

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21119003

研究課題名(和文)社会疫学による健康格差のメカニズム解明

研究課題名(英文) Social epidemiology research of mechanisms of health inequality

研究代表者

川上 憲人(Norito, Kawakami)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90177650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 228,600,000円、(間接経費) 68,580,000円

研究成果の概要(和文)：所得、学歴、雇用状態等の社会経済的要因と生活習慣、予防サービスの利用、循環器疾患リスクファクター、栄養素摂取、精神的不健康、身体的訴え、医療受診との関連が示された。この関係を、生活習慣および内的・外的な心理社会的要因が媒介することを明らかとした。社会階層およびこれと関連した心理社会的要因は脳機能に影響を与える可能性が示された。低い社会階層の者では、リスクを伴う意思決定において前頭前皮質、島皮質、線条体、自律神経系などの典型的反応が見られず、脳身体の反応性が鈍化していると考えられた。社会階層と関連する心理的反応は、免疫・炎症系の遺伝子発現異常と関連していることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The research shows the association of socioeconomic status (SES) such as income, educational attainment, employment, with health behaviors, preventive service use, circulatory disease risk factors, nutrition, poor mental health, somatic complaints, and the use of medical care. The associations between SES and health were mediated by health behaviors and inner and outer psychosocial factors. Social class and related psychosocial factors may affect brain function. Among people with low social class, brain and somatic responses may be blunted in risky decision making, with weakened typical reactions in prefrontal cortex, insula, striatum, and autonomic nervous system. Psychological reactions associated with social class were found to be associated with abnormal gene expressions related to immune and inflammation.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学

キーワード：社会医学 心理学 ストレス 脳・神経 遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

社会疫学は、経済格差、社会構造、文化などの社会環境が、健康に与える影響とそのメカニズムを明らかにしようとする分野であり、健康の社会格差問題が顕著になったことを背景に 1990 年頃から注目を集めるようになった。わが国において、健康問題の社会格差が議論され始めたのは最近のことであり、社会経済階層と健康問題の関係を示した実証研究が行われ始めているが、多くは集団として検討した生態学的研究であり、個人および集団を同時に扱う多重レベルで解析する研究、特に縦断研究はまだ限られている。また、社会階層と健康の格差の社会・心理・生物学的メカニズムに関して、近年、生理心理学の領域で、遺伝子、神経画像、バイオマーカー、心理学的指標を総合した研究が進展しつつある。わが国において、神経画像手法と神経免疫内分泌系バイオマーカーを使用した大規模な研究により、社会階層、子供の認知機能の発達と脆弱性の形成、成人期の社会心理機能と社会心理的環境、健康の格差をつなぐ生物・心理・社会的メカニズムの解明が期待される。

## 2. 研究の目的

本計画班では、社会疫学の手法により、社会階層へのライフサイクルを通じての曝露が心身の健康影響・健康格差を発生させる医学・生物学、心理学、社会学的なメカニズムを解明する。

## 3. 研究の方法

### 1) 実態・媒介要因解明グループ

多目的共用パネル調査（地域および労働者）の横断および縦断データやその他のデータを利用して、慢性身体疾患およびそのバイオマーカー、WHO 統合診断面接により評価されたうつ病等の精神疾患、自殺傾向、

社会機能障害および生活の質における、社会階層（収入、学歴、職業[非正規雇用を含む]、主観的社会階層）を含む社会経済状態 (SES) による差を定量的に評価した。また家庭・居住環境、ヘルスリテラシー、生活習慣、職業性ストレスやワーク・ライフ・バランス、ポジティブな仕事への関わり（ワーク・エンゲイジメント）等の要因が、社会階層と健康との関係を媒介するかどうか解析した。

### 2) 脳画像・生物学的マーカーによるメカニズム解明グループ

多目的共用パネル地域調査 (J-SHINE 調査) の対象者に対して近赤外線分光鏡 (NIRS) による前頭前野機能、子供時代および成人期の社会階層との相互関係を解析した。また神経機能関連の遺伝子多型 (5HTTLPR など) の修飾効果を解析した。さらに多目的共用パネル (世帯) 調査対象者から子供 (7~14 歳) を抽出し、NIRS による前頭前野機能の測定、社会的状況に対する心理・生理反応テスト等を実施し、世帯の社会階層が子供の脳機能、心理機能の発達に与える影響を評価した。

また労働者および社会階層の上位の者、下位の者を対象として、情緒的・認知的作業課題下の脳機能をポジトロン断層法 (PET) により評価し、社会階層、職業性ストレス、脳機能、神経内分泌反応の相互関係を動的に明らかにした。さらに末梢の神経免疫内分泌反応パターン (「こころを映し出す DNA チップ」技術により指標化) の測定を行い、社会階層と関連して発現する遺伝子を明らかにした。

## 4. 研究成果

### 1) 実態・媒介要因の解明

英国の社会階層分類を参考に、職業分類と雇用形態の情報を用いて、日本人を対象にした社会階層分類 (J-SEC) を提案し、所

得、家の所有、主観的健康、喫煙との関連からその妥当性を確認した。提案された社会階層分類および所得を社会経済的指標に、日本人の過去 20 年間の健康の社会格差の変化を観察した結果、明らかな格差の拡大は認めなかった。

所得と社会階層に伴う主観的健康の社会的格差に対する物質的要因、心理的要因、生活習慣の媒介効果を検証し、物質的要因の媒介効果が高いことがわかった。社会階層は、心理的資源を介しても健康と関連する。学歴・主観的社会階層と主観的健康、慢性疾患数を媒介する要因は、神経症傾向、コントロール感(日米共通) 自尊心(米国のみ) 楽観主義(女性のみ)であった。

労働者において学歴は心理的ストレス反応とは有意な関連を有していなかったが、心理的ストレス反応は、1 年後の就業状況の悪さ(仕事の要求度の高さ、仕事の資源の少なさ)につながっていた。ワーク・エンゲイジメントに関しては、学歴は仕事の資源を経由した媒介効果のほかに、エンゲイジメントを直接高め、それがさらにエンゲイジメントの上昇につながっていた。

社会経済的地位(SES)が妊婦の肥満、高血圧に関連し、また出生体重の低さにも関連していた。母親の学歴が子どもの自閉症スペクトラム障害の傾向と関連していた。居住する地域の特性(所得格差など)がワクチン接種行動に影響していた。子供時代の社会経済的地位は、高齢者になってからの日常生活能力とも関連していた。

## 2) 脳画像・生物学的マーカーによるメカニズムの解明

J-SHINE 調査の回答者に対して協力依頼を送付し、176 名に対して NIRS による脳血流の測定を実施した(平均  $36.7 \pm 7.6$  才、男性 83 名・女性 93 名、教育年数・平均  $15.0 \pm 2.1$  年、平均年収  $340 \pm 260$  万円(中央値: 300 万円))。これまでの解析では、有職者

79 名で実行機能を反映するとされる言語流暢性課題中の NIRS 信号は、職業性ストレス指標(JCQ)のうち、女性では左背外側前頭前野において Job Demand と、男性では右側頭皮質において Job Control と関連していた(図 1)。176 名を対象とした検討では、言語流暢性課題中の前頭部 NIRS 信号は、小児期の養育環境と左背外側前頭前野を中心とする広汎な領域と関連していた。子ども(小学生・中学生・高校生)を対象とした調査については、2014 年 2 月末時点で 12 名の NIRS 測定を実施しており、継続して測定を進め、最終的には約 50 名の参加協力を見込んでいる。

### 【実行機能と職業性ストレスの関連】

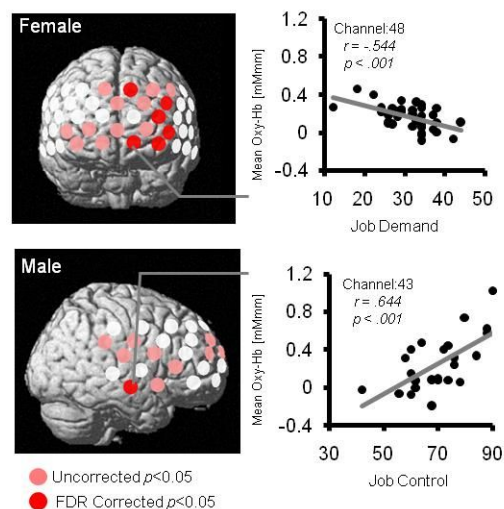
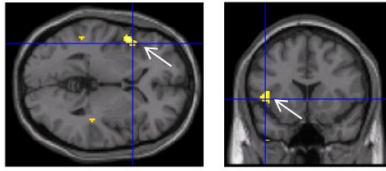


図 1 多目的共用パネル調査対象者に対する近赤外線スペクトロスコピー測定から得られた社会階層および関連する心理社会的要因と前頭前野機能との関連

リスク選択課題を遂行している際の脳活動等の同時測定研究では、高 SES 群 16 名と低 SES 群 16 名の実験データを解析し、高 SES 群では、リスクを伴う意思決定において前頭前皮質、島皮質、線条体が関与すると共に、自律神経系などの身体的生理反応が生じて選択に影響する現象が確認された(図 2)。低 SES 群では、こうした典型的反

応が見られず、脳 身体の反応性が鈍化している傾向が示唆された。



Gainにおける高SES群>低SES群の比較  
島皮質の賦活に有意な差が観測された(矢印)。  
島皮質はリスクの処理に関連することが知られており、高SES群がよりリスクに敏感であることを反映すると思われる。

図2 リスク選択課題を遂行している際の脳活動等の同時測定研究(高SES群16名と低SES群16名)

民間病院職員202名を対象に、主観的会階層並びに個人の収入と心理・行動特性との関連性を調査し、高ストレス群における細胞性免疫とヘルパーT細胞関連遺伝子の特異的な発現低下を明らかにした。さらに、急性心理的ストレス応答性microRNA(Neurosci Lett)、心理的ストレス応答性サイトカイン(Psychophysiology)を同定した。社会格差(主観的社会階層と個人収入)が精神的健康(不安・うつ状態)と関連することを確認し、主観的社会階層と関連する遺伝子群を同定した。不安・うつ状態は免疫・炎症系の遺伝子発現異常と関連することを見出した。特に、*HGN2*遺伝子は主観的社会階層、不安及びうつ状態を反映するバイオマーカーとなりうる可能性を見出した。末梢血の慢性心理的ストレス応答性マイクロRNAを7種同定した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計141件)

1. [Honjo K, Kawakami N, Tsuchiya M, Sakurai K](#); WMH-J 2002 龔・006 Survey Group. Association of subjective and objective socioeconomic status with subjective mental health and mental

disorders among Japanese men and women. *Int J Behav Med*.

2014;21(3):421-9. 査読あり

2. [Hiyoshi A, Fukuda Y, Shipley MJ, Brunner EJ](#). Health inequalities in Japan: the role of material, psychosocial, social relational and behavioural factors. *Soc Sci Med*. 2014;104:201-9. 査読あり
3. [Fujiwara T, Ito J, Kawachi I](#). Income inequality, parental socioeconomic status and birth outcomes in Japan. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1042-52. 査読あり
4. [Honda M, Kuwano Y, Katsuura-Kamano S, Kamezaki Y, Fujita K, Akaike Y, Kano S, Nishida K, Masuda K, Rokutan K](#). Chronic academic stress increases a group of microRNAs in peripheral blood. *PLoS One*. 2013 Oct 9;8(10):e75960. 査読あり
5. [Araki T, Niznikiewicz M, Kawashima T, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW](#). Disruption of function-structure coupling in brain regions sub-serving self monitoring in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;146:336-43. 査読あり
6. [Fujiwara T, Ito J, Kawachi I](#). Income inequality, parental socioeconomic status and birth outcomes in Japan. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1042-52. 査読あり
7. [Hiyoshi A, Fukuda Y, Shipley MJ, Bartley M, Brunner EJ](#). A new theory-based social classification in Japan and its validation using historically collected information. *Soc Sci Med*. 2013;87:84-92. 査読あり

8. Hiyoshi A, Fukuda Y, Shipley MJ, Brunner EJ. Inequalities in self-rated health in Japan 1986-2007 according to household income and a novel occupational classification: national sampling survey series. J Epidemiol Community Health. 2013;67:960-5. 査読あり
9. Fukuda Y, Hiyoshi A. Influences of income and employment on psychological distress and depression treatment in Japanese adults. Environ. Health. Prev. Med. 2012;17:10-7. 査読あり
10. Fujiwara T, Okuyama M, Funahashi K. Factors influencing time lag between first parental concern and first visit to child psychiatric services among children with autism spectrum disorders in Japan. Research in Autism Spectrum Disorders. 2011;5(1):584-91. 査読あり
11. Inoue A, Kawakami N, Tsuchiya M, Sakurai K, Hashimoto H. Association of occupation, employment contract, and company size with mental health in a national representative sample of employees in Japan. J Occup Health. 2010;52(4):227-40. 査読あり
12. Levinson D, Lakoma MD, Petukhova M, Schoenbaum M, Zaslavsky AM, Angermeyer M, Borges G, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Haro JM, Hu C, Karam AN, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Browne MO, Okoliyski M, Posada-Villa J, Sagar R, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Associations of serious mental illness with earnings: results from the WHO World Mental Health surveys.

Br J Psychiatry. 2010;197:114-21.

査読あり

13. Ohira H, Fukuyama S, Kimura K, Nomura M, Isowa T, Ichikawa N, Matsunaga M, Shinoda J, Yamada J. Regulation of natural killer cell redistribution by prefrontal cortex during stochastic learning. Neuroimage. 2009;47:897-907. 査読あり
14. Shimazu A, Bakker AB, Demerouti E. How job demands affect an intimate partner: a test of the spillover-crossover model in Japan. J Occup Health. 2009;51:239-48. 査読あり

他

〔学会発表〕(計 4 3 件)

1. 川上憲人. シンポジウム 心の健康の社会格差:そのメカニズムを解明する. 第 29 回日本ストレス学会学術総会; 2013 年 11 月 8-9 日; 徳島大学.
2. Fukuda Y. Cardiovascular risk factors and socioeconomic status in Japanese adults. Sixth ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases, Symposium: Social class and cardiovascular health; 2012 March 27-30, Tokyo, Japan.
3. Fujiwara T. The Japanese environment and children's study. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2011 Apr 30-May 3. Denver, CO, USA.

他

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計2件）

名称：慢性ストレスの評価方法

発明者：六反一仁、河合智子、亀崎佳子

権利者：片倉工業株式会社、徳島大学

種類：特許権

番号：特願 2010 - 533154

出願年月日：平成 22 年 8 月 19 日

国内外の別：国際

名称：うつ病の診断のためのデータの提供方法

発明者：六反一仁、亀崎佳子、納屋伸一、比嘉友紀子、菅井睦美、池田真弘、保坂由美子、樋口景子、神里茉衣

権利者：片倉工業株式会社、徳島大学

種類：特許権

番号：PCT/JP2011/053836

出願年月日：平成 23 年 2 月 22 日

国内外の別：国際

取得状況（計1件）

名称：慢性ストレスの評価方法

発明者：六反一仁、河合智子、亀崎佳子

権利者：片倉工業株式会社、徳島大学

種類：特許権

番号：特許第 4717962

取得年月日：平成 23 年 4 月 8 日

国内外の別：国際

〔その他〕

ホームページ等

<http://mental.m.u-tokyo.ac.jp/sdh/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川上 憲人(KAWAKAMI, Norito)

東京大学・大学院医学系研究科 教授

研究者番号：90177650

(2) 研究分担者

福田 吉治(FUKUDA, Yoshiharu)

山口大学・医学部・教授

研究者番号：60252029

大平 英樹(OHIRA, Hideki)

名古屋大学・大学院環境学研究科・教授

研究者番号：90221837

六反 一仁(ROKUTAN, Kazuhiro)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：10230898

島津 明人(SHIMAZU, Akihito)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80318724

荒木 剛(ARAKI, Tsuyoshi)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：00456120

藤原 武男(FUJIWARA, Takeo)

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所・成育社会医学研究部・部長

研究者番号：80510213

(3) 連携研究者

笠井 清登(KASAI, Kiyoto)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80322056

本庄 かおり(HONJO, Kaori)

大阪大学・グローバルコラボレーションセンター・特任准教授

研究者番号：60448032