

Title	乳癌のリスク診断と予防
Author(s)	三好, 康雄
Citation	癌と人. 2002, 29, p. 31-33
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23755
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

乳癌のリスク診断と予防

三 好 康 雄*

癌の予防-これが実現すれば、まさに究極の医療ではないでしょうか。乳癌に関しては、このような夢の医療が現実のものとなっています。抗エストロゲン剤のタモキシフェンは、乳癌の治療薬として再発、あるいは術後の補助療法として使われていますが、術後タモキシフェンを投与された患者さんでは、反対側乳房の乳癌発生率が半減することが見い出されました。この事実は、タモキシフェンによって乳癌の発生が抑えられることを示唆し、その後アメリカで行われた大規模な試験の結果、タモキシフェ

ンを投与された女性は、プラセボを投与された女性に比べ、乳癌の発生率が半分に減少する事が証明されました。従って、欧米ではすでに、タモキシフェンによる乳癌の予防が行なわれています。日本では、このような薬剤による癌の予防は行なわれていませんが、毎年全国で約3万人の女性が乳癌になる事を考えれば、薬剤による予防の恩恵は測り知れません。しかし、タモキシフェンには子宮体癌のリスクを上昇させたり、血栓を形成するといった弊害がありますし、効率よく予防を行なうには、乳癌になるリ

スクの高い女性を選んで予防を行う必要があります。

アメリカでは、ゲールモデルという計算機があり、これを使って、個々の女性が乳癌のリスクを予測して、タモキシフェンを飲むかどうか決めています。疫学研究により、初潮年齢の早い女性、出産年齢の高い女性（あるいは出産していない女性）、閉経年齢の遅い女性、血縁者に乳癌のいる女性などに、乳癌の発症率が高いことが明らかにされています。ゲールモデルでは、これらの疫学的なリスクファクターの組み合わせでリスクを計算しており、例えばある女性の場合、年齢を入力し、初潮年齢、乳房生検術の回数、出産歴、家族歴（母親、姉妹に乳癌がいるかどうか）、それぞれあてはまる項目を選択すると、その女性が今後5年間に乳癌になるリスクは何%、一生のうちに乳癌になるリスクは何%と計算されます。ゲールモデルは、白人のデータに基づいて計算されており、これを日本人に当てはめることはできません。日本で予防投与を行うには、このようなリスクを予想できるモデルを作成し、リスクの高い女性を選別する必要があります。現在われわれの教室では、このようなモデルの作成に向け、研究を行っています。

近年、遺伝子多型と乳癌の罹患性に注目が向けられるようになってきました。遺伝子多型とは遺伝子に存在する塩基の個人差で、タイプの違いによっては合成される蛋白の機能に影響するため、病気のなり易さにつながる場合があります。つまり、乳癌患者さんと健常女性の遺伝子多型を比較することで、どのような多型を有している女性が乳癌になりやすい（あるいはなりにくい）か、知ることができます。乳癌の発生にはエストロゲン（女性ホルモン）が強く影響していることから、特にエストロゲンの合成や分解に関与する遺伝子多型と、乳癌のなり易さ（易罹患性）、についての研究が盛んに行われています。従って、先程の疫学的なリスクファクター、つまり出産歴や家族歴などに遺伝子多型を組み合わせることで、より正確に乳癌の易

罹患性を診断できると考えられます。それにはまず、乳癌患者さんと健常女性、それぞれの群で初潮年齢や出産歴、家族歴などのリスクファクターの聴取と、採血を行なって白血球からDNAを抽出し、遺伝子多型を解析することが必要です。現在までにエストロゲン代謝酵素のCYP17遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型、CYP19のイントロンのくり返し数の多型、CYP1A1のコドン462および3'非翻訳領域の多型、さらにエストロゲン受容体（ER- α ）の多型を解析した結果、CYP19、CYP1A1、ER- α の遺伝子多型が、乳癌の易罹患性と関連する傾向を見い出しました。なぜこれらの遺伝子多型が、乳癌の罹患性と関連するかは明かではありませんが、体内のホルモン、つまり血液中のエストロゲンレベルあるいはエストロゲンに対する感受性などを介して影響している可能性が推測されます。

数年前、遺伝子解析を被検者に無断で行っていたことが社会問題となり、遺伝子研究を行なうためには、社会的に合意の得られる研究体制の確立と、手続きが求められるようになりました。具体的には、「ヒトゲノム、遺伝子解析研究に関する倫理指針」が公表され、被験者の方への説明および同意の取得、サンプルの管理体制などの研究体制が確立しました。さらに大阪大学の倫理委員会の承認が、2000年12月によりやく得られ、研究体制の確立と手続きが完了し、ようやく研究をスタートさせることが可能となりました。準備期間を含め、約1年を経て、体制が確立したわけですが、この研究が、ヒトゲノム研究の倫理委員会ですべて初めて審査された研究計画であったため、この間、申請書の整備や説明文書の作成が大変で、度重なる審議で倫理委員会の審査委員の先生方の御指摘を受け、何度も修正し、ようやく完成させることができました。

今後は、疫学的なリスクファクターに遺伝子多型を組み合わせたモデルを作成し、日本人女性用のリスク計算モデルを作成していきたいと考えています。現在欧米では予防薬として、タ

モキシフェンが用いられていますが、より子宮体癌のリスクの低いラロキシフェンによる試験が行なわれており、今後は、ラロキシフェンやアロマトラーゼ阻害剤が乳癌の予防薬として用いられると予想されます。日本で実際に予防薬を投与するには、国の承認や費用の点等、解決し

ないといけない問題がたくさんありますが、有効性は証明されているわけですから、近い将来、日本においても薬剤による乳癌の予防が実現することを願っています。

*大阪大学大学院医学系研究科腫瘍外科講座
平成12年度一般学術研究助成金交付者