

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26506027

研究課題名(和文) 女性宇宙飛行士の乳がんリスクにおける年齢および妊娠出産の関与

研究課題名(英文) Effect of age and pregnancy history on breast cancer risk: a study relevant to female astronauts

研究代表者

西村 まゆみ (Nishimura, Mayumi)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 放射線影響研究部・専門業務員(任常)

研究者番号：70218204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：原爆被爆者や放射線治療患者の疫学調査は、乳腺は放射線による発がんリスクが高い臓器であることを示している。国際宇宙ステーションでは生物学的効果比が高い中性子線の被ばく線量が高く、女性宇宙飛行士の放射線防護には中性子線の影響を考慮する必要がある。また、乳がんリスクは出産経験に大きく左右されるが、放射線による乳がんリスクの情報は少ない。本研究では、ラットを用いて $\gamma$ 線や中性子線による乳がんリスクが妊娠経験によって低減するかを検討した。その結果、出産経験は乳がんの自然発生率を変えなかったが、 $\gamma$ 線(4Gy)および中性子線(0.05-0.5Gy)で誘発される乳がんを、ほぼ完璧に抑制することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Epidemiological studies on both atomic-bomb survivors and patients with radiotherapy have shown that breast tissue is one of the organs with high risk of radiogenic cancer. Astronauts working at the International Space Station need to consider the exposure to neutron beams, because it has high biological effects. Although it is generally known that the risk of sporadic breast cancer depends on reproductive history, little is known about the effect of parity on radiogenic breast cancer. In this study, we found, using rat model, that whereas the risk of spontaneous mammary cancer has been only slightly, but not significantly, decreased by parity, the risk of breast cancer induced by radiation, either  $\gamma$ -ray (4 Gy) or neutrons (0.05 - 0.5 Gy), was almost completely suppressed.

研究分野：放射線生物

キーワード：乳がん 発がんリスク 妊娠・出産 中性子線 女性宇宙飛行士

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 宇宙ミッションにおける発がんリスク推定には、種々の LET ならびにエネルギーの粒子の発がん効果のデータが必要である。鉄イオンなどの重粒子線については、米国 (NASA) を中心に複数の発がん結果が報告されてきた。しかし、国際宇宙ステーション (ISS) 内においては、船体の壁の厚さにより中性子線が総被ばく線量の 30-60% を占めるので、中性子線の発がんリスク評価は重要である。我々も、ラットの乳がんリスクを指標に線と炭素線の影響を報告した。しかし、中性子線に関するデータの更新はほとんど行われておらず、特に、年齢依存性に着目し我々が行った発達期におけるデータ (図 1) 以外にはほとんどない。

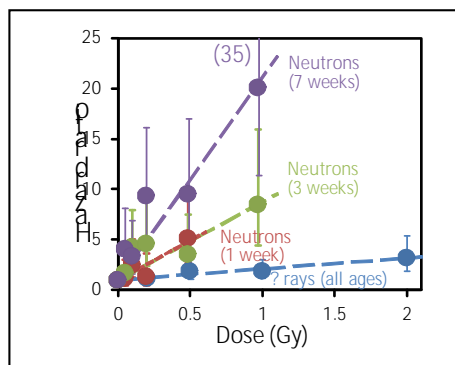


図 1 ラット乳がんの発達期におけるハザード比

(2) 一方、ヒトでは妊娠・出産経験が乳がんのリスクを減少させることが報告されている。しかしながら放射線被ばくによる乳がんのリスクを減少させるかは明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

国際宇宙ステーション (ISS) においては、船体の壁の厚さにより中性子線が総被ばく線量の 30-60% を占めるので、中性子線の発がんリスク評価は線量評価と並んで重要な課題である。そのため、本研究では、女性の宇宙飛行士の防護に着目し、影響の最も大きい 1-2MeV の中性子線について、線量効果関係を明らかにし、ミッション時の年齢依存的な制限線量値の設定をサポートするデータの提示および妊娠・出産によりリスクがどのように増減するのかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 動物実験

実験動物は、日本クレアの Sprague Dawley (SD) 雌ラットを使用した。全ての動物は 5 週齢で導入し、SPF 動物室にて馴化・飼育し、7 週齢時より乳腺の触診を週 1 回行い記録した

被ばく時年齢の評価：15 あるいは 35 週齢時にペントバルビタールにて全身麻酔し、ガンマ線 (2, 4 Gy) あるいは中性子線 (0.05, 0.2, 0.5 Gy) を照射した。またそれぞれの週齢の非照射群を設定した。

出産経験の影響評価：8-15 週齢および 20-26 週齢時に、妊娠・出産・授乳を経験した個体について、35 週齢時にペントバルビタールにて全身麻酔し、ガンマ線 (2, 4 Gy) あるいは中性子線 (0.05, 0.2, 0.5 Gy) を照射した。また非照射群を設定した。

#### (2) 解剖およびサンプル採取

動物実験倫理規定に従い、人道的エンドポイント：1) 外見から確認できる腫瘍がない個体において 25% 以上の体重低下、2) 発生した腫瘍等により潰瘍・出血による貧血など、3) 一般状態が悪化して回復の見込がない場合、および 100 週齢になった時点でイソフルラン麻酔下にて放血し、解剖を行った。解剖時に、乳腺腫瘍、子宮、卵巣、腎臓、副腎、肝臓、脾臓、肺、脳、脳下垂体および血清を採取し、病理解析用にホルマリン固定を行った。また、分子生物学的解析用に耳、正常乳腺、肝臓と乳腺腫瘍の一部を凍結保存した。

#### (3) 病理解析

発生した全ての乳腺腫瘍について病理診断を行うため、組織標本作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色 (HE) により診断を行った (図 2)。腺がん (悪性腫瘍) と診断された一部の検体については、ホルモン受容体であるエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) および細胞増殖マーカー (Ki-67) について、免疫染色を行った。

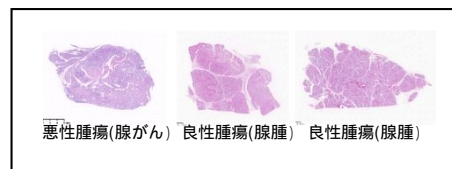


図 2 乳腺腫瘍の病理診断

### 4. 研究成果

#### (1) 発がん率

腺がん (悪性腫瘍) を持つ個体の割合解剖時において、1 個以上の悪性腫瘍を持った個体の割合を解析した結果、15 週齢および 35 週齢で照射した未妊娠群では、ガンマ線および中性子線とも線量依存的に増加した。しかし、妊娠・出産を経験したラットでは、照射線量や線質 (ガンマ線、中性子線) に関係なく、その発生率は非照射群とほとんど変わらなかった。また、ヒトの疫学調査では、妊娠・出産経験あり、および回数が多いほど乳がんのリスクが低くなるという報告 (国立癌センター出典) があるが、ラットを用いた今回の結果では、妊娠・出産によりリスクが低くなるという効果は見られなかった。

1 個体あたりの腺がんの発生数  
 妊娠・出産経験が、放射線誘発乳がんの発生率を低減させた結果から、解剖時において、1 個体あたりの腺がん数を解析した。その結果、発がん率と同様に、出産経験により個体あたりの腺がん数も減少した。特に線 4 Gy および中性子線 0.5 Gy 照射群に於いてその減少率は大きかった。

1 個体あたりの腺腫の発生数  
 一方、良性腫瘍である腺腫についても同様の解析を行った結果、ガンマ線および中性子線とも線量依存的に多くなる傾向が見られた。しかし、腺がんに見られた妊娠・出産の有無による違いはなかった。

(2) 腺がん(悪性腫瘍)の発生時期  
 触診結果を元に、病理診断で腺がんと診断された腫瘍がその個体で始めて触知された週齢についてカプラン・マイヤー法を用い解析を行った。その結果、15 週齢時照射群においてはガンマ線および中性子線とも最初に発生する時期はほとんど変わらないが、その後の発生率は線量に依存して早くなった。自然発生群と比較し、中性子線 0.05 Gy 照射群以外は、有意差が認められた。  
 同様に、妊娠・出産の影響について解析した結果、35 週齢照射群では、ガンマ線照射群および中性子線照射群においては、どの線量においても妊娠・出産経験がない群のほうが早い発生パターンを示し、特に線量の高いガンマ線 4 Gy、中性子線 0.2 / 0.5 Gy 群で有意であった。

(3) 免疫染色によるサブタイプの解析  
 妊娠・出産経験により腺がん(悪性腫瘍)が著しく減少したガンマ線 4 Gy 照射群と、中性子線 0.5 Gy 照射群、および非照射群(妊娠・出産経験の有りと無し)に発生した腺がんについて、ホルモン受容体であるエストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)および細胞増殖マーカーである Ki-67 について、免疫組織学的解析を行った。それぞれの照射時(35 週齢)における解析では、妊娠の有無に関わらず ER、PR、Ki-67 の発現は大きく違わなかった(図 3)。

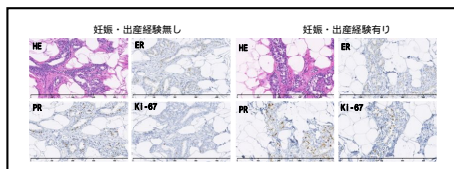


図 3 照射時における正常乳腺の HE およびホルモン受容体等の免疫染色

また、発生した腺がんについても、妊娠・出産の有無や線質・線量による大きな差は認められなかった(図 4)。

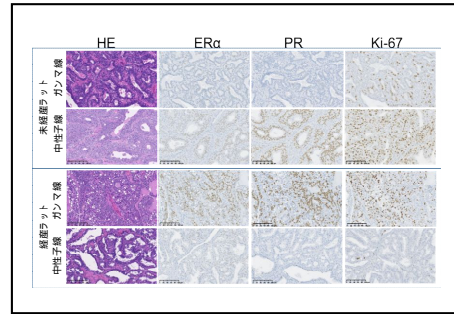


図 4 照射後に発生した腺がんの HE およびホルモン受容体等の免疫染色

#### (4) まとめ

今回の研究において被ばく時年齢の実験結果から、15 週齢時被ばくは 7 週齢時被ばくと同程度の発がんリスクであることが分かった。しかし 35 週齢時の被ばくではリスクが半分程度まで下がるということが分かった。また妊娠・出産経験の影響を評価した結果は、放射線被ばくによって増加した悪性腫瘍を、ほぼ自然発がんレベルにまで低減するということが分かった。これらの結果は、ヒトの中老年被ばくに対する重要な情報と考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

西村 まゆみ

Effect of life factors on neutron-induced rat mammary carcinogenesis  
 Radiation Research Society、2016 年

西村 まゆみ

出産経験は、中性子線被ばくによるラットの乳がんリスクを著しく抑える  
 日本放射線影響学会、2017 年

西村 まゆみ

Refractoriness to neutron-induced mammary carcinogenesis in parous rats  
 欧州放射線影響学会、2017 年

西村 まゆみ

Impact of parity on neutron-induced mammary cancer risk in Sprague-Dawley rats  
 欧州癌学会(EACR)、2018 年

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

西村 まゆみ (Nishimura Mayumi)  
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機  
構・放射線医学総合研究所 放射線影響研究  
部・専門業務員  
研究者番号：70218204

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

島田 義也 (Shimada Yoshiya)  
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機  
構・理事  
研究者番号：10201550

今岡 達彦 (Imaoka Tatsuhiko)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機  
構・放射線医学総合研究所 放射線影響研究  
部・チームリーダー  
研究者番号：40356134

柿沼 志津子 (Kakinuma Shizuko)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機  
構・放射線医学総合研究所 放射線影響研究  
部・部長  
研究者番号：20392219

臺野 和広 (Daino Kazuhiro)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機  
構・放射線医学総合研究所 放射線影響研究  
部・主任研究員  
研究者番号：90543299

##### (4) 研究協力者

( )