

三浦史郎 論文内容の要旨

主 論 文

Significance of *HER2* and *C-MYC* Oncogene Amplifications in Breast Cancer in Atomic-Bomb Survivors: Associations with Radiation Exposure and Histological Grade

原爆被爆者乳癌の *HER2*, *C-MYC* 癌遺伝子増幅の意義 :

放射線被曝と組織学的異型度との関連

Shiro Miura, Masahiro Nakashima, Masahiro Ito, Hisayoshi Kondo, Serik Meirmanov,

Tomayoshi Hayashi, Midori Soda, Takeshi Matsuo, Ichiro Sekine

三浦史郎、中島正洋、伊東正博、近藤久義、セリックメイマノフ、

林徳真吉、早田みどり、松尾武、関根一郎

掲載雑誌 CANCER 印刷中

〔原稿ページ数 38〕

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医療科学専攻

(主任指導教員：関根一郎教授)

緒 言

被爆者乳癌には放射線の関与が知られる。様々な腫瘍化過程で癌遺伝子増幅が報告され遺伝子不安定性 (GIN) の関与が示唆される。GIN は放射線被曝により惹起されるが、本研究の目的は被爆者乳癌の癌遺伝子増幅と被曝との関係を解析することにある。被爆者の浸潤性乳管癌と年齢調整した非被爆者乳癌を対象とし、*HER2*、*C-MYC* 増幅、ホルモン受容体発現、臨床病理学的因子と被爆距離との相関を解析した。

対象と方法

1961年から1999年までの長崎腫瘍組織登録委員会病理診断データと原研の91890例の被爆者データベースとのリンケージを行い、直爆者乳癌罹患率と被爆距離との相関を解析した。その中から入手可能な近距離被爆群(1.5km以内、n=35、平均年齢58.5才)と遠距離被爆群(1.5km以遠、n=32、平均年齢66.8才)浸潤性乳管癌、対照群として非被爆者浸潤性乳管癌 (n=30、平均年齢58.8才)を対象に以下の解析をした。1) 病理診断を再検討し、modified Bloom-Richardson histological grading system に準拠した組織異型度を決定した。2) 遺伝子増幅の FISH 解析：*HER2* と *C-MYC* 増幅解析のため、Vysis 製の LSI *HER2/CEP17* プローブと LSI *C-MYC/CEP8* プローブを各々用いた。シグナル比が2以上を増幅陽性とした。3) 免疫染色：*HER2* 過剰発現は、米国 FDA ガイドラインに従い、0 から 3+でスコア化した。ホルモン受容体発現は、陽性細胞が

5%以下を陰性、5-80%を1+、80%以上を2+とした。4) 臨床病理学的各因子、遺伝子増幅、免疫染色結果と被爆距離との相関を多変量解析した。

結 果

1) 593例の直爆被爆者乳癌を抽出した。粗罹患率は、54.1/10万人年であった。近距離被爆は乳癌罹患の有意な危険因子(相対危険度:1.47、95%信頼区間:1.30-1.66)であった。2) 組織異型度は対照群、遠距離群、近距離群の順に有意に($p=0.0022$)高く、nuclear size ($p<0.001$)と mitotic counts ($p=0.0184$)で被爆距離との有意な相関がみられた。3) *HER2*、*C-MYC* 増幅頻度は対照群、遠距離群、近距離群の順に有意に高率 (*HER2*: 29.4%/ 31.6% / 50.0%, $p=0.0238$; *C-MYC*: 14.3% / 18.5% / 56.5%, $p=0.0128$)であった。共増幅率は対照群 4.8%、遠距離群 6.3%、近距離群 42.1%と、近距離群では顕著に高率であった($p=0.0214$)。4) 多変量解析で、*C-MYC* 増幅および共増幅陽性率と被爆距離との間に有意な相関がみられた (*C-MYC* 増幅: オッズ比 0.59, 95%信頼区間 0.28-0.99; 共増幅: オッズ比 0.17, 95%信頼区間 0.01-0.63)。5) 遺伝子増幅と組織学的異型度との有意な正の相関がみられた。6) *HER2* 増幅と免疫染色結果との間に有意な正の相関を認めた。7) 遺伝子増幅とホルモン受容体発現との間に有意な負の相関を認めた。

考 察

これまでの長崎被爆者集団を用いた疫学的研究は、放射線影響研究所による LSS コホートを用いた報告のみであったが、今回の研究では、LSS コホート以外のコホートで、初めて原爆放射線と被爆者乳癌罹患率との関連が示唆された。さらに、病理組織学的な解析により、近距離群乳癌では組織学的異型度が高いことを初めて見出し、また FISH 法を用い、原爆放射線被曝の被爆者乳癌に対する分子疫学的解析を行ったのは、これが初めてである。既報告による一般の浸潤性乳癌の *HER2* 増幅率は 10%-34%、*C-MYC* 増幅率は 20-30%、共増幅率は 2.4-9.5%と報告されている。近距離群乳癌における *HER2*、*C-MYC* 増幅、共増幅率は各々 50%、56.5%、42.1%であり、既報告と比較してもいずれも高率であった。さらに *C-MYC* 増幅、共増幅について近距離被曝は有意な危険因子であり、被爆者乳癌の遺伝子増幅に対して放射線の影響が示唆された。一般的に固形癌での癌原遺伝子増幅は高悪性度群で観察され GIN と関連する。近距離群では放射線被曝後障害としての GIN が比較的高度であり、結果として遺伝子増幅頻度と組織学的異型度が亢進しているのかもしれない。