

乳腺粘液癌の MUC2 ムチンコア蛋白発現と細胞増殖能との 関連に関する免疫組織学的研究

植 村 元 貴

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・

一般外科学分野

(主任：畠山勝義教授)

Immunohistochemical Study of Correlation between MUC2 Mucin Core Protein Expression and Cell Proliferation Activity in Mucinous Carcinoma of the Breast

Motoki UEMURA

Division of Digestive and General Surgery,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Katsuyoshi HATAKEYAMA)

要 旨

乳腺原発の純型粘液癌は他の乳癌に比べ予後良好な癌とされている。これまで同癌の細胞増殖能が他の乳癌に比べて低いことがその良好な予後を規定する因子とされてきたが、近年のムチンコア蛋白の研究の進歩により、MUC2 ムチンコア蛋白発現も同癌の生物学的悪性度を規定している可能性が想定されてきた。本研究では、これら2つの因子にどのような関連があるかを細胞単位で明らかにすることを目的とし、乳腺純型粘液癌における MUC2 コア蛋白発現および増殖細胞マーカーである Ki-67 蛋白発現を二重染色法を用いて検討した。

外科切除乳腺原発純型粘液癌 12 例を対象とし、浸潤性乳管癌 14 例をコントロールとした。純型粘液癌では浸潤部の 12/12 (100 %), 乳管内非浸潤癌巣 (CIS) 部の 6/6 (100 %) に MUC2 発現がみられたのに対し、浸潤性乳管癌での MUC2 発現は 1/14 (7.1 %) のみであった。純型粘液癌の MUC2 発現細胞率は、浸潤部で 53.2 ± 21.5 % (22.3 ~ 85.4 %), CIS 部で 12.8 ± 8.2 % (0 ~ 21.7 %) であった。純型粘液癌浸潤部では、MUC2 発現細胞と非発現細胞の Ki-67 index はそれぞれ 5.5 ± 3.1 % と 9.6 ± 5.2 % であり、両者間には有意差があった。他方 CIS 部の Ki-67 index は、MUC2 発現細胞と非発現細胞とで有意差はなかった (3.6 ± 2.7 % vs 4.7 ± 3.0 %)。浸潤部と CIS 部との比較では、MUC2 発現細胞の Ki-67 index に有意差はなかったが、MUC2 非発現細胞の Ki-67 index は浸潤部が CIS 部に比べ有意に高値であった。

以上の結果より、純型乳腺粘液癌の浸潤癌部では、MUC2 発現細胞は非発現細胞に比べ細胞増殖能が低い癌細胞であり、同癌は細胞増殖能の低い MUC2 発現細胞をその構成細胞としてい

Reprint requests to: Motoki UEMURA
Division of Digestive and General Surgery
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・一般外科分野
植村元貴

ることが他の乳癌に比べ生物学的悪性度が低いことの一因となっていると推定された。しかし、同癌の MUC2 発現細胞率にはバラツキがあることから、同癌の中にも生物学的悪性度に違いが生ずる可能性も示唆され、今後純型粘液癌に占める MUC2 発現細胞の割合とリンパ節転移、予後との関係についての検討が必要と考えられた。また、CIS 部では MUC2 発現細胞と非発現細胞とで細胞増殖能に違いがなかったことから、MUC2 発現と細胞増殖能との関係に癌の間質浸潤がどのように関わってくるかを解明することが、純型乳腺粘液癌の発育進展を明らかにする上で必要であると考察された。

Key words: ムチンコア蛋白, MUC2, 細胞増殖, Ki-67, 粘液癌, 乳癌

緒 言

ムチン (mucin) は、腺上皮細胞が産生する粘液の主成分であり¹⁾、蛋白骨格 (ムチンコア蛋白) に多数のオリゴ糖側鎖が O-グリコシド結合した分子量 40 万以上の巨大分子である²⁾。近年、分子生物学的手法によりムチンコア蛋白の構造が明らかにされ、現在までに MUC1 から MUC12 までの 12 種類のムチンコア蛋白が同定されている³⁾。これらムチンコア蛋白の発現にはヒト正常臓器特異性がある⁴⁾と同時に、様々なヒト腫瘍でその生物学的悪性度と関連することもわかってきた⁵⁾。特に MUC2 発現は、大腸癌ではリンパ節転移陰性例に多く⁶⁾⁷⁾、膵癌、肝内胆管癌、十二指腸乳頭部癌では予後良好因子の一つと考えられている⁵⁾。MUC2 はその遺伝子が染色体 11p15.5 上に位置するゲル形成性分泌型ムチンのコア蛋白であり⁸⁾、正常組織では、大腸、小腸、気管支、気管、子宮頸部などの粘液産生細胞で発現していることが知られている⁴⁾。

乳腺原発の粘液癌は、細胞外への大量の粘液産生を組織学的特徴とする乳癌特殊型の一つであり⁹⁾、乳癌全体の 1-6% を占める¹⁰⁾。同癌は一般に、癌巣全体が粘液膠様のもの (純型) と、通常の浸潤性乳管癌を併存するもの (混合型) とに亜分類され¹¹⁾、純型粘液癌は他の乳癌に比べリンパ節転移陽性率が低く¹⁰⁾⁻¹⁴⁾、予後良好な癌とされている¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。通常の浸潤性乳管癌では、細胞増殖能はその組織学的悪性度の指標であり¹⁷⁾、予後を規定する因子の一つとされている¹⁸⁾。純型粘液癌は他の乳癌に比べ細胞増殖能が低く¹⁹⁾、それが同癌の良好な予後を説明する因子として考

えられてきた。他方、ムチンコア蛋白の免疫学的検討では、乳腺粘液癌 (純型、混合型を含む) における MUC2 の異所性発現 (正常の乳腺組織では MUC2 発現は認められない²⁰⁾) が報告されており¹⁴⁾²¹⁾⁻²³⁾、このことも乳腺粘液癌の生物学的悪性度と関連しているものと想定されてきている⁵⁾。

本研究は、乳腺純型粘液癌の生物学的悪性度規定因子として想定されている MUC2 発現と細胞増殖能とにどのような関連があるかを細胞単位で明らかにすることを目的とし、同癌における MUC2 コア蛋白発現および増殖細胞マーカーである Ki-67 蛋白発現を両者の二重免疫染色法を用いて検討した。

材料と方法

1. 検討対象

外科切除乳腺原発純型粘液癌 12 例を対象とした。12 例中 6 例は、乳管内非浸潤癌巣 (CIS) 併存例である。粘液癌の定義は、「乳癌取り扱い規約」⁹⁾に従った。純型の定義は AFIP のアトラスに従い、「腫瘍の少なくとも 75% 以上の領域が粘液産生性であるもの」とした²⁴⁾が、本研究で対象とした 12 例は、全例ともその全体が粘液結節により取り囲まれていた。対照として、外科切除乳腺原発浸潤性乳管癌 14 例を無作為に抽出した。症例はホルマリン固定され、全例とも病変部は全割階段切片が作成された。全割 HE 染色標本の検鏡で代表切片を選択し、その HE 染色と免疫染色用に 3 μ m 連続切片を作成した。

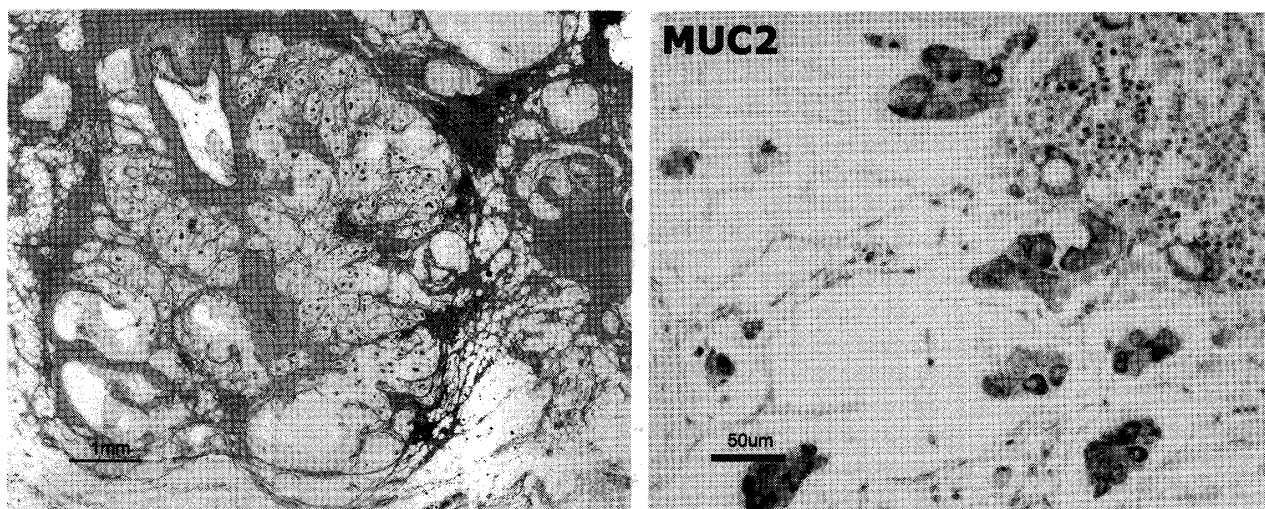


図1 純型粘液癌のHE組織像とMUC2免疫染色像

2. 免疫組織化学

免疫染色は streptavidin - biotin immunoperoxidase 法 (SAB 法) (Histofine SAB - PO kit, Nichirei, Japan) で行い, MUC2 および Ki-67 蛋白に対するモノクローナル抗体は, それぞれ Ccp 58 (Novocastra, UK) と MIB-1 (Immunotech, France) を用いた. 純型粘液癌に関しては, MUC2 発現と細胞増殖能との関係を細胞単位で検討するため, 更に MUC2 免疫染色と Ki-67 免疫染色の二重染色標本を作製した. それぞれの染色陽性所見を明瞭に区別するため, 発色剤として MUC2 染色には DAB (3, 3'-diaminobenzidine) (Wako, Japan) (反応陽性の場合茶色に発色) を, Ki-67 染色には Vector Vip (Vector, USA) (反応陽性の場合赤紫に発色) を用いた.

3. 免疫染色の評価方法

MUC2 染色に関しては, 病巣内に1個でも染色陽性の癌細胞が認められた場合を染色陽性症例とした. 純型粘液癌については, それぞれの症例で浸潤部 (12例), 併存する CIS 部 (6例) 別に, 癌細胞成分が豊富な領域を対物40倍で10視野選択し, 全細胞数に対する MUC2 陽性細胞の比率を算定した. また, 同領域を対象として, MUC2・Ki-67 二重染色標本を用い, MUC2 陽性細胞群, MUC2 陰性細胞群別に Ki-67 染色陽性細胞の比

率 (Ki-67 index) を求めた.

なお, 統計検定には χ^2 乗検定, Mann-Whitney U-test を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

1. 純型粘液癌と浸潤性乳管癌の MUC2 発現

純型粘液癌では浸潤癌部の 12/12 (100%) (図1), CIS 部の 5/6 (83.3%) で MUC2 発現細胞がみられたのに対し, 浸潤性乳管癌での発現率は 1/14 (7.1%) (図2) であった (浸潤部間で, $p < 0.0001$). MUC2 発現浸潤性乳管癌では, MUC2 陽性細胞が数個散在性に認められるのみであった.

純型粘液癌では症例あたり浸潤部で 526 ~ 2970 個 (平均 1271 ± 800 個), CIS 部で 2112 ~ 3511 個 (平均 2882 ± 482 個) の癌細胞を対象として, MUC2 陽性細胞の比率を算定した. MUC2 陽性細胞率は, 浸潤部で $53.2 \pm 21.5\%$ (22.3% ~ 85.4%), CIS 部で $12.8 \pm 8.2\%$ (0% ~ 21.7%) であった (表1). 浸潤部と CIS 部との間には, 統計的有意差があった ($p = 0.0007$).

2. 純型粘液癌の MUC2 発現と Ki-67 index との関係

浸潤癌部の Ki-67 index は平均 $7.4 \pm 3.8\%$ であったが, MUC2 と Ki-67 の二重染色標本 (図3)

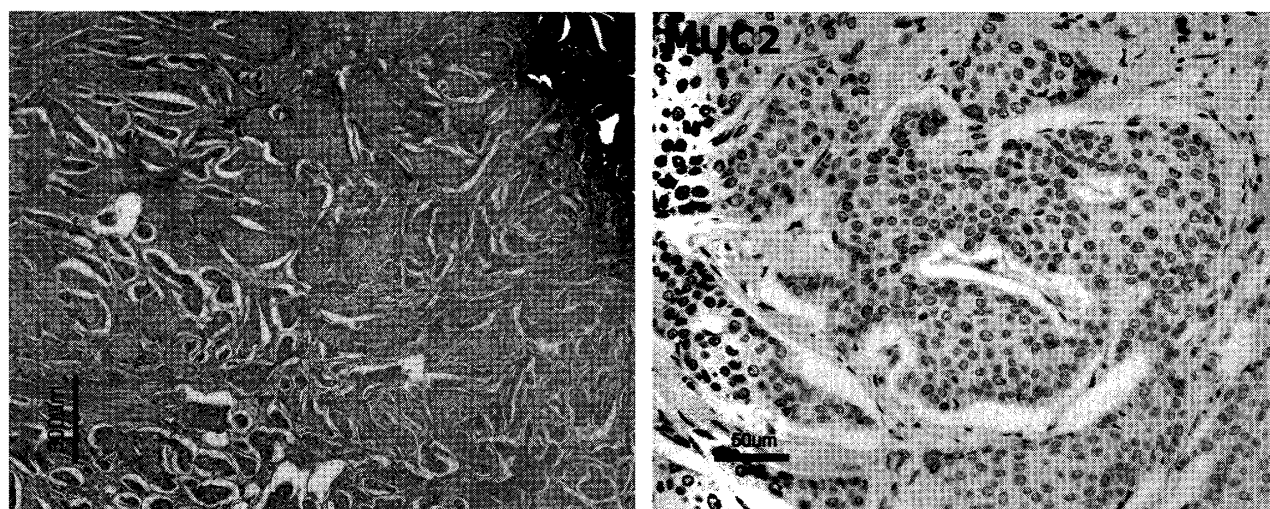


図2 浸潤性乳管癌（充実腺管癌）の HE 組織像と MUC2 免疫染色像

表1 純型粘液癌の浸潤部および併存 CIS 部の MUC2 陽性細胞率

症例 No.	浸潤部		併存CIS部	
	算定細胞数	MUC2陽性細胞率	算定細胞数	MUC2陽性細胞率
1	1302	32.2%	3159	0.0%
2	2970	22.3%	3511	14.2%
3	597	70.2%	2715	5.9%
4	2548	50.4%	2714	18.5%
5	1440	30.8%	3084	21.7%
6	1604	37.0%	2112	16.4%
7	608	85.4%	-	-
8	581	53.9%	-	-
9	808	79.3%	-	-
10	1467	45.9%	-	-
11	811	82.0%	-	-
12	526	48.9%	-	-
	1271±800	53.2±21.8%*	2882±482	12.8±8.2%**

* vs **, p=0.0007

を用いて MUC2 陽性細胞と陰性細胞別に算定すると、それぞれ平均 $5.5 \pm 3.1\%$ と $9.6 \pm 5.2\%$ であり、MUC2 陽性細胞は陰性細胞に比べ有意に Ki-67 index が低値であった ($p = 0.043$) (表2). 症例ごとに MUC2 陽性細胞と陰性細胞の Ki-67 index を比較すると、8/12 (症例 1-5, 7-9) で前者は後者より有意に低値であった ($p < 0.05$). またこれら 8 例の MUC2 陰性細胞と陽性細胞の Ki-67 index の比は 1.6 以上であった. なお、CIS

併存例と非併存例とで、MUC2 陽性、陰性細胞ともに Ki-67 index に有意差はなかった.

CIS 部の Ki-67 index は、全体で平均 $4.5 \pm 2.7\%$ 、MUC2 陽性細胞で $3.6 \pm 2.7\%$ 、MUC2 陰性細胞で $4.7 \pm 3.0\%$ であり (表3), MUC2 陽性細胞と陰性細胞の間には有意差はなかった. しかし、CIS 併存の浸潤癌部と比較して、MUC2 陰性細胞の Ki-67 index が有意に低値であった ($p = 0.045$).

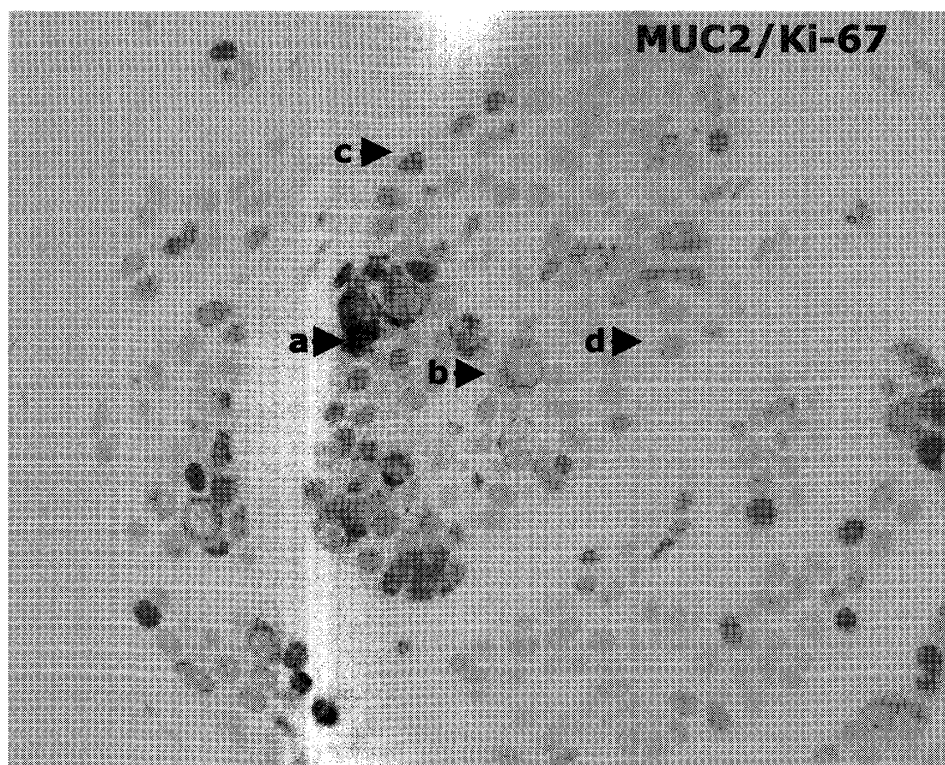


図3 純型粘液癌の MUC2 と Ki-67 の二重染色.

a: MUC2 (+) /Ki-67 (+), b: MUC2 (+)/Ki-67 (-), c: MUC2 (-)/Ki-67 (+), d: MUC2 (-)/Ki-67 (-)

表2 純型粘液癌浸潤部の MUC2 発現と Ki-67 index との関係

症例 No.	CIS併存	Ki-67 index			
		Total	MUC2(+)細胞 (A)	MUC2(-)細胞 (B)	B/A
1	+	8.7%	2.4%	11.7%	4.9 [#]
2		5.0%	2.4%	5.8%	2.4 [#]
3		8.7%	7.2%	12.4%	1.7 [#]
4		3.1%	2.3%	3.9%	1.7 [#]
5		8.8%	6.3%	9.8%	1.6 [#]
6		14.7%	11.3%	16.4%	1.1
7	-	5.6%	3.3%	19.1%	5.8 [#]
8		5.0%	3.8%	6.3%	1.7 [#]
9		5.6%	5.0%	7.8%	1.6 [#]
10		12.6%	11.3%	13.7%	1.2
11		7.0%	7.4%	5.5%	0.7
12		3.0%	3.9%	2.2%	0.6
		7.4±3.8%	5.5±3.1%*	9.6±5.2%**	2.1±1.6

* vs **, p=0.043

[#], MUC2陽性細胞のKi-67 indexが陰性細胞に比べ有意に低値 (p<0.05)

表 3 純型粘液癌 CIS 部の MUC2 発現と Ki-67 index との関係

症例 No.	Ki-67 index			
	Total	MUC2(+)細胞 (A)	MUC2(-)細胞 (B)	B/A
1	4.0%	0%	4.0%	-
2	1.5%	1.2%	1.6%	1.3
3	5.3%	7.5%	5.1%	0.7
4	5.4%	4.4%	5.4%	1.2
5	2.1%	4.0%	2.1%	0.5
6	8.9%	4.3%	9.8%	2.3
	4.5±2.7%	3.6±2.7%	4.7±3.0%*	1.2±0.7

*, 浸潤癌部と有意差あり(p=0.045)

考 察

乳腺純型粘液癌の MUC2 発現を検討した従来の報告は、浸潤癌部を対象とし、その全例に MUC2 発現が認められたとしているが^{14)21) - 23)}, 癌細胞のどの程度の割合が MUC2 陽性であったのかの定量的検討は行われていない。本研究で対象とした 12 例の乳腺純型粘液癌もその浸潤部では全例で MUC2 陽性細胞が認められたが、算定した全癌細胞に対するその比率は症例により 22.3%～85.4%までのバラツキがあった(表 1)。本研究での MUC2 陽性細胞率の算定は、癌細胞成分が豊富な領域を対物 40 倍で 10 視野選択して行ったものであり、算定された値がその癌全体の MUC2 陽性細胞率を表しているとは限らない。しかし本検討結果は、粘液癌は必ずしも MUC2 陽性の癌細胞のみから構成されている訳ではなく、少なくともムチンコア蛋白発現に関しては heterogeneous な細胞集団から成り立っている可能性があることを示唆している。すなわち、粘液癌の MUC2 発現とその生物学的悪性度とを関連を解明するには、MUC2 陽性症例と陰性症例という病変単位の比較ではなく、MUC2 陽性細胞と陰性細胞との細胞単位の比較が不可欠である。

MUC2 と Ki-67 免疫染色の二重染色を行い、MUC2 陽性細胞と陰性細胞とに分けて細胞単位でその増殖能を比較した本研究結果から、純型乳腺粘液癌の浸潤部における MUC2 陽性細胞は陰性細胞に比べて Ki-67 index が有意に低く、細胞

増殖能が低い癌細胞であることが分かった(表 2)。MUC2 陽性細胞の細胞増殖能は、陰性細胞のほぼ 2 倍前後と推定される。ヒト体内の腫瘍は原則的に対数関数的に生長し、腫瘍体積の増加は、 $V = V_0 e^{(\lambda - \beta)t}$ (V : 腫瘍体積, V_0 : 観察開始時点での腫瘍体積, λ : 細胞増殖率, β : 細胞喪失率, t : 時間経過) で表される (Collins' principle²⁵⁾)。MUC2 陽性細胞の細胞増殖率が陰性細胞のほぼ 2 倍であることは、時間経過とともに両細胞の体積増加に膨大な差をもたらすことがわかる。このことは、純型粘液癌は生長速度の遅い腫瘍であるとした Clayton²⁶⁾ らの長期経過観察結果を裏付けるものとも言える。

通常の浸潤性乳管癌では、細胞増殖能は組織学的悪性度¹⁷⁾ や予後を規定する重要な因子¹⁸⁾ と考えられている。純型粘液癌の浸潤部は、その構成細胞として増殖能の低い MUC2 陽性細胞の比率が高いことが、他の乳癌に比べ生物学的悪性度が低いことの要因となっていると推定される。しかし本研究対象とした純型粘液癌浸潤部における MUC2 陽性細胞比率のバラツキを考慮した場合、同癌の中にも細胞増殖能の高い群 (MUC2 陽性細胞の比率が低い) と低い群 (MUC2 陽性細胞の比率が高い) とが混在している可能性があり、今後は純型粘液癌で MUC2 陽性細胞が占める比率とリンパ節転移や予後との相関、MUC2 陽性細胞がどの程度の比率を占めれば良好な予後を期待できるかの cut off 値を、検討して行く必要があると考えられた。

他方、純型乳腺粘液癌に併存する CIS 部では、MUC2 陽性細胞と陰性細胞との間に Ki-67 index の差はなく、増殖能に違いは認められなかった。浸潤癌部における MUC2 陽性細胞と陰性細胞の増殖能の差は、浸潤癌部における MUC2 陰性細胞の増殖能の増加に起因している(表 2, 3)。すなわち、純型乳腺粘液癌浸潤癌部における“MUC2 陽性細胞は陰性細胞に比べて増殖能が低い”という現象の本質は、“MUC2 発現細胞は浸潤しても増殖能に変化がない”ということであると言えよう。このことは同癌の生物学的悪性度の問題とは別に、MUC2 コア蛋白発現と細胞増殖能との関係に、癌の間質浸潤がどのように関わっているかを解明することが、同癌の発育進展を明らかにする糸口になることを示唆している。

結 論

本研究により、純型乳腺粘液癌の浸潤部における MUC2 コア蛋白発現細胞は非発現細胞に比べ細胞増殖能が有意に低い癌細胞であり、そのことが MUC2 発現を特徴とする同癌の良好な予後を説明する因子の一つであることが示された。しかし純型乳腺粘液癌は MUC2 発現に関しては heterogeneous な癌細胞集団から構成されており、細胞増殖能の低い同蛋白発現細胞が占める割合によっては、同癌の生物学的悪性度にも違いが生ずる可能性があることが示唆された。今後 MUC2 発現細胞の割合とリンパ節転移、予後との関係についての検討が必要であると考えられた。一方 CIS 部では、MUC2 発現細胞と非発現細胞との間に細胞増殖能に違いはなく、MUC2 発現と細胞増殖能との関係に、癌の間質浸潤がどのように関わってくるかを解明することが、純型乳腺粘液癌の発育進展を明らかにする上で必要であると考察された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました畠山勝義教授、渡辺英伸教授(分子・診断病理学分野)に深謝いたします。また、貴重な症例を供与頂いた済生会新潟第二

病院院長川口正樹博士、病理部長石原法子博士、北九州市立医療センター病理部豊島里志先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Devine PL and McKenzie IFC: Mucins: structure, function, and association with malignancy. *Bioessays* 14: 619-625, 1992.
- 2) Iztzkowitz, SH, Yuan M, Montgomery CK, Kjeldsen T, Takahashi HK, Bigbee WL and Kim YS: Expression of Tn, Sialosyl-Tn, and T antigen in human colon cancer, *Cancer Res* 49: 197-204, 1989.
- 3) 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.
- 4) Gum JR: Mucin genes and the protein they encode: Structure, diversity, and regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7: 557-564, 1992.
- 5) Yonezawa S and Sato E: Expression of mucin antigens in human cancers and its relationship with malignancy potential. *Pathology Int* 47: 813-830, 1997.
- 6) Ajioka Y, Allison LJ and Jass JR: Significance of MUC1 and MUC2 mucin expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 49: 560-564, 1996.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 日本乳癌学会編. 乳癌取り扱い規約. 第14版. 金原出版, 東京, 2000.
- 10) Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, Morimoto T and Monden Y: Mucinous carcinoma of the

- breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features. *Cancer* 61: 989 - 996, 1988.
- 11) World Health Organization. Histological typing of breast tumours. WHO, International histological classification of tumours, vol 2, 2nd ed. Geneva, 1981.
- 12) Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A and Rike F: Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunohistochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 18: 702 - 711, 1994.
- 13) Andre S, Cunha F, Bernardo M, Sousa JME, Cortez F and Soares J: Mucinous carcinoma of the breast: A pathologic study of 82 cases. *J Surg Oncol* 58: 162 - 167, 1995.
- 14) Chu JS and Chang KJ: Mucin expression in mucinous carcinoma and other invasive carcinomas of the breast. *Cancer Letters* 142: 121 - 127, 1999.
- 15) Toikkanen S and Kujari H: Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: A clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Human Pathol* 20: 758 - 764, 1989.
- 16) Avisar E, Khan MA and Oza AK: Pure mucinous carcinoma of the breast: a clinicopathologic correlation study. *Ann Surg Oncol* 5: 447 - 451, 1998.
- 17) Gerdes J, Lelle RJ, Pickartz H, Heidenreich W, Schwarting R, Kurtsiefer L, Stauch G and Stein H: Growth fractions in breast cancers determined in situ with monoclonal antibody Ki-67. *J Clin Pathol* 39: 977 - 980, 1986.
- 18) 神谷憲太郎, 志賀俊行, 沢田晃暢, 橋本行弘, 川内章裕, 草野満夫: 乳癌における予後因子としての Ki-67 値の臨床病理学的検討. *日臨外医学会誌* 58: 1 - 7, 1997.
- 19) Kuenen-Boumeester V, Kwast THVD, Laarhoven HAJV and Henzen-Logmans SC: Ki-67 staining in histological subtypes of breast carcinoma and fine needle aspiration smears: *J Clin Pathol* 44: 208 - 210, 1991.
- 20) Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Cherwitz L, Gum ET, Dahiya R and Kim YS: Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissue. *Cancer Res* 53: 641 - 651, 1993.
- 21) Walsh MD, McGuckin MA, Devine PL, Hohn BG and Wright RG: Expression of MUC2 epithelial mucin in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 46: 922 - 925, 1993.
- 22) Yonezawa S, Nomoto M, Matsukita S, Xing PX, McKenzie IFC, Hilken J, Kim S and Sato E: Expression of MUC2 gene product in mucinous carcinoma of the breast: Comparison with invasive ductal carcinoma. *Acta Histochem Cytochem* 28: 239 - 246, 1995.
- 23) Kato N, Endo Y, Tamura G, Katayama Y and Motoyama T: Mucinous carcinoma of the breast: A multifaceted study with special reference to histogenesis and neuroendocrine differentiation. *Pathology Int* 49: 947 - 955, 1999.
- 24) Tumor of the Mammary Gland, Atlas of Tumor Pathology vol 7, 3rd ed. AFIP, Rosai J, ed, Washington, 1992.
- 25) Collins VP, Loeffler PK and Tivey: Observation in growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76: 988 - 1000, 1956.
- 26) Clayton F: Pure mucinous carcinomas of breast: Morphologic Features and prognostic correlates. *Human Pathol* 17: 34 - 38, 1986.

(平成 16 年 1 月 22 日受付)