



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本人女性におけるエストロゲン受容体陽性乳癌の罹患リスク予測モデルの構築 [全文の要約]
Author(s)	郭, 家志
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2290 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12549号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66009
Type	doctoral thesis
File Information	Jiazhi_Guo_summary.pdf



学 位 論 文

(要 約)

日本人女性における
エストロゲン受容体陽性乳癌の
罹患リスク予測モデルの構築

(Establishment of risk prediction models
for estrogen receptor-positive breast cancer
in Japanese women)

2017 年 3 月
北 海 道 大 学
郭 家 志

学 位 論 文

(要 約)

日本人女性における
エストロゲン受容体陽性乳癌の
罹患リスク予測モデルの構築

(Establishment of risk prediction models
for estrogen receptor-positive breast cancer
in Japanese women)

2017 年 3 月
北 海 道 大 学
郭 家 志

1. 背景

日本人女性において、乳癌の罹患率は過去 20 年間で約 3 倍増加し、2014 年には生涯の乳癌罹患リスクは 12 人に 1 人と報告されている。日本人女性乳癌の年齢階級別罹患率を見ると、罹患率のピークは 40 代後半および 60 代前半の二峰型を示している。この傾向は、ピークが 60 代にある欧米の乳癌罹患年齢分布と異なっている。乳癌には、エストロゲン依存性に進展するエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌と、エストロゲンが関与しない ER 陰性乳癌が存在する。日本人女性乳癌において、ER 陽性乳癌の割合は 2004 年の 72%から 2011 年には 80%に増加し、2011 年には 40 代の女性の全乳癌の約 90%、50 代以降の女性の全乳癌の約 80%を占めることが報告された。劇的に増加している ER 陽性乳癌の罹患率を減少させることは重要な課題である。欧米では環境要因からなる乳癌高危険群選別モデルが乳癌発症リスクの高い女性を選別するために使用されてきた。高危険群と評価された女性を対象として欧米で行われた乳癌発症予防の臨床試験において、ER 陽性乳癌の発症率は、内分泌療法剤の予防投与により有意に減少することが報告されている。日本人女性で急激に増加している ER 陽性乳癌の発症予防にも内分泌療法剤の投与が有効であると推測される。発症予防を行うためには、ER 陽性乳癌の高危険群を選別しなければならない。乳癌の危険因子は 3 つのカテゴリに分けることができ、環境要因、血清因子および遺伝子多型 (SNPs) である。最近の遺伝子発現に基づく検討により、ER 陽性乳癌と ER 陰性乳癌は発生・進展のメカニズムが異なる別の病気であることが解明された。従って、ER 陽性乳癌と ER 陰性乳癌の危険因子は異なると考えられる。さらに、乳癌の発症率は二峰性分布を示すが、乳癌の危険因子、特に ER 陽性乳癌においては閉経前/閉経後で発生・進展のメカニズムが異なる可能性があると考えられる。そのため、ER 陽性乳癌の危険因子は閉経前/閉経後で異なる場合があると推測される。本研究は、日本人女性における環境要因・血清因子・遺伝子多型を含めた ER 陽性乳癌罹患リスク予測モデルを構築することを目的とする。

2. 対象と方法

2004~2014 年の北海道大学病院で治療された日本人女性早期乳癌患者 (1151 例) において、4 つのサブタイプ毎に罹患数の割合の年次推移を検討した。症例対照研究では、症例群は、2011 年 1 月~2014 年 12 月に北海道大学病院、熊本大学病院および名古屋市立大学病院で診療した ER 陽性 HER2 陰性乳癌症例 755 例とした。対照群は、2015 年 1 月~10 月の北海道対がん協会札幌がん検診センターの乳癌検診受診者の内、45 歳以上の健常人女性

996 名とした。環境要因の情報は質問表を用いて収集し、血清因子および遺伝子多型解析に用いる血液検体を採取した。遺伝的要因を配慮して 40 歳未満の症例群女性は除外した。80 歳以上の女性は検診受診者がいないため除外した。最終的に、症例群は 253 例（閉経前 103 例、閉経後 150 例）、対照群は 905 名（閉経前 303 名、閉経後 602 名）が本研究の対象となった。症例群と対照群の比較は、連続変数は t 検定を、カテゴリ変数はカイ二乗検定を用いて解析した。遺伝子多型と乳癌罹患リスクとの関連は、ロジスティックモデルを用いて年齢調整した後にオッズ比および 95%信頼区間を算出して解析した。Risk alleles の co-dominant モデル、dominant モデルおよび recessive モデルを作成し、乳癌罹患リスクと有意に関連した遺伝子多型を抽出して多変量解析に用いた。環境要因のみ、環境要因＋血清因子、環境要因＋血清因子＋遺伝子多型の 3 種類についてロジスティック回帰分析を行い、それぞれにおいて ROC 曲線を描いて AUC を算出した。最終的に、最も有意と評価された危険因子を含む乳癌罹患リスク予測のベストモデルを作成した。全ての解析は IBM SPSS Statistics 22.0 を用いて閉経前女性/閉経後女性に分けて行った。

3. 結果

乳癌サブタイプ毎に罹患数の割合の年次推移を検討した結果、ER 陽性 HER2 陰性乳癌が唯一増加しているサブタイプであった。症例対照研究においては、閉経前女性において対照群と比較して症例群は有意に年齢が若く、妊娠回数が少なく、未産女性が多く、授乳歴がある女性が少なく、乳癌家族歴がある女性が多く、血清テストステロン濃度が高く、血清 25-OH ビタミンD濃度が低く、遺伝子多型 rs3803662、rs2046210、rs4784227 および rs4973768 の risk allele 頻度が高かった。閉経後女性においては対照群と比較して症例群は有意に年齢が高く、BMI ≥ 25 kg/m² である女性が多く、初経年齢が遅く、授乳歴がある女性が少なく、高脂血症を有する女性が多く、糖尿病を有する女性が多く、血清テストステロン濃度が高く、血清 25-OH ビタミンD濃度が低く、遺伝子多型 rs2046210 および rs4784227 の risk allele 頻度が高かった。ER 陽性乳癌罹患リスクとの関連を示した遺伝子多型は、閉経前女性において rs3803662、rs2046210、rs13281615 および rs4973768、閉経後女性において rs3803662 および rs2046210 であった。環境要因のみ、環境要因＋血清因子、環境要因＋血清因子＋遺伝子多型を含む 3 種類の罹患リスク予測モデルを比較した結果、遺伝子多型および血清因子を環境要因に加えることによりモデルの精度が向上した。最終的に日本人女性の ER 陽性乳癌罹患リスク予測のベストモデルに含まれた危険因子は、

閉経前女性においては若い年齢、授乳歴なし、良性乳腺疾患の既往歴あり、TOX3-rs3803662 (T)、ESR1-rs2046210 (T)、8q24-rs13281615 (GG) および SLC4A7-rs4973768 (TT) (AUC = 0.762)、閉経後女性においては高齢、高いBMI、授乳歴なし、高脂血症の合併あり、血清テストステロン濃度高値、血清 25-OH ビタミンD濃度低値、TOX3-rs3803662 (TT) および ESR1-rs2046210 (T) (AUC = 0.757) であった。

4. 考察

本研究では日本人女性において過去10年間でER陽性HER2陰性乳癌のみ増加していることを確認し、ER陽性乳癌罹患リスク予測モデルを作製した。授乳歴は乳癌リスクを低下させることが報告され、本研究でも閉経前、閉経後女性ともにベストモデルに含まれた。良性乳腺疾患の既往が閉経前女性のベストモデルに含まれたが、これまで増殖性良性乳腺疾患と乳癌リスクの有意な関連が報告され、本研究では良性乳腺疾患既往歴の情報は「有/無」しか評価することができず病名の詳細な検討ができなかった。今後、良性乳腺疾患については病名も調査して検討することでより精度の高い罹患リスクの予測が可能となると考えられる。BMIはこれまで閉経後乳癌罹患の危険因子として確立され、本研究でも閉経後女性のベストモデルに含まれた。高脂血症はER陽性乳癌リスクとの関連が報告され、本研究でも高脂血症の合併が閉経後女性のベストモデルに含まれた。本研究でER陽性乳癌罹患リスク予測モデルに含まれた環境要因（授乳歴なし、肥満および高脂血症の合併）を見ると、日本人女性のライフスタイルの変化に伴う最近の出生率の低下や、食生活の欧米化に伴う肥満がER陽性乳癌の急激な増加の主要な要因となっていると推測される。血清テストステロン濃度高値および血清 25-OH ビタミンD濃度低値が閉経後女性の罹患リスク予測モデルに含まれた。これまでの研究でも血清テストステロン濃度および血清 25-OH ビタミンD濃度はER陽性乳癌の罹患との関連が示されている。さらに、本研究で危険因子とされた遺伝子多型はすべて、乳癌罹患リスクとの関連、特にER陽性乳癌の罹患リスクに関与すること、または東アジア人女性において乳癌罹患リスクと関連することが報告されているものであった。本研究で構築したER陽性乳癌罹患リスク予測のベストモデルでは、閉経前女性において3つの環境要因および4つの遺伝子多型が含まれ、また閉経後女性においては4つの環境要因、2つの血清因子および2つの遺伝子多型が含まれた。40代で発症する閉経前ER陽性乳癌においては遺伝的要因の関与がより強く、閉経後女性においては環境要因の関与がより重要であると推測される。本研究では、最近の症例と対照を用いた

ことにより最近の ER 陽性乳癌の増加の要因を反映していると考えられること、対照群の数が症例群の 3~4 倍であること、より「健常人女性」に近い集団である乳癌検診受診者を対照群としたこと、検診の場でも測定できて実用的な血清因子を検討したこと、東アジア人女性において報告された遺伝子多型および ER 陽性乳癌罹患リスクと関連している遺伝子多型を検討したことにより、先行研究と比較して精度の高いモデルが構築できたと考えている。一方、本研究では、症例群と対照群で年齢をマッチさせていないこと、血液検体を異なる時に採取したものをを用いたこと、乳癌罹患リスクと関連すると報告されている喫煙・飲酒歴について評価できなかったことおよび環境要因で欠損値を含んだ症例を本研究の対象から除外したことであるリミテーションがある。

5. 結論

本研究では、ER 陽性乳癌は過去 10 年間で日本人女性の乳癌罹患増加分のほとんどを占め、ER 陽性 HER2 陰性乳癌は唯一の増加している乳癌サブタイプであることが確認できた。日本人女性における ER 陽性乳癌の罹患リスク予測モデルを作成した。危険因子として遺伝子多型および血清因子を環境要因に加えることにより、罹患リスク予測モデルの精度が向上した。日本人女性において、ER 陽性乳癌が全乳癌の 8 割以上、そして最近の乳癌罹患増加分のほとんどを占めることを検証したことにより、ER 陽性乳癌の発症予防の重要性を示した。環境要因として授乳歴、および閉経後女性の肥満と高脂血症の合併が ER 陽性乳癌罹患リスク予測モデルに含まれた。日本人女性における ER 陽性乳癌の急激な増加の主な要因として、ライフスタイルの変化に伴う出生率の低下や、食生活の欧米化に伴う肥満が関与していると推測される。本研究において構築した ER 陽性乳癌の罹患リスク予測モデルは、ER 陽性乳癌の発症予防の対象となる高危険群女性の選別に役立つと考える。さらに、今回同定した危険因子を検討することにより、ER 陽性乳癌の発症メカニズムの解明に繋がってきたい。