

重回帰分析の際に交絡要因として調整した上で胎児期の曝露評価をしている。しかしながら、出生後に曝露される様々な環境要因全てを考慮（調整）して解析することは難しく、臍帯血を使用する場合に比べ、解析精度の低下は否めないと思われる。

近年、生命科学分野でエピジェネティクス研究が急激に進化した背景には、解析技術の著しい進歩が挙げられる。ゲノム上のメチル基が結合している部位の同定に、パイロシーケンス法などが考案され、ハイスループットな解析機器も開発されている。また、ヒトゲノム上のメチル化されうるほぼ全部の CpG 配列が搭載された DNA チップを用いて、短時間で、細胞あるいは組織ゲノム全体のメチル化パターンを知ることでもできるようになった。本研究でも、網羅的な解析手法を用い、特に喫煙曝露において、児あるいは胎盤ゲノム上の多数の遺伝子（領域）のエピジェネティックな変化が見出されていた。これらの変化が、児の発育・発達や疾病にどのような影響を与えるのか、今後の研究が期待される。また、環境化学物質曝露リスク、あるいは疾病発症リスクを示すエピジェネティックマーカーが見つければ、曝露のモニタリングや疾病予防に有益である。このようなエピジェネティックマーカーの探索に加えて、実用性の証明や、遺伝的背景の異なる人種間での共通性などの検討も、今後の重要な研究課題であろう。

E. 結論

今回の文献レビューを通して、現段階では、胎児期の環境化学物質曝露によるエピジェネティックな変化の統一的な見解はまだ得られていないと思われた。さらに、疫学研究の多くでは、動物実験の結果のように化学物質の曝露による遺伝子のメチル化の変化と、蛋白質レベルの変化、あるいはアウトカム（表現型）の変化が必ずしもすぐには結びつかず、遺伝的、環境的背景が

異なるヒトの集団を対象にした疫学研究の難しさも考えられる。遺伝子の突然変異は、その部位が蛋白質の機能発現に重要な場合、ストレートに表現型の変化が現れる。一方、エピジェネティクスは、メチル化部位の変異が多少生じてもすぐには影響が現れず、変異が蓄積され、閾値を越えると遺伝子発現に影響が出ると考えられている。胎児期に環境化学物質に曝露することにより生じた、児ゲノムへのエピジェネティックな「変化」は、出生後の成長過程でさらに様々な環境要因に曝露されることにより蓄積され、将来、疾病発症リスクへとつながる可能性がある。

環境化学物質の児の健康影響の解明におけるエピジェネティクス研究はまだ緒に付いたばかりである。今後の基礎研究の課題としては、1) DNA のメチル化、ヒストンのアセチル化とメチル化、およびそれらの逆反応の詳細な分子メカニズムの解明、2) モデル動物やヒト細胞株を用いた、組織ごとのエピジェネティックな制御機構の解明が重要である。また、疫学研究としては、環境化学物質による胎児期曝露の結果生じた児ゲノム上のエピジェネティックな変化が、出生後の児の成長過程でどのように維持、あるいは変化していくのか、また、発育・発達や疾病とどのように関わるのか、肥満・がん・ADHD・生活習慣病などをアウトカムに設定したコホート研究や症例対象研究などで追跡することが必要であろう。そのような地道な研究の積み重ねの上に、将来、児臍帯血 DNA のメチル化パターンから、成長後の健康リスクの評価ができるようになり、かつ、DNA メチル化の可逆性を利用した（メチル化状態を正常に戻す）薬の開発や、栄養・運動エクササイズ、あるいは禁煙などの行動変容を含むヘルスプロモーション等、有効な予防策を講じることができるようになると考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 安住薫, 小林祥子, 岸玲子. 環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクス研究. 北海道公衆衛生学雑誌. in press.

2) 学会発表

1. 小林祥子, 安住薫, 宮下ちひろ, 小林澄貴, 佐々木成子, 石塚真由美, 岸玲子. 「環境化学物質の胎児期曝露が臍帯血 IGF2 DNA メチル化に及ぼす影響」第 83 回日本衛生会学術総会. 金沢市; 2013 3/ 24-26.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- 1) Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our Stolen Future. Dutton, New York, 1996.
- 2) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077-1081.
- 3) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004; 305: 1733-1736.
- 4) Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, et al. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene

(DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 2012; 120(2): 162-170.

- 5) Goodman JE, Kerper LE, Boyce CP, Prueitt RL, et al. Weight-of-evidence analysis of human exposures to dioxins and dioxin-like compounds and associations with thyroid hormone levels during early development. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 58(1): 79-99.
- 6) Hsieh CJ, Hsieh WS, Su YN, et al. The Taiwan Birth Panel Study: a prospective cohort study for environmentally-related child health. *BMC Res Notes* 2011; 12(4): 291.
- 7) 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* 2010 ; 235 : 1117-1121.
- 8) Murphy SK, Adigun A, Huang Z, et al. Gender-specific methylation differences in relation to prenatal exposure to cigarette smoke. *Gene* 2012; 494(1): 36-43.
- 9) Breton CV, Byun HM, Wenten M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(5): 462-467.
- 10) Toledo-Rodriguez M, Lotfipour S, Leonard G, et al. Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(7): 1350-1354.
- 11) Suter M, Abramovici A, Showalter L, et al. In utero tobacco exposure

- epigenetically modifies placental CYP1A1 expression. *Metabolism* 2010; 59(10): 1481-1490.
- 12) Guerrero-Preston R, Goldman LR, Brebi-Mieville P, et al. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds. *Epigenetics* 2010; 5(6): 539-546.
- 13) Flom JD, Ferris JS, Liao Y, et al. Prenatal smoke exposure and genomic DNA methylation in a multiethnic birth cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(12): 2518-2523.
- 14) Terry MB, Ferris JS, Pilsner R, et al. Genomic DNA methylation among women in a multiethnic New York City birth cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(9): 2306-2310.
- 15) Wilhelm-Benartzi CS, Houseman EA, Maccani MA, et al. In utero exposures, infant growth, and DNA methylation of repetitive elements and developmentally related genes in human placenta. *Environ Health Perspect* 2012; 120(2): 296-302.
- 16) Joubert BR, Håberg SE, Nilsen RM, et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2012; 120(10): 1425-1431.
- 17) Suter M, Ma J, Harris A, et al. Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. *Epigenetics* 2011; 6(11): 1284-1294.
- 18) Perera F, Tang WY, Herbstman J, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 2009; 4(2): e4488.
- 19) Herbstman JB, Tang D, Zhu D, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo[a]pyrene-DNA adducts, and genomic DNA methylation in cord blood. *Environ Health Perspect* 2012; 120(5): 733-738.
- 20) Tang WY, Levin L, Talaska G, et al. Maternal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and 5'-CpG Methylation of Interferon- γ in Cord White Blood Cells. *Environ Health Perspect* 2012; 120(8): 1195-1200.
- 21) Morales E, Bustamante M, Vilahur N, et al. DNA hypomethylation at ALOX12 is associated with persistent wheezing in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(9): 937-943.
- 22) Kile ML, Baccarelli A, Hoffman E, et al. Prenatal arsenic exposure and DNA methylation in maternal and umbilical cord blood leukocytes. *Environ Health Perspect* 2012; 120(7): 1061-1066.
- 23) Intarasunanont P, Navasumrit P, Waraprasit S, et al. Effects of arsenic exposure on DNA methylation in cord blood samples from newborn babies and in a human lymphoblast cell line. *Environ Health* 2012; 11: 31.
- 24) Pilsner JR, Hall MN, Liu X, et al. Influence of prenatal arsenic exposure and newborn sex on global methylation of cord blood DNA.

- PLoS One 2012; 7(5): e37147.
- 25) Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, et al. Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. *Environ Health Perspect* 2009; 117(9): 1466-1471.
- 26) Hoyo C, Fortner K, Murtha AP, et al. Association of cord blood methylation fractions at imprinted insulin-like growth factor 2 (IGF2), plasma IGF2, and birth weight. *Cancer Causes Control* 2012; 23(4): 635-645.
- 27) Lotfipour S, Ferguson E, Leonard G, et al. Orbitofrontal cortex and drug use during adolescence: role of prenatal exposure to maternal smoking and BDNF genotype. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(11): 1244-1252.
- 28) Waalkes MP, Liu J, Chen H, et al. Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic in utero. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(6): 466-774.
- 29) McKay JA, Groom A, Potter C, et al. Genetic and non-genetic influences during pregnancy on infant global and site specific DNA methylation: role for folate gene variants and vitamin B12. *PLoS One* 2012; 7(3): e33290.
- 30) Heijmans BT, Kremer D, Tobi EW, et al. Heritable rather than age-related environmental and stochastic factors dominate variation in DNA methylation of the human IGF2/H19 locus. *Hum Mol Genet* 2007; 16(5): 547-554.

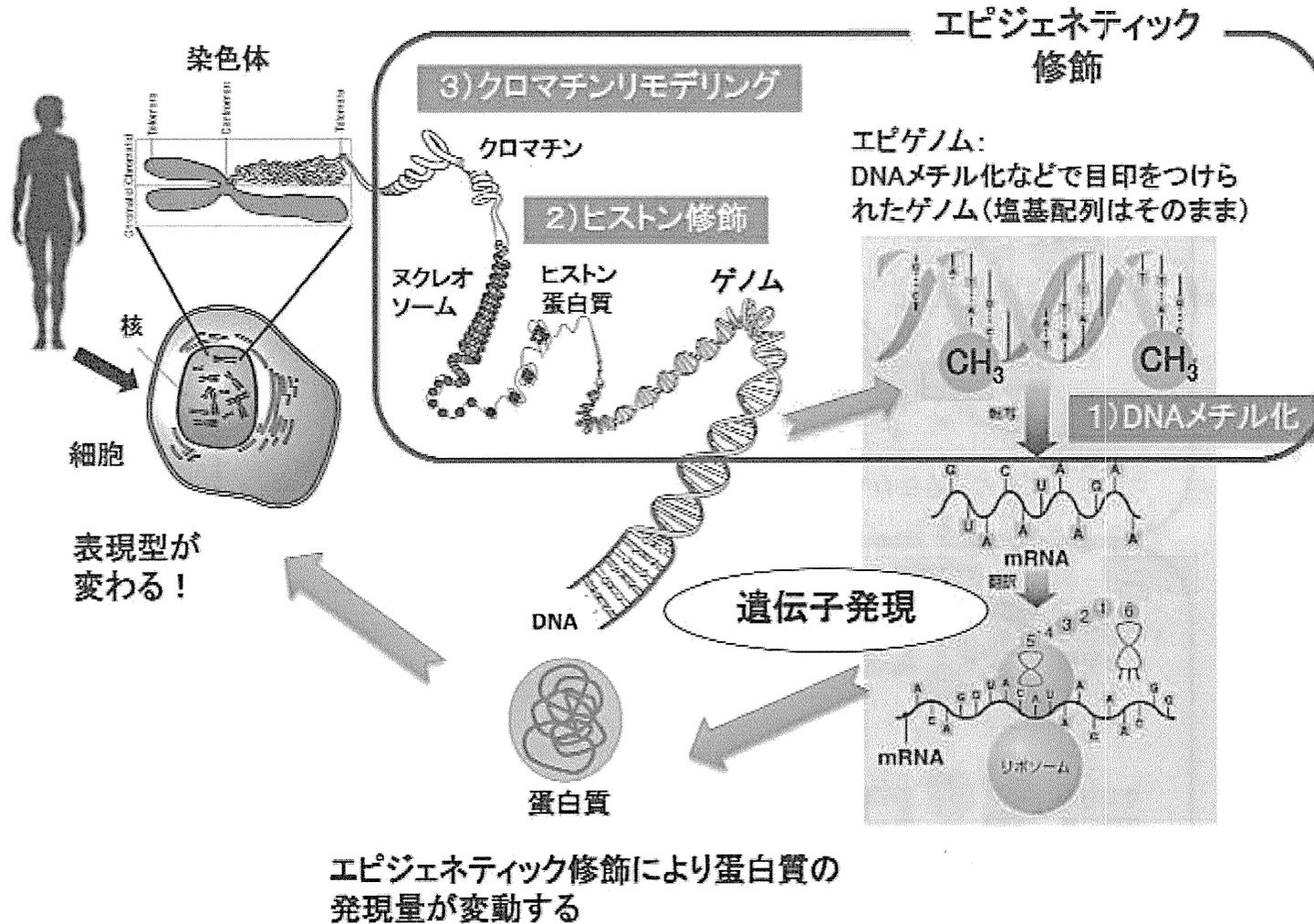


図1 エピジェネティクスのしくみ
(National Human Genome Research Instituteのイラストを用いて作成)

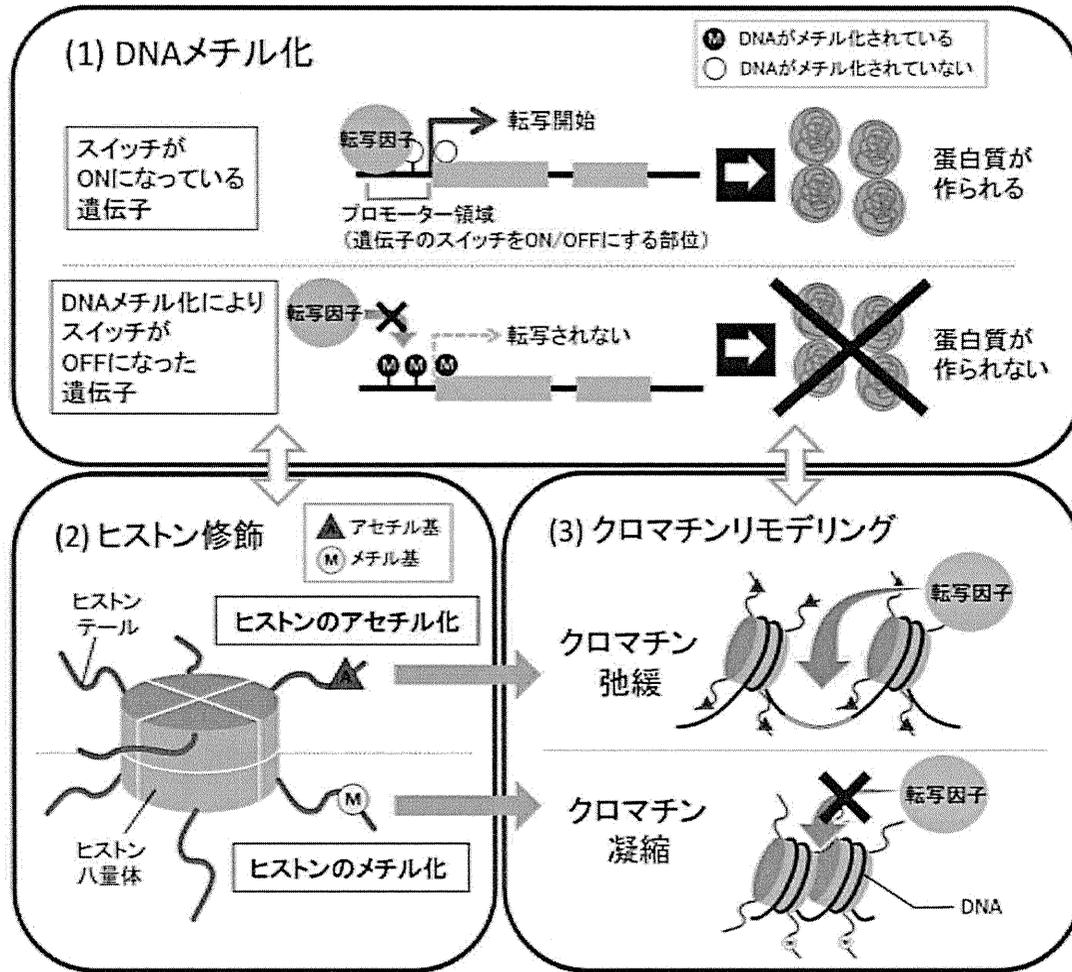


図2 エピジェネティック修飾による遺伝子発現制御機構

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

| | 著者/年/国 | 対象者 | 曝露評価 | DNAメチル化解析 (測定方法) | DNA抽出組織 | 対象メチル化 領域 | 結果 |
|--|---|--|---|---|---------|--|---|
| 遺 伝 子 特 異 的 メ チ ル 化 | Murphyら /2012/USA ⁸⁾ | 前向き出生コホート 新生児418名 | 妊娠中の喫煙の 有無(質問票) | 臍帯血遺伝子領 域のメチル化率 (パイロシーケン ス法) | 臍帯血 | IGF2 DMR H19 DMR | ・H19 DMRに喫煙者と非喫 煙者の間で違いなし ・IGF2 DMRは喫煙者の方が 高メチル化(2.9-3.7%) ・男女で層別化した場合、喫 煙曝露で男児でのみIGF2高 メチル化 |
| | Bretonら /2009/ USA ⁹⁾ | 後ろ向きコホート 小児(4~7歳児) ①348名 ②272名 | 妊娠中の喫煙・ 受動喫煙の有無 (質問票) | ①②パイロシーク エンス法 ②メチル化レベ ルに差のあるCpGサ イトのスクリーニン グ(Illumina GoldenGate Cancer methylation panel, Illumina社) | 口腔細胞 | ①ゲノムDNA 全体のメチル 化レベル(Alu, LINE-1) ②807遺伝 子, 1505CpG サイト | ・胎児期喫煙曝露により、 Alu低メチル化($\beta = -0.31$, $p=0.03$) ・GSTM1 null genotypeで LINE-1に喫煙の影響あり ・曝露によりAXL高メチル化 ($\beta = 0.37$, $p=0.005$)、 PTPRO高メチル化($\beta =$ 0.34 , $p=0.02$) |
| | Toledo- Rodriguezら /2010/UK ¹⁰⁾ | 後ろ向きコホート 思春期男女156名(カ ナダ) | 妊娠中の喫煙 (中期以降1日1 本以上)の有無 (質問票) | バイサルファイト シーケンス法 | 末梢血 | BDNF6 | ・胎児期喫煙曝露により BDNF-6エクソン高メチル化 |
| | Suterら /2010/ USA ¹¹⁾ | 前向き出生コホート 新生児34名 | 妊娠中(登録時) の喫煙の有無 (質問票) | バイサルファイト シーケンス法 | 胎盤 | CYP1A1プロ モーター | ・胎児期喫煙曝露により、 CYP1A1プロモーター領域が 低メチル化(喫煙あり55.6% vs. なし45.9%, $p=0.027$) ・上記メチル化は胎盤 CYP1A1遺伝子発現と相関 あり($r=0.737$, $p=0.007$) |
| ゲ ノ ム 全 体 の メ チ ル 化 | Guerrero- Prestonら /2010/USA ¹²⁾ | 前向き出生コホート 新生児30名 | 臍帯血血清中の コチニン濃度(LC タンデム質量分 析) | 臍帯血血清中の グローバルDNAメ チル化率(ELISA 法) | 臍帯血血清 | ゲノムDNA全 体のメチル化 レベル(5mC) | ・臍帯血血清DNAメチル化率 は、血清コチニン濃度と濃度 依存的な負の相関を示した ($p<0.001$)。 |
| | Flomら /2011/USA ¹³⁾ | 前向き出生コホート 成人女性90名 (1959-63年 出生) | 妊娠中の喫煙の 有無(出生時質 問票) ※1959-63年時 | MethylLight法 (メチル化・非メチ ル化CpG識別) | 末梢血 | ゲノムDNA全 体のメチル化 レベル(Sat2, Alu, LINE-1) | ・胎児期喫煙曝露と43才時 末梢血Sat2メチル化とは負 の相関($\beta = -0.22$) ・LINE-1・Aluメチル化とは有 意な相関なし |
| | Terryら /2008/USA ¹⁴⁾ | 前向き出生コホート 成人女性85名 (1959-63年 出生) | 妊娠中の喫煙の 有無(出生時質 問票) ※1959-63年時 | [³ H]-methyl acceptance assay | 末梢血 | ゲノムDNA全 体のメチル化 レベル | ・胎児期喫煙曝露により、高 メチル化 |
| | Wilhelm- Benartziら /2012/USA ¹⁵⁾ | 前向き出生コホート 新生児 ①380名 ②184名 | 妊娠中の喫煙の 有無(質問票) | ①パイロシークエ ンス法 ②網羅的メチル化 解析(Infinium HumanMethylatio n27 BeadChip, Illumina社, 14,000遺伝子, 27,000CpGサイト 搭載) | 胎盤 | ①ゲノムDNA 全体のメチル 化レベル(Alu, LINE-1) ②ポリコーム 関連遺伝子群 (ヒストン修飾 などに関与) | ・胎児期喫煙曝露によりAlu 高メチル化(喫煙あり66.2% vs. なし64.8%, $p<0.01$)、 LINE-1有意差なし($p=0.10$) ・Aluメチル化とポリコーム関 連遺伝子群メチル化との間 に正の相関 |
| 網 羅 的 メ チ ル 化 解 析 | Joubertら /2012/USA ¹⁶⁾ | 前向き出生コホート 2つのコホートの母 児 ①Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa), 1062 組 ②Newborn Epigenetics Study (NEST)36名(母喫煙: 非喫煙=1:1) | 妊婦血液中の コチニン濃度(LC タンデム質量分 析) | 網羅的メチル化解 析(Infinium HumanMethylatio n450 BeadChip, Illumina社, 45万 CpGサイト搭載) | 臍帯血 | ゲノムDNA の全メチル化 サイト | ・10個の遺伝子上の26カ所 のCpGサイトのメチル化レベ ルと母体血中コチニン濃度 に強い関連性あり(p -value $< 1.06 \times 10^{-7}$) ・喫煙曝露によりAHRHが高 メチル化、CYP1A1, GF11が 低メチル化 |
| | Suterら /2011/ USA ¹⁷⁾ | コホート内コホート 研究 新生児 ①36名; Discovery cohort ②18名; Validation cohort (各 母喫煙:非喫煙 =1:1) | 妊娠中の喫煙の 有無(質問票) | ①②網羅的メチル 化解析(Infinium HumanMethylatio n27 BeadChip, Illumina社, 14,000遺伝子, 27,000CpGサイト 搭載) | 胎盤 | ゲノムDNA のメチル化サ イト | ・胎児期喫煙曝露により623 の遺伝子発現と1024CpGサ イトが有意に変化 ・うち10%以上メチル化が 変化していたCpGは38ヶ所 ・38CpG中、6ヶ所は喫煙に よる低体重に関連 |

遺伝子略称: IGF2 DMR (Insulin-like growth factor 2 differentially methylated region), H19 DMR (H19 differentially methylated region), AXL (AXL receptor tyrosine kinase), PTPRO (protein tyrosine phosphatase, receptor type, O), CYP1A1 (cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), AHRH (aryl-hydrocarbon receptor repressor), GF11 (growth factor independent 1 transcription repressor)

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 喫煙以外の環境化学物質の胎児期曝露とエピジェネティクス | | | | | | | |
|--|--|--|---------------------------------|---|-----------|--|---|
| 著者／年／国 | 対象者 | 曝露物質 | 曝露評価 | 測定項目(測定方法) | DNA抽出組織 | 対象メチル化領域 | 結果 |
| Pereraら /2009/USA ¹⁸⁾ | 出生コーホート ①母児20組(ケーススタディ) ②5歳児56名 | 多環芳香族炭化水素(PAH) | 妊婦PAHs(大気中)曝露レベル(GC質量分析) | 臍帯血DNAのメチル化部位を網羅的に解析(methylation sensitive restriction fingerprinting法) | 臍帯血 | ゲノムDNAの全メチル化サイト | ・PAH高曝露群でACSL3遺伝子高メチル化(OR=13.8, p<0.001) ・PAH曝露濃度はACSL3高メチル化群>低メチル化群(P<0.001)、高メチル化群で5歳までの喘息発症リスクが高くなる(OR=3.9, p=0.03) |
| Herbstmanら /2012/USA ¹⁹⁾ | 縦断的コーホート 母児164組 | PAH | 妊婦PAHs(大気中)曝露レベル(GC質量分析) | 臍帯血DNAのメチル化レベル(ELISA法) 臍帯血中のBaP-DNA付加体濃度(HPLC) | 臍帯血 | ゲノムDNA全体のメチル化レベル(5mC) | ・胎児期PAH曝露は、臍帯血DNAメチル化レベルと弱い負の関連あり(p=0.05) ・臍帯血DNAメチル化レベルは、臍帯血中のBaP(ベンゾピレン)-DNA付加体と正の関連あり(p=0.01) (PAH曝露がメチル化を介してDNA付加体の生成に影響を及ぼしている可能性あり) |
| Tangら /2012/USA ²⁰⁾ | 前向き出生コーホート(Columbia Center for Children's Environmental Health cohort) 母児53組 | PAH | 妊婦PAHs(大気中)曝露レベル(GC質量分析) | 臍帯血DNAのメチル化(バイサルファイトシーケンス法) | 臍帯血 | IFN γ プロモーター | ・妊婦PAHs曝露レベルと児臍帯血IFN γ プロモーターのメチル化率は正の関連あり |
| Guerrero-Prestonら /2010/USA ¹²⁾ | 前向き出生コーホート 母児30組 | 有機フッ素化合物(PFOS, PFOA) | 臍帯血血清中の有機フッ素化合物濃度(LCタンデム質量分析) | 臍帯血血清中のグローバルDNAメチル化率(ELISA法)(臍帯血血清から単離したDNAのメチル化シトシンをELISA法で定量) | 臍帯血血清 | ゲノムDNA全体のメチル化レベル(5mC) | ・臍帯血血清DNAメチル化率は、血清PFOA濃度と負の関連(r=-0.35, p=0.06) ・PFOS濃度とは相関はなし |
| Moralesら /2012/Spain ²¹⁾ | 2つの出生コーホート 4-6歳児 ①Menorca(122名) ②Sabadell(236名) | DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene, POPs) | 臍帯血血清DDE濃度(GC質量分析) | 喘鳴の症状の有無 4歳児血液DNA網羅的DNAメチル化解析(Illumina GoldenGate Panel 1)(パイロシーケンス法) | 4歳児血液 | ゲノムDNAの全メチル化サイト | ・喘鳴症状のある児で、ALOX12が有意に低メチル化(p=0.003) ・臍帯血血清中の高DDE濃度は、ALOX12の低メチル化と関連あり(p=0.033) |
| Kileら /2012/Taiwan ²²⁾ | 前向き出生コーホート(バングラディッシュ) 母児113組 | ヒ素 | 飲料水および妊婦尿中のヒ素濃度(ICP質量分析) | 母体血、臍帯血DNAメチル化率(パイロシーケンス法) | 母体血および臍帯血 | ゲノムDNA全体のメチル化レベル(Alu, LINE-1) 癌抑制遺伝子(p16, p53)プロモーター | ・母親尿中ヒ素濃度の高い群では、母体血(1.36%)、臍帯血(1.08%)両者のDNAでLINE-1が有意に高メチル化、臍帯血癌抑制遺伝子p16プロモーターも高メチル化の傾向あり |
| Intarasuanontら /2012/Thailand ²³⁾ | 2重コーホート研究 新生児71名(ヒ素曝露55名、非曝露16名) | ヒ素 | 飲料水および臍帯血、母の爪、毛髪中のヒ素濃度(ICP質量分析) | 臍帯血DNAメチル化率(COBRA法, HPLC-MS/MS) | 臍帯血 | ゲノムDNA全体のメチル化レベル(LINE-1) 癌抑制遺伝子(p53)プロモーター | ・ヒ素曝露群ではp53プロモーターが高メチル化、爪のヒ素濃度と正の関連あり(p<0.05) |
| Pilsnerら /2012/USA ²⁴⁾ | 前向き出生コーホート(バングラディッシュ) 母児101組 | ヒ素 | 母尿、血液、臍帯血中のヒ素濃度(ICP質量分析) | 母体血、臍帯血DNAメチル化率([³ H]-methyl-incorporation assay, バイロシーケンス法, LUMA法) | 母体血 臍帯血 | ゲノムDNA全体のメチル化レベル(Alu, LINE-1) | ・母尿中のヒ素濃度の増加は、臍帯血DNAゲノム全体のメチル化率の増加と関連 ・ヒ素曝露とAlu, LINE-1, LUMAのメチル化との正の相関が男児であり、女児ではなし |
| Pilsnerら /2009/USA ²⁵⁾ | 出生コーホート(メキシコ) 母児103組 | 鉛 | 母体骨鉛レベル(蛍光X線分析) | 臍帯血DNAメチル化率(パイロシーケンス法) | 臍帯血 | ゲノムDNA全体のメチル化レベル(Alu, LINE-1) | ・母体骨の鉛レベルと児臍帯血Alu, LINE1には負の関連 |

遺伝子略称: ACSL3 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 3), IFN γ (interferon, gamma), ALOX12 (arachidonate 12-lipoxygenase)

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3 胎児期環境化学物質曝露でDNAメチル化レベルが変化する遺伝子 | | | | |
|-----------------------------------|---|---|-------------------|--|
| 遺伝子・領域 | 正式名称 | 役割 | 関連のあるアウトカム | 胎児期曝露 |
| <i>IGF2</i> | インスリン様成長因子2; Insulin-like growth factor 2 | 有糸分裂促進因子(母由来アレルで高メチル化) | 胎児期成長制限 | 喫煙曝露により高メチル化(男児) ⁸⁾ |
| <i>H19</i> | H19 | IGF2転写調節(父由来アレルで高メチル化) | 胎児期成長制限 | 喫煙曝露と関連なし ⁸⁾ |
| <i>CYP1A1</i> | シトクロムP450; cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 | 薬物代謝経路(有毒な親水性DNA付加体への変換) | 胎児期成長制限がん | 喫煙曝露により高メチル化(臍帯血) ¹⁶⁾ , もしくは低メチル化(胎盤) ¹¹⁾ |
| <i>AHRR</i> | 芳香族炭化水素受容体レセプター; aryl-hydrocarbon receptor repressor | 薬物代謝経路(AhRを負に調節、CYP1A1転写抑制) | 胎児期成長制限がん | 喫煙曝露により低メチル化 ¹⁶⁾ |
| <i>PTPRO</i> | protein tyrosine phosphatase, receptor type, O | 胎児期のニューロンの分化・軸索伸長に関与 | 神経系発達 | 喫煙曝露により高メチル化 ⁹⁾ |
| <i>BDNF-6</i> | 脳由来神経栄養因子6; Brain-derived neurotrophic factor 6 | ニューロンの軸索伸長(学習・記憶・脳の可塑性に関与) | 神経系発達 | 喫煙曝露により高メチル化 ¹⁰⁾ |
| <i>ACSL3</i> | acyl-CoA synthetase long-chain family member 3 | 脂肪酸代謝 | 喘息 | PAHs曝露により高メチル化 ¹⁸⁾ |
| <i>IFNγ</i> | インターフェロン γ ; Interferon γ | Th1サイトカイン(Th2細胞分化抑制) | 喘息 | PAHs曝露により高メチル化 ²⁰⁾ |
| <i>ALOX12</i> | アラキドン酸-12-リポキシゲナーゼ; arachidonate 12-lipoxygenase | リポキシゲナーゼ(アラキドン酸を12[S]-HETEに代謝) | 喘息 | DDE曝露により低メチル化 ²¹⁾ |
| <i>p16</i> | サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A; Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A | がん抑制遺伝子(細胞周期調節) | がん | ヒ素曝露により高メチル化 ^{22, 23)} |
| <i>p53</i> | protein 53 | がん抑制遺伝子(細胞周期調節) | がん | ヒ素曝露により高メチル化 ²³⁾ |
| <i>GFI1</i> | growth factor independent 1 transcription repressor | ヒストン修飾(造血細胞・内耳・肺神経内分泌系の発生過程に関与) | がん 自己免疫疾患 | 喫煙曝露により低メチル化 ¹⁶⁾ |
| <i>AXL</i> | AXL receptor tyrosine kinase | Gas6/Axlシグナル経路(抗アポトーシス・細胞分裂促進・細胞移動などに関与) | がん, 循環器疾患, 自己免疫疾患 | 喫煙曝露により高メチル化 ⁹⁾ |
| <i>LINE-1*</i> | 長鎖散在反復配列; long interspersed nucleotide element | レトロトランスポゾン型 長鎖散在反復配列(LINEs), ゲノム全体の約20%を占める | — | ヒ素曝露により高メチル化 ^{22, 23)} |
| <i>Alu*</i> | 短鎖散在反復配列の一種; short interspersed nucleotide element | レトロトランスポゾン型 短鎖散在反復配列(SINE), ゲノム全体の約10%を占める | — | 喫煙曝露により高メチル化(胎盤) ¹⁵⁾ , もしくは低メチル化(口腔細胞) ⁹⁾ , 鉛曝露により低メチル化 ²⁵⁾ , ヒ素曝露により高メチル化 ¹⁵⁾ |
| <i>Sat2*</i> | juxtacentromeric satellite 2 | セントロメア近傍の反復配列 | — | 喫煙曝露により低メチル化 ¹³⁾ |

*は遺伝子をコードしていない領域

胎児期環境化学物質曝露による注意欠損多動性障害（ADHD）への影響

研究分担者 池野多美子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任講師

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特任教授

研究要旨

児童の発達障害の中でも発症頻度の高い注意欠損多動性障害（ADHD）のリスク要因として胎児期の環境化学物質曝露影響が示唆されている。本研究は、胎児期環境要因の一つとして喫煙曝露に注目し、妊娠中の母親血漿中コチニン値測定による評価と、発育過程の両親の喫煙状況を調査票で聴取して、ADHD 関連症状に及ぼす影響を検討することを目的とした。対象者は大規模コーホート 8 歳時調査を行い、その回答が得られた 619 名である。ADHD 関連症状は Conners3 日本語版の「不注意」「多動衝動」「Conners3 総合指標」の得点を用い、妊娠中血漿コチニン値、7 歳時の両親の喫煙状況、養育環境得点、ライフイベント数を評価し、喫煙との関連を解析した。その結果、妊娠中血漿コチニン値、妊娠前及び妊娠中の喫煙者は ADHD 関連症状の各得点が高い傾向を示したが有意ではなかった。調査票による 7 歳時の母親または父親の喫煙状況が ADHD に影響を及ぼすことが示唆されたが、さらに社会的要因も考慮した多変量解析を行う必要がある。生育環境の 1 つとしてストレスイベント数の多さが症状を強める一方、養育環境得点は負の相関が示唆された。今後は 7 歳時の受動喫煙曝露を生体試料により客観的に評価するとともに、一般環境中の化学物質や社会的環境の要因を考慮したリスク評価が課題である。

研究協力者

喜多 歳子

（北海道大学環境健康科学研究教育センター）

小林 澄貴、馬場 俊明

（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）

室橋 春光（北海道大学教育学研究院）

A. 研究目的

近年、発達障害殊に知能の遅れがない自閉症スペクトラムや注意欠損多動性障害

（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD）など軽度の発達障害が年々増えている。ADHD は、7 歳以前より認められ、発達水準にそぐわない不注意、多動、衝動性を主症状とする障害で、診断は 7 歳以降に確定される¹⁾。ADHD の有病率は、日本では 3～7%前後の報告が多いが、正確な疫学データの報告はない。また相原らは特別支援教育を希望する児童生徒数が

増えている現状を検証し²⁾、小児療育施設における発達障害初診患者の調査からその総数は、平成 12 年頃より増加傾向を認め、平成 18 年より急激な増加が認められたと報告している。診断別では ADHD、広汎性発達障害、学習障害が 7 割にのぼる。

ADHD 発症の環境要因の先行研究では、喫煙との関連を報告したものが最も多く（表 1）、Weissman³⁾が 147 人を追跡した報告から Obel⁴⁾の 2 万人規模のコーホートまで、対象者人数は幅があり、喫煙の評価、アウトカムの評価基準とも様々であった（吉益⁵⁾、池野⁶⁾）。喫煙の曝露評価は、調査票による聞き取りをもとにした研究がもっとも多かったが、ニコチン代謝物であるコチニン測定といった客観的指標による評価は Cho らの 1 報⁷⁾しかなかった。また喫煙以外の要因として、胎児期の鉛や PCB といった化学物質、出生時の低出生

体重、出生後の強い社会的ストレス、甲状腺機能障害などがあげられている。養育環境では、母親の温かさ（Tullu ら⁸⁾）や授乳期間の長さ（Julvetz ら⁹⁾）が ADHD 症状の緩和に関連していたとの報告もあり、発達障害には胎児期と発育過程の環境要因も考慮した評価が重要である。

本研究では、北海道スタディ大規模コーホートの 8 歳時調査票をもとに、妊娠中の母親血漿中コチニン値や妊娠前・妊娠中、7 歳時点の親の喫煙状況が ADHD 関連症状に影響しているか評価することを目的とする。

B. 研究方法

対象者は、大規模コーホートで 8 歳に達し、8 歳時調査票のデータが揃った 619 名である。喫煙曝露評価は、妊娠中母親血漿中のコチニン値を測定し、妊娠前、妊娠中、7 歳時の喫煙状況は調査票により得た。ADHD 関連症状は、国際的に用いられている Conners³^{10,11)} の日本語版保護者用を用いた。全 110 問から成り、ADHD 主症状である「不注意」「多動性/衝動性（以下、多動衝動）」と「Conners 総合指標」得点を用いた。3 項目の得点は、いずれも年齢層別、男女別に分けてプロフィールで T 得点化して解析した。その他の環境要因として、ライフイベント数は塩川宏郷のライフイベント質問票（25 問）¹²⁾ を、養育環境は安梅らの養育環境調査票（HOME）¹³⁾ を一部学童期に合うよう改変した。養育環境が恵まれているほど高得点になるよう構成されている。

ADHD 各得点と要因のカテゴリー間の比較には、Mann-Whitney の U 検定、または Kruskal-Wallis 検定を用いた。血漿中コチニン値と ADHD 得点の関連は、コチニン値の分布から 3 群に分けて検討した。そのほかの連続変数の検定には T 検定を、

ADHD 各得点との関連は Spearman の相関係数を用いた。有意確率は 5%とした。

（倫理面への配慮）

北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

対象 619 名の基本属性を表 2 に示した。ADHD の診断または治療中の児は 12 名（1.9%）であった。喫煙習慣は、母親が妊娠前、妊娠初期より妊娠中に 44 名（7.1%）に低下していたが、7 歳時点では母親 102 名（16.5%）、父親 307 名（49.6%）と上昇していた。

妊娠中の母親血漿中コチニン値の分布を図 1 に示した。分布は、25.00ng/ml までが多数を占め、80.00ng/ml までの群とそれ以上の 3 群に分かれた。妊娠前及び妊娠中の喫煙状況によるコチニン値は、喫煙本数別に算出し、全体の結果と合わせて表 3 に示した。

ライフイベントの調査結果を表 4 に、イベントの合計数の分布を図 2 に示した。

「（自分が）この子に対して傷つけるようなひどいことを言った」という回答が 120 名（18.6%）と最も多かった。経験したイベント数の平均 1.2（SD1.6）であった。

養育環境調査票の項目と回答分布を表 5 に示した。読み聞かせや童謡を一緒に歌う、公園に行くといった頻度が少なかった。

ADHD 関連症状の各得点分布を図 3、4、5 に示した。得点結果は全体と男女別にして表 5 に示した。全体の得点は「不注意」得点が平均 52.6（SD11.0）、「多動衝動」得点が平均 48.3（SD8.7）、「Conners3 総合指標」得点が平均 51.1（SD10.9）であった。男女別では、男児の得点が有意に

高かった（「不注意」得点：男児平均 54.0（SD11.5）、女児平均 51.0（SD10.2）、 $p=0.001$ 、「多動衝動」得点：男児平均 49.8（SD9.2）、女児平均 46.6（SD7.9）、 $p=0.000$ 、「Conners3 総合指標」得点：男児平均 52.9（SD11.6）、女児平均 49.0（SD9.7）、 $p=0.000$ ）。

喫煙と ADHD 関連症状得点について、妊娠中母体血の血漿中コチニン値の 3 群（25.00ng/ml 以下、25.01～79.9ng/ml、80.00ng/ml 以上）、妊娠前・妊娠中の母親の喫煙の有無、7 歳時母親・父親の喫煙状況別（非喫煙・禁煙・喫煙）で比較した結果を表 6 に示した。血漿中コチニン値の 3 群間で、ADHD 関連病状の各得点に差は見られなかった。調査票による喫煙の有無では、妊娠前に喫煙している群は、「多動衝動」得点が有意に高く（ $p=0.009$ ）、他の 2 得点も高い傾向を示した。7 歳時の母親の喫煙状況は、「不注意」「多動衝動」

「Conners 総合指標」すべての得点が、喫煙している群で有意に高かった（ $p=0.032\sim0.006$ ）。父親の喫煙状況は「多動衝動」「Conners 総合指標」得点に差があった（ $p=0.014\sim0.010$ ）。母親、父親とも、非喫煙者より喫煙しているほうが、また途中禁煙しても ADHD 関連症状の各得点为非喫煙者より高い結果であった。

その他の連続変数で表される要因と ADHD 得点との相関を表 7 に示した。妊娠中の母体血血漿コチニン値は、コチニン値が高いほど、すなわち喫煙曝露を受けているほど「不注意」「多動衝動」「Conners3 総合指標」得点が高い傾向が示された

（ $r=0.086\sim0.112$ 、 $p<0.05\sim0.01$ ）。「不注意」得点は、家族人数が多いほど、養育環境得点が高いほど、ライフイベント数が多いほど「不注意」得点が高かった（それぞれ $r=-0.146$ 、 $p<0.001$ 、 $r=-0.291$ 、 $p<0.001$ 、 $r=0.354$ 、 $p<0.001$ ）。「多動衝動」得点は、

とライフイベント数が多いほど（ $r=0.271$ 、 $p<0.001$ ）、養育環境得点が高いほど（ $r=-0.172$ 、 $p<0.001$ ）「多動衝動」得点が高かった。「Conners3 総合指標」得点も、ライフイベント数が多いほど（ $r=0.354$ 、 $p<0.001$ ）、養育環境得点が高いほど「Conners 総合指標」得点は高かった（ $r=-0.270$ 、 $p<0.001$ ）。

D. 考察

胎児期の環境曝露の中でも喫煙曝露に注目して ADHD 関連症状への影響を検討した。その結果、妊娠中血漿コチニン値を 3 群に分けて比較したところ、ADHD 関連症状各得点において有意な差は認められなかったが、全体の血漿中コチニン値が高いほど ADHD 関連症状得点が高くなる傾向は認められた。一方で、調査票による妊娠前の母親の喫煙と 7 歳時の母親または父親が喫煙している群において、喫煙を全くしない群より「不注意」「多動衝動」「Conners3 総合指標」得点が有意に高かった。

先行研究 Review（吉益⁵⁾、池野⁶⁾）では、喫煙曝露を調査票のみで評価するよりニコチンの代謝物であるコチニン値など客観的指標を用いる必要を指摘していたが、今回の結果ではその指摘を支持する確証は得られなかった。その理由として、コチニン値の高い群の対象者数が少ないことがあげられる。コチニン値の分布は偏っており、受動喫煙と能動喫煙の区別がつきにくいことも影響している可能性がある。今後対象者数を増やし、母親だけでなく家族や職場の喫煙状況（本数など）も考慮して検討していく。

妊娠前の喫煙の影響については、Obel⁴⁾が非喫煙より禁煙・喫煙でリスクが上がると報告しており、今回の妊娠前の喫煙が ADHD 関連症状得点をあげる結果と一致

して、能動喫煙の影響の強さを示唆しているが、母親の喫煙習慣の背景要因（教育歴や経済状況など）も考慮する必要があると考える。

7歳時点の両親の喫煙がADHD関連症状得点を高めるという結果は、生育環境での喫煙影響を示唆している。学童期の喫煙曝露を検討した研究は、Cho⁴⁾の研究しかなく、Choは交絡要因調整後も尿中コチニンが神経認知学的能力に影響すると報告していた。本研究は胎児期の母体血漿中コチニン値と7歳時受動喫煙という出生の前と学童期においてADHDへの影響を評価している点で意義がある。しかし、受動喫煙の評価が調査票の回答を参考にしているため、本研究の大規模コーホート7歳時調査にて、一部対象者から収集した尿についても、コチニン値測定を行い、受動喫煙の影響を再検討する予定である。加えて、喫煙のADHD関連症状へのリスク評価は、経済状況や教育歴などの社会環境要因で調整した多変量解析が必要である。

受動喫煙の児の健康への影響は、遺伝子多型分析も含め出生体格に影響することを佐々木¹⁴⁾、Yila¹⁵⁾、Blaimoh¹⁵⁾が報告しており、ADHDについても遺伝子解析を含めた検討が将来的な課題である。

性別の影響は、ADHD有病率が男児に多いという報告（Planczyk¹⁷⁾、吉益⁵⁾）と一致する。

生育環境要因として調査したライフイベントは経験数が多いほど、ADHD関連症状の得点を高めることが明らかとなった。出生後の心理社会的ストレスは、Linett¹⁸⁾がReviewでADHD発症に関わる要因としてあげている。本研究で用いたライフイベント調査票は、子どもが体験したイベントを養育者より把握するために作成した質問票である。具体的には過去6か月間の出来事を尋ねているが、両親の不仲や本人及び

家族の健康問題、災害・事故など経験内容によっては生活環境への間接的な影響の可能性も否定できない。社会的要因も考慮した検討が必要である。

養育環境得点は得点が高いほどADHD関連症状を強めることが示唆された。この理由として、不注意や落ち着きのなさといった子どもの行動傾向があるために、養育面で親が関与せざるを得ない可能性が考えられる。また質問には一緒に買い物をする機会や読み聞かせ、歌を歌うなど、就学により回数が減る項目もあり、質問内容ごとに詳細な分析を行う予定である。

さらには、有機フッ素化合物やPCB・ダイオキシン類など一般環境中の化学物質の曝露評価を行い、ADHD発症に関連する要因を明らかにすることが課題である。

E. 結論

喫煙曝露がADHD関連症状に及ぼす影響を検討した結果、胎児期の喫煙曝露の影響は小さく、生育期の受動喫煙がより強く影響する可能性が示唆された。喫煙曝露以上に、ストレスフルライフイベント数の多さがADHD関連症状を強めていた。今後は7歳時の喫煙曝露の客観的評価、他の環境化学物質曝露評価、社会的要因も調整した多変量解析を行い、ADHD発症に関わる要因を解明する必要がある。

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. 渡部京太. 第4章 ADHDの中長期経過. 齋藤万比古, 渡部京太編. 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京. 2008 ; 221-224.
2. 相原正男, 畠山和男, 青柳閣郎, 他. 山梨県立あけぼの医療センター発達障害外来患者の推移. 平成20年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業 障害者自立支援調査研究プロジェクト編: いま, 発達障害が増えているか. 社団法人日本発達障害福祉連盟, 東京. 2009 ; 20-23.
3. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, et al. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 892-899.
4. Obel C, Linnet KM, Heriksen TB, et al. Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring-comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiology*. 2008; 38(3): 698-705.
5. 吉益光一, 山下洋, 清原千賀子, 他. 注意欠陥多動性障害の疫学, 治療と予防. *日本公衛誌* 2006 ; 53(6):398-410.
6. 池野多美子, 小林澄貴, 馬場俊明, 岸玲子. 注意欠如・多動性障害 (ADHD) の有病率と養育環境要因に関する文献 Review . *北海道公衆衛生学雑誌* 2011 ; 25 : 53-59.
7. Cho SC, Kin BN, Hong YC, et al. Effect of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. *J of Child Psycho and Psych* 2010 ; 51(9) : 1050-1057.
8. Tully LA, Arseneault L, Caspi A, et al. Does Maternal Warmth Moderate the Effects of Birth Weight on Twins' Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms and Low IQ? *J of Consulting and Clinical Psychology* 2004 ; 72(2):218-226.
9. Julvetz J, Ribas-Fito N, Forms M, et al. Attention behavior and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatrica* 2007 ; 96(6); 842-847.
10. Conners, C.K., Sitarenios, G., Parker, J.D.A., & Epstein, J.N. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1998; 26:257-269.
11. C.Keith Conners. 田中康雄監訳. 坂本律訳. *Conners3TM 日本語版マニュアル*. 2012 金子書房, 東京.
12. 塩川宏郷. 幼児の養育者用ライフイベント質問票の作成. *自治医科大学紀要* 2007 ; 30 : 165-172.
13. 安梅勅江, 上田礼子, 平山宗宏. 質問紙による家庭養育環境スクリーニングの研究 HOME による HSQ 妥当性の研究. *小児保健研究* 1986 ; 455(4) ; 556-469.
14. Sasaki S, Sata F, Katoh S, Saijo Y, Nakajima S, Washino N, Konishi K, Ban S, Ishizuka M, Kishi R. Adverse Birth Outcomes associated with Maternal Smoking and Polymorphisms in the N-Nitrosamine-Metabolizing Enzyme Genes NQ01 and CYP2E1. *American Journal of Epidemiology*,

2008, 167(6):719-726.

15. Yila TA, Sasaki S, Miyashita C, Braimoh TS, Kashino I, Kobayashi S, Okada E, Baba T, Yoshioka E, Minakami H, Endo G, Sengoku K, Kishi R: Effects of Maternal 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms and Tobacco Smoking on Infant Birth Weight in a Japanese Population. *Journal of Epidemiology*, 2012, 22(2):91-102.
16. Braimoh T, Sasaki S, Yila TA, Baba T, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Ito K, Kobayashi S, Yoshioka E, Kishi R: Effects of prenatal environmental tobacco smoke exposure on infant birth size. *The American Public Health Association (APHA) 139th Annual Meeting and Exposition Washington, DC, USA. Oct.29-Nov. 2, 2011.*
17. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, et al. Worldwide Prevalence of ADHD: a systematic review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164(6):942-948.
18. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160(6): 1028-1040.

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1 妊娠期の喫煙とADHD（またはADHD関連症状）～前向きコーホート研究 ¹⁾ | | | | | | |
|---|----------------------------|--|--|---|---|--|
| 著者／年／国 | 対象者 | 喫煙評価 | アウトカム | ADHDの評価指標 または診断基準 | 結果 | 調整因子 |
| Fergusson ら／ 1993／New Zealand | 1,020人 8,10,12歳、男女 | 0, 1-19, 20本／ 日 | 行為障害、注意欠 陥、破壊的行動 | Rutterおよび Connerの質問紙 | 行為障害、注意欠陥、破壊的行動障害 (行為障害+注意欠陥)に有意に関連あり | 性、人種、家族数、母親の年齢と学歴、経済状況、母 親の養育態度、ライフイベント、10歳までに通った学校数、 両親の不和や離婚、両親の薬物使用 |
| Bor ら／1997／ Australia | 5,296人 6か月→5歳 | 重度(7.3%) 中度(27.5%) なし(65.2%) | 外面的および内面的 問題行動、社会性ま たは注意思考に關す る問題 | CBCL | 3つのアウトカムいずれについても関連あり | なし |
| Weissman ら／1999 ／USA | 147人 6-23歳→17-36歳 男女 | 10本以上／日 | ADHD | SADS-Life, Time Version, DSM-III | 男: 13歳未満 RR=0.444 95%CI 0.094-2.09 女: 13歳未満 RR=2.16 95%CI 0.135-34.71 | 子どもの精神状態に影響を与えうる両親の精神状態、 人口統計的要因、周産期要因、家族要因のうち、妊娠 期の母親と関係のあるもの、子どもの年齢と母親の大 うつ病性障害 |
| Breslau ら／2000／ USA | 823人 6歳→11歳 男女 | 喫煙の有無 | 外面的および内面的 問題行動、注意の問 題 | CBCL(母)、 TRF(教師) | 外面的問題行動に関連あり(p<0.05) | 出生体重、評価者の違い、居住地、性、母親の学歴 |
| Hill ら／2000／USA | 150人 8-18歳→18歳 男女 | 喫煙の有無 | ADHD | K-SADS | 有意な関連なし | 妊娠中の飲酒、アルコール依存症の家族歴 |
| Kotimaa ら／2003／ Finland | 7,135人 0-8歳 男女 | 喫煙の有無 | Hyperactivity | Rutter B2 | OR=1.30 95%CI 1.1-4.1 | 性、家族構成、経済状況、母親の年齢、妊娠期の飲 酒 |
| Kahn ら／2003／ USA ²⁰⁾ | 161人 6か月→5歳 男女 | 喫煙の有無 | ADHD | DSM-IV | 多動及び衝動性と関連傾向あり (p<0.08) | 生後の受動喫煙、経済状況、家庭環境、性、同胞数 |
| Bastra ら／2003／ Netherlands | 1,186人 0→5.5→11歳 男女 | 0, 1-5, 6-10, 11- 19, 20本以上／日 | 注意欠陥、外面・内 面的問題行動、計 算・所持障害 | 独自の作成による 質問紙 | 内面的問題行動を除いて関連あり | 社会経済状況、妊娠期の母親の精神障害および薬物 使用などの周産期合併症 |
| Obel ら／2007／ Finland, Denmark | 20,936人 7-15歳 男女 | 0, 禁煙(妊娠前喫 煙)1-9本／10本 以上)、喫煙(妊娠 中も喫煙)1-9本／ 10本以上 | ADHD | Rutter's scale(教 師) またはSDQ (教師と母)、SDQ 修正版(母) | 非喫煙より禁煙・喫煙で有意にリスクが 上昇 2つのコーホートで量反応性が認められた | 性、妊娠中飲酒、両親の教育歴、家族構成、経済状 況、出生体重 |
| Cho ら／2010／ Corea | 667人 8-11歳 男女 | 妊娠中の喫煙の有 無 最近の喫煙曝露の 有無 児の尿中コチニン | ADHD、神経認知学 評価 | K-ARS(両親、教 師) Continuous Performance Test, Stroop Word and Color Test, Children's Color Trail Test | 尿中コチニンは、Hyperactivityとの関連 が見られたが、調整後関連性は消失した 尿中コチニンは調整後も神経認知的能 力との関連あり (血中鉛は調整後もK-ARS, 神経認知能 力と関連) | 性、年齢、父の教育歴、母のIQ、児のIQ、居住地、出 生体重、血中鉛量**** |
| 1)池野の論文より引用 | | | | | | |
| *: CBCL: Child Behavior Check List; TRF: Teacher's Report Form ; K-SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic Version; DSM- IV: | | | | | | |
| **: Northern Finnish Birth Cohort, Aarhus Birth Cohort, Healthy Habits for Two cohortを合計した数。 | | | | | | |
| ***2003年までの論文は吉武らの論文を一部改題し、以降の論文を追加した。 | | | | | | |
| ***鉛と喫煙曝露によるADHD発症リスクを検討。現在の曝露評価を血中鉛量、尿中コチニンで評価。 | | | | | | |

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 対象児の基本属性 | | | |
|-------------|-----------|--------------|-----|
| | | 全体 | N |
| 児の調査時月齢 | 平均±SD | 102.2±2.9 | 619 |
| 性別 | 男児(%) | 331 (53.5%) | 619 |
| 出生体重 | 平均±SD (g) | 3037.9±371.0 | 619 |
| 家族人数 | 平均±SD | 4.2±1.1 | 617 |
| 健康状態 | 健康 | 468(75.6%) | 619 |
| | 診断・通院中内訳 | | |
| | アトピー | 51(8.2%) | 619 |
| | 気管支喘息 | 37(6.0%) | 619 |
| | てんかん | 5(0.8%) | 619 |
| | ADHD診断あり | 12(1.9%) | 619 |
| | 発達障害診断あり | 14(2.3%) | 619 |
| | | | |
| 母親の喫煙習慣あり | 妊娠前 | 167(27.0%) | 619 |
| | 妊娠初期 | 256(41.4%) | 594 |
| | 妊娠中 | 44(7.1%) | 619 |
| | 7歳時調査 | 102(16.5%) | 555 |
| 父親の喫煙習慣あり | 妊娠前 | 376(60.7%) | 619 |
| | 妊娠初期 | 465(75.1%) | 595 |
| | 妊娠中 | 351(56.7%) | 619 |
| | 7歳時調査 | 307(49.6%) | 546 |

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

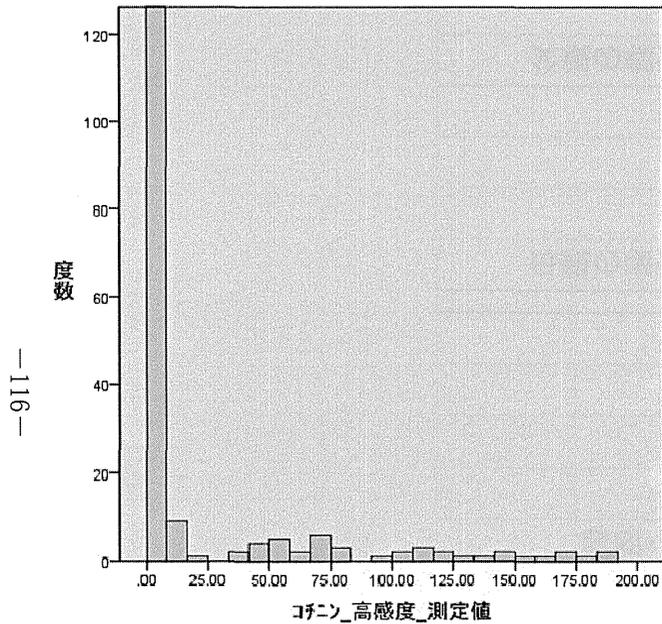


表3 母親の妊娠前、妊娠中の喫煙状況と血漿中コチニン値(ng/ml)

| | 喫煙本数 | N | 平均値 | 最小 | 25% | 50% | 75% | 最大 |
|---------|--------|-----|--------|------|-------|--------|--------|--------|
| 全体 | - | 529 | 8.60 | 0.12 | 0.12 | 0.29 | 0.95 | 206.52 |
| 妊娠前 非喫煙 | 0本 | 387 | 1.59 | 0.12 | 0.12 | 0.22 | 0.54 | 162.55 |
| 喫煙 | 1-10本 | 72 | 15.40 | 0.12 | 0.23 | 0.76 | 2.85 | 173.17 |
| | 11-20本 | 63 | 34.98 | 0.12 | 0.23 | 2.22 | 68.11 | 206.52 |
| | 20本以上 | 7 | 88.48 | 0.54 | 0.80 | 105.00 | 151.39 | 183.00 |
| 妊娠中 非喫煙 | 0本 | 489 | 1.59 | 0.12 | 0.12 | 0.25 | 0.75 | 82.43 |
| 喫煙 | 1-10本 | 31 | 88.15 | 0.12 | 52.54 | 71.10 | 117.49 | 190.84 |
| | 11-20本 | 9 | 115.45 | 0.80 | 32.54 | 131.44 | 183.85 | 206.52 |

図1 母体血漿中コチニン値の分布

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

| 内容 | | あり | % |
|----|------------------------------|-----|------|
| 1 | この子の仲のよい友達がなくなった（引っ越しなどで） | 70 | 11.0 |
| 2 | この子が他人に暴力をふるった | 26 | 4.1 |
| 3 | この子に対して（自分が）暴力をふるった | 89 | 13.9 |
| 4 | 引っ越しをした | 35 | 5.5 |
| 5 | 家を改築あるいは新築した（引っ越しはしていない） | 15 | 2.4 |
| 6 | 家族に新しい大人が加わった | 9 | 1.4 |
| 7 | 家族の収入の大幅な減少があった | 30 | 4.7 |
| 8 | 父親が家にいる時間が増えた | 38 | 6.0 |
| 9 | 父親が失業した | 46 | 7.2 |
| 10 | 両親が離婚した | 9 | 1.4 |
| 11 | 両親が別居した | 11 | 1.7 |
| 12 | 両親の一方または双方が入院した | 21 | 3.3 |
| 13 | 両親間の言い争いの回数が増えた | 39 | 6.1 |
| 14 | 両親の一方または双方が失業した | 13 | 2.0 |
| 15 | （自分が）この子に対して傷つけるようなひどいことを言った | 120 | 18.8 |
| 16 | （自分が）育児を負担に感じるようになった | 61 | 9.6 |
| 17 | ひどく落ち込んだりやる気がないと感じたりするようになった | 31 | 4.9 |
| 18 | ひどく取り乱したり混乱したりした | 37 | 5.8 |
| 19 | 自然災害の被害を受けた | 1 | 0.2 |
| 20 | この子が外から見てわかる障害・傷を負った | 15 | 2.4 |
| 21 | この子が病気で入院した | 7 | 1.1 |
| 22 | （自分が）この子の生命の危険を感じた | 3 | 0.5 |
| 23 | 自分が暴力・犯罪の被害にあった | 1 | 0.2 |
| 24 | 祖父母の一方あるいは双方が死亡した | 11 | 1.7 |
| 25 | 両親の一方または双方が死亡した | 0 | 0.0 |

1)塩川宏郷のライフイベント質問票：過去6か月の出来事を養育者に回答してもらう

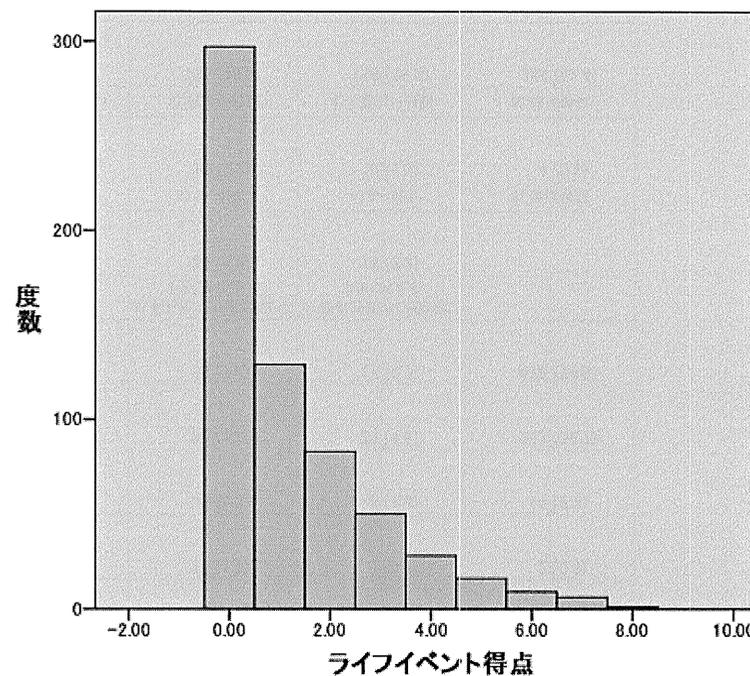


図2 ライフイベント合計数の分布

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5 養育環境調査票 ¹⁾ 結果 | | | | | | |
|----------------------------------|--|---------------|---------------|--------------------------|-------------------------|------------|
| 質問内容 | | | | | | |
| | | 1) めったにない | 2) 1週間に1~2回 | 3) 1週に3~4回 | 4) 1週に5~6回 | 5) ほぼ毎日 |
| 1 | お子様と一緒に話す機会（子どもと向き合っ て過ごすこと）はどれくらいありますか？ | 2(0.3) | 18(2.8) | 21(3.3) | 31(4.9) | 545(85.9) |
| 2 | お子様と一緒に買い物に行く機会はどのくら いありますか？ | 49(7.7) | 449(70.4) | 83(13.0) | 14(2.2) | 5(0.8) |
| 3 | お子様に読み聴かせる機会はどのくらいあ りますか？ | 436(68.3) | 107(16.8) | 25(3.9) | 9(1.4) | 26(4.1) |
| 4 | あなたは童謡やお子様の好きな歌を一緒 に歌いますか？ | 324(50.8) | 180(28.2) | 52(8.2) | 15(2.4) | 34(5.3) |
| 5 | お子様と公園に行く機会はどのくらいあ りますか？ | 416(65.2) | 144(22.6) | 11(1.7) | 2(0.3) | 2(0.3) |
| 6 | お子様と同じくらいの年齢の子供を持つ友 人や親戚とどの程度の頻度で訪問したりさ れたりしますか？ | 270(42.3) | 210(32.9) | 35(5.5) | 8(1.3) | 14(2.2) |
| 7 | お父様（お母様、または父親（母親）代わ りとなる方）はどの程度協力的ですか？ | 76(11.9) | 168(26.3) | 64(10.0) | 29(4.5) | 253(39.7) |
| 8 | お子様は両親（または母親、父親の代わり のなる方）と一緒に食卓を囲んで食べるの は何回くらいですか？ | 15(2.4) | 49(7.7) | 50(7.8) | 17(2.7) | 478(74.9) |
| | | 1) 子どもをたたく | 2) 口でしかる | 3) 何らかの方法で悪いこ とをわからせる | 4) 別の方法でこぼさない ように考える | |
| 9 | お子様がわざと牛乳をこぼしたらどうしま すか？あてはまるもの一つに○をつけて ください。 | 29(4.5) | 458(71.8) | 34(5.3) | 14(2.2) | |
| | | 1) 叩かない | 2) 1~2回 | 3) 3~4回 | 4) 4~5回 | 5) ほぼ毎日 |
| 10 | 先週は何回くらいお子様を叩いたりしま したか？ | 454(71.2) | 126(19.7) | 14(2.2) | 8(1.3) | 4(0.6) |
| | | 1) ほとんどとれない | 2) 1ヶ月に1回くらい | 3) 週に1~2回 | 4) 1週に3~4回 | 5) ほぼ毎日 |
| 11 | 夫婦（または母親、父親の代わりとなる 方）で子どもの話をする時間はどの程度 とれますか？ | 30(4.7) | 18(2.8) | 105(16.5) | 116(18.2) | 334(52.4) |
| | | 1) いない | 2) いる | | | |
| 12 | 学校以外に、お子様の面倒を見てくれ る人がいますか？ | 38(6.0) | 581(91.1) | | | |
| 13 | 子育てについて誰か相談できる人が いますか？ | 9(1.4) | 610(85.8) | | | |
| | | 1) よくある | 2) 時々ある | 3) あまりない | 4) 全くない | |
| 14 | お子様を育てながら、育児の自信がな くなくなると感じることはありますか？ | 76(11.9) | 271(42.5) | 209(32.8) | 60(9.4) | |
| | | 1) 大変楽しみにしている | 2) まあ楽しみにしている | 3) どちらでもない | 4) あまり行きたくない | 5) いやがっている |
| 15 | 15. お子様は小学校に行くのを楽し みにしていますか？ | 254(39.8) | 307(48.1) | 44(6.9) | 10(1.6) | 4(39.8) |
| 1) 養育環境調査票は安梅の開発した調査票を一部学童用に改変した | | | | | | |