



Title	Effects of Alcohol Intake and Low Km Aldehyde Dehydrogenase on Hepatic Function in a High Hepatitis C Virus-Prevalent Japanese Island Population
Author(s)	楊, 星
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41847">https://hdl.handle.net/11094/41847</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">ご参照</a> ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	楊 星
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15263 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科社会系専攻
学位論文名	Effects of Alcohol Intake and Low $K_m$ Aldehyde Dehydrogenase on Hepatic Function in a High Hepatitis C Virus-Prevalent Japanese Island Population (ある HCV 高感染地域においてアルデヒド脱水酵素 (ALDH2) 遺伝子型と飲酒行動が肝機能指標に与える影響)
論文審査委員	(主査) 教授 森本 兼曩  (副査) 教授 林 紀夫 教授 山西 弘一

## 論文内容の要旨

## 【目的】

アルデヒド脱水酵素 (ALDH2) 遺伝子多型はアルコール感受性及び飲酒行動に大きな影響を及ぼしている。特に ALDH2 活性の低い  $ALDH2 * 2 / * 2$  の人が習慣的に飲酒すると、アセトアルデヒド (AcH) への内的曝露量が増加し、AcH の有害な健康影響を受けやすくなる可能性が考えられる。関西のある Hepatitis C Virus (HCV) 高感染地域において、HCV 感染者及び非感染者において、ALDH2 遺伝子型及び飲酒行動が肝機能指標 (Aspartate transferase (AST) ; Alanine aminotransferase (ALT) and Gamma glutamyl transpeptidase (GGT)) に与える影響を検討した。

## 【対象と方法】

- ① 対象：平成10年8月16日、17日に、その地域で実施した肝炎ウイルス検査を受けた住民は男性298名と女性297名。その中に、HBsAg 陰性者の男性287名 (46.9±1.6歳) と女性290名 (47.3±14.5歳) を対象とした。5割の男性対象者は船員、75%の女性対象者は主婦。全地域20歳以上住民の中に男性は1959名、女性は2133名。
- ② 方法：ライフスタイル (飲酒頻度、飲酒量など) は質問紙より調査した。AST、ALT、GGT 及び HCV RNA は検査機関にて測定された。ALDH2 遺伝子型は対象者の血液をインフォートコンセントを得て、採取し、DNA を精製し、ALDH2 に対する特異的なプライマーを用いて PCR-RFLP 法にて調べた。結果は統計ソフト SPSS7.5J を用いて解析した。連続変数の平均値は (平均±標準偏差) で表示した。正規分布変数の平均比較は Student's *t* test で、非正規分布変数の平均値比較は Mann Whitney U test で解析した。

## 【成績】

- ① ALDH2 については既に他で報告されていると同様に、 $ALDH2 * 1 / * 1$  の人では  $ALDH2 * 1 / * 2$  と比べて飲酒頻度及び飲酒量が有意に高かった。ほぼ毎日飲酒している者の割合について、男性は  $ALDH2 * 1 / * 1$  が80.3%、 $ALDH2 * 1 / * 2$  は53.1%であった。女性は  $ALDH2 * 1 / * 1$  が12.2%、 $ALDH2 * 1 / * 2$  は3.7%であった。1日 (平均±標準偏差) の飲酒量 (純エタノール換算) を求めると、男性は  $ALDH2 * 1 / * 1$  が  $41.7 \pm 34.8$  ml/日、 $ALDH2 * 1 / * 2$  は  $20.3 \pm 27.2$  ml/日であった。女性は  $ALDH2 * 1 / * 1$  が  $2.3 \pm 7.7$  ml/日、 $ALDH2 * 1 / * 2$  は  $0.6 \pm 3.4$  ml/日であった。女性の飲酒頻度と飲酒量が少ないため、以下 ALDH2 遺伝子型及び飲酒行動が肝機能指標 (AST、ALT、GGT) に与える影響を男性のみで検討した。

② AST 及び GGT は、HCV 感染者 (RNA 陽性、n=51)、HCV 非感染者 (RNA、HCV 抗体陰性n=213) とともに、習慣的飲酒者が非習慣的飲酒者よりも有意に高値を示した。ALT は HCV 感染者においてのみ、習慣的飲酒者 (65.4 ± 53.0 IU/L) が非習慣的飲酒者 (33.3 ± 14.2 IU/L) より有意に高値であった。

③ ALDH2 遺伝子型により層別化して検討してみると、HCV 感染者、HCV 非感染者ともに ALDH2 \* 1 / \* 1 の方が飲酒によって、AST、ALT の値は高値となりやすいことが明らかになった。特に、対象者の多い HCV 非感染者では、有意に高値を示した。(ALDH2 \* 1 / \* 1 vs ALDH2 \* 1 / \* 2 : AST (IU/L)、27.8 ± 11.7 vs 23.7 ± 11.4 ; ALT (IU/L)、28.9 ± 13.4 vs 22.2 ± 11.8 ; GGT (IU/L)、96.4 ± 88.6 vs 89.3 ± 197.5 ; Alcohol Intake (ml/day)、50.2 ± 29.8 vs 39.5 ± 28.6)。この遺伝子型による違いは、多量飲酒者 (≥40ml/day) において顕著であった。この多量飲酒者グループの中で、対象者の多い HCV 非感染者では、AST、ALT の値は ALDH2 \* 1 / \* 1 の方が有意に高かった。(ALDH2 \* 1 / \* 1 vs ALDH2 \* 1 / \* 2 : AST (IU/L)、30.6 ± 13.8 vs 22.5 ± 4.4 ; ALT (IU/L)、29.8 ± 12.7 vs 17.8 ± 8.8 ; GGT (IU/L)、106.8 ± 97.7 vs 57.1 ± 28.3 ; Alcohol Intake (ml/day)、69.5 ± 29.0 vs 72.0 ± 37.6)。

#### 【総括】

- ① この地域でも ALDH2 遺伝子型と飲酒習慣とがよく相関することが明らかになった。
- ② 飲酒に起因する肝障害に関しては ALDH2 \* 1 / \* 2 より ALDH2 \* 1 / \* 1 の方が危険が高い、或いは、アセトアルデヒドよりエタノールの方が肝障害の危険に強く関連している、可能性が示唆された。
- ③ しかし肝機能指標と肝硬変や肝癌の危険度との相関に関しては様々な議論があり、結果の解析は慎重に行う必要がある。

### 論文審査の結果の要旨

アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) 遺伝子多型がアルコール感受性及び飲酒行動に大きな影響を及ぼしていることが知られている。本研究では、同一地域の HCV 感染者及び非感染者において、ALDH2 遺伝子型及び飲酒行動が肝機能指標 (AST、ALT、GGT) に与える影響を検討した。

その結果、まず、習慣的飲酒が、特に HCV 感染者の肝機能に、強い影響を与えることが証明された。次に、アセトアルデヒドの代謝能力が低い変異型遺伝子 (ALDH2 \* 1 / \* 2) を持つ人よりも、アセトアルデヒドの代謝能力が高い正常型 (ALDH2 \* 1 / \* 1) の方が飲酒量を調整した後も肝機能障害発生危険度が高かった。従って、アセトアルデヒドよりエタノールの方が肝障害の発生に強く関連している可能性とともに、変異型遺伝子を持つ飲酒者の肝臓内血液の微小循環が改善し、肝機能障害の発生が阻止された可能性が示唆された。

以上の結果は、飲酒に起因する肝障害の予防や発症機構の解明に貢献するものであり、学位に値すると考える。