

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 郭 家 志

学 位 論 文 題 名

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)

【背景と目的】日本人女性乳癌の罹患率は過去 20 年間で約 3 倍増加した。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。乳癌の中でも、エストロゲン受容体 (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%を占めている。乳癌高危険群選別モデルを用いて評価した高危険群女性を対象とした欧米の乳癌発症予防 (内分泌療法剤の投与) の臨床試験では、ER 陽性乳癌の発症率が有意に減少したことが報告されている。日本人女性で激増している 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、高危険群を選別する必要がある。本研究は、日本人女性において環境要因・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。

【対象と方法】2004~2014年に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) について乳癌のサブタイプ毎に罹患数の割合の年次推移を検討した。次に症例対照研究では、2011年1月~2014年12月に診療した ER陽性 HER2陰性乳癌症例 755例を症例群、2015年1月~10月の乳癌検診受診者の内、45歳以上の健常人女性 996名を対照群とした。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。また、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) が対象となった。これまで乳癌罹患の危険因子として報告されている環境要因、血清因子および遺伝子多型を比較検討した。症例群と対照群の比較は、連続変数は t検定を、カテゴリー変数はカイ二乗検定を用いた。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解析した。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、それぞれのreceiver-operating characteristic (ROC) 曲線を描いて area under the curve (AUC) によりモデルの精度を評価した。最後に backward stepwise selection methodを用いて最も有意と評価された危険因子を含む ER 陽性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を用いた。

【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 (ER陽性乳癌患者) 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。

【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まず確認し、次に 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。

【結論】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。今後の更なる検証が必要であるが、我々のモデルは日本人女性で急激に増加している ER 陽性乳癌の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。