

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月31日現在

機関番号：83901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890250

研究課題名（和文） ADH7 遺伝子多型の飲酒習慣に及ぼす影響

研究課題名（英文） The association between ADH7 polymorphisms and alcohol consumption

研究代表者

尾瀬功 (OZE ISAO)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・任意研修生(がん研究振興財団レジデント)

研究者番号：00584509

研究成果の概要（和文）：7種類あるアルコール脱水素酵素(ADH)のうち、ADH1B, ADH1C をコードする遺伝子の多型 rs1229984, rs1693482 は酵素活性を変化させ、飲酒行動や食道がんの罹患リスクに影響することが知られている。しかし他の ADH が飲酒行動に影響するかどうか不明であった。我々は4062名の飲酒習慣とADH遺伝子多型の関連を検討したところ、ADH7上の多型 rs1154460 と飲酒習慣に有意な関連が見られた。

研究成果の概要（英文）：ADH1B and ADH1C gene polymorphisms, rs1229984 and rs1693482 are associated with alcohol drinking habit and esophageal cancer risk, through modulating catalytic activity of ADH enzymes. However, there were few evidences about the association between other five ADHs and alcohol drinking. We investigated ADH gene polymorphisms and alcohol drinking habit of 4062 subjects. Rs1154460, the loci on ADH7 had significant association with alcohol drinking.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学・ゲノム

1. 研究開始当初の背景

(1) アルコールの代謝

飲酒はがんや循環器疾患との関連があり、公衆衛生学上の重要な課題の一つである。飲酒頻度や飲酒量といった飲酒行動を決定する因子としては年齢・性別のほか、職業や収入といった社会的要因が大きい。しかし顔面潮紅や嘔気、宿酔などのアルコール摂取後の表現型も飲酒行動に影響する要因であり、こ

れら表現型は個人の遺伝的要因によって決定される。

飲酒によって摂取されたアルコールはアルコール脱水素酵素(Alcohol dehydrogenase: ADH)によって代謝されアセトアルデヒドになる。アセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素(Aldehyde dehydrogenase: ALDH2)によって更に代謝され酢酸となり無毒化される。

(2) アルコール代謝と遺伝子多型

ALDH2 をコードする遺伝子が 12 番染色体上に存在するが、その多型(rs671)により酵素活性が異なる。そのため ALDH2 の遺伝子型によりアルコール関連がんのリスクが異なるだけでなく、飲酒頻度や飲酒量と関連することが知られている。

一方、ADH は ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH6, ADH7 と 7 つのアイソザイムが存在し、これらをコードする遺伝子は 4 番染色体上(4q21-25)に連なっている。これら ADH の多型のうち、ADH1B 上の多型 rs1229984 や ADH1C 上の多型 rs1693482 は、酵素活性の変化を通じて飲酒頻度や飲酒量と関連することが知られている。しかし 7 つある ADH のアイソザイムのうち、ADH1B と ADH1C 以外は遺伝子多型と酵素活性の関連がほとんどわかっていない。また、それぞれの ADH 遺伝子は同一染色体上で近接しているため、ADH 上の遺伝子多型は互いに連鎖不平衡の状態にある。そのため特定座位の遺伝子多型と飲酒習慣や発がんリスクと関連が見られた場合でも、それが rs1229984 などと連鎖していることによる見かけ上の関連か、その連鎖から独立した有意な関連か検討する必要がある。それには大規模研究での検討が必要になることから、発がんリスクや飲酒行動との関連はあまり研究されていない。

2. 研究の目的

ADH1B, ADH1C 以外の ADH 上の遺伝子多型と飲酒行動の関連が ADH1B, ADH1C 上の遺伝子多型と独立して有意であるかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象者

日本多施設共同コーホート研究(J-MICC 研究)は体質を考慮したがんを含む生活習慣病の予防対策に必要な情報を得るために開始されたコーホート研究であり、日本国内 12 の地域に住む 35 歳から 69 歳までの男女を対象として 2005 年からベースライン調査が開始された。この J-MICC 研究に 2008 年までに参加した者から 4519 人が抽出された。抽出された参加者のベースライン調査の情報をを用いて、横断研究を行った。抽出された参加者のうち、飲酒情報の不明な参加者と ALDH2, ADH 遺伝子多型の測定ができなかった参加者を除外した 4062 名を本研究の対象とした。全ての参加者から文書による同意を得、研究は各施設の倫理委員会により承認を受けている。

(2) 遺伝子多型の測定

遺伝子多型の測定にあたっては、参加者より提供された血液検体中のパフィーコートから DNA の抽出を行い、multiplex PCR-based Invader assay を用いて遺伝子多型の測定を行った。

(3) 飲酒情報の収集と定義

飲酒をはじめとした生活習慣の情報は自記式質問票を用いて収集された。飲酒量は一般的な種類のアルコール飲料(日本酒・ビール・焼酎・ウイスキー・ワイン)の平均 1 日あたり飲酒量を計算し、日本酒の合数で換算した。飲酒頻度は非飲酒(飲酒回数 1 回/月未満)、機会飲酒(飲酒回数月 1 回以上 4 回未満)、習慣飲酒(飲酒回数 1 回/週以上)の 3 つに分類した。

(4) 統計学的解析

Hardy-Weinberg equilibrium の推定は χ^2 テストを用いて行った。haplotype 推定には期待値最大化アルゴリズム法を用い、連鎖不平衡の計算は Haploview を用いて行った。p<0.05 を統計学的有意とし、解析は STATA ver. 10 を使用した。

4. 研究成果

(1) 対象者の属性

男性では習慣飲酒者が 71.5%で最多であったが、女性では非飲酒者が 61.7%と最多であった。ALDH2 遺伝子型別では Glu/Glu 型で飲酒者が多く、Glu/Lys 型で飲酒者が少なかった。また、Lys/Lys 型ではほとんど飲酒者は見られなかった。

(2) ADH 上の各遺伝子多型と飲酒習慣の関連次に ADH の各多型と飲酒習慣の関連を検討した。ADH 遺伝子が連なる 4q21-25 領域のうち、23 の tagSNP を選択し測定を行った。測定した座位の一覧を表 1 に示す。rs698 は本研究の対象者では多型を示さなかったため、以下の解析からは除外した。測定した多型のうち、習慣飲酒と機会飲酒を合わせた飲酒行動と有意な関連を示した座位は rs4147532, rs17033, rs1229984, rs1154460 であり、他の多型では有意差を示さなかった(表 2)。

(3) ADH の連鎖不平衡

測定した遺伝子座はそれぞれ近接しているため、互いに連鎖不平衡(LD)の関係にある。図 1 にそれぞれの座位の連鎖不平衡を示す。同一遺伝子内に存在する座位では非常に強い LD を示すほか、ADH5, ADH4, ADH6, ADH1A, ADH1B, ADH1C 上の座位はそれぞれ隣接する遺伝子上の座位と強い LD を示した。ADH7 上の座位は 5' 側と 3' 側では LD が比較的弱く、他の ADH 上の座位との LD も強くなかった。

表 1 測定を行った遺伝子多型一覧

SNP	Gene	Minor allele frequency
rs1154400	ADH5	0.002
rs2602836	Non gene	0.16
rs4148887	ADH4	0.26
rs3805322	ADH4	0.37
rs4147547	ADH6	0.10
rs3819197	ADH1A	0.16
rs1229976	ADH1A	0.08
rs4147532	ADH1A	0.08
rs17033	ADH1B	0.06
rs1229984	ADH1B	0.24
rs698	ADH1C	0
rs1693482	ADH1C	0.05
rs4147541	ADH1C	0.12
rs13103321	Non gene	0.02
rs4699748	Non gene	0.06
rs284787	ADH7	0.31
rs3805331	ADH7	0.08
rs284785	ADH7	0.24
rs1827567	ADH7	0.32
rs1154456	ADH7	0.25
rs1154460	ADH7	0.39
rs3737482	ADH7	0.46
rs4147549	ADH7	0.14

表 2 各多型と飲酒行動の関連

Gene	SNP	Allele model		
		OR	95% CI	p-value
ADH5	rs1154400	1.15	0.85 - 1.55	0.358
Non gene	rs2602836	1.03	0.90 - 1.17	0.683
ADH4	rs4148887	1.06	0.94 - 1.20	0.361
ADH4	rs3805322	1.00	0.89 - 1.11	0.932
ADH6	rs4147547	1.10	0.95 - 1.26	0.207
ADH1A	rs3819197	1.07	0.95 - 1.20	0.285
ADH1A	rs1229976	1.05	0.87 - 1.26	0.640
ADH1A	rs4147532	1.31	1.08 - 1.58	0.005
ADH1B	rs17033	1.25	1.04 - 1.50	0.019
ADH1B	rs1229984	1.13	1.00 - 1.27	0.046
ADH1C	rs1693482	0.83	0.67 - 1.03	0.091
ADH1C	rs4147541	1.00	0.87 - 1.15	0.994
Non gene	rs13103321	0.89	0.68 - 1.17	0.404
Non gene	rs4699748	0.96	0.81 - 1.14	0.662
ADH7	rs284787	1.03	0.93 - 1.14	0.559
ADH7	rs3805331	0.93	0.81 - 1.07	0.326
ADH7	rs284785	1.03	0.92 - 1.15	0.588
ADH7	rs1827567	1.00	0.89 - 1.11	0.964
ADH7	rs1154456	0.95	0.85 - 1.07	0.393
ADH7	rs1154460	0.89	0.80 - 0.99	0.027
ADH7	rs3737482	1.03	0.92 - 1.15	0.604
ADH7	rs4147549	0.88	0.76 - 1.03	0.112

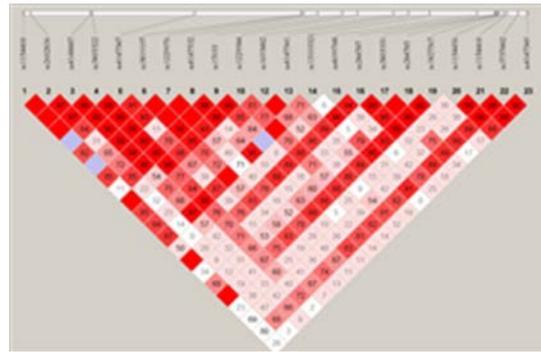


図 1 ADH 遺伝子多型の連鎖不平衡(D')

(4)連鎖不平衡を考慮した遺伝子多型と飲酒行動の関連

上述の結果より ADH7 の 3' 側の LD ブロックに存在する遺伝子多型 rs1154460 の独立した飲酒行動との関連を評価するべくハプロタイプ効果の推定を行った。rs1154400 から rs1154456 までのハプロタイプと頻度を期待値最大化アルゴリズム法を用いて行った。推定したハプロタイプを考慮すると rs1154460 と飲酒行動と有意な関連を認めた (OR 0.89, CI 0.80-0.99) が、同一 LD 上の rs3737482, rs4147549 の関連は有意では無かった。

(5)研究結果の位置づけ・今後の展望

本研究では ADH7 上の遺伝子多型 rs1154460 と飲酒習慣の間に独立した有意な関連がみられた。近年の欧米人を対象とした研究で rs1154460 は胃癌や頭頸部がんと有意な関連が見られている。また、日本人集団でも rs1154460 と同じ LD ブロックに存在する遺伝子多型 rs3737482 と頭頸部がん・食道がんが有意な関連を示すことを我々は先行研究で報告している。本研究で検討した遺伝子多型は tagSNP であるため、rs1154460 が ADH7 の酵素活性に関係するかどうかは不明である。しかしながら、上述の研究および本研究から rs1154460 もしくはそれと強く連鎖する座位が飲酒行動やアルコール関連がんリスクと関連することが強く示唆される。rs1154460 の近傍で連鎖不平衡を持ち、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型 (rs113993320, rs59534319) が存在しており、これらが ADH7 酵素活性と関連するかもしれない。

今後、日本人で本研究とは異なる集団において同様の試験を行い結果を確認するとともに、欧米人など他人種においても同様の結果が得られるかどうか検証される必要がある。また、そうして責任座位が絞り込まれることで多型による ADH7 の構造変化やそれによる活性の違いなど、ADH7 の生化学的性質と生理学的意義の解明についても寄与すると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Oze I et al. Cigarette smoking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population, Japanese journal of clinical oncology, 査読あり, 42: 63-73, 2012.
DOI: 10.1093/jjco/hyr026

② Oze I et al. Alcohol drinking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population, Japanese journal of clinical oncology, 査読あり, 41: 677-92, 2011.
DOI: 10.1093/jjco/hyr170

[学会発表] (計 1 件)

尾瀬 功ら、飲酒行動に及ぼすアルコール脱水素酵素遺伝子多型の影響、第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 26 日、東京(学術総合センター)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾瀬 功 (OZE ISAO)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・任意研修生(がん研究振興財団レジデント)

研究者番号: 00584509