

## 論文番号 54

担当

滋賀医科大学 福祉保健医学講座

題名(原題/訳)

飲酒の発癌促進作用 —アルコール代謝関連酵素の分子スクリーニングによる高危険群の設定—

執筆者

野村文夫、糸賀栄

掲載誌(番号又は発行年月日)

大和証券ヘルス財団研究業績集 23号 Page1-6 (2000)

キーワード

CYP2E1 活性、遺伝的多型、

要旨

(背景) cytochrome P450-2E1 (CYP2E1)はエタノール代謝のほか、発癌物質を含む各種薬剤の代謝にも関与する。CYP2E1 活性は個体差が大きい。これには環境要因に加えて遺伝的要因の関与が重要であると考えられる。すでにCYP2E1 遺伝子にはいくつかの多型が知られているが、これらの多型は転写調節領域や intron に限られており、exon 領域は未だ重要な多型が知られていない。そこで、exon 領域での系統的な変異検索を蛍光 PCR-SSCP 法を用いて行った。

(方法) 対象者は、①健康診断受診者男性 115 名、②アルコール依存症者男性 96 名、③原発性肝細胞癌者 56 名、④米国白人健常者 124 名である。①の対象者については 1 日飲酒量を日本酒換算で表し、飲酒習慣別にグループ 1 (ほとんど飲まない 41 名)、グループ 2 (ほとんど毎日 1~2 合を 5 年以上飲酒している 38 名)、グループ 3 (ほとんど毎日 3 合以上を 5 年以上飲酒している) の 3 群に分けた。exon 領域の系統的な変異型の検索には①の対象集団を用いた。①で変異型を検出した領域については、②~④の対象集団でも変異型の検索を行った。変異検索のスクリーニングは蛍光 PCR-SSCP 法で行った。検出した変異の出現頻度について、飲酒習慣別に分類した健診受診者の 3 群間、健診受診者とアルコール依存症者及び原発性肝癌患者との間で有意差検定を行った。また、健診受診者(日本人)と米国白人との優位差検定も行い、人種間差を調べた。

(結果) 今回の検索で、ミスセンス変異を 2 種類、サイレント変異を 2 種類、intron での変異を 3 種類の合計 7 種類を検出した。ミスセンス変異は exon 2 に関しては毎日 1~2 合飲む群で 2 名、毎日 3 合以上飲む群で 1 名であり、飲酒習慣別にみた 3 群間では有意差を示さなかった。exon 3 での変異は米国白人 124 名中 1 名のみ認められた。サイレント変異のうち、exon 6 に関しては、その出現頻度は日本人の 3 つの集団でともに約 4%であった。exon 8 変異の出現頻度は、健診受診者のうち、ほとんど飲まない群で 36.6%、毎日 1~2 合飲む群で 36.8%、毎日 3 合以上飲む群で 30.6%であり、アルコール依存症者では 25.0%であり、出現頻度は飲酒量が 3 合以上になると低くなる傾向を示したが有意差には至らなかった。また、この変異の米国白人での出現頻度は 21%であり、日本人健診受診者と米国白人の間では有意差を示した。

(考察) この研究では酵素の機能的変異が CYP2E1 活性の個体差を生じる遺伝的要因であるかを調べた。今回見出した変異は、その出現頻度において健診受診者を飲酒習慣別にみた 3 群間で有意差はなく、健診受診者とアルコール依存症及び原発性肝癌患者との間でも有意差はなかった。しかし 2 つのサイレント変異の出現頻度はいずれも日本人と米国白人との間で有意差を示した。以上より、CYP2E1 遺伝子の exon 領域でのミスセンス変異の出現頻度がまれであることを明らかにした。また、検出した変異と飲酒習慣、アルコール依存症、原発性肝癌との遺伝的相関は見られなかった。CYP2E1 遺伝子ではミスセンス変異の出現頻度がまれであることから、CYP2E1 活性の個体差を生じる主要な遺伝的要因は、ミスセンス変異による機能的な変化ではなく、それ以外の酵素誘導の受けやすさの違いなどであると考えられる。