

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K09049

研究課題名(和文)尿中女性ホルモンおよびイソフラボン濃度とエストロゲン依存性婦人科疾患の関係

研究課題名(英文)The association between urinary female hormone and isoflavone levels and estrogen-dependent gynecological diseases

研究代表者

井手野 由季 (Ideno, Yuki)

群馬大学・数理データ科学教育研究センター・准教授

研究者番号：60616324

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：女性の健康に有益であると注目されている大豆イソフラボンの一種であるエクオールについて、尿中濃度における産生/非産生のcut-off値「 \log_{10} エクオール/ダイゼイン比 -1.42 」を提案した。また、日本人女性における女性ホルモン剤の生涯における累積使用者割合について、低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬(OC・LEP)で6.0%、ホルモン補充療法(HRT)で13.8%と報告した。その他、日本ナースヘルス研究における骨粗鬆症や乳がんおよび婦人科がんの発生調査の妥当性の検討などを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性の健康に有益であると注目されているエクオールであるが、確立した産生/非産生のcutoff値がなかった。客観的かつ日本人女性に適したcutoff値を見出したことで、今後、エクオールの産生能と健康事象との関連の検討が可能になるとともに、従来の検体採取前での大豆製品負荷が不要となった。

また、大規模疫学調査から日本人女性での女性ホルモン剤の使用実態を明らかにし、欧米諸国に比べわが国の使用者割合が低いことが確認された。さらに女性ホルモン剤の使用経験者の特性から使用に関する傾向スコアを推定した。今後、各種の健康事象での使用/未使用間の比較において、傾向スコアを利用したより妥当な解析が可能となった。

研究成果の概要(英文)：Equol is one of the soy isoflavones and expected to be beneficial to women's health, but there were no robust equol cutoff criterion for equol producer classification. So, we defined participants with \log_{10} -transformed equol/daidzein ratios -1.42 in urinary concentration as equol producers.

We also reported that the lifetime prevalence of exogenous hormone use in Japanese nurses were 6.0% for oral contraceptives and 13.8% for hormone replacement therapy. Furthermore, we validated the self-reported osteoporosis and gynaecological and breast cancers in the Japan Nurses' Health Study.

研究分野：疫学

キーワード：女性ホルモン 尿中エストロゲン濃度 尿中イソフラボン濃度 エストロゲン依存性婦人科疾患 妥当性研究

1. 研究開始当初の背景

子宮筋腫や子宮内膜症、乳がんといった婦人科疾患において、妊娠・授乳歴が多いほど発生リスクが小さいなど、その病因・病態に、エストロゲンが関わることがわかっている。これらのエストロゲン依存性婦人科疾患を予防することは可能だろうか。

たとえば、乳がんでは、日本人女性の罹患率は西欧諸国に比べて非常に低いが、移住先の国での時間が長いほど、日系人における乳がん発生割合が高いという報告がある[1, 2]。生活習慣、とくに植物エストロゲンであるイソフラボンを豊富に含む大豆食品を多く摂取する日本の伝統的な食生活が注目され、イソフラボンの乳がんに対する予防効果が期待されている。この乳がんに対するイソフラボンの予防効果は、内因性のエストロゲン濃度が一定量を超えている場合、イソフラボンを摂取するとエストロゲン作用が減弱する、すなわち、抗エストロゲン作用によると考えられている[3]。子宮内膜症や子宮筋腫も同様に、エストロゲン依存性の疾患であることから、乳がん同様のイソフラボンの予防効果が期待される。

2. 研究の目的

日本ナースヘルス研究 (JNHS) 「尿中イソフラボン測定調査」への参加者を対象とした前向きコホート研究を実施し、尿中の女性ホルモンおよびイソフラボン濃度と、代表的なエストロゲン依存性の婦人科疾患である、乳がん、子宮内膜症、子宮筋腫の発生との関連を評価することを本研究課題の主たる目的とした。この際、ホルモン剤やサプリメントの使用状況、閉経状態、妊娠・出産経験、生活習慣に関する情報も評価し、乳がん、子宮内膜症、子宮筋腫の発生の予防につながる効果的な生活習慣あるいは生活習慣の改善方法についての提案を行うことを副次的な目的とした。

3. 研究の方法

JNHS のコホートメンバーのうち、「尿中イソフラボン測定調査」への参加希望者 4,911 名を対象とした、前向きコホート研究を実施した。ホルモン剤やサプリメントの使用状況、月経状態、妊娠・出産経験、食生活に関する情報は、採尿時に自記式調査票への回答を依頼した。

(1) 尿中イソフラボン濃度測定

ダイゼイン、ゲニシテイン、グリシテイン、エクオール尿中濃度測定を実施。

(2) 尿中女性ホルモン濃度測定

「尿中イソフラボン濃度測定調査」で回収した尿検体を用い、エストラジオール (E2)、エストロン (E1)、卵胞刺激ホルモン (FSH) の尿中濃度測定を実施。

(3) 乳がん、子宮内膜症、子宮筋腫の発生調査

JNHS の隔年の追跡調査から新規発生例を同定し、詳細調査票を送付した。さらに、疾病評価委員会に属する各専門医が回答を精査し、発生の有無を判定した。

4. 研究成果

(1) 尿中の女性ホルモン、イソフラボン濃度の解析

4,472 名について、ダイゼイン、ゲニシテイン、グリシテイン、エクオールの濃度分析を実施。日本人女性におけるエクオール産生 / 非産生の cut-off 値「 \log_{10} エクオール / ダイゼイン比 ≥ -1.42 」を提案した[4]。これまで、恣意的あるいは視覚的に決定された cutoff 値が用いられてきたが、本 cut-off 値は、統計的手法を用いて、より客観的かつ日本人女性に最適な cutoff 値といえる。女性の健康に有用であるとされてきた大豆イソフラボンの中でも、近年注目されているエクオールであるが、実際に産生者と非産生者の健康にどのような差があるのか、また、そもそも産生者と非産生の違いが明らかでない。今後、産生能に関する生活習慣や、産生能と健康事象との関連を検討していく予定である。

また、55 歳未満の参加者より 732 名を無作為抽出し、尿中 E1、E2 の濃度分析を実施し、尿中のイソフラボン濃度と E1 および E2 濃度の関係について発表した[5]。閉経後女性においては、大豆の摂取頻度が高いほど尿中のイソフラボンおよびエストロゲン濃度が有意に高くなるのに対し、閉経前女性ではイソフラボン濃度は高くなるが、エストロゲン濃度の有意な上昇はみられなかった。

(2) 乳がん, 子宮内膜症, 子宮筋腫の発生調査

JNHS 追跡調査データより, 新規発生例の同定作業を行った。とくに, 乳がんに関しては, 子宮頸がん, 子宮体がん, 卵巣がんとともに, JNHS における発生調査の妥当性の検討も行い, その妥当性を確認した[6]。JNHS は自記式調査票を用いており, 疾患の発生に関しては, 妥当性の検討が不可欠である。JNHS における疾患発症例確定の方法の妥当性が確認されたことは, 本研究におけるエンドポイントとなる疾患発症例の妥当性が保証されることを意味する。今後, 尿中女性ホルモンおよびイソフラボン濃度とエストロゲン依存性疾患との関連を検討する予定である。

(3) その他

ホルモン剤やサプリメントの使用状況, 身体活動に関してまとめ, その成果を発表してきた。女性のライフコースという観点より無視することができない, 閉経状態や子宮および卵巣の摘出術既往に関するデータなどのクリーニングを実施した。

女性ホルモン剤については, 婦人科医の協力を得て, 登録後 10 年間のデータを対象に, 使用状況や使用期間をまとめ, 低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬 (OC・LEP) で 6.0%, ホルモン補充療法 (HRT) で 13.8%と, これまでほとんどデータのない日本人女性における lifetime prevalence (生涯における累積使用者割合) を, 疫学的方法論に基づき報告した[7]。とくに HRT に関しては, カプラン-マイヤー法を用いて HRT 累積利用者割合を 15.7%と推定した。自記式調査票への回答から使用者を同定することができたことを意味し, 女性ホルモン剤の使用と健康事象との関連を調べることが可能となった。

さらに, 研究期間中に, 閉経後の女性の健康と FSH レベルとの関連が注目され, 後年の疾患・病態発生との関連を示唆する報告も増えてきた。このため, 閉経後女性の健康に関しては, エストロゲンレベルの低下とともに FSH レベルの上昇についても考慮する必要があると考え, 当初計画のエストロゲンを想定していた尿中女性ホルモンに FSH 濃度を追加し, 閉経後に増加する疾患との関連を広く調べることを目的に, 前年度応募を行い, 継続課題が採択されている。JNHS では, 血中 FSH 濃度の測定法を尿中濃度の測定に応用し, その妥当性を確認済みである[8]。また, 骨粗鬆症[9], 婦人科がん以外の悪性腫瘍 (投稿中) の発生調査に関する妥当性の検討も進んでいる。継続課題において, 日本人女性の尿中 FSH レベルにおいて, FSH パターン分類と後年の疾患・病態発生との関連を検討し, 閉経後女性における種々の疾患・病態のリスクを予測するための侵襲性の少ない有用な検査法となる可能性も検討していく予定である。

< 引用文献 >

1. Shimizu H, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-966.
2. Tsugane S, et al. Cancer incidence rates among Japanese immigrants in the city of Sao Paulo, Brazil, 1969-78. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 189-193.
3. 武谷雄二 著 『エストロゲンと女性のヘルスケア - 生殖と健康の鍵を握るホルモンの謎』メジカルビュー社, 2015, 東京。
4. Ideno Y, et al. Optimal cut-off value for equol-producing status in women: the Japan Nurses' Health Study urinary isoflavone concentration survey. *PLoS One* 2018;13(7): e0201318.
5. Yasui T, et al. The association of urinary estrogen levels with urinary isoflavone levels: Difference between premenopausal women and postmenopausal women. *Maturitas* 2019;121:41-47.
6. Takamatsu K, et al. Validity of self-reported diagnoses of gynaecological and breast cancers in a prospective cohort study: the Japan Nurses' Health Study. *BMJ Open* (in press).
7. Yasui T, et al. Prevalence of the Use of Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy in Japan: the Japan Nurses' Health Study. *Journal of Epidemiology* (Online ahead of print).
8. Onizuka Y, et al. Association between FSH, E1 and E2 levels in urine and serum in premenopausal and postmenopausal women. *Clinical Biochemistry* 2019; 73: 105-108.
9. Kurabayashi T, et al. Validity of Self-Reported Diagnosis of Osteoporosis in Japan Nurses' Health Study. *Clin Epidemiol* 2021;13: 237-244.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Yasui Toshiyuki, Ideno Yuki, Shinozaki Hiromitsu, Kitahara Yoshikazu, Nagai Kazue, Hayashi Kunihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Prevalence of the Use of Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy in Japan: The Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2188/jea.JE20200207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takamatsu K, Ideno Y, Kikuchi M, Yasui T, Maruoka N, Nagai K, Hayashi K	4. 巻 -
2. 論文標題 Validity of self-reported diagnoses of gynaecological and breast cancers in a prospective cohort study: the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurabayashi Takumi, Ideno Yuki, Nagai Kazue, Maruoka Naho, Takamatsu Kiyoshi, Yasui Toshiyuki, Hayashi Kunihiro	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Validity of Self-Reported Diagnosis of Osteoporosis in Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epidemiology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/CLEP.S304939	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Onizuka Yoko, Nagai Kazue, Ideno Yuki, Kitahara Yoshikazu, Iwase Akira, Yasui Toshiyuki, Nakajima-Shimada Junko, Hayashi Kunihiro	4. 巻 73
2. 論文標題 Association between FSH, E1, and E2 levels in urine and serum in premenopausal and postmenopausal women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 105 ~ 108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinbiochem.2019.08.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yasui T, Ideno Y, Onizuka Y, Nakajima-Shimada J, Shinozaki H, Hayashi K	4. 巻 66
2. 論文標題 Variation of urinary follicle-stimulating hormone level after menopause: From the results of Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 297 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasui T, Ideno Y, Onizuka Y, Nakajima-Shimada J, Lee JS, Shinozaki H, Kishi M, Suzuki R, Hayashi K	4. 巻 121
2. 論文標題 The association of urinary estrogen levels with urinary isoflavone levels: Difference between premenopausal women and postmenopausal women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Maturitas	6. 最初と最後の頁 41 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.maturitas.2018.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasui T, Ideno Y, Onizuka Y, Nakajima-Shimada J, Lee JS, Shinozaki H, Kishi M, Suzuki R, Hayashi K.	4. 巻 121
2. 論文標題 The association of urinary estrogen levels with urinary isoflavone levels: Difference between premenopausal women and postmenopausal women.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Maturitas	6. 最初と最後の頁 41-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ideno Yuki, Hayashi Kunihiko, Nakajima-Shimada Junko, Onizuka Yoko, Kishi Mikiko, Ueno Tomomi, Uchiyama Shigeto	4. 巻 13
2. 論文標題 Optimal cut-off value for equal-producing status in women: The Japan Nurses' Health Study urinary isoflavone concentration survey	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0201318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0201318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Alkebsi L, Ideno Y, Lee JS, Suzuki S, Nakajima-Shimada J, Ohnishi H, Sato Y, Hayashi K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Gastroduodenal ulcers and ABO blood group: the Japan Nurses' Health Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 34-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 長井万恵, 高松潔, 倉林工, 篠崎博光, 北原慈和
2. 発表標題 我が国の自然閉経後女性におけるホルモン補充療法利用者の特性
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長井万恵, 鈴木礼子, 大塚恵美子, 小林亜由美, 宮崎有紀子, 岸美紀子, 井手野由季, 林邦彦
2. 発表標題 女性看護職コホートにおける大豆製品の摂取習慣が骨粗鬆症へ与える影響の断面的検討
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 長井万恵, 高松潔, 倉林工, 篠崎博光, 北原慈和
2. 発表標題 日本人女性におけるホルモン補充療法の利用状況と利用者特性
3. 学会等名 第35回日本女性医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長井万恵, 鬼塚陽子, 井手野由季, 北原慈和, 岩瀬明, 安井敏之, 嶋田淳子, 林邦彦
2. 発表標題 閉経前女性と閉経後女性における尿中と血清中の女性ホルモン量の相関関係の検討
3. 学会等名 第35回日本女性医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 長井万恵, 安井敏之
2. 発表標題 日本人女性における女性ホルモン製剤使用者の特性
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ideno Y, Hayashi K, Yasui T, Nagai K, Shinozaki H, Kurabayashi T, Takamatsu K
2. 発表標題 Use of low-dose estrogen oral contraceptives among Japanese women: the Japan Nurses' Health Study (JNHS)
3. 学会等名 ISPE's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kishi M, Ideno Y, Otsuka E, Lee JS, Hayashi K
2. 発表標題 Association between Dietary Intake and Use of Dietary Supplements among Female Japanese Nurses
3. 学会等名 Nutrients 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 菊地麻美, 長井万恵, 安井敏之, 高松潔
2. 発表標題 日本人女性における閉経状態および閉経後ホルモン補充療法の使用と乳がん発症の関連
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 岸美紀子.
2. 発表標題 有限混合モデルを利用したcutoff値の推定: エクオール産生者か, 非産生者か.
3. 学会等名 第83回日本健康学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, JNHS研究班.
2. 発表標題 我が国の自然閉経後女性におけるホルモン補充療法利用者の特性.
3. 学会等名 第24回日本薬剤疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 李廷秀, 片野田耕太, 佐藤泰憲.
2. 発表標題 日本人女性におけるホルモン補充療法利用者の特性.
3. 学会等名 第28回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安井敏之, 井手野由季, 篠崎博光, 北原慈和, 林 邦彦, JNHS研究グループ.
2. 発表標題 本邦女性におけるHRTの開始年齢および治療期間と投与薬剤 -JNHSの結果から-.
3. 学会等名 第32回日本女性医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠崎博光, 井手野由季, 安井敏之, 北原慈和, 林 邦彦, JNHS研究グループ.
2. 発表標題 日本人女性における低用量ピル (OC / LEP) の使用状況: 日本ナースヘルス研究(JNHS).
3. 学会等名 第32回日本女性医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井手野由季, 安井敏之, 篠崎博光, 北原慈和, 林 邦彦.
2. 発表標題 日本人女性における低用量ピル (OC / LEP) の使用状況: 日本ナースヘルス研究(JNHS).
3. 学会等名 第76回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 嶋田淳子, 鬼塚陽子, 李廷秀, 上野友美, 内山成人
2. 発表標題 食生活とエクオール産生状況の関係: 日本ナースヘルス研究JNHS
3. 学会等名 第75回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 李廷秀, 嶋田淳子, 上野友美, 内山成人
2. 発表標題 周閉経期女性の尿中エストロゲン濃度と尿中イソフラボン濃度の関係：女性コホート研究における生体試料測定
3. 学会等名 第27回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

JNHS 日本ナースヘルス研究 http://plaza.umin.ac.jp/~jnhs/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	林 邦彦 (Hayashi Kunihiko) (80282408)	群馬大学・大学院保健学研究科・教授 (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------