

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22878

研究課題名（和文）ALDH2遺伝子変異型アレル保有者における心房細動再発についての検討

研究課題名（英文）Relationship between ALDH2 and atrial fibrillation recurrence following catheter ablation

研究代表者

星山 禎（Hoshiyama, Tadashi）

熊本大学・病院・特任講師

研究者番号：70885590

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はALDH2遺伝子と心房細動に対するカテーテルアブレーションの再発率との関係を検討する研究である。

研究期間内において本院も含めた三施設による多施設前向き観察研究とする方針とし研究を開始した。患者登録終了後、そしてフォローアップデータの集計が終了次第、成果発表を予定している。

また本研究を実施するにあたり、ALDH2遺伝子と心房細動発症率の関係性を調査し、飲酒習慣のあるALDH2遺伝子変異をもった患者は飲酒習慣のある遺伝子変異のない患者と比較して、より関連が深いことが判明し、論文発表に至った（JACC: Asia 2022;2:62-70）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究期間内においてALDH2遺伝子変異型アレルのみでは心房細動との関連は明らかでなかったものの、飲酒習慣を持ったALDH2遺伝子変異型アレル保有者は、より心房細動との関連が高いことが明らかとなった。ただし、サブ解析を行うと若年者（50歳未満）においては解析結果から関連性は明らかとなっておらず、本遺伝子変異保有者は継続的で多量的な飲酒習慣の影響により心房細動を発症してしまっている可能性が高いと思われる。以上より特に、本遺伝子保有者はアルコール摂取を控えることで心房細動発症率を減少させる可能性があると思われる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to investigate the relationship between the ALDH2 gene and atrial fibrillation recurrence following catheter ablation.

The research was started with the policy of conducting a multicenter prospective observational study by three facilities, including this hospital, within the research period. By December 2022, 373 patient registrations have been completed. As soon as the follow-up data is compiled, we plan to announce the results.

In addition, in conducting this study, we investigated the relationship between the ALDH2 gene and the incidence of atrial fibrillation. It turned out to be closely related, leading to the publication of a paper (JACC: Asia 2022;2:62-70).

研究分野：不整脈

キーワード：心房細動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

心房細動は日常臨床で最も遭遇する頻度の高い不整脈であり、脳梗塞を始めとした全身性塞栓症、及び心不全を併発することで日常生活の質の低下を来すのみならず、死亡リスクも上昇させる不整脈である。

これに対して根治術であるカテーテルアブレーションが施行されているが、再発率は 10-30%と満足いく結果ではない、一方で現在この心房細動と飲酒習慣との関連性が注目されており、飲酒習慣のある患者は心房細動の発症率が高いことが示されている。ただし、これはあくまで欧米人を対象とした研究であり、アジア人における研究ではない。特に本邦も含めた東アジア人はアルコールを代謝するアルデヒドデヒドロゲナーゼに関わる遺伝子変異型アレル保有者 (ALDH2 variant) が多く、本遺伝子変異保有者はより心房細動との関連が高いのではないかと推察される。

しかしながら、本研究を開始するにあたり、実際に心房細動自体と ALDH2 遺伝子との関連についての報告は複数あるものの、いずれも飲酒習慣のある ALDH2 遺伝子との関連は調査されておらず、また遺伝子自体に心房細動との関連は認められなかった。

### 2. 研究の目的

以上より本研究は飲酒習慣のある ALDH2 遺伝子変異型アレル保有者と心房細動との関連の有無を評価することを目的とした。

### 3. 研究の方法

2010 年より 2019 年にかけて当院循環器内科入院既往のある患者において遺伝子検査同意が得られた患者 656 人を対象とした。入院目的疾患として、心房細動に対するカテーテルアブレーション 385 人、その他不整脈疾患に対するカテーテルアブレーション 196 人、大血管疾患に対する精査加療 49 人、冠動脈造影目的 26 人であった。重度の弁膜症、心筋症及び甲状腺機能亢進症に関しては対象から除外した。以上の患者を対象に年齢、性別、高血圧症、糖尿病、肥満、飲酒習慣の有無、及び ALDH2 遺伝子のチェックを行い多変量解析にて心房細動との関連性について精査した。

### 4. 研究成果

#### 1) 研究結果

患者背景を ALDH2 遺伝子変異のない患者 (ALDH2 wild) と遺伝子変異のある患者 (ALDH2 variant) に分け解析を行ったところ、ALDH2 variant 保有者は ALDH2 wild 保有者と比較して有意に飲酒習慣の頻度が少ないことが判明したものの、その他の背景については有意差が認められなかった。

多変量解析において、年齢が 60 歳以上、高血圧症、男性、及び飲酒習慣が心房細動と関連性が深いことが判明したが、本研究のテーマである ALDH2 variant と心房細動の関連性が明らかでないことが判明した。また ALDH2 variant の中でも ALDH2 の活性が低いものの残存している ALDH2\*1/\*2 遺伝子と比べ ALDH2 の活性がほぼ認められない ALDH2\*2/\*2 保有者は心房細動との関連性が有意に低いことが判明した (図 1)。

図 1(論文 1 より引用)

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value
Age >60 y	2.49	1.79-3.46	<0.001	2.60	1.78-3.80	<0.001
Hypertension	2.34	1.70-3.22	<0.001	1.68	1.17-2.41	0.005
Obesity	1.11	0.79-1.56	0.55	1.02	0.70-1.50	0.91
Diabetes mellitus	0.92	0.58-1.41	0.65	0.63	0.38-1.02	0.06
Male	2.12	1.54-2.93	<0.001	2.03	1.38-2.98	<0.001
Alcohol	2.31	1.67-3.21	<0.001	1.75	1.18-2.61	0.005
ALDH2 genotype						
ALDH2 wild		Reference			Reference	
ALDH2*1/*2	1.03	0.73-1.45	0.88	1.28	0.87-1.89	0.21
ALDH2*2/*2	0.32	0.14-0.74	0.007	0.37	0.15-0.91	0.03

CI = confidence interval; OR = odds ratio; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

しかしながらこの解析において、飲酒習慣のある ALDH2 variant 患者と心房細動との関連性について検討ができていない。そのため ALDH2 wild、及び ALDH2\*1/\*2 保有者それぞれにおいて、飲酒習慣の有無で分類した 4 群に分類し改めて、多変量解析を行った (図 2)。

図 2 (論文 1 より引用)

	Habitual Alcohol Consumption	OR	95% CI	P Value
Age >60 y		2.71	1.84-3.98	<0.001
Hypertension		1.64	1.14-2.36	0.007
Obesity		1.03	0.70-1.51	0.88
Diabetes mellitus		0.61	0.37-1.00	0.05
Male		1.96	1.33-2.88	<0.001
ALDH2 genotype				
ALDH2 wild	No		Reference	
ALDH2 wild	Yes	1.60	1.03-2.50	0.037
ALDH2*1/*2	No	1.06	0.68-1.68	0.800
ALDH2*1/*2	Yes	4.13	1.76-9.71	0.001
ALDH2*2/*2	No	0.35	0.14-0.87	0.020

Abbreviations as in Tables 1 to 3.

解析を行ったところ、飲酒習慣のある ALDH2 wild 保有者は有意に心房細動との関連性が高いことが判明したが、飲酒習慣のある ALDH2\*1/\*2 保有者はより心房細動との関連性が高いことが判明し、その他の因子と比較しても高いことが明らかとなった。

## 2) 考察と結論

本研究の結果から、飲酒習慣は心房細動との関連性が高いことが明らかとなった。また、本邦も含めた東アジア人において多いとされる ALDH2 variant 保有者はそれ自体は心房細動との関連性は有意差が認められなかったものの、飲酒習慣のある ALDH2\*1/\*2 保有者は項目の中で最も心房細動との関連性が高いことが明らかとなった。一方で ALDH2 の機能がほぼ認められない ALDH2\*2/\*2 は飲酒習慣を持った保有者はおらず、心房細動の関連性は有意に低いことが判明した。

またサブ解析において 50 歳未満の患者を対象とすると、飲酒習慣のある ALDH2 variant 患者は心房細動との関連性は明らかでなく (学会発表 1 にて発表予定)、ALDH2 variant 患者であって

も長期的な飲酒習慣が心房細動を発症させることが推測される

・論文

1. Effect of the *ALDH2* Variant on the prevalence of Atrial Fibrillation in Habitual Drinkers

Yamashita T, Arima Y, Hoshiyama T et al. JACC: Asia 2022; 2: 62-70.

・学会発表

1. Effect of the *ALDH2* Variant on the Prevalence of Atrial Fibrillation in Habitual Drinkers. Analysis of young and senior patients.

Symposium at Jul 7, 2023. The 69th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society(予定)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tadashi Hoshiyama	4. 巻 2
2. 論文標題 Effect of the ALDH2 Variant on the Prevalence of Atrial Fibrillation in Habitual Drinkers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: ASIA	6. 最初と最後の頁 62-70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacasi.2021.10.009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tadashi Hoshiyama	4. 巻 6
2. 論文標題 Coherent mapping helps identify abnormal potentials and improves the treatment of multiple ventricular tachycardia: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Reports	6. 最初と最後の頁 408-412
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrct.2021.03.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tadashi Hoshiyama	4. 巻 38
2. 論文標題 Placement of catheters without magnetic sensors in the coronary sinus without fluoroscopic guidance: Feasibility and safety evaluation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 736-742
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/joa3.12763	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 星山 禎
2. 発表標題 Effect of the ALDH2 Variant on the Prevalence of Atrial Fibrillation in Habitual Drinkers. Analysis of young and senior patients
3. 学会等名 第69回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------