

## 【総 説】

## ニコチン感受性の個人差と先天的要因

いずみ  
泉のぶ お  
信 夫

キーワード：ニコチン依存症，ニコチン感受性，個人差，  
多因子遺伝，胎内曝露

## 要 旨

ニコチン依存症になりやすさには明らかな個人差がある。双生児研究や分子遺伝学的研究などから喫煙（特に依存症への進行）に関する遺伝要因が解明され，母親の妊娠中の喫煙による胎児脳への永続的影響も確認されつつある。前者では，例えば喫煙開始頃のリラックス感の感受性に差が生じる。ニコチン性アセチルコリン受容体遺伝子など多くの遺伝子の単一ヌクレオチド多型性などが関るが，いずれも作用は小さく，遺伝子間，また，遺伝子-環境（胎内曝露も含む）相互作用により大きな表現型の差異（喫煙軌道など）になると考えられる。ハイリスク者の特定は困難で，倫理的問題もあり，最初の一本を喫煙しないことが肝要である。妊娠中の喫煙は次世代に繋がる悪循環を形成する恐れがある。

## はじめに

思春期の喫煙防止や禁煙対策に活用すべき知見は日進月歩している。本誌において喫煙軌道<sup>1)</sup>と思春期での依存症の発生<sup>2)</sup>についてまとめたが，本稿では，喫煙開始の前から存在するニコチン依存症（以下，ND）を獲得しやすい素因についてまとめてみたい。

個性や社会的要因から喫煙を重ねるから，NDになるとされてきた。しかし，喫煙の開始には様々な要因が関与するが，一度，喫煙を開始した

場合，NDに向かう特性を持つ者が喫煙量を増しつつ喫煙を重ね，禁煙の困難度も大きいかもしれないのである。

喫煙状況の遺伝性は既に1950年代より研究されてきたが<sup>3)</sup>，近年は分子遺伝学的研究により知見は格段に深まった。アルコール依存症の主役のアセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子の不活性変異のような強い影響を持つ遺伝子変異は知られていない。しかし，初回の喫煙時の感覚や，各種の禁煙治療に対する反応に個人差があり，遺伝素因の関与は疑いない。また，母親の妊娠中の喫煙が子供の思春期の喫煙状況に影響しうることを支持する知見も積み重ねられつつある。

喫煙行動には社会環境因子の関与も大きい。喫

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科

連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

煙前の素因を強調するあまり、自らの禁煙困難を親の責任し、禁煙の努力を放棄させることがあってはならない。一本を吸うことがNDの出発でありうることを知り、一本を吸わせない方策に結び、より早期のハイリスク者の自覚に繋げていきたい。

## 1. 双生児研究

**1. 双生児研究** 双生児出生は米国では白人種の出生の1.1%，黒人種の1.4%，日本では約0.65% (上昇しつつある) にみられる。一卵性 (MZ) は人種差がなく0.4%程を占め、人種差や変動は二卵性 (DZ) の差による。遺伝子は前者で100%，後者は平均50%が一致する。ある表現型について、MZとDZの場合の一致率の差異から、遺伝素因と環境要因の相対的寄与度が統計的に算出される。

喫煙行動の対象は、非喫煙者、以前の喫煙者、現在喫煙者に3分され解析される。「以前の喫煙者」には、ある期間、喫煙者であった後に禁煙する場合と、少しの試してすぐに止めた場合が考えられ、両者とも組み入れたモデルが最適とされる。若年成人前では、「以前の喫煙者」の判定は難しく、また少なくなるため、多くの研究は若年

成人より後で行われている。他方、短期の試して止めてしまった者が、「一度も喫煙したことがない者」となる懸念が生じる。

共通環境の影響は、養育された同一の家庭環境で双子が同様に体験する出来事的作用で、MZとDZでは等しいと仮定される。

非共通環境の影響は、MZ同士、DZ同士の差異に影響しうる環境や体験的作用を示す。

**2. 喫煙の開始** 現在喫煙者と以前の喫煙者に対する非喫煙者の比較で研究される<sup>4)</sup>。この局面の遺伝性には、性格の遺伝性 (新しい体験を求めるなど) が介在するであろう。

喫煙の試しが数回に止まった場合も「非喫煙者」とした研究<sup>5)</sup>では、初期のニコチンに対する嫌悪反応の強さなどに関する遺伝的要因も含まれるであろう。

**3. 喫煙の持続・依存症** 現在喫煙者あるいは依存症者対、以前の喫煙者で解析される<sup>4)</sup>。喫煙行動による健康被害により大きく関る。禁煙失敗、離脱症状の状況についての双生児研究もあり、やはり、遺伝要因の関与が示されている<sup>6)</sup>。

**4. 調査成績** 喫煙行動の双生児研究は多数あり、表1に2件のメタアナリシスと最近の報告をまとめた。喫煙の開始、持続・依存症の両局面に

表1 成人における双生児研究に基づく、喫煙の開始と持続ないし依存症\*への遺伝因子、共通環境因子、非共通環境因子の寄与度の推定値(%)

報告者 ＼ 因子	Sullivan ら <sup>7)</sup> 1999年 メタ解析	Li ら <sup>8)</sup> 2003年 メタ解析		Vink ら <sup>9)</sup> 2005年 1572組
		男性	女性	
開始 遺伝因子	56	37	55	44
共通環境因子	24	49	24	51
非共通環境因子	20	17	16	5
持続・依存 遺伝因子	67	59	46	75
共通環境因子	2	8	28	
非共通環境因子	31	37	24	25

共通環境因子、非共通環境因子；本文を参照。

\* Sullivan らと Vink らは、「依存症」、Li らは「喫煙の持続」として研究。

おける遺伝要因の役割は小さくない。その役割は後者でより大きい (ただし, Li ら<sup>8)</sup>は女性では開始の局面で大きいとしている)。逆に, 遺伝的リスクは, 開始の局面で, 環境コントロールでより大きく減らせるといえるであろう。

また, 両局面ともに, 各報告 (対象住民) 間で数値はかなりばらつく。数値は相対的であり, ばらつきは対象間の遺伝要因の差でも, 環境要因の差の大きさでもありうる。

## II. 喫煙軌道と喫煙開始初期の感覚

1. 喫煙軌道 近年の研究成果である喫煙軌道の概念を本誌第8巻2号にまとめた<sup>1)</sup>。その要諦の一つは, 喫煙の進行過程は, 喫煙開始の早い段階で決定されることである。この点を, 前稿では社会環境要因や個人の性格と関連づけたが (各報告者もその観点から調査している), 軌道を決定づける要因は, これらとは別に, 喫煙の開始前に既に存在することが多くの研究で示唆されている。

表2に, 比較的長期の調査で決定された軌道をまとめた<sup>1,9,10,11)</sup>。喫煙者の軌道数は報告により3<sup>10)</sup>~6軌道<sup>9)</sup>と異なるが, 基本的には若年成人頃に, かなりの量の喫煙者である群と, 少量の喫

煙者であるか禁煙している群とに二分される。成人期にかなりの喫煙量にはならない群は, 喫煙者の27~64%とばらつくものの相当の割合になる。

ここで, このばらつきと非喫煙者の割合との関連に注目したい。喫煙に手を出すか否かには環境要因の影響が大きく, 非喫煙者の割合がかなりばらつくのは当然である。だが, 成人期の少量喫煙~禁煙群は, 非喫煙者が多い報告で少なく, 非喫煙者が少ない報告が多い。すなわち, 後者 (典型はOrlando ら) はより厳密に, 喫煙に少しでも手を染めた (そしてすぐに止めた) 者を「喫煙群」に含めた可能性がある。結論を急いではいけないが, Lessov-Schlaggar ら<sup>11)</sup>も「非喫煙群」の30%に調査前の短期の喫煙の試みを確認している。

Karp ら<sup>12)</sup>も学校調査で, 12歳~17歳に新規に喫煙を開始した生徒369名を24ヶ月以上42ヶ月未満の間追跡し, 28%は様々に喫煙量を増加させたのに対し, 残る72%は当初が月に6本, 3年後も月に15本程の喫煙量であり, 「少量・非進行群」としている。

今後, 「喫煙未経験者」を厳密にして調査を積む必要があるが, 一定の喫煙量までどんどん上昇

表2 13歳以下より18歳以上まで調査された喫煙軌道のパターンと対象の割合

報告者	喫煙群における各軌道 (%)				非喫煙群 (% ; 全体に対して)
	思春期早期より上昇	思春期後期以降に上昇	少数のまま~禁煙	多数より減少~禁煙	
Chassin ら <sup>1)</sup>	34 (1)	39	15	12	60
Soldz ら <sup>1)</sup>	46	26	29		65
Stanton ら <sup>9)</sup>	50	26	24		52
Orlando ら <sup>1)</sup>	22	14	56	8	28
Riggs ら <sup>10)</sup>	23	31	46		47
Lessov-Schlaggar ら <sup>11)</sup>	11	32	49	9	50 (2)

喫煙群の軌道数は報告により3<sup>10)</sup>~6<sup>9)</sup>と異なるが, 表記の4種に大別した。

- (1)このうち5%は禁煙と喫煙を繰り返して、「もがく」。
- (2)非喫煙群 242名中73名は, 調査開始1年以上前に少しの試み歴があった。

表3 初回喫煙時のリラックス感と後の自律性喪失とニコチン依存症 (217名)

	初回喫煙時のリラックス感	
	あり 29%	なし 71%
自律性喪失 127名 (HONC <sup>2)</sup> 陽性)	91%	43%
ニコチン依存症 83名 (ICD-10 <sup>2)</sup> ≥ 3項目)	67%	29%

(DiFranza ら、DANDY-2 研究、2007年<sup>14)</sup>より)

6年生(12歳)より4年間の観察で1,246名中217名が肺への吸い込みをした。

させる一群は、あるいは1/4から1/3である可能性がある。飛躍するが、日本や中国のように男性の喫煙率が非常に高い国では、禁煙が存外に容易な一群がありうる(欧米では一般に禁煙は何度も試みてはじめて達成されるが、私は周囲で、一度の挑戦での成功談をよく聞く。また、日系米国人男性の喫煙率は白人よりむしろ低い)。

**2. 初回喫煙時の感覚** 成人喫煙者にヘビーと少量喫煙者があり、手は出したが全く受け付けなかった者も存在する。以前より、この個人差を、最初の数回の喫煙時の感覚や反応の差で説明することも行われてきた<sup>3)</sup>。

咳、めまい、嘔気 (Chen ら<sup>13)</sup>によるとそれぞれ54%、52%、43%) など嫌悪感を伴うものがより一般的だが<sup>3)</sup>、一部にリラックス感 (19%<sup>13)</sup>、29%<sup>14)</sup> や多幸感・高揚感 (9%<sup>13)</sup> もみられ、臭気と感ずる場合も香りの場合もある<sup>13)</sup>。

**3. 感受性モデル** 当初は、これらの感覚・反応が弱い者が喫煙を繰り返し、NDに進行すると考えられた(曝露モデル)<sup>3)</sup>。しかし、そうではなく、良悪を含めた感覚全般を強く感じる者が喫煙を重ねNDに向かうことが確認されてきている<sup>3,13)</sup>。この時、嫌悪を引き起こす反応は早期に耐性が獲得され、強化作用は(ある期間)増強される<sup>3,15)</sup>。

耐性獲得までの嫌悪反応の克服は、同時に感じ

た強化作用あるいは社会環境要因によりなされると考えられる。最初の一服で強い嫌悪だけを感じた場合も、かつこ良さなどから無理にでも喫煙を続けていると早期に耐性ができ、強化作用が前面に出る可能性がある。いいも悪いも感じなかった場合が、最も進行の危険が小さい<sup>3)</sup>。

**4. 肺への吸引** 初めて吸い込んだ時にリラックスを感じたか否かで、後の自律性喪失<sup>2,14)</sup>やNDへの進行に大きな差を認めた、4ヶ月毎の追跡調査の成績 (DiFranza ら<sup>14)</sup>) を表3に示した。初期の感覚は重要であるが、後の進行のすべては説明できないであろう。

**5. 喫煙軌道とニコチン依存症** 軌道の分岐とNDの発症や程度との関連をみた報告はまだごく限られる。

本章1項で記したKarp ら<sup>12)</sup>は3年半の調査期間でICD-10によるNDの判定を3~4ヶ月毎に行い、Kaplan-Meier法で各軌道別に喫煙開始よりND判定までの期間を調査した。1年後の判定は急速上昇群(喫煙児の5.7%)75%、中等度上昇群(同11%)約30%など、喫煙量の上昇が大ほど早期に判定された。3年半後の推定判定率は、急速、中道度、緩徐上昇群でそれぞれ95、79、79%であったのに対して、少量非進行群(同72%)では12%と小さかった。

また、表2のRiggs ら<sup>10)</sup>によると、24歳までの

喫煙状況から決定した軌道別の、27歳前後の簡便FTND (起床後30分以内の喫煙かつ1日16本以上) によるNDは、非喫煙 (24歳まで) 群1%, 少量群5%, 後期上昇群26%, 早期上昇群51%であった。Karpらの成人前の判定より上昇群の陽性率は小さい。週の喫煙量もKarpらの上昇群は思春期のうちに20~85本であるのに、Riggsらは24歳の平均は後期上昇群15本、早期上昇群17本程と小さい。

もし、喫煙行動を決定する先天的要因があるとすると、それは、喫煙量の上昇の方向性やNDのなり易さを決定するが、実際の喫煙量やNDに判定されるか否かは、かなりの部分、環境要因で決まるのではなからうか。

表2のLessov-Schlaggarら<sup>11)</sup>は調査開始の13歳に思春期用FTNDを用いてND症状を判定し興味ある成績を示している。既に週に平均25~30本喫煙していた持続群 (他の報告の早期上昇群) と禁煙群 (喫煙児の9%; 18歳頃から喫煙量が減り24歳には週平均5本に減少) の平均点数はそれぞれ10.0と7.6と高く (他の群は未だ週に3本未満の喫煙量で、点数は1.0~1.6) 両群に有意差はなかった。心理的要因から喫煙強度を深めた場合もNDにはなるが、薬理作用への感受性が弱く、魅力も弱ければ、禁煙の意思や、禁断症状の程度から、禁煙や減煙が比較的容易なのかもしれない。彼らは、思春期から週に数本の喫煙を続けていても成人した時には上昇群と似通ったNDレベルになるとも述べている。NDの判定は、先天要因の研究で指標とする表現型としては適切ではないかもしれない。

### Ⅲ. ニコチン感受性の分子遺伝学

#### 1. ニコチン性アセチルコリン受容体 主要な神

経伝達物質の一つのアセチルコリンの受容体にはニコチンも結合するニコチン性 (nAChR) とムスカリンが結合できるムスカリン性があり、中枢神経内にも両者が分布する。脳内に達したニコチンは中脳の側坐核などにあるnAChRと結合し、ドパミンなどの強化作用や報酬に関与する神経伝達物質を過剰放出させる。離脱症状の機序は複雑だが、NDはニコチンと脳内のnAChRの結合からスタートする。

nAChRは $\alpha$ と $\beta$ のサブユニットからなり、中枢神経では $\alpha 2 \sim \alpha 10$ の9種と、 $\beta 2 \sim \beta 4$ の3種がある。哺乳類の主要な高度親和性結合サイトは $\alpha 4$ と $\beta 2$ の組み合わせで、ニコチンの反復曝露で上方調整される。座位は $\alpha 4$ 遺伝子 (CHRNA 4) が染色体20q13.2-13.3、 $\beta 2$ 遺伝子 (CHRNA 2) は1q21.3にある。

$\alpha 4$ の構成アミノ酸1個の置換でニコチンに高度感受性となったマウスの研究で、報酬反応も負の反応も低濃度で強く認められたが、反復投与で前者は強められ、後者の耐性獲得は早く、NDの成立が十分に説明できた<sup>15)</sup>。

ヒトの $\alpha 4$ 遺伝子の単一ヌクレオチド多型性 (SNPs) は数多いが、機能への影響の解明はこれからの段階にある。最近、Hutchisonら<sup>16)</sup>は結合親和性に関する機能的SNPsを調べ出し、禁煙後の喫煙時の主観的反応、ニコチン代替療法に対する反応、剖検脳の $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の親和性に差異が生じることを報告した<sup>16)</sup>。しかし、差異は小さく、関連するSNPの人種差の報告もある。さらに、喫煙開始初期の主観的反応と喫煙頻度への $\beta 3$ 遺伝子のSNPsの関与を示す報告<sup>17)</sup>などもある。

2. 多因子遺伝 近年、連鎖解析 (多発家系を対象に染色体上の候補領域を研究) と候補遺伝子・

ゲノムワイド連携研究 (既知の蛋白や酵素の知識や、非血縁の依存群と非依存群を比較するなどから遺伝子を特定) の両研究が進展した。前者は感度に制約があり、後者は偽陽性が多くなる<sup>4)</sup>。

ニコチンの中樞神経への作用に関連し、喫煙行動や薬物治療への反応性の個人差の原因として研究されている遺伝子は nAChR の遺伝子の他にもあり、表 4 にまとめた。多数あるが追試で再現性が確認される場合は少なく、特定遺伝子変異の有無による、ある表現型の差異も 1.2~1.5 倍と小さい<sup>18)</sup>。飲酒量を顕著に規定する、アルコール代謝のアセトアルデヒド脱水素酵素の SNP のような多型性はみられない。

喫煙行動には小さな作用の多数の遺伝子が作用する多因子遺伝が関与し、遺伝子-遺伝子相互作用や遺伝子-環境相互作用が関ると考えられている<sup>18)</sup>。

また、喫煙行動は遺伝作用の解析指標としてはあまりにも複雑であり、その構成成分 (endo あるいは intemediate 表現型) を指標とした研究が始まっている。すなわち、喫煙開始頃の感覚<sup>17)</sup>、性格・感情や PET などの画像診断所見<sup>19)</sup>

である。喫煙軌道も喫煙量や ND より、より適切な指標として期待されている<sup>4)</sup>。

**3. 対策における倫理と意義** 遺伝研究の意義は、現在のところ、喫煙行動や ND 発症の理解を深めることにある。ハイリスク者の特定やテーラーメイドの禁煙治療への応用の可能性もあるが実現には程遠い<sup>18)</sup>。可能としても、特定された人の自尊心を損ね、禁煙の希望を逆に失わせる危険もあり、プライバシー保護の問題など課題は多い<sup>18)</sup>。

これまでの成果を思春期の対策に最大限に生かす道は下記と考える。一本の喫煙から ND に着実に進行しうるハイリスク者が存在するが、喫煙前から特定できない。だれもが、一本に手を出さないことが肝要である。

#### IV. 胎内曝露の思春期での影響

**1. 胎児の神経発達** ニコチンなどタバコ成分の多くが、全妊娠期間を通して胎盤のバリアを容易に通過する。アセチルコリンの合成は胎生第 8 週には始まり、nAChR も早期より発現する。胎生期ではニコチンは nAChR に永続的影響を及ぼ

表 4 遺伝子変異が、喫煙の開始、継続、依存症になりやすさ、禁煙の困難さ、禁煙後の再開のそれぞれの表現型の相違に関連しうる主な遺伝子<sup>4, 18)</sup>

機能	遺伝子 (受容体・酵素名)
ニコチン受容体	<i>CHRNA2, A4, A5, A6, B2, B3</i> など
サイトクローム P450 酵素群 (1)	<i>CYP2DA6, CYP2D6, CYP2B6</i>
ドパミン受容体	<i>DRD2 (TaqI), ANKK1, TTC12, DRD4</i>
ドパミン搬送	<i>DAT</i> (SLC6A3 領域)
セロトニン受容体	<i>5HT1A, 5HT2</i>
セロトニン搬送	<i>5HTTLPR, TPH</i>
ドパミン・ノルエピネフリン代謝	MAO-A, MAO-B, COMT, DBH 酵素
オピオイド系	<i>OPRM1</i>
その他	<i>GABA-B2, GABRA4, NTRK2, NRXN1, KCNJ6, ADRA1A, FREQ</i>

(1) ニコチンの 70~80% 以上をコチニンに代謝する。

NRXN1 遺伝子; neurexin-1、シナプス産生・維持などの役割を担う。

し、ドパミン系、コリン系などの調節や脳内神経発達へも影響しうる<sup>20, 21)</sup>。

胎児期のニコチン曝露による肺の低形成はよく知られるが、肺にも nAChR が発現しており、永続的影響を受けることも重要な原因にあげられている。

**2. 思春期におよぶ影響** ラットなどの動物実験では、胎児期のニコチン曝露の影響が思春期にまで永続し、思春期でのニコチン曝露時の反応性を変えることがクリアに示されている。生物学的根拠は、アセチルコリンやセロトニンなどの受容体やコリン神経シナプス活性への影響など多岐である<sup>20, 21)</sup>。

思春期への影響はヒトでも疫学的調査で示されている。しかし、母親の分娩までのみの喫煙はまれで、養育期の母親の喫煙の社会的影響を分離し難い。前方視研究も容易でないが、最近、30年の追跡調査で、妊娠中の1日20本以上の喫煙により、児が喫煙を始めた場合、NDへ進行のリスクが2倍位になることが示され、直接の影響と、前章の遺伝要因との相互作用の両者が考えられている<sup>22)</sup>。

また、出生児コホート研究で母親が妊娠期間中のみ禁煙した場合、児の若年成人期の毎日喫煙のリスクは、妊娠中も喫煙を続けた場合の概ね半分、母親が非禁煙者の場合と同様であったとの報告もある<sup>23)</sup>。この場合、妊娠中に禁煙可能な母親と不可能な母親の間の環境上や遺伝的な差異の関

りは否定できない。

喫煙軌道の研究で、Chassin らも Orlando らも、早期上昇群と同様に早くから喫煙しながら喫煙量がむしろ減った軌道や少量喫煙のままの群で、親に喫煙者が少ないと述べているが<sup>1)</sup>、この項と関連があるかもしれない。

**3. 反社会行動** 母親の妊娠中の喫煙が、児の思春期の反社会行動をおこすパーソナリティーに参与する可能性の指摘も多い<sup>24)</sup>。やはり、環境の影響やパーソナリティーの遺伝の問題が絡み、エビデンスは十分な段階ではない。しかし、思春期早期に急速に喫煙量を増す喫煙軌道の群は、非行など反社会的な行動問題を抱えることが多く、母親に喫煙者が多いことも指摘されており興味深い。

米国では喫煙女性の半数が妊娠中も喫煙を続け、全出生児の1割強を占めるが、日本も似た状況に向かっている。妊娠中の喫煙は、子供が早期より喫煙に走るパーソナリティーの形成に参与し、NDの危険を高め、娘の場合、妊娠中の禁煙を困難にする可能性がある。由々しき悪循環が形成されることになる。

## おわりに

NDになり易さや、NDに向かわせる喫煙開始初期の感覚・反応には大きな個人差がみられ、遺伝要因や母親の妊娠中の喫煙の影響を示す研究が積み重ねられつつある。その概要をまとめてみた。

## 文 献

- 1) 泉 信夫：思春期から若年成人への喫煙軌道. 島根医学28：107-114, 2008
- 2) 泉 信夫：思春期の喫煙者におけるタバコ依存症の発

症過程. 島根医学28：201-209, 2008

- 3) Pomerleau OF: Individual differences in sensitivity to nicotine: Implications for genetic research on

- nicotine dependence. *Behav Genet* 25: 161-177, 1995
- 4) Munafò MR, Johnstone EC: Genes and cigarette smoking. *Addiction* 103: 893-904, 2008
  - 5) Vink JM et al: Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet* 35: 397-406, 2005
  - 6) Xian H et al: The heritability of failed smoking cessation and nicotine withdrawal in twins who smoked and attempted to quit. *Nicotine Tob Res* 5: 245-254, 2003
  - 7) Sullivan PF, Kendler KS: The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1: s51-s57, 1999
  - 8) Li MD et al: A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 98: 23-31, 2003
  - 9) Stanton WR et al: Identifying and predicting adolescent smokers' developmental trajectories. *Nicotine Tob Res* 6: 843-852, 2004
  - 10) Riggs NR et al: Adolescent to emerging adulthood smoking trajectories: When do smoking trajectories diverge, and do they predict early adulthood nicotine dependence? *Nicotine Tob Res* 9: 1147-1154, 2007
  - 11) Lessov-Schlaggar CN et al: Adolescent smoking trajectories and nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 10: 341-351, 2008
  - 12) Karp I et al: Smoking trajectories of adolescent novice smokers in a longitudinal study of tobacco use. *Ann Epidemiol* 15: 445-452, 2005
  - 13) Chen X et al: Sensations from initial exposure to nicotine predicting adolescent smoking in China: A potential measure of vulnerability to nicotine. *Nicotine Tob Res* 5: 455-463, 2003
  - 14) DiFranza JR et al: Susceptibility to nicotine dependence: The Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth 2 study. *Pediatrics* 120: e974-e983, 2007
  - 15) Tapper AR et al: Nicotine activation of  $\alpha 4$  receptors: Sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 306: 1029-1032, 2004
  - 16) Hutchison KE et al: CHRNA4 and tobacco dependence. From gene regulation to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1078-1086, 2007
  - 17) Zeiger JS et al: The neuronal nicotine receptor subunit genes (CHRNA 6 and CHRNB 3) are associated with subjective responses to tobacco. *Hum Mol Genet* 17: 724-734, 2008
  - 18) Hall WD et al: The genetics of nicotine addiction liability: Ethical and social policy implications. *Addiction* 103: 350-359, 2008
  - 19) Brody AL et al: Gene variants of brain dopamine pathways and smoking-induced dopamine release in the ventral caudate/nucleus accumbens. *Arch Gen Psychiatry* 63: 808-816, 2006
  - 20) Abreu-Villaca Y et al: Prenatal nicotine exposure alters the response to nicotine administration in adolescence: Effects on cholinergic systems during exposure and withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 29: 879-890, 2004
  - 21) Slotkin TA et al: Prenatal nicotine exposure alters the responses to subsequent nicotine administration and withdrawal in adolescence: Serotonin receptors and cell signaling. *Neuropsychopharmacology* 31: 2462-2475, 2006
  - 22) Buka SL et al: Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: A 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 160: 1978-1984, 2003
  - 23) Al Mamun A et al: Dose maternal smoking during pregnancy predict the smoking patterns of young adult offspring? A birth cohort study. *Tobacco Control* 15: 452-457, 2006
  - 24) Wakschlag LS et al: Maternal smoking during pregnancy and severe antisocial behavior in offspring: A review. *Am J Public Health* 92: 966-974, 2002