

中山人間科学振興財団 2023年度 活動報告書
No. 30 「健康格差のヒューマンサイエンス」

思春期縦断コホートを用いた
養育者の社会経済状態が子どもの発達に及ぼす影響と
その脳基盤の探索的研究

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 精神医学分野
清田 正紘

【背景】

社会経済状態(socio-economic status; SES)は教育歴や収入、職業などを組み合わせた複合的な概念で、健康の社会的決定因子として知られている。養育者のSESは子の健康、情緒、認知機能、学業成績などと関連するとされ、近年の脳画像研究から養育者のSESが子の脳発達に影響することも報告されている^[1]。脳発達の変化が不利な環境とネガティブなアウトカムとの関連の一部を媒介している可能性があり、SESの脳発達への関与を解明することは格差の世代間伝播のメカニズムを解明する上で重要である。

しかしながら、養育者のSESと子の脳発達に関する先行研究の多くは横断研究で、各個人の脳発達の軌跡への影響は不明である。また、SESの各要素の寄与を個別に調べた研究は少なく、各要素がいつ、どの脳部位に影響するかもよくわかっていない。さらに、SESが人々の生活の様々な側面に及ぼす影響は社会の豊かさ、法制度や文化・時代的背景により異なると考えられるため、欧米のデータによる既報が中心である中で、本邦での現在におけるSESと脳発達の関連を調べることは有意義と考えられる。

そこで、本研究では東京都内の一般人口集団を対象とした現在進行中の思春期縦断研究のデータを用いて、世帯年収および養育者の教育歴と皮質下構造の体積および皮質各領域の面積・厚さおよびその経時変化との関連を解析し、SESの各要素が脳構造の軌跡とどのように関連するかを探索的に調べた。

【方法】

本研究ではTokyo TEEN Cohort研究(TTC)^[2]およびTTCポピュレーション・ニューロサイエンス研究(pn-TTC)^[3]のデータを用いた。TTCは、東京都内の3自治体（世田谷区、三鷹市、調布市）で2002年9月から2004年8月に出生した児童から無作為に抽出し、協力が得られた3171名の対象者を10歳から概ね2年ごとに追跡している大規模コホート疫学研究である。pnTTCはTTCの参加者の一部を対象として、11歳から概ね2年ごとに脳画像、性ホルモン濃度などの生物学的な情報を調査しているコホート研究である。解析ではTTC第1期調査（約10歳時）におけるSESおよび、pnTTC第1期～第4期調査（約11～19歳）における脳構造画像を用いた（図1）。

SESの指標としては、世帯年収、主たる養育者（主に母親）およびそのパートナー（主に父親）の教育歴を用いた。世帯年収は0～999万円まで100万円ごとおよび1000万円以上の11段階で取得し、教育歴は岡田らによる「SESの簡易評価尺度」^[4]に対応する1～7の数値に換算した。そのうえで、値の分布および事前に行った心理・行動的なアウトカムとの関連解析の結果に基づき、世帯年収については500万円以上か否か、教育歴については4年制大学卒業以上か否かで2値化した。

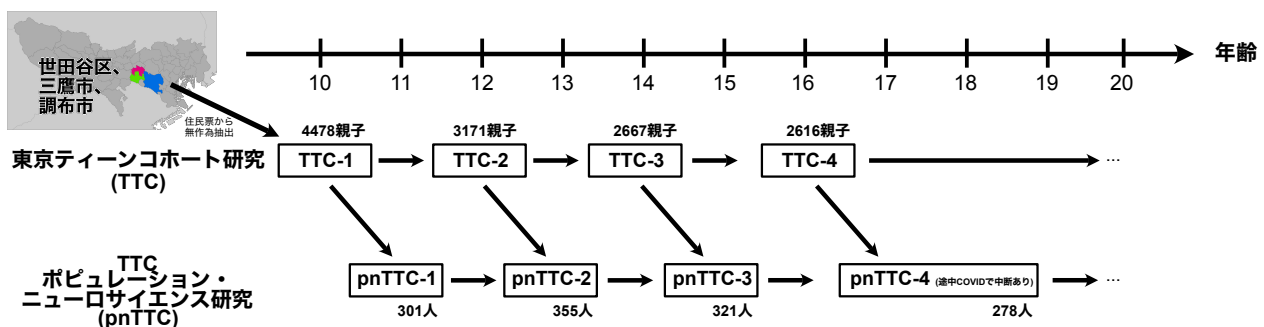


図1. TTC・pnTTC研究の概要

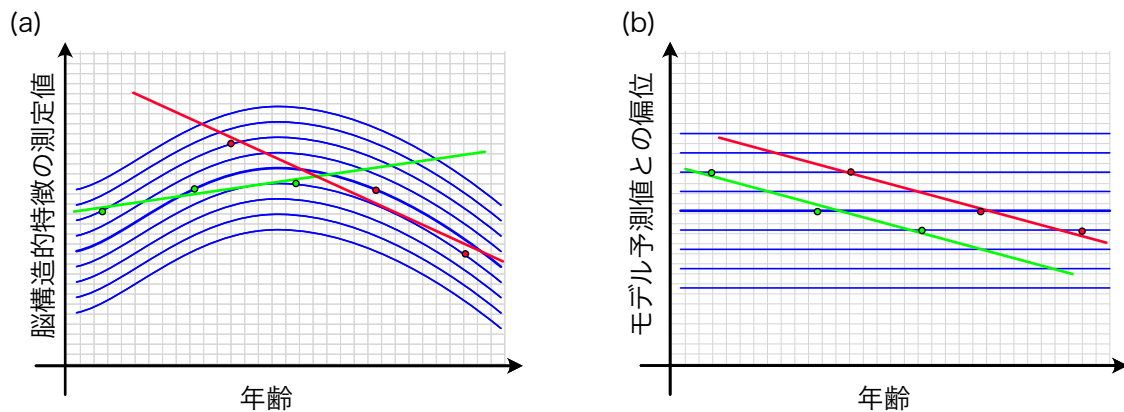


図2. Normative modelingの概念図。非線形な経時変化に目的変数の効果が重畳し、測定時期が異なる2被験者の各3計測を考える。(a)測定値そのものに線形モデルを当てはめると年齢に対する傾きは被験者間で大きく異なる一方、(b)典型的な発達軌跡からの偏位に対して線形モデルを当てはめると年齢に対する傾きは両者で等しいことがわかる。

脳構造については、頭部MRIのT1/T2強調画像から脳画像解析パッケージFreeSurfer^[5]を用いて皮質下領域のセグメンテーション、皮質の3次元再構成・パーセレーションを行い、皮質下領域（左右それぞれの海馬、扁桃体、淡蒼球、尾状核、被殻、側坐核、視床）の体積、Desikan-Killianyアトラスに基づく左右それぞれ68箇所の皮質領域の皮質厚・面積を算出した。

皮質下構造体積や皮質厚といった脳の構造的特徴は思春期に非線形な経時変化を示すことが知られており、その軌跡を単純に線形なモデルで表現しようとするとう適切に説明変数の効果を得ることができない。そのため本研究では、典型的な脳構造の発達軌跡を表現する統計モデルを作成し、そこからの偏位で各計測を特徴づけるnormative modeling^[6]を用い、偏位の経時変化とSESの構成要素との関連を解析した（図2）。具体的には、トラベリング・サブジェクト法による機種間差補正後の各測定値について、頭蓋内容積の影響を線形回帰モデルにより除去したうえで、年齢・性別による非線形な変化を説明する一般化加法混合モデル(GAMM)に測定値を当てはめ、典型的な性別ごとの経時変化の軌跡を表現し、各測定値とGAMMによる予測値との差を各被験者の脳構造の特徴量として採用した。

この特徴量を目的変数とし、2値化したSESの各要素、MRI測定時年齢およびそれらの交互作用項の線形結合からなる固定効果と、参加者ごとの切片に变量効果をもつ線形混合効果モデルに当てはめ、11歳～19歳の各年齢におけるSESの限界効果と年齢×SESの交互作用項の係数の有意性を検討することで、SESの各要素が、いつ・どの脳部位と関連するのかを網羅的に探索した。

【結果】

計307名、832計測の脳構造画像が本研究の解析対象となった。SESの各要素の分布および各被験者の脳構造画像の計測回数・計測時年齢は図3の通りであった。

脳構造の特徴量（皮質下領域体積・皮質厚・皮質面積のモデルによる予測値からの偏位）と2値化したSESの各要素（世帯年収、養育者の教育歴およびその最大値）およびその年齢との交互作用項の係数の有意性は図4の通りであった。多重比較補正前に有意水準5%で、脳構造特徴量がSESと正に関連する、あるいは脳構造特徴量の経時変化率がSESと正に関連する領域が暖色、それらが負に関連する領域が寒色で示されている。皮質下構造は、主たる養育者のパートナーの教育歴と主に右優位で扁桃体・海馬に正の関連を認めた。皮質厚は、養育者の教育歴と左前頭部・側頭部を中心に特に10代前半で負の関連を認めた。皮質面積は、世帯年収と左帯状回や右中心後回に負の

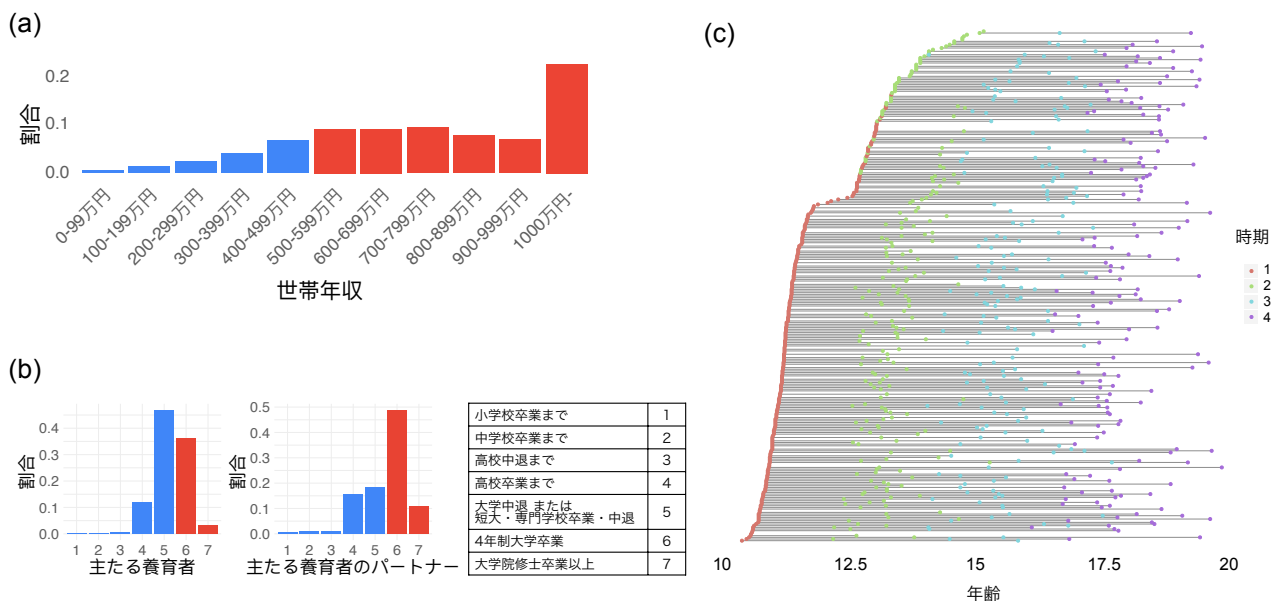


図3. SESの各要素の分布および脳構造画像の測定回数・測定時年齢。(a)世帯年収、(b)養育者の教育歴の分布。棒グラフの色は2値化後の値を表す。(c)各被験者のMRI測定時年齢および測定回数。

関連、主たる養育者の教育歴と10代後半で左島回に正の関連、主たる養育者のパートナーの教育歴と右内側眼窩前頭皮質に正の関連、左帯状回に負の関連を認めた。ただし、Benjamini-Hochberg法による多重比較補正後に有意であったのは、両側下前頭回眼窩部の厚さの経時変化率と主たる養育者のパートナーの教育歴との関連、左島回の面積の経時変化率と主たる養育者の教育歴との関連など、ごく一部であった。

【考察】

網羅的な関連解析の結果、SESの要素ごとに脳構造との関連の時空間パターンには違いがみられた。このことから、SESの各要素はそれぞれ固有の仕方では養育環境に影響し、間接的に脳発達の軌跡に関連している可能性が示唆される。

SESが脳発達に影響するメカニズムは不明であるが、高SESと環境の豊かさ、低SESとストレスが関連し、反復的でネガティブな刺激が神経可塑性を減じて脳発達を早め、反対に新奇でポジティブな刺激が神経可塑性を高め脳発達を緩慢にするとの仮説が提唱されている^[7]。この仮説においては、一般に観察されるSESと皮質厚の正の関連が、シナプス刈り込みや髄鞘形成を反映する皮質厚の減少が緩徐に生じる結果として説明される。

既存の研究ではSESと皮質下構造の体積や特に前頭連合野の皮質厚との間には比較的一貫して正の関連がみられている^[1]が、本解析では養育者の教育歴と広範な領域の皮質厚に負の関連が見られ、先行研究と結果は一致しなかった。さらに、今回の探索的研究で見出された関連のうち多重比較補正に耐えるものは少なく、SESと脳構造的特徴との関連の統計的有意性は強くなかった。この理由として、今回用いたデータセットの標本サイズやSESの多様性が不十分で、真の効果を見出すのに十分な検出力を有していなかった可能性のほか、現在の東京都中西部の一般人口集団においては、SESと環境の豊かさ、ストレスの関連が先行研究における被験者集団ほど強くない、あるいは関連の符号が反転している可能性が考えられる。例えば、一般的に高SESと関連すると考えられる、共働き世帯で多忙な養育者が育児に十分に関われないことや、受験のための詰め込み型の学習のような環境は、子の環境の豊かさを減じ、ストレスを増しているかも知れない。

今後、SESと脳構造的特徴との関連を媒介する環境因子を特定することや、異なる地域におけるSESと脳発達との関連を調べることで、より仔細に養育者のSESが脳発達に影響するメカニズムが明らかになると期待される。

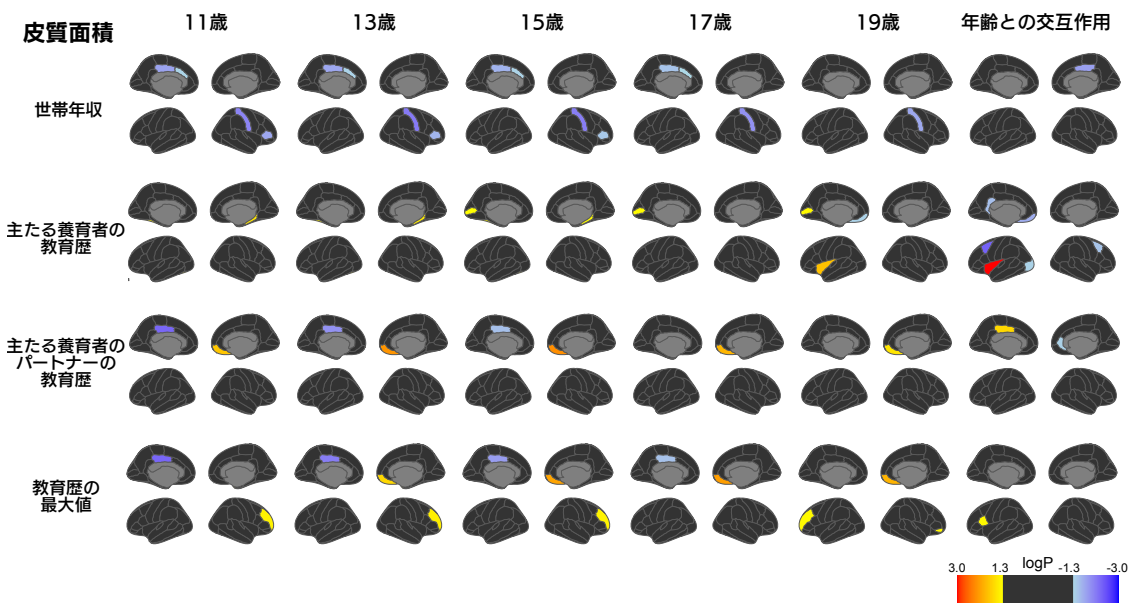
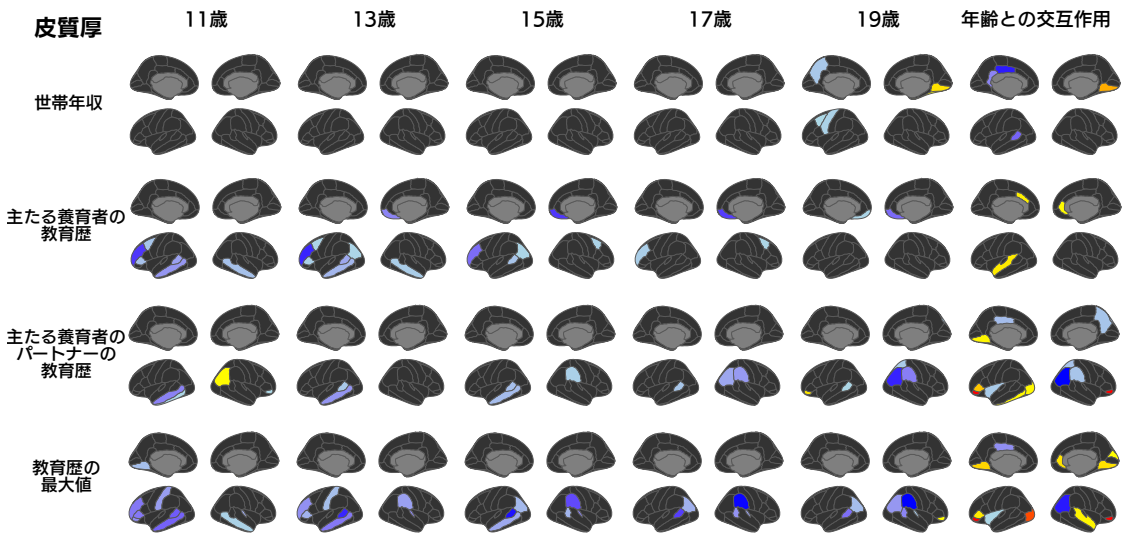
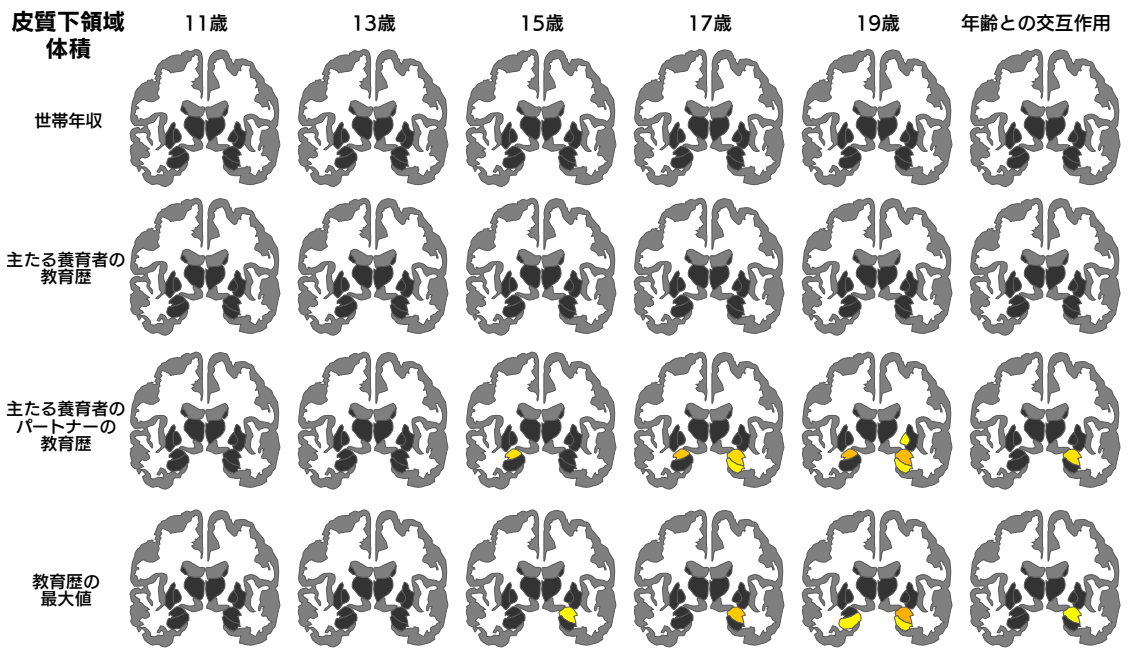


図4. 脳構造の特徴量とSESの各要素との関連の経時変化およびその年齢との交互作用

【結語】

本研究では東京都中西部の一般人口集団を対象とした縦断研究のデータを用いてSESの様々な要素と脳構造的特徴の軌跡との関連を探索的に調べた。SESの各要素は脳構造とそれぞれ異なる関連の時空間パターンを示し、養育者の教育歴と海馬・扁桃体体積との正の関連といった先行研究と一致する結果のほかに、先行研究と反してSESと多くの領域の皮質厚に負の関連が見出され、SESと脳発達との関連は地域や文化背景により変わりうることが示唆された。

【引用文献】

1. Rakesh, D. & Whittle, S. Socioeconomic status and the developing brain – a systematic review of neuroimaging findings in youth. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **130**, 379–407 (2021).
2. Ando, S. *et al.* Cohort profile: the Tokyo Teen Cohort study (TTC). *Int. J. Epidemiol.* **48**, 1414–1414g (2019).
3. Okada, N. *et al.* Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC): cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **73**, 231–242 (2019).
4. 岡田直大ら. 日本人を対象とした生物学的精神医学研究のための教育歴をもとにした簡易社会経済状態(socioeconomic status:SES)尺度. *日本生物学的精神医学会誌* **25**, 115–117 (2014).
5. Fischl, B. FreeSurfer. *NeuroImage* **62**, 774–781 (2012).
6. Marquand, A. F., Rezek, I., Buitelaar, J. & Beckmann, C. F. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. *Biol. Psychiatry* **80**, 552–561 (2016).
7. Tooley, U. A., Bassett, D. S. & Mackey, A. P. Environmental influences on the pace of brain development. *Nat. Rev. Neurosci.* **22**, 372–384 (2021).