

注意欠損・多動性障害(ADHD)の発症に関わる脳内神経伝達物質と養育環境要因の関係

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 佐々木 成子 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
研究分担者 吉岡 英治 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 准教授

研究要旨

注意欠損・多動性障害(Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)の発症には脳内神経伝達物質の関係が示唆されているが、遺伝的素因だけでなく養育環境要因も関与すると考えられる。ADHDの化学物質リスク評価において、これら脳内神経伝達物質および化学物質以外の環境について明らかにしておく必要があると考え、本研究では先行研究を整理することを目的とした。方法はPubMedを用いて文献検索を行った。養育環境要因では、母性的暖かさや授乳期間、ダイエットがADHDの症状を緩和・改善する一方で、TVやDVDの視聴時間が発症リスクに影響していた。脳内神経伝達物質と養育環境の交互作用では9編の論文があり、ドーパミン系あるいはセロトニン系物質の候補遺伝子多型について検討していた。前向きコホート研究は4編と少なく、いずれも児の遺伝的解析のみだった。今後は、出生前後それぞれの養育環境要因と脳内神経伝達物質のADHD関連遺伝子の関連を明らかにする必要がある。

研究協力者

池野 多美子
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)
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)

でなく、成人期の就労や社会生活適応も含め社会的問題となっている。

ADHDは衝動性に対する薬物効果などから、前頭前野でのカテコールアミン系神経伝達物質の機能が十分に発揮されないことが示唆され、それらの物質のADHD関連遺伝子の研究が進んできた。Faraoneらはメタアナリシスにより、双生児研究において発症要因の76%を規定すること、ADHD関連遺伝子としてカテコールアミン系とセロトニン系の神経伝達物質が強く関与していることを報告している²⁾。また、Gizerらは、小児のADHD関連の候補遺伝子についてメタアナリシスにより分析した結果、神経伝達物質受容体のDRD4, DRD5, HTR1B, 神経伝達物質トランスポーターのDAT1, 5-HTT, セロトニン系のシナプソム関連タンパクのSNAP-25に有意な関連があったと報告している(図1)³⁾。しかし、遺伝的素因と環境の影響は、もともと

A. 研究目的

注意欠損・多動性障害(Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)は、注意持続の困難あるいは年齢にそぐわない衝動性や多動性を特徴とする行動障害で、児童期において自閉症スペクトラムや学習障害(LD)などに比べて頻度の高い疾患である。

ADHDの有病率は、DSM-TRでは3~7%と報告されている。学童期に診断を受けた者の30~50%前後が成人期にも移行するとの報告があり¹⁾、児の学校生活適応だけ

両親から受け継いだ遺伝的素因が強く影響しているものか、出生前後の環境要因が関連しているのか、相互に影響し合うものであるのか、完全に分離できるものではない。一般環境の化学物質リスク評価に際しては、これら神経伝達物質と環境要因の関与について明らかにしておく必要がある。

本研究では、ADHD 発症に関連する養育環境要因(喫煙、飲酒の曝露を除く)および脳内神経伝達物質の ADHD 関連遺伝子との交互作用について先行研究を整理することを目的とした。

B．研究方法

英文の引用文献は、PubMed のデータベースを用いて検索した。検索キーワードは、[MeSH] を使い “Attention Deficit Hyperactivity Disorders” および “home or life or social environment” とした。脳内神経伝達物質との交互作用では、“genes”、“interaction” を追加して検索した。日本語論文は、医中誌データベースを用い、同一の検索キーワードを用いた。期間は 2011 年までの 10 年間とした。

C．研究結果

海外の論文から、ADHD と養育環境要因の関連を検討したものは 4 編であった。養育環境要因と脳内神経伝達物質の交互作用を検討した報告は 9 編であった。日本における研究は見当たらなかった。

養育環境要因は、母親の温かさ(Tullu ら)⁴⁾ や授乳期間の長さ(Julvetz ら)⁵⁾ が ADHD 症状の緩和に関連していた。テレビやゲームの視聴時間は注意機能に関連しており、その影響は青年期も同様に認められた(Swing ら)⁶⁾。また、Pelsser らはダイエットと ADHD との関連について無作為化対照試験を実施し⁷⁾、ADHD 児への介入プロ

グラムとしての可能性を報告していた(表 1)。

養育環境と脳内神経伝達物質との交互作用では、夫婦間の葛藤・自己非難の曝露が、*DRD4* リスク型において ADHD の不注意症状と関連していた⁸⁾。経済状況に絡んでは 3 編の報告があった。Nikolas らは経済的困難と両親の不仲に関する自責感と *SLC4AC* との関連を⁹⁾、Lasky-Su らは経済状況と *BNTF10SNPs* との関連を¹⁰⁾、Nobile らは経済状況と *COMT Val158Met* との関連を報告していた¹¹⁾。母親のぬくもりや批判と言った愛情の曝露と遺伝交互作用では関連が認められなかった¹²⁾。社会認識能力と *OXTR5SNPs* との関連が¹³⁾、人生上の出来事と *NET*、*COMT*、*SERTPR* との関連が¹⁴⁾、心理的ストレスと *DAT1* との関連が¹⁵⁾、しつけの質と *DRD4VNTR* との関連が¹⁶⁾ 1 編ずつ報告されていた(表 2)。

D．考察

養育環境では、母親の温かさ⁴⁾ や授乳期間⁵⁾ という養育態度そのものが、ADHD 症状を緩和あるいは改善することが明らかとなり、母児間の接触の重要性を示唆している。しかしながら、ADHD と養育環境の研究は少なく、報告された 4 編については遺伝的素因の検討がなされていない限界がある。一方ダイエットの RCT 研究から⁷⁾、食生活も症状に関連していたことは、ADHD 傾向を示す児童への介入方法としての可能性を示唆しているだろう。

養育環境と脳内神経伝達物質との交互作用の研究は 9 編であった。ドーパミン系あるいはセロトニン系物質を中心に候補遺伝子の多型について検討していたが、前向きコホート研究は 4 編のみであること、環境曝露要因が様々な観点から設定されていること、すべて児の遺伝子多型しか調べていないことなど、交互作用について結論付

けることは難しい。特に経済状況のように胎児期から影響が考えられる環境要因は、前向きコホート研究で出生前後の経済状況を考慮する必要がある。また虐待など出生後の養育環境が二次的に ADHD 発症に影響しうる可能性を考えると、母児ペアの候補遺伝子と環境要因との関連を検討する必要がある。さらに、今後は ADHD 発症に関連する遺伝的素因を有していても発症を予防するあるいは症状を緩和する環境要因について研究を蓄積することが求められる。

E . 結論

ADHD と養育環境との関連については研究が少なく、脳内神経伝達物質と養育環境の交互作用についての研究が近年蓄積されてきている。しかし日本での研究は未だ報告がない。今後は、環境化学物質曝露の影響も含め、ADHD 発症と関連する出生前後の養育環境要因もさらに検討することで、ADHD 発症予防や症状を緩和できる要因が明らかになると考えられる。

F . 研究発表

1.論文発表

(1)池野多美子,小林澄貴,馬場俊明,岸玲子.
注意欠損/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. 25 (2):53-59, 2012.

2.学会発表

(1)池野多美子,小林澄貴,馬場俊明,岸玲子.
注意欠損・多動性障害に関する文献 Review(1)-有病率と発生に関する要因.第 82 回日本衛生学会学術総会.京都市.Mar.24-26,2012.

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

- (1) Roy-Byrne,P., Scheele, L., Ward, N. et al. Adult attention-deficit hyperactive disorder. Assessment guideline based on clinical presentation to a specialty clinic.
- (2) Faraone,S.V., R.H.Perilis, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biologocal Psychiatry. 2005;57(11):1313-1323.
- (3) Gizer,I.R., C.Ficks, et al. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Hum Genet. 2009;126(1):51-90.
- (4) Tully Lucy A, Arseneault, Avshalom et al. Does Maternal Warmth Moderate the Effects of Birth Weight on Attntion-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms and Low IQ? J of Consulting and Clinical Psychology. 2004;72(2):218-226.
- (5) Jordi Julvetz, Nuria Ribas-Fito,et al. Attntion behaviour and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. Acta Paediatrica. 2007;96(6):842-847.
- (6) Swing, E. L., D. A. Gentile, et al. Television and video game exposure and the development of attention problems. Pediatrics. 2010;126(2):214-221.
- (7) Pelsser, Lidy M., Franken Klass, et al. Effects a restricted elimination diet on the behavior of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomized controlled trial. Lancet. 2011;377:494-503.
- (8) Martel MM, Nikolas M, Jarnigan K, et al. The dopamine receptor D4 gene (DRD4) moderates family

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

- environmental effects on ADHD. *J Abnorm Child Psychol.* 2011;39:1-10.
- (9) Nikolas M, Friderici K, Waldman I, et al. Gene x environment interactions for ADHD: synergistic effect of 5HTTLPR genotype and youth appraisals of inter-parental conflict. *Behav Brain Funct.* 2010;6:23.
- (10) Nobile M, Rusconi M, Bellina M, et al. COMT Val158Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10-14. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19: 549-557.
- (11) Lasky-Su J, Faraone SV, Lange C, et al. A study of how socioeconomic status moderates the relationship between SNPs encompassing BDNF and ADHD symptom counts in ADHD families. *Behav Genet.* 2007;37: 487-497.
- (12) Sonuga-Barke EJ, Lasky-Su J, Neale BM, et al. Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B: 1359-1368.
- (13) Park J, Willmott M, Vetuz G, et al. Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34: 697-702.
- (14) Müller DJ, Mandelli L, Serretti A, et al. Serotonin transporter gene and adverse life events in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:1461-1468.
- (15) Laucht M, M.H.Skowronek, et al. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-years-olds from a high-risk community sample. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):585-590.
- (16) Sheese BE, Voelker PM, Rothbart MK, et al. Parenting quality interacts with genetic variation in dopamine receptor D4 to influence temperament in early childhood. *Dev Psychopathol.* 2007;19:1039-1046.

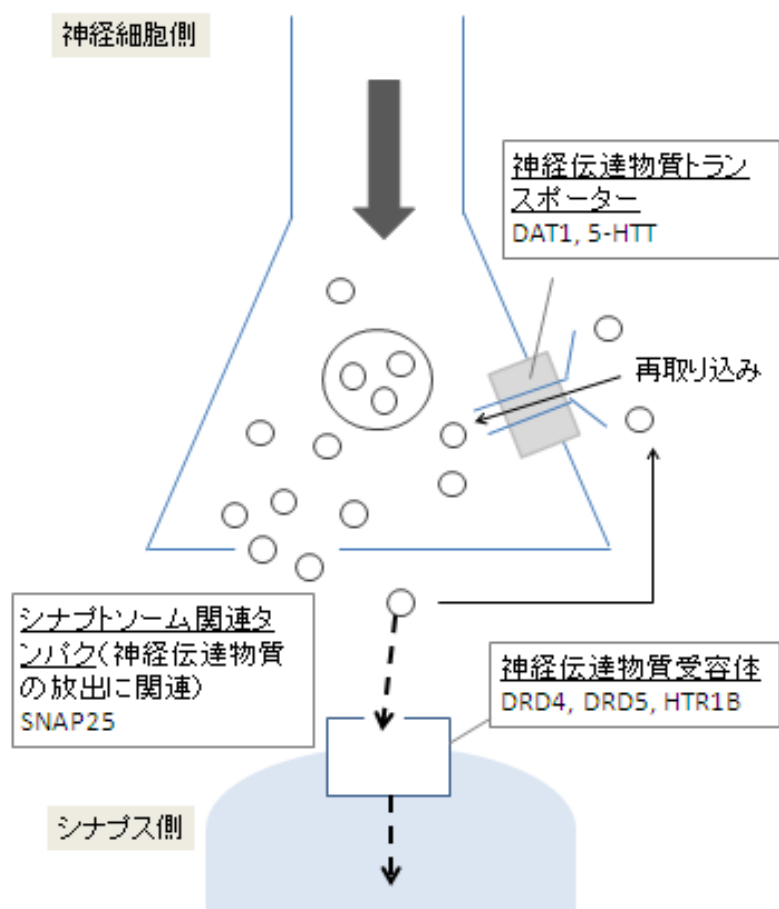


図1 神経伝達物質のADHD関連遺伝子
(Gizerら,2009.を改変)

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. 養育環境要因と ADHD(あるいは ADHD 関連症状)との関連

著者 / 国 / 年	研究デザイン	対象者	曝露評価	ADHD の評価	結果
Tully et al., 2004 UK	後ろ向き コホート	低体重出生の 双子の 5 歳児 2232 組	母性的温かさ(ビデオ 撮影された子どもの 反応からコード化し た感情表現)	教員と養育者による ADHD 症状の調査 票	ADHD 得点において, 児の体重と母性的 温かさの間に有意な交互作用があった。 IQ とは関係しなかった。
Jurvetz et al., 2007 Spain	前向き出 生コホー ート	4 歳児 500 名 (2 箇所のコ ホート)	授乳期間(聞き取り)	ADHD-DSM- に 基づく教員による調 査票 MCSA(神経心理学 検査) 教員による CPSCS	授乳 12 週以上は ADHD 得点と社会適応 の改善が認められた (ADHD RR=0.56;95%CI.0.37-0.85; 社会適応 RR=0.57;95%CI.0.52-0.66)。 授乳 20 週以上は実行機能と関連があっ た(RR=0.49;95%CI.0.6-9.2)。 交絡要因調整後も効果は維持した。
Swing et al., 2009 USA	縦断研究	6 歳から 12 歳 1323 名	テレビやビデオゲー ムの視聴時間(13 ヶ月 間)	教員による注意機能 の評価	テレビやビデオゲームの視聴は注意機能 と非常に関連している (OR=1.81, 95%CI.1.56-2.11)。
Pelsser et al., 2011 Netherlands	クロスオ ーバーの RCT	ADHD と診断 された 4~8 歳 児 100 名	ダイエット(厳格なダ イエットと健康的ダ イエットの指導を受 ける対照群)	小児科医による ADHD-RS と Conners, SDQ,SPI	ダイエット群は対照群に比べ, ADHD 症 状評価指標の ADHD-RS 得点が 23.7(95%CI 18.6-28.8; p<0.0001)差があ り, 両群を交差した結果, 30 人中 16 人 (63%)に症状のぶり返しが認められた。

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. 脳内神経伝達物質と養育環境要因の交互作用と ADHD(あるいは ADHD 関連症状)

著者/ 地域/ 出版年	対象者/ 対象者年齢/ 男児割合/ 研究デザイン	養育環境評価指標 対象/ 評価方法	遺伝評価指標 対象/ 遺伝子多型	結果
< 葛藤・自己非難曝露(夫婦間) >				
Martel ら/ アメリカ/ 2011	548 名/ 6-18 歳/ 59%/ 前向きコーホート	父母/ インタビュー調査	児 / <i>DRD4</i> プロモーター VNTR	<i>DRD4</i> リスク型において、一貫したしつげがない群はある群と比べて ADHD の不注意症状が多い($t=2.26, P<0.025, R^2=0.04$)。 <i>DRD4</i> リスク型において、夫婦間葛藤自己非難が高い群は低い群と比べて ADHD の不注意症状が多い $t=2.82, P<0.01, R^2=0.07$ 。
< 経済状況曝露(経済的困難さ・両親の不仲) >				
Nikolas ら/ アメリカ/ 2010	304 名/ 6-18 歳/ 56.6%/ 前向きコーホート	父母/ CPIC 調査	児 / <i>SLC4AC</i> プロモーター A>G	自己非難と <i>SLC4AC</i> 高活性遺伝子型をもつ ADHD との間に正相関 ($r=0.32, P<0.001$)。 自己非難と <i>SLC4AC</i> 低活性遺伝子型をもつ ADHD との間に正相関 ($r=0.40, P<0.001$)。
< 経済状況曝露(社会的経済状況) >				
Lasky-Su ら/ アメリカ/ 2007	701 名/ 12 歳/ 60.9%/ 症例-対照研究	父母/ Hollingshead によって開発された 5 点スケール評価	児 / <i>BNTF</i> 10SNPs	低い社会的経済状況の中で不注意症状と rs1013442 A アレルとの交互作用による有意な増加が認められた ($P=0.012$)。 不注意症状と rs1387144 C アレルとの交互作用による有意な増加が認められた ($P=0.009$)。
Nobile ら/ イタリア/ 2010	575 名/ 10-14 歳/ 51.5%/ 横断研究	父母/ Hollingshead によって開発された 9 点スケール評価	児 / <i>COMT</i> Val158Met	親の社会的状況が低く、 <i>COMT</i> Val/Val の児のなかで、 <i>COMT</i> と社会的経済状況の交互作用が ADHD に影響を及ぼした ($F=5.693, P=0.004$)。
< 愛情曝露(母のぬくもり・批判) >				
Sonuga-Barke ら/ ヨーロッパ7カ国/ 2008	958 名/ 5-17 歳/ 86.99%/ 横断研究	父母/ インタビュー調査	児 / 600,000 SNPs*	関連なし。

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

< 社会認識能力曝露 >				
Park ら/ イギリス, アイルランド/ 2010	450 名/ 16-70 歳/ 不明/ 横断研究	児/ CAPA を用いたインタビュー調査	児 / OXTR 5SNPs	ADHD 児において, rs53576 AA 遺伝子型は, AG 遺伝子型と比べて, 社会能力が高かった($F=5.24, P=0.007$)。ADHD 児において, rs13316193 CC 遺伝子型は, TT 遺伝子型と比べて, 社会能力が低かった($F=3.09, P=0.05$)。
< 有害な人生の出来事曝露 >				
Müller ら/ カナダ/ 2008	110 名/ 17-56 歳/ 64.5%/ 横断研究	児/ インタビュー調査	児 / NET, COMT, SERTPR (A>G)	SERTPR Long 型変異は, ADHD のうちの感情干渉の管理について有意な増加を示した($\beta=0.97, P=0.001$)。
< 強い心理社会的ストレス >				
Laucht ら/ ドイツ/ 2007	305 名/ 15 歳/ 47.9%/ 前向きコーホート	父母/ the Rutter family adversity index	児/ DAT1	DAT1 10-repeat allele の発症リスクは, 不注意型と多動/衝動型に有意に高かった(不注意型 OR=3.28, CI 1.24-8.68; 多動/衝動型 OR=3.70, CI 1.32-10.40)。
< しつけの質曝露 >				
Sheese ら/ アメリカ/ 2007	45 名/ 4 歳/ 64.4%/ 前向きコーホート	児/ 10 分間介護士と交わせる(ビデオ撮影) 父母/ 児のビデオテープを見せた観察的評価方法を用いた調査	児 / DRD4 VNTR	7-repeat アレルをもつ児はしつけの質に影響を及ぼし, 低いしつけの質は高い感情の探求と関連あり($F(1.39)=6.63, P=0.01$)。

*; 600,000 SNPs の遺伝子: NR4A2, PER2, SLC6A1, DRD3, SLC9A9, HES1, ADRA2C, ADRB2, ADRA1B, DRD1, HTR1E, DDC, STX1A, ADRA1A, NFIL3, ADRA2A, ADRB1, SLC18A2, TPH1, BDNF, FADS1, FADS2, ADRBK1, ARRB1, DRD2, HTR3B, TPH2, SYT1, HTR2A, SLC6A2, ARRB2, PER1, PNMT, CHRNA4, COMT, ADRBK2, CSNK1E.

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