

固形癌の疫学

連載 第9回

乳癌のリスクファクター

三宅 智^{*1}, 今井 一枝^{*2}, 中地 敬^{*3}

はじめに

近年、わが国における乳癌の罹患率は年を追うごとに高くなっている¹⁾。乳癌の発生には人種差が存在し、日本人女性の罹患率は白人女性のそれよりはるかに低いが、米国に移民した日本人の罹患率が高くなっていることから、ライフスタイルの変化を含む環境因子の影響が示唆される。同時に、米国日系人の罹患率が白人より低いことは人種的な感受性の差が依然として存在することも示している²⁾。わが国における罹患率の上昇も、ライフスタイルの変化が関与していることは間違いないであろう。本稿では、乳癌のリスクファクターとして、疫学的研究によるライフスタイル要因、日本では比較的頻度の少ないとされる家族性乳癌について、そして近年、分子疫学的アプローチがなされることによって明らかにされてきた遺伝子多型、さらには種々の遺伝子産物の機能的差異や発現量の違いに関する最近の知見を紹介する。また、癌罹患についてのリスクファクターだけではなく、癌死亡についてのリスクファクターすなわち癌の悪性度についても言及する。

1. 疫学的研究

現在までに、数多くの乳癌に対する疫学的研究が行われてきた。詳細については他稿を参照されたいが、大きく分けて、年齢などの個人的要因、食事等の生活習慣、出産を含む生殖関連事項、乳腺良性疾患の既往に分けて概説する。

罹患年齢については、40歳代後半と60歳代前半にピークがあり³⁾、閉経後の体重増加 (Body Mass Index > 26.5) および高身長 (159 cm 以上) が、閉経後乳癌のリスクファクターとされる⁴⁾。生活習慣に関しては、喫煙は閉経前の乳癌のリスクファクターとの報告があるが、閉経後については関連ないとされている。飲酒の方が喫煙よりも高いリスクとなるという報告が多い。肉類や脂肪摂取は特に閉経後乳癌のリスクとなるという⁴⁾。経口避妊薬やホルモン療法については統一した見解が得られていない。生殖関連因子に関しては、未婚、未妊、高齢初産、早い初潮 (11歳以下)、遅い閉経 (55歳以上) などがリスクファクターとして挙げられているが¹⁾、これは一生の総月経期間の長さに関連づける見解もある³⁾。また良性の乳腺疾患の既往、特に異型性を伴う増殖性乳腺症が

Risk factors for breast cancer

*1 MIYAKE Satoshi: 埼玉県立がんセンター研究所がん発生・予防研究担当主任

*2 IMAI Kazue: 埼玉県立がんセンター研究所がん発生・予防研究担当専門研究員

*3 NAKACHI Kei: 埼玉県立がんセンター研究所がん発生・予防研究担当専門調査員

固形癌 の疫学

乳癌のリスクファクターであると報告されている⁵⁾。

2. 家族性乳癌

以前からの疫学的研究で、乳癌の家族歴や既往歴がリスクファクターとなることが知られていた。現在、家族性乳癌の臨床的診断基準は「第一度近親者（親，兄弟姉妹，子供）に，発端者を含めて3人以上の乳癌患者がいる場合」，あるいは「第一度近親者に発端者を含めて2人以上の乳癌患者がいて，いずれかの乳癌が，40歳未満の若年性乳癌，同時性・異時性両側乳癌，同時性・異時性多臓器重複癌のどれかを満たす場合」，と提唱されている⁶⁾。

全乳癌の5～10%が家族性乳癌であるとされているが，米国の若年性乳癌家系の連鎖解析により，1994年に第17染色体上に存在する家族性乳癌原因遺伝子 *BRCA1* がクローニングされた。1995年には *BRCA1* と連鎖しない家系の解析から *BRCA2* がクローニングされた⁷⁾。これら2つの乳癌原因遺伝子は癌抑制遺伝子として機能するが，その産物である *BRCA1* 蛋白質と *BRCA2* 蛋白質の機能は完全には解明されていない。現在までのところ，両者共に遺伝子安定性の維持に関与していると考えられている。癌抑制遺伝子としての *BRCA1* および *BRCA2* の変異には，いわゆるホットスポットのようなものはなく，蛋白質の合成が途中で中断される変異が多いことが知られており⁸⁾，このことを利用したスクリーニング法として，Protein truncation test⁹⁾ が開発され臨床応用が試みられている¹⁰⁾。

各国における検討から，家族性乳癌の50～60%に *BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞変異を認め，また散发性乳癌における体細胞変異は非常に稀であることが明らかにされている¹¹⁾。外国では *BRCA1/BRCA2* の変異による遺伝性乳癌の寄与は高いが，わが国の乳癌ではこれらの寄与は低いという報告もある³⁾。

3. 遺伝子多型

近年，急速に注目されてきた分子疫学の分野で，すでに確立した地位を築いているのが遺伝子多型に関する研究である。乳癌に関しても主にチトクローム P450 ファミリーについての解析が行われてきた¹²⁾。チトクローム P450 は，ステロイドなど種々の体内物質や薬剤の代謝的活性化に関わる酵素群である。CYP1A1，CYP2D6，CYP2E1，CYP17，CYP19 などについて詳細な検討がなされている。CYP1A1 は本来，多環芳香族炭化水素の代謝酵素であり，estradiol を不活化する反応にも関わっている。これには4つの多型が知られており，3'-非翻訳領域の一塩基置換を起源とする多型のホモ接合性を有する群で乳癌のリスクが高いという報告¹³⁾等がなされてきた。CYP1A1 以外のチトクローム P450ファミリーあるいはGlutathione S-transferase等の解毒酵素の多型の検討では，遺伝子型によりその酵素活性が変化することも報告されているが¹²⁾，今後，これら遺伝子多型と遺伝子産物の機能との関連あるいは遺伝子多型が発現量に及ぼす影響などについての解析が必要である。

4. 癌の悪性度，予後に対する リスクファクター

これまで乳癌の罹患に対するリスクファクター（発生要因）について述べてきたが，臨床の現場では，乳癌患者の中でも同一の治療に対して，非常に良好に反応し予後の良い例や，逆に早期に再発を来し死に至る例もある。このような癌そのものの個性を規定する，いわゆる癌死に対するリスクファクターの検討を目的として，生化学的・分子生物学的手法を用いた解析が行われている。

癌自体の広がりや，癌細胞自体の悪性度の判定には，TNM分類や病理学的検討による組織型，近傍腋窩リン

固形癌 の疫学

パ節への転移，組織学的異型度，estrogen receptor (ER) や progesterone receptor (PgR) の発現，DNA ploidy 等が検討されてきた¹⁴⁾。また ER や PgR の発現および腋窩リンパ節転移に影響を与え，良好な予後に関連した生活習慣として緑茶の飲用が報告されている¹⁵⁾。これらの指標の評価は数多くなされてきており，詳細は成書に譲るが，近年，予後に対するリスクファクター（予後因子）をより詳細に客観的に判定することを目的として，癌細胞における癌関連遺伝子の変化が検討されるようになった。癌遺伝子の変異としては *c-erbB2* や *c-Myc* の増幅が報告されており，癌抑制遺伝子の変異としては先に述べた *BRCA1/2* の変異の他に，ヒトの癌で最も高頻度に変化を来している *p53* の変異が報告されている。*c-erbB2* の増幅のある乳癌症例は予後不良であると報告されているが，*c-Myc* については定説はない。*p53* の変異を認める症例では，化学療法に対する感受性の低下が認められる¹⁶⁾。

おわりに

最近，乳癌患者の正常乳腺組織における IGF-IR と IGF の mRNA の発現量が乳癌発生の重要なリスクファクターである閉経後の肥満と相関することが報告された¹⁷⁾。このことは，今まで蓄積された疫学的知見によるリスクファクターの生化学的・分子生物学的メカニズムを考える上で興味深い。

近年，急速な分子生物学的手法の広がりによって，乳癌の発生・進展に関わる分子・細胞レベルの諸因子について新しい知見が得られるようになった。しかし，実際の予防において，長い間に得られた疫学的知見を凌駕するものは未だほとんどないのが現状である。乳癌の罹患および癌死に対する予防を積極的に行うためには，以上に述べた様々な角度からのアプローチを有機的に結合させることが今後必要である。

文献

- 1) 富永祐民：乳癌の疫学 最近の知見 . 外科61 : 1199-1203, 1999
- 2) Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al : Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* **63** : 963-966, 1991
- 3) 泉雄 勝：乳癌の疫学 . 産婦人科治療 **79** : 135-141, 1999
- 4) Hirose K, Tajima K, Hamajima N, et al : A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status . *Jpn J Cancer Res* **86** : 146-154, 1995
- 5) Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al : Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* **71** : 1258-1265, 1993
- 6) 野水 整, 他：家族性腫瘍 . 宇都宮謙二(監修) : 中山書店, 東京, pp198-201, 1998
- 7) 三木義男：BRCA1, BRCA2 遺伝子 最近の話題 . 外科 **61** : 1204-1208, 1999
- 8) 古畑智久, 岡崎 実, 平田公一：乳癌の遺伝子診断 . 外科 **59** : 958-962, 1997
- 9) Hogervorst FBL, Cornelis RS, Bout M, et al : Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. *Nature Genet* **10** : 208-211, 1995
- 10) 池田雄祐, 亀田 博, 高岡正美, 他：乳癌濃厚家系の乳癌遺伝子異常 . 乳癌の臨床 **15** : 59-65, 2000
- 11) Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, et al : Clinicopathologic Analysis BRCA1- or BRCA2- associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* **85** : 2200-2205, 1999
- 12) 浜島信之, 松尾恵太郎, 黒部陽子：乳がんリスクと遺伝子多型 . 乳癌の臨床 **15** : 123-135, 2000
- 13) Taioli E, Trachman J, Chen X, et al : A CYP1A1 restriction fragment length polymorphism is associated with breast cancer in African-American women. *Cancer Res* **55** : 3757-3758, 1995
- 14) 津田 均：乳癌の予後因子および癌関連遺伝子 . 外科 **61** : 1209-1214, 1999
- 15) Nakachi K, Suemasu K, Suga K, et al : Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy

固形癌 の疫学

among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res* **89** : 254-261, 1998

16) 塚元和弘, 江見 充, 霞富士雄, 他: 乳癌. 癌の臨床 **42** : 1637-1642, 1996

17) Suga K, Imai K, Eguchi H, et al : Molecular signifi-

cance of excess body weight in postmenopausal breast cancer patients , in relation to expression of Insulin-like growth factor I receptor and Insulin-like growth factor gene. *Jpn J Cancer Res* (in press) 2001