

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 篠壁 多恵

論 文 題 目

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)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

加藤 昌志 

名古屋大学教授

委員

青山 滑子 

名古屋大学教授

委員

石井 晃 

名古屋大学教授

指導教授

若井 達志 

論文審査の結果の要旨

今回、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。対象者全体では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。*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、*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た。

*ALDH2Glu504Lys*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。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究は軽度から中等度のアルコール摂取による血中 HDL コレステロールや LDL コレステロールへの有効性を示し、特に *ALDH2 Glu/Lys, Lys/Lys* 群で LDL コレステロールの減少を示唆した。しかし、一方で *ALDH2 Lys* アレルを持つ者は、飲酒関連がんの高リスクや他の健康問題もあるため飲酒には注意を要する。本研究は、遺伝的背景の生物学的な考察により飲酒と血清脂質の関連を示し、心・脳血管疾患リスクへの有効性を一部示唆したものである。

2. アルコール代謝やアセトアルデヒド代謝では、補酵素として nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)⁺が利用され、NAD は NADH へ還元される。NADH の増加は TCA 回路や脂肪酸 β 酸化を阻害し中性脂肪値増加に影響することが指摘されている。*ADH1B His* アレルは *Arg* アレルと比較して、エタノール代謝を加速し、より早く NADH を増加させ中性脂肪値増加に関連するかもしれない。

3. アルコール摂取増加と LDL コレステロール減少との関連には、アセトアルデヒドの影響が考えられる。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る。また *ALDH2* 遺伝子多型はアセトアルデヒドの代謝に大きな影響を与えることが知られており、*ALDH2 Lys* アレルを持つ群は、他群と比べ血中アセトアルデヒド濃度が高くなることが示唆される。したがって、*ALDH2 Lys* アレルを持つ群では、飲酒が血清 LDL コレステロール減少とより強く関連した可能性が考えられる。

4. 異なる対象集団での検討により偶然の関連はより否定的になる。ただし、同じコホートからの集団であるため外的妥当性の確認は十分とはいえない。

本研究は日本人において、一部の遺伝的背景を考慮した心・脳血管疾患リスク予防の観点で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	篠壁 多恵
試験担当者	主査 加藤昌志 青山君子 石井晃 指導教授 若井建志			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. アルコール摂取と血清脂質の関連の公衆衛生学的意義について
2. 飲酒と中性脂肪値の関連、およびADH1B遺伝子多型による修飾について
3. ALDH2 Lysアレル群における、飲酒とLDLコレステロール減少の関連の生物学的考察について
4. Replication studyの意義と問題点

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、予防医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。