

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：12301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2019～2023

課題番号：19KK0235

研究課題名（和文）女性の健康における世界のコホート統合研究：日本女性と諸外国女性の比較

研究課題名（英文）A cross cohort study on women health: comparisons between Japanese and women in other countries

研究代表者

林 邦彦（Hayashi, Kunihiro）

群馬大学・その他部局等・理事

研究者番号：80282408

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：日本ナースヘルス研究（JNHS）が参画する国際コンソーシアム（InterLACE）との共同研究から、女性における生殖機能関連事象の実態把握と、生殖機能関連事象と生活習慣病との関連について知見が得られた。主な成果として、早期に閉経した女性では60歳前での心血管系疾患発症リスクが高い、生殖可能期間が短い、初経が早い、早期閉経の女性では心血管系疾患発症リスクが高い、不妊、流産、死産の経験者では後年の脳卒中発症リスクが高い、不妊、流産・死産の経験者では早期に閉経するリスクが高く、特にアジア系女性でその傾向が強いなどの知見について、国際原著論文として報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、世界最大規模の国際コンソーシアム「生殖機能関連事象と慢性疾患イベントに関するライフコース・アプローチの国際共同研究（InterLACE）」と「日本ナースヘルス研究（JNHS）」の長期観察データを共同で統合解析することで得られたものである。いずれの原著論文も高インパクトをもつ国際医学雑誌に掲載され、公表後には頻りに引用参照されている。本研究において、世界の女性での健康事象のライフコース疫学的な分析から、民族・人種間の共通点と相違点を検討することで、本邦女性そして世界の女性の健康増進に何が寄与してきたのか、部分的ながらも明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：The collaborative study with the global women's cohort consortium (InterLACE), which includes the Japan Nurses' Health Study, reported epidemiological findings on the association between reproductive health and non-communicable diseases in women. The main findings published in international medical journals include: 1) Women who undergo early menopause have a higher risk of developing cardiovascular disease before age 60; 2) Women who have a short reproductive period, early menarche, and early menopause have a higher risk of cardiovascular disease; 3) Women who have experienced infertility or frequent miscarriages or stillbirths have a higher risk of developing stroke later in life; 4) Women who have experienced infertility, miscarriages or stillbirths have a higher risk of early menopause, with this tendency being particularly strong in Asian women.

研究分野：疫学

キーワード：女性コホート研究 女性の健康 ライフコース・アプローチ 日本ナースヘルス研究 国際クロスコホート・コンソーシアム

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

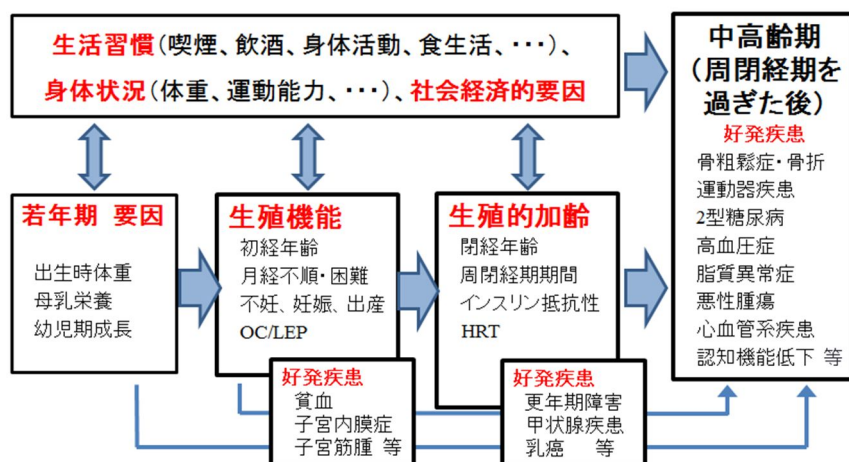
1. 研究開始当初の背景

1-1. 女性におけるライフコース疫学研究

女性の一生における障害負荷量や疾病負荷量の軽減には、健康維持・増進や障害進展予防に関わる遺伝的要因、環境的要因および両者の相互作用を、若年期からの各ライフステージにおける生殖関連機能事象、既往疾患、生活保健習慣などから特定することが重要である。そのため、特に女性の健康問題の検討においては、各ライフステージを通じて一生涯を概観できるライフコース疫学研究の重要性が認識されている(下図)。

女性のライフコースにおける健康事象とその規定因子

(Mishra GD, et al. *Maturitas* 2013)



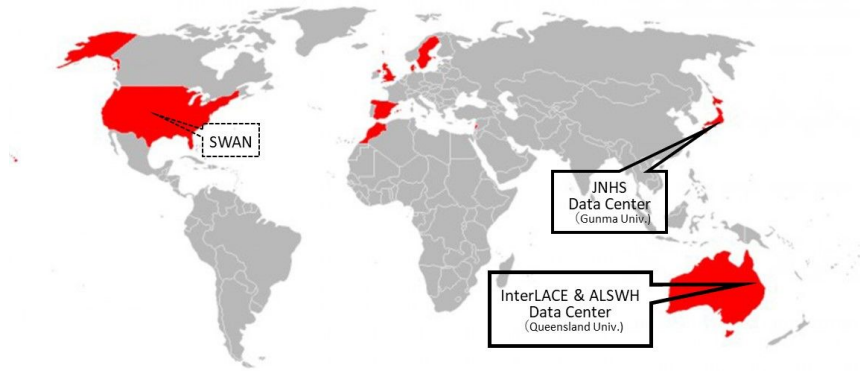
男性での比較的単純なライフコースとは異なり、女性では若年時からの生活保健習慣、体型のほか、月経状況などの生殖機能関連事象、子宮内膜症や子宮筋腫など若年時に好発する疾患の既往、また周閉経期以降に発症する各種疾患の発症リスクとの関連など、一生涯にわたる複雑な関連について検討しなくてはならない。

しかしながら、従来の疫学研究は一時点や短期間の観察が多い。また長期間観察を行う研究であっても、両性を対象とするコホート研究では、初経、月経状態、不妊歴、妊娠出産歴、閉経、更年期症状、女性ホルモン剤使用歴といった女性固有の生殖機能関連事象の詳細情報の収集は難しい。例え、女性コホート研究であっても、閉経後の比較的高齢から観察開始した研究が多く、若年時情報を含む女性を対象とした疫学研究は世界的にも多くはない。米国 Nurses' Health Study、米国 Study of Women's Health Across Nation、英国 UK Women's Cohort Study、豪州 Australian Longitudinal Study on Women's Health、そして、わが国の日本ナースヘルス研究などが、女性のライフコース疫学での代表的大規模研究といえる。

これまで、各女性コホート研究が、女性の健康に影響する各種要因について数多くの知見を得て、疫学的エビデンスとして報告してきた。しかしながら、そのエビデンスは類似するもの相違するものさまざまであり、各コホート研究で得られたエビデンスを、世界の女性全体にすぐさま一般化することは躊躇せざるを得ない状況であった。

1-2. 国際クロス・コホート研究(国際コンソーシアム)

コホート研究間の類似性と相違性を評価するには、世界のコホート研究の個別データを統合して、比較することが有用である。目的や調査項目が似ているコホート研究がデータを持ち寄って統合することは、解析対象者数が増えるとともに多様性をもつデータセットとなるため、得られる知見はより一般化しやすくなることが期待される。そのような国際的統合プロジェクトは、国際クロス・コホート研究や国際コンソーシアムと呼ばれる。



InterLACEに参加した女性コホート研究の地理的分布

世界最大規模の女性のクロス・コホート研究プロジェクト「生殖関連機能事象と慢性疾患イベントに対するライフコース・アプローチの国際共同研究 (International collaboration for a Life course Approach to reproductive health and Chronic disease Events, 研究代表者: Gita Mishra, 以下

InterLACE), <https://public-health.uq.edu.au/interlace>」は、英国医学研究会議 (Medical Research Council. MRC) の支援を受けて2012年に企画され、2014年からデータ統合が開始された (上図)。アジアからは、「日本ナースヘルス研究 (Japan Nurses' Health Study, 研究代表者: 林邦彦, 井手野由季, 以下JNHS), <https://plaza.umin.ac.jp/~jnhs/>」がInterLACEの創設時からコア研究として参画し、ベースライン調査データ (n=49,927) を断面研究データとして提供している。

2. 研究の目的

世界各地の研究から報告される疫学的エビデンスは、類似するもの相違するものさまざまであり、得られたエビデンスをすぐさま世界の女性全体に一般化することはできない。そこで、本研究では、世界最大規模の女性コホート研究コンソーシアム (InterLACE) に、日本ナースヘルス研究 (JNHS) の「登録後10年間のJNHS追跡データ」を追加提供することで、新たな世界規模の前向き観察データの統合データを共同で作成する。

この新たに作成する統合データから、世界全体での生殖機能関連事象の実態を把握するとともに、これら生殖機能関連事象や生活保健習慣が心血管系疾患などの生活習慣病発症にどのように影響しているかを評価する。また、地域間・民族人種間の比較から相違点を探索する。このことにより、本邦女性、そして世界の女性の健康増進に何が寄与してきたのか、また今後、何が寄与するのかを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、JNHSから登録後10年間の追跡期間のデータを、追加的にInterLACEデータと統合して、新たな日欧米豪の世界規模の前向き観察データを作成した。標的とする健康事象は、妊娠出産、不妊、閉経、更年期症状などの生殖機能関連事象、また、糖尿病、心血管系疾患などの生活習慣病の発症と死亡とした。

InterLACEに参加する世界の各コホート研究は、クイーンズランド大学に設置したInterLACEデータセンターと、個人情報保護などのデータ管理について事前に覚書を交わしている。これらの覚書の規定では、統合データはInterLACEデータセンターから持ち出すことが禁止され、国際コンソーシアムのメンバーが統合データを利用するには、クイーンズランド大学に向いて作業を行わなくてはならない。そのため、本研究においても、若手研究者 (井手野由季, 長井万恵) を中心に、統合データ作成作業支援および分担課題での統計解析作業は、クイーンズランド大学パブリックヘルス大学院のInterLACEデータセンターに滞在して実施した。

まず、2019年9月から統合データのための調査項目の拾い出し作業を、日豪それぞれで行

った。2020年1月にクイーンズランド大学にてInterLACE-JNHS Joint Meetingを開催して、互いの研究デザインの詳細を確認するとともに、データ統合方法およびタイムスケジュールについての打ち合わせを行った。しかし、2020年度、2021年度は新型コロナウイルス感染症の世界的な感染拡大により、クイーンズランド大学構内の立ち入り禁止措置、豪州および日本での入国制限措置や渡航制限措置などが断続的に実施されたため、対面による日豪共同作業は実施できなかった。そのため、オンライン会議を実施するとともに、日豪それぞれで単独で実施可能な統合データ作成作業および解析作業を行った。2022年度からは、InterLACE-JNHS Joint Meetingを対面で開催することができ、これまでの国際共同研究課題を継続して実施した。なお、日豪3名の若手研究者においては、新たな分担研究課題についても解析作業を開始した（井手野由季：自然閉経年齢の分布形の民族・人種間比較，長井万恵：BMIと糖尿病発症との関連における民族・人種間比較，Chung Hsin-Fang：閉経年齢と糖尿病発症との関連における民族・人種間比較）。2022年度および2023年度は、若手研究者(井手野由季,長井万恵)を中心に、統合データ作成および分担課題の統計解析作業を、クイーンズランド大学InterLACEデータセンターにて実施した。

4．研究成果

本研究期間中にInterLACE-JNHSから公表した下記の4国際原著論文を報告する。

4-1．自然閉経年齢と心血管系疾患の発症リスク

(Zhu D, et al. *Lancet Public Health* 2019; 4(11): e553-64)

世界5地域(豪州, スカンジナビア, 米国, 日本, 英国)で実施された15コホート研究の統合データ(n=301,438)を用いて、閉経年齢と心血管系疾患(冠動脈疾患と脳卒中)発症との関連を検討した。最終観察年齢, 民族(豪州白人, 欧州白人, 北米白人, アジア人, 黒人, その他の6民族に分類), 教育歴, BMI, 喫煙歴, 高血圧症既往, 女性ホルモン剤使用歴を調整変数として用いた。対象者の4.3%で、閉経後に心血管系疾患(冠動脈疾患3.1%, 脳卒中1.4%)を発症した。50-51歳で閉経した女性に比べて、心血管系疾患発症リスクの増加【調整ハザード比(95%信頼区間)】は、40歳未満で閉経した早発卵巣機能不全POIの例で1.55倍(1.38-1.73), 40-44歳で閉経した早期閉経EMの例で1.30倍(1.22-1.39)であった。特に60歳前の若年時での心血管系疾患発症で、より強いリスク増加がみられた。

4-2．生殖可能期間と非致死性心血管系疾患の発症リスク

(Mishra SR, et al. *JAMA Cardiology* 2020 Dec 1; 5(12): 1410-8)

世界6か国(豪州, デンマーク, スウェーデン, 日本, 米国, 英国)の12コホート研究を統合して(n=307,855), 生殖可能期間(初経~閉経)年数, 初経年齢, 閉経年齢と非致死性心血管系疾患の発症との関連を検討した。生殖可能期間が36~38年間の女性に比して、生殖可能期間が33年間未満の女性での非致死性心疾患発症の調整ハザード比(95%信頼区間)は、1.71倍(1.58-1.84)と増加していた。生殖可能期間が36~38年間で初経年齢が13歳のグループ(次頁表での緑色のセル)の心血管系疾患リスクと比べた時の、各グループでのハザード比(95%信頼区間)を次頁のヒートマップ表に示す。生殖可能期間が長い(42年間以上)グループではいずれも有意なリスク減少が、生殖可能期間が短い(33年間未満)グループではいずれも有意なリスク増加が見られた。特に、生殖可能期間が短く(33年間未満)かつ初経が早い(11歳以下)女性では、心血管系疾患リスクの増加は2.06倍(1.76-2.41)と大きなものであった(表の最下段の最左セル)。

表. 生殖可能期間別初経年齢別の心血管系疾患発症リスク増減のヒートマップ

各セルの上段：当該カテゴリーにおける平均閉経年齢、
 下段：共変量調整ハザード比（95%信頼区間）
 生殖可能期間が36～38年で初経年齢が13歳が参照ハザード（緑色セル）
 セルの色：青リスク減少，赤リスク増加

生殖可能期間	≥42年間	55歳 0.81 (0.71-0.93)	55歳 0.72 (0.62-0.84)	56歳 0.73 (0.62-0.85)	57歳 0.76 (0.62-0.93)	58歳 0.72 (0.54-0.96)
	39-41年間	51歳 1.15 (1.02-1.30)	52歳 0.90 (0.78-1.03)	53歳 0.87 (0.77-0.99)	54歳 0.79 (0.69-0.91)	55歳 0.97 (0.83-1.14)
	36-38年間	48歳 1.35 (1.18-1.67)	49歳 1.02 (0.90-1.16)	50歳 1.0 [Reference]	51歳 1.05 (0.94-1.17)	52歳 0.90 (0.78-1.02)
	33-35年間	45歳 1.41 (1.18-1.67)	46歳 1.28 (1.09-1.50)	47歳 1.21 (1.05-1.39)	48歳 1.05 (0.95-1.21)	50歳 1.16 (1.03-1.31)
	<33年間	40歳 2.06 (1.76-2.41)	41歳 1.56 (1.32-1.84)	42歳 1.48 (1.30-1.69)	43歳 1.35 (1.19-1.54)	44歳 1.50 (1.33-1.68)
		≤11歳	12歳	13歳	14歳	≥15歳
初 経 年 齢						

4-3 . 不妊，流産，死産の経験と後年の脳卒中発症との関連

(Liang C, et al. *BMJ* 2022; 377: e070603)

世界7か国（豪州，中国，日本，オランダ，スウェーデン，英国，米国）の8コホート研究を統合して（n=711,970），不妊症，流産，死産の経験と，後年に発症する脳卒中の関連を検討した。平均約10年間の追跡期間中に，非致死性脳卒中が2.8%，致死性脳卒中が0.7%の女性で発症した。高血圧，民族・人種，BMI，喫煙歴，教育レベルで調整したハザード比（95%信頼区間）を算出した。不妊症歴がある女性では，非致死性脳卒中の発生率で1.14倍（1.08-1.20）の増加がみられた。3回以上の流産を経験した女性では，非致死性脳卒中で1.35倍（1.27-1.44），致死性脳卒中で1.82倍（1.58-2.10）の増加がみられた。また，死産の経験をもつ女性では非致死性脳卒中が1.31倍（1.10-1.57），頻回の死産経験者では致死性脳卒中が1.26倍（1.15-1.39）と増加していた。脳卒中サブタイプ別で見たところ，不妊症や頻回の死産の経験者では，非致死性では梗塞型と，致死性では出血型と，いずれかのサブタイプ脳卒中と関連していたが，頻回の流産経験者では，非致死性および致死性とも，梗塞型と出血型の両サブタイプの脳卒中との関連を示した。

4-4 . 不妊，流産，死産の経験と自然閉経年齢の関連およびその民族差

(Liang C, et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2023; 229(1): 47.e1-47.e9)

世界6か国（豪州，スウェーデン，英国，日本，中国，オランダ）で実施されている9コホート研究を統合して（n=303,594の閉経後女性），不妊，流産，死産の経験と自然閉経年齢との関連，またその関連の民族差について検討した。民族・人種，教育レベル，初経年齢，BMI，喫煙歴などを共変量とし，多項ロジスティックモデルで多変数調整したリスク比（95%信頼区間）を推定した。また，研究間変動については固定効果モデルとして分析した。対象者全体の平均自然閉経年齢は50.0歳（四分位範囲：47.0歳～52.0歳），また，40歳未満で閉経した早発卵巣機能不全POIは2.1%，40-44歳で閉経した早期閉経EMは8.4%であった。

不妊症既往者においては，POIリスクは2.72倍（1.77-4.17），EMリスクは1.42倍（1.15-1.74），頻回の流産経験者においては，POIリスクは1.31倍（1.08-1.59），EMリスクは1.37倍（1.14-1.65），頻回の死産経験者においては，POIリスクは1.54倍（1.52-1.56），EMリスクは1.39倍（1.35-1.43）であった。これらのリスク増加は，特にアジア系女性で顕著なものであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Liang Chen, Chung Hsin-Fang, Dobson Annette J, Hayashi Kunihiro, van der Schouw Yvonne T, Kuh Diana, Hardy Rebecca, Derby Carol A, El Khoudary Samar R, Janssen Imke, Sandin Sven, Weiderpass Elisabete, Mishra Gita D	4. 巻 377
2. 論文標題 Infertility, recurrent pregnancy loss, and risk of stroke: pooled analysis of individual patient data of 618,851 women	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ	6. 最初と最後の頁 e070603 ~ e070603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmj-2022-070603	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 該当する

1. 著者名 Liang Chen, Chung Hsin-Fang, Dobson Annette J., Cade Janet E., Greenwood Darren C., Hayashi Kunihiro, Hardy Rebecca, Kuh Diana, Schouw Yvonne T. van der, Sandin Sven, Weiderpass Elisabete, Mishra Gita D.	4. 巻 229
2. 論文標題 Is there a link between infertility, miscarriage, stillbirth, and premature or early menopause? Results from pooled analyses of 9 cohort studies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 47.e1 ~ 47.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajog.2023.04.009	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 該当する

1. 著者名 Mishra SR, Chung HF, Waller M, Dobson AJ, Greenwood DC, Cade JE, Giles GG, Bruinsma F, Simonsen MK, Hardy R, Kuh D, Gold EB, Crawford SL, Derby CA, Matthews KA, Demakakos P, Lee JS, Mizunuma H, Hayashi K, Sievert LL, Brown DE, Sandin S, Weiderpass E, Mishra GD.	4. 巻 5
2. 論文標題 Association Between Reproductive Life Span and Incident Nonfatal Cardiovascular Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 1410 ~ 1418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2020.4105	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 該当する

1. 著者名 Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Avis NE, Gold EB, Derby CA, Matthews KA, Cade JE, Greenwood DC, Demakakos P, Brown DE, Sievert LL, Anderson D, Hayashi K, Lee JS, et al	4. 巻 4
2. 論文標題 Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet Public Health	6. 最初と最後の頁 e553-564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-2667(19)30155-0	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>日本ナースヘルス研究 (Japan Nurses' Health Study, JNHS) 研究ホームページ https://plaza.umin.ac.jp/~jnhs/</p> <p>InterLACE (International collaboration for a Life course Approach to reproductive health and Chronic disease Events) 研究ホームページ https://public-health.uq.edu.au/interlace</p>
--

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	李 廷秀 (Lee Jung-Su) (60292728)	東京医療保健大学・医療保健学研究科・教授 (32809)	
研究分担者	井手野 由季 (Ideno Yuki) (60616324)	群馬大学・食健康科学教育研究センター・准教授 (12301)	
研究分担者	長井 万恵 (Nagai Kazue) (90760067)	群馬大学・食健康科学教育研究センター・准教授 (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			
オーストラリア	University of Queensland			