

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 女性の健康の包括的支援実用化研究事業
(英語)

研究開発課題名： (日本語) 女性ホルモンに着目した疫学研究を用いた予防法の開発
(英語) Development of method of prevention for disease by using data of reproductive factors in epidemiological study.

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 室長 澤田典絵
所属 役職 氏名： (英語) Center for Public Health Sciences, National Cancer Center, Section Head, Norie Sawada

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 生殖関連要因とがんと関連解明
開発課題名： (英語) Association between reproductive factors and cancer in women.
研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 室長 澤田典絵
所属 役職 氏名： (英語) Center for Public Health Sciences, National Cancer Center, Section Head, Norie Sawada

分担研究 (日本語) 生殖関連要因と死亡との関連解明
開発課題名： (英語) Association between reproductive factors and premature death in women.
研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科 特任教授 井上真奈美
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo University, Professor, Manami Inoue

分担研究 (日本語) 生殖関連要因と循環器疾患との関連解明
開発課題名: (英語) Association between reproductive factors and cardiovascular disease
in women.
研究開発分担者 (日本語) 小久保喜弘
所属 役職 氏名: (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center. Chief Doctor. Yoshihiro
Kokubo

分担研究 (日本語) 生殖関連要因と糖尿病との関連解明
開発課題名: (英語) Association between reproductive factors and diabetes mellitus in
women.
研究開発分担者 (日本語) 溝上哲也
所属 役職 氏名: (英語) National Center for Global Health and Medicine, Chief, Tetsuya Mizoue

分担研究 (日本語) 生殖関連要因と骨折・日常生活機能低下との関連解明
開発課題名: (英語) Association between reproductive factors and vertebral fracture and
levels of activities of daily living in women.
研究開発分担者 (日本語) 新潟大学大学院医歯学総合研究科・教授・中村和利
所属 役職 氏名: (英語) Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Professor, Kazutoshi Nakamura

分担研究 (日本語) 生殖関連要因と認知症との関連解明
開発課題名: (英語) Association between reproductive factors and dementia in women.
研究開発分担者 (日本語) 安田誠史
所属 役職 氏名: (英語) Kochi Medical School, Professor, Nobufumi Yasuda

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合

和文

生殖関連要因と疾病との関連を明らかにするために、多目的コホート研究において、関連解析を行った。がんについては、甲状腺がん、膵がんについての関連解析を行った。甲状腺がんについて、生殖関連要因を含むアンケートに回答した、40-69歳の54776人の女性を、1990-2012年まで追跡し、追跡期間中に187名が甲状腺がんと診断された。生殖関連要因と甲状腺がん罹患の関連を明らかにするために、Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比 (Hazard Ratios, HRs) と95%信頼区間 (Confidential Intervals, CIs) を求めた。自然閉経した閉経女性は、閉経前女性と比較して、年齢地域調整の閉経年齢1歳増加ハザード比は0.62 (95%CI=0.39-0.99) であったが、多変量モデルにより統計学有意性がなくなった。閉経の有無で層別解析したところ、初経年齢が遅いほど、閉経前甲状腺がんのリスクの低下していた（一歳増加ごとのハザード比は0.83 (95%CI=0.70-0.98), Ptrend=0.03) が、閉経後甲状腺がんでは関連がなかった。また、人工的な閉経が、閉経後の甲状腺がんのリスク上昇と関連していた (HR=2.34 (1.43-3.84))。閉経年齢が高くなることや生殖能期間が甲状腺と関連がある傾向があったが、閉経後女性ではみられなかった。本研究では、閉経前女性の初潮年齢の年齢が早いことや、閉経後女性の人工的な閉経や自然閉経の年齢が遅れることが甲状腺がんに関連があることを確認した。これらのことから、エストロゲン曝露の増加が甲状腺がんに関連がある可能性を示唆した。

また、膵がんについては、女性ホルモンと関連があることを示す先行研究もあるが、結論は得られていない。アジア人を対象とした研究も少ない。膵がんについて、生殖関連要因を含むアンケートに回答した、40-69歳の45617人の女性を、平均18.4年追跡し、2011年12月31日までの追跡期間中に211名が甲状腺がんと診断された。生殖関連要因と膵がん罹患の関連を明らかにするために、Cox比例ハザードモデルにより、ハザード比 (Hazard Ratios, HRs) と95%信頼区間 (Confidential Intervals, CIs) を求めた。閉経状態、初潮年齢、閉経年齢、出産回数、初産年齢、授乳歴と膵がんとの関連については統計学的有意な関連は認められなかった。外因性ホルモンの服用があることと膵がんのリスクは正の関連があった（多変量解析 HR=1.47, 95%CI=1.00-2.14）。本研究では、外因性ホルモンの服用が膵がん罹患と関連があることを示唆したが、エビデンスが少ないので、さらなる前向きコホート研究で確認する必要性が示唆された。

その他、生殖関連要因と死亡、糖尿病、骨折・日常生活動作の低下との関連について、粗解析を行い、関連がある傾向にあることが示唆されており、今後、より詳細な解析と論文発表を進めていく。さらに、コホート内症例対照研究により、診断・発症前女性ホルモンを測定しメカニズムを明らかにする

The aim of this study was to evaluate the associations between menstrual and reproductive factors and thyroid cancer risk among Japanese women. A total 54 776 women aged 40-69 years completed a self-administered questionnaire, which included menstrual and reproductive history. During 1990-2012, 187 newly diagnosed cases of thyroid cancer were identified. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for menstrual and reproductive factors and incidence of thyroid cancer were estimated using Cox proportional hazards regression. Postmenopausal women who had natural menopause were at reduced risk of thyroid cancer than premenopausal women in the age-area-adjusted model (HR: 0.62 per 1 year increase, 95% CI: 0.39-0.99), but this association was slightly attenuated and no longer statistically significant in the multivariable-adjusted model. On analysis by menopausal status, an inverse association between age at menarche and risk of thyroid cancer was observed for premenopausal women (HR: 0.83 per 1 year increase, 95% CI: 0.70-0.98, P trend=0.03), but not for postmenopausal women. The risk of thyroid cancer increased with surgical menopause compared with natural menopause (HR: 2.34, 95% CI: 1.43-3.84). Although increasing age at menopause and duration of fertility were associated with an increased risk of thyroid cancer, this association was not observed among postmenopausal women. This study confirmed that early age at menarche for premenopausal women and surgical menopause and late age at natural menopause for postmenopausal women were associated with the development of thyroid cancer. Our results support the hypothesis that exposure to estrogens increases the risk of thyroid cancer.

An association between female reproductive factors, exogenous hormone use, and pancreatic cancer risk has long been suggested in laboratory settings, but epidemiological findings remain mixed and inconclusive. Studies carried out on Asian populations are also limited. In this study, 45 617 women aged 40-69 years were followed for an average of 18.4 years in the Japan Public Health Center-based prospective cohort and 211 pancreatic cases were identified as of 31 December 2011. We applied multivariate-adjusted Cox proportional hazards regression models using age as a time-scale to assess the association between female reproductive factors (menstrual status, menarche age, menopause age, number of births, age at first birth, total years of fertility, history of breastfeeding) and exogenous hormone use with the incidence of pancreatic cancer through hazard ratios and confidence intervals. No significant associations were found between our examined female reproductive factors and pancreatic cancer incidence. The use of exogenous hormones was found to be associated with an increased risk of pancreatic cancer in a multivariate-adjusted model (hazard ratio: 1.47; 95% confidence interval: 1.00-2.14) in the Japanese female population. Our results suggest that exogenous hormones may play a role in the formation of pancreatic cancer, and further prospective studies are warranted for clarification.

Furthermore, we are analyzing the association between reproductive factors and premature deaths, cardiovascular diseases, diabetes mellitus and fracture. Although we have crude relative risks, we will additionally do multivariate analysis. Moreover, to clarify mechanism, we will measure estrogen level in nested case-cohort study within JPHC Study.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Shin S, Sawada N, Saito E, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group.. Menstrual and reproductive factors in the risk of thyroid cancer in Japanese women: the Japan Public Health Center–Based Prospective Study. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Jan 21
2. Teng Y, Saito E, Abe SK, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group.. Female reproductive factors, exogenous hormone use, and pancreatic cancer risk: the Japan Public Health Center–based prospective study. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Mar 31.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願