

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15818

研究課題名(和文)学童期の行動抑制への有機フッ素化合物胎児期曝露の影響：事象関連脳電位による検討

研究課題名(英文) Association between PFASs and behavioral inhibition of school-age children

研究代表者

山崎 圭子(YAMAZAKI, KEIKO)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任講師

研究者番号：60732120

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、行動の抑制機能を反映すると考えられる脳波のNo-go P3電位とADHD(注意欠如多動症)傾向、および胎児期の有機フッ素化合物への曝露との関連を検討した。No-go P3振幅はADHD傾向が一定を超える群で減衰したが、潜時には有意な変動が見られなかった。一方、有機フッ素はNo-go P3振幅とは関連しなかったが、潜時との間に有意な負の関連が見られた。ADHD症状および有機フッ素化合物への胎児期曝露は、いずれも学童期の抑制機能を反映する脳活動と関連したが、異なる側面への影響である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、行動抑制を反映する脳活動として脳波のNo-go P3について検討し、ADHD症状との関連性を示したことにより、先行研究による知見を指示した。また、近年、有機フッ素化合物への曝露によりADHD症状が生じる可能性が示されてきていることに対し、本研究ではNo-go P3のADHDとは異なる側面に関連することを示した。ADHD症状はPFAS曝露により起こる行動抑制機能への影響とは異なるメカニズムで生じる可能性があることを示した。有機フッ素化合物への曝露はADHDの行動抑制機能低下をさらに変調させているかもしれない、曝露への注意が必要であることを示すデータといえる。

研究成果の概要(英文)：We investigated association between event-related potential No-go P3 of school aged children and ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) symptom, and prenatal PFAS (perfluoroalkyl substances) exposure. ADHD symptom associated with No-go P3 amplitude, but not with latency. While several PFASs did not any association with No-go P3 amplitude, but significantly associated with shortened latency. Both ADHD symptom and prenatal PFAS exposure associated to inhibitory process in school aged children. However, the mechanism of influence might be different between ADHD and PFAS exposure.

研究分野：生理心理学

キーワード：抑制機能 ADHD 有機フッ素化合物 コーホート研究 No-go P3

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

AD/HD (Attention deficit hyperactivity disorder; 注意欠如多動性障害)は、注意や衝動性、多動を中心とする発達障害であり、地域により変動するが、人口の約5%が発症する。これまでの研究では、フタル酸、BPA、PFCs・ダイオキシン類、鉛、p,p'-DDEなどの有機塩素系化合物などの環境化学物質曝露がAD/HD発症と関わる可能性が示されているが、研究間で結果が一致せず、確定していない(レビューとしてPolańska, Jurewicz, & Hanke 2013)。DSM-Vによると、AD/HD症状は、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型、混合型の3つに大別される。しかし、教科書通りのAD/HD症状は稀であり、個人間で多様な症状が観察されることが知られている(大村 2011)。このうち衝動性は、行動を抑制する機能の不全として捉えることができる。たとえば道を渡るとき、信号が急に赤になった場合には足を踏み出す行動を抑えて立ち止まる必要があるが、AD/HDを持つ児では行動の抑制に失敗することがある。このような行動抑制機能の不全は、突然車道に飛び出すなど、子どもの直接的な危険につながるだけでなく、我慢できずに友達をたたいてしまうなど、人間関係にも影響を及ぼしており、早期に解決することが望ましいが、原因や詳しいメカニズムについては明らかでない。

近年、学童期の行動抑制機能にPFAS(perfluoroalkyl substances; 有機フッ素化合物)への曝露が悪影響する可能性が指摘されている(Gumpら 2011)。PFASsは界面活性剤等として用いられるが、人体に長期間蓄積し、発達を遅延させる(Goudarziら 2016)。中でも、最近用いられるようになったPFNAやPFDAについては日本で生産が多く、申請者の研究グループでも国内での曝露量増加を報告しているにも関わらず(Okadaら 2013)、AD/HD等の発達障害への影響は明らかでない。行動抑制機能の不全はAD/HDの主要な症状のひとつであることから、PFAS曝露とAD/HD症状との関連が予想されるが、先行研究の結果は一貫せず、発症に関連するという報告と(Hoffmanら 2010)、影響がないとする報告が混在している(Odeら 2014)。原因としては、これらの研究がAD/HD診断や質問票をアウトカムとして用いていることが考えられる。AD/HD診断や質問票では児の総体的な特徴を考慮するため、PFAS曝露によって行動抑制機能に特異的な影響があった場合、その影響を十分に捉えきれない可能性がある。

本研究では、行動抑制機能の評価指標としてGo/No-go課題中のERP(Event-related brain potential; 事象関連脳電位)を用いることとした。Go-No-go課題は、ディスプレイに次々とランダムに呈示される刺激(アルファベットなど)に対して反応を行うGo試行(例えば「X」以外の全ての文字)と反応をしないNo-go試行(「X」の文字)で構成される。Go試行の割合が高い場合、No-go試行で反応をしないためには強い行動抑制が必要となる。このNo-go試行ではERPのP3が増強する。このP3は運動反応の抑制に必要な心的容量を反映するといわれている(Smithら 2007)。

### 2. 研究の目的

本研究では、学童期の抑制機能とADHD症状およびPFAS曝露との関連を明らかにする。具体的には、行動抑制機能を反映するERPのNo-go P3振幅および潜時と、質問票によって測定したADHD症状および胎児期PFAS曝露レベルとの関連を解析する。

### 3. 研究の方法

対象者：

前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」への参加母児のうち、13歳に達した児に調査票を送付し、同意が得られた94名について脳波測定を行った。

調査票：

コホート登録時の妊娠中のベースライン調査票および出産時の病院記録に加え、13歳に達した児にADHD-RS(ADHD Rating Scale)、ASSQ(Autism Spectrum Screening Questionnaire)を郵送法により実施した。

脳波測定の手続き：

Go/NoGo課題ではAX-type CPTを用いた。警告刺激(「+」または「A」)が250ms間呈示された1500ms後に標的刺激(「V」「X」「Y」「Z」のいずれか)が250ms間呈示された。参加者には「A」と「X」が連続で呈示された場合にのみできるだけ早く正確に反応するよう教示した(Go試行; 12.5%)。一方、警告刺激として「A」が呈示された後、「X」以外が呈示された場合には反応を抑制する必要があった(NoGo試行; 12.5%)。練習試行の後、80試行を1ブロックとして8ブロック行った。記録と分析：EEGは頭皮上4電極(Fz, Cz, Pz, Oz)から時定数3s, Sampling rate 1000 Hz, 50 HzのLow-pass filterを用いて記録した。Referenceは鼻尖で記録後に両耳朶平均とした。振幅が $\pm 100 \mu V$ を超える試行および誤反応試行を除去後、刺激呈示前100msをbaselineとして600ms間を加算平均した。加算平均回数が十分な児40名を対象に、ERPの各電位の振幅・潜時と参加者の特徴との関連について検討した。その後、ADHD-RSの総合得点および下位得点を用いて4群に分け、一要因分散分析を用いて各電位の振幅・潜時の群間の違いを分析した。

解析：

加算平均波形より、No-go 試行における 340-440 ms 間の平均振幅を P3 振幅とし、同区間の最大振幅をとった時点をも P3 潜時とし、これらをアウトカムとして解析を行った。ADHD-RS のカットオフ得点は田中 ( ) を参考に、合計得点が男の子は 10 点、女の子は 6 点とした。PFAS については、これまでに測定された母体血中 PFAAs11 種類 (Perfluorohexane sulfonate (PFHxS)、perfluorohexanoic acid (PFHxA)、perfluoroheptanoic acid (PFHpA)、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、perfluoroundecanoic acid (PFUnDA)、perfluorododecanoic acid (PFDoDA)、perfluorotridecanoic acid (PFTTrDA)、perfluorotetradecanoic acid (PFTTeDA)) のデータを使用した。重回帰分析により ADHD 疑い群かどうか、また PFAS との関連について、母の分娩時年齢、妊娠中喫煙、妊娠中アルコール摂取を調整要因として解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### 結果

参加者の特徴について、出産時の母の年齢は母集団との大きな違いはなかった (Table 1)。Fig. 1 に総加算平均波形を示す。Go 試行では潜時約頭頂 (Pz) において大きな P3 が惹起した。一方、NoGo 試行では中心部位 (Cz) で優勢な NoGo P3 および前頭 (Fz) で最大の N2 を同定した。

Table 2 に ADHD 傾向と P3 振幅および潜時の重回帰分析の結果を示す。No-go P3 振幅は ADHD 傾向が高い場合に減衰することが crude モデルにおいても ( $=-4.8, p=0.03$ )、母の分娩時年齢、妊娠中喫煙、妊娠中アルコール摂取を調整要因としたモデルにおいても有意に減衰した ( $=-5.6, p=0.02$ )。一方、潜時については有意な関連性は見られなかった。

Table3 に PFAS 曝露濃度と P3 振幅および潜時の重回帰分析の結果を示す。No-go P3 振幅と PFAS との間に関連は見られなかったが、潜時は PFDA ( $=-4.8, p=0.03$ )、PFUnDA ( $=-4.8, p=0.03$ )、PFTTrDA ( $=-4.8, p=0.03$ ) と負の関連があった。つまり、これらの PFAS 曝露濃度が高い場合には No-go P3 潜時が短縮した。

Table 1. 参加者の特徴

特徴	Mean±SD (%)
<b>Mother</b>	
出産時年齢	32.29 ±4.7
学歴	<12 22 (25.0)
	≥12 66 (75.0)
妊娠中喫煙	No 80 (90.9)
	Yes 8 (9.1)
妊娠中飲酒	No 71 (78.0)
	Yes 20 (22.0)
<b>Father</b>	
出産時年齢	32.18 ±6.9
学歴	<12 18 (20.2)
	≥12 71 (79.8)
喫煙	No 18 (20.2)
	Yes 71 (79.8)
<b>Family</b>	
年収	<300 45 (52.3)
	≥300 41 (47.7)
<b>Child</b>	
性別	Male 52 (57.1)
	Female 39 (42.9)
第一子	Yes 49 (1.2)
妊娠日数	272.63 ±9.8

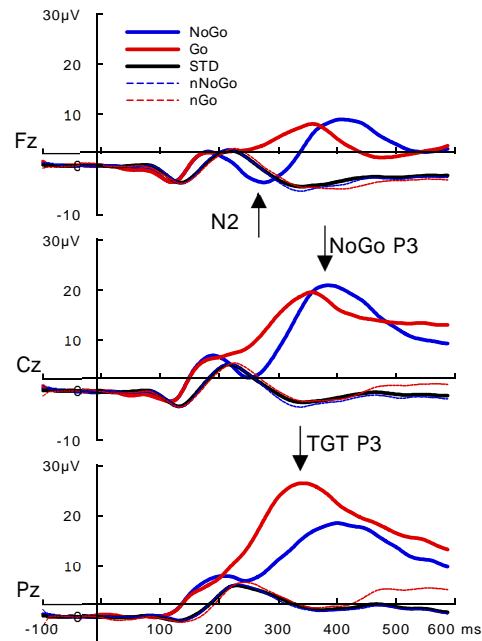


Fig1 総加算平均波形

Table 2. ADHD傾向とP3振幅および潜時との関連

	P3 amplitude				P3 latency			
	CI	p	CI	p	CI	p	CI	p
Crude	-4.8	-9.3 -0.4	0.03	11.7	-12.3	35.8	0.33	
Model	-5.6	-10.3 -0.8	0.02	11.4	-14.2	37.1	0.38	

調整は分娩時母年齢、妊娠中喫煙、妊娠中アルコール摂取

Table 3. PFAS曝露とP3振幅および潜時との関連

	P3 amplitude				P3 latency			
	CI		p		CI		p	
PFHxS	3.5	-7.3	14.3	0.51	-42.5	-98.5	13.5	0.13
PFOA	0.5	-6.7	7.7	0.90	3.6	-33.9	41.1	0.85
PFNA	-2.2	-10.4	6.0	0.60	-17.3	-60.0	25.4	0.42
Linear PFOS	2.0	-10.6	14.7	0.75	-20.8	-89.9	48.4	0.55
Total PFOS	3.1	-8.8	15.1	0.60	7.0	-55.3	69.4	0.82
PFDA	-7.4	-16.2	1.4	0.10	-49.1	-94.7	-3.6	0.03
PFUnDA	-2.2	-8.4	4.0	0.48	-40.4	-71.3	-9.5	0.01
PFDoDA	-10.0	-20.2	0.1	0.05	-47.3	-100.5	5.9	0.08
PFTTrDA	-0.7	-10.3	8.8	0.88	-61.4	-109.6	-13.1	0.01

調整は分娩時母年齢，妊娠中喫煙，妊娠中飲酒

## 考察：

総加算平均波形より，中心部電極の Cz で NoGo 試行において Go 試行よりも振幅が要請にシフトしており，No-go P3 と同定した。No-go 試行では提示された手掛かり刺激にも関わらず，cue 刺激の直前で反応を抑制する必要があるという実験状況，および電位の頭皮上分布が先行研究と類似していることから，この電位は行動抑制を反映すると考えられる。ADHD 傾向との関連を調べたところ，ADHD 傾向が高いグループでは，No-go P3 振幅が減衰することが示された。このことは，ADHD を持つ児では抑制機能が低下するという先行研究と一致する結果といえる。また，PFAS の胎児期曝露濃度は No-go P3 潜時の短縮と関連したが，振幅とは関連しなかった。このことは PFAS が No-go P3 が反映する行動抑制機能に影響している可能性を示している。ADHD 傾向が振幅と，PFAS が潜時と関連していたことを考慮すると，ADHD 症状に伴って起こる抑制機能の低下と PFAS 曝露に関連して起こる抑制機能への影響は質的に異なっている可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamazaki Keiko, Araki Atsuko, Nakajima Sonomi, Miyashita Chihiro, Ikeno Tamiko, Itoh Sachiko, Minatoya Machiko, Kobayashi Sumitaka, Mizutani Futoshi, Chisaki Yoichi, Kishi Reiko	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and the mental and psychomotor development of infants at ages 6 and 18 months: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurotoxicology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuro.2017.11.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeno Tamiko, Miyashita Chihiro, Nakajima Sonomi, Kobayashi Sumitaka, Yamazaki Keiko, Saijo Yasuaki, Kita Toshiko, Sasaki Seiko, Konishi Kanae, Kajiwara Junboku, Hori Tsuguhide, Kishi Reiko	4. 巻 618
2. 論文標題 Effects of low-level prenatal exposure to dioxins on cognitive development in Japanese children at 42 months	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 1423 ~ 1430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2017.09.267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山崎圭子, 岸玲子
2. 発表標題 13歳児におけるGo/NoGo課題時のERPと両親・児の特徴との関連：予備的検討.
3. 学会等名 第36回日本生理心理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Yamazaki, Sachiko Itoh, Atsuko Araki, Reiko Kishi
2. 発表標題 Relationship between event-related brain potentials during Go/NoGo task and parental characteristics or attention-deficit/hyperactivity disorder tendency: The Hokkaido study
3. 学会等名 26th Annual Meeting of Cognitive Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎圭子, 荒木敦子, 中島そのみ, 宮下ちひろ, 池野多美子, 伊藤佐智子, 湊屋街子, 水谷太, 菅木洋一, 岸玲子
2. 発表標題 胎児期の有機塩素系農薬曝露が3.5歳の児の知的機能に及ぼす影響- 北海道スタディ.
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎圭子, 岸玲子
2. 発表標題 胎児期PCB・Dioxin曝露が学童期の脳活動に与える影響についての検討.
3. 学会等名 第35回日本生理心理学会.
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

環境と子どもの健康に関する研究・北海道スタディ <a href="https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/">https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考