

研究・調査報告書

報告書番号	担当
3 1 7	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Mitochondrial ALDH2 deficiency as an oxidative stress. 酸化ストレスとしてのミトコンドリアの ALDH2 欠損	
執筆者	
Ohta S, Ohsawa I, Kamino K, Ando F, Shimokata H.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Ann N Y Acad Sci. 2004 Apr;1011:36-44.	
キーワード	
ALDH2、アセトアルデヒド、多型、酸化ストレス、遅発性アルツハイマー病	
要 旨	
<p>ミトコンドリアのアルデヒドデヒドロゲナーゼ 2 (ALDH2) はエタノール代謝において重要な役割を果たし、アセトアルデヒドの解毒に関わっている酵素である。ALDH2 遺伝子の多型 (ALDH2 (*) 2 アレル) は北東アジアに特異的で、この多型が ALDH2 活性と関係があり、エタノール感受性に関係していることはよく知られている。</p> <p>筆者らは日本におけるケースコントロール研究でこの ALDH2 欠損が遅発性アルツハイマー病 (LOAD) のリスクに影響を与えていることを示した。447 人の LOAD 患者の性別、年齢、住む地域を一致させた健常な対照と比較したところ、ALDH2 (*) 2 アレルの頻度が LOAD で著しく高いことが明らかになった。次に、ALDH2 (*) 2 アレルとすでに LOAD の危険因子として同定されているアポリipoprotein E4 アレル (APOE-epsilon4) との影響を見た。この結果、APOE-epsilon4 を持つ患者の一群で ALDH2 (*) 2 アレルは LOAD の頻度と患者年齢に著しい影響を及ぼしていることが明らかになった。このことから、ALDH2 (*) 2 アレルは LOAD の危険因子であり、APOE-epsilon4 アレルと相乗的に作用することが示唆された。</p> <p>次に、これに関わる分子メカニズムを説明するために、PC12 細胞にマウスの変異 ALDH2 の cDNA を導入し、ALDH2 欠損細胞ラインを作製した。この結果、作製した ALDH2 欠損細胞は過酸化脂質から生じるアルデヒド誘導体である 4-ヒドロシ-2-ノネナールに対して、脆弱であることがわかった。さらにこの ALDH2 欠損細胞はアンチマイシン A によって誘導される酸化的損傷に対して感受性が高いことも明らかになった。この酸化的損傷では 4-ヒドロシ-2-ノネナールによって修飾される蛋白質の蓄積が伴うことがわかっている。以上の結果より、ミトコンドリアの ALDH2 は酸化ストレスから細胞を保護するために機能していることが改めて示唆された。</p>	