

主論文の要旨

**Modification of the Associations of Alcohol Intake  
With Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol  
and Triglycerides by *ALDH2* and *ADH1B*  
Polymorphisms in Japanese Men**

日本人男性におけるアルコール摂取と血清 LDL コレステロール  
および中性脂肪の関連の *ALDH2* と *ADH1B* 遺伝子多型による修飾

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
社会生命科学講座 予防医学分野

(指導：若井 建志 教授)

篠壁 多恵

## 【緒言】

疫学研究において、中等度アルコール摂取と心・脳血管疾患の負の関連が報告されている。アルコール摂取による HDL コレステロール上昇や LDL コレステロール低下などの血中脂質への有効性がこの関連の一部を説明するが、飲酒と LDL コレステロールとの関連について一貫した結果は得られていない。また、アルコール摂取と中性脂肪高値との関連の報告もある。

一方、アルコール分解はアルコール代謝関連遺伝子の個人差の影響を受けるため、これら遺伝子の違いによりアルコール摂取と血中脂質の関連が修飾される可能性がある。ADH1B (His48Arg) と ALDH2 (Glu504Lys) 遺伝子多型は、アルコール代謝に強く影響し、アルコール代謝が速い ADH1B His アレルとアセトアルデヒド代謝が遅い ALDH2 Lys アレルはアジア人に特異的である。

本研究では日本人男性において、アルコール摂取と血清脂質との関連を、アルコール代謝酵素遺伝子多型 ADH1B と ALDH2 の遺伝子型、およびその組み合わせごとに検討した。

## 【対象および方法】

対象者は日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) の 35-69 歳のベースライン調査参加者である。2004、2005-2008 年のベースライン調査で採血を行い、自記式質問票によりアルコールや食事摂取状況、喫煙習慣、運動習慣、教育歴などの情報を得た。糖尿病の有無は空腹時血糖値、HbA1c 値に基づき決定した。横断研究対象者 4,490 名のうち、空腹時の血清脂質情報を得られた男性 889 名を主研究の解析対象者とした。ADH1B と ALDH2 の遺伝子多型は multiplex polymerase chain reaction-based Invader assay を用いて決定した。

統計学的検討では、血清中性脂肪 (対数値)、血清 HDL コレステロール (対数値)、および血清 LDL コレステロールをそれぞれ従属変数、アルコール摂取量 (10g/日) を独立変数とし、交絡要因 (Table 3, 4 脚注) を調整した重回帰分析を行った。また、アルコール摂取量のカテゴリーを独立変数とした検討も行った。さらにアルコール摂取と血清脂質の関連に遺伝子多型が及ぼす影響を評価するため、ADH1B と ALDH2 遺伝子多型のマイナーアレルを持つ群と持たない群、およびそれらを組み合わせた 4 群による交互作用の検討も行った。

また主研究の ALDH2 遺伝子多型に関する結果について、J-MICC Study 静岡地区の主研究とは独立した男性集団 2,562 名で再現性を検討した。ALDH2 遺伝子多型は DigiTag assay により決定した。

## 【結果】

対象者の年齢 (平均値±標準偏差) は 51.1±9.0 歳で、このうち 76%が現在飲酒者であった。飲酒者は非飲酒者に比べ、有意な HDL コレステロール高値と LDL コレステロール低値を示した (Table 1)。ALDH2 の Glu/Glu 群では Glu/Lys, Lys/Lys 群よりも血

清 LDL コレステロールが有意に低く、血清中性脂肪および HDL コレステロールが有意に高かった (Table 2)。

主研究における重回帰分析結果を Table 3, 4 に示す。分析対象者全体ではアルコール摂取 (10g/日) 増加と血清 HDL コレステロール増加、および血清 LDL コレステロール減少の有意な関連を認めた (Table 3)。ADH1B と ALDH2 遺伝子多型ごとの検討では、ADH1B His/His 群でアルコール摂取増加と血清中性脂肪増加の間に有意な関連を認め、遺伝子多型とアルコール摂取の交互作用も有意であった ( $P$  for interaction = 0.020)。また ALDH2 Glu/Lys, Lys/Lys 群でアルコール摂取増加と血清 LDL コレステロール減少の間に有意な関連を認め、遺伝子多型とアルコール摂取の有意な交互作用もみられた ( $\beta = -2.49$ ; 95%信頼区間,  $-3.85 \sim -1.13$ ;  $P$  for interaction = 0.006) (Table 3)。ADH1B と ALDH2 遺伝子多型の組み合わせごとの検討では、ADH1B His/His+ALDH2 Glu/Lys, Lys/Lys 群で、アルコール摂取増加と血清 LDL コレステロール減少の間により強い有意な関連を認めた ( $\beta = -3.24$ ; 95%信頼区間,  $-5.03 \sim -1.45$ ;  $P$  for interaction = 0.010) (Table 4)。また、アルコール摂取量の 카테고리による検討においても同様の結果が得られた。

再現性の検討の結果を Table 5 に示す。主研究同様に、全体でアルコール摂取増加と血清 HDL コレステロール増加、および血清 LDL コレステロール減少との有意な関連を認めた。また ALDH2 Glu/Lys, Lys/Lys 群でアルコール摂取増加と血清 LDL コレステロール減少の有意な関連を認めた ( $\beta = -2.53$ ; 95%信頼区間,  $-3.53 \sim -1.53$ )。遺伝子多型とアルコール摂取の間の交互作用も有意であり、再現性を確認した ( $P$  for interaction = 0.002)。

### 【考察】

本研究から、アルコール代謝関連遺伝子多型がアルコール摂取と血中 LDL コレステロールの関連を修飾する可能性が示唆された。ADH1B His/His+ALDH2 Glu/Lys, Lys/Lys 群はエタノール代謝が速く、アセトアルデヒド代謝が遅いため、飲酒後の血中アセトアルデヒド濃度が他群と比べ増加することが予想される。アセトアルデヒドは VLDL コレステロールから LDL コレステロールへの転換を減少させる可能性があり、血中アセトアルデヒド値の違いにより、これらの遺伝子多型がアルコール摂取と血中 LDL コレステロールとの関連を修飾することが示唆される。

アルコール摂取増加と血中中性脂肪増加、および血中 HDL コレステロール増加の関連は、先行研究でも一貫して示されているが、アルコール代謝関連遺伝子の個人差による修飾に関する結果は一致していない。本研究では、ADH1B His/His 群において、アルコール摂取増加と中性脂肪増加の関連を認めた。一方、HDL コレステロールは、ADH1B および ALDH2 遺伝子型に関わらず、アルコール摂取増加とともに増加したことから、他遺伝子の多型による影響がより強いのかもかもしれない。

本研究の利点は、ALDH2 遺伝子多型による修飾効果について、主研究とは独立した大規模集団で再現性を確認したことである。一方で、ALDH2 Lys アレル保持者は、ア

セトアルデヒド代謝速度が遅くアルコール摂取が少ないため、アルコール多量摂取の影響評価が困難かもしれない。また対象者が中年男性であり高齢者や女性における影響は検討できていない。さらに、既存データを使用したため *ADH1B* 遺伝子多型についての再現性は確認できていない。しかし、とくにアジア人において、*ALDH2* 遺伝子多型の血中脂質への影響は大きいことから、評価した意義は大きいと考える。

*ALDH2 Glu/Lys, Lys/Lys* 遺伝子型を持つ者のアルコール摂取には、飲酒関連がんの高リスクなど、他の健康問題があるため注意を要する。しかし本研究では、遺伝的な修飾の存在により、中等度アルコール摂取が心・脳血管疾患リスクに有益な効果を及ぼす可能性を示した。本研究は、遺伝子環境相互作用を考慮した生活習慣病予防のエビデンスの蓄積に貢献すると考える。

### 【結語】

日本人男性集団において、*ALDH2 Glu504Lys* 遺伝子多型はアルコール摂取と血清 LDL コレステロールの負の関連を修飾した。この関連はアルコール代謝能力が小さい *ALDH2 Glu/Lys, Lys/Lys* 群でより強かった。