短 報

通常量飲酒者での ALDH2 遺伝子型と血清
 γ -GTP, HDL-コレステロール値Genotypes of ALDH2 and the Levels of
Serum γ -GTP and HDL-cholesterol
in Ordinary Drinkers

Key words: alcohol; ALDH2; PCR; serum γ -GTP;
serum HDL-cholesterol

日本人の約半数に見られるアルコール (Al) 摂取時に顔面などが紅潮するフラッシングと呼ばれる特有な反応は、遺伝的な low Km aldehyde dehydrogenase (ALDH2) 活性欠損のため、血中のアセトアルデヒド (Ac-CHO) が著しく上昇することによる¹⁾。Ac-CHO は毒性が強く、Al 性肝障害の主たる原因物質と考えられているので、ALDH2 活性欠損者では正常者よりも少量の Al 摂取で健康への悪影響が出現する可能性はある²⁾。われわれは通常量程度の習慣的飲酒にとどまる一般労働者集団で、ALDH2 遺伝子型の相違、飲酒による血清 γ -GTP 活性や HDL-コレステロール (HDL-c) 値上昇への影響を検討した。

対象および方法

金沢医科大学病院外来での健康診断を連続して受診した健康男性自治体職員 82 人 (38~59 歳) の空腹時静脈血を、同意を得て採取した。HDL-c はマグネシウム沈殿法により、 γ -GTP は SMACIII (Technicon) による自動測定である。ALDH2 遺伝子型は Enomoto ら³⁾の方法に従い、5 ml の静脈血中白血球から DNA を抽出、polymerase chain reaction (PCR) で増幅し、slot blot hybridization により同定した。

自己記入式調査表により普段の飲酒量を、また聞き取りで検査前 1 週間の総飲酒量を求めた。まったく飲まないか、年数回ごく少量の社交上の飲酒のみの者を非飲酒者とし、1 日平均純 Al 量で日本酒 1 合相当以内の飲酒者を少量飲酒者、2 合以内を中等量飲酒者、それ以上を大量飲酒者とする、それぞれ 16 人、28 人、26 人、12 人であった。1 日 5 合以上飲む者はなく、3 合以上が 6 人いた。

結果および考察

82 人の対象者での ALDH2 遺伝子型の同定結果は、45 人 (55%) が正常型遺伝子ホモ接合体、9 人 (11%) が変異型遺伝子ホモ接合体、残る 28 人 (34%) がヘテ

ロ接合体であり、他の報告での分布とほぼ一致した^{3,4)}。これら 3 群の異なる ALDH2 遺伝子型者間の 1 週間の総飲酒量には分散分析で有意差が認められ、各 2 群間の対比較でもその差は有意であった (Table 1)。指摘されるように³⁾、ヘテロ接合体者と変異型ホモ接合体者とは、同じく ALDH2 活性欠損でもその飲酒量には著明な差を見る。ヘテロ接合体者の飲酒量では Al による健康影響が問題となりうるだろう。

飲酒量との強い関連が知られる γ -GTP と HDL-c の平均値を、異なる飲酒量、異なる ALDH2 遺伝子型者間で二元配置分散分析で比較した (Table 2) が、いずれも有意差は見られず、交互作用も有意でなかった。一般化線形モデルにより年齢と body mass index (BMI) を補正すると (Table 3)、 γ -GTP, HDL-c の値は 1 週間の総飲酒量と有意の関連性を示したが、遺伝子型とも、飲酒量と遺伝子型との交互作用とも、有意の関連性を示さなかった。したがって、通常量程度の飲酒による血清 γ -GTP, HDL-c 値の上昇には、ALDH2 遺伝子型の相違は特別の影響を及ぼさないようである。

飲酒による γ -GTP や HDL-c の上昇は Ac-CHO の肝毒性によるものとはいえないとの意見はあろう。しかし、飲酒者での血清 γ -GTP 上昇には酵素誘導ばかりでなく、肝細胞膜障害も関与すると考えられている⁵⁾し、 γ -GTP 上昇を示す飲酒者には Al 性肝障害が進展しやすいといわれる⁶⁾。それゆえ、 γ -GTP の上昇は Al 過剰摂取の肝臓への悪影響の徴候として十分注意が払われるべきである。

榎本ら²⁾はヘテロ接合体の Al 性肝障害患者の平均飲酒量が正常型ホモ接合体の患者より少なかったことから、より早期の肝障害発生の危険性を論じた。しかし、ヘテロ接合体者に Al 性肝障害が発生しやすいかどうかの結論を得るためには、健康者をも含む一般集団での、飲酒量と Al 性肝障害発生との量-反応関係への ALDH2 の遺伝的差異の影響をさらに検討する必要がある。現時点での産業労働者などへの適正飲酒教育の場では、Al の大量摂取は ALDH2 の遺伝的差異にかかわらず、共通して有害であることが強調されるべきであろう。

遺伝子型解析にご指導賜りました金沢医科大学伊達孝保教授に感謝します。

文 献

- 1) Harada S, Agarwal DP, Goede HW. Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 1981; ii: 982.

Table 1. Alcohol consumption during the preceding week by different genotypes of ALDH2.

Variable	Genotypes of ALDH2						Statistical results ^{a)}
	Normal/Normal (N=45)		Normal/Mutant (N=28)		Mutant/Mutant (N=9)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (y.o)	47.0 ± 6.1		47.8 ± 5.5		45.0 ± 3.6		ns
BMI (Kg/m ²)	24.6 ± 3.1		24.8 ± 2.7		24.6 ± 2.4		ns
Alcohol (ml/wk)	290.4 ±190.6		186.8 ±196.9 ^{b)}		15.1 ± 35.7 ^{**b)+c)}		P<0.001

a) One-way analysis of variance. "ns" means "not significant (P≥0.10)."

b) Significant difference from normal homozygotes (Scheffé's method, +:P<0.10, **:P<0.01).

c) Significant difference from heterozygotes (Scheffé's method, +:P<0.10).

Table 2. Levels of serum γ -GTP and HDL-cholesterol in subjects classified by alcohol consumption and ALDH2 genotypes.

Variable	Alc. a)	Genotypes of ALDH2						Statistical results ^{b)}			
		Normal/Normal		Normal/Mutant		Mutant/Mutant					
		N	Mean	SD	N	Mean	SD		N	Mean	SD
γ -GTP (U/l) ^{c)}	I	2	19.0	x $\pm$ 1.0	7	24.6	x $\pm$ 1.5	7	23.8	x $\pm$ 2.0	ns/ns/ns
	II	14	41.0	x $\pm$ 2.2	11	29.5	x $\pm$ 1.6	2	20.5	x $\pm$ 1.0	
	III	21	53.1	x $\pm$ 1.9	5	32.9	x $\pm$ 1.7		-----		
	IV	8	53.7	x $\pm$ 1.8	4	42.9	x $\pm$ 2.0		-----		
HDL-c (mg/dl)	I		53.0	$\pm$ 13.0		44.1	$\pm$ 10.1		48.4	$\pm$ 8.2	ns/ns/ns
	II		52.6	$\pm$ 13.7		47.2	$\pm$ 13.3		47.0	$\pm$ 6.0	
	III		51.7	$\pm$ 9.5		55.8	$\pm$ 4.6		-----		
	IV		59.8	$\pm$ 20.0		47.5	$\pm$ 8.8		-----		

a) Usual alcohol consumption. I:non-drinkers, II:light drinkers who consume alcohol up to 29 ml per day, III:moderate drinkers who consume up to 58 ml per day, IV:heavy drinkers consume more than 58 ml per day.

b) Two-way analysis of variance. A:differences in alcohol consumption, B:differences in genotypes, C:interaction. "ns" means "not significant (P≥0.10)."

c) Geometric means and geometric standard deviations.

Table 3. Contributions of variables to the levels of serum γ -GTP and HDL-cholesterol in 82 subjects.

Variable	serum γ -GTP levels	serum HDL-c levels
Age (y.o)	F= 0.73 (P=0.397) ^{a)}	F= 2.82 (P=0.097)
BMI (kg/m ²)	F= 2.19 (P=0.144)	F=25.91 (P<0.001)
Alcohol (ml/wk)	F=10.58 (P=0.002)	F= 3.17 (P=0.079)
ALDH2 genotypes	F= 0.90 (P=0.412)	F= 0.67 (P=0.515)
Alcohol x genotypes	F= 0.15 (P=0.862)	F= 0.06 (P=0.942)

a) Partial contribution obtained by generalized linear model analysis

- 2) 榎本信幸, 高田 昭. アセトアルデヒド代謝と aldehyde dehydrogenase-2 遺伝子. 医学のあゆみ 1990; 154: 823-828.
- 3) Enomoto N, Takada A, Date T. Genotyping of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene using the polymerase chain reaction: evidence for single point mutation in the ALDH2 gene of ALDH2 deficiency. Gastroenterol Jpn 1991; 26: 440-447.
- 4) Shibuya A, Yoshida A. Frequency of the atypical aldehyde dehydrogenase-2 gene (ALDH2) in Japanese and Caucasians. Am J Hum Genet 1988; 43: 741-743.
- 5) Ishii H, Okuno F, Shigeta Y, et al. Significance of serum gamma glutamyl transpeptidase as a

marker of alcoholism. Pharmacol Biochem Behav 1980; 13(Suppl 1): 95-99.

- 6) 武藤泰敏. 血清 γ -glutamyltranspeptidase活性 とアルコール摂取量との関係. 日本臨床 1976; 34: 3188-3192.

釣谷伊希子, 田中宏卓, 登坂由香, 山田裕一
金沢医科大学衛生学教室

Ikiko TSURITANI, Hirotaka TANAKA, Yuka NOBORI-ZAKA and Yuichi YAMADA

Department of Hygiene, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa, 920-02 Japan
平成4年7月2日受付

通信先: 釣谷あて, Reprint requests to I. Tsuritani