

## 注意欠如・多動症発症のエピジェネティクス仮説 ——成人期発症と児童期発症との違いの解明に向けて——

今村 明<sup>1)</sup>, 金替 伸治<sup>1)</sup>, 山本 直毅<sup>1)</sup>, 船本 優子<sup>1)</sup>, 田山 達之<sup>2)</sup>,  
山口 尚宏<sup>2)</sup>, 黒滝 直弘<sup>3)</sup>, 小澤 寛樹<sup>1,2)</sup>

エピジェネティクスとは、DNA 配列の変化ではなく、DNA のメチル化やヒストン蛋白の化学修飾、ノンコーディング RNA による制御などによって、遺伝子発現が変化する現象である。近年発表された 3 つの大規模疫学研究により、幼少時に発症する注意欠如・多動症 (ADHD) とは別に、生物学的に異なるものとして成人期に発症する ADHD もあるのではないかという疑問が提示されている。成人期に発症する ADHD があると仮定した場合、エピジェネティクスのメカニズムが関与している可能性があるものと考え、検証を行った。ADHD の遺伝率の研究からは、ADHD の発症に遺伝要因と環境要因の両方が関与していることが示されている。原因遺伝子についての研究では、ADHD 発症にはモノアミン系の遺伝子や神経栄養因子関連遺伝子など多数の遺伝子が関与していることが示されている。また ADHD 発症のエピジェネティクス仮説については、母親の喫煙や飲酒、幼児期の心理社会的ストレスなどがエピジェネティック変化を起し、ADHD 類似の表現型を発現するという、この仮説を支持する研究報告が少しずつ増えている状況である。本稿では、ADHD のエピジェネティクス仮説について概説し、ジェネティクスとエピジェネティクスの両面から成人期 ADHD の発症のメカニズムについて考察を行う。

<索引用語：ADHD，エピジェネティクス，遺伝要因，環境要因，神経発達症>

### はじめに

精神の障害 (mental disorders) の多くは、生まれ (遺伝要因) と育ち (環境要因) の双方の影響で発症するものと考えられる。近年では、統合失調症や自閉スペクトラム症などに対して盛んに分子遺伝学的研究が行われており、かなりの成果が上がっているが、環境要因が発症にどのように影響するかについてはまだまだわかっていないことが多い。環境要因の発症に対する影響については、特にエピジェネティクスの機序が注目されている。

2015～2016 年に発表された 3 つの大規模疫学研究<sup>2,10,38)</sup>より、注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) は、幼少時に発症するものと成人期に発症するものに分かれるのではないか (遺伝学的に異質なものではないか) という疑問が提示されている。上記のような状況から、幼少時発症の ADHD は主としてジェネティクス (一般的な意味での「遺伝学」) の関与が大きく、成人期発症の ADHD はエピジェネティクスの関与が大きいという仮説も考えられる。本稿では、ADHD のエピジェネティクス仮説につい

て概説し、ジェネティクスとエピジェネティクスの両面から成人期 ADHD の発症のメカニズムについて考察を行う。

### I. エピジェネティクスとは

エピジェネティクスとは、接頭語で over, above などの意味がある“epi”と“genetics”が合わさった言葉で、かつては「後成的遺伝学」と訳されることもあった。一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) やコピー数多型 (copy number variation : CNV) などのような DNA 配列の変化ではなく、DNA のメチル化やヒストン蛋白の化学修飾などによって、遺伝子発現が変化する現象である<sup>22,49)</sup>。この2つの機序は単独に働く場合もあるが、相互に影響しあう場合もある。一般的にはヒストン蛋白の化学修飾のほうが、DNA のメチル化に比べるとダイナミックに変動するものと考えられている。最近ではノンコーディング RNA による制御もエピジェネティクスに加える場合が多くなってきている<sup>12)</sup>。

1つの受精卵からさまざまな組織の細胞が分化するのも、一卵性双生児の形質の違いも、このエピジェネティクスの機序が働いているものと考えられている。われわれの研究グループでは以前より一卵性双生児の精神疾患不一致例を対象として、エピジェネティクスの研究を行ってきた<sup>50)</sup>。これまで癌<sup>6)</sup>や先天性疾患<sup>34)</sup>などさまざまな領域で、エピジェネティクスが発症にかかわることが確認されており、2型糖尿病<sup>39)</sup>、うつ病<sup>42)</sup>などさまざまな疾患でその病因にエピジェネティクスが影響している可能性が示唆されている。以前から被虐待児のストレス耐性低下にエピジェネティクスが関与している可能性を示す論文<sup>35,51)</sup>は多く、最近では神経発達症の発症機序としてエピジェネティクスを想定した論文<sup>33,47)</sup>も散見される。

食物摂取量の不足がエピジェネティック変化を引き起こすということも報告されている。1944年のオランダ飢餓を経験した人々は、数十年たった後も IGF2 遺伝子のメチル化が少なかったという報告がある。人生早期の環境が、エピジェネ

ティック変化を引き起こし、その影響が生涯持続することが示されている<sup>20)</sup>。

また、近年 DOHaD (developmental origins of health and disease) という概念が提唱されている<sup>4)</sup>。これは、胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼすという考え方である。また、生活習慣病をはじめとする非感染性の慢性疾患を non-communicable diseases (NCDs) と呼び、その発症の機序として DOHaD が重要であるということもいわれている。例えば統合失調症や双極性障害は、2型糖尿病、脂質異常症などと合併率が高く、共通した胎生期および出生後短時間に起こったエピジェネティック変化に由来するという仮説も示されている<sup>31)</sup>。ADHD もこのような考え方があてはまるのではないかと思われる。

### II. ADHD の遺伝率

遺伝率とは、ある形質の発現に遺伝要因がどのくらい関与しているかという割合であるが、一般的に一卵性双生児 (ゲノムが100%近く一致) と二卵性双生児 (ゲノムが50%近く一致) の診断一致率から求められることが多い。ADHD についてもこれまでさまざまな形で遺伝率について報告されてきた。児童思春期の ADHD の遺伝率としては20の双生児研究から、76% (60~90%) という結果が示されている<sup>15)</sup>。一方で成人の ADHD の遺伝率は30~40%と低く報告されている<sup>7,45)</sup>。これに関しては評価者の違いによるバイアスの影響が考えられている。つまり児童思春期では親か担当する教師が評価者となり、成人期では自己評価式の質問紙が使用されることが多い。成人の ADHD で自己評価式質問紙を使用した研究では、有症率は、不注意症状37%、多動性・衝動性症状38%<sup>28)</sup>であった。また臨床データによる研究としては、成人期 ADHD の遺伝率72%<sup>29)</sup>という報告がある。このように評価者効果<sup>8,36)</sup>についての検討は重要である。

近年では、双生児は胎内環境を共有しているこ

表1 ADHDの分子遺伝学的研究(代表的なものを表記)

---

- ・連鎖研究で連鎖(あるいはその傾向)が認められた染色体の座位  
1q25.1, 1q25.3, 2p25.1, 2q21.1, 2q35, 4q13.2, 5p13, 5q33.3, 6q22-23, 9q33, 11q22-25, 13q12.11, 14q12, 15q11.2-13.3, 16p12.3-12.2, 16q13, 16q23.1-24.3, 17p11, 18q11.2-12.3, 18q21.31-21.32 など
- ・関連研究(GWASなど)により関連(あるいはその傾向)が認められた遺伝子  
ドパミン関連遺伝子: *DRD3, DRD4, DRD5, DBH, SLC6A3 (DAT1)*  
セロトニン関連遺伝子: *SLC6A4 (5-HTT, SERT), HTR1B (5HT1B), HTR1A, HTR2A*  
ノルアドレナリン関連: *SLC6A2 (NET1), ADRA2A, ADRA2C*  
神経栄養因子関連: *BDNF, CNTFR, NTF3, LIN-7*  
その他: *COMT, DDC, MAOB, CLOCK, CNR1, NOS1, LPHN3, BAIAP2, CNTNAP2, SNAP25, CDH13* など

---

(文献 11, 16, 17, 32 より作成)

ともあり、双生児による遺伝率の推定には限界がある、という意見もある<sup>46)</sup>。また、成人発症で遺伝的背景の少ないADHDの一群が存在するのではないかという議論<sup>38)</sup>もあり、ADHDの遺伝率については今後も検討が必要と思われる。

### III. ADHDの分子遺伝学的研究

ADHDに対して分子遺伝学的手法を用いて行った研究は多数存在する<sup>11)</sup>。表1に示す通り、連鎖研究で多数の座位との連鎖が報告されているが<sup>11,32)</sup>、複数の研究ですべて有意な結果が示されている座位はない。またゲノムワイド関連解析(genome wide association study: GWAS)などの関連研究でも、神経伝達物質関連遺伝子、神経栄養因子関連遺伝子、その他のシナプス関連遺伝子など、さまざまな候補遺伝子が示されているが<sup>16,17)</sup>、他の精神の障害と同様に、原因遺伝子とははっきりと特定されているものはない。また稀なCNVも、自閉スペクトラム症や統合失調症ほどではないが、一般人口よりは多いという知見が示されている<sup>14,44)</sup>。

このようにADHDの発症に遺伝要因が関与していることに関してはさまざまなエビデンスがあるが、まだ確定的なことはわかっていないのが現状である。

表2 ADHDとの関連が疑われる環境因子

---

- ・親(特に母親)由来の因子  
若年で出産  
未熟児  
妊娠中の喫煙  
妊娠中の飲酒  
妊娠中のマリファナ使用
- ・環境化学物質  
ポリ塩化ビフェニル(PCBs)  
フタラート  
ビスフェノールA(BPA)  
多環芳香族炭化水素(PAHs)  
ポリフルオロオクタン酸化合物(PFCs)
- ・体内微量元素  
鉄(血中濃度が低い状態)  
鉛(血中濃度が低い状態)
- ・心理社会的ストレス  
子ども虐待(身体的虐待, 性的虐待, ネグレクト, 心理的虐待)  
その他人生早期の逆境体験

---

(文献 5, 19, 37, 43 より作成)

### IV. ADHDの発症への環境因子の影響, 特にエピジェネティクスについて

表2にADHDとの関連が疑われる環境因子を示す<sup>5,19,37,43)</sup>。このなかで特にエピジェネティクスとの関連の可能性がある喫煙, アルコール, 心理社会的ストレスの影響について以下に述べる。

## 1. 喫煙

タバコの煙はニコチンだけでなく約 250 種類の化学物質を含む。一酸化炭素やシアン化水素、ブタン、ベンゼンなどの気体や、鉛、クロム、ヒ素、カドミウムなどの重金属などである<sup>40</sup>。妊娠中の母親の喫煙が胎児の神経発達に影響することはよく知られている。11 の疫学研究のレビューでは、母親が喫煙していると ADHD の子どもが生まれるオッズ比は 2.39 と高値であった<sup>30</sup>。また、副流煙も子どもの脳にさまざまな影響を引き起こすといわれている。学習の困難、構造的な脳機能の変化とともに ADHD 症状（限局性学習症や素行症の症状も）を引き起こすという報告がある<sup>24</sup>。

妊娠中の喫煙と DNA メチル化について Joubert, B. R.らは、13 のコホートの 6,685 名を対象としてエピゲノムワイド関連解析（ゲノムワイドにエピジェネティック変化をみる解析法）のメタ解析を行い、2,000 以上の遺伝子で、妊娠中の喫煙の影響としての DNA メチル化がみられたことを報告している<sup>23</sup>。今後も、妊娠中の喫煙とエピジェネティクス、ADHD の関係についての研究が続けられるものと思われる。

## 2. アルコール

母親の妊娠中の飲酒が胎児に及ぼす影響として、胎児性アルコールスペクトラム障害 (fetal alcohol spectrum disorder : FASD) が知られている<sup>21</sup>。FASD は、①胎児性アルコール症候群 (fetal alcohol syndrome : FAS)、②部分的胎児性アルコール症候群 (partial fetal alcohol syndrome : PFAS)、③アルコール関連神経発達症 (alcohol-related neurodevelopmental disorder : ARND)、④アルコール関連先天性障害 (alcohol-related birth defects : ARBD) を含み、FAS では顔面の小奇形（短い眼瞼亀裂、上唇が薄い、人中が長く縦溝がない）、成長発達の遅延、脳の成長の遅延、神経・行動の障害 (neurobehavior impairment) が基準となっている<sup>21</sup>。特に FAS、PFAS、ARND では実行機能障害、注意欠如、衝動のコントロール困難などの症状を含む場合があるため、

ADHD と関連が深いと考えられている。

親のアルコール摂取と子どもの ADHD 発症については、以下のような報告がある。母親がアルコールを摂取した際の影響として、胎生期のアルコールの曝露がマウスやラットで ADHD 様の行動特性を示し、同時に *DAT* 発現増加、*MeCP2* の発現減少が前頭皮質や線条体で見られることが報告されている<sup>25</sup>。また父親のアルコールへの曝露は、精子に影響を与え、子的大脑における *DAT* のプロモーター領域の異常なメチル化を引き起こすという報告がある<sup>26</sup>。以上のように、親のアルコール摂取の影響による子どものエピジェネティック変化が報告されている。

## 3. 虐待などの心理社会的ストレス

以前から親の不適切な養育の影響で脱抑制型の愛着障害が起り、ADHD 様の症状を呈することが知られていた。DSM-5 でも ADHD の鑑別診断として、反応性アタッチメント障害が挙げられており、また脱抑制型対人交流障害の鑑別診断、併存診断にそれぞれ ADHD が挙げられている<sup>3</sup>。成人の双生児に対して子どものころの虐待体験と ADHD 症状について質問紙を用いて尋ねると、一卵性、二卵性にかかわらず、有意な相関がみられたという報告もある<sup>9</sup>。

カナダのマギル大学の Meaney, M.らのグループは、子ラットを舌でなめたり (licking)、毛づくろいをしたり (grooming) する養育行動が多い群と少ない群に母ラットを分けて、養育行動が少ない群の子ラットは、海馬のグルコルチコイド受容体のプロモーター領域のメチル化がみられ、遺伝子発現が抑制されていることを報告した<sup>51</sup>。このことからネグレクトなどの虐待を受けている状態では、ストレス耐性のために重要な役割を果たすグルコルチコイド受容体の遺伝子発現が低下し、ストレス耐性が低くなることが考えられた。その後、同グループは、死後脳の研究を行い、幼児期に虐待を受けたヒトの脳では、虐待を受けていないヒトの脳と比べて、海馬でのグルコルチコイド受容体のプロモーター領域に DNA メチル

化がみられ、グルコルチコイド受容体の mRNA が低下していることが示された<sup>35)</sup>。これによって、動物だけではなくヒトでも上記のような状態が起こっていることが示され、また幼児期の出来事が心理的な記憶だけではなく、分子生物学的記憶として長期にわたって持続していることが示された。

最近ではセロトニン 3A 受容体遺伝子 (5-HT3AR) のエピジェネティック変化は、幼児期の不適切な療育やパーソナリティ障害、双極性障害などとの関連があるという報告もあり<sup>41)</sup>、子どものころの養育環境がエピジェネティック変化を起こし、ADHD 症状につながっていくという仮説はこれからもさまざまな形で検証されるものと思われる。

## V. 最近の ADHD のエピジェネティクス研究と成人期 ADHD 発症のメカニズムについての考察

最近では、ADHD にエピジェネティック変化があるものと考えて行われた研究が、比較的多くみられる。ドパミントランスポーターの遺伝子である *SLC6A3* の DNA メチル化の状態を新しいバイオマーカーとして診断や治療に役立てるという試みも示されている<sup>1)</sup>。また *DRD4* のメチル化の状態が、ADHD の多動の問題よりも認知機能の問題 (不注意症状) と強い関連があることを示す報告もある<sup>13)</sup>。異常なマイクロ RNA (miR-34c) の発現が、エピジェネティックな機序で *MET*, *NOTCH2*, *HMGA2* などいくつかの遺伝子発現を調整し、ADHD の発症の一因となるという報告もある<sup>18)</sup>。

このように ADHD の発症にエピジェネティクスが関与している可能性を考慮すると、成人期発症の ADHD について、十分なエビデンスはないものの、以下のような可能性も考えられる。ADHD の発症には、遺伝要因と環境要因がどちらも関与していると考えられる。また環境要因には、直接的な関与とエピジェネティクスの機序を介した関与が考えられる。児童期の ADHD の発症に関しては、生来の遺伝要因 (主として SNP や

CNV などの DNA 配列の変異による遺伝子発現の変化) の関与があり、それに胎生期、幼児期の環境要因の影響 (ニコチンやアルコールなどの直接的作用と一部は妊娠中の喫煙や飲酒などの影響によるエピジェネティック変化の可能性あり) も加わる可能性がある。一方、成人期の ADHD の発症は、上記の要因に加えて後天的な環境要因 (食事などの直接的作用と一部は心理社会的ストレスなどの影響によるエピジェネティック変化の可能性あり) が関与している可能性も考える。

## おわりに

本稿では、成人期 ADHD の発症にエピジェネティクスが関与している可能性を論じた。しかしこれはあくまで仮説の 1 つであって、成人期 ADHD の発症をどのように捉えるかについては、さらなる検討が必要である。はじめに挙げた 3 つの論文の一部には「評価者効果」の影響も考えられるし、遺伝的な異質性については分子遺伝学的手法を用いた数多くの検討が必要である。

神経発達症の遺伝要因と環境要因の関係については、以下のような考え方もある。ある人が神経発達症の特性を強くもっていても、必要な支援が受けられたりして、保護的環境にある状態ではその特性は目立たないが、保護的ではない環境となるとその特性が際立って診断可能な状態となる場合がある<sup>27)</sup>。成人期 ADHD の発症に関しては、このように環境の変化により発症閾値を超える場合もあることを考慮すべきと思われる。

ADHD はかつて MBD と呼ばれていたもの<sup>48)</sup> [微細脳損傷 (minimal brain damage) あるいは微細脳機能不全 (minimal brain dysfunction)] と重複する概念だが、本稿で示したようにかなりの割合で遺伝要因があり、またエピジェネティックな要因の関与の可能性もあるため、脳の問題としてだけではなくゲノムあるいはエピゲノムの問題として捉える必要がある。ADHD の発症のメカニズムについて、今後もジェネティクス、エピジェネティクスの両面から検討していくべきと考える。

## 利益相反

今村明の開示すべきCOI関係にある企業などは以下の通りである。

講演料，監修料等：日本イーライリリー株式会社，ヤンセンファーマ株式会社，塩野義製薬株式会社

金替伸治，山本直毅，船本優子，田山達之，山口尚宏，黒滝直弘，小澤寛樹に関しては，本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Adriani, W., Romano, E., Pucci, M, et al. : Potential for diagnosis versus therapy monitoring of attention deficit hyperactivity disorder : a new epigenetic biomarker interacting with both genotype and auto-immunity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 27 (2); 241-252, 2018
- 2) Agnew-Blais, J. C., Polanczyk, G. V., Danese, A., et al. : Evaluation of the persistence, remission, and emergence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) ; 713-720, 2016
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington, p.64, 2013 (日本精神神経学会 日本語版用語監修，高橋三郎，大野 裕監訳：DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル，医学書院，東京，2014)
- 4) Barnes, M. D., Heaton, T. L., Goates, M. C., et al. : Intersystem implications of the developmental origins of health and disease : advancing health promotion in the 21st century. *Healthcare (Basel)*, 4 (3); 45, 2016 Published online 2016 Jul 15. doi : 10.3390/healthcare4030045
- 5) Bener, A., Kamal, M., Bener, H., et al. : Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann Med Health Sci Res*, 4 (Suppl 3) ; S291-297, 2014
- 6) Bennett, R. L., Licht, J. D. : Targeting epigenetics in cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 58 ; 187-207, 2018
- 7) Boomsma, D. I., Saviouk, V., Hottenga, J., et al. : Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD Index) in adults. *PLoS One*, 5 (5) ; e10621, 2010 Published online 2010 May 12. doi : 10.1371/journal.pone.0010621
- 8) Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Larsson, H. : Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 168 (6) ; 406-413, 2015
- 9) Capusan, A. J., Kuja-Halkola, R., Bendtsen, P., et al. : Childhood maltreatment and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults : a large twin study. *Psychol Med*, 46 (12) ; 2637-2646, 2016
- 10) Caye, A., Rocha, T. B., Anselmi, L., et al. : Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood : evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) ; 705-712, 2016
- 11) Coghill, D., Banaschewski, T. : The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*, 9 (10) ; 1547-1565, 2009
- 12) Collins, L. J., Schönfeld, B., Chen, X. S. : The epigenetics of non-coding RNA. *Handbook of Epigenetics : the New Molecular and Medical Genetics* (ed. by Tollefsbol, T.). Elsevier, London, p.49-61, 2011
- 13) Dadds, M. R., Schollar-Root, O., Lenroot, R., et al. : Epigenetic regulation of the DRD4 gene and dimensions of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 25 (10) ; 1081-1089, 2016
- 14) Elia, J., Sackett, J., Turner, T., et al. : Attention-deficit/hyperactivity disorder genomics : update for clinicians. *Curr Psychiatry Rep*, 14 (5) ; 579-589, 2012
- 15) Faraone, S. V., Mick, E. : Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33 (1) ; 159-180, 2010
- 16) Franke, B., Faraone, S. V., Asherson, P., et al. : The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*, 17 (10) ; 960-987, 2012
- 17) Gallo, E. F., Posner, J. : Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder : overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry*, 3 (6) ; 555-567, 2016
- 18) Garcia-Martínez, I., Sánchez-Mora, C., Pagerols, M., et al. : Preliminary evidence for association of genetic variants in pri-miR-34b/c and abnormal miR-34c expression with attention deficit and hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*, 6 (8) ; e879, 2016
- 19) He, J., Ning, H., Huang, R. : Low blood lead levels and attention-deficit hyperactivity disorder in children :

a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017 doi : 10.1007/s11356-017-9799-2.

20) Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., et al. : Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (44) ; 17046-17049, 2008

21) Hoyme, H. E., Kalberg, W. O., Elliott, A. J., et al. : Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*, 138 (2) ; e20154256, 2016

22) 今村 明 : 被虐待児と発達障害児のエピジェネティック変化の関与の可能性. 第108回日本精神神経学会学術総会 (2012年) 特集号 (電子版). *精神経誌*, 115 ; ss346-355, 2013

23) Joubert, B. R., Felix, J. F., Yousefi, P., et al. : DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy : genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet*, 98 (4) ; 680-696, 2016

24) Kabir, Z., Connolly, G. N., Alpert, H. R. : Second-hand smoke exposure and neurobehavioral disorders among children in the United States. *Pediatrics*, 128 (2) ; 263-270, 2011

25) Kim, P., Park, J. H., Choi, C. S., et al. : Effects of ethanol exposure during early pregnancy in hyperactive, inattentive and impulsive behaviors and MeCP2 expression in rodent offspring. *Neurochem Res*, 38 (3) ; 620-631, 2013

26) Kim, P., Choi, C. S., Park, J. H., et al. : Chronic exposure to ethanol of male mice before mating produces attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype along with epigenetic dysregulation of dopamine transporter expression in mouse offspring. *J Neurosci Res*, 92 (5) ; 658-670, 2014

27) 小坂浩隆, 藤岡 徹 : 発達障害の子どもから大人への連続性について. *最新精神医学*, 22 (3) ; 197-208, 2017

28) Larsson, H., Asherson, P., Chang, Z., et al. : Genetic and environmental influences on adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms : a large Swedish population-based study of twins. *Psychol Med*, 43 (1) ; 197-207, 2013

29) Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B. M., et al. : The heritability of clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder across the life span. *Psychol Med*, 44 (10) ; 2223-2229, 2014

30) Langley, K., Rice, F., van den Bree, M. B., et al. : Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*, 57 (6) ; 359-371, 2005

31) Lewis, A. J., Galbally, M., Gannon, T., et al. : Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders. *BMC Med*, 12 ; 33, 2014

32) Li, Z., Chang, S. H., Zhang, L. Y., et al. : Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes : a review. *Psychiatry Res*, 219 (1) ; 10-24, 2014

33) Loke, Y. J., Hannan, A. J., Craig, J. M. : The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Front Neurol*, 6 ; 107, 2015

34) Mackay, D. J. G., Temple, I. K. : Human imprinting disorders : principles, practice, problems and progress. *Eur J Med Genet*, 60 (11) ; 618-626, 2017

35) McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., et al. : Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12 (3) ; 342-348, 2009

36) Merwood, A., Greven, C. U., Price, T. S., et al. : Different heritabilities but shared etiological influences for parent, teacher and self-ratings of ADHD symptoms : an adolescent twin study. *Psychol Med*, 43 (9) ; 1973-1984, 2013 1017/S0033291712002978. Published online 2013 Jan 9. doi : 10.1017/S0033291712002978

37) Mill, J., Petronis, A. : Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) : the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *J Child Psychol Psychiatry*, 49 (10) ; 1020-1030, 2008

38) Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., et al. : Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry*, 172 (10) ; 967-977, 2015

39) Nilsson, E., Ling, C. : DNA methylation links genetics, fetal environment, and an unhealthy lifestyle to the development of type 2 diabetes. *Clin Epigenetics*, 9 ; 105, 2017

40) Pagani, L. S. : Environmental tobacco smoke exposure and brain development : the case of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 44 ; 195-205, 2014

- 41) Perroud, N., Zewdie, S., Stenz, L., et al. : Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders : link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depress Anxiety*, 33 (1) ; 45-55, 2016 doi : 10.1002/da.22406. Epub 2015 Sep 9.
- 42) Pishva, E., Rutten, B. P. F., van den Hove, D. : DNA methylation in major depressive disorder. *Adv Exp Med Biol*, 978 ; 185-196, 2017
- 43) Polańska, K., Jurewicz, J., Hanke, W. : Exposure to environmental and lifestyle factors and attention-deficit/hyperactivity disorder in children : a review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*, 25 (4) ; 330-355, 2012
- 44) Ramos-Quiroga, J. A., Sánchez-Mora, C., Casas, M., et al. : Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res*, 49 ; 60-67, 2014
- 45) Reiersen, A. M., Constantino, J. N., Grimmer, M., et al. : Evidence for shared genetic influences on self-reported ADHD and autistic symptoms in young adult Australian twins. *Twin Res Hum Genet*, 11 (6) ; 579-585, 2008
- 46) Rutter, M. J. : *Genes and Behavior : Nature-Nurture Interplay Explained*. Wiley-Blackwell, Malden, p.80-81, 2006
- 47) Siu, M. T., Weksberg, R. : Epigenetics of autism spectrum disorder. *Adv Exp Med Biol*, 978 ; 63-90, 2017
- 48) Taylor, E. : Antecedents of ADHD : a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord*, 3 (2) ; 69-75, 2011
- 49) Tollefsbol, T. : *Epigenetics : the new science of genetics*, *Handbook of Epigenetics : The New Molecular and Medical Genetics* (ed. by Tollefsbol, T.). Elsevier, London, p.1-6, 2011
- 50) Tsujita, T., Niikawa, N., Yamashita, H., et al. : Genomic discordance between monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 (3) ; 422-424, 1998
- 51) Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., et al. : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7 (8) ; 847-854, 2004
-



**Epigenetic Theory of ADHD Development :**  
**A Consideration of Differences between Child-onset and Adult-onset ADHD**

Akira IMAMURA<sup>1)</sup>, Shinji KANEGAE<sup>1)</sup>, Naoki YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Yuko FUNAMOTO<sup>1)</sup>,  
Tatsuyuki TAYAMA<sup>2)</sup>, Naohiro YAMAGUCHI<sup>2)</sup>, Naohiro KUROTAKI<sup>3)</sup>, Hiroki OZAWA<sup>1,2)</sup>

1) *Child and Adolescent Psychiatry Community Partnership Unit, Nagasaki University Hospital*

2) *Department of Neuropsychiatry, Unit of Translation Medicine Nagasaki University Graduate  
School of Biomedical Sciences*

3) *Department of Clinical Psychology, Faculty of Medicine, Kagawa University*

Epigenetics is the phenomenon by which changes in gene expression occur not by changes in the DNA sequence, but by DNA methylation, chemical modification of histone proteins, control by non-coding RNA or other means. Three large-scale epidemiological studies published in 2016 raised the possibility that adult-onset attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) differs biologically from that developing in childhood. Based on the hypothesis that ADHD develops in adulthood, we examined the possible involvement of epigenetic mechanisms.

Studies on the heritability of ADHD have demonstrated that both genetic and environmental factors are involved in the development of ADHD. In studies on causative genes, many genes, including monoaminergic and neurotrophic factor-related genes, were found to be involved. Regarding the epigenetic theory of the development of ADHD, there are a number of reports supporting the theory that smoking and drinking by the mother during the fetal stage, and psychosocial stress during infancy cause epigenetic changes, leading to an ADHD-like phenotype. In this study, we reviewed the studies on the epigenetic theory of ADHD development, and discuss the pathogenic mechanisms from both genetic and epigenetic viewpoints.

< Authors' abstract >

< **Keywords** : attention-deficit/hyperactivity disorder, epigenetics, genetic factor,  
environmental factor, neurodevelopmental disorder >

---