

201438094A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の
発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 山下 啓子

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の
発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 山下 啓子

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（革新的がん医療実用化研究事業）による委託業務として、国立大学法人北海道大学（業務主任者：山下 啓子）が実施した平成26年度「日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発

研究事業全体の総括 ----- 1

山下 啓子、玉腰 暁子

（資料）健常人女性のアンケート調査用紙（生活習慣や既往歴に関する質問票）

II. 委託業務成果報告（分担研究）

1. 日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発（分担研究） ----- 6

岩瀬 弘敬

2. 日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発（分担研究） ----- 8

遠山 竜也、吉本 信保

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発

業務主任者 山下 啓子

国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 乳腺外科 教授

業務主任者 玉腰 暁子

北海道大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野 教授

研究要旨

本研究は、日本人女性に激増しているエストロゲンレセプター（ER）陽性乳癌の発症予防に向けて、ER 陽性乳癌の易罹患性に関与する環境因子、遺伝子多型、血清因子を解析して、精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを構築することを目的としている。ER 陽性乳癌患者と健常人女性を対象とした case control study であり、ER 陽性乳癌患者（case）722 例を集積した。また、健常人女性（control）については、札幌市内の検診センターの乳がん検診受診者 1,000 人を対象として集積を開始した。

環境因子、遺伝子多型、血清因子の解析結果を ER 陽性乳癌患者と健常人女性とで比較検討して、高危険群選別モデルを構築する。

研究代表者 山下 啓子 北海道大学病院 乳腺外科 教授

研究分担者 岩瀬 弘敬 熊本大学大学院生命科学研究部 乳腺・内分泌外科学分野 教授

遠山 竜也 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫外科学 准教授

吉本 信保 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫外科学 助教

玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野 教授

A. 研究目的

日本人女性に激増しているエストロゲンレセプター（ER）陽性乳癌の発症予防に向けて、ER 陽性乳癌の易罹患性に関与する環境因子、遺伝子多型、血清因子を解析して精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを構築する。本研究は、革新的がん医療実用化研究事業のなかで、遺伝情報や感染の有無、疾病罹患、喫煙、食生活、運動等の生活習慣、職住環境等による

個人の発がんリスクの同定と層別化・個別化をめざした研究として行われるものである。

B. 研究方法

本研究は、ER 陽性乳癌患者と健常人女性を対象とした case control study として実施する。

1. 対象

①ER 陽性乳癌患者：

閉経前 約 300 例、閉経後 約 500 例

2011年から2015年2月までに集積する症例を用いる。

②健常人女性：

閉経前 約400例、閉経後 約600例

札幌市内の検診センターである「北海道対がん協会札幌がん検診センター」の乳がん検診受診者で同意が得られた女性

症例（ER陽性乳癌患者）と対照（健常人女性）は年齢をグループマッチングさせる。

2. 検討項目

①環境因子¹⁾：年齢、閉経状況、body mass index (BMI)、閉経年齢（閉経後症例）、妊娠回数、授乳回数、飲酒

②遺伝子多型¹⁾²⁾：

閉経前：rs10046、rs743572

閉経後：rs1042522、rs2583506

閉経前／閉経後共通：rs3803662、rs2046210、rs13281615、rs4784227、rs4973768

遺伝子多型の解析は、同意の得られた女性から採取した血液からDNAを抽出してTaqMan SNP Assaysキットを用いて行う。

③血清因子¹⁾

閉経前：テストステロン、25-OH ビタミンD

閉経後：テストステロン、25-OH ビタミンD、エストラジオール (RIA法)

血清因子の解析はSRLに受託する。

3. 高危険群選別モデルの構築

①既に構築した「ER陽性乳癌ハイリスクモデル 2011」(Yoshimoto N, et al. Cancer Sci, 2011¹⁾)を今回の症例、対照にあてはめ、感度、特異度を計算、ROC曲線を描出する。

→妥当性の検証

②追加検討する因子について順にモデルに加え、モデルがより症例と対照の弁別に用いることが可能かどうかを検討する。

遺伝子多型、血清因子、環境因子を合わせた

発症リスクの大きさを検討し、介入効果の高い因子を探索する。

③①、②の結果を合わせ、最も効率よく高危険群を選別するモデルを提案する。

(倫理面への配慮)

乳癌患者の血液を用いた遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り、研究代表者、研究分担者の施設において該当する倫理委員会に申請して承認を受け、これまで症例を蓄積してきている。北海道大学においては、北海道大学大学院医学研究科「医の倫理委員会」の承認を得た。

また、健常人の血液を用いた遺伝子解析については札幌市内の検診センターの乳がん検診受診者を対象としている。ヒトゲノム・遺伝子解析研究について、北海道大学大学院医学研究科「医の倫理委員会」の承認を得た。

情報・試料は連結可能匿名化している。個人情報管理者だけが遺伝子解析結果と患者データとの連結ができるようにして、他のコンピューターから独立したコンピューターを使用し、遺伝子解析結果等は外部記憶装置に記録させ、そのメディアは鍵をかけて厳重に保管している。

C. 研究結果

研究代表者、研究分担者の施設においてER陽性乳癌患者722例（閉経前265例、閉経後457例）を集積し、血清因子の解析を終了した。現在、遺伝子多型解析を進めている。健常人女性については、これまで「北海道対がん協会札幌がん検診センター」の乳がん検診受診者250例を集積した。今後さらに増やして、計1000例（閉経前400例、閉経後600例）を集積する予定である。

D. 考察

本研究は日本人女性に激増しているエストロゲンレセプター (ER) 陽性乳癌の発症予防に向

けて、ER 陽性乳癌の易罹患性に関与する遺伝子多型、血清因子、環境要因を解析し、精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを構築することを目的としている。

乳癌は日本人女性の癌の罹患率の第 1 位でありこの 20 年間で 3 倍増加した。申請者らはエストロゲン依存性に発生・進展するタイプの ER 陽性乳癌が増加分のほとんどを占めることを報告した (Yamashita H, et al. Ann Oncol, 2011³⁾)。全乳癌の 8 割以上が ER 陽性乳癌である。

エストロゲン依存性である ER 陽性乳癌とエストロゲン非依存性の ER 陰性乳癌とでは発生・進展のメカニズムが異なる。したがって乳癌のリスク因子や発症メカニズムも両者で異なる。

申請者らは日本人女性の ER 陽性乳癌の危険因子を同定するために、ER 陽性乳癌患者と健康人女性を対象として、それまで欧米から報告されている種々の危険因子 (環境因子、遺伝子多型、血清因子など) を解析して罹患リスクモデル「ER 陽性乳癌ハイリスクモデル 2011」を作成した¹⁾。

欧米では環境因子のみで乳癌高危険群と同定した女性を対象として内分泌療法剤による予防の臨床試験が幾つも行われているが、いずれの内分泌療法剤も ER 陽性乳癌の発症を半分以下に抑制することが証明されている。日本人女性の ER 陽性乳癌の発症予防にも内分泌療法剤の予防投与が有効であると推測される。

内分泌療法剤による予防を行うには、副作用や費用を鑑み、精度の高い高危険群選別モデルを用いて高危険群を同定し予防の臨床試験を行う必要がある。日本人は欧米人とは遺伝的背景が異なるため日本人を対象とした研究が必須である。そのために本研究では 2011 年以降の新たな症例群を用いて「ER 陽性乳癌ハイリスクモデル 2011」の妥当性を検証し、さらに最近報告された ER 陽性乳癌の危険因子を追加検討

することにより、より精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを作成する。本研究では症例、対照ともに最新の症例を用いるため現在の日本の現状に則したものとなり更なる精度向上が期待できる。さらに、高危険群選別モデルで高危険群と同定された女性に対して、内分泌療法剤の予防投与を行わない場合でも、乳癌検診を奨励することにより早期発見に繋がることが期待される。また、危険因子の同定は、ER 陽性乳癌の発症メカニズムの解明と、より適切な予防に繋がる。

E. 結論

本研究では症例、対照ともに最新の症例を用いるため現在の日本の現状に則したものとなり、精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルの開発が期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, Takahashi S, Shiraki N, Sugiura H, Endo Y, Iwasa M, Fujii Y, Yamashita H: Genetic

- and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 102:2065–2072, 2011
- 2) Sueta A, Ito H, Kawase T, Hirose K, Hosono S, Yatabe Y, Tajima K, Tanaka H, Iwata H, Iwase H, Matsuo K: A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population. *Breast Cancer Res Treat* 132:711–721, 2012
- 3) Yamashita H, Iwase H, Toyama T, Takahashi S, Sugiura H, Yoshimoto N, Endo Y, Fujii Y, Kobayashi S: Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol* 22:1318–1325, 2011

生活習慣や既往歴に関する質問票

この質問票は、本研究「日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発」に関連して、今までの生活習慣や既往歴についておたずねするものです。

A. 本日の乳がん検診と特定健診の結果を研究に用いることに

- 同意する。 同意しない。

B. この質問票の結果が研究に用いられることを了承したうえで、以下の質問に答えることに

- 同意する。 同意しない。

お答えいただいた本質問票は厳重に管理され、個人が特定されないかたちで集計されます。

答えにくい質問にはお答えいただかなくてかまいません。どうぞよろしくお願い致します。

お名前 _____ 健診 ID _____

- 年齢 _____ 歳、身長 _____ cm、体重 _____ kg
- 初潮年齢 _____ 歳、閉経について、 閉経していない 閉経している（閉経年齢 _____ 歳）
- 妊娠・出産についてお答えください。 妊娠 _____ 回、初産 _____ 歳、出産 _____ 回
- 授乳についてお答えください。 授乳したことがない 授乳した
授乳した場合：6か月未満 _____ 人、6か月以上12か月未満 _____ 人、12か月以上 _____ 人
- 乳房の病気にかかったことはありますか？ ない あり
「あり」の場合：乳がん・線維腺腫・葉状腫瘍・乳腺症・その他 _____
- 血のつながっている方（祖母、母、姉妹、娘、孫、おば、めい）の中で、乳がんにかかった方はいますか？ いない いる（どなたですか？ _____ 合計 _____ 名）
- ピル（経口避妊薬）を飲んだことはありますか？ ない あり（約 _____ か月間）
- ホルモン補充療法をうけたことがありますか？ ない あり
「あり」の場合： _____ 歳から約 _____ 年間、薬剤名 _____
- 子宮や卵巣の病気にかかったことはありますか？ ない あり
「あり」の場合：子宮筋腫・子宮内膜症・卵巣嚢腫・多嚢胞性卵巣症候群・その他 _____
子宮または卵巣の摘出術をしたことがありますか？ ない あり
「あり」の場合： 子宮摘出・ 卵巣摘出（ 両側・ 片側）、 _____ 歳のとき
- タバコを吸いますか？ 現在吸っている 以前吸っていた 吸ったことがない
吸っている・吸っていた場合：1日 _____ 本くらいを _____ 年間
- お酒を飲みますか？ 飲む 以前飲んだ 飲んだことがない
飲む・以前飲んだ場合： 毎日 週に数回 月に数回 年に数回
- 現在、治療中の病気はありますか？ ない あり
「あり」の場合：高血圧症・糖尿病・高脂血症・骨粗鬆症・がん _____ ・その他 _____

ご協力ありがとうございました。

II. 委託業務成果報告（分担研究）

日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発

業務主任者 岩瀬 弘敬

熊本大学大学院生命科学研究部 乳腺・内分泌外科学分野 教授

研究要旨

本研究は、日本人女性に激増しているエストロゲンレセプター（ER）陽性乳癌の発症予防に向けて、ER 陽性乳癌の易罹患性に関与する環境因子、遺伝子多型、血清因子を解析して、精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを構築することを目的としている。ER 陽性乳癌患者と健常人女性を対象とした case control study であるが、我々は研究分担者として ER 陽性乳癌患者（case）131 例を集積した。

環境因子、遺伝子多型、血清因子の解析結果を ER 陽性乳癌患者と健常人女性とで比較検討して、高危険群選別モデルを構築する。

A. 研究目的

日本人女性に激増しているエストロゲンレセプター（ER）陽性乳癌の発症予防に向けて、ER 陽性乳癌の易罹患性に関与する環境因子、遺伝子多型、血清因子を解析して精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを構築する。

我々は研究分担者として、ER 陽性乳癌患者を集積して検討する。

B. 研究方法

1. 対象

①ER 陽性乳癌患者：

閉経前 約 50 例、閉経後 約 90 例

2011 年から 2015 年 2 月までに集積する症例を用いる。

2. 検討項目

①環境因子¹⁾: 年齢、閉経状況、body mass index (BMI)、閉経年齢（閉経後症例）、妊娠回数、授乳回数、飲酒

②遺伝子多型¹⁾²⁾：

閉経前：rs10046、rs743572

閉経後：rs1042522、rs2583506

閉経前／閉経後共通：rs3803662、rs2046210、rs13281615、rs4784227、rs4973768

遺伝子多型の解析は、同意の得られた女性から採取した血液から DNA を抽出して TaqMan SNP Assays キットを用いて行う。

③血清因子¹⁾

閉経前：テストステロン、25-OH ビタミン D

閉経後：テストステロン、25-OH ビタミン D、エストラジオール (RIA 法)

血清因子の解析は SRL に受託する。

(倫理面への配慮)

乳癌患者の血液を用いた遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り、熊本大学大学院生命科学研究部において該当する倫理委員会に申請して承認を受け、これまで症例を蓄積してきている。

情報・試料は連結可能匿名化している。個人情報管理者だけが遺伝子解析結果と患者データとの連結ができるようにして、他のコンピューターから独立したコンピューターを使用し、遺伝子解析結果等は外部記憶装置に記録させ、そのメディアは鍵をかけて厳重に保管している。

C. 研究結果

ER 陽性乳癌患者 131 例（閉経前 45 例、閉経後 86 例）を集積し、血清因子の解析を終了した。現在、遺伝子多型解析を進めている。

D. E. 考察および結論

本研究では症例、対照ともに最新の症例を用いるため現在の日本の現状に則したものとなり、精度の高いER陽性乳癌高危険群選別モデルの開発が期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, Takahashi S, Shiraki N, Sugiura H, Endo Y, Iwasa M, Fujii Y, Yamashita H: Genetic and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 102:2065–2072, 2011
- 2) Sueta A, Ito H, Kawase T, Hirose K, Hosono S, Yatabe Y, Tajima K, Tanaka H, Iwata H, Iwase H, Matsuo K: A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population. *Breast Cancer Res Treat* 132:711–721, 2012
- 3) Yamashita H, Iwase H, Toyama T, Takahashi S, Sugiura H, Yoshimoto N, Endo Y, Fujii Y, Kobayashi S: Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol* 22:1318–1325, 2011

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（分担研究）

日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた高危険群選別モデルの開発

業務主任者 遠山 竜也

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫外科学 准教授

業務主任者 吉本 信保

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫外科学 助教

研究要旨

本研究は、日本人女性に激増しているエストロゲンレセプター（ER）陽性乳癌の発症予防に向けて、ER 陽性乳癌の易罹患性に関与する環境因子、遺伝子多型、血清因子を解析して、精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを構築することを目的としている。ER 陽性乳癌患者と健常人女性を対象とした case control study であるが、我々は研究分担者として ER 陽性乳癌患者（case）414 例を集積した。

環境因子、遺伝子多型、血清因子の解析結果を ER 陽性乳癌患者と健常人女性とで比較検討して、高危険群選別モデルを構築する。

A. 研究目的

日本人女性に激増しているエストロゲンレセプター（ER）陽性乳癌の発症予防に向けて、ER 陽性乳癌の易罹患性に関与する環境因子、遺伝子多型、血清因子を解析して精度の高い ER 陽性乳癌高危険群選別モデルを構築する。

我々は研究分担者として、ER 陽性乳癌患者を集積して検討する。

B. 研究方法

1. 対象

①ER 陽性乳癌患者：

閉経前 約 170 例、閉経後 約 260 例

2011 年から 2015 年 2 月までに集積する症例を用いる。

2. 検討項目

①環境因子¹⁾: 年齢、閉経状況、body mass index (BMI)、閉経年齢（閉経後症例）、妊娠回数、授乳児数、飲酒

②遺伝子多型¹⁾²⁾：

閉経前：rs10046、rs743572

閉経後：rs1042522、rs2583506

閉経前／閉経後共通：rs3803662、rs2046210、rs13281615、rs4784227、rs4973768

遺伝子多型の解析は、同意の得られた女性から採取した血液から DNA を抽出して TaqMan SNP Assays キットを用いて行う。

③血清因子¹⁾

閉経前：テストステロン、25-OH ビタミン D

閉経後：テストステロン、25-OH ビタミン D、エストラジオール (RIA 法)

血清因子の解析は SRL に受託する。

(倫理面への配慮)

乳癌患者の血液を用いた遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り、名古屋市立大学大学院医学研究科において該当する倫理委員会に申請して承認を受け、これまで症例を蓄積してきている。

情報・試料は連結可能匿名化している。個人情報管理者だけが遺伝子解析結果と患者データとの連結ができるようにして、他のコンピューターから独立したコンピューターを使用し、遺伝子解析結果等は外部記憶装置に記録させ、そのメディアは鍵をかけて厳重に保管している。

C. 研究結果

ER陽性乳癌患者 414 例（閉経前 163 例、閉経後 251 例）を集積し、血清因子の解析を終了した。現在、遺伝子多型解析を進めている。

D. E. 考察および結論

本研究では症例、対照ともに最新の症例を用いるため現在の日本の現状に則したものとなり、精度の高いER陽性乳癌高危険群選別モデルの開発が期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, Takahashi S, Shiraki N, Sugiura H, Endo Y, Iwasa M, Fujii Y, Yamashita H: Genetic and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 102:2065–2072, 2011
- 2) Sueta A, Ito H, Kawase T, Hirose K, Hosono S, Yatabe Y, Tajima K, Tanaka H, Iwata H, Iwase H, Matsuo K: A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population. *Breast Cancer Res Treat* 132:711–721, 2012
- 3) Yamashita H, Iwase H, Toyama T, Takahashi S, Sugiura H, Yoshimoto N, Endo Y, Fujii Y, Kobayashi S: Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol* 22:1318–1325, 2011

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

「日本人女性のエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防に向けた
高危険群選別モデルの開発」

平成 26 年度 委託業務成果報告書

発行者	研究代表者 山下啓子
発行所	北海道大学病院 乳腺外科 〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

