

公益財団法人 お酒の科学財団
2022 年度研究助成 最終報告書

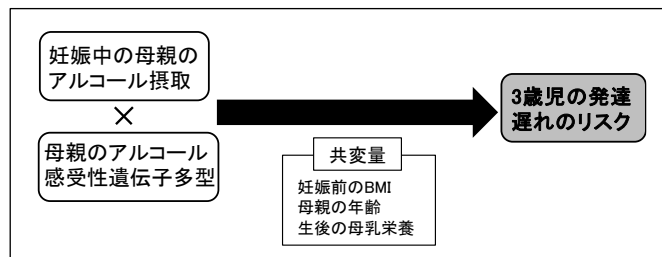
代表研究者	氏 名	三宅 邦夫	
	所属機関 役職	山梨大学大学院総合研究部 准教授	
研究領域 公衆衛生学領域			
研究課題名 妊娠中の母親の飲酒と子供の発達における遺伝子-環境交互作用の解明			
助成期間		2022 年 4 月～2024 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
山縣 然太郎		山梨大学医学部社会医学講座・教授	疫学、公衆衛生学
篠原 亮次		山梨大学出生コホート研究センター・特任教授	コホートの管理
小田和 早苗		山梨大学出生コホート研究センター・特任講師	コホートの進行、調整
久島 萌		山梨大学出生コホート研究センター・特任助教	コホートの進行、調整

研究実績の概要

【研究の目的】

胎児期のアルコール曝露は、胎児発育不全や中枢神経障害を引き起こし、自閉症（ASD）や注意欠如・多動症（ADHD）の原因となることが指摘されている。アルコール曝露が胎児に及ぼす影響は、母親のアルコール代謝に関連する遺伝子多型（SNPs）によって大きく異なると考えられる。これまでアルコール脱水素酵素 *ADH1B* の遺伝子多型が注目され、*ADH1B**1 の頻度の高い欧米諸国を中心に研究が報告されている。一方で、アルデヒド脱水素酵素 *ALDH2**2 の頻度が高いアジア人に焦点を当てた研究は乏しく、*ALDH2* 遺伝子多型の影響はよくわかっていない。

そこで本研究は日本人の出生コホートを用いて、妊娠中の母親のアルコール摂取が子どもの発達に及ぼす影響について、アルコール代謝遺伝子多型を考慮して明らかにすることを目的とした。



【研究計画】

本研究は、2011 年から環境省が主体となっている大規模な出生コホート調査「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」における山梨県内の参加者を対象とした。2019 年から 2022 年にかけて子どもが 8 歳になった時点で実施した追加調査（8 歳児学童期総合健診）で、DNA 解析のために母親と子どもの両方から血液を収集した。追加調査参加者 2,036 名のうち、各種データの揃う 1,727 組の母子を本研究対象者とした。

母親の飲酒調査は自記式の食事評価ツールである食物摂取頻度調査票（FFQ）を用いて、妊娠中・後期に調査した。妊娠中の飲酒状況は、“飲酒していない”、“妊娠判明で禁酒”、“現在も飲酒している”にカテゴリー化した。現在も飲酒していると答えた母親については、今回の妊娠に気づいてからの飲酒頻度、種類、量について調査した。

子どもの発達の遅れは、日本語版乳幼児発達検査スクリーニング質問紙（J-ASQ-3）を用いて評価した。J-ASQ-3 は、コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会スキルの 5 つの領域から構成されている。日本人の子どもに対して検証されているカットオフスコアを使用し、各領域の得点がカットオフ点を下回った場合、その子どもはその領域で発達の遅れがあるとみなした。

遺伝子多型は、アルコール代謝に関連する遺伝子（*ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1*）を含む SNPs パネル (96SNPs) を構築し、解析はスタンダード・バイオツールズ社の Biomark HD システムを用いて行った。母親のアルコール関連遺伝子多型と飲酒状況との関係は、カイ二乗検定によるクロス集計し、フィッシャーの正確検定を用いて評価した。妊娠中の飲酒状況と 3 歳児の発達遅延の関連について、ロジスティック回帰分析を行った。アルコール摂取と遺伝子多型との相互作用を明らかにするため、妊娠中の母親の

飲酒状況と *ADH1B* および *ALDH2* の遺伝子型の組み合わせに基づいて層別化した。妊娠中の母親の飲酒状況（3 グループ）と *ADH1B* 遺伝子型（2 タイプ）または *ALDH2* 遺伝子型（2 タイプ）の組み合わせ合計 6 つのカテゴリーとした。これらの曝露と 3 歳時の発達遅延との関連についてロジスティック回帰分析を行った。多変量モデルでは、妊娠前の BMI、出生時の母親の年齢、子どもが 1 歳になるまでの母乳育児について調整を行った。調整なし OR (cOR) と調整済み OR (aOR) と、それぞれの 95% 信頼区間 (CI) を算出した。統計的有意水準は 5% 未満（両側）とした。

【研究の成果】

1. 妊娠中の母親の飲酒状況は、妊娠前に飲酒しなかった母親が 958 人（55.5%）、妊娠判明後に飲酒をやめた母親が 735 人（42.6%）、妊娠中も飲酒を続けた母親が 34 人（2.0%）であった。
2. 妊娠中に飲酒していた母親の子どもは、飲酒していない母親から生まれた子どもと比較して、3 歳児のコミュニケーション能力の遅延リスクが 5.8 倍増加した。妊娠判明後に飲酒をやめた母親から生まれた子どもでは遅延リスクは増加しなかった。
3. 妊娠中の母親のアルコール摂取と 3 歳児の子どもの発達遅延との関連に *ADH1B* 遺伝子多型の相乗効果は確認されなかった。
4. 妊娠中に飲酒しなかった *ALDH2**1/*1 遺伝子型を持つ母親の子どもと比較して、妊娠中に飲酒した *ALDH2**1/*2 遺伝子型を持つ母親の子どもでは、5 つの ASQ-3 領域すべてで発達遅滞のリスクが増加した。

【学術的意義】

本研究では、妊娠中の母親の飲酒は 3 歳時点での子どものコミュニケーション能力の遅延リスクを増加することが明らかになった。さらに低活性の *ALDH2**1/*2 遺伝子型と妊娠中の母親の飲酒は、3 歳時点での子どもの発達遅滞リスク増加に相乗効果を示すことを初めて明らかにした。これまで *ADH1B* 遺伝子多型による胎児へのアルコール曝露影響が注目されてきたが、*ALDH2* 遺伝子多型による胎児へのアセトアルデヒド曝露が胎児の神経発達に影響する可能性が示唆されたことは学術的な意義は大きい。

【社会的重要性】

日本において妊娠中に飲酒を継続している母親は年々減少傾向にあるが、まだ 0% にはなっていない。本研究において、妊娠中の飲酒は子どもの発達に悪影響を及ぼす可能性が高くなることが明らかにし、妊娠中は少量であっても飲酒してはいけないことの根拠を強化できた点は社会的に重要である。また妊娠前に飲酒していたとしても、妊娠判明後に飲酒をしなければ子どもの発達遅延への影響は認められなかったことは妊娠女性の安心につながることを期待される。本研究の結果を広く社会に発信し、妊娠中のアルコール曝露による子どもの健康被害の予防に貢献したい。

本文

1. 研究開始当初の背景

出生前のアルコール曝露は、胎児性アルコールスペクトラム障害（FASD）を引き起こすことが知られている。FASD には身体的、認知的、行動的な問題が幅広く含まれ、胎児性アルコール症候群（FAS）は最も重篤な症状として同定され、特徴的な顔貌、発達の遅れ、中枢神経系の機能障害をもたらす^{1,2}。FAS の典型的な症状がない場合でも、出生前のアルコールへの曝露は子どもの神経発達に悪影響を及ぼし、注意欠陥、学習の遅れ、記憶力の低下、社会性の障害につながる可能性がある³⁻⁵。

2012 年に取得されたデータによると、世界中で 9.8%の女性が妊娠中にアルコールを摂取しており、ヨーロッパ地域では 25.2%と推定されている⁶。日本では、妊娠中にアルコールを摂取する母親の割合は減少しており、2019 年には 1.0%まで減少している⁷。現在のところ、妊娠中の安全なアルコール摂取量は不明のままである。最近の研究では、妊娠中のアルコール摂取量が低～中程度であっても、FASD のリスクを高める可能性があることが示されている^{8,9}。そのため、世界各国のガイドラインでは、妊娠中、妊娠を計画している女性、授乳中の女性はアルコール摂取を避けることが重要であると強調されている。

アルコールは主にアルコール脱水素酵素（ADH）とアルデヒド脱水素酵素（ALDH）によって代謝される。アルコール代謝において最も研究されている遺伝子多型は、*ADH1B* (rs1229984) と *ALDH2* (rs671) である。rs1229984 では 3 つの対立遺伝子（*1, *2, *3）が知られている。*ADH1B**1 はエタノール代謝の酵素活性が最も低く、*ADH1B**2 と *3 は活性が高く、エタノールのクリアランスが速い。rs671 では、*ALDH2**1（野生型）と *ALDH2**2（不活性型）の 2 つの対立遺伝子が知られている。*ALDH2**2 ホモ接合体は酵素活性を欠き、ヘテロ接合体は *ALDH2**1 ホモ接合体に比べて活性が著しく低下する。これらの対立遺伝子の頻度は民族によって異なり、*ADH1B**1 は非ヒスパニック系の白人と黒人に、*ADH1B**2 は北東アジア人に、*ADH1B**3 はアフリカ系に多く、*ALDH2**2 は北東アジア人に多くみられる^{10,11}。

アルコールとアセトアルデヒドの曝露が胎児に及ぼす影響は、母親のアルコール代謝関連遺伝子多型（SNPs）によって大きく異なると考えられている。20 年近く前に米国や南アフリカで行われた研究では、主に *ADH1B**1 と *ADH1B**3 の対立遺伝子に焦点が当てられていた。これらの研究の多くでは、*ADH1B**1*1（ホモ接合体）は FAS のリスク上昇と関連していることが明らかにされている¹²。一方でポーランドにおける最近の研究では、*ADH1B*、*ADH1B/C*、*CYP2E1* の遺伝子多型は、FAS のリスクとは関連がないことが明らかにされている¹³。このように妊娠中のアルコール曝露とその後の子どもの成長に関連するアルコール代謝 SNPs に焦点を当てた研究は、*ADH1B**1 対立遺伝子の頻度の高い欧米諸国を中心に行われてきた。しかしながら *ALDH2**2 対立遺伝子の頻度の高いアジア人に焦点を当てた研究は乏しく、*ALDH2*における SNPs の影響は

ほとんど不明のままである。

2. 研究の目的

したがって本研究は、日本人の出生コホートをを用いて、妊娠中の母親のアルコール摂取が子孫の発達遅延に及ぼす影響について、アルコール代謝遺伝子多型を考慮して明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 研究対象者

本研究は、2011 年から環境省が主体となっている大規模な出生コホート調査「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」における山梨県内の参加者を対象とした。2019 年から 2022 年にかけて子どもが 8 歳になった時点で対面での追加調査（8 歳児学童期総合健診）を実施し、DNA 解析のために母親と子どもの両方から血液を収集した。

追加調査参加者 2,036 名のうち、母親が神経発達障害の既往歴がある者、妊娠中の母親の飲酒状況に関するデータが欠落している者、母親の一塩基多型に関する情報が欠落している者、3 歳時の子どもの発達調査が欠落している者を解析から除外した。最終的に、本研究では 1,727 組の母子を解析対象とした。エコチル調査のプロトコールは、環境省および参加したすべてのユニットセンター所属機関の倫理委員会により審査・承認されている（倫理承認番号：100910001）。さらに本研究は、山梨大学の倫理審査委員会（第 2070 号、第 2218 号）により承認されている。本研究はヘルシンキ宣言の原則を遵守し、研究に参加した各参加者から明確な書面による同意を得て実施した。

2) 飲酒調査

母親の飲酒調査は自記式の食事評価ツールである食物摂取頻度調査票（FFQ）を用いて、妊娠中・後期に調査した。妊娠中の飲酒状況は、①もともと飲まない、②以前は飲んでいが、今回の妊娠に気づく前から止めていた、③以前は飲んでいが、今回の妊娠に気づいて止めた、④現在も飲んでいる、の選択肢から回答を得た。本研究では、飲酒していない（①+②）、妊娠判明で禁酒（③）、現在も飲酒している（④）に再カテゴリー化した。

妊娠中も飲酒していると答えた母親において、今回の妊娠に気づいてからの飲酒頻度、種類、量について尋ねた。飲酒頻度は、“ほとんど飲まなかった”、“月 1～3 日”、“週 1～2 日”、“週 3～4 日”、“週 5～6 日”、“毎日飲んでいが”の選択肢から回答を得た。飲酒量は、1 日に飲むお酒の種類（日本酒、蒸留酒、ビール、ウイスキー、ワイン）と量からアルコール含有量を合計し、総アルコール曝露量（g/week）を算出した。アルコール 1 単位は 14g とした¹⁴。

3) 遺伝子多型解析

ゲノム DNA は、FlexiGene DNA kit（Qiagen）を用いて、母親の全血から抽出した。アルコール代謝に関連する遺伝子（*ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1*）に加えて、栄養・代謝関連遺伝子（葉酸、脂肪酸、俊約遺伝子など）、時計遺伝子（*CLOCK*, *PER1* など）、

そして神経発達関連遺伝子 (*BDNF*, *COMT*, *HTR1B* など) についてプライマーを設計し、本研究に特化した SNPs パネル(96SNPs)を構築した。SNPs 解析は、スタンダード・バイオツールズ社の Biomark HD システムを用いて行った。

4) 子どもの発達評価

子どもの発達の遅れは、子どもが 3 歳になった時に参加者に送られた質問票に含まれる日本語版乳幼児発達検査スクリーニング質問紙 (J-ASQ-3) を用いて評価した。J-ASQ-3 は全 30 問からなり、コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人的・社会的スキルの 5 つの領域からそれぞれ 6 問ずつ出題される。保護者は各質問に対して「はい」、「ときどき」、「いいえ」のいずれかを選択し、「はい」、「ときどき」、「いいえ」の回答にはそれぞれ 10 点、5 点、0 点が割り当てられる。各領域の合計得点は 0 点から 60 点の間である。J-ASQ-3 のカットオフスコアは日本人の子どもに対して検証されており、各領域の得点がカットオフ点を下回った場合、その子どもはその領域で発達の遅れがあるとみなされる¹⁵⁾。

5) 統計解析

母親のアルコール関連遺伝子多型と飲酒状況との関係は、カイ二乗検定によるクロス集計し、フィッシャーの正確検定を用いて評価した。妊娠中の飲酒状況と 3 歳児の発達遅延の関連について、ロジスティック回帰分析を行った。妊娠中に飲酒しなかった母親群を基準とし、その他の群における発達遅延リスクのオッズ比 (OR) を算出した。多変量モデルでは、妊娠前の BMI、出生時の母親の年齢、子どもが 1 歳になるまでの母乳育児について調整を行った。

アルコール摂取と遺伝子多型との相互作用を明らかにするため、妊娠中の母親の飲酒状況と *ADH1B* および *ALDH2* の遺伝子型の組み合わせに基づいて層別化した。*ADH1B* 遺伝子型は *2/*2 と *1/*1 + *1/*2 に分類した。*ALDH2* *2/*2 遺伝子型を持つ母親で妊娠中に飲酒した人がいなかったことから、*ALDH2* *2/*2 遺伝子型を持つ母親は解析から除外した。最終的に、妊娠中の母親の飲酒状況 (3 グループ) と *ADH1B* 遺伝子型 (2 タイプ) または *ALDH2* 遺伝子型 (2 タイプ) の組み合わせ合計 6 つのカテゴリーが設定された。これらの曝露と 3 歳時の発達遅延との関連についてロジスティック回帰分析を行った。

活性型の遺伝子型を持ち飲酒していない母親群を基準とし、他の群における発達遅延リスクのオッズ比 (OR) を算出した。調整なし OR (cOR) と調整済み OR (aOR) と、それぞれの 95%信頼区間 (CI) を算出した。統計的有意水準は 5%未満 (両側) とした。

4. 研究成果

表 1 に研究対象者の属性を示す。妊娠中の母親の飲酒状況では、妊娠前に飲酒しなかった母親が 958 人 (55.5%)、妊娠判明後に飲酒をやめた母親が 735 人 (42.6%)、妊娠中も飲酒を続けた母親が 34 人 (2.0%) であった。J-ASQ-3 の各領域でカットオフ値以下のスコアを示した 3 歳児の数は、コミュニケーションでは 41 人 (2.4%)、粗大運動

能力では 78 人 (4.5%)、微細運動能力では 107 人 (6.2%)、問題解決能力では 102 人 (5.9%)、個人的社会的能力では 42 人 (2.4%) であった。

表1. 対象者の属性

	全体 1,727 (100)	妊娠中の母親の飲酒状況		
		飲んでいない 958 (55.5)	妊娠判明で禁酒 735 (42.6)	現在も飲んでいる 34 (2.0)
母親の年齢(歳)				
< 25	81 (4.7)	47 (2.7)	34 (2.0)	0 (0.0)
25–29	411 (23.8)	234 (13.5)	169 (9.8)	8 (0.5)
30–34	621 (36.0)	352 (20.4)	260 (15.1)	9 (0.5)
≥ 35	614 (35.6)	325 (18.8)	272 (15.7)	17 (1.0)
妊娠中の母親の喫煙				
No	1,678 (98.0)	932 (54.4)	713 (41.6)	33 (1.9)
Yes	35 (2.0)	16 (0.9)	18 (1.1)	1 (0.1)
妊娠前のBMI (kg/m ²)				
< 18.5	314 (18.2)	182 (10.5)	129 (7.5)	3 (0.2)
18.5–25	1,260 (73.0)	690 (40.0)	540 (31.3)	30 (1.7)
> 25	153 (8.9)	86 (5.0)	66 (3.8)	1 (0.1)
世帯収入 (百万円)				
< 4	611 (37.1)	347 (21.1)	248 (15.1)	16 (1.0)
4–6	525 (31.9)	292 (17.7)	224 (13.6)	9 (0.5)
≥ 6	510 (31.0)	273 (16.6)	229 (13.9)	8 (0.5)
出生体重 (g)	2991.3 ± 414.9	2985.1 ± 424.1	2999.5 ± 401.8	2988.4 ± 437.9
子供の性別				
男児	832 (48.2)	442 (25.6)	375 (21.7)	15 (0.9)
女児	895 (51.8)	516 (29.9)	360 (20.8)	19 (1.1)
兄弟の有無				
No	919 (53.2)	461 (26.7)	449 (26.0)	9 (0.5)
Yes	808 (46.8)	497 (28.8)	286 (16.6)	25 (1.4)
1歳時点での母乳育児				
No	657 (38.6)	336 (19.8)	310 (18.2)	11 (0.6)
Yes	1,044 (61.4)	604 (35.3)	417 (24.5)	23 (1.4)
3歳時のASQの得点				
コミュニケーション				
≥ 29.95	1,686 (97.6)	936 (54.2)	720 (41.7)	30 (1.7)
< 29.95	41 (2.4)	22 (1.3)	15 (0.9)	4 (0.2)
粗大運動				
≥ 39.26	1,649 (95.5)	916 (53.0)	703 (40.7)	30 (1.7)
< 39.26	78 (4.5)	42 (2.4)	32 (1.9)	4 (0.2)
微細運動				
≥ 27.91	1,620 (93.8)	899 (52.1)	690 (40.0)	31 (1.8)
< 27.91	107 (6.2)	59 (3.4)	45 (2.6)	3 (0.2)
問題解決				
≥ 30.03	1,625 (94.1)	901 (52.2)	693 (40.1)	31 (1.8)
< 30.03	102 (5.9)	57 (3.3)	42 (2.4)	3 (0.2)
個人・社会				
≥ 29.89	1,685 (97.6)	933 (54.0)	720 (41.7)	32 (1.9)
< 29.89	42 (2.4)	25 (1.4)	15 (0.9)	2 (0.1)

n (%) or mean ± standard deviation (SD)

1) 母親の飲酒と *ADH1B* および *ALDH2* 遺伝子多型との関連

母親の遺伝子多型と妊娠中の母親の飲酒状況のクロス集計の結果を表 2A に示す。*ADH1B* 遺伝型は、*1/*1 が 79 人 (4.6%)、*1/*2 が 616 人 (35.7%)、*2/*2 が 1,032 人 (59.8%) であった。*ALDH2* 遺伝型は *1/*1 が 973 人 (56.3%)、*1/*2 が 653 人 (37.8%)、*2/*2 が 101 人 (5.8%) であった。フィッシャーの正確検定では、妊娠中の母親の飲酒状況と *ADH1B* 遺伝子多型に有意差は認められなかった ($p = 0.74$) が、*ALDH2* 遺伝子多型は有意差が認められた ($p < 0.01$)。アルコール代謝遺伝子多型とアルコール摂取量 (表 2B) または摂取頻度 (表 2C) については、飲酒頻度と *ALDH2* 遺伝子多型で有意差が認められた ($p = 0.03$)。

表2. 母親の飲酒と *ADH1B* および *ALDH2* 遺伝子多型との関連

	全体	<i>ADH1B</i> genotype			P値	<i>ALDH2</i> genotype			P値
		*1/*1	*1/*2	*2/*2		*1/*1	*1/*2	*2/*2	
	1,727 (100)	79 (4.6)	616 (35.7)	1,032 (59.8)		973 (56.3)	653 (37.8)	101 (5.8)	
(A) 妊娠中の母親の飲酒状況					0.67				< 0.01
飲んでいない	958 (55.5)	38 (2.2)	346 (20.0)	574 (33.2)		393 (22.8)	464 (26.9)	101 (5.8)	
妊娠判明で止めた	735 (42.6)	39 (2.3)	259 (15.0)	437 (25.3)		551 (31.9)	184 (10.7)	0 (0.0)	
現在も飲んでいる	34 (2.0)	2 (0.1)	11 (0.6)	21 (1.2)		29 (1.7)	5 (0.3)	0 (0.0)	
(B) 飲酒量 (drinks/week)					0.29				0.36
飲んでいない	1,709 (99.0)	77 (4.5)	610 (35.3)	1,022 (59.2)		959 (54.5)	649 (37.6)	101 (5.8)	
< 1	10 (0.6)	2 (0.1)	3 (0.2)	5 (0.3)		9 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	
1-7	8 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	5 (0.3)		5 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	
(C) 飲酒頻度					0.63				0.03
飲んでいない	1,685 (97.6)	76 (4.4)	600 (34.7)	1,009 (58.4)		938 (54.3)	646 (37.4)	101 (5.8)	
ほとんど飲まない	22 (1.3)	1 (0.1)	8 (0.5)	13 (0.8)		20 (1.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	
月に1-3回	11 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.2)	6 (0.3)		9 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)	
週に1-2回以上	9 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.2)	4 (0.2)		6 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	

n (%).

The p-values were obtained using the Fisher's exact test.

2) 妊娠中の母親の飲酒と 3 歳時の発達遅滞の関連

妊娠中の母親の飲酒状況

と 3 歳時の発達遅滞リスクとの関係を表 3 に示す。

妊娠中に飲酒した母親の子どもは、飲酒していない母親から生まれた子どもと比較して、コミュニケーション能力の遅れのリスクが高かった

(cOR, 5.67; 95%CI, 1.84-17.49; aOR, 5.82; 95%CI, 1.84-18.38)。

ASQ の他の 4 領域においても、妊娠中に飲酒した母親から生まれた子どもは、飲酒していない母親

から生まれた子どもに比べて発達遅滞のオッズ比が高かったが、有意差は認められなかった。

妊娠初期に飲酒をやめた母親から生まれた子どもは、飲酒をしなかった母親から生まれた子どもと比較して、ASQ のすべての領域において発達遅滞のリスクとの関連は認められなかった。

ASQ の他の 4 領域においても、妊娠中に飲酒した母親から生まれた子どもは、飲酒していない母親

から生まれた子どもに比べて発達遅滞のオッズ比が高かったが、有意差は認められなかった。

妊娠初期に飲酒をやめた母親から生まれた子どもは、飲酒をしなかった母親から生まれた子どもと比較して、ASQ のすべての領域において発達遅滞のリスクとの関連は認められなかった。

ASQ のすべての領域において発達遅滞のリスクとの関連は認められなかった。

3) 妊娠中の母親の飲酒と *ADH1B* 遺伝子多型の組み合わせと 3 歳時の発達遅滞の関連

表 4 は、妊娠中の母親の飲酒状況と母親の *ADH1B* 遺伝子型の組み合わせが、3 歳時の発達遅滞のリスクと関連しているかどうかを示している。*ADH1B* *1/*1 遺伝子型を持ち、妊娠中に飲酒した母親は 2 人だけであったため、*1/*2 + *1/*1 として解析した。

表3. 妊娠中の母親の飲酒と3歳児における発達遅滞の関連

ASQ-3の領域	妊娠中の飲酒状況	cOR (95% CI)	aOR (95% CI)
コミュニケーション	飲んでない	Reference	Reference
	妊娠判明で止めた	0.89 (0.46-1.72)	0.86 (0.44-1.68)
	現在も飲んでいる	5.67 (1.84-17.49)	5.82 (1.84-18.38)
粗大運動	飲んでない	Reference	Reference
	妊娠判明で止めた	0.99 (0.62-1.59)	0.92 (0.57-1.49)
	現在も飲んでいる	2.91 (0.98-8.63)	2.95 (0.97-8.93)
微細運動	飲んでない	Reference	Reference
	妊娠判明で止めた	0.99 (0.67-1.48)	0.95 (0.64-1.43)
	現在も飲んでいる	1.48 (0.44-4.97)	1.55 (0.45-5.31)
問題解決	飲んでない	Reference	Reference
	妊娠判明で止めた	0.96 (0.64-1.45)	0.88 (0.58-1.34)
	現在も飲んでいる	1.53 (0.45-5.16)	1.53 (0.45-5.22)
個人・社会	飲んでない	Reference	Reference
	妊娠判明で止めた	0.78 (0.41-1.49)	0.72 (0.37-1.39)
	現在も飲んでいる	2.33 (0.53-10.28)	2.58 (0.57-11.72)

cOR, crude odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

Boldface indicates significance (p < 0.05).

Adjusted for maternal age at birth, pre-pregnancy BMI, and breastfeeding until 1 year of age.

*ADH1B**2/*2 遺伝子型を持つ母親では、母親が妊娠中に飲酒した子どもは、母親が飲酒しなかった子どもと比較して、コミュニケーション能力の発達遅滞のリスクが高かった (cOR, 7.27; 95% CI, 2.22-23.80; aOR, 7.05; 95% CI, 2.10-23.70)。ASQ の他の 4 領域では、妊娠中に飲酒した母親から生まれた子どもは、飲酒しない母親から生まれた子どもと比較して発達遅滞のオッズ比が高かったが、有意差は認められなかった。*ADH1B**1/*1 または *1/*2 の遺伝子型を持つ母親については、妊娠中に飲酒した母親から生まれた子どものうち、コミュニケーションと個人・社会スキルの領域で発達遅滞のケースがなく、解析ができなかった。他の 3 つの ASQ 領域については、妊娠中に飲酒した *ADH1B**1/*1 または *1/*2 遺伝子型の母親から生まれた子どもは、飲酒していない *ADH1B**2/*2 遺伝子型の母親から生まれた子どもに比べ、発達遅滞のオッズ比は高かったが有意差は認められなかった。

表4. 妊娠中の母親の飲酒と *ADH1B* 遺伝子型が3歳児における発達遅滞に及ぼす影響

ASQ-3の領域	妊娠中の飲酒状況	<i>ADH1B</i> genotype	Case (n) / Control (n)	cOR (95% CI)	aOR (95% CI)
コミュニケーション	飲んでない	*2/*2	18/556	Reference	Reference
		*1/*1 + *1/*2	4/380	0.33 (0.11–0.97)	0.35 (0.12–1.04)
	妊娠判明で止めた	*2/*2	8/429	0.58 (0.25–1.34)	0.57 (0.24–1.32)
		*1/*1 + *1/*2	7/291	0.74 (0.31–1.80)	0.76 (0.31–1.86)
	現在も飲んでいる	*2/*2	4/17	7.27 (2.22–23.80)	7.05 (2.10–23.70)
		*1/*1 + *1/*2	0/13	NA	NA
粗大運動	飲んでない	*2/*2	25/549	Reference	Reference
		*1/*1 + *1/*2	17/367	1.02 (0.54–1.91)	1.04 (0.54–1.98)
	妊娠判明で止めた	*2/*2	16/421	0.84 (0.44–1.58)	0.74 (0.39–1.43)
		*1/*1 + *1/*2	16/282	1.25 (0.66–2.37)	1.22 (0.64–2.34)
	現在も飲んでいる	*2/*2	3/18	3.66 (1.01–13.25)	3.56 (0.96–13.21)
		*1/*1 + *1/*2	1/12	1.83 (0.23–14.63)	2.03 (0.25–16.59)
微細運動	飲んでない	*2/*2	30/544	Reference	Reference
		*1/*1 + *1/*2	29/355	1.48 (0.87–2.51)	1.52 (0.89–2.61)
	妊娠判明で止めた	*2/*2	27/410	1.19 (0.70–2.04)	1.15 (0.67–1.97)
		*1/*1 + *1/*2	18/280	1.17 (0.64–2.13)	1.13 (0.62–2.08)
	現在も飲んでいる	*2/*2	2/19	1.91 (0.43–8.58)	1.91 (0.42–8.72)
		*1/*1 + *1/*2	1/12	1.51 (0.19–12.01)	1.79 (0.22–14.48)
問題解決	飲んでない	*2/*2	33/541	Reference	Reference
		*1/*1 + *1/*2	24/360	1.09 (0.64–1.88)	1.16 (0.67–2.01)
	妊娠判明で止めた	*2/*2	23/414	0.91 (0.53–1.58)	0.84 (0.48–1.46)
		*1/*1 + *1/*2	19/279	1.12 (0.62–2.00)	1.09 (0.61–1.96)
	現在も飲んでいる	*2/*2	2/19	1.73 (0.39–7.73)	1.66 (0.37–7.56)
		*1/*1 + *1/*2	1/12	1.37 (0.17–10.83)	1.55 (0.19–12.50)
個人・社会	飲んでない	*2/*2	20/554	Reference	Reference
		*1/*1 + *1/*2	5/379	0.37 (0.14–0.98)	0.39 (0.15–1.06)
	妊娠判明で止めた	*2/*2	8/429	0.52 (0.23–1.18)	0.49 (0.21–1.13)
		*1/*1 + *1/*2	7/291	0.67 (0.28–1.59)	0.65 (0.27–1.56)
	現在も飲んでいる	*2/*2	2/19	2.92 (0.64–13.38)	3.03 (0.64–14.47)
		*1/*1 + *1/*2	0/13	NA	NA

cOR, crude odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; NA, not available.

Boldface indicates significance ($p < 0.05$).

Adjusted for maternal age at birth, pre-pregnancy BMI, and breastfeeding until 1 year of age.

4) 妊娠中の母親の飲酒と *ALDH2* 遺伝子多型の組み合わせと 3 歳時の発達遅滞の関連

表 5 は、妊娠中の母親の飲酒状況と母親の *ALDH2* 遺伝子型の組み合わせが、3 歳時の発達遅滞リスクと関連しているかどうかを示している。*ALDH2**2/*2 遺伝子型を持つ母親は、この遺伝子型を持つ参加者が妊娠中および産後に飲酒しなかったため、解析

表5. 妊娠中の母親の飲酒と *ALDH2* 遺伝子型が3歳児における発達遅滞に及ぼす影響

ASQ-3の領域	妊娠中の飲酒状況	<i>ALDH2</i> genotype	Case (n) / Control (n)	cOR (95% CI)	aOR (95% CI)
コミュニケーション	飲んでない	*1/*1	8/385	Reference	Reference
		*1/*2	12/452	1.28 (0.52–3.16)	1.25 (0.51–3.11)
	妊娠判明で止めた	*1/*1	9/542	0.80 (0.31–2.09)	0.79 (0.30–2.07)
		*1/*2	6/178	1.62 (0.56–4.75)	1.55 (0.53–4.55)
	現在も飲んでいる	*1/*1	3/26	5.55 (1.39–22.18)	5.98 (1.45–24.41)
		*1/*2	1/4	12.03 (1.21–120.05)	11.54 (1.13–118.29)
粗大運動	飲んでない	*1/*1	21/372	Reference	Reference
		*1/*2	16/448	0.63 (0.33–1.23)	0.59 (0.30–1.16)
	妊娠判明で止めた	*1/*1	21/530	0.70 (0.38–1.30)	0.60 (0.32–1.13)
		*1/*2	11/173	1.13 (0.53–2.39)	1.01 (0.47–2.15)
	現在も飲んでいる	*1/*1	1/28	0.63 (0.08–4.88)	0.62 (0.08–4.82)
		*1/*2	3/2	26.57 (4.21–167.71)	21.70 (3.30–142.70)
微細運動	飲んでない	*1/*1	22/371	Reference	Reference
		*1/*2	28/436	1.08 (0.61–1.93)	1.01 (0.57–1.81)
	妊娠判明で止めた	*1/*1	29/522	0.94 (0.53–1.66)	0.85 (0.48–1.52)
		*1/*2	16/168	1.61 (0.82–3.14)	1.45 (0.74–2.86)
	現在も飲んでいる	*1/*1	1/28	0.60 (0.08–4.63)	0.63 (0.08–4.93)
		*1/*2	2/3	11.24 (1.79–70.80)	9.27 (1.44–59.88)
問題解決	飲んでない	*1/*1	22/371	Reference	Reference
		*1/*2	28/436	1.08 (0.61–1.93)	1.03 (0.58–1.83)
	妊娠判明で止めた	*1/*1	27/524	0.87 (0.49–1.55)	0.81 (0.45–1.44)
		*1/*2	15/169	1.50 (0.76–2.96)	1.27 (0.63–2.56)
	現在も飲んでいる	*1/*1	1/28	0.60 (0.08–4.63)	0.62 (0.08–4.79)
		*1/*2	2/3	11.24 (1.79–70.80)	9.41 (1.46–60.52)
個人・社会	飲んでない	*1/*1	8/385	Reference	Reference
		*1/*2	15/449	1.61 (0.67–3.83)	1.51 (0.63–3.62)
	妊娠判明で止めた	*1/*1	10/541	0.89 (0.35–2.28)	0.80 (0.31–2.07)
		*1/*2	5/179	1.34 (0.43–4.17)	1.16 (0.37–3.66)
	現在も飲んでいる	*1/*1	1/28	1.72 (0.21–14.23)	2.00 (0.23–17.06)
		*1/*2	1/4	12.03 (1.21–120.05)	10.63 (1.03–110.28)

cOR, crude odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

Boldface indicates significance ($p < 0.05$).

Adjusted for maternal age at birth, pre-pregnancy BMI, and breastfeeding until 1 year of age.

から除外した。妊娠中に飲酒しなかった *ALDH2* *1/*1 遺伝子型の母親の子どもと比較して、妊娠中に飲酒した *ALDH2* *1/*2 遺伝子型の母親の子どもは、コミュニケーション (aOR、11.54 ; 95%CI、1.13-118.29)、粗大運動 (aOR、21.70 ; 95%CI、3.30-142.70)、微細運動 (aOR、9.27 ; 95%CI、1.44-59.88)、問題解決 (aOR、9.41 ; 95%CI、1.46-60.52)、個人・社会スキル (aOR、10.63 ; 95%CI、1.03-110.28) で発達遅滞のリスクが高かった。*ALDH2* *1/*1 遺伝子型を有する母親のうち、妊娠中にアルコールを摂取した母親では、アルコールを摂取しなかった母親と比較して、コミュニケーション (aOR、5.98 ; 95%CI 1.45-24.41) および個人・社会スキル (aOR、2.00 ; 95%CI 0.23-17.06) の領域で発達の遅れのリスクが高くなった。一方で、粗大運動 (aOR、0.62 ; 95%CI 0.08-4.82)、微細運動 (aOR、0.63 ; 95%CI 0.08-4.93)、問題解決 (aOR、0.62 ; 95%CI 0.08-4.79) では発達遅延リスクの増加は示さなかった。

5. 結果に対する考察・結論

われわれは、妊娠中の母親のアルコール摂取が3歳時点におけるコミュニケーション能力の遅れのリスクを増加させることがわかった。さらに、*ALDH2* *1/*2 遺伝型を有する母親の妊娠中のアルコール摂取が、3歳時点において ASQ-3 の5つの領域で発達遅

滞のリスクの増加と関連していることを明らかにした。

日本では、妊娠中の母親の飲酒率は減少傾向を示しており、2010年の8.7%から2013年には4.3%に減少し、さらに2019年には1.0%まで減少している⁷。本研究でも妊娠中の母親の飲酒率は2.0%と同様の数値となっている。今回の調査では、735人（42.5%）の母親は妊娠が判明した後に飲酒をやめており、その内300人（28.3%）の母親は子どもが1歳半の時には飲酒をしていた。これらの結果から、妊娠中および授乳期の飲酒が子どもの健康に悪影響を及ぼすことが広く理解されていることが示唆される。

妊娠中の母親の飲酒が子どもの神経発達へ及ぼす影響は、アルコール摂取量に依存すると考えられるが、その閾値は依然として不明である。出生前の低用量のアルコール曝露と、子どもの神経発達への影響や行動上の問題との関連については、依然として議論の余地がある。デンマークの出生コホートでは、妊娠中の低用量アルコール摂取（9杯未満/週）は5歳児の注意力や実行機能に影響を与えなかった¹⁶。しかし、最近Leesらは胎児期を通じて比較的低用量のアルコール（1回に1〜2杯、1週間に7杯未満）にさらされた子どもは、思春期に心理的・行動的問題を発症するリスクが高くなると報告している¹⁷。本研究では、妊娠中に飲酒した母親はすべてライトドリンカー（週7杯未満）であったが、子どもが3歳時点でコミュニケーション能力の遅れと関連していた。これらの研究結果の違いは、アウトカム尺度としてさまざまな神経学のおよび行動学的尺度が用いられたこと、年齢や交絡因子の違いに起因している可能性が考えられる。

アルコール代謝に関連する遺伝子多型は人種によって異なることがよく知られており、日本人集団においても遺伝子多型の頻度が知られている。*ADH1B*遺伝子では、*1/*1が5.7%、*1/*2が35.4%、*2/*2が58.9%、*ALDH2*遺伝子では、*1/*1が56.8%、*1/*2が36.7%、*2/*2が6.5%の割合と報告されている¹⁸。本研究の結果は、以前に報告された割合と同様であったことから、本研究の参加者は日本の一般的な女性集団を反映していると考えられる。さらに、*ALDH2*ホモ接合体欠損（*ALDH2**2/*2）の母親において、妊娠前および妊娠中に飲酒したと報告した人はいなかったことから、本研究で収集した飲酒量調査データの妥当性が高いことが示唆された。

アルコール代謝を制御する*ADH*遺伝子は、妊娠中の母親のアルコール摂取と子どもの脳の発達との関係において、その役割が注目されている。これまでの研究では、主に*ADH1B**1と*ADH1B**3の遺伝子型を持つ母親において研究が報告されてきた。多くの研究が、*ADH1B**1ホモ接合体遺伝子型を持つ母親の子どもは、*ADH1B**3遺伝子型を持つ母親よりもFASDのリスクが高いと報告しているが、全く逆の結果を示した研究もある¹²。さらに出生前に高濃度のアルコールに曝露された小児を対象とした最近の研究では、*ADH1B*および*CYP2E1*の遺伝子多型とFASDのリスクとの間に関連はないと報告されている¹³。今回の結果では、妊娠中の母親のアルコール摂取と3歳時の子どもの発達遅延との関連に*ADH1B*遺伝子多型の相乗効果は確認されなかった。日本人の

95%が高活性型である *ADH1B**2 対立遺伝子を持っている。したがって、日本人ではエタノールからのアセトアルデヒドの代謝が速いため、エタノール曝露による胎児への影響は小さいと推測される。

妊娠中のアルコール摂取は、高活性型の *ALDH2**1/*1 遺伝子型を持つ母親においても、子どものコミュニケーション遅延のリスクを増加させる可能性がある。一方で、*ALDH2**1/*1 遺伝子型を持つ母親において妊娠中にアルコールを摂取しても、摂取しなかった母親と比較して、粗大運動、微細運動、問題解決の遅れのリスクは増加しなかった。従って、*ALDH2**1/*1 遺伝子型は、これらの発達領域において、妊娠中のアルコール曝露に対する保護効果を発揮する可能性がある。しかしながら、検討した症例数が少ない ($n=1$) ため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

我々の知る限り本研究は、低活性の *ALDH2**1/*2 遺伝子型を持つ母親の子どもでは、妊娠中の母親のアルコール摂取による 3 歳時点での子どもの発達遅滞のリスク増加が相乗効果を示した初めての研究である。ALDH 活性は、*ALDH2**1/*2 遺伝子型では *ALDH2**1/*1 遺伝子型と比較して約 17% しかない。したがって、*ALDH2**1/*2 を持つ母親の胎児は、*ALDH2**1/*1 を持つ母親の胎児よりも、妊娠中の母親のアルコール摂取後にアセトアルデヒドにさらされる時間が長くなる。*in vitro* 実験では、アセトアルデヒドへの曝露がラット胚のアポトーシスを誘発し、胎児の発育に影響を与えることが明らかにされている¹⁹。動物実験では、アルデヒドの遺伝毒性作用から胚を保護する上で、母親の *Aldh2* が重要であることが報告されている²⁰。さらに、アセトアルデヒドへの長期曝露はフラッシング反応を引き起こすことが知られていることから、*ALDH2**1/*2* を持つ母親の飲酒は、睡眠の質の低下や低栄養環境を引き起こし、胎児の発育に影響を及ぼす可能性も考えられる。

この研究の長所は、妊娠中の母親の飲酒と子どもの神経発達との関係を *ADH1B* および *ALDH2* 遺伝子多型を考慮して、日本人の出生コホートを用いて明らかにした点である。しかしながら、いくつかの研究限界がある。第 1 に、飲酒に関するデータは自己報告式のアンケートから収集されたため、過少報告のリスクがある。第 2 に、妊娠中にアルコールを摂取した母親の数が少なかったため、OR の 95%CI が広く、精度が低い点である。さらに、アルコール摂取の量と頻度の影響は分析できなかった。したがって、大規模なサンプルによる更なる調査が必要である。第 3 に、今回の解析では、先行研究で明らかにされた交絡因子である母親の年齢、母親の BMI、子どもが 1 歳のときの授乳について調整したが、残留交絡の可能性は排除できない。結果の症例数が少なかったため、その他の交絡因子を入れて調整することはできなかった。しかしながら、1 つの交絡因子（母親の喫煙、世帯収入、子どもの性別、兄弟の有無）を追加した感度分析でも、同様の結果が得られている。第 4 に本研究では、*ADH1B**1/*ALDH2**2 多型の組み合わせにおいて妊娠中にアルコール摂取した母親の数が限られていたため、*ADH1B* と *ALDH2* の遺伝子型の複合効果を解析ができていない。第 5 に、ゲノム解析に用いた母

親の血液サンプルは、子どもが8歳の時に採取されたものであり、追加調査に協力したボランティアであったため、選択バイアスが生じた可能性がある。さらに、子どものアルコール代謝遺伝子多型の影響を評価することはできなかった。

結論として、アルコール代謝活性の高い遺伝子型が存在する場合でも、妊娠中の母親の飲酒は子どものコミュニケーション遅延のリスクの増加と関連していた。さらに、*ALDH2**1/*2 遺伝子型をもつ母親が妊娠中に飲酒した場合、ASQ-3のすべての領域において発達遅滞のリスクが高くなるが明らかになった。したがってアルコール代謝の遺伝子型にかかわらず、妊娠中のアルコール摂取は、子どもの健全な発育のためには完全に避けるべきである。

6. 今後の展望

本研究は子どもが3歳時点での発達遅延リスクについて解析をおこなったが、胎児期のアルコール曝露の長期的な影響を明らかにするためにも、今後さらなる縦断的研究が必要である。

引用文献

1. Jones, K.L., Smith, D.W., 1973. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 302, 999–1001.
2. Denny, L., Coles, S., Blitz, R., 2017. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. *Am. Fam. Physician*. 96, 515–522.
3. O’Callaghan, F.V., O’Callaghan, M., Najman, J.M., et al., 2007. Prenatal alcohol exposure and attention, learning and intellectual ability at 14 years: a prospective longitudinal study. *Early Hum. Dev.* 83, 115–123.
4. du Plooy, C.P., Malcolm-Smith, S., Adnams, C.M., et al., 2016. The effects of prenatal alcohol exposure on episodic memory functioning: A systematic review. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 31, 710–726.
5. Panczakiewicz, A.L., Glass, L., Coles, C.D., et al, 2016. Neurobehavioral deficits consistent across age and sex in youth with prenatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 40, 1971–1981.
6. Popova, S., Lange, S., Probst, C., et al., 2017. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 5, e290–e299.
7. 厚生労働省：健康日本 21（第二次）最終報告書. 2022.
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28410.html
8. Chambers, C.D., Coles, C., Kable, J., et al., 2019. Fetal alcohol spectrum disorders in a pacific Southwest City: maternal and child characteristics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 43, 2578–2590.
9. Kesmodel, U.S., Nygaard, S.S., Mortensen, E.L., et al., 2019. Are low-to-moderate average alcohol consumption and isolated episodes of binge drinking in early pregnancy associated with facial features related to fetal alcohol syndrome in 5-year-old children? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 43, 1199–1212.
10. Brennan, P., Lewis, S., Hashibe, M., et al., 2004. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 159, 1–16.
11. Wall, T.L., Luczak, S.E., Hiller-Sturmhöfel, S., 2016. Biology, genetics, and environment: underlying factors influencing alcohol metabolism. *Alcohol Res.* 38, 59–68.
12. Green, R.F., Stoler, J.M., 2007. Alcohol dehydrogenase 1B genotype and fetal alcohol syndrome: a HuGE minireview. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 197, 12–25.
13. Kukowka, A., Brzuchalski, B., Kurzawski, M., et al., 2023. ADH1B, ADH1B/C

- and CYP2E1 gene polymorphism and the risk of fetal alcohol spectrum disorder. *Genes (Basel)*. 14, 1392.
14. Kurita, H., Motoki, N., Inaba, Y., et al, 2021. Maternal alcohol consumption and risk of offspring with congenital malformation: the Japan Environment and Children's Study. *Pediatr. Res.* 90, 479–486.
 15. Mezawa, H., Aoki, S., Nakayama, S.F., et al., 2019. Psychometric profile of the Ages and Stages Questionnaires, Japanese translation. *Pediatr. Int.* 61, 1086–1095.
 16. Skogerbo, Å., Kesmodel, U.S., Wimberley, T., et al., 2012. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on executive function in 5-year-old children. *BJOG*. 119, 1201–1210.
 17. Lees, B., Mewton, L., Jacobus, J., et al., 2020. Association of prenatal alcohol exposure with psychological, behavioral, and neurodevelopmental outcomes in children from the adolescent brain cognitive development study. *Am. J. Psychiatry*. 177, 1060–1072.
 18. Sakaue, S., Akiyama, M., Hirata, M., et al., 2020. Functional variants in ADH1B and ALDH2 are non-additively associated with all-cause mortality in Japanese population. *Eur J Hum Genet*. 28, 378–382.
 19. Lee, R.D., An, S.M., Kim, S.S., et al., 2005. Neurotoxic effects of alcohol and acetaldehyde during embryonic development. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 68, 2147–2162.
 20. Oberbeck, N., Langevin, F., King, G., et al., 2014. Maternal aldehyde elimination during pregnancy preserves the fetal genome. *Mol. Cell*. 55, 807–817.

<u>特記事項</u> ＜論文発表＞ なし
＜学会発表＞ なし
＜図書発表＞ なし
＜産業財産権＞ なし