

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293153

研究課題名(和文) アルコール代謝関連酵素遺伝子多型と精神障害の関連性

研究課題名(英文) Associations between genetic alcohol sensitivity and mental disorders

研究代表者

吉益 光一 (Yoshimasu, Kouichi)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40382337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：事業所職員と地域住民を対象として、アルコール代謝関連酵素(ADH1BおよびALDH2)の遺伝子多型と精神障害との関連性を検討した。各酵素の遺伝子型の組み合わせにより、アルコール感受性は5つの群に分けられる。日本人に比較的多く、アルコール感受性が高い(酒が弱い)群を基準とすると、職員においてはアルコール感受性が低い(酒が強い)群において精神障害のリスクが高まっていた。一方地域住民においては中等度のアルコール感受性を有する群において、抑うつ状態のリスクが最も高くなっていた。一方ロシア人の関節リウマチ患者を対象とした横断調査では、飲酒が抑うつに対し防御的に作用している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Associations between genetic alcohol sensitivity regulated by ADH1B and ALDH2 polymorphism, and mental disorders were examined among Japanese employees and community dwellers. In addition, somatic factors associated with depression among Russian patients with rheumatoid arthritis (RA) were explored.

Genetic alcohol sensitivity was divided into five grade according to the combination of the two enzyme genotypes. Compared to subjects with high alcohol sensitivity, those with low alcohol sensitivity had greater risk of mental disorders among the employees. On the other hand, those with a middle grade of alcohol sensitivity had the highest risk of depression among community dwellers. Among Russian patients with RA, drinking habit was associated with a rather decreased risk of depression while not statistically significant.

研究分野：精神保健

キーワード：遺伝子多型 アルコール感受性 精神障害 うつ病 人種間比較

1. 研究開始当初の背景

(1) 従来より、アルコール依存症や乱用をはじめとする物質関連障害と自殺やうつ病の間には強い関連性があることが報告されており、我々が2008年に公表したメタ分析(引用文献)でもこのことが立証された。一方で飲酒には健康障害を引き起こす負の側面だけでなく、精神的なストレスを緩和する作用もあることが報告されていた(文献)。さらに関節リウマチの症状を軽減し、患者の抑うつを緩和するとの報告もある(文献)。このような、相反する現象を説明する生物学的メカニズムの1つとして、遺伝的に規定されたアルコールに対する感受性、すなわち個人の酒の強さや弱さを規定するアルコール代謝関連酵素(ADH1B, ALDH2)の遺伝子多型に注目した。

(2) アルコール関連障害と自殺やうつ病の関連性を説明する機序としては、以下の相反する2つの仮説が提唱される。アルコール感受性が弱い(酒に強い)者は飲酒行動に抑制がかからないため、過度の飲酒に陥りやすく、その結果アルコール依存・乱用などのアルコール関連障害に罹患、結果として社会的にも孤立し、うつ病を経て自殺のリスクが高まる。アルコール感受性が強い(酒に弱い)者は健康的な飲酒習慣が確立できないために、適度の飲酒で精神的ストレスを発散できず、不健康な飲酒習慣とそれに伴うストレスの蓄積により、うつ病を経て自殺に至る。アルコール感受性に関係するアルコール脱水素酵素(ALDH2)およびアルデヒド脱水素酵素(ADH1B)の多型解析により、これら酵素の遺伝子型によって個人の飲酒行動が規定されることが明らかにされている(文献)。我が国の研究でも、2種類の遺伝子多型の組み合わせにより、5つのタイプが分類され、酒が強いタイプではアルコール依存症が、弱いタイプでは食道がんのリスクが高まることが証明されている(文献)。こうした背景を踏まえ、今回我々はアルコール代謝関連酵素遺伝子多型と、精神疾患との関連性を明らかにし、うつ病、自殺、および他の精神疾患の予防にも応用できる望ましい飲酒スタイルのあり方を考察した。

2. 研究の目的

職域および地域において、職種および年齢層が異なる集団でアルコール代謝関連酵素遺伝子多型と精神疾患の関連性を検証すること。また最終年度にはアルコール感受性が低い(酒に強い)タイプが多いとされる白人の関節リウマチの患者の抑うつ症状に関連する身体要因を検出し、飲酒行動との関連性を検証した。

3. 研究の方法

(1) 対象者
初年度：近畿地区の某事業所の職員 2442名に研究の趣旨を説明し、1944名(79.6%)から同意を得た。男性 1742名、女性 202名、平均年齢は 37.9歳である。

次年度：近畿地区の某自治体が実施する特定健診受診者 1078名に研究の趣旨を説明し、654名(60.7%)から同意を得た。男性 267名、女性 387名、平均年齢は 61.9歳である。

最終年度：ロシア・イワノボ州立医科大学リウマチ科の医師の協力を得て、外来での横断調査を実施した。対象は同科外来に自力通院中の慢性関節リウマチ患者 150名(男性 7名、女性 143名)である。

(2) 精神障害の評価
精神疾患簡易構造化面接(M.I.N.I.-International Neuropsychiatric Interview, MINI)
初年度の調査で用いた構造化面接によって精神疾患の有無を把握する方法である。面接は訓練された医師又は看護師によって実施された。MINIで評価された疾患の一覧を表1に示す。面接は職場の定期健診に合わせて行われた。

表1. MINIで取り上げている診断

診断	調査対象期間
大うつ病性障害	現在(過去2週間)
気分変調症	現在(過去2年間)
自殺傾向	現在(過去1ヶ月)
躁病	現在(過去1ヶ月)と生涯
パニック障害	現在(過去1ヶ月)と生涯
広場恐怖	現在(過去1ヶ月)
社会恐怖	現在(過去1ヶ月)
特定の恐怖症	現在(過去1ヶ月)
強迫性障害	現在(過去1ヶ月)
全般性不安障害	現在(過去6ヶ月)
アルコール依存	現在(過去12ヶ月)
アルコール乱用	現在(過去12ヶ月)
薬物依存	現在(過去12ヶ月)
薬物乱用	現在(過去12ヶ月)
神経性無食欲症	現在(過去3ヶ月)
神経性大食症	現在(過去1ヶ月)
心的外傷後ストレス障害(PTSD)	生涯

うつ病自己評価評価尺度(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D)
初年度の調査によって MINI で把握された精神疾患が少なく、疾患が有り又は無しとの2値変数でしか把握できないため、対象者数が大

幅に減少する次年度の調査では、解析が可能な精神疾患のサンプル数が得られないことが予測された。このため、抑うつを連続変数で評価できて、平均値などの任意のカットオフ値を採用することが可能な CES-D を次年度では用いた（ただし CES-D でも 16 点がうつ病のカットオフ値として設定されている）。アルコール関連障害の評価のみ、次年度も MINI を用いた。

Hospital Anxiety and Depression Scale(HADS)

身体的疾患を有する患者の精神症状(抑うつと不安)の測定に用いられる自記式の調査票である。最終年度のロシアでの調査において、MINI および CES-D と併せて使用された。最終年度の MINI では大うつ病性障害、気分変調症、自殺傾向、およびアルコール関連障害のみを評価した。

(3) 身体要因の評価

次年度と最終年度の調査では身体要因に関する情報も収集した。次年度の調査では特定健診に含まれている検査項目、すなわち生活習慣、一般血液生化学検査、身体症状、最終年度には関節リウマチ患者を対象としたため、これらに加えて、免疫学的検査所見のデータも収集した。

(5) 遺伝子解析

健診での血液検査の採血に際し、遺伝子解析のための採血を別途に行った。同意を得た対象者から採血した全血を用い、ゲノム DNA 抽出に際しては、サンプル数が多いので、Takara Bio 社の NucleoSpin Blood を用いた。

一部の対象者については時間的制約から武庫川女子大学の協力を得て、血液から直接遺伝子型を解析した。ADH1B および ALDH2 の各遺伝子型は、リアルタイム PCR 法を用いて解析した。それぞれの配列特異的なプライマーおよびプローブのセットをデザインし、アプライドバイオシステム社の Taqman プローブ法により、下記の一塩基置換を検出した。
ADH1B (rs1229984)
GTAGATGGTGGCTGTAGGAATCTGTC[A/G]CACAGATG
ACCACGTGGTTAGTGGC
ALDH2 (rs671)
GCGAGTACGGCTGCAGGCATACACT[A/G]AAGTGAAA
ACTGTGAGTGTGGGACC

(6) 統計解析

精神疾患の有無を従属変数、アルコール代謝関連酵素遺伝子多型を独立変数として多重 logistic 回帰分析を行った。アルコール感受性(酒の強さ)は2種類の酵素の遺伝子型の組み合わせによって表2に示すように5つの群に分けられる。

A群が最も酒が強く、B, C, D, Eの順に酒が弱くなる。比較的日本人に多いとされるD群(酒に弱いタイプ)を基準群として解析を

実施した。

表2. アルコール感受性によるグループ分類

A群 (ALDH2 *1/*1 and ADH1B *1/*1)
B群 (ALDH2 *1/*1 and ADH1B *1/*2, *2/*2)
C群 (ALDH2 *1/*2 and ADH1B *1/*1)
D群 (ALDH2 *1/*2 and ADH1B *1/*2, *2/*2)
E群 (ALDH2 *2/*2 and ADH1B *1/*1, 1/*2, *2/*2)

注)表中の*1は野生型遺伝子を、*2は変異型遺伝子をそれぞれ示す。統計解析ではD群を基準群とした。

(7) 倫理的配慮

対象者全員から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。本研究は和歌山県立医科大学遺伝子研究倫理委員会及びロシア・イワノボ州立医科大学の倫理委員会の承認を得て実施された。

4. 研究成果

(1) 事業所職員における遺伝子多型と精神障害の関連性

表3に事業所職員における遺伝子多型と精神障害の関連性を示す。統計学的な有意水準には達していないが、酒に強いタイプのA群において精神疾患のリスクが高くなっていた。表には示していないが、アルコール依存や乱用などのアルコール関連障害については、酒に強いA群とB群、特にB群で有意にリスクが高くなっていた。B群の数が最も多かったために有意になったものと思われる。

表3. 精神疾患とアルコール代謝関連酵素遺伝子多型(事業所職員)

	モデル1		モデル2	
	OR	95% CI	OR	95% CI
男性				
A群	2.3	0.7-8.3	2.5	0.7-9.0
B群	0.9	0.5-1.6	0.7	0.4-1.4
C群	0.7	0.1-5.6	0.8	0.1-6.2
D群	1.0	基準	1.0	基準
E群	0.5	0.1-1.6	0.5	0.2-1.7
女性				
A群	7.9	0.5-114.3	11.9	0.7-195.6
B群	1.3	0.3-5.9	2.0	0.4-10.7
C群	NA		NA	
D群	1.0	基準	1.0	基準
E群	1.6	0.2-17.2	2.4	0.2-29.2

モデル1: アルコール関連障害以外の全精神疾患、モデル2: アルコール関連障害の合併のない全精神疾患。OR=オッズ比、CI=信頼区間、NA=計算不能

対象疾患を不安障害と抑うつ疾患に絞った場合の結果を表4に示す。

最も酒に強いA群において、不安・抑うつのリスクが有意に高くなっていた。

表 4 . 不安抑うつと遺伝子多型 (事業所職員)

	OR	95% CI
A 群	4.3[†]	1.4-13.6
B 群	0.7	0.4-1.4
C 群	NA	
D 群	1.0	基準
E 群	0.9	0.3-2.6

[†]P=0.013

OR=オッズ比、CI = 信頼区間、NA=計算不能

(2) 地域住民における遺伝子多型と抑うつの関連性

表 5 に地域住民におけるアルコール代謝関連酵素遺伝子多型と抑うつの関連性を示す。住民においては健診データの情報が得られたため、群間で有意差があった項目は多変量解析で補正した。

アルコール感受性が中等度 (ほどほどに酒が飲めるが強くない) である C 群において、抑うつのリスクが有意に高くなっていた。

表 5 . 抑うつと遺伝子多型 (地域住民)

	OR	95% CI
A 群	NA	
B 群	1.1	0.5-2.8
C 群	6.6	1.1-39.2
D 群	1.0	基準
E 群	0.4	0.1-3.0

性、年齢、同居家族数、運動習慣、雇用状況、血清脂質異常の有無で補正。

次に地域住民における遺伝子多型とアルコール関連障害との関連性を表 6 に示す。

表 6 . アルコール関連障害と遺伝子多型 (地域住民)

	OR	95% CI
A 群	3.5	0.6-19.1
B 群	3.9	1.9-8.3
C 群	7.8	0.7-85.0
D 群	1.0	基準
E 群	NA	

性、年齢、同居家族数、運動習慣、雇用状況、血清脂質異常の有無で補正。

B 群において有意にアルコール関連障害のリスクが高くなっていた。これは事業所職員と同様の所見であった。

(3) ロシア人関節リウマチ患者の不安・抑うつ症状に関連する身体要因

表 7 に、ロシア人関節リウマチ外来患者における HADS で評価した抑うつと身体症状の関連性を示す。いずれも症状がない場合を基準としている。

表 7 . ロシア人関節リウマチ患者の身体症状と抑うつ (単変量解析)

症状	OR	95% CI
腹痛	0.9	0.4-1.7
胃もたれ	2.4	1.2-4.9
胸焼け	1.0	0.5-2.0
下痢又は便秘	1.4	0.7-2.7
血尿	1.5	0.6-3.4
下血	4.9	0.9-26.4
急激な体重減少	3.0	0.8-11.0
口渇	0.7	0.3-1.6
頭痛・頭重感	2.2	0.9-5.4
めまい・耳鳴り	0.9	0.4-1.8
動悸・息切れ	1.5	0.8-3.0
胸痛又は閉塞感	1.4	0.6-3.0
背部痛	1.0	0.5-2.2
咳・痰	0.6	0.3-1.1

以下は四肢の症状を示す

手	1.3	0.6-2.9
手関節	0.9	0.5-1.9
肘関節	2.9	1.1-7.3
肩	1.5	0.7-2.9
つま先	1.2	0.4-3.0
足関節	0.8	0.4-1.8
膝関節	3.1	1.5-6.3
腰関節	0.9	0.2-3.8

胃もたれや頭痛は飲酒により誘発されることも多いので、白人の関節リウマチ患者では、リウマチ症状の緩和により、抑うつに防御的に作用している可能性も予想したが、これに反して抑うつと正の関連がみられた。

表 8 に飲酒習慣と HADS で評価された抑うつとの関連性を示す。

表 8 . ロシア人関節リウマチ患者の飲酒習慣と抑うつ (単変量解析)

飲酒習慣	OR	95% CI
非飲酒	1.0	基準
過去飲酒	0.2	0.02-2.6
現在飲酒	0.3	0.03-3.3

表 8 に示すように、有意ではないものの、現在または過去の飲酒者の方が、非飲酒者に比べて抑うつリスクが低くなる傾向が認められた。

(4) まとめ

以上の研究成果をまとめると、アルコール代謝関連酵素遺伝子多型と精神疾患の関連性においては、職員、地域住民共にアルコール感受性が低い(=酒に強い)群において、アルコール関連障害のリスクは高くなっていたが、それ以外の疾患、特にうつ病においては、住民と職員の間では対照的な結果がみられた。アルコール感受性が高い(=酒に弱い)群を基準とした場合、職員では5段階の中で最も酒が強い群の特に非飲酒者において、抑うつリスクが高くなっていたが、地域住民では、5段階の中では3番目の「強くはないがある程度飲める」群において最も抑うつリスクが高くなっていた。職員では職務上の規制が強いため、飲みたくても十分に飲めないことによるストレスが、酒が強い群の抑うつに結びついていると考えられた。一方、自営業者が多い地域住民では、職務上の規制などは強くないので、自由に酒は飲めるが、体質上中途半端にしか飲めないために、飲酒によるストレスの解消が十分にできあにためではないかと推察された。

最終年度に実施した、ロシア人の関節リウマチ患者を対象とした抑うつに関連する身体要因の抽出では、胃もたれや頭痛など飲酒に関連する身体症状は、患者の抑うつに関連していた。しかしながら、飲酒習慣は有意ではないものの、患者の抑うつリスク低下に関連する傾向がみられた。酒が強い体質が約90%を占める白人の関節リウマチ患者においては、飲酒が抑うつに予防的に作用している可能性が示唆された。

<引用文献>

1. Yoshimasu K, et al. Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. *Environ Health Prev Med* 2008;13:243-56.
2. Moore S, et al. Work stress and alcohol use: examining the tension-reduction model as a function of worker's parent's alcohol use. *Addict Behav* 2007;32:3114-21.
3. Anthenelli RM. Overview: stress and alcohol use disorders revisited. *Alcohol Res* 2012;34:386-90.
4. Maxwell JR, et al. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2010 ;49:2140-6.
5. 竹下達也. アルコールと生活習慣病予防 分子疫学研究の成果とその応用. *公衆衛生* 2012;76:205-9.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

1. Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, Kinoshita K, Takeshita T, Miyashita K. Genetic alcohol sensitivity regulated by ALDH2 and ADH1B Polymorphisms as indicator of mental disorders in Japanese employees. *Alcohol Alcohol*. 査読有 2015;50(1):39-45. doi: 10.1093/alcalc/agu080.
2. Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, Kinoshita K, Takeshita T, Miyashita K. Genetic alcohol sensitivity regulated by ALDH2 and ADH1B polymorphisms is strongly associated with depression and anxiety in Japanese employees. *Drug Alcohol Depend*. 査読有 2015;147:130-6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.034.

[学会発表](計 1 件)

Yoshimasu K, Mure K, Takemura S, Tsuno K, Takeshita T, Miyashita K. Genetic alcohol sensitivity as an indicator of mental disorders. 第22回ヨーロッパ精神医学会、2014年3月1-4日、ミュンヘン

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉益 光一 (YOSHIMASU, Kouichi)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 40382337

(2)研究分担者

宮下 和久 (MIYASHITA, Kazuhisa)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50124889

竹村 重輝 (TAKEMURA, Shigeki)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 70511559

津野 香奈美 (TSUNO, Kanami)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30713309

竹下 達也 (TAKESHITA, Tatsuya)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20150310

牟礼 佳苗 (MURE, Kanae)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 90268491