

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-141	14-217	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳) Effect of the allelic variant of alcohol dehydrogenase <i>ADH1B</i> *2 on ethanol metabolism. エタノール代謝に対するアルコール脱水素酵素 <i>ADH1B</i> *2 の対立遺伝子異型の効果			
執筆者 Kang G, Bae KY, Kim SW, Kim J, Shin HY, Kim JM, Shin IS, Yoon JS, Kim JK.			
掲載誌 Alcohol Clin Exp Res. 2014; 38(6):1502-9. doi: 10.1111/acer.12427.			
キーワード エタノール、アルコール依存、 <i>ADH1B</i> *2、遺伝子多型、アセトアルデヒド			PMID: 24797321
要旨 <p>目的: エタノール代謝に関与する酵素であるアルコール脱水素酵素 (ADH) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の遺伝子多型が、アルコール依存症の危険性を低下させることに関与していることが示されており、<i>ADH1B</i>*2 の対立遺伝子がアルコール依存の進展に対して防御的な効果を持つことが知られている。しかし、<i>ADH1B</i>*2 対立遺伝子とアルコールあるいはアセトアルデヒドの血液濃度との関係は確立しておらず、<i>ADH1B</i>*2 がアルコール依存症を防御する機序は不明である。本研究は、<i>ADH1B</i> 遺伝子多型がエタノール代謝に与える影響について検討した。</p> <p>方法: 被験者は男性志願者 (19-25 歳) である。被験者の <i>ALDH2</i> の遺伝子多型を同定 (<i>ALDH2</i>*1/*1 (活性型): 12 名、<i>ALDH2</i>*1/*2 (不活性型): 12 名) した後、<i>ADH1B</i> 遺伝子多型を解析した (<i>ADH1B</i>*1/*2: 11 名、<i>ADH1B</i>*2/*2: 13 名)。実験は、アルコール 0.25、0.5、0.75 g/kg とプラセボを投与する二重盲検、4 期クロスオーバー試験で行い、アルコール投与後、血液エタノールおよびアセトアルデヒド濃度を 4 時間で 9 回測定した。エタノールとアセトアルデヒドの薬物動態パラメーターはノンコンパートメントモデルで解析した。遺伝子型の同定は、被験者血液を採取し、単核球 DNA を抽出して行った。</p> <p>結果: <i>ALDH2</i> 遺伝子型で層別化しない場合、<i>ADH1B</i>*2/*2 遺伝子型の被験者ではすべての用量のエタノールの 0-4 時間の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₄) と最大血液濃度 (C_{max}) が、<i>ADH1B</i>*1/*2 遺伝子型の被験者よりも高かった。しかし、<i>ALDH2</i> 遺伝子型で層別化した場合、<i>ADH1B</i>*2/*2 と <i>ADH1B</i>*1/*2 との有意な差は、<i>ALDH2</i> 遺伝子型に関係なく、0.5 g/kg のエタノールでのみ認められた。アセトアルデヒドでは、<i>ALDH2</i>*1/*2 の被験者群でのみ、<i>ADH1B</i>*2/*2 遺伝子型で 0.25 g/kg エタノール投与後のアセトアルデヒド AUC₀₋₄ と C_{max} および 0.5 g/kg エタノール投与後のアセトアルデヒド AUC₀₋₄ で <i>ADH1B</i>*1/*2 と比較して高い値であった。</p> <p>結論: この研究は、ヒトで <i>ADH1B</i> 遺伝子多型と血液エタノールおよびアセトアルデヒドレベルの相関を示した初めてのものである。本研究の結果は、<i>ALDH2</i> 遺伝子型に関わらず、<i>ADH1B</i>*2/*2 遺伝子型の血液エタノール濃度は <i>ADH1B</i>*1/*2 遺伝子型よりも高いこと、<i>ALDH2</i>*1/*2 遺伝子型でのみ <i>ADH1B</i>*1/*2 遺伝子型と比較して <i>ADH1B</i>*2/*2 遺伝子型の血液アセトアルデヒド濃度が高いことを示している。<i>ADH1B</i>*2/*2 遺伝子型でのエタノールとアセトアルデヒドの高い血液濃度が、<i>ADH1B</i>*2/*2 遺伝子型によるアルコール依存症に対する防御機序に関連していることを示唆している。</p>			