya T, Yonezawa S, Sakamoto H, Kitamura H, Hokita S, Aiko T, et al.: Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: Its relationship with prognosis of patients. Clin Cancer Res 1998; 4:

- 2605-2614
12. Audie J-P, Tetaert D, Pigny P, Buisine MP, Janin A, Aubert JP, et al. : Mucin gene expression in the human endocervix. *Hum Reprod* 1995; 10: 98-102
  13. Duperat VG, Audie JP, Debailleul V, Laine A, Buisine MP, Galiegue-Zouitina S, et al. : Characterization of the human mucin gene MUC5AC: A consensus cystin-rich domain for 11p15 mucin genes ? *Biochem J* 1995; 305: 211-219
  14. Ho SB, Robertson AM, Shekels LL, Lyftogt CT, Niehans GA, Toribara NW: Expression cloning of gastric mucin complementary DNA and localization of mucin gene expression. *Gastroenterology* 1995; 109: 735-747
  15. Gipson IK, Ho SB, Spurr-Michand SJ, Tisdale AS, Zhan Q, Torlakovic E, et al. : Mucin genes expressed by female reproductive tract epithelia. *Biol Reprod* 1997; 56: 999-1011
  16. Swallow DM, Gendler S, Griffiths B, Corney G, Taylor-Papadimitriou J, Bramwell ME: The human tumor-associated epithelial mucins are coded by an expressed hypervariable gene locus PUM. *Nature* 1987; 328: 82-84
  17. Yonezawa S, Sato E: Expression of mucin antigens in human cancers and its relationship with malignant potential. *Pathol Int* 1997; 47: 813-830
  18. Tashiro Y, Yonezawa S, Kim YS, Sato E: Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in human ovarian tumors. *Hum Pathol* 1994; 25: 364-372
  19. Ota H, Nakayama J, Momose M, Kurihara M, Ishihara K, Hotta K, et al. : New monoclonal antibodies against gastric gland mucous cell-type mucins: A comparative immunohistochemical study. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 113-119
  20. Ishii K, Hosaka N, Toki T, Momose M, Hidaka E, Tsuchiya S, et al. : A new view of so-called adenoma malignum of the uterine cervix. *Virchows Arch* 1998; 432: 315-322
  21. Ishii K, Hidaka E, Katsuyama T, Ota H, Shiozawa T, Tsuchiya S: Ultrastructural features of adenoma malignum of the uterine cervix: Demonstration of gastric phenotype. *Ultrastruct Pathol* 1999; 23: 375-381
  22. Solcia E, Capella C, Vassallo G, Buffa R: Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol* 1975; 42: 223-286
  23. Iwafuchi M, Watanabe H, Ishihara N, Enjoji M, Iwashita A, Yanaihara N, et al. : Neoplastic endocrine cells in carcinomas of the small intestine: Histochemical and immunohistochemical studies of 24 tumors. *Hum Pathol* 1987; 18: 185-194
  24. Mikami Y, Hata S, Fujiwara K, Imajo Y, Kohno I, Manabe T: Florid endocervical glandular hyperplasia with intestinal and pyloric gland metaplasia: Worrisome benign mimic of "adenoma malignum". *Gynecol Oncol* 1999; 74: 504-511
  25. Nucci MR, Clement PB, Young RH: Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinct pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 886-891

## Mucin Alteration in Adenocarcinomas of the Uterine Cervix

Shumei Zhao

*Department of Pathology, Yamagata University School of Medicine,  
Yamagata 990-9585, Japan*

### ABSTRACT

**Purposes:** The uterine cervix is covered with glandular epithelium which produces mucins. Generally, the mucin productivities by glandular epithelia are decreased or disappeared with the progress of neoplastic change. Moreover, it is known that some adenocarcinomas produce different types of mucins which are not produced by the normal glandular epithelium. In the present study, we investigated the quality and quantity of mucins produced by non-neoplastic and neoplastic uterine cervical glandular epithelia. Subsequently, we clarified the significance of mucin examination for making diagnoses of cervical adenocarcinoma.

**Materials and Methods:** Non-neoplastic cervical tissues obtained from 100 cases without neoplastic changes and adenocarcinoma tissues obtained from 35 patients were used for mucin-histochemical, immunohistochemical and electron microscopic examinations.

**Results:** The mucin produced by the non-neoplastic cervical glandular epithelium was characterized as the following: 1) predominant sulfo-mucin. 2) MUC1 mucin expression. 3) MUC5AC mucin expressed in the shallow layer. 4) No expression of MUC2 mucin, pyloric gland-type mucin or CEA. 5) No coexistence of endocrine cells. On the other hand, the expression of sulfo-mucin, MUC1 mucin and MUC5AC mucin were decreased in the adenocarcinomatous cells. MUC2 mucin and pyloric gland-type mucin were newly expressed by the adenocarcinomatous cells. MUC2 mucin was detected in 65% of mucinous adenocarcinomas of endocervical type, 100% in the intestinal type and 36% in endometrial adenocarcinomas. The pyloric gland type mucin was found in 80% of mucinous adenocarcinomas of the endocervical type. Cells which contained pyloric gland-type mucin were associated with endocrine cells of pyloric glandular type. Ultrastructural examinations also revealed that the feature of mucus granules contained in such cervical adenocarcinoma cells was similar to that of the pyloric gland cells.

**Conclusion:** The quantitative or qualitative alteration of mucin occurs in the cervical adenocarcinoma. In particular, the appearance of MUC2 or pyloric gland-type mucin is an important marker for making diagnoses of cervical adenocarcinoma.

**Key words:** adenocarcinoma, uterine cervix, mucin