

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25870515

研究課題名(和文)肥満・耐糖能異常を合併したアルコール性肝障害におけるALDH2遺伝子多型の影響

研究課題名(英文)Effect of ALDH2 polymorphism on alcoholic hepatitis complicated with obesity or glucose intolerance

研究代表者

松本 明子(Matsumoto, Akiko)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：10330979

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：飲酒関連疾病の予防のための過量飲酒マーカーとして肝逸脱酵素値が用いられている。しかし、ALDH2*2を保有者では飲酒によってこれらが上昇しないことが明らかとなった。ALDH2*2保有者の肝臓では、代償的な抗酸化ストレスシステムが発達しており、肝障害が緩和されと考えられた。これは類似動物モデルでも観察され、ALDH2欠損に特異的な現象ではないようである。ALDH2*2保有者は飲酒習慣があることが多い。ALDH2*2保有者は飲酒関連癌のリスクが高く、特に飲酒量を制限する必要がある。しかし、ALDH2*2保有者では肝逸脱酵素値による過量飲酒の警告は不適切であり、この現象の周知が急務である。

研究成果の概要(英文)：Because serum transaminases elevate alcohol dose dependently as a consequence of liver injury, they serve as useful markers of excessive drinking. However, these markers are inadequate in individuals with ALDH2*2, because they show a different correlation with the amount of ethanol. For example, the serum ALT level could become even lower than the baseline after alcohol intake in ALDH2*2 carriers.

Importantly, excessive drinking is particularly dangerous in carriers of ALDH2*2 because the risk of alcohol-related cancer is much higher than that for ALDH2*1/*1 carriers. Without recognizing the genotype interaction on serum transaminase, the opportunity to warn people about potential cancer risks is missed owing to incorrect interpretation. This is particularly important in East Asian countries where approximately half of the population carries the ALDH2*2 allele. Some reasonable mechanisms have been suggested by experimental studies, including remodelling of detoxifying systems.

研究分野：衛生学

キーワード：ALDH2 polymorphism ALT AST GGT Hemeoxygenase 1 CYP2E1 acetaldehyde

1. 研究開始当初の背景

アルコール性肝障害のメカニズムは活発に解明されつつある。しかし ALDH2 遺伝子多型 (ALDH2*2) が及ぼす影響については未だ想像の域を出ない。臨床の現場では多型保持者は肝障害が生じやすいので飲酒量を控えるようにとされることが多い。しかし実際変異型多型保持者では肝逸脱酵素が上昇しにくいとも言われる。実際、メカニズムを説明するエビデンスがほとんどなく、この現象はほとんど知られていない。

驚いたことに ALDH2*2 遺伝子保持者では肥満・耐糖能異常などのない健康成人の場合に限れば、飲酒が血清 ALT や酸化ストレス、TNF α レベルを下げると思えられる。また実際にいくつかの疫学研究がこれを支持している。

において肝逸脱酵素が低値だからといって飲酒習慣が適切であると言えない。

実社会では飲酒問題に肥満や糖尿病などの合併のあるケースが多いため、本研究ではアルコール性肝障害における肥満・耐糖能異常と ALDH2 遺伝子多型の交互作用に着目した。

2. 研究の目的

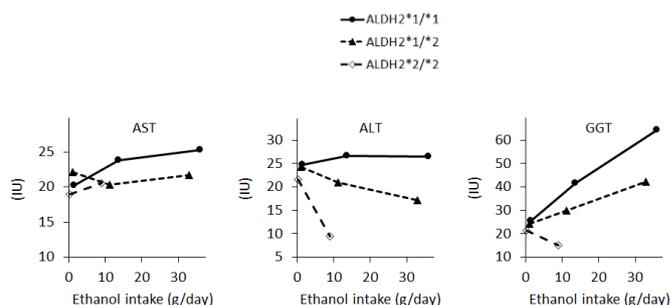
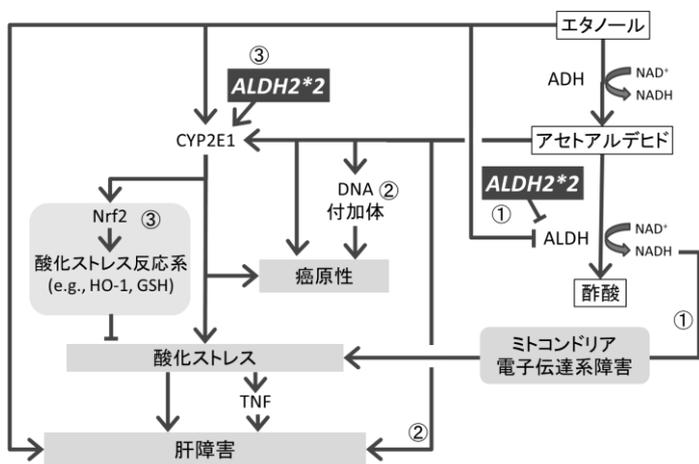
肥満・耐糖能異常を合併したアルコール性肝障害における ALDH2 遺伝子多型の影響の検討

3. 研究の方法

Aldh2 ノックアウトマウスや近似した抗酸化系不全マウスを用い、アルコール性肝障害を検討する。

4. 研究成果

飲酒関連疾病の予防のための過量飲酒マーカーとして肝逸脱酵素値が用いられている。しかし、下図のように ALDH2*2 を保有者では飲酒によってこれらが上昇しないことが疫学研究や申請者らの動物実験で明らかとなった。

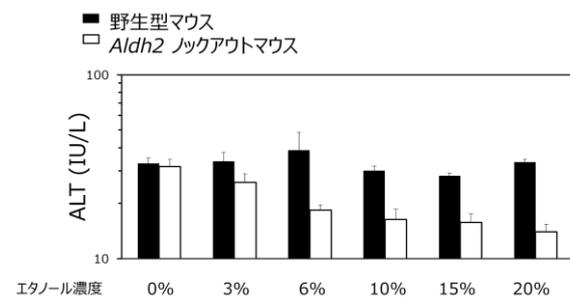


ALDH2 遺伝子多型とアルコール性肝障害の発症メカニズムの関係

① 活性型 ALDH2 がエタノール代謝をブロックし NADH 産生速度を緩和させることにより酸化ストレスを緩和させる。

② しかし一方で集積したアセトアルデヒドが DNA 付加体生成や直接的細胞障害によって癌原性や肝障害を引き起こす。

③ ALDH2*2 遺伝子保持者では生来の ALDH2 欠損により基礎的な CYP2E1 の発現量が多く、基礎的な酸化ストレス反応系が活性化されている。結果として、肥満・耐糖能異常などの合併のない健康な個体の場合、飲酒後の最終的な酸化ストレス量、TNF α レベルは ALDH2*1/*1 遺伝子保持者と比べて減少すると思えられる。

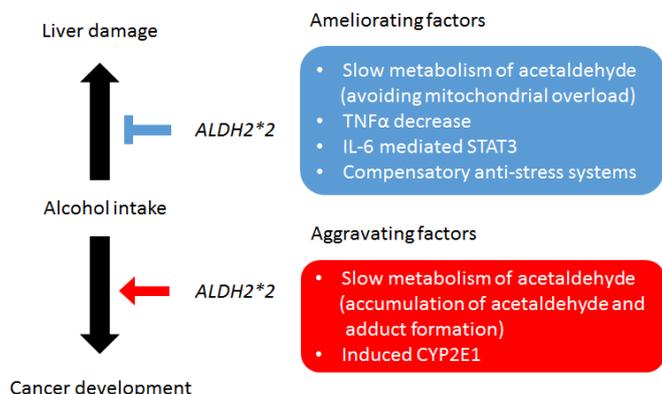


検討の結果、ALDH2*2 保有者の肝臓では、アルデヒド代謝不全に対して、代償的な抗酸化ストレスシステム (HO1 や SOD など) が発達しており、肝障害が緩和されると考えられた。これはグルタチオン産生不全個体でも観察され、ALDH2 欠損に特異的な現象ではないようである。

しかし一方で DNA アダクトの生成亢進やアセトアルデヒドによる細胞障害などが懸念されるなど ALDH2 遺伝子が肝障害に及ぼす影響は単純なものではない。(これらの事実は ALDH2*2 保持者において血清 ALT が飲酒・肝障害マーカーとして不適當であることを示している。つまり、ALDH2*2 保持者に

ALDH2*2 保有者は飲酒嗜好性が低い、飲酒習慣があることが多い。ALDH2*2 保有者は飲酒時に集積するアセトアルデヒド DNA 付加体形成などの機序を介した飲酒関

連癌のリスクが高く、特に飲酒量を制限する必要がある（肝障害の緩和と発がんの促進は同時に同一個体内で生じることが示された（下図）。しかし、前述したように、ALDH2*2保有者では肝逸脱酵素値による過量飲酒の警告は不適切であり、この現象の周知が急務である。



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 9 件）

- ① Matsumoto A, Thompson DC, Chen Y, Kitagawa K and Vasiliou V. Roles of defective ALDH2 polymorphism on liver protection and cancer development. *Environ Health Prev Med.* 2016 Nov;21(6):395-402. Review.
- ② Chen Y, Singh S, Matsumoto A, Manna SK, Abdelmegeed MA, Golla S, Murphy RC, Dong H, Song BJ, Gonzalez FJ, Thompson DC, Vasiliou V. Chronic Glutathione Depletion Confers Protection against Alcohol-induced Steatosis: Implication for Redox Activation of AMP-activated Protein Kinase Pathway. *Sci Rep.* 2016 July; 6:29743.
- ③ Matsumoto A, Thompson DC, Chen Y, Vasiliou V, Kawamoto T, Ichiba M. Heme oxygenase 1 protects ethanol-administered liver tissue in Aldh2 knockout mice. *Alcohol.* 52, May 2016, 49-54
- ④ 松本明子 アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の構造・機能の基礎と ALDH2 遺伝子多型の重要性 *日衛誌* 71, 55-68 (2016)
- ⑤ 松本明子 血清肝逸脱酵素値における飲酒と ALDH2 遺伝子多型の交互作用 *細胞* 47 (14) 2015

- ⑥ Singh S, Chen Y, Matsumoto A, Orlicky DJ, Dong H, Thompson DC, Vasiliou V. ALDH1B1 links alcohol consumption and diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Aug 7;463(4):768-73.
- ⑦ Kwon HJ, Won YS, Park O, Chang B, Duryee MJ, Thiele GE, Matsumoto A, Singh S, Abdelmegeed MA, Song BJ, Kawamoto T, Vasiliou V, Thiele GM, Gao B. Aldehyde dehydrogenase 2 deficiency ameliorates alcoholic fatty liver but worsens liver inflammation and fibrosis in mice. *Hepatology.* 2014 Jul;60(1):146-57.
- ⑧ Matsumoto A, Vasiliou V, Kawamoto T, Tanaka K, Ichiba M. Ethanol reduces lifespan, body weight, and serum alanine aminotransferase level of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mouse. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014 Jul;38(7):1883-93.
- ⑨ Singh S, Brocker C, Koppaka V, Chen Y, Jackson BC, Matsumoto A, Thompson DC, Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic Biol Med.* 2013 Mar;56:89-101.

〔学会発表〕（計 4 件）

- ① 松本明子 第 87 回日本衛生学会学術総会 予防医学に資するバイオマーカーの研究 2017 宮崎
- ② Akiko Matsumoto 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity (PPToxV) Significance of defective polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 gene (ALDH2) in prenatal toxicology 2016 Kitakyusyu
- ③ 松本明子 第 17 回 ALDH2 の基礎知識 Aldh2 ノックアウトマウス学会 2014 佐賀
- ④ 松本明子、田中恵太郎、市場正良 第 84 回日本衛生学会学術総会 エタノールは Aldh2 ノックアウトマウスの寿命を量依存的に短縮する 2014 和歌山

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本明子（MATSUMOTO, Akiko ）
佐賀大学・医学部・講師
研究者番号：10330979