

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460811

研究課題名(和文)メタボリックシンドローム炎症促進要因とリスク予知に関する予防医学的研究

研究課題名(英文) Factors involved in exacerbation of inflammation of metabolic syndrome and risk prediction using biomarkers

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：職域男性541人において、ALDH2、ADH1B遺伝子型および飲酒習慣の血清アディポネクチン値との関連性の検討を行った。血清総アディポネクチン値、高分子量アディポネクチン値などは、いずれもADH1B*2/*2型においてのみ、多量飲酒群において値の低下を認めた。多変量解析においても同様に有意な低下を認めた。

地域の男性718人(高齢群361人、非高齢群357人)について、ALDH2、ADH1B遺伝子型とアルコール感受性(フラッシング)および飲酒行動の関連を検討した。多変量解析において、ADH1B*1/*2とADH1B*2/*2との間に、アルコール感受性および飲酒行動に有意な差があることが示された。

研究成果の概要(英文)：We examined relationships between the ALDH2 and ADH1B genotypes, alcohol drinking behavior and serum adiponectin levels in 541 male workers. Total serum adiponectin, high molecular weight adiponectin levels in heavy drinkers (more than or equal to 12 units or more per week) were significantly lower than non- or light drinkers.

We examined relationships between the ALDH2 and ADH1B genotypes and alcohol sensitivity (facial flushing) or alcohol drinking behavior in 718 men (357 middle-aged and 361 older). We observed significant difference in alcohol sensitivity and alcohol drinking behavior only in the older men.

研究分野：医歯薬学

キーワード：飲酒 多型 アルコール脱水素酵素 アルデヒド脱水素酵素 アセトアルデヒド アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年わが国においては男性を中心に肥満者の増加傾向が続いており、メタボリックシンドローム該当者が増加しており、糖尿病および心血管疾患の発症リスクの増加が懸念されている。メタボリックシンドローム (MS) においては、内臓脂肪の蓄積およびインスリン抵抗性を基盤として、脂質異常、耐糖能障害、高血圧などの病態を呈する。

(2) 飲酒が MS に及ぼす影響に関しては必ずしも明らかになっていない。また日本を含む東アジアにおいては、ALDH2 および ADH1B 遺伝子に高頻度の多型が存在し、アルコール感受性、飲酒行動、飲酒関連健康影響への関与が多数報告されてきている。これら多型を考慮した飲酒の MS に及ぼす影響の解析はまだ緒についたところである。

(3) 脂肪細胞から分泌されるアディポカインの1つであるアディポネクチンは善玉と考えられており、肥満と負の相関を有する。アディポネクチン値と飲酒行動、ALDH2 および ADH1B 遺伝子型との関連についてはほとんど検討されていない。

2. 研究の目的

職域男性において、飲酒および ALDH2、ADH1B 遺伝子型が血清アディポネクチン値に与える影響の解析を行う。また、地域住民を対象として、ALDH2 および ADH1B 遺伝子型が、高齢群と非高齢群のアルコール感受性および飲酒行動に与える影響について解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 大規模事業所男性における飲酒および ALDH2、ADH1B 遺伝子型と血清アディポネクチン値との関連性

ある大規模事業所の労働者に対して健診時に本研究の概要と意義について文書による説明を行い、参加の同意の得られた 731 人を対象として調査解析を行った。本調査研究に関しては、研究開始前に和歌山県立医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会に申請し承認を得た。生活習慣等については、自記式質問紙調査票に回答してもらう方法により情報を得た。遺伝子型の解析については、提供を受けた全血より DNA 試料の抽出を行い、PCR の鋳型とした。ALDH2 遺伝子型は allele-specific PCR 法により、また ADH1B 遺伝子型はリアルタイム PCR 法により同定を行った。代表的なアディポカインであるアディポネクチン (Total, HMW, MMW, LMW) について ELISA 法を用いて測定を行った。

(2) 地域住民男性における ALDH2、ADH1B 遺伝子型とアルコール感受性および飲酒行動との関連性

地域において生活習慣病予防健診を受診した男性 718 人 (高齢群 361 人、非高齢群 357 人) を対象として調査解析を行った。本調査研究に関しても、研究開始前に和歌山県立医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会に申請し承認を得た。アルコール感受性、生活習慣等については、自記式質問紙調査票に回答してもらう方法により情報を得た。遺伝子型の解析については、提供を受けた全血より DNA 試料の抽出を行い、PCR の鋳型とした。ALDH2 および ADH1B 遺伝子型はリアルタイム PCR 法により同定を行った。

4. 研究成果

(1) 大規模事業所男性における飲酒および ALDH2、ADH1B 遺伝子型と血清アディポネクチン値との関連性

高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けていない男性 541 人 (51.5 ± 5.9 歳) を対象として解析を行った。飲酒習慣については、1 日平均飲酒量により 3 群 (0-4, 5-11, ≥ 12 units/week) に分けた。血清総アディポネクチン (T-Ad)、高分子量アディポネクチン (HMW-Ad)、中分子量アディポネクチン (MMW-Ad)、低分子量アディポネクチン (LMW-Ad) それぞれについて、年齢、BMI、喫煙、運動で調整を行い、ALDH2 および ADH1B 遺伝子型ごとに、中等度飲酒および多量飲酒がアディポネクチン値に与える影響について検討を行った。

ALDH2 遺伝子型については、飲酒によるアディポネクチン値への有意な影響はみられなかった。ADH1B 遺伝子型については、ADH1B*2/*2 においてのみ、T-Ad、HMW-Ad、LMW-Ad について、多量飲酒によりアディポネクチン値が有意に低くなっていた。ほかの 2 つの ADH1B 遺伝子型においてはこのような関連はみられなかった。(Maeda et al., 2014)

以上より、日本人において最も多い ADH1*2/*2 においては、多量飲酒により、アディポネクチン値の低下、さらには S の病態の悪化をきたす可能性が示唆された。今後多数の対象者において、さらに精度の高い研究を行うことが期待される。

(2) 地域住民男性における ALDH2、ADH1B 遺伝子型とアルコール感受性および飲酒行動との関連性

高齢群と非高齢群とに分けて、ALDH2、ADH1B 遺伝子型とアルコール感受性 (フラッシング) および飲酒行動 (飲酒頻度、飲酒量、問題飲酒行動) との関連性について解析を行った。

高齢群において、いつもフラッシングが起こる頻度は、ADH1B*1/*2 で ADH1B*2/*2 よりも有意に低く調整オッズ比は 0.42 ($p < 0.05$) であったが、非高齢群では有意差はみられなかった。年齢群と ADH1B 遺伝子型

との交互作用項は有意であった。また、高齢群において毎日飲酒する人の割合は、ADH1B*1/*2 で ADH1B*2/*2 よりも有意に高く、調整オッズ比は 1.7(p<0.05)であった。しかし非高齢群では有意差はみられなかった。年齢群と ADH1B 遺伝子型との交互作用項は有意ではなかった。

以上より、高齢群において、ADH1B*1/*2 と ADH1B*2/*2 とでアルコール感受性が異なり、飲酒行動にも差がある可能性が示唆された。

一方、ALDH2 遺伝子型については、高齢群、非高齢群ともにアルコール感受性および飲酒行動に有意差はみられなかった。CAGE で評価を行った問題飲酒行動については、高齢群のみ、ALDH2*1/*1 の有意な正の関連(オッズ比 3.8, p<0.01)がみられた。(Hashimoto et al., 2016)

今回観察された ADH1B 遺伝子型間のアルコール感受性等の差はこれまで人での報告がなく、今後対象者数を増やして確認する必要がある。

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 14 件)

Hashimoto M, Watanabe M, Uematsu Y, Hattori S, Miyai N, Utsumi M, Oka M, Hayashida M, Kinoshita K, Arita M, Takeshita T. Relationships of alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genotypes with alcohol sensitivity, drinking behavior and problem drinking in Japanese older men. *Environ Health Prev Med* 21: 138-148, 2016.

Shiotani A, Ishikawa H, Mutoh M, Takeshita T, Nakamura T, Morimoto K, Sakai T, Wakabayashi K, Matsuura N. Genetic Polymorphisms in ADH1B and ALDH2 are Associated with Colorectal Tumors in Japan: A Case-control Study. *JCT* 6:1054-1062, 2015.

Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, and Takeshita T. Urinary 8-iso-prostaglandin F2a as a marker of metabolic risks in the general Japanese population: The ROAD study. *Obesity* 23:1517-1524, 2015.

Toda M, Nishio N, Ezoe S, Takeshita T. Chronotype and smartphone use among Japanese medical students. *Int J Cyber Behav Psychol Learn* 5:75-80, 2015.

Takahashi M, Miyai N, Nagano S,

Utsumi M, Oka M, Yamamoto M, Shiba M, Uematsu Y, Nishimura Y, Takeshita T, and Arita M. Orthostatic blood pressure changes and subclinical markers of atherosclerosis. *Am J Hypertension* 28:1134-1140, 2015.

Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, Kinoshita K, Takeshita T, and Miyashita K. Genetic alcohol sensitivity regulated by ALDH2 and ADH1B polymorphisms is strongly associated with depression and anxiety in Japanese employees. *Drug Alcohol Depend* 147:130-136, 2015.

Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, Kinoshita K, Takeshita T, and Miyashita K. Genetic Alcohol Sensitivity regulated by *ALDH2* and *ADH1B* Polymorphisms as Indicator of Mental Disorders in Japanese Employees. *Alcohol Alcohol* 50:39-45, 2015.

Toda M, Ezoe S, Takeshita T. Mobile phone use and stress-coping strategies of medical students. *Int J Cyber Behav Psychol Learn* 4:41-46, 2014.

Takemura S, Yoshimasu K, Fukumoto J, Mure K, Nishio N, Kishida K, Yano F, Mitani T, Takeshita T, Miyashita K. Safety and adherence of Umezu polyphenols in the Japanese plum (*Prunus mume*) in a 12-week double-blind randomized placebo-controlled pilot trial to evaluate antihypertensive effects. *Environ Health Prev Med* 19:444-451, 2014.

Maeda S, Mure K, Mugitani K, Watanabe Y, Iwane M, Mohara O, Takeshita T. Roles of the *ALDH2* and *ADH1B* genotypes on the association between alcohol intake and serum adiponectin levels among Japanese male workers. *Alcohol Clin Exp Res* 38: 1559-1566, 2014.

Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer* 134: 1445-1457, 2014.

Yaegashi Y, Onoda T, Morioka S, Hashimoto T, Takeshita T, Sakata K,

Tamakoshi A and the Japan Collaborative Cohort Study Group. Joint Effects of Smoking and Alcohol Drinking on Esophageal Cancer in Japanese Men: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study. Asian Pac J Cancer Prev, 15: 1023-1029, 2014.

Takemura S, Yoshimasu K, Mure K, Fukumoto J, Nishio N, Kitano N, Kishida K, Yano F, Mitani T, Takeshita T, Miyashita K. Are Umezu polyphenols in the Japanese plum (*Prunus mume*) protective against mild hypertension and oxidation? Evidence from a double-blind randomized placebo-controlled trial. Open J Prev Med 3:561-569, 2013.

Shimamoto Y, Mizukoshi M, Kuroi A, Imanishi T, Takeshita T, Terada M, Akasaka T. Is visceral fat really a coronary risk factor? Int Heart J 54:273-278, 2013.

〔学会発表〕(計 6件)

橋本磨和、渡部益隆、服部園美、上松右二、有田幹雄、竹下達也。日本人高齢者における ADH1B、ALDH2 遺伝子型と飲酒行動との関連。第 85 回日本衛生学会学術総会，2015.3. 和歌山市

渡部益隆、牟礼佳苗、橋本磨和、服部園美、宮井信行、内海みよ子、上松右二、有田幹雄、竹下達也。PPARG 遺伝子多型が加齢に伴う疾患に関する指標に与える影響。第 85 回日本衛生学会学術総会，2015.3. 和歌山市

牟礼佳苗、橋本磨和、渡部益隆、岡檀、服部園美、宮井信行、内海みよ子、有田幹雄、竹下達也。eNOS 遺伝子多型が摂取塩分量と血圧・動脈硬化指標との関連に与える影響。第 85 回日本衛生学会学術総会，2015.3. 和歌山市

牟礼佳苗，有田幹雄，竹下達也。地域コホートにおける Nutrigenetics 研究 - eNOS 遺伝子多型と不飽和脂肪酸 - 。第 14 回分子予防環境医学研究会，2015.1. 大阪市

橋本磨和，牟礼佳苗，竹下達也。高齢者における eNOS および MTHFR 遺伝子型と動脈硬化指標との関連性。第 13 回分子予防環境医学研究会，2014.1. 和歌山市

牟礼佳苗，橋本磨和，渡部益隆，服部園美，上松右二，有田幹雄，竹下達也。尿中エクソソームおよび内包 miRNA のバイオマーカーとしての可能性。第 13 回分子予防環境医学研究会，2014.1. 和歌山市

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

(2)研究分担者

牟礼 佳苗 (MURE KANAE)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：90268491

6. 研究組織
(1)研究代表者