

---

 総 説
 

---

## 前立腺および前立腺癌における粘液形質

徳洲会野崎病院病理診断科

岸 真 五

奈良県立医科大学分子病理学

谷 里 奈, 國 安 弘 基

## Mucous phenotype in prostate glands and prostate cancers

SHINGO KISHI

Department of Diagnostic Pathology, Tokushukai Nozaki Hospital

RINA FUJIWARA-TANI, HIROKI KUNIYASU

Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

Received May 9, 2022

*Abstract*

Mucus production in prostatic glands and prostate cancers is a relatively rare phenotype that is confirmed by goblet cell metaplasia and mucus staining. Mouse carcinogenesis models suggest that the mucin phenotype is in the noncanonical pathway and possesses a higher potential for malignancy. We found 16 mucin-positive cases in 98 human prostate cancers. There was no difference in Gleason score, vascular invasion, or perineural invasion among them. In contrast, the mucin-positive cases showed more pronounced tumor extension and higher nuclear atypia than the negative cases. In addition, pre-cancerous PIN lesions were observed in the mucin-negative cases but not in any of the positive cases. The goblet cell metaplasia in nonneoplastic prostatic glands is noteworthy as a possible precancerous status in a noncanonical carcinogenic pathway.

**Key words:** prostate, prostate cancer, goblet cell metaplasia, mucus production

## 杯状細胞化生

前立腺杯状細胞化生は粘液化生とも呼ばれ、前立腺の腺管に比較的まれに発生する状態で、杯細胞化生を特徴とする。自験例では254例の前立腺コア針生検において5例(2%)に認められたのみである。しかし、その病的意義は明らかではない。Fig. 1.に示すように、腺管上皮は通常の立方状形態から円柱状形態に変化

し、核には偽重層化が認められる。さらに、杯細胞が上皮内に散在している。杯細胞内には、periodic acid-Schiff (PAS) - alcian blue (AB) 染色陽性を示す粘液が認められる。前立腺特異抗原(PSA)、ケラチンともに陰性である<sup>1)</sup>。粘液性上皮細胞は全年齢層に認められ、ほとんどが尿道下周辺に認められている<sup>1)</sup>。

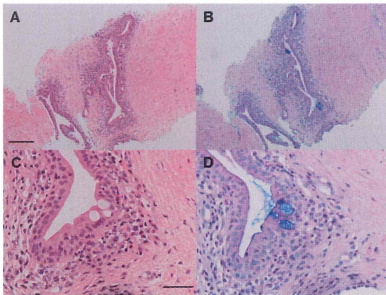


Fig. 1. Goblet cell metaplasia of prostatic glands. Non-tumoral prostatic glands containing goblet cells. (A, C) Hematoxylin-eosin staining. Scale bar, 100  $\mu$ m. (B, D) periodic acid-Schiff - alcian blue staining. Scale bar, 50  $\mu$ m.

### 実験動物における杯細胞化生

前立腺粘液化生は、実験動物において多く報告されている。野生型 FVB/N mice においては高齢 (17-24 mo) のマウスにおいては約半数に杯細胞化生が認められる<sup>2)</sup>。Probasin-RAS transgenic mice を用いた前立腺発癌モデルにおいては、prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) とともに杯細胞化生が認められ、ヒト前立腺癌でも upregulate されている trefoil factor-3 (TTF3) の発現亢進が認められる<sup>3)</sup>。PTEN ノックアウトマウスを用いた前立腺発癌モデルでは、癌細胞に粘液化生が認められ MUC1, MUC19, MUC4,

Table 1. Mucin producing carcinomas in 98 cases of prostate cancers

Parameter		Mucin (+) <sup>1)</sup>	Mucin (-)	P value <sup>2)</sup>
		16	82	
Gleason score	6	2	16	NS
	7	8	39	
	8-9	6	27	
Occupation <sup>3)</sup>	1	1	29	0.016
	2	2	12	
	3	2	12	
	4	1	12	
	5	5	11	
	6	5	6	
Nuclear atypia	1	6	45	0.0093
	2	6	34	
	3	4	3	
Neurovascular invasion	(-)	14	65	NS
	(+)	2	17	
PIN	(-)	16	60	0.0191
	(+)	0	22	

PIN, prostatic intraepithelial neoplasia; NS, not significance.

1) Mucin production was detected by periodic acid-Schiff - alcian blue staining.

2) Statistical difference was calculated by chi-square test or Fisher's exact test.

3) All cases underwent 10-point biopsy; Occupation indicates how many of the 10 points contained cancer.

MUC5AC, MUC5B, TFF3 といった粘液化生マーカーの発現増加を示しておりヒト前立腺癌と相同性が認められる<sup>4)</sup>.

### 杯細胞化生と前立腺癌との関連

前述のように、実験動物では杯細胞化生が前立腺発癌と相関を示している。Santos NJ らは、マウス発癌における前立腺発癌経路を canonical と non-canonical に分けている<sup>4)</sup>。canonical 経路は前立腺分化を保っており、AR-high/PSA-high/Ki67-low の高分化な腺癌に発展する。これに対し、non-canonical 経路は MUC1, MUC19, MUC4, MUC5AC, MUC5B, TFF3 など粘液分化を示し、AR-low/PSA-low/Ki67-high の high grade な腺癌に発展し、その予後は不良である。このことから、非腫瘍性前立腺上皮における杯細胞化生は悪性度の高い腺癌の前癌状態である可能性が示唆される。

### ヒト前立腺癌におけるムチン表現型

このような粘液産生の前立腺発癌における位置付けを踏まえて、ヒト前立腺癌における粘液産生についてわれわれは検討を行った (Table 1)。2013-2015 年に奈良県立医科大学分子病理学で前立腺コア針生検にて診断された 98 例の前立腺癌について、PAS-alcian blue 染色陽性を示す粘液産生を検討したところ、16 例 (16.3%) で粘液陽性であった。この中には 2 例の前立腺導管腺癌と 1 例の粘液腺癌が認められた。

粘液陽性例と陰性例を比較すると組織分化度を示す Gleason score に差異は認められなかった。また、尿管侵襲や神経周囲浸潤にも差異は認められなかった。これに対して、10 点の生検組織中の癌を含む組織の数を示す occupation は、粘液陰性例では 2.9 であったのに対し、陽性例では 4.1 であった。これは、粘液陽性例では陰性例よりもより強い癌の進展を示唆している ( $P = 0.016$ )。さらに、核異型についても、粘液陽性例では陰性例よりも high grade のものが有意に多かった ( $P = 0.0093$ )。発癌経路を示唆する PIN の併存の有無については、粘液陰性例の 22 例 (27%) に PIN が認められたのに対し、陽性例では 1 例も認められなかった ( $P = 0.0191$ )。この結果は、粘液陽性例

と陰性例が異なった発癌経路に位置付けられることを示唆している。

## 結 論

非腫瘍性前立腺腺管における杯細胞化生は、比較的まれな組織学的所見であるが、前立腺における non-canonical な発癌経路における前癌状態の可能性があり、より high grade な腺癌への進展の可能性が示唆される。前立腺コア生検において、PIN と同等の注目を受けるべき病変と考えられる。

## 利 益 相 反

論文内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

## 参 考 文 献

- 1) Gal, R., Koren, R., Nofech-Mozes, S., Mukamel, E., His, Y. and Zajdel, L.: Evaluation of mucinous metaplasia of the prostate gland by mucin histochemistry. *British journal of urology* 77: 113-117, 1996.
- 2) Latonen, L., Kujala, P. and Visakorpi, T.: Incidence of Mucinous Metaplasia in the Prostate of FVB/N Mice (*Mus musculus*). *Comparative medicine* 66: 286-289, 2016.
- 3) Scherl, A., Li, J. F., Cardiff, R. D. and Schreiber-Agus, N.: Prostatic intraepithelial neoplasia and intestinal metaplasia in prostates of probasin-RAS transgenic mice. *The Prostate* 59: 448-459, 2004.
- 4) Santos, N. J., Ximenes, P. P., Constantino, F. B., Carvalho, H. F. and Felisbino, S. L.: Mucinous metaplasia in Pten conditional knockout mice and mucin family genes as prognostic markers for prostate cancer. *Life sciences* 293: 120264, 2022.