

アルコール依存症者の脳萎縮における アセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子多型の関与

[1] 組織

代表者：松井 敏史

(独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター)

対応者：荒井 啓行

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

樋口 進 (独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター)

松下 幸生 (独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター)

研究費：物件費17万5千円，旅費2万5千円

[2] 研究経過

アルコール多飲は喫煙・肥満に次ぐ、preventable cause of death である。その作用は肝臓のみにとどまらず一種の Age accelerating factor として全身臓器に作用し、認知症・脳卒中・癌（食道・胃・大腸）・動脈硬化・骨粗鬆症など多岐にわたる高齢者疾患のリスクとなる。本邦においてこうした疾患を促進しうる不適切飲酒者は推計で実に3,400万人に達する（尾崎、樋口ほか、厚生労働研究「成人の飲酒実態と関連問題の予防に関する研究，2005」）。近年その脳障害の機序にアルコールそのものの暴露に加え、その生体内での最初の代謝産物であるアセトアルデヒドの関与が指摘されている。

アセトアルデヒドは発癌物質であると共に、神経毒性を有することが明らかになっている。アセトアルデヒドの分解を担うのがアセトアルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) であり、ALDH2多型がALDH2活性に影響する。このALDH2多型の欠損型の保有者は日本人を含むアジア人に多く（日本人の40%程度）、酒を飲むといわゆる“赤ら顔”になるアルコールに弱い体質を有する。この欠損型はヘテロであっても飲酒後のアセトアルデヒド濃度を6倍にする力があり、通常アルコール依存症発症の保護因子として働くが、仮にその保有者が依存症になった場合、食道癌、咽頭・喉頭癌のリスクをいずれも10倍以上にする強力なアルコール関連癌の遺伝的リスク因子である。本年度の共同研究により申請者らは、MRI画像のvoxel-based morphometry

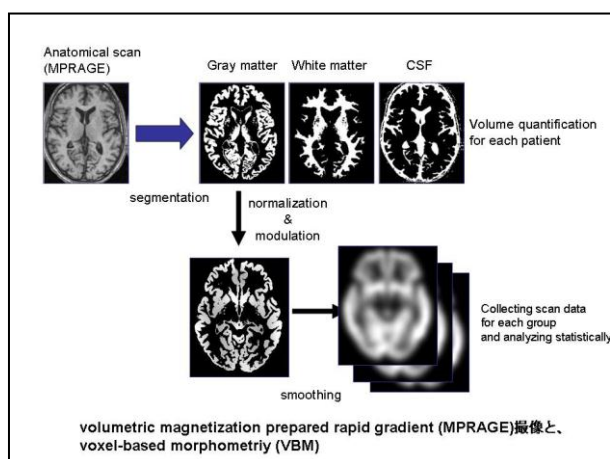
とstatistical parametric mapping softwareによる処理により、ALDH2多型欠損型を有するアルコール依存症者でどの領域に脳萎縮が顕著であるかを明らかにする。

以下研究活動の概要を記す。本研究の打ち合わせは、5月23日、10月6日、3月1日と計3回行った。

方法： 男性アルコール依存症患者の matched pair 研究を行った。40歳から70歳未満の認知機能低下を認めない男性アルコール依存症患者を対象とし、ヘテロ欠損者 (ALDH2*2/*1) に対し、相応する年齢と認知機能を有する正常型 (ALDH2*1/*1) 保有者を連続的に各30名ずつ組み入れた。

ALDH2多型解析は患者血液よりDNAを抽出し、RFLP (Restriction fragment length polymorphism)法で同定した。MRIは、T1強調3次元volumetric magnetization prepared rapid gradient (MPRAGE)撮像を行い、voxel-based morphometry (VBM) ⁸⁾法と解析にstatistical parametric mapping software (SPM)を用いることで、半自動的画像処理とバイアスのない解析を行った (図)。

[3] 成果



(3-1) 研究成果

アルコール依存症者の ALDH2*2/*1 保有者と ALDH2*1/*1 保有者、の平均年齢は各々、49.6±9.5才、49.6±8.4才、MMSE 得点も 27.6±2.5点、28.6±1.7点と同等であった。ウェックスラーメモリースケールの各インデックスも両者で同等であった

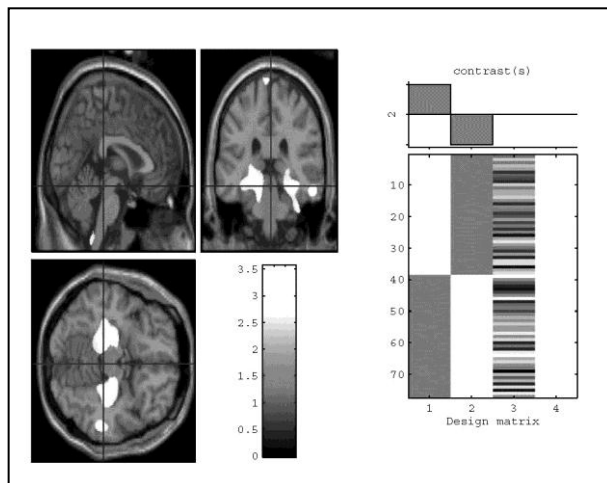
表. ALDH2遺伝子多型とアルコール依存症患者における背景因子

	ALDH2 *1/*1 (n = 35)	ALDH2 *2/*1 (n = 35)	P
Age	49.6 ± 8.4	49.6 ± 9.5	0.98
MCV (fl)	101.8 ± 8.4	107.7 ± 10.6	0.007
MMSE (points)	28.0 ± 1.7	27.6 ± 2.5	0.38
WMS-R			
verbal memory	90.8 ± 12.3	89.3 ± 15.7	0.64
visual memory	92.7 ± 13.6	89.5 ± 17.6	0.39
general memory	90.0 ± 12.5	87.9 ± 15.7	0.53
attention/concentration	96.8 ± 13.6	92.5 ± 14.2	0.20
delayed recall	87.7 ± 15.8	86.2 ± 18.7	0.72
Total brain volume (mL)*	1750.0 ± 110.8	1751.1 ± 136.3	0.98
gray matter (mL)	666.4 ± 47.1	651.3 ± 51.3	0.21
% of gray matter	38.1 ± 2.1	37.3 ± 2.5	0.15
white matter (mL)	428.4 ± 35.7	428.6 ± 37.1	0.80
% of white matter	24.4 ± 1.2	24.5 ± 1.3	0.63
CSF (mL)	657.7 ± 66.1	671.2 ± 92.5	0.49
% of CSF	37.5 ± 2.5	38.2 ± 3.3	0.35

*2 participants with ALDH2 *2 were excluded from the volumetric analysis because brain contusion and normal pressure hydrocephalus on MRI were found in these patients, respectively.

(表)。

VBM解析でまず健常群との比較を行ったが、アルコール依存症者では広範に皮質領域・白質領域の萎縮が認められ、年齢とその体積は逆相関した。アルコールそのものが関与する領域として、前頭葉・大脳縦裂・シルビウス裂・小脳の萎縮が顕著であった。一方、アルコール依存症者のうち、ALDH2*2/*1群では、海馬および海馬傍回の萎縮がALDH2*1/*1群に比べ顕著であった(図)



(3-2) 波及効果と発展性など

最近の23研究を合わせたメタ解析では少量飲酒に認知症のリスク低減効果が認められ、全認知症においてRisk ratio (RR)が0.63 (95% CI 0.53-0.75), アルツハイマー病では0.57 (9.44-0.74), 脳血管認知症では0.89 (0.67-1.17)と報告している (Peters R, et al. Age Ageing 37:505-512, 2008)。しかし純エタノール換算1日30gを越える飲酒量では認知症のリスクを明らかに増大させる。

当院に入院するアルコール依存症者では認知機能低下が一般で、60歳台で認知症の初期段階にある。これはアルツハイマー病の好発年齢と比べ10歳早く発症する。頭部MRI画像では、萎縮性変化(脳室の拡大・脳溝の拡大など)に加え、脳梗塞・深部白

質病変が高率に認められる。脳梗塞の頻度は60歳台で50%と、健常者高齢者の3~4倍の頻度である。

本研究では、アルコール多飲者のうち認知機能低下を認めない者を対象にし、認知機能低下が生ずる以前の脳形態の変化の検出を目的としている。ALDH2*2/*1の保因者では脳内のアセトアルデヒドが脳内に残存しやすいため、保因者と非保因者の両者の脳萎縮の程度と部位の差異を観察することで、アセトアルデヒドの脳における影響が明らかになると思われる。また本研究の成果は日本人に多いALDH2*2/*1保因者についてはより厳しい飲酒指導を求める根拠を与え、多量飲酒者においても現在の飲酒が将来の認知症のリスクになりうることを提言する上で重要な知見を与えることが期待される。

[4] 成果資料

(学会発表)

1. Matsui T and Higuchi S (シンポジウム): ROLES OF ALDH2 IN ALCOHOL AND NON-ALCOHOL INDUCED ORGAN DAMAGE: NEW FINDINGS FROM BASIC AND CLINICAL RESEARCH. Symposium in RSoA meeting. June 27, 2011 in Atlanta..
2. 松井敏史 (シンポジウム): アルコール性認知症の画像診断 平成23年10月15日 平成23年度アルコール・薬物依存関連学会 合同学術総会 名古屋
3. Sakurai H, Matsui T, Toyama T, et al. Involvement of Limbic-diencephalic Circuits in Alcoholic Korsakoff's Syndrome - an MRI Study by Voxel-based Morphometric Analysis (ポスター): 16th Congress of International Society for Biochemical Research on Alcoholism, Sapporo, Sep 9th, 2012.

(論文)

1. 松井敏史, 松下幸生, 樋口進:【アルコール依存と併存症】 認知症. 精神科 18:611-617, 2011
2. 松下幸生, 松井敏史: 認知障害を合併した高齢アルコール依存症. 日本アルコール関連問題学会雑誌 13:93-100, 2011
3. 松井敏史, 櫻井秀樹, 遠山朋海, 他: アルコール認知症の画像解析. 日本アルコール・薬物医学学会雑誌 47:125-134, 2012
4. 松井敏史, 櫻井秀樹, 遠山朋海, 他: アルコール依存症とWernicke's encephalopathy. ビタミン 86: 630-635, 2012.
5. 松井敏史, 横山頭, 遠山朋海, 他: アルコール関連中枢・末梢神経障害. 臨床検査 56: 1447-1445, 2012.