

臨床医のための 乳腺基礎医学

脂質異常と乳癌

笹野公伸¹ / Keely M McNamara²

1 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野教授

2 同 助教

緒言

乳癌の罹患/危険因子として今まで種々の要因が提唱されてきた。特に最近では大きな関心が患者の genomic DNA 変異に向けられているが、これら遺伝子異常は最大でも乳癌全体の5-10%程度でしか認められず、全体の危険因子としては、若年発症の症例などを除くとむしろ例外的である¹⁾。そこで多くの乳癌発症、進展の危険因子として遺伝的因子よりは病理学的には外因に分類される環境因子に再び大きな注目が集まっている。さらにこれら環境因子は乳癌における個々のサブタイプにより異なるとも考えられるようになってきた。現在、サブタイプを問わず最もインパクトが高い環境因子としては“肥満”があげられる²⁾³⁾。さらに肥満により生じる種々の外因のなかでも、脂質異常症あるいは高コレステロール血症と乳癌局所でのコレステロール代謝の変化が乳癌の発症ばかりでなく、外科手術後の再発/転移などに密接に関係する因子として大きな注目を集めるようになってきた⁴⁾⁻⁶⁾。

そこで本稿ではこれら脂質異常のなかでもコレステロール代謝異常に注目し、現時点で高コレステロール血症と乳癌発症/進展に関し、何が何処まで明らかにされているのか? に関して解説する。特に比較的知られていない乳癌局所でのコレステロール代謝異常と乳癌の発症、進展、再発、転移などとの関係に関して最新の基礎的知見をここに紹介する。

乳癌発症危険因子としての肥満

BMI (body mass index)により規範される肥満が乳癌発症の危険因子となることは近年の種々の疫学的解析から示されてきた⁷⁾。さらに興味深いことにこれら肥満の危険因子は乳癌手術後の再発、転移のリスクとより密接に関与することも示されてきた⁸⁾。すなわち、従来から乳癌術後補助療法を受けている間の適切な体重維持がきわめて重要であるということは疫学的な解析でも裏付けられてきているが、これら患者の食事、運動などの日常生活のライフスタイル面での適切な管理の重要性が再認識されたことになる。さて、これら肥満の乳癌発症、進展、再発、転移のリスクは閉経期以降に発症するエストロゲン受容体陽性のいわゆる Luminal 型乳癌で特に高いことが示されてきている。すなわち乳癌の危険因子としての肥満とエストロゲン代謝異常が密接に関係することが事実として認識されてきた。この機序としては、われわれの研究グループを中心に、白色脂肪細胞でのアロマトーゼの過剰発現により癌組織局所でエストロゲン供給が増加して(図1)癌の発生、進展を促進する可能性が *in vitro*、臨床双方のレベルで示されてきている⁹⁾⁻¹¹⁾。さらにこれら局所でのエストロゲン濃度の増加に加えて、高インスリン血症に伴う IGF (insulin like growth factors) の増加、免疫担当細胞およびサイトカインの亢進¹²⁾などの種々の因子が肥満と乳癌発症/進展の危険因子として提唱されている。そして上記の因子に加えてコレステロール代謝異常が現在肥満と乳癌発症の関