

平成 30 年 9 月 2 日現在

機関番号：82712

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460632

研究課題名(和文) アルコール依存による認知症の責任病変の同定 - 画像解析とALDH2遺伝子多型の関与

研究課題名(英文) Effect of ALDH2 polymorphism on brain atrophy in alcoholic patients: A matched-pair MRI study by voxel-based morphometric analysis

研究代表者

松井 敏史 (Matsui, Toshifumi)

独立行政法人国立病院機構(久里浜医療センター臨床研究部)・その他部局等・医師

研究者番号：50333802

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)：アルコールの代謝産物で毒性の強いアセトアルデヒドの脳萎縮への関与を明らかにすべく、血中アセトアルデヒド濃度に影響を与えるアルデヒド脱水素酵素2(ALDH2)多型と脳形態画像との関連を検討した。男性アルコール依存症患者、ヘテロ欠損者に対し、相応する年齢と認知機能を有する正常型保有者を連続的に各30名ずつ組み入れた。また、MRIは、voxel-based morphometry法を用い、ALDH2多型に關与する脳萎縮を統計学的に検出した。結果、ALDH2\*2/\*1の保因者では海馬領域の萎縮が検出され、アセトアルデヒドの毒性が認知機能低下に關与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To clarify the effect of ALDH2 polymorphism on the brain, we conducted brain imaging studies on alcoholics with and without inactive ALDH2 and age-matched healthy volunteers. From these subjects, T1-weighted images were obtained by 3-dimensional volumetric magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequences, and the data were analyzed by voxel-based morphometry using statistical parametric mapping software. The gray matter volume of the alcoholics was lower than that of the controls and it was negatively correlated with age in both groups. A comparison between the ALDH2\*2/\*1 patient group and ALDH2\*1/\*1 group revealed that hippocampal and parahippocampal atrophy was more severe in the ALDH2\*2/\*1 group. The results suggested that alterations in alcohol metabolism by the ALDH2\*2 allele promote hippocampal and parahippocampal atrophy in alcoholics. The possible mechanism may be the neurotoxic effect of acetaldehyde, leading to cognitive dysfunction in alcoholics in later life.

研究分野：医歯薬学、アルコール依存

キーワード：アルコール依存症 アセトアルデヒド アセトアルデヒド脱水素酵素2 ALDH2多型 MRI 海馬

1. 研究開始当初の背景

(1)アルコール多飲は喫煙・肥満に次ぐ、preventable cause of death である。その作用全身臓器にわたり、認知症・脳卒中・癌(食道・胃・大腸)・動脈硬化・骨粗鬆症など多岐にわたる疾患のリスクとなる。本邦においてこうした疾患を促進しうる不適切飲酒者は推計で実に3,400万人に達する(尾崎、樋口ほか。厚生労働研究「成人の飲酒実態と関連問題の予防に関する研究, 2005」)。近年その脳障害の機序にアルコールそのものの暴露に加え、その生体内での最初の代謝産物であるアセトアルデヒドの関与が指摘されている。

(2)アセトアルデヒドは発癌物質であると共に、神経毒性を有することが明らかになっている。アセトアルデヒドの分解を担うのがアセトアルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) であり、ALDH2 多型が ALDH2 活性に影響する。このALDH2 多型の欠損型の保有者は日本人を含むアジア人に多く(日本人の40%程度)、酒を飲むといわゆる“赤ら顔”になるアルコールに弱い体質を有する。この欠損型はヘテロであっても飲酒後のアセトアルデヒド濃度を6倍にする力があり、通常アルコール依存症発症の保護因子として働くが、仮にその保有者が依存症になった場合、食道癌、咽頭・喉頭癌のリスクをいずれも10倍以上にする強力なアルコール関連癌の遺伝的リスク因子である。

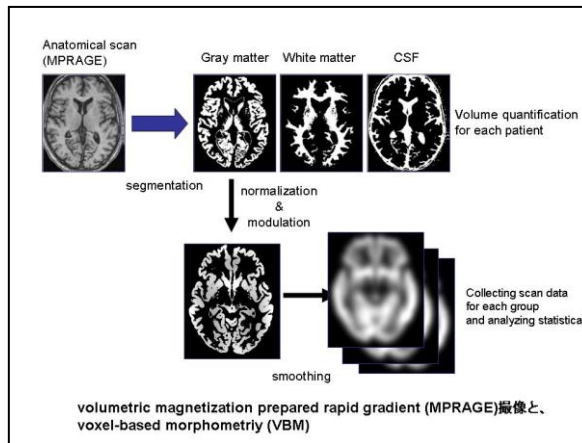
2. 研究の目的

アルコールの慢性かつ多量の暴露により認知機能低下が生ずる。特にコルサコフ症候群は慢性のアルコールの過剰摂取と低栄養によって引き起こされるアルコール関連認知症であるが、記銘力害・見当識障害・作話といった特徴的な症状を引き起こす責任病変については、よくわかっていない。本研究において申請者らは、3次元撮像法によるMRIとvoxel-based morphometry (VBM)解析により、アルコール多飲による認知機能低下に関連する皮質領域の同定を試みる。日本人に多いアルコール代謝に関与するアセトアルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) のヘテロ遺伝子多型を解析し、アルコール依存症者の脳萎縮に関与するかをあわせて検討する。

3. 研究の方法

男性アルコール依存症患者の matched pair 研究を行った。40歳から70歳未満の認知機能低下を認めない男性アルコール依存症患者を対象とし、ヘテロ欠損者 (ALDH2\*2/\*1) に対し、相応する年齢と認知機能を有する正常型 (ALDH2\*1/\*1) 保有者を連続的に各30名ずつ組み入れた。ALDH2 多型解析は患者血液よりDNAを抽出し、RFLP (Restriction fragment

length polymorphism) 法で同定した。MRIは、T1強調3次元 volumetric magnetization prepared rapid gradient (MPRAGE)撮像を行い、voxel-based morphometry (VBM)法と解析に statistical parametric mapping software (SPM)を用いることで、半自動的画像処理とバイアスのない解析を行った(図)。



4. 研究成果

(1)アルコール依存症者のALDH2\*2/\*1保有者とALDH2\*1/\*1保有者、の平均年齢は各々、49.6±9.5才、49.6±8.4才、MMSE得点も27.6±2.5点、28.6±1.7点と同等であった。ウェックスラーメモリースケールの各インデックスも両者で同等であった(表)。

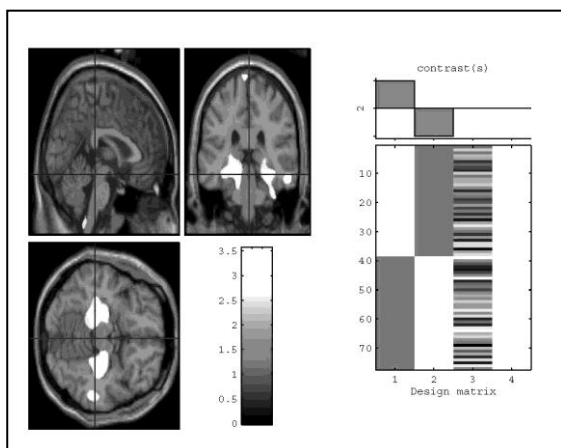
表. ALDH2遺伝子多型とアルコール依存症患者における背景因子

	ALDH2 *1/*1 (n = 35)	ALDH2 *2/*1 (n = 35)	P
Age	49.6 ± 8.4	49.6 ± 9.5	0.98
MCV (fl)	101.8 ± 8.4	107.7 ± 10.6	0.007
MMSE (points)	28.0 ± 1.7	27.6 ± 2.5	0.38
WMS-R			
verbal memory	90.8 ± 12.3	89.3 ± 15.7	0.64
visual memory	92.7 ± 13.6	89.5 ± 17.6	0.39
general memory	90.0 ± 12.5	87.9 ± 15.7	0.53
attention/concentration	96.8 ± 13.6	92.5 ± 14.2	0.20
delayed recall	87.7 ± 15.8	86.2 ± 18.7	0.72
Total brain volume (mL)*	1750.0 ± 110.8	1751.1 ± 136.3	0.98
gray matter (mL)	666.4 ± 47.1	651.3 ± 51.3	0.21
% of gray matter	38.1 ± 2.1	37.3 ± 2.5	0.15
white matter (mL)	428.4 ± 35.7	428.6 ± 37.1	0.80
% of white matter	24.4 ± 1.2	24.5 ± 1.3	0.63
CSF (mL)	657.7 ± 66.1	671.2 ± 92.5	0.49
% of CSF	37.5 ± 2.5	38.2 ± 3.3	0.35

\*2 participants with ALDH1\*2 were excluded from the volumetric analysis because brain contusion and normal pressure hydrocephalus on MRI were found in these patients, respectively.

VBM解析でまず健常群との比較を行ったが、アルコール依存症者では広範に皮質領域・白質領域の萎縮が認められ、年齢とその体積は逆相関した。アルコールそのものが関与する領域として、前頭葉・大脳縦裂・シルビウス裂・小脳の萎縮が顕著であった。

(2)次にALDH2遺伝子多型に関連する脳萎縮部位の同定を行ったところ、アルコール依存症者のうち、ALDH2\*2/\*1群では、海馬および海馬傍回の萎縮がALDH2\*1/\*1群に比べ顕著であった(図)。



## 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 12 件)

①松井敏史, 三ツ間小百合, 横山頭, 松下幸生, & 樋口進. (2018). アルコール関連中枢神経障害. *Frontiers in Alcoholism*, 6(1), 32-40.

②Yokoyama, A., Yokoyama, T., Mizukami, T., Matsui, T., Kimura, M., Matsushita, S., . . . Maruyama, K. (2017). Platelet Counts and Genetic Polymorphisms of Alcohol Dehydrogenase-1B and Aldehyde Dehydrogenase-2 in Japanese Alcoholic Men. *Alcohol Clin Exp Res*, 41(1), 171-178. doi:10.1111/acer.13283.

③松井敏史, 横山頭, 松下幸生, 神崎恒一, 樋口進, & 丸山勝也. (2016). アルコール関連の諸問題. *日本老年医学会雑誌*, 53(4), 304-317.

④Yokoyama, A., Brooks, P. J., Yokoyama, T., Mizukami, T., Matsui, T., Kimura, M., . . . Maruyama, K. (2016). Blood Leukocyte Counts and Genetic Polymorphisms of Alcohol Dehydrogenase-1B and Aldehyde Dehydrogenase-2 in Japanese Alcoholic Men. *Alcohol Clin Exp Res*, 40(3), 507-517. doi:10.1111/acer.12983

⑤Yokoyama, A., Yokoyama, T., Mizukami, T., Matsui, T., Kimura, M., Matsushita, S., . . . Maruyama, K. (2016). Alcohol Dehydrogenase-1B (rs1229984) and Aldehyde Dehydrogenase-2 (rs671) Genotypes and Alcoholic Ketosis Are Associated with the Serum Uric Acid Level in Japanese Alcoholic Men. *Alcohol Alcohol*, 51(3), 268-274.

doi:10.1093/alcalc/agv123

⑥松井敏史. (2015). ここに注目! 知っているようで知らない疾患のトリセツ (file\_066) アルコール性認知症. *Credentials*(84), 14-15.

⑦松井敏史, 輪千督高, & 神崎恒一. (2015). アルコール摂取と認知症. *認知症の最新医療*, 5(2), 78-83.

⑧松井敏史, & 神崎恒一. (2015). アルコール関連疾患 アルコール関連脳神経障害. *医学のあゆみ*, 254(10), 913-918.

⑨Yokoyama, A., Yokoyama, T., Matsui, T., Mizukami, T., Kimura, M., Matsushita, S., . . . Maruyama, K. (2015). Alcohol Dehydrogenase-1B (rs1229984) and Aldehyde Dehydrogenase-2 (rs671) Genotypes Are Strong Determinants of the Serum Triglyceride and Cholesterol Levels of Japanese Alcoholic Men. *PLoS One*, 10(8), e0133460. doi:10.1371/journal.pone.0133460

⑩横山頭, 松井敏史, 水上健, 松下幸生, 樋口進, 丸山勝也, & 横山徹爾. (2014). アルコール脱水素酵素 1B の遺伝子多型はアルコール依存症男性の体重と飲酒量との関連の強力な規定因子である. *アルコールと医学生物学*, 32, 80-83.

⑪松井敏史, 神崎恒一, 松下幸生, & 樋口進. (2014). 高齢化社会とアルコール対策. *日本アルコール関連問題学会雑誌*, 16(1), 11-15.

⑫松井敏史, 神崎恒一, 松下幸生, & 樋口進. (2014). 高齢者における飲酒コントロールと認知症予防. *認知神経科学*, 16(1), 9-17.

[学会発表] (計 2 件)

①Toshifumi Matsui, Akira Yokoyama, Sachio Matsushita, Susumu Higuchi. Involvement of limbic-diencephalic circuits in alcoholics with cognitive decline - an MRI study by voxel-based morphometric analysis (VBM). The 16<sup>th</sup> International society of Addiction Medicine Annual Meeting, 2014

②Toshifumi Matsui, Sachio Matsushita, Susumu Higuchi, Koichi Kozaki and Kenji Toba. Involvement of limbic-diencephalic circuits in alcoholics with cognitive decline - an MRI study by voxel-based morphometric analysis. *Alzheimer's*

Association International Conference,  
2014.

〔図書〕(計 2 件)

① 松井敏史. 高齢者のアルコール指導をどのようにすればよいのでしょうか、秋下雅弘(編) かかりつけ医のための老年病 100 の解決法. メディカルレビュー社 2015.

② 松井敏史. 高齢者の飲酒(リーフレット) 公益社団法人アルコール健康医学協会 2016.

〔産業財産権〕

なし

○出願状況(計 0 件)

なし

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

お酒による健康・社会問題(飲酒と認知症、  
神経の病気)

[http://www.kurihama-med.jp/kaijo\\_tool/pdf/kaijo\\_2.pdf](http://www.kurihama-med.jp/kaijo_tool/pdf/kaijo_2.pdf)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松井 敏史 (MATSU, Toshifumi)

独立行政法人久里浜医療センター・研究員  
研究者番号: 50333802

(現 医療法人社団 大内病院 副院長  
東京都認知症疾患医療センター センター  
長)

### (2) 研究分担者

樋口 進 (HIGUCHI, Susumu)

独立行政法人久里浜医療センター・院長  
研究者番号: 40156576