

# PREVENTION No. 281

平成28年2月18日開催

## 「アルコール代謝酵素の遺伝子多型が代謝や健康障害に与える影響」

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 横山 顕

### はじめに

エタノールは肝臓のアルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase; ADH) またはマイクロゾームエタノール酸化系でアセトアルデヒドに代謝され、次いでアルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase; ALDH) で酢酸へと代謝される。この酵素の遺伝子多型は、飲酒行動と様々な健康障害に影響する。

### ALDH2 遺伝子多型の影響

#### 1. 飲酒習慣とアルコール依存症

アセトアルデヒドを代謝する ALDH2 の欠損者はアセトアルデヒドの蓄積により少量の飲酒で、顔面紅潮、嘔気、眠気、頭痛などのフラッシング反応を起こす。多くの地域で 10%弱の人がホモ欠損者、30%強の人がヘテロ欠損者である。ヘテロ欠損者も飲酒習慣が抑制されるが、習慣的飲酒により耐性ができてフラッシング反応が弱まると飲める人になる。ヘテロ欠損者の飲酒習慣は時代や社会の影響を受ける。久里浜医療センターのアルコール依存症患者でのヘテロ欠損者の割合は 1979 年では 3%、1986 年では 8%、1992 年では 13%、最近では 16%と漸増中である。

#### 2. 癌

WHO の国際癌研究機関 IARC は ALDH2 欠損者ではアセトアルデヒドが食道・頭頸部癌の原因に寄与すると評価し、アルコール飲料中のエタノールとともに飲酒に関連したアセトアルデヒドをヒトへの group 1 発癌物質に認定している。アジアの食道癌のメタ解析では ALDH2 欠損による発癌リスクは多量飲酒者の中では 7.1 倍、その他の飲酒者の中では 3.1 倍であった。ALDH2 欠損者の飲酒は特に食道・頭頸部の多発重複癌のリスクを高める。

#### 3. 肝障害、膵炎、糖尿病

ALDH2 活性型の方は飲酒量が多いため一般集団の中ではアルコール性肝障害、アルコール性膵炎のリスクを高める。1902 例のアルコール依存症男性の中での検討でも肝硬変は ALDH2 活性型の方に多い。アルコール依存症患者の飲酒量は ALDH2 活性型とヘテロ欠損型で差がないが、活性型ではより若年で習慣飲酒や多量飲酒が始まるため、若年者の肝臓が飲酒に脆弱であることが関係した現象かもしれない。アルコール依存症患者の糖尿病合併は飲酒が継続された場合極めて生命予後不良の病態であるが、肝硬変と慢性膵炎の重症度も反映し、糖尿病も ALDH2 活性型の患者に多くみられる。

#### 4. 巨大赤血球症と大球性貧血

MCV は慢性多量飲酒のマーカーであるが、ALDH2 ヘテロ欠損者では 2 合程度の飲酒でも MCV が増大する。アルコール依存症のヘテロ欠損者では高度のアセトアルデヒド暴露による大球性貧血の頻度が高い。

#### ADH1B 遺伝子多型の影響

##### 1. 飲酒習慣とアルコール依存症

日本人では高活性型 ADH1B (\*1/\*2 と \*2/\*2) の保有者が 90% 以上に見られる。1-2 合程度の飲酒実験ではこの多型のアルコール代謝への影響は確認されていない。しかし、前日まで飲酒していたアルコール依存症患者の初診時の血中濃度を測定すると、前日の飲酒には差がないが、低活性型 ADH1B の患者からは高濃度の血中エタノールが高頻度で検出され、高活性型 ADH1B の患者の多くでエタノールは検出されない。慢性多量飲酒の場合は代謝速度の差が顕在化しやすく、低活性型 ADH1B は多量飲酒の翌日に酒臭い体質を形成する。日本では仲間と夜遅くまで飲酒することが社会的に容認され、遅い時間の電車には酒臭い男性が多いが、翌朝の通勤電車や職場で酒臭い人は稀である。このような日本人の飲酒様式は宴会の翌日酒臭い体質の低活性型 ADH1B が 7% 程度しかいないことを背景に出来上がったのかもしれない。

低活性型 ADH1B の保有者は多量飲酒者やアルコール依存症になりやすく、アルコール依存症患者では概ね 30% の高頻度であり、しかも若いアルコール依存症患者ほど頻度が高い。加齢とともに環境要因が蓄積し遺伝要因を凌駕するが、若い人では遺伝子の影響がより強力である。低活性型 ADH1B 保有者がアルコール依存症になりやすい理由は、不快なフラッシング反応が起こりにくいため飲める体質であることと、たくさん飲むと脳がアルコール漬けになっている時間が長いいため依存と耐性が進行しやすいためと考えられる。

##### 2. フラッシング反応

ADH1B 高活性型の ALDH2 ヘテロ欠損者は強いフラッシング反応を示すが、ADH1B 低活性型の ALDH2 ヘテロ欠損者では、顔が赤くなる反応がもともとなかったり、最初はあるが数年でなくなることが多い。アセトアルデヒドの初期産生が急峻な ADH1B 高活性型ではフラッシング反応の引き金がひかれ、低活性型の緩徐な初期産生では引き金にはなりにくい。

##### 3. 痩せとビール腹

エタノール 1g は 7.1 kcal に相当する。エタノールは代謝過程で熱を産生して他の栄養素の消費をセーブし ATP も産生する。アルコール依存症の男性は 1 日 600 から 1200 kcal をアルコール飲料から摂取し、食が細い人が多いとはいえ半数以上が 3 食、約 9 割の人が 2 食以上食べている。国民健康栄養調査によると 40-69 歳の男性では Body Mass Index が  $18.5 \text{ kg/m}^2$  未満の痩せは 2-3%、 $25 \text{ kg/m}^2$  以上の肥満は 30-36% だが、1301 例のアルコール依存症男性では痩せは 17%、肥満は 15% で痩せた人が多かった。遺伝子型別にみると、低活性型 ADH1B では痩せは 10% だが、高活性型 ADH1B では 2 倍の 20% であり、逆に肥満は低活性型の 25% に対し高活性型では半分以下の 11% であった。ゆっくり代謝する低活性型 ADH1B ではアルコールのエネルギー利用率が

良く体重として蓄積され、高活性型 ADH1B ではアルコールはどんどん熱に変換されてエネルギー浪費となりやすい。エタノール燃料と体重蓄積との関係で燃費の良い肝臓と燃費の悪い肝臓があるとも言える。日本人の 90%以上は燃費が悪く痩せに関係する高活性型で、逆にビール腹の多い白人では 90%以上が低活性型である。このことが日本人の多量飲酒者にビール腹の人が比較的少なく、ビール腹の原因はつまみなどの食物摂取量が飲酒時に多くなるためという説が広まった理由の1つと考えられる。

#### 4. 癌

低活性型 ADH1B は飲酒量の増加を介して発癌を促すだけでなく、同程度の飲酒でも、低活性型は食道・頭頸部癌のリスクを高める。低活性型 ADH1B とヘテロ欠損型 ALDH2 の組み合わせで、食道・頭頸部癌のリスクは相乗的に高まる。飲酒家で喫煙者で二つの遺伝子を持つ人は、いずれもない人と比べて、300 倍以上の食道癌リスクになると報告されている。

#### 5. 肝障害、膵炎、糖尿病

ADH1B 活性型の人も飲酒量が多いため、ADH1B 活性型は一般集団の中ではアルコール性肝障害、アルコール性膵炎のリスクを高める。しかし 1902 例のアルコール依存症男性の中での検討では、逆に肝障害、石灰化膵炎、糖尿病は ADH1B 高活性型の人に多い。アルコール依存症に見られるこの逆転現象は、同じ多量飲酒であれば激しい高活性型の代謝が臓器に負担をかけるということかもしれない。

#### 6. 脂質と尿酸

速い代謝の ADH1B\*2 と活性型 ALDH2\*1/\*1 の組み合わせは、アルコール依存症では高トリグリセリド、低コレステロール、高尿酸血症を促進する。

#### 7. 巨大赤血球症と大球性貧血と白血球減少症

アセトアルデヒド産生速度が速い ADH1B\*2 と ALDH2 ヘテロ欠損の組み合わせを有するアルコール依存症では高度のアセトアルデヒド暴露による骨髄障害で大球性貧血と顆粒球減少を主とした白血球減少症が特に高頻度である。

#### おわりに

ADH1B と ALDH2 の遺伝子多型はアルコール依存症を筆頭とする様々な飲酒関連問題のリスクに影響を及ぼすため、遺伝子検査が普及すれば、多くの飲酒関連問題を予防できる可能性がある。