

# 放射線治療後二次がんとしての 乳がんのリスクとその最小化への展望

今岡達彦<sup>1,2)</sup>・西村まゆみ<sup>1,2)</sup>・臺野和広<sup>1,2)</sup>・細木彩夏<sup>2)</sup>・高島賢<sup>1,3)</sup>  
シウラー 恵<sup>1,3)</sup>・小久保年章<sup>4)</sup>・土居主尚<sup>5)</sup>・島田義也<sup>1,2)</sup>

放射線医学総合研究所 <sup>1)</sup> 放射線防護研究センター 発達期被ばく影響研究プログラム

<sup>2)</sup> 福島復興支援本部 長期低線量被ばく影響プロジェクト

<sup>3)</sup> 首都大学東京大学院 人間健康科学研究科放射線科学域

放射線医学総合研究所 <sup>4)</sup> 研究基盤センター 研究基盤技術部 <sup>5)</sup> 福島復興支援本部 健康影響調査プロジェクト

## 緒言

がんの診断・治療の進歩によりがん経験者の長期生存が一般的になり、治療の二次的影響も懸念されるようになった。特に小児がん経験者はその後の人生が長いことから、survivorshipにおける生活の質への配慮が重要である。治療の二次的影響の中でも、二次がん（初発がん治療後の他の部位のがん）がsurvivorshipに与える影響は見逃げせない。乳がんは、放射線治療関連二次がんの中でも特に注目すべきがんである。本稿では、そのリスクについての知見を概括し、リスクの最小化に向けた研究課題について論じる。

## 放射線治療後の乳がんリスクに関連する治療部位

がんの放射線治療は、低侵襲で負担の少ない選択肢を提供しており、この治療が患者に与える便益は計り知れない。一方で、放射線治療と二次がんの関連は疫学的に確立されている<sup>1)-3)</sup>。世界では年間5百万件の放射線治療が行われており<sup>4)</sup>、日本放射線腫瘍学会の調査によれば我が国でも年間20万件が実施されている<sup>5)</sup>。ある報告によると小児がん生存者の約10%が30年以内に二次がんを経験するが、その約半分は放射線治療に起因すると推定される<sup>6)</sup>。また別の報告では、成人期のがんを克服した生存者の9%が12

年以内に二次がんを経験し、そのうちの8%が放射線治療に起因すると見積もっている<sup>7)</sup>。

米国放射線防護審議会は、放射線治療後の二次がんリスクに関する文献を精査し、2011年に報告している<sup>1)</sup>。この報告書及び他の文献<sup>2) 8)-10)</sup>をもとに、放射線治療の対象となった初発がん別の二次がんリスクをまとめたのが、表1である。乳がんが様々な初発がんの放射線治療に関連していることがわかる。0～17歳で小児がんを治療した生存者を調べた報告<sup>11)</sup>によると、放射線治療を受けた集団では一般集団よりもがん症例数が約 $21 \times 10^{-4}$ /人年多く、これは放射線治療以外の治療を受けた生存者の集団より約 $11 \times 10^{-4}$ /人年多い（表2）。そのうち乳がんの過剰症例数は放射線治療を受けた集団で約 $7 \times 10^{-4}$ /人年であり、これは放射線治療以外の治療を受けた集団より約 $6 \times 10^{-4}$ /人年高い（表2）。すなわち、部位別では乳がんの放射線関連の過剰症例数は最も多い（表2）。また、放射線治療を含まない治療を受けた集団における乳がんのリスクは一般集団の約4.8倍であるが、放射線治療を受けた集団では約17倍である（表2）。

## 放射線治療後の乳がんリスクの線量効果関係

小児期及び成人期のがん患者を対象にした包括的研究により、放射線治療後の二次がんの線量効果関係について多くの情報が蓄積されてい

連絡先：放射線医学総合研究所  
発達期被ばく影響研究プログラム  
〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1  
Tel: 043-206-3221 Fax: 043-206-4138

キーワード：放射線治療、二次がん、リスク、がん予防

表1 放射線治療に関連する二次がん

初発がん	二次がんまたはその部位
<b>(1) 小児期のがん</b>	
ALL	脳、乳房、甲状腺、骨、軟組織肉腫、AML、皮膚、耳下腺
HL	乳房、脳、甲状腺、軟組織肉腫、骨、頭頸部、肺、腎、メラノーマ、白血病、NHL、皮膚（メラノーマ以外）
NHL	乳房、甲状腺
脳腫瘍	乳房、脳
神経芽腫	甲状腺
網膜芽細胞腫（遺伝性）	骨、軟組織肉腫
ウィルムス腫瘍	乳房、軟組織肉腫
骨腫瘍	乳房、甲状腺、軟組織肉腫、骨
ユーイング肉腫	骨
軟組織肉腫	乳房、甲状腺、骨、軟組織肉腫
<b>(2) 成人期のがん</b>	
HL	乳房、肺、食道、胃、脾、結腸及び直腸、皮膚、甲状腺、肉腫、頭頸部、中皮腫、白血病
NHL	乳房、膀胱、腎、中皮腫、口腔、肝、皮膚（メラノーマを含む）、脳及び中枢神経系、甲状腺、骨、軟組織肉腫、急性白血病、MDS
精巣腫瘍	肺、甲状腺、食道、胃、脾、結腸及び直腸、腎、膀胱、肉腫、中皮腫、白血病
乳癌	乳房（対側）、肺、肉腫、食道、白血病
子宮頸癌	膀胱、腎、直腸、子宮、卵巣、結腸、女性生殖器官
前立腺癌	膀胱、結腸及び直腸、肉腫

ALL, 急性リンパ芽球性白血病, AML, 急性骨髄性白血病, HL, ホジキンリンパ腫, MDS, 骨髄異形成症候群, NHL, 非ホジキンリンパ腫

る<sup>1)</sup>。リスク部位に与えられた線量と二次がんリスクの定量的関係は、部位ごとに異なっている。たとえば骨腫瘍及び軟組織肉腫では明瞭なしきい値線量（これ以下ではリスクが増加しない線量）の存在が示唆される<sup>12)-14)</sup>。甲状腺がん及び白血病のリスクは、ある一定の線量までは線量とともに増加するが、それ以上では線量とともに減少し<sup>15) 16)</sup>、胃、直腸、子宮、卵巣、結腸では一定線量以上で平坦になる<sup>12)</sup>。それに対し乳がんリスクの特徴は、治療線量の範囲内では、線量が増加するほどリスクも増加することである（肺や脳も同様）<sup>17)-20)</sup>。なお、乳がん治

療に伴う対側乳房の乳がんリスクは、放射線治療時年齢が40～45歳以下の場合にのみ増加を示す<sup>21) 22)</sup>ことから、放射線被ばく時のホルモン環境が重要な修飾要因であることが推察される。

### 二次がんリスク最小化へのアプローチ

二次がんリスクを最小化することは重要な課題である<sup>3)</sup>。これを実現するには、正常組織への線量を減らすという物理的アプローチは無論のこと、防護剤やがん予防の手法を取り入れた化学的、生物学的アプローチも注目される。

表2 小児がん治療後の二次がんリスク<sup>a)</sup>

二次がん	放射線治療あり		放射線治療なし	
	O/E比 <sup>b)</sup>	過剰症例数 <sup>c)</sup>	O/E比	過剰症例数
全二次がん	7.84	21.10	4.66	10.30
全固形腫瘍	8.77	17.41	5.31	8.69
口腔及び咽頭	15.03	0.80	18.25	0.87
唾液腺	27.13	0.47	22.03	0.35
消化器系	12.99	1.59	7.74	0.80
胃	35.89	0.48	15.24	0.17
膵臓	69.36	0.61	0.00	-0.01
呼吸器系	12.38	0.68	3.48	0.13
肺及び気管	14.20	0.46	3.09	0.06
乳房(女性)	16.91	7.14	4.81	1.48
生殖器系(女性)	1.40	0.22	2.73	0.83
生殖器系(男性)	0.93	0.03	4.46	1.41
尿路系	3.12	0.17	3.44	0.20
皮膚悪性黒色腫	2.34	0.42	6.74	1.49
脳及び中枢神経系	12.32	3.05	4.00	0.83
甲状腺	8.18	1.83	4.99	0.89
骨及び関節	28.83	2.73	12.07	1.02
軟組織(心臓を含む)	23.48	2.23	6.45	0.55
ホジキンリンパ腫	1.20	0.06	0.35	-0.17
非ホジキンリンパ腫	4.97	0.88	2.85	0.36
急性リンパ芽球性白血病	3.85	0.45	1.44	0.08
急性非リンパ芽球性白血病	16.66	1.39	14.93	1.21

a) 文献<sup>1)</sup>に引用された文献<sup>11)</sup>のデータより改写、b) 観察症例数と期待症例数の比、c) 1万人年当たり。

物理的アプローチが乳房における二次がんリスクを減少させた例としては、ホジキンリンパ腫治療における照射野を限局した照射法(involved-field radiotherapy等)がある<sup>23)</sup>。一方、現代の放射線治療では、粒子線照射や三次元原体照射、強度変調放射線治療のような照射技術がしばしば用いられる。これらは照射部位に非常に優れた線量分布を与えるが、陽子線、重粒子線や二次中性子線のような人体影響の知見の少ない放射線を人体に照射するという側面もあり、必ず

しも二次がんリスクの低下に寄与するとは言えない<sup>24)</sup>。今後、我が国でも、現代的な放射線治療後の二次がんを追跡調査する体制の構築が望まれる。

二次がんリスクの低減法として化学的、生物学的なアプローチも提案されているが<sup>3) 25)</sup>、現時点では科学的根拠の蓄積が少なく、研究の加速が期待される分野である。このようなアプローチはがん生存者の生活習慣への介入を伴う場合があることから、放射線治療に関連する二次がんの

リスク部位における十分なリスク低減効果が実証された方法によらなければならない。また、このような介入を健康な生存者に対して実施する場合は、その方法は安全性の確立されたものであって、負担が少なく、理想的には短期間の介入で効果を発揮すべきである。二次がんリスクの高い対象者を予測・選択して介入することも検討されるべきであり、今後はこれらの科学的根拠の蓄積が期待される。

### 物理的アプローチによる乳がんリスク最小化への展望

物理的アプローチに関しては、粒子線治療や二次中性子線の混入を伴う治療の二次がんリスクを予測し、治療効果を最大化しつつ二次がんを含めた副作用のリスクを最小化するように照射法を計画する方法の開発が望まれる。その場合の二次がんリスクの予測は、疫学調査の結果に基づいて行うのが理想である。ところが、現代的な放射線治療である三次元原体照射や強度変調放射線治療、陽子線治療に関しては、いくらか二次がんフォローアップ調査が報告されているが、まだ知見は多くない。重粒子線治療に関する調査は存在せず、人体における影響が明らかになるのは十年以上先になるかもしれない。このように、治療技術は常に進歩しているため、最新技術の二次がんリスクが明確になるのは常に数十年後になってしまうという悩ましい問題がある。

我々は動物実験によって重粒子線の乳がん誘発作用やその被ばく時年齢依存性を研究し報告しており<sup>26) 27)</sup>、中性子線の乳がん誘発作用の年齢依存性も研究中である。人体における二次がんリスクの情報が蓄積されるまでの次善の方法として、当面は実験的に求めたリスク係数を援用して人体におけるリスクを推定し、それを最小化するような治療計画を行うという手法が提案できる。

### 化学的アプローチによる乳がんリスク最小化への展望

化学的、生物学的アプローチに関しても、人体における科学的根拠に基づくのが理想である。し

かし、放射線誘発乳がんリスクの修飾要因であることが明らかであって、がん生存者においてコントロール可能なものは、現時点では知られていない。動物実験のレベルでは、いくつかの方法によって放射線誘発乳がんの発生を低減もしくは遅延できており、発がんメカニズムのキーステップに関する知見をもとに意図的な介入を行うことで乳がんリスクを低減できる可能性が示されている。

放射線は生体分子に直接的に電離や励起を生じるほかに、水分子の放射線分解によって活性酸素種を生じ、これが生体影響に大きく寄与する。したがって、放射線照射の時点で抗酸化作用を有する化学物質が生体内に存在するように投与しておく、活性酸素種の作用を抑制することによって様々な放射線影響を低減できる。このような防護剤は放射線による急性障害を軽減するために開発されており、発がんの抑制は大きく意図されてこなかった。しかし少数の知見が、このような方法で放射線による乳がん誘発を抑制できる可能性を示している。すなわち、放射線急性障害からの防護作用を有する抗酸化物質であるアミフォスチン、システアミンや、ウコン等の植物に含まれる天然物質で抗酸化作用を有するクルクミンをラットに事前投与し、続いて放射線を照射すると、誘発される乳腺腫瘍は、投与しない場合と比べて少なくなる<sup>28) 29)</sup>。

二次がん抑制のためにこのようなアプローチをとる場合には、抗酸化物質の事前投与が治療効果に影響しないような手法を開発することが必要である。ビタミンE誘導体である2-( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)メチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-6-オール<sup>30)</sup>や誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤であるN-(3-(アミノメチル)-ベンジル)-アセトアミド<sup>31)</sup>は、照射後の短期間投与によって放射線誘発ラット乳腺腫瘍を抑制すると報告されている。事後投与が可能であるため治療効果への影響も少ないことが期待される。

### 生物学的アプローチによる乳がんリスク最小化への展望

放射線による発がんは、組織幹細胞や比較的未分化な前駆細胞（ここでは標的細胞と総称す

る)に誘発された変異によって開始すると考えられており<sup>32) 33)</sup>、個人の有する標的細胞数を放射線発がんリスクの決定要因の一つとする議論もある<sup>33)-35)</sup>。すなわち放射線治療前に標的細胞数を減少させておくことで、放射線誘発乳がんリスクを緩和できる可能性がある。乳腺幹細胞の増殖を制御する機構の一つに、プロゲステロンの作用によって乳腺組織内で傍分泌的に機能するRANKL/RANKシグナルがある<sup>36) 37)</sup>。実際、我々はプロゲステロンで一過性に(2週間)処理したラットの乳腺において、幹細胞に近いと考えられる長寿命の上皮細胞の増殖が促進されて、その細胞数が長期(少なくとも10週間)にわたって高く保たれることを確認しており<sup>38)</sup>、逆に阻害処理を行うことで長寿命の細胞は減少する可能性を示唆している。このような手法が実際に標的細胞数の減少や放射線発がんの低減に資するかどうかを明らかにするには、さらなる研究が必要である。

放射線被ばくの後、発がんのプロモーション過程に長期的に介入して放射線誘発乳がんを減少もしくは遅延させる実験は、複数報告されている。エストロゲンが乳がんのプロモーターであることはいうまでもないが、選択的エストロゲン受容体調節薬の一つであるタモキシフェンや、エストロゲン作用が弱く内因性エストロゲンに拮抗しうる17 $\alpha$ -エチニルエストリオール及び17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール<sup>39) 40)</sup>は、いずれも放射線照射後の長期投与によって放射線誘発ラット乳がんの発生を抑制する。また、放射線照射したラットに合成エストロゲンを長期投与すると乳がんが高率に発生するが、アンドロゲン及びエストラジオールの前駆体であるデヒドロエピアンドロステロン<sup>41)</sup>、肝臓の脂質代謝改善薬であるベザフィブラート<sup>42)</sup>やシンバスタチン<sup>43)</sup>、植物成分であるクルクミン<sup>44)</sup>は、照射後に合成エストロゲンと同時に長期投与すると乳がん発生を抑制する。その作用機序の一部は、合成エストロゲンによって増加した血中プロラクチンレベルを低下させることであると考えられる。同じように照射後の長期介入によって乳がん誘発を緩和する方法として、抗トリパノソーマ薬である2,5-ジアミノ-2-(ジフルオロメチル)吉草酸(別名 $\alpha$ -ジフルオロメチ

ルオルニチン)や朝鮮人参抽出液<sup>45)</sup>が報告されているが、その詳細な作用機序はまだわかっていない。

一般的な乳がん予防を目的とした選択的エストロゲン受容体調節薬の使用は臨床試験でも効果が認められており、予防効果と副作用のバランスに注意が必要であるものの、放射線治療後の二次がんの予防に関してもエビデンスが比較的整った方法であるといえる。また、早期の満期妊娠の経験が乳がんリスクを低下させることはよく知られている。放射線被ばくした集団において早期の満期妊娠が放射線関連乳がんリスクをどのように修飾するかについては知見がほとんどないが、リスクを低下させるという統計解析の結果が1報ある<sup>46)</sup>。新しい乳がん化学予防のアプローチとして、妊娠を模擬する短期ホルモン投与が注目されているところであり<sup>47) 48)</sup>、放射線誘発乳がんに関しても有効かどうかについて今後の知見の蓄積が待たれる。

## 結 語

本稿では、放射線治療後の二次がんとしての乳がんについて、そのリスクについての知見から、最小化に向けた物理、化学、生物学的アプローチの展望までを論じた。今後、現代的な放射線治療のリスク評価に向けたエビデンスの長期的収集とともに、現時点で入手可能な情報に基づいてリスクを最小化する治療計画の構築、化学、生物学的方法による二次がん抑制法の開発に関して研究が求められており、それらの進展が期待される。

## 謝 辞

本研究の一部は、放射線医学総合研究所理事長裁量経費創成研究「放射線被ばくによるがんの予防と健康プロジェクト」の支援を受けた。

1. National Council on Radiation Protection and Measurements: Second primary cancers and cardiovascular disease after radiation therapy, 170. National Council on Radiation

- Protection and Measurements, 2012.
2. Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui CH, Kennedy AR, Xu XG, Purdy JA, Applegate K, Yahalom J, Constine LS *et al*: Second Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease Following Radiotherapy, *Journal of the National Cancer Institute* 104: 357-370, 2012
  3. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, Wood ME, Ng AK: Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors, *Nat Rev Clin Oncol* 10: 289-301, 2013
  4. UNSCEAR: Sources and Effects of Ionizing Radiation: 2008 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, 2008.
  5. Japanese structure survey of radiation oncology in 2010 [<http://www.jastro.or.jp/aboutus/datacenter.php>]
  6. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL, Neglia JP: Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study, *J Natl Cancer Inst* 102: 1083-1095, 2010
  7. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, Stovall M, Ron E: Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries, *Lancet Oncol* 12: 353-360, 2011
  8. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis WD, Flowers ME, Friedman DL *et al*: Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation, *Blood* 113: 1175-1183, 2009
  9. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M *et al*: Second cancers among 104, 760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk, *J Natl Cancer Inst* 99: 1634-1643, 2007
  10. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, Stovall M, Robison LL, Hudson MM: Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study, *Blood* 117: 1806-1816, 2011
  11. Inskip PD, Ries LAG, Cohen RJ, Curtis RE: "New malignancies following childhood cancer", In: *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000* (Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF, Jr.: 465-482, National Cancer Institute, 2006.
  12. Boice JD, Jr., Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL *et al*: Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix, *Radiat Res* 116: 3-55, 1988
  13. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, Jr., Strong LC, Li FP, Stovall M, Stone BJ, Green DM, Lombardi F, Newton W *et al*: Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children, *N Engl J Med* 317: 588-593, 1987
  14. Wong FL, Boice JD, Jr., Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, Goldman MB, Seddon JM, Tarbell N, Fraumeni JF, Jr. *et al*: Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk, *JAMA* 278: 1262-1267, 1997
  15. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, Berkow RL, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT *et al*: Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study) : a nested case-control study, *Lancet* 365: 2014-2023, 2005

16. Boice JD, Jr., Blettner M, Kleinerman RA, Stovall M, Moloney WC, Engholm G, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, Kremenz ET *et al*: Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix, *J Natl Cancer Inst* 79: 1295-1311, 1987
17. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, Whitton JA, Diller L, Kenney L, Donaldson SS *et al*: Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study, *J Clin Oncol* 27: 3901-3907, 2009
18. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF *et al*: Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease, *JAMA* 290: 465-475, 2003
19. Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, Curtis RE, Holowaty E *et al*: Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects, *Radiat Res* 159: 161-173, 2003
20. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS *et al*: New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study, *J Natl Cancer Inst* 98: 1528-1537, 2006
21. Boice JD, Jr., Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT: Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer, *N Engl J Med* 326: 781-785, 1992
22. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Jr., Shore RE, Andersson M, Buchholz TA, Capanu M, Bernstein L, Lynch CF *et al*: Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1021-1030, 2008
23. Hodgson DC: Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 323-329, 2011
24. Newhauser WD, Durante M: Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy, *Nat Rev Cancer* 11: 438-448, 2011
25. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB: Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction, *J Clin Oncol* 30: 3734-3745, 2012
26. Imaoka T, Nishimura M, Kakinuma S, Hatano Y, Ohmachi Y, Kawano A, Maekawa A, Shimada Y: High relative biologic effectiveness of carbon ion radiation on induction of rat mammary carcinoma and its lack of H-ras and *Tp53* mutations, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 194-203, 2007
27. Imaoka T, Nishimura M, Daino K, Kokubo T, Doi K, Iizuka D, Nishimura Y, Okutani T, Takabatake M, Kakinuma S *et al*: Influence of age on the relative biological effectiveness of carbon ion radiation for induction of rat mammary carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85: 1134-1140, 2013
28. Inano H, Onoda M, Suzuki K, Kobayashi H, Wakabayashi K: Inhibitory effects of WR-2721 and cysteamine on tumor initiation in mammary glands of pregnant rats by radiation, *Radiat Res* 153: 68-74, 2000
29. Inano H, Onoda M, Inafuku N, Kubota M, Kamada Y, Osawa T, Kobayashi H, Wakabayashi K: Potent preventive action of curcumin on radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats, *Carcinogenesis* 21: 1835-1841, 2000

30. Ueno M, Inano H, Onoda M, Murase H, Ikota N, Kagiya TV, Anzai K: Modification of mortality and tumorigenesis by tocopherol-mono-glucoside (TMG) administered after X irradiation in mice and rats, *Radiat Res* 172: 519-524, 2009
31. Inano H, Onoda M: Nitric oxide produced by inducible nitric oxide synthase is associated with mammary tumorigenesis in irradiated rats, *Nitric Oxide* 12: 15-20, 2005
32. Kodama Y, Noda A, Booth C, Breault D, Suda T, Hendry J, Shinohara T, Rube C, Nishimura EK, Mitani H *et al*: International workshop: radiation effects on mutation in somatic and germline stem cells, *Int J Radiat Biol* 88: 501-506, 2012
33. Niwa O: Roles of stem cells in tissue turnover and radiation carcinogenesis, *Radiat Res* 174: 833-839, 2010
34. Trichopoulos D, Lagiou P, Adami HO: Towards an integrated model for breast cancer etiology: the crucial role of the number of mammary tissue-specific stem cells, *Breast Cancer Res* 7: 13-17, 2005
35. Jawad M, Giotopoulos G, Cole C, Plumb M: Target cell frequency is a genetically determined risk factor in radiation leukaemogenesis, *Br J Radiol* 80 Spec No 1: S56-62, 2007
36. Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM, Pal B, Wu D, Simpson ER, Yasuda H, Smyth GK, Martin TJ, Lindeman GJ *et al*: Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling, *Nature* 465: 798-802, 2010
37. Joshi PA, Jackson HW, Beristain AG, Di Grappa MA, Mote PA, Clarke CL, Stingl J, Waterhouse PD, Khokha R: Progesterone induces adult mammary stem cell expansion, *Nature* 465: 803-807, 2010
38. Imaoka T, Hisatsune H, Sakanishi Y, Nishimura Y, Nishimura M, Shimada Y: Progesterone stimulates proliferation of a long-lived epithelial cell population in rat mammary gland, *J Endocrinol Invest* 35: 828-834, 2012
39. Lemon HM, Kumar PF, Peterson C, Rodriguez-Sierra JF, Abbo KM: Inhibition of radiogenic mammary carcinoma in rats by estriol or tamoxifen, *Cancer* 63: 1685-1692, 1989
40. Welsch CW, Goodrich-Smith M, Brown CK, Miglorie N, Clifton KH: Effect of an estrogen antagonist (tamoxifen) on the initiation and progression of gamma-irradiation-induced mammary tumors in female Sprague-Dawley rats, *Eur J Cancer Clin Oncol* 17: 1255-1258, 1981
41. Inano H, Ishii-Ohba H, Suzuki K, Yamanouchi H, Onoda M, Wakabayashi K: Chemoprevention by dietary dehydroepiandrosterone against promotion/progression phase of radiation-induced mammary tumorigenesis in rats, *J Steroid Biochem Mol Biol* 54: 47-53, 1995
42. Inano H, Suzuki K, Wakabayashi K: Chemoprevention of radiation-induced mammary tumors in rats by bezafibrate administered together with diethylstilbestrol as a promoter, *Carcinogenesis* 17: 2641-2646, 1996
43. Inano H, Suzuki K, Onoda M, Wakabayashi K: Anti-carcinogenic activity of simvastatin during the promotion phase of radiation-induced mammary tumorigenesis of rats, *Carcinogenesis* 18: 1723-1727, 1997
44. Inano H, Onoda M, Inafuku N, Kubota M, Kamada Y, Osawa T, Kobayashi H, Wakabayashi K: Chemoprevention by curcumin during the promotion stage of tumorigenesis of mammary gland in rats irradiated with gamma-rays, *Carcinogenesis* 20: 1011-1018, 1999
45. Beshpalov VG, Alexandrov VA, Semenov AL, Kovan'Ko EG, Ivanov



- SD: Anticarcinogenic activity of alpha-difluoromethylornithine, ginseng, eleutherococcus, and leuzea on radiation-induced carcinogenesis in female rats, *Int J Radiat Biol* 90: 1191-1200, 2014
46. Land CE, Hayakawa N, Machado SG, Yamada Y, Pike MC, Akiba S, Tokunaga M: A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose, *Cancer Causes Control* 5: 167-176, 1994
47. Santucci-Pereira J, George C, Armiss D, Russo IH, Vanegas JE, Sheriff F, de Cicco RL, Su Y, Russo PA, Bidinotto LT *et al*: Mimicking pregnancy as a strategy for breast cancer prevention, *Breast Cancer Manag* 2: 283-294, 2013
48. Lakshmanaswamy R, Guzman RC, Nandi S: Hormonal prevention of breast cancer: significance of promotional environment, *Adv Exp Med Biol* 617: 469-475, 2008

