

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 2. 小児期の ADHD と候補遺伝多型の関連のメタアナリシス結果

(Gizer 2009 より改変)

遺伝子	位置	多型	リスク対立遺伝子	研究数 (TDT/症例対照研究)	結	
					OR (95% CI)	χ^2 (P value)
<i>DAT1</i>	3'UTR	VNTR	10 repeat	34 (15/19)	1.12 (1.00–1.27)	3.66 (0.028)
	Intron 8	VNTR	3 repeat	5 (4/1)	1.25 (0.98–1.58)	3.35 (0.034)
	Exon 8	rs6347	Unknown	6 (3/3)	1.08 (0.94–1.22)	1.21 (0.272)*
	3'UTR	rs27072	'G' allele	7 (5/2)	1.20 (1.04–1.38)	6.32 (0.006)
	Intron 13	rs40184	'G' allele	4 (2/2)	1.06 (0.90–1.24)	0.46 (0.249)
<i>DRD4</i>	Exon 3	VNTR	7-repeat	26 (10/16)	1.33 (1.15–1.54)	14.51 (0.00007)
	Promoter	In/Del	Unknown	8 (6/2)	1.05 (0.86–1.31)	0.29 (0.590)*
	Promoter	rs1800955	'T' allele	5 (3/2)	1.21 (1.04–1.41)	6.01 (0.007)
<i>DRD2</i>	3' Flank	TaqI	Unknown	6 (3/3)	1.65 (0.89–3.06)	2.56 (0.110)*
<i>DRD5</i>	5' Flank	Dinucleotide repeat	148-bp allele	9 (6/3)	1.23 (1.06–1.43)	7.73 (0.0027)
<i>DRD3</i>	Exon 1	rs6280	Unknown	6 (4/2)	1.07 (0.95–1.21)	1.23 (0.268)*
<i>COMT</i>	Exon 4	rs4680	Val allele	16 (8/8)	0.99 (0.91–1.08)	0.04 (0.575)
<i>DBH</i>	Intron 5	TaqI (rs2519152)	'A2' allele	6 (1/5)	1.12 (0.80–1.55)	0.43 (0.206)
	5' Flank	rs1611115	Unknown	4 (1/3)	1.05 (0.83–1.33)	0.16 (0.692)*
	Exon 2	rs1108580	'A' allele	5 (1/4)	1.09 (0.93–1.28)	1.12 (0.145)
<i>SLC6A2</i>	Exon 9	rs5569	Unknown	5 (3/2)	1.06 (0.95–1.18)	1.17 (0.279)*
	Intron 13	rs2242447	Unknown	4 (2/2)	1.04 (0.91–1.19)	0.29 (0.589)*
<i>ADRA2A</i>	5' Flank	rs1800544	'G' allele	11 (5/6)	0.99 (0.89–1.11)	0.01 (0.542)
	5'UTR	rs1800545	Unknown	4 (3/1)	0.99 (0.81–1.21)	0.01 (0.914)*
	3'UTR	rs553668	'T' allele	4 (3/1)	0.94 (0.66–1.34)	0.12 (0.638)
<i>5HTT</i>	Promoter	5HTTLPR	Long allele	19 (10/9)	1.17 (1.02–1.33)	5.40 (0.010)
	Intron 2	STin2	10-repeat	9 (2/7)	1.01 (0.92–1.10)	0.03 (0.428)
	3' UTR	rs3813034	'T' allele	5 (2/3)	1.05 (0.87–1.26)	0.26 (0.304)
<i>HTR1B</i>	Exon 1	rs6296	'G' allele	9 (4/5)	1.11 (1.02–1.20)	5.45 (0.010)
<i>HTR2A</i>	Exon 3	rs6314	'T' allele	6 (2/4)	1.05 (0.82–1.34)	0.16 (0.343)
	Exon 1	rs6313	Unknown	6 (3/3)	0.96 (0.86–1.06)	0.77 (0.379)*
	5' Flank	rs6311	Unknown	6 (2/4)	1.04 (0.94–1.14)	0.57 (0.449)*
<i>TPHI</i>	Intron 6	rs1800532	Unknown	4 (2/2)	0.97 (0.83–1.12)	0.19 (0.662)*
<i>TPH2</i>	Intron 5	rs1843809	'T' allele	4 (4/0)	1.15 (0.73–1.82)	0.35 (0.276)
	Intron 5	rs1386493	'T' allele	4 (4/0)	1.04 (0.77–1.40)	0.06 (0.400)
<i>MAOA</i>	Promoter	VNTR	Hi-activity alleles	6 (3/3)	1.02 (0.72–1.43)	0.01 (0.464)
<i>CHRNA4</i>	Exon 2	rs2273506	'T' allele	4 (2/2)	1.19 (0.92–1.54)	1.82 (0.089)
	Intron 2	rs6090384	'T' allele	4 (2/2)	1.28 (0.89–1.84)	1.76 (0.093)
<i>SNAP25</i>	Intron 4	rs362987	'A' allele	5 (4/1)	1.00 (0.84–1.18)	0.00 (0.488)
	Intron 6	rs363006	'G' allele	7 (5/2)	0.99 (0.86–1.15)	0.01 (0.547)
	3' UTR	rs3746544	Unknown	7 (4/3)	1.15 (1.01–1.31)	4.71 (0.030)*
	3' UTR	rs1051312	'T' allele	6 (4/2)	1.06 (0.86–1.31)	0.30 (0.298)
<i>BDNF</i>	Promoter	rs6265	'G' allele	8 (4/4)	1.01 (0.91–1.12)	0.02 (0.406)

太字は $P < 0.05$ での有意を示す。斜体字は $P < 0.10$ の傾向を示す。

*の付いているものは両側、それ以外は片側の P 値である。

表 3. 単一遺伝子と喫煙の交互作用の研究結果概要

著者 (対象地域)	対象	研究デザイン	候補遺伝子 (リスクアレル)	アウトカム	結果 (喫煙と遺伝子多型の交互作用)	結果 (喫煙以外の環境リスク因子と遺伝子多型の交互作用)
Kahn et al, 2003 (Rochester, 米国)	161 人の 5 歳児	前向き研究	DAT1 (10-repeat allele in 3'UTR)	CRS-R(親)	DAT1 10-repeat allele との組: 多動/衝動スケールが有意に高い得点 (p=0.01), beta(SE)=7.5(2.9) 反抗性スケールが有意に高い得点 (p=0.001), beta(SE)=10.4(3.2)	該当なし
Seeger et al, 2004 (ドイツ)	64 人の ADHD・行為障害合併患者(11±3 歳)と 163 人の対照群(12±3 歳)	症例対照研究	DRD4 (7-repeat allele in exon 3)	CRS-R(親, 教員)	該当なし	DRD4 多型, 生まれた季節単独の効果は観察されなかったが, 患者では冬期に生まれた夏季よりも有意に少なく 7-repeat を持っていた (OR=7, P=0.01)。また, 対照では逆に冬期に生まれたものが夏季よりも有意に多く 7-repeat を持っていた(OR 1.1, P=0.019)。
Brookes et al, 2006 (イングリッド, 台湾)	外来患者 イングリッド 180 人 (10.41 ± 2.34 歳) 台湾 216 人 (8.96 ± 2.60 歳)	Transmission Disequilibrium Test (case-parent trio)	DAT1 (多数)	CAPA, CRS-R(親, 教員)	DAT1 の 10 種の多型との組で有意差なし	アルコールと DAT1 intron 8 3-repeat allele の組が OR=1.81(イングリッド, p=0.0069), 1.82(台湾, p=0.01)
Neuman et al, 2007 (Missouri, 米国)	747 組の双生児ペア (7-18 歳)	後向き症例対照研究	DAT1 (10-repeat allele in 3'UTR) DRD4 (7-repeat allele in exon 3)	MAGIC (diagnostic interview)	DAT1 10-repeat allele との組での ADHD 発症リスク: すべての ADHD OR=1.84(CI 1.01-3.36) 不注意型 OR=1.86 (CI 0.86-4.00) 混合型 OR= 2.93 (CI 1.21-7.11) DRD4 7-repeat allele との組での ADHD 発症リスク:	該当なし

						すべての ADHD OR=2.09(CI 1.14-3.80) (Gizer, Ficks et al. 2009) 不注意型 OR=1.39(CI 0.64-3.04) 混合型 OR=2.83(CI 1.08-7.38)			
Lauch et al, 2007 (ドイツ)	305人(15歳)	前向きコホート研究	DAT1 (10-repeat allele in 3'UTR)	K-SADS-PL	該当なし	該当なし	強い心理社会的ストレスと DAT1 10-repeat allele の組の発症リスク: 不注意型 OR=3.28(CI 1.24-8.68) 多動/衝動型 OR=3.70 (1.32-10.40)		
Becker et al, 2008 (ドイツ)	305人(15歳)	前向きコホート研究	DAT1 (10-repeat allele in 3'UTR)	K-SADS-PL	DAT1 10-repeat allele との組: 多動/衝動性で有意に高い得点 (b=2.192, SE=0.866, beta=0.907 P=0.012)	該当なし			
Brookes et al, 2008 (London, Cardiff, Dublin および国際施設研究から)	ADHD 患者と両親 1,110 組	Transmission Disequilibrium Test (TDT)研究	DRD4 (7-repeat allele in exon 3)	CRS-R (ほか)	該当なし	該当なし	DRD4 の 7-repeat allele (exon 3) と生まれた季節の組合せ: 春分前から秋分生まれの OR=1.08, 秋分前から春分生まれの OR=1.33 で, OR の差の p=0.22 と, ADHD 発症の関連は見られなかった。		
Nikolas et al, 2010 (場所の記載なし)	304人 (14.0 ± 2.7 歳)	症例対照研究	5HTTLPR (Long および short allele in promoter region)	CRS-R, DSM-IV ADHD Rating scale (親と教員), KSAD-E(親)	該当なし	該当なし	Non-linear triallelic model で CPIC self-blame(両親の不仲に関する自責)得点と ADHD index 得点が有意な相関を示した (b=0.17, CI 0.06-0.24, p<0.001, R ² =0.13)		

5HTTLPR: promoter polymorphism of the serotonin transporter gene; CAPA: Child and Adolescent Psychiatric Assessment; CPIC: the Children's Perception of Inter-parental Conflict scale; CRS-R: Conners Rating Scale-Revised; DAT1: dopamine transporter 1 gene; 10 repeat: 10 repeat allele of 40-bp VNTR in DAT1; 6 repeat: 6 repeat allele of 30-bp VNTR in DAT1; DRD4: D4 dopamine receptor gene; K-SADS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Life time version; KSADS-E: the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-E; MAGIC: the Missouri Assessment of Genetics Interview for Children; VNTR: Variable Number Tandem Repeat Polymorphism

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Okada E, Kobayashi S, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R.	Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy.	Environ Res.			In press
Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, Kurahashi N, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H, et al.	Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan.	Int J Epidemiol.			In press

Sata F, Kurahashi N, Ban S, Moriya K, Tanaka KD, Ishizuka M, Nakao H, Yahata Y, Imai H, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R.	Genetic Polymorphisms of 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 and the Risk of Hypospadias.	J Sex Med.			In press
金澤文子, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 鷲野考揚, 湯浅資之, 佐々木成子, 吉岡英治, 水谷太, 荻木洋一, 岸玲子	北海道の妊婦の全血中POPs系農薬の濃度-「環境と子どもの健康に関する北海道研究」	日本衛生学雑誌	66(1)	95-107	2011
Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M.	Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk.	Chemosphere.	78(2)	185-192	2010
岸玲子, 佐々木成子	環境化学物質の次世代影響に関するわが国における研究事例-北海道スタディの概要とこれまでの成果.	医学のあゆみ	235(11)	1117-1121	2010

