

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：女性ホルモンに着目した疫学研究および介入研究を用いた予防法の開発
2. 研究開発代表者： 林 邦彦（国立大学法人群馬大学大学院保健学研究科）
3. 研究開発の成果

本研究開発課題は、前向き長期観察を行っている女性コホート研究（日本ナースヘルス研究、JNHS）において、A) 女性における生殖関連事象、各種疾病や障害の発生年齢を分析し、ライフステージごとの健康課題を明確にすること、また B) 女性ホルモン利用（若年時の低用量ピル、周期閉経期以降のホルモン補充療法など）、保健行動（サプリメント、癌検診等）、生活習慣に関連した病態解明および疾病予防としての包括的評価を行うことを目的としている。

本年度は、1) JNHS 追跡調査の継続（定期追跡調査、疾患確認調査の継続）、発生疾患の確認、2) ベースライン調査データから各ライフステージの健康課題の関連の分析、また、JNHS 追跡調査データから、ホルモン補充療法（HRT）や低用量ピル（OC）などの女性ホルモン利用についての予備的な分析、3) 人口動態調査データによる死因調査の準備、また、4) 測定対象試料の抽出および尿中ホルモンレベルの測定を行った。

具体的には、1) JNHS 追跡調査の継続として、2015年12月に定期追跡調査票を郵送し、その記入調査票の回収・データ入力を行い、また、未回答者への回答依頼を2016年2月に、転居者における新住所の特定と疾患発症自己申告例での確認調査を行った。2) 各ライフステージの健康課題の関連の分析では、若年時の多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）などの卵巣起因不妊症の既往が後年の循環器系リスク疾患（高血圧症、糖尿病、高脂血症）の発症に与える影響について英文論文の発表を行った（Kurabayashi T, et al. *Maturitas* 2016）。また、登録後8年間のJNHS追跡調査データから、ホルモン補充療法（HRT）や低用量ピル（OC）などの女性ホルモン利用についての予備的な分析を行った。登録8年後までに閉経した女性4,340人のうち、ホルモン補充療法を利用した経験がある女性は1,136人（17.9%）であった。また、ベースライン調査時に閉経前の女性12,876人のうち、ベースライン調査時まで一度でもOCを使用した経験がある女性（過去使用者）が2,325人（18.1%）あり、登録後8年間で使用した女性（現使用者）は266人（2.1%）であった。今後、これら使用者での使用薬剤や使用期間などの詳細を分析する予定である。3) JNHS では定期調査による疾病発症の把握とともに、死亡例での死因調査を行うこととしているが、死因調査の準備として、厚生労働省大臣官房統計情報部への人口動態調査情報利用の申請準備を始めた。

JNHS 生体試料測定委員会（委員長：嶋田淳子）で実施したJNHS イソフラボン尿中濃度調査（n=4,472）の参加者のうち、周期閉経期（45～54歳）の対象者において、HRT もしくは OC の利用者92人全員とパイロット測定として無作為に抽出された200人について、E1、E2、FSH の尿中レベルをSRLにて測定した。E1 尿中濃度（ng/mL）の中央値（Q1～Q3）は、閉経前女性で8.2（4.3～20.9）、閉経後女性で3.3（1.7～5.6）、E2 尿中濃度（ng/mL）の中央値（Q1～Q3）は閉経前女性で5.0（2.0～11.0）、閉経後女性で1.2（0.6～3.2）、FSH 尿中濃度（mIU/mL）の中央値（Q1～Q3）は閉経前女性で3.6（1.2～11.8）、閉経後女性で13.6（3.9～37.6）であった。今後、閉経前女性での月経周期を考慮した対象者抽出を行い追加測定を行う予定である。すべての抽出サンプルにて測定後に、生活保健習慣（外因性エストロゲン様物質への曝露状況など）と尿中女性ホルモンレベルの関連を検討する。