



前列左から、林邦彦理事、Gita Mishra 豪州クイーンズランド大学教授、井手野由季食健康科学教育研究センター准教授
後列左から、大西浩史保健学研究科教授、長井万恵食健康科学教育研究センター准教授、鬼塚陽子保健学研究科助教

進む晩産化 妊娠する力をどう維持する

—世界標準のプレコンセプションケアとモニタリング法の開発—

理事(教育・評価担当)・副学長・特別教授

林 邦彦

はやし くにひこ

晩産化が進み不妊に悩む女性が増えている。女性の「性成熟期後期」とされる37～45才まで“妊娠する力”をいかに健全に維持するか。群馬大学チームが、大規模女性コホート研究でこの課題の解決策を探っている。この研究を立ち上げて推進し、この研究分野の世界的権威である林邦彦理事・特別教授が解説する。

妊娠希望が性成熟期後期へシフト

【背景】

女性のライフコースは、乳幼児期、学童期、思春期、性成熟期、更年期、老年期といったライフステージに分類されます。女性ホルモンが活発に分泌され、肉体的に女性として成熟する時期(18～45歳頃)である性成熟期が妊娠・

出産が可能な期間となりますが、女性の教育期間が延びたこと(高学歴化)や、生涯を通じての職業キャリア形成が求められるようになったことなどで、世界の多くの国々で女性の出産(子供を得る)希望時期は、性成熟期 前期(18～36歳)から性成熟期後期(37～45歳)へとシフトしています。

妊娠に必要な卵子が保存される場所としての卵巣が機能している状態、つまり妊娠する力——学術的には「妊孕能」

と言います——は、性成熟期後期になると顕著に低下するため、晩産化が進む国々では不妊に悩む女性が増えています。

不妊への対策として、体外受精や胚移植などの生殖補助医療が広く行われるようになってきました。しかし、生殖補助医療全体での妊娠率は30歳後半で約25%、40歳代前半では約15%にとどまり、流産率も年齢とともに上昇します(日本産科婦人科学会全国調査)。

また、これらの医療は経済的負担だけでなく女性の心身への負担も大きく、就労中の女性ではキャリア継続の障害にもなっています。

【課題】

そこで重要となるのが不妊の予防です。晩産化が進む国々においては、若年時から性成熟期後期まで長期にわたって妊娠能を健全に維持することが重要となります。早期卵巣不全や早期閉経など不妊症のハイリスクの方々に対しては、それらの早期検出と妊娠・出産を考慮したライフプラン対策が求められます。

世界トップレベルの国際共同研究

【研究開発の目的】

群馬大学の研究チーム(食健康科学教育研究センター・井手野由季准教授、長井万恵准教授、保健学研究科・大西浩史教授、鬼塚陽子助教)は、前述の課題を解決するため、世界トップレベルの国際共同研究を行っています。連携しているのは、私たちと同じテーマの、米国や豪州の大学が実施している大規模女性コホート研究です。疫学研究のなかで最もエビデンスレベルが高いとされるコホート研究は、多くの対象者から長期にわたってデータを集めて分析し、生活習慣、環境などさまざまな要因と健康との関連を調べるものです。これら世界の大規模女性コホート研究とともに妊娠能維持に影響を与える種々の要因を検討して、得られた疫学的エビデンスから世界標準となる課題解決策を探っています。

具体的には、ライフコースを通じた女性と夫・パートナーのためのヘルスケア(プレコンセプションケアと言います)と妊娠能観察(モニタリング)法を開発して提示することです。

これらの開発にあたっては次の2つの観点から取り組みます。

- ・ハイリスクアプローチ：早期卵巣不全(39歳以下での閉経)や早期閉経(40~44歳での閉経)となることが予測される不妊症ハイリスク者に対して、それらの早期検出と妊娠出産のライフプラン対策を講ずる
- ・ポピュレーションアプローチ(集団全体を対象に働きかけを行い、集団全体のリスクを下げる取り組み方法)：非ハイリスク者において、若年時からの妊娠能簡易モニタリングと生活保健習慣の改善を通じて妊娠出産を希望する時期までの妊娠能の健全な維持を目指す。

対象は健常就労女性

【群馬大学の研究】

われわれ群馬大学の研究チームは、女性のライフコース疫学研究のために、看護職を対象とした女性コホート研究「女性の生活保健習慣と健康に関する疫学調査」に長年取り組んできました。これは、わが国で唯一の健常就労女性を対象とした大規模コホート研究で、追跡期間は20年をこえます。

具体的には、1999年に群馬県看護協会を対象にした群馬ナースヘルス(GNHS)研究を開始し、2001年からはGNHS研究に加え、全国47都道府県全てに対象者を持つ「日本ナースヘルス(JNHS)研究」を行っています。

JNHS研究の対象は25歳以上(2004年度までは30歳以上)の女性看護職(看護師、准看護師、助産師、保健師)で、ベースライン調査には約5万人が回答しました。このうち継続調査に同意した約15,000人を対象に2年ごとにフォローアップ調査を実施しています。自記式調査票を郵送し回収する方法です。

またJNHS研究対象集団の次世代のコホートとして、2022年から現若年層(1972-2000年生まれ)の看護職女性を対象にしたJNHS-II研究を、さらに、2023年からは現若年層の女性薬剤師を対象にしたJPHS研究をそれぞれ開始しました。

GNHS研究、JNHS研究、JNHS-II研究、JPHS研究の4つの女性コホート研究群を、J-SNOW研究群(Japan-Study group on Nationwide Occupational cohorts of Women health professionals)と呼んでいます(図1)。

50報以上の英文原著論文

【群馬大学のコホート研究から分かったこと】

J-SNOW研究班はこれまでに50報以上の英文原著論文を報告してきました。女性のライフコース疫学研究の課題



図1

提示をした論文として、長井万恵准教授の論文があります(Nagai K, et al. BMJ Open 2105)。ベースライン調査データから、若年時に罹った疾患によって後年の疾患の発症リスクは異なるのかについて、網羅的に探索しました(図2)。例えば、子宮内膜症の既往歴がある女性では、子宮内膜がん、卵巣がんなどに罹りやすいのではないかといった仮説を提示しました。現在、J-SNOW研究班のみならず海外の女性コホート研究班も、われわれが提示した仮説について前向き研究データから検証する作業を行っています。また、JNHS研究のサブ研究であるイソフラボン・女性ホルモン尿中濃度調査からは、女性の健康に有用とされるエクオールを各女性が腸内で産生できるかを判別する基準値を統計モデルから算出して井手野由季准教授が報告しました(図3、Ideno Y, et al. PLoS One 2018)。また、閉経後の女性の健康におけるバイオマーカーとして世界が注目している卵巣刺激ホルモン(FSH)の血液・尿相関研究から、尿中濃度がバイオマーカーとして有用であることも報告しています(Onizuka Y, et al. Clin Biochem. 2019)。

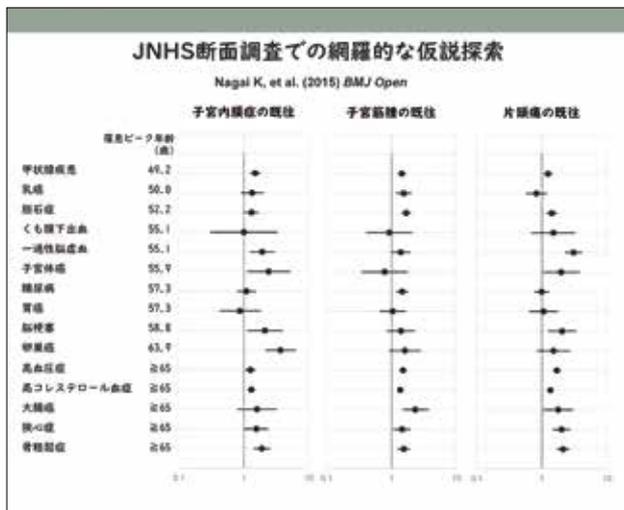


図2

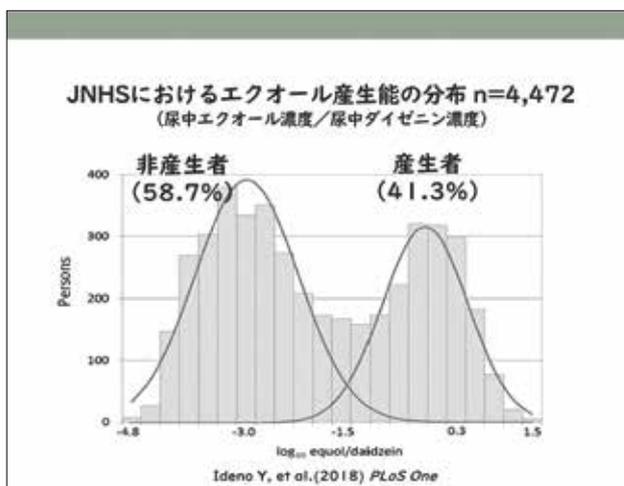


図3

世界の代表的研究3拠点ネットワーク

【国際ネットワークの構築】

JNHS研究を始めた当時、海外では既に大規模女性コホート研究が始まっていました。米国では、1976年にはハーバード大学が始めたNHS研究、1996年には日系米国人など多様な民族集団を対象にした女性コホート研究であるSWAN研究が開始されていました。JNHS研究は米国NHS研究の研究デザインを踏襲しており、その開始時から米国ハーバード大学と連携してきました。

また、豪州でも1996年に3つの年齢層(18-23歳、45-50歳、70-75歳)の女性集団を対象にしたALSWH研究がはじめられていました。2013年には、本学JNHS研究、豪州ALSWH研究、米国SWAN研究などが参画する世界で唯一の女性コホート研究コンソーシアム「InterLACE」が立ち上げられ、豪州クイーンズランド大学にデータセンターが設置されました(研究代表者：クイーンズランド大学 Gita Mishra教授)(図4)。

今後は、世界の代表的女性コホート研究の3拠点(群馬大学、クイーンズランド大学、ハーバード大学)の間でネットワークを築いて、女性のライフコース疫学研究の多くの課題について、日豪および日米の国際共同研究に取り組む予定です。

【今後の研究】

日豪および日米の国際共同研究においてとりわけ、前述した女性のライフコースを通じたプレコンセプションケアの開発、また簡便に利用できる妊孕能モニタリング法の開発を連携して行う予定です。

具体的には、大規模女性コホート研究の国際共同研究から、食習慣、喫煙、運動、肥満や痩せなど体型、女性ホルモン剤の長期使用などと不妊との関連について評価することで世界標準となるプレコンセプションケアの開発を行います。また、採血が不要で測定が簡便なバイオマーカーの開発を行います。

そしてこれらの国際共同研究を通じて、将来、世界をリードする日米豪の若手疫学者の育成を進めていきます。

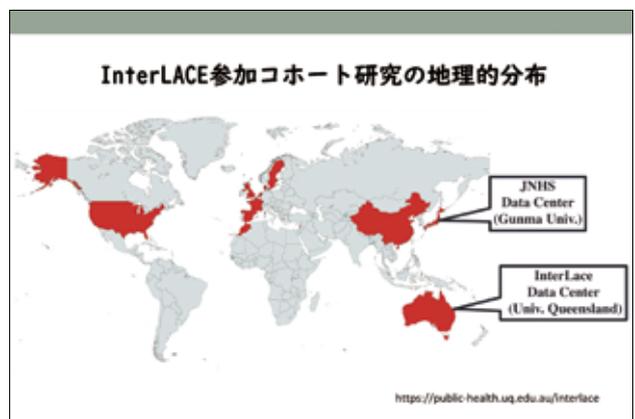


図4