

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K17275

研究課題名（和文）遺伝子多型と代謝プロファイルの関連解析に基づく更年期障害の予防医学研究

研究課題名（英文）Integration of genomics and metabolomics for prevention of menopausal disorders

研究代表者

飯田 美穂 (Iida, Miho)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：70594505

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：地域在住者コホート研究のデータを用いて、中高年女性に好発する更年期障害の危険因子及びバイオマーカーの探索を行った。成果として、遺伝と環境の双方の影響を反映する代謝物のプロファイルが50歳前後で急激に変化すること、またそれらの血中濃度データを用いることで、一定の精度で更年期障害の有無が判別可能である可能性が示された。また、初回調査時に更年期障害を認めず、約5年間の追跡期間中に更年期障害を発症し得る40-60歳の女性を対象に危険因子を検討した結果、飲酒・不眠・不安といった因子の他、仕事のコントロール度が低いことや努力報酬不均衡が、就労女性における更年期障害発症に関与している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

指導的地位に女性が占める割合の増加が期待されている中、中高年女性の労働生産性に影響をもたらす更年期障害の予防や早期介入に関する対策は十分ではない。本研究により、働く更年期障害の発症には、労働環境・生活習慣・心理社会的因子が複合的に関与している可能性が示され、包括的なアプローチの重要性がうかがえた。一方、更年期障害の診断に有用な客観的指標については、十分な対象者数ではなかったものの代謝プロファイル全体の変化が確認された。今後大規模な女性健康研究を可能とするデータベースの確立を期待したい。

研究成果の概要（英文）：Evidence on prevention of menopausal disorders among Japanese midlife women is limited. We explored risk factors and biomarkers for menopausal disorders using a variety of data from a cohort study of community-dwelling women. Our results showed that the profiles of plasma metabolites, which reflect both genetic and environmental influences, change rapidly around age 50, the median age of menopause, and also alter according to menopausal status (pre-menopause, menopausal transition, and post-menopause). Furthermore, the presence or absence of menopausal disorders could be discriminated with a certain degree of accuracy by using the plasma concentration data of 94 metabolites. As for risk factors of menopausal disorders, our study revealed that lifestyle habits and psychosocial factors such as alcohol consumption, insomnia, and anxiety state, as well as a low degree of work control and effort-reward imbalance may be involved in the development of menopausal disorders among working women.

研究分野：女性医学

キーワード：更年期障害 予防医学 コホート研究 メタボローム

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会において指導的地位を担う可能性が高い40-50代女性において、更年期障害を有する女性の労働能力の低下は、更年期障害なしの場合の8.4倍にも及ぶことが示されている(Maturitas.2016;90:3-8)。45歳以上の女性正社員は2022年に初めて500万人を超え、このうち更年期障害の好発時期である45-54歳は、307万人にものぼる(総務省統計局.労働力調査2022年)。同年代の働き手に占める女性比率は2022年に31%と、過去10年間で約3.6ポイントも上昇しており、人口減少社会に突入する中、この層の健康サポートが、企業の生産性にもかかわっている。一方、女性の更年期症状による離職経験者は、3年間で約46万人にのぼり、経済損失は年間4,200億円にも達すると推計されるなど、社会への影響の大きさが明らかになりつつある。

女性における更年期障害は、エストロゲン分泌低下の直接的影響を受ける血管運動神経系症状と、心理・社会的背景の変化に基づくエストロゲン低下を介さない精神神経系/運動神経系症状の両者が複合的に絡み合い、多彩な表現型を示す疾患である。軽症のものも含めると全女性の半数以上が経験し、社会的に広く認知されているにも関わらず、本邦における更年期女性の医療機関受診率やホルモン補充療法の普及率は低い。その背景には様々な要因があるが、医学的には実地臨床において判断できる客観的指標が存在しないことが大きな要因の1つと考えられる。エストラジールや卵胞刺激ホルモンの測定による卵巣機能の評価は診断の参考にはなるが、確定診断には使えない。また、症状の感じ方・現れ方に個人差が大きい、症状の程度や治療の効果判定を反映する指標はなく、患者の主観的訴えに基づいて診療が行われる。発症には、遺伝的要因のほか、栄養摂取、運動などのライフスタイル、ホルモン環境など様々な因子の関与が考えられているが、未だ機序の詳細や治療過程に関してブラックボックスが多い。こうしたブラックボックスが少しでも解明されれば、限られた診療時間内で十分な問診と鑑別診断の除外のための様々な検査を経て診断に至っている現状の更年期障害の診療プロセスが、より明瞭化され、医療提供者にとっても納得のいく診療が提供できると考えられる。また、当事者である女性自身にとっても、自身の不調を客観的に捉えることができ、治療の必要性やコンプライアンス意識の向上につながると考えられる。

我々は、約1万名の地域在住者を対象とした大規模コホート研究を実施しており、従来の疫学研究で行われている自記式調査票等に基づく生活習慣情報や、働く人々においては職場や労働状況に関する情報の定期的な収集に加えて、遺伝的要因と環境要因の双方を反映するメタボロームと呼ばれる生体内の代謝プロファイルを高精度で解析している。また、研究参加者の遺伝情報についても、収集を進めている。更年期障害の発症には遺伝的要因に加えて、環境要因の関与も重要であると考えられているが、知見は少ない。食事や運動などの生活習慣の影響も総合的に反映する生体内の代謝プロファイルも合わせて捉えることができれば、非常に価値ある知見となるのではないかと考えた。また、近年、健康経営を推進する企業において、女性特有の健康問題対策に高い関心が寄せられているが、それらを効果的に推進するためのエビデンスは十分とは言えない。そこで、本コホート研究のデータを活用し、生活習慣、心理社会的因子、労働因子を含む包括的支援の必要性を裏付ける知見を得ることも社会的意義が大きいと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 地域在住の更年期女性を対象に、大規模コホート研究で収集したデータを活用し、更年期障害の遺伝的要因ならびに環境要因の双方の影響を反映する客観的指標を疫学的に解明し、更年期障害の予防や早期介入を検討する上での有益な知見を得ることである。同時に、(2) 働く女性を対象に、生活習慣、心理社会的因子、労働因子を含む幅広い情報を統合し、更年期障害の発症要因についても多面的に探索し、職場での効果的な支援策を推進するための知見を深めた。

3. 研究の方法

本研究の解析対象者は、山形県鶴岡市に在住・在勤する35-74歳の一般市民を対象とした「鶴岡市民を対象とした地域コホート研究」の女性参加者である。2012-2014年度にベースライン調査を実施し、合計5,871名の女性が参加した。2018-2020年度に実施した第2次包括調査(以下、フォロー

アップ調査)において、自記式質問票を用いて更年期障害の罹患情報を収集した。すべての統計解析にはSAS9.4 (SAS Institute Inc)を使用した。

(1) メタボロームデータを用いた更年期障害の客観評価指標の探索

解析対象者は、ベースライン調査時点で60歳未満かつ閉経前の女性とし、メタボロームに影響を与える悪性腫瘍および循環器疾患の既往、ならびに1年以内のホルモン補充療法実施を除外した。上記選定基準を満たした1,227名のうち、フォローアップ調査を受診し、更年期症状の有無に関する自記式質問票に有効な回答のあった1,079名を解析対象候補とした。質問票にて「日常生活に支障をきたす程度の更年期症状を自覚したことがある」と回答した女性は62名で、そのうち、ベースライン調査時に症状があったと申告しかつ質問票項目に欠損のない30名を「更年期障害あり群」(以下、有症状群)とした。一方、「日常生活に支障をきたす程度の更年期症状を自覚したことがない」と回答した1,017名の中から、有症状群の対象者1例に対し、年齢をマッチさせた無症状者3例を無作為に割り付け、「更年期障害なし群」120名を選定した。合計150名を最終解析対象者とした。メタボローム解析は、早朝空腹時に採取した血漿を、キャピラリー電気泳動・質量分析(CE/MS)法により実施し、極性代謝物質の濃度を網羅的に完全定量した。本研究では、CE/MS法で十分な精度で安定的に測定できる血漿中の115種の低分子化合物のうち、90%以上の対象者に検出された94物質を解析に用いた。各物質濃度は対数変換して解析に用いた。統計学的解析では、更年期障害の病態に影響を及ぼし得る複数の因子について、2群間の比較を行った。次に、対数変換した各血漿メタボローム濃度を用いて部分的最小二乗(partial least squares; PLS)判別分析を行い、94物質の血漿メタボローム全てを用いて有症状群と無症状群の判別を試みた。また、t検定により、2群間の血漿濃度の差を比較した。解析にはMetaboAnalyst4.0を使用した。なお、遺伝子多型情報については当初の研究計画で想定していた参加人数を下回り、検討が困難であった。

(2) 就労女性における更年期障害の要因に関する多面的検討

ベースライン調査時に更年期障害を認めなかった就労女性1664名のうち、フォローアップ調査までに更年期障害を発症するat-risk populationを解析対象とした。具体的には、フォローアップ調査時点で40-60歳、かつ、月経周期が不順もしくは閉経から5年以内を選定基準とし、フォローアップ調査時の月経情報欠損者と妊娠中のそれぞれ1名を除外した471名を最終解析対象とした。追跡期間は 5.1 ± 0.4 年であった。前述の方法で更年期障害発症の有無を定義した。関連要因として記述した因子に加え、職域専用の調査票に回答した335名については、職業性ストレス簡易調査票を用いて以下の労働因子について収集した：雇用形態(正社員/非正社員)、週あたりの総労働時間、努力報酬比、仕事のコントロール度・量的負荷、上司および同僚の支援。統計学的解析として、更年期障害発症群・非発症群別に、ベースライン調査時の身体的因子、生活習慣、心理的因子、社会的因子、労働因子について、2群間で比較検討した上で、更年期障害発症の有無を目的変数、各因子を説明変数、年齢を調整調整変数としたロジスティック回帰分析を用いて、更年期障害発症に寄与する因子とその関連の強さについて探索した。

4. 研究成果

(1) メタボロームデータを用いた更年期障害の客観評価指標の探索

全解析対象者の年齢は 47.6 ± 3.3 歳で、8割以上が出産を経験しており、正社員として勤務している女性が6割を占め、体格・血圧・脂質・糖代謝のいずれにおいても正常範囲内という解析集団であった。94物質の血漿メタボローム濃度を用いたPLS判別分析を行ったところ、更年期障害あり群となし群を、一定の精度で判別可能であることが確認された(図1)。図2は、2群の判別に寄与した代謝物を寄与の大きい順に示しているが、メチオニン、N-アセチルアスパラギン酸、イソロイシン、ペラルゴン酸、トリメチルアミン、イソクエン酸、アミノ酪酸、ジメチルグリシン、ロイシンの順に、更年期障害と関連がある可能性が示唆された。次に、t検定によって各物質の血漿濃度の差を比較した結果、6物質が有意差を認めたが、多重比較の調整を行うといずれも有意差が消失した。

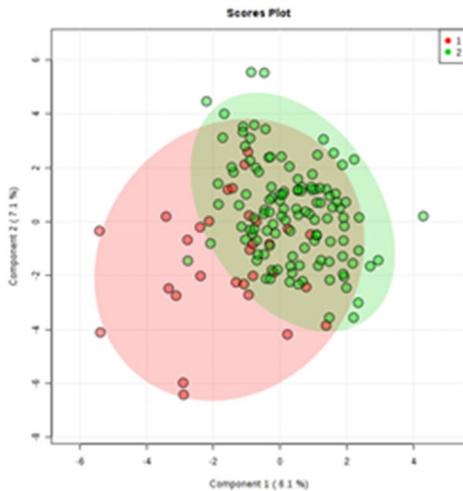


図 1. PLS 判別分析のスコアプロット
(赤:有症状群 緑:無症状群)

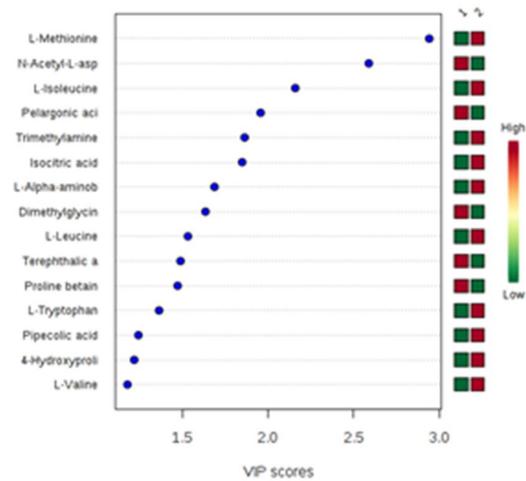


図 2. 判別に寄与の高い代謝物

更年期障害のバイオマーカー探索は、前述した E2, FSH の他、生殖補助医療において卵巣予備能を予測する指標に用いられる抗ミュラー管ホルモン(Anti-Mullerian Hormone: AMH)など、様々な研究がなされてきた (Open Journal of Internal Medicine. 1: 93-98, 2011), しかしながら、エビデンスが不十分であり、今日に至るまで未だ臨床応用はなされておらず、その他も含め明確な客観的指標は明らかにされていないのが実状である。本研究で示された複数の代謝物についても、その生物学的機序も明らかでなく他の因子による交絡を排除できていないため、この結果からこれらの物質が更年期障害と関連していると短絡することは難しい。今後、更に追跡調査を継続しデータを蓄積していきたい。

(2) 就労女性における更年期障害の要因に関する多面的検討

更年期障害発症群と非発症群間のベースライン調査時の特性を比較した結果、年齢 (51.4 ± 4.1 vs 51.1 ± 5.0), BMI (22.6 ± 3.3 vs 22.1 ± 3.5), 月経状態 (有経割合 96.3% vs 95.4%) に有意差はなく、喫煙割合や総身体活動量、学歴、婚姻状況についても 2 群間で特性に違いは認めなかった。一方、飲酒習慣については更年期障害発症群で習慣的飲酒者の割合が高く (52.4% vs 39.9%) あり、アテネ不眠尺度が 6 点以上の睡眠の質低下者 (35.4% vs 22.4%), K6 スコアが 5 点以上の抑うつ・不安状態にある女性の割合 (67.9% vs 46.3%) がそれぞれ有意に高かった。労働因子については、週あたりの総労働時間、雇用形態(正社員/非正社員)や勤務形態(日勤のみ/交代制または夜勤あり)、夜勤の頻度、役職には群間差を認めなかったものの、職業性ストレスにおいては、更年期障害発症群は非発症群と比べ、ベースライン調査時点での努力報酬得点比が有意に高く、仕事のコントロール度が低いという結果であった。上司ならびに同僚からのサポートについては有意差を認めなかった。

次に、ベースライン調査時点での各因子を説明変数、更年期障害の有無を目的変数、年齢を調整因子としたロジスティック回帰分析の結果の一部を表 1 に示す。労働因子については、年齢を調整した場合でも結果は同様であり、高努力/低報酬状態、ならびに仕事のコントロール度の低さが、のちの更年期障害発症と有意な関連を示した。一方、仕事の量的負荷は低い方が更年期障害発症と関連があるという結果だった。その他、ベースライン調査時に飲酒習慣ある女性は、飲酒習慣なしと回答した女性と比較して更年期障害の発症に関する年齢調整オッズ比が 1.67 (95%信頼区間 1.03-2.70) と正の関連を認めた。また、ベースライン調査時に不眠なしの群を対照群にした場合、不眠ありの場合は OR 1.92 (1.15-3.23), ベースライン調査時の抑うつ・不安状態が高いほど、のちの更年期障害発症と関連があるという結果が示された。

仕事における努力報酬不均衡の例として、仕事量が多く不安定な労働、昇進の見通や適当な報酬が与えられないことなく高レベルの業績が求められる職場、一生懸命やっているのに正当に評価されない労働環境、などが挙げられる。職業性ストレスに起因する更年期障害発症リスクを低減するための支援策として、業務に応じた適切な評価や報酬、昇進基準を明確にすること、業務のペースややり方に自分の意見を提示できるようにすることなどが考えられる。

本研究はベースライン調査時に更年期障害を認めない女性を対象に縦断解析を行っている点が強みといえる。一方、更年期障害は急性発症ではなく緩徐進行と考えられるため、因果の逆転を否定しきれない側面がある。ベースラインの時点で不安や抑うつなどの症状が強い女性が更年期障害を発症しやすいという結果は、何らかの素因がある女性が更年期障害を発症しやすい事象を捉えている可能性がある。仕事の量的負荷が小さいことが更年期障害発症と関連し

た本研究結果からも、ベースライン調査時点で仕事量の削減などの配慮がなされていた可能性は否定できない。今後サンプル数を増やし層別解析を加えることで、解釈を深めていく必要があると考えられる。しかしながら、業務量の削減よりも仕事のコントロール度を上げることが、更年期障害発症のリスク低減に有用である可能性を示唆した点において、効果的な職場支援策を展開する上での知見を得たと考えられる。

本研究では、生活習慣の中で飲酒習慣ありが更年期障害発症と関連がある可能性が示されたが、先行研究では、飲酒と更年期障害発症について一致した見解はなく、日本人女性での報告は存在しない。今後、飲酒量による検討や日本人での検討を含め知見を集積していく必要があると考えられる。

以上まとめると、中高年女性の職場での支援を検討する際には、労働因子以外の生活習慣や心理社会的因子にも目を向けた支援が重要である可能性が示された。今後様々な職場や地域で、就労女性の健康に関する縦断的なデータが収集され、更年期障害をはじめとした女性特有の健康課題の予防に役立つエビデンスの蓄積を期待したい。そしてマルチオミックス解析が様々な疫学研究と融合し個別化予防の実現が進んでいく中で、性差を考慮した予防医学研究を今後も続けていきたい。

表 1. 更年期障害発症に寄与する因子の探索

	関連因子	年齢調整	95%
		OR	信頼区間
身体的因子	BMI	1.04	0.97-1.11
	閉経後	0.74	0.20-2.72
生活習慣	飲酒習慣	1.67	1.03-2.70
	喫煙習慣	0.96	0.41-2.25
	総身体活動量	0.70	0.29-1.69
社会的	既婚	1.31	0.71-2.41
	不眠 ¹⁾	1.92	1.15-3.23
心理的因子	抑うつ不安(軽) ²⁾	2.36	1.39-4.01
	抑うつ不安(重) ³⁾	3.09	1.37-6.93
労働因子	非正社員	1.03	0.62-1.69
	総労働時間	1.01	0.997-1.02
	努力報酬得点比 ⁴⁾	2.64	1.10-6.32
	仕事のコントロール度 ⁵⁾	0.44	0.28-0.69
	仕事の量的負荷 ⁶⁾	0.60	0.38-0.96
	上司の支援 ⁷⁾	1.05	0.69-1.60
	同僚の支援 ⁷⁾	1.07	0.68-1.66

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe K, Iida M, Harada S, Kato S, Kuwabara K, Kurihara A, Takeuchi A, Sugiyama D, Okamura T, Suzuki A, Amano K, Hirayama A, Sugimoto M, Soga T, Tomita M, Kobayashi Y, Banno K, Aoki D, Takebayashi T.	4. 巻 155
2. 論文標題 Metabolic profiling of charged metabolites in association with menopausal status in Japanese community-dwelling midlife women: Tsuruoka Metabolomic Cohort Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Maturitas	6. 最初と最後の頁 54-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.maturitas.2021	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三宅温子、飯田美穂、原田成、加藤寿寿華、佐田みずき、松元美奈子、平田あや、宮川尚子、桑原和代、岡村智教、武林亨
2. 発表標題 地域在住就労女性における更年期障害の実態ならびに要因に関する検討
3. 学会等名 第96回日本産業衛生学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飯田美穂、原田成、加藤寿寿華、佐田みずき、松元美奈子、平田あや、宮川尚子、桑原和代、岡村智教、武林亨
2. 発表標題 地域在住女性における更年期障害関連因子の探索
3. 学会等名 第81回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	武林 亨 (Takebayashi Toru)		
研究協力者	原田 成 (Harada Sei)		
研究協力者	渡辺 慶子 (Watanabe Keiko)		
研究協力者	三宅 温子 (Miyake Atsuko)		

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