

平成 20～22 年度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

|                                  |          |                                       |                                 |    |      |     |     |     |  |  |    |
|----------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------|----|------|-----|-----|-----|--|--|----|
| Hoffman et al.<br>アメリカ<br>(2010) | 横断<br>研究 | 586<br>[296:男児<br>290:女児]<br>(12-15歳) | 1999-<br>2000,<br>2003-<br>2004 | 血清 | 22.6 | 4.4 | 0.6 | 2.2 | ADHD 診<br>断(親のセ<br>ルフレポー<br>ト, ADHD<br>治療薬利用<br>の有無) | PFOS・PFOA・PFHxS と親のセル<br>フレポートによる ADHD との有意<br>な正の関連がみられたが(adjusted<br>ORs with 1 µg/L increase = 1.03;<br>95% CI 1.01-1.05 for PFOS,<br>OR=1.12; 95% CI 1.01-1.23 for<br>PFOA, OR=1.06; 95% CI 1.02-1.11<br>for PFHxS), PFNA との関連は認め<br>られなかった。 | 17 |
|----------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------|----|------|-----|-----|-----|--|--|----|

## 就学年齢前の子どもにおける ADHD 症状と妊娠期要因および育児環境要因との関連に関する疫学研究のレビュー

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター センター長・特任教授

### 研究要旨

本研究の目的は、国内および国外での妊娠期要因および育児環境要因に関する、就学時前の子どもにおける ADHD(注意欠損多動性障害)の疫学研究をレビューすることである。PubMed, 医学中央雑誌データベース, Medical Online などの検索エンジンを使用して、2003～2008 年度に発行された ADHD に関する疫学分野の英文および和文の原著論文を検索した。条件に該当した英文論文は、31 のレビューを含む 300 編であった。このうち 8 編の原著論文が、就学前の子どもの ADHD 症状へ影響を及ぼす妊娠期および育児環境要因を調査していた。遺伝的要因、ヘキサクロロベンゼン, 甲状腺刺激ホルモン, ニコチンへの曝露, 母体の身体的および情緒的健康, TV 番組の視聴が ADHD の症状と関連していると指摘されていた。また緩和要因としては、母親の暖かさと授乳期間が指摘されている。和文の疫学論文は、175 編が検索され、うち 1 編のみが妊娠期及び育児環境に関して就学前の子どもにおける ADHD の危険因子を調査していた。今後更に、ADHD の予防および早期の介入のために、就学前の子どもにおける ADHD 症状の予防因子および保護因子の研究が期待される。

### 研究協力者

大竹 裕子, 吉岡 英治, 湯浅 資之,  
鷲野 考揚, 佐々木 成子, 小西 香苗  
(北海道大学大学院医学研究科  
公衆衛生学分野)

しかしながら、就学年齢前の子どもにおける ADHD を評価することは容易ではないため、これらの研究の対象者のほとんどは学校の就学年齢以上である。従って、どのような要因が就学年齢前の子どもの ADHD へ影響を及ぼすかは、まだ十分知られていない。

本研究の目的は、国内および国外での妊娠期要因および育児環境要因に関する、就学時前の子どもにおける ADHD の疫学研究をレビューすることである。

### A. 研究目的

注意欠陥多動性障害(ADHD)は、就学年齢前に発症する最も一般的行動障害の一つである。ADHD の発症は、遺伝的および環境的な様々な要因の影響を受ける。これまで、妊娠期の要因として、アルコール, 鉛, ニコチン, PCB 類, 水銀, いくつかの薬などへの曝露が調査されている。このほかに、育児ストレスや母親のうつ病は、ADHD 重症度の危険因子と考えられる育児に影響を与えることが示されている。さらに母親の温かさと子育ての父方の関与は、保護的な要因であることが示唆されている。

### B. 研究方法

レビューの対象となる英文文献は、PubMed により検索した。検索の際の keyword は , "Attention Deficit Hyperactivity Disorders [MeSH] " と "epidemiology" とし、対象年齢は 6 歳未満, 発行年は 2003-2008 とした。妊娠期および育児環境要因と就学前の子どもにおける ADHD または ADHD 症状をアウ

トカムとするすべての人間の研究で、英文の原著論文をレビューの対象とした。

レビューの対象となる日本語文献は、PubMed，医学中央雑誌データベース，Medical Online という 3 つの検索エンジンで検索された(2003-2008 年に発行された文献とした)。PubMed では、キーワードを“Attention Deficit Hyperactivity Disorders [MeSH]”とした。医学中央雑誌データベースは，“Attention Deficit Hyperactivity Disorders”をキーワードとして、対象は 6 歳以下に限定、で検索された。メディカルオンラインは，“Attention Deficit Hyperactivity Disorders, early intervention, screening, infant, preschool”をキーワードとして検索された。

### C. 研究結果

条件に該当する英文文献として 31 のレビューを含む 300 の研究が PubMed から検索された。8 編の原著論文が、就学前の子どもの ADHD 症状へ影響を及ぼす妊娠期および育児環境要因を調査していた。

#### 1. Assessments of ADHD symptoms

研究では、アウトカムの評価として、妥当性が確認された診断法および、親または教師に対する妥当性が確認された質問表を使用していた。精神科医による診断をアウトカムとした調査はなかった。妥当性の確認された診断法としては、ADHD-DSM-IV，the ADHD-Rating Scale，the NIMH-Diagnostic Interview Schedule for Children-IV (NIMH-DISC-IV)，the Disruptive Behavior Rating Scale (DBRS) が使用されていた。妥当性が確認された質問表としては、The Behavior Assessment System for Children，the Child Behavior Checklist, the Teacher Report

Form が使用されていた。

#### 2. Studies of risk factors for ADHD symptoms in preschoolers

妊娠期および育児環境に関する危険因子を調査した 6 編の研究を、Table 1 と Table 2 で示す。母親の暖かさ、授乳期間といった保護的因子を調査した 2 編のみは、Table 3 で示した。

妊娠期の要因としては、遺伝的要因や、ヘキサクロロベンゼン、甲状腺刺激ホルモン、ニコチンへの曝露、母体の身体的および情緒的な健康は、ADHD の症状に重要な影響を及ぼすことが指摘されていた。育児環境要因としては、TV 番組の視聴は ADHD 症状と関係しており、暴力への曝露(地域または家庭内)は有意な影響は指摘されていない。母親の暖かさや授乳期間は、就学前の子どもにおける ADHD 症状を緩和する効果があることが示されていた。

#### 3. 日本における疫学研究

日本における疫学研究として 175 編の論文が検索された。この中で、1 編のみが妊娠期及び育児環境に関して就学前の子どもにおける ADHD の危険因子を調査していた。佐藤ら(2004)は NICU に滞在した 136 名の子どもにおける妊娠期の危険因子を調べた。この調査では、Minimum Neurological sign Test(MNT) と ADHD 診断が ADHD 評価のために、4～6 歳間で実施された。さらに出生時体重と妊娠時リスクの相互的な効果が調査された。非低出生体重(1500g $\leq$ )の子どもたちにおいて、Apgar スコアは MNT スコアと関連していた。低出生体重(<1500g)の子どもたちにおいて、妊娠高血圧と IUGR は MNT スコアと関連していた。

### D. 考察

今回のレビューの結果、妊娠期の要因および育児環境要因のいくつかは、就学前の子どもにおける ADHD 症状と関連していることが示唆された。

遺伝的要因や、母親の喫煙や母親のメンタルヘルスが ADHD 症状を増加させる一方で、養育に際しての母親の暖かさは、学童期の症状同様に、就学前の子どもの ADHD 症状を緩和した。しかしながら、いくつかの要因に関しては、まだ十分な調査がなされておらず、今後更に調査研究が必要と思われる。

妥当性が確認された様式を用いているものの、幾つかの研究では弱い統計的な価値しか示さなかった。さらにこれまでの調査では、就学前の子どもを評価することは難しいこと、サンプル数が十分でないこと、交絡因子として重要な要因が考慮されていないこと、が限界として上げられる。

## E. 結論

今後更に、ADHD の予防および早期の介入のために就学前の子どもにおける ADHD 症状の予防因子および保護因子の研究が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Yuko OTAKE<sup>1</sup>, Motoyuki Yuasa, Eiji Yoshioka, Reiko Kishi, Sonomi Nakajima : The review of epidemiological studies on gestational and parenting factors for ADHD symptoms in preschoolers, 10th International Congress of Behavioral Medicine , Tokyo, Japan, From 27th To 30th August 2008

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

1. Blew H, Kenny G. Attention deficit hyperactivity disorder: the current debate and neglected dimensions. J Child Health Care. 2006 Sep;10(3):251-63.
2. Ehringer MA, Rhee SH, Young S, Corley R, Hewitt JK. Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings. J Abnorm Child Psychol. 2006 Feb;34(1):1-17. Epub 2006 Feb 8.
3. Harris K, Boots M, Talbot J, Vance A. Comparison of psychosocial correlates in primary school age children with attention deficit/ hyperactivity disorder- combined type, with and without dysthymic disorder. Child Psychiatry Hum Dev. 2006 Summer; 36(4):419-26.
4. Humphrey JL, Storch EA, Geffken GR. Peer victimization in children with attention-deficit hyperactivity disorder. J Child Health Care. 2007 Sep;11(3):248-60.
5. Isaacs D. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we medicating for social disadvantage? (For). J Paediatr Child Health. 2006 Sep;42(9):544-7.
6. Kalyva E. Prevalence and influences on self-reported smoking among adolescents with mild learning disabilities, attention deficit hyperactivity disorder, and their typically developing peers. J Intellect

- Disabil. 2007 Sep;11(3):267-79.
7. Marshal MP, Molina BS. Antisocial behaviors moderate the deviant peer pathway to substance use in children with ADHD. J Clin Child Adolesc Psychol. 2006 Jun;35(2):216-26.
8. Nigg J, Nikolas M, Friderici K, Park L, Zucker RA. Genotype and neuropsychological response inhibition as resilience promoters for attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder under conditions of psychosocial adversity. Dev Psychopathol. 2007 Summer;19(3):767-86.
9. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):286-93.
10. Sato Masuko, Aotani Hirofumi, Hattori Ritsuko, Funato Masahisa. Behavioral outcome including attention deficit hyperactivity disorder/hyperactivity disorder and minor neurological signs in perinatal high-risk newborns at 4-6 years of age with relation to risk factors. Pediatrics International(1328-8067)46(3):346-52 (2004.06).
11. Volk HE, Todd RD. Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? Biol Psychiatry. 2007 Jul 15;62(2):115-20. Epub 2006 Sep 1.
12. Yen JY, Ko CH, Yen CF, Wu HY, Yang MJ. The comorbid psychiatric symptoms of Internet addiction: attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), depression, social phobia, and hostility. J Adolesc Health. Jul;41(1):93-8. Epub 2007 Apr 12.

Table1 Risk factors of ADHD symptoms in preschoolers (cohort studies)

| Author, Year         | Country | N     | Age    | Risk factor  | Outcome  | Outcome measure   | Results  |
|----------------------|---------|-------|--------|--|--|---|--|
| Huijbregts, 2007     | Canada  | 1,745 | 17-42m | Maternal prenatal smoking (original questionnaire at 5m) | Physical Aggression, Hyperactivity-Im pulsivity                                    | Original modify version of CBCL, the Ontario Child Health Study Scales, and the Preschool Behavior Questionnaire. | Prenatal smoking was a significant predictor of Physical Aggression, Co-Occurring PA and HI, but not of only Hyperactivity-Impulsivity.  |
| Graham-Bermann, 2005 | USA     | 160   | 3-4y   | Violence; community violence, domestic violence. PTSD    | ADHD   | the Teacher Report Form (more than 6 symptoms that lasted for more than 1 year)                                   | No significant association was found.  |
| Ribas-Fito, 2007     | Spain   | 475   | 4 y    | prenatal exposure to Hexachlorobenzene; HCB (serum)      | Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms, Cognitive Performance, Social Competence | ADHD-DSM-IV (teachers rating questionnaire), MCSA (trained neuropsychologists), CPSCS (teachers)                  | HCB >1.5 ng/mL increased risk of ADHD (RR=2.71; 95%CI, 1.05-6.96; p<.05), poor Social Competence (RR=4.04; 95%CI. 1.76-9.58; p<.05). No association was found between HCB and the cognitive performance. |

|                        |       |              |     |  |  |  |   |
|------------------------|-------|--------------|-----|--|--|--|---|
| Alvarez-Pedrerol, 2007 | Spain | 342<br>(289) | 4 y | thyroid hormones; TH, thyroid stimulating hormones ; TSH (serum) | attention deficit and hyperactivity/impulsivity symptoms | ADHD-DSM-IV (teachers rating questionnaire), MCSA (trained neuropsychologists) | The highest quartile of TSH (=2.21-5.01mU/l), compared from the lowest TSH (=0.45-1.24 mU/l), had a high risk of having more than six attention deficit symptoms (OR=4.94, 95%CI; 1.05-23.16, p<0.05) and 1-5 hyperactivity/impulsivity symptoms (OR=3.17, 95%CI; 1.16-8.66, p<0.05). |
|------------------------|-------|--------------|-----|--|--|--|---|

ADHD-DSM-IV: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition  
 MCSA: the MacCarthy Scales of Children's Abilities; CPSCS: the California Preschool Social Competence Scale

Table 2 Risk factors of ADHD symptoms in preschoolers (Case-control studies)

| Author, Year | Country | N                    | Age                               | Risk factor  | Outcome   | Outcome measure   | Results   |
|--------------|---------|----------------------|-----------------------------------|--|---|---|---|
| Harvey, 2007 | USA     | 258                  | 3 y                               | Family history of behavioral problems (parents' ADHD, ODD, CD by DISC interview). Prenatal/perinatal factors (prenatal maternal physical and emotional health, substance use, difficult delivery, prematurity, acute anoxia/hypoxia) | hyperactivity (HYP), oppositional-defiance (OD), hyperactivity/oppositional-defiance (HYP/OD) | BASC-PRS, BASC-TRS, DBRS (including ADHD-RS), modified the NIMH-DISC-IV                                   | Compared with non-problem group, the HYP group showed more family history of HYP ( $p<.001$ ) and ODD ( $p<.01$ ), prenatal physical and emotional adversities ( $p<.05$ ). Compared with non-problem group, the HYP/OD group showed more family history of HYP and ODD and CD ( $p<.001$ ), prenatal emotional adversities ( $p<.001$ ) and substance use ( $p<.05$ ). |
| Miller, 2007 | USA     | case=116, control=54 | m=4.31 (SD=0.51, range=2.90-5.87) | Television viewing (semistructured interview)  | ADHD  | ADHD-DSM-IV (parents and teachers rating questionnaire), Actigraphs (objectively measured activity level) | Television viewing accounted for parent rating ADHD ( $R^2=.21$ , $p=.06$ ), teacher reported ADHD ( $R^2=.115$ , $p=.001$ ), objectively measured activity level ( $R^2=.42$ , $p=.002$ )  |

ADHD-DSM-IV; Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; MCSA; the MacCarthy Scales of Children's Abilities; CPSCS; the California Preschool Social Competence Scale



Table 3 Protective factors to ADHD symptoms in preschoolers (cohort studies)

| Author, Year | Country | N                    | Age | Risk factor               | Outcome  | Outcome measure  | Results   |
|--------------|---------|----------------------|-----|---------------------------|--|--|---|
| Julvez, 2007 | Spain   | 500                  | 4 y | Breastfeeding (interview) | Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms, Cognitive Performance, Social Competence | ADHD-DSM-IV (teachers rating questionnaire), MCSA (trained neuropsychologists), CPSCS (teachers) | More than 12 weeks breast-feeding was associated with the improvement of attention-deficit hyperactivity symptom scores (RR=0.56; 0.37-0.85, $p \leq 0.05$ ), social competence scores (RR=0.57; 0.52-0.66, $p \leq 0.05$ ). More than 20 weeks was associated with Executive function scores (RR=4.9; 0.6-9.2, $p \leq 0.05$ ) |
| Tully, 2004  | UK      | 2,232 (LBW children) | 5 y | maternal warmth           | ADHD symptoms  | mother's and teacher's rating questionnaire  | A significant interaction between children's birth weight and maternal warmth in predicting ADHD.   |

## 注意欠陥/多動性障害(ADHD)の環境要因，遺伝的発症要因および交互作用に関する文献レビュー

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター センター長・特任教授  
研究分担者 吉岡 英治 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 助教

### 研究要旨

注意欠陥/多動性障害(ADHD)の発症リスクに関する遺伝子多型と環境因子の交互作用を検討した疫学研究をレビューすることを目的に Medline on Ovid を用いて文献検索を行った。喫煙，アルコール，強い心理的ストレスとの交互作用が観察されたが，これらのみでは ADHD の発症要因を十分に説明することはできず，さらなる遺伝環境要因の研究が必要である。

### 研究協力者

馬場 俊明，金澤 文子，坂 晋，  
鷺野 考揚，小西 香苗，Yila Thamar，  
宮下 ちひろ，Brammoh Titilola，  
檜野 いく子，岡田 恵美子，小林 澄貴，  
大竹 裕子，伊藤 久美子，Mariko  
Limpar  
(北海道大学大学院医学研究科  
予防医学講座公衆衛生学分野)  
池野 多美子  
(北海道大学環境健康科学研究教育  
センター)

### A. 研究目的

ADHD は小児期に発症する精神科疾患の中で最も有病率が高く，かつ遺伝しやすいものの一つである。メタアナリシスによれば，有病率は，アジア，アフリカを含めた全世界で推定 5.3 %とされる (Polanczyk *et al.* 2007)。

ADHD 発症の環境要因に関するレビューは平成 20 年度にも行っているが，近年の研究について結果が一貫しないものも含め，表 1 にまとめた。ADHD 発症のリスクは，妊婦の喫煙を検討した研究が最も多い。それらの中でサンプルサイズが大きく，前向きで曝露測定を行っている研究はすべてで有意な関連が見られた (Linnet *et al.* 2003)。

遺伝的要因に関しては，ADHD の遺伝性は双生児研究において発症要因の 76% を説明すると報告されている (Faraone *et al.* 2005)。Gizer(2009)らは，小児の ADHD の候補遺伝子に関する Transmission Disequilibrium Test (TDT)研究および症例対照研究すべてについてメタアナリシスの手法を用いて包括的なレビューを行った。18 の候補遺伝子が解析対象となり，そのうち DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B および SNAP25 の 6 種類に有意な関連が認められたが(表 2)，オッズ比は 1.12 から 1.33 の間であった。また，DAT1, DRD4, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA, および SNAP25 は研究により結果が相反していた。

多くの遺伝子多型で結果が一致しない原因として対象群，男女比，診断法や遺伝子解析法の違いや ADHD 発症に影響する環境要因曝露に個体差があることが示唆されており，遺伝環境交互作用の研究が近年行われている。

本研究の目的は，ADHD 発症リスクに関する遺伝子多型と環境因子の交互作用を検討した疫学研究をレビューすることである。

## B. 研究方法

レビューの対象となる英文文献は Medline on Ovid により検索した。検索の keyword は Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ AND environment/ AND genotype/とした。

## C. 研究結果

ADHD 発症における環境遺伝交互作用を検討した疫学研究は 8 編であった（表 3）。

喫煙と DAT1 10-repeat allele を組み合わせると、ADHD の頻度が喫煙単独および遺伝子多型単独より高いことが 4 編のうち 3 編で示され、交互作用が観察された。DRD4 7-repeat allele についても 1 編で同様な交互作用が観察された。

アルコールは、1 編で DAT1 intron 8 多型との間に交互作用が観察された。

強い心理社会的ストレスは、1 編で DAT1 intron 3 多型との間に交互作用が観察された。

両親の不仲に関する自責は、1 編で 5HTTLPR 多型との間に有意な交互作用が見られた。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,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.13$ )。

生まれた季節は、2 編中 1 編で交互作用の存在が示唆され、症例群と対照群それぞれにおいて、DRD4 7-repeat allele の頻度が夏生まれと冬生まれで有意に異なっていた。一方、よりサンプル数の多い研究では、有意な交互作用が認められず、DRD4 が 7-repeat allele (exon 3) かつ 3-9 月生まれの ADHD 発症の OR=1.08, 9-3 月生まれの OR=1.3 で、OR の差の nominal  $p=0.22$  であった (Brookes *et al.* 2008)。

## D. 考察

喫煙に関しては 1 編を除くすべてで遺

伝子多型との交互作用が認められており、交互作用の存在は強く示唆される。一方、ADHD の候補遺伝子は 4 編以上の研究があるものだけでも 18 種類あり (Gizer *et al.* 2009), Genome Wide Association Study によってさらに多数の遺伝子との関連が示唆されているが (Franke *et al.* 2009), 遺伝環境交互作用を検討した GWAS 研究はほとんどない。今後はさらに多くの遺伝子多型と物理化学的および心理社会的環境要因との交互作用の検討が必要である。

## E. 結論

いくつかの研究で ADHD の遺伝環境交互作用が観察されているが、遺伝要因、環境要因、およびそれらの交互作用について今後もさらなる検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

1. Banerjee, T. D., F. Middleton, et al. (2007). "Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder." *Acta Paediatr* 96(9): 1269-1274.
2. Becker, K., M. El-Faddagh, et al. (2008). "Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms." *J Pediatr* 152(2): 263-269.
3. Brookes, K. J., J. Mill, et al. (2006). "A common haplotype of the dopamine transporter gene associated

- with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy." *Archives of General Psychiatry* 63(1): 74-81.
4. Brookes, K. J., B. Neale, et al. (2008). "Differential dopamine receptor D4 allele association with ADHD dependent of proband season of birth." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(1): 94-99.
5. Faraone, S. V., R. H. Perlis, et al. (2005). "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 57(11): 1313-1323.
6. Franke, B., B. M. Neale, et al. (2009). "Genome-wide association studies in ADHD." *Hum Genet* 126(1): 13-50.
7. Gizer, I. R., C. Ficks, et al. (2009). "Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review." *Hum Genet* 126(1): 51-90.
8. Kahn, R. S., J. Khoury, et al. (2003). "Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors." *J Pediatr* 143(1): 104-110.
9. Laucht, M., M. H. Skowronek, et al. (2007). "Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample." *Arch Gen Psychiatry* 64(5): 585-590.
10. Linnet, K. M., S. Dalsgaard, et al. (2003). "Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence." *Am J Psychiatry* 160(6): 1028-1040.
11. Millichap, J. G. (2008). "Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Pediatrics* 121(2): e358-365.
12. Neuman, R. J., E. Lobos, et al. (2007). "Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype." *Biological Psychiatry* 61(12): 1320-1328.
13. Nikolas, M., K. Friderici, et al. (2010). "Gene x environment interactions for ADHD: synergistic effect of 5HTTLPR genotype and youth appraisals of inter-parental conflict." *Behav Brain Funct* 6: 23.
14. Polanczyk, G., M. S. de Lima, et al. (2007). "The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis." *Am J Psychiatry* 164(6): 942-948.
15. Seeger, G., P. Schloss, et al. (2004). "Gene-environment interaction in hyperkinetic conduct disorder (HD + CD) as indicated by season of birth variations in dopamine receptor (DRD4) gene polymorphism." *Neuroscience Letters* 366(3): 282-286.
16. Swing, E. L., D. A. Gentile, et al. (2010). "Television and video game exposure and the development of attention problems." *Pediatrics* 126(2): 214-221.

表 1. ADHD の環境リスク要因

| 時 期 | 要 因   |
|-----|---|
| 出生前 | 脳の発達異常，染色体異常，ウイルス性発疹症，アルコール，ニコチン，鉛，PCB，コカイン，貧血，甲状腺低下症，ヨウ素欠乏，母の心理的ストレス |
| 出生時 | 早産，低出生体重，低酸素・虚血性脳症，髄膜炎，脳炎   |
| 出生後 | ウイルス性髄膜炎，脳炎，脳外傷，甲状腺機能障害，鉄欠乏，脂肪酸欠乏，中耳炎，強い心理社会的ストレス，テレビの視聴，テレビゲーム       |

(Linnet 2003; Banerjee 2007; Millichap 2008; Swing, 2010 より一部改変)

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<br>(TDT/症例対照研究) | 結                       |                        |
|---------------|-----------------|----------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|
|               |                 |                            |                      |                     | OR (95% CI)             | $\chi^2$ (P value)     |
| <i>DAT1</i>   | 3'UTR           | VNTR                       | <b>10 repeat</b>     | <b>34 (15/19)</b>   | <b>1.12 (1.00–1.27)</b> | <b>3.66 (0.028)</b>    |
|               | Intron 8        | VNTR                       | <b>3 repeat</b>      | <b>5 (4/1)</b>      | <b>1.25 (0.98–1.58)</b> | <b>3.35 (0.034)</b>    |
|               | Exon 8          | rs6347                     | Unknown              | 6 (3/3)             | 1.08 (0.94–1.22)        | 1.21 (0.272)*          |
|               | 3'UTR           | <b>rs27072</b>             | <b>'G' allele</b>    | <b>7 (5/2)</b>      | <b>1.20 (1.04–1.38)</b> | <b>6.32 (0.006)</b>    |
|               | Intron 13       | rs40184                    | 'G' allele           | 4 (2/2)             | 1.06 (0.90–1.24)        | 0.46 (0.249)           |
| <i>DRD4</i>   | Exon 3          | VNTR                       | <b>7-repeat</b>      | <b>26 (10/16)</b>   | <b>1.33 (1.15–1.54)</b> | <b>14.51 (0.00007)</b> |
|               | Promoter        | In/Del                     | Unknown              | 8 (6/2)             | 1.05 (0.86–1.31)        | 0.29 (0.590)*          |
|               | Promoter        | <b>rs1800955</b>           | <b>'T' allele</b>    | <b>5 (3/2)</b>      | <b>1.21 (1.04–1.41)</b> | <b>6.01 (0.007)</b>    |
| <i>DRD2</i>   | 3' Flank        | TaqI                       | Unknown              | 6 (3/3)             | 1.65 (0.89–3.06)        | 2.56 (0.110)*          |
| <i>DRD5</i>   | <b>5' Flank</b> | <b>Dinucleotide repeat</b> | <b>148-bp allele</b> | <b>9 (6/3)</b>      | <b>1.23 (1.06–1.43)</b> | <b>7.73 (0.0027)</b>   |
| <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        | <b>5HTTLPR</b>             | <b>Long allele</b>   | <b>19 (10/9)</b>    | <b>1.17 (1.02–1.33)</b> | <b>5.40 (0.010)</b>    |
|               | 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          | <b>rs6296</b>              | <b>'G' allele</b>    | <b>9 (4/5)</b>      | <b>1.11 (1.02–1.20)</b> | <b>5.45 (0.010)</b>    |
| <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>TPH1</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          | <b>rs2273506</b>           | <b>'T' allele</b>    | <b>4 (2/2)</b>      | <b>1.19 (0.92–1.54)</b> | <b>1.82 (0.089)</b>    |
|               | Intron 2        | <b>rs6090384</b>           | <b>'T' allele</b>    | <b>4 (2/2)</b>      | <b>1.28 (0.89–1.84)</b> | <b>1.76 (0.093)</b>    |
| <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          | <b>rs3746544</b>           | <b>Unknown</b>       | <b>7 (4/3)</b>      | <b>1.15 (1.01–1.31)</b> | <b>4.71 (0.030)*</b>   |
|               | 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<br>(対象地域)                                | 対象   | 研究デザイン   | 候補遺伝子<br>(リスクアレル)  | アウトカム                              | 結果<br>(喫煙と遺伝子多型の交互作用)  | 結果<br>(喫煙以外の環境リスク因子と遺伝子<br>多型の交互作用)   |
|---|--|--|--|------------------------------------|--|---|
| Kahn et al,<br>2003<br>(Rochester,<br>米国)   | 161 人の 5 歳児  | 前向き研究  | DAT1<br>(10-repeat<br>allele<br>3'UTR)<br>in   | CRS-R(親)                           | DAT1 10-repeat allele との組:<br>多動/衝動スケールが有意に高い得<br>点 (p=0.01), beta(SE)=7.5(2.9)<br>反抗性スケールが有意に高い得点<br>(p=0.001), beta(SE)=10.4(3.2)  | 該当なし  |
| Seeger et al,<br>2004<br>(ドイツ)              | 64 人の ADHD・<br>行為障害合併患<br>者(11±3 歳)と 163<br>人の対照群(12±3<br>歳)             | 症例対照研究   | DRD4<br>(7-repeat<br>allele<br>exon 3)<br>in   | CRS-R(親,<br>教員)                    | 該当なし   | DRD4 多型, 生まれた季節単独の効果<br>は観察されなかったが, 患者では冬期<br>に生まれた夏季よりも有意に少なく<br>7-repeat を持っていた (OR=7,<br>P=0.01)。<br>また, 対照では逆に冬期に生まれたも<br>のが夏季よりも有意に多く 7-repeat<br>を持っていた(OR 1.1, P=0.019)。 |
| Brookes et<br>al, 2006<br>(イングラン<br>ド, 台湾)  | 外来患者<br>イングランド 180<br>人(10.41 ± 2.34<br>歳)<br>台湾 216 人(8.96<br>± 2.60 歳) | Transmission<br>Disequilibrium<br>Test (case-parent<br>trio) | DAT1<br>(多数)<br>in   | CAPA,<br>CRS-R(親,<br>教員)           | DAT1 の 10 種の多型との組で有意<br>差なし  | ア ル コ ー ル と DAT1 intron 8<br>3-repeat allele の組が OR=1.81(イン<br>グランド, p=0.0069), 1.82(台湾,<br>p=0.01)   |
| Neuman et<br>al, 2007<br>(Missouri, 米<br>国) | 747 組の双生児<br>ペア(7-18 歳)  | 後向き症例対照<br>研究  | DAT1<br>(10-repeat<br>allele<br>3'UTR)<br>in<br>DRD4<br>(7-repeat<br>allele<br>exon 3)<br>in | MAGIC<br>(diagnostic<br>interview) | DAT1 10-repeat allele との組での<br>ADHD 発症リスク:<br>すべての ADHD OR=1.84(CI 1.01-<br>3.36)<br>不注意型 OR=1.86 (CI 0.86-4.00)<br>混合型 OR= 2.93 (CI 1.21-7.11)<br>DRD4 7-repeat allele との組での<br>ADHD 発症リスク: | 該当なし  |

|   |                      |  |  |   |  |  |
|---|----------------------|--|--|---|--|--|
| Lauch et al, 2007 (ドイツ)                                   | 305 人(15 歳)          | 前向きコホート研究                                |  |   | すべての ADHD OR=2.09(CI 1.14-3.80)<br>(Gizer, Ficks et al. 2009)<br>不注意型 OR=1.39(CI 0.64-3.04)<br>混合型 OR=2.83(CI 1.08-7.38) | 強い心理社会的ストレスと DAT1 10-repeat allele の組の発症リスク:<br>不注意型 OR=3.28(CI 1.24-8.68)<br>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   | 該当なし   | 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   | DRD4 の 7-repeat allele (exon 3) と生まれた季節の組合せ:<br>春分から秋分生まれの OR=1.08, 秋分から春分生まれの 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   | 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 <sup>2</sup> =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<br>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, 鷲野孝揚, 湯浅資之, 佐々木成子, 吉岡英治, 水谷太, 菅木洋一, 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, Tobuishi 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     |
| Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R.                                      | Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight.   | Environ Res. | 109(7)  | 906-913   | 2009     |

|  |  |                 |       |           |      |
|--|--|-----------------|-------|-----------|------|
| Handa Y, Fujita H, Honma S, Minakami H, Kishi R.     | Estrogen concentrations in beef and human hormone-dependent cancers.   | Ann Oncol.      | 20(9) | 1610-1611 | 2009 |
| Kajiwara J, Todaka T, Hori T, et al.                 | Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs) in blood and breast milk collected from 125 mothers in Hokkaido, Japan. | Organohal Comp. | 71    | 957-960   | 2009 |
| Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, et al. | Measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood by LC/MS/MS.                              | Organohal Comp. | 71    | 2920-2923 | 2009 |
| 佐々木成子, 岸玲子   | 遺伝的ハイリスク群への対応を-喫煙と遺伝的感受性の複合効果による出生体重低下の知見から  | 科学              | 79    | 978-981   | 2009 |
| 岸玲子  | 低濃度PCB・ダイオキシン類およびPFOSの次世代影響-「環境と子どもの健康に関する北海道研究」最近の成果から  | 科学              | 79    | 1009-1012 | 2009 |
| 佐々木成子, 岸玲子   | 遺伝的感受性素因の重要性-母の喫煙が子どもの胎内発育に及ぼす影響   | 日本衛生学雑誌         | 64(4) | 759-764   | 2009 |

|  |  |                          |        |           |      |
|--|--|--------------------------|--------|-----------|------|
| 湯浅資之, 岸玲子  | 前向き出生コホート研究の現状と課題－「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に－   | 日本衛生学雑誌                  | 64(4)  | 774-781   | 2009 |
| Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R.  | Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth.   | Environ Health Perspect. | 117(4) | 660-667   | 2009 |
| Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Yoshimura T, Furue M.       | Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. | Chemosphere.             | 72     | 1152-1158 | 2008 |
| Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Washino N, Konishi K, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Yoshimura T, Furue M. | Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan.   | Chemosphere.             | 73     | 923-931   | 2008 |