

International Journal of Radiation Biology^s 掲載論文

「生物学的に効力がある血清エストラジオールは閉経後の乳がんの放射線リスクを変化させるかもしれない：コホート内症例対照研究」

Eric J. Grant, John B. Cologne, Gerald B. Sharp, 江口英孝, Richard G. Stevens, 和泉志津恵, Young-Min Kim, Amy Berrington de González, 大石和佳, 中地 敬

“Bioavailable serum estradiol may alter radiation risk of postmenopausal breast cancer: a nested case-control study”

Int J Radiat Biol. 2018;9(3):1–27.

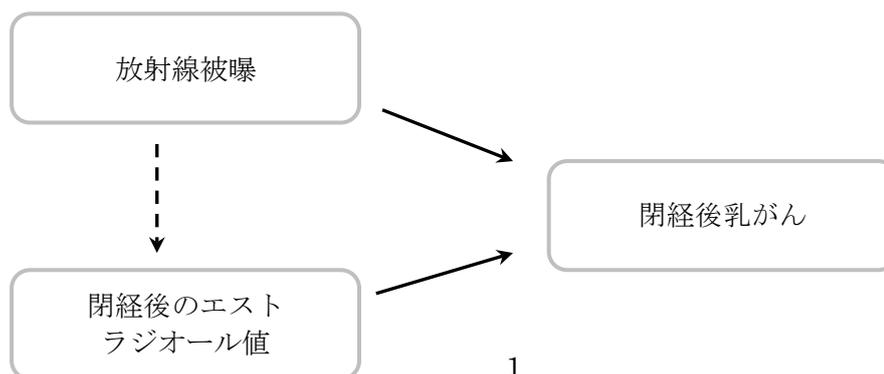
(doi: 10.1080/09553002.2018.1419303)

今回の調査で明らかになったこと

本調査の結果、放射線被曝が乳がんでは一般に考慮されない生物学的システム、すなわち放射線被曝後に血中エストラジオール値が上昇したという間接的な経路を通じ乳がんリスクを増加させたことを示すまずまずの証拠が得られた。高い血中エストラジオール（エストロゲンの一種）値が乳がんの高いリスクと関連することは長いこと知られていた。本調査の特徴は、乳がん診断前に収集した血清サンプルのエストロゲン値を調査できたことである。乳がん発病前に得られた生物学的測定値は研究上の信頼性が高く、小規模な調査ではあるが、今回の結論が正しいとする根拠を提供する。言うまでもないが、知見をより明確なものとし信頼性を高めるためさらに調査する必要がある。

解 説

電離放射線被曝とエストラジオール（女性において主要なエストロゲン）は両方とも既知の乳がんリスク因子である。乳腺組織に対して放射線被曝が直接に誘発した突然変異により乳がんを発生させることは以前から知られている。しかし、放射線が内分泌性ホルモンとの関連においてどのような役割を果たすのかはほとんど分かっていない。最近の調査で我々は、乳がんに罹患していない女性において放射線被曝と高い血中エストラジオール値に関連があることを観察した。そこで、放射線被曝が血中エストラジオール値を増加させることで乳がんリスクを増加させた可能性について考えた。これは「媒介経路」と呼ばれ、以下の図に点線で示す。我々は媒介の程度について評価し、放射線リスク全体に占める当該経路によるリスクの割合は小さいが統計的に有意であることを突き止めた。



図：放射線被曝により乳がんリスクが増加する。高い血清エストラジオール濃度は乳がんにおける既知のリスク因子でもある。以前の調査で、放射線被曝によるエストラジオール値の上昇を観察した（点線）。乳がんの放射線リスクのうちどの程度が直接的な経路によるもので、どの程度が間接的な（すなわちエストラジオール値の上昇を介し乳がんリスクを増加させる）経路によるものか、「媒介」に関する統計的検定により分析できる。

1. 調査の目的

放影研寿命調査の女性原爆被爆者への問診に基づく以前の調査では放射線と生殖行動の間の相互作用を示す証拠が得られた。概して、初回妊娠年齢が若いことや出産回数が多いことなどの防御因子は放射線被曝後の乳がんリスクを低下させた。このような相互作用のメカニズムは不明であったが、このメカニズムがエストラジオールなどの内分泌性ホルモンへの累積暴露に関与するかもしれないと推測するに足る根拠はあった。したがって、放射線量と内分泌性ホルモン値の間に同様の相互作用が存在するか否かについて評価し、また上記の媒介の潜在的役割について評価するという2つの目的のため、全身の電離放射線被曝および乳がん診断前の閉経後性ホルモン値（特に生物学的効力を有するエストラジオール、bE2）の複合効果と乳がんリスクの間の関連性について調べた。本調査を実施した時点で被爆者は高齢であったため、症例の大部分を占める閉経後乳がんに焦点を当てた。

2. 調査の方法

成人健康調査の一環として放影研で健診を受けた原爆被爆者の中から、新たに発生した乳がん症例 57 例と、それらの症例と条件を一致させた対照者 110 名を対象とするコホート内症例対照調査を実施して乳がんリスクについて調べた。今回検討した乳がんのリスク因子は、乳房の放射線量、種々の血清ホルモン値、初潮年齢、閉経年齢、肥満度指数、経産回数に関連するいくつかの因子である。乳房の放射線量と血中性ホルモン値の共同効果について二重回帰および経路解析により評価した。

3. 調査の結果

乳がんに関して得られた知見は概して予想通りで、乳がんの既知のリスク因子と関連していた。それらには高い放射線量、高い内分泌性ホルモン値（bE2、テストステロン、プロゲステロン）、高い肥満度指数などが含まれていた。また初潮年齢が高く妊娠回数の多い女性では乳がんリスクは低く、これらの因子は乳がんリスクを減らすことが知られている。放射線と血清中のホルモンの相互作用の解析では結論に至らなかった。放射線影響の bE2 値による媒介を解析したところ、小さい割合（14%）であるが統計学的に有意な媒介（ $p=0.002$ ）が示唆された。この意味するところは、放射線リスク全体の 14%、言い換えれば放射線被曝女性におけるがんの過剰症例の 14%が、放射線が乳腺組織に直接誘発した突然変異などのメカニズムではなく、放射線被曝が誘発した高いエストラジオール値の結果かもしれないと解釈することができる。

今回の調査の意義

電離放射線は DNA の損傷（がんの主原因）を引き起こすばかりでなく、他の生体系にも変化を誘発することによってさらにがんリスクが増加することを示す証拠が集まってきている。今回の結果により、閉経後乳がんの放射線リスクは部分的に bE2 値による媒介を受けた可能性が示唆された。もしこれが確認されれば、これまで知られていなかった放射線リスクのメカニズムの存在を示唆するものとなり、放射線被曝によるリスクを低減するための介入に利用できるであろう。

成人健康調査コホートは、この種の調査の実施が可能となる世界でも数少ない資源のひとつである。特徴的な点として、疾患発生以前に遡る保存生物試料の存在およびよく管理された臨床調査を可能にするデータ収集が挙げられる。このような利点に基づき、放射線の直接的影響および健診で測定できる全身の変化に対する影響という両方の観点から放射線影響を調べることができる。

本調査は症例数 57 件と極めて小規模である。結果は興味深いものであり、放射線関連乳がんのメカニズムに関する重要な課題を提示した。一方、小規模調査は時として不明瞭な結果や再現できない結果をもたらす可能性があるため、結果については慎重に解釈すべきである。

放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被爆者および被爆二世を 70 年近くにわたり調査してきた。その研究成果は、原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）の放射線リスク評価や国際放射線防護委員会（ICRP）の放射線防護基準に関する勧告の主要な科学的根拠とされている。被爆者および被爆二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

§*International Journal of Radiation Biology* 誌は、電離・非電離放射線の影響に関する生物学分野の研究を扱う月刊の査読付き医学雑誌である。（2016/2017年のインパクト・ファクター：1.992）