

## お酒の強さに関わる 2 つの遺伝子 ADH1B と ALDH2 はどちらも独立した痛風リスクである

### ■ 発表論文 ■

雑誌名：Scientific Reports (サイエンティフィック・リポーツ) 誌

論文名：Independent effects of *ADH1B* and *ALDH2* common dysfunctional variants on gout risk. (*ADH1B* と *ALDH2* の頻度の高い機能低下型変異は痛風に独立して影響する)

掲載日：日本時間 5 月 31 日 18 時/英国時間 5 月 31 日 10 時 (オンライン版として掲載)

※本論文はオープンアクセスでの出版のため、報道関係者や一般の方も含めて、無料で論文の全文をダウンロードできます。

### ■ 発見の詳細 ■

体内に摂取されたアルコール (エタノール) は、1B 型アルコール脱水素酵素 (ADH1B) によってアセトアルデヒドに、アセトアルデヒドは 2 型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) によって酢酸へと分解されます (図 1)。以前 (2016 年 5 月)、防衛医科大学校分子生体制御学講座の松尾洋孝講師と崎山真幸三等陸佐 (現 陸上自衛隊第 6 師団司令部医務官) らの研究グループは、ALDH2 遺伝子の rs671 (Glu504Lys) (注 1) という一塩基多型 (遺伝子における個人差) が痛風の発症と関連することを報告いたしました。

今回、同研究グループは、痛風患者 1048 人と健常者 1334 人 (注 2) を遺伝子解析することで、ADH1B 遺伝子の rs1229984 (His48Arg) (注 3) という一塩基多型も痛風発症と関連することを発見しました。痛風へのなりやすさを、rs1229984 の His アレルを持つ人 (His/His もしくは His/Arg) と持たない人 (Arg/Arg) とで比較したところ、His アレルを持つ人は 1.76 倍痛風になりやすいことが分かりました。

さらに、以前痛風との関連を同定した ALDH2 遺伝子の rs671 (Glu504Lys) (注 1) との組み合わせも解析したところ、両方の遺伝子が痛風のリスクとなる型の人 (ADH1B 遺伝子が His アレルを持ち、ALDH2 遺伝子が Lys アレルを持たない) は、両方の遺伝子がリスク型でない人 (ADH1B 遺伝子が His アレルを持たない、ALDH2 遺伝子が Lys アレルを持つ) に比べ、2.78 倍痛風になりやすいことも分かりました。また、両方の遺伝子 (ADH1B と ALDH2) が独立して痛風発症に関与していることも示唆されました (図 2)。

図 1 に示しますように ADH1B と ALDH2 はいずれもアルコールの分解に重要な酵素で、両者の一塩基多型は、お酒の強さや飲酒量にも影響しません (注 1, 3)。このため上記の結果は、遺伝子そのものの影響ではなく、飲酒量と痛風の関連をみている可能性が考えられました (お酒に強い遺伝子型の人が、飲酒量が多くなり痛風になる)。そこで、お酒を飲まない人のみでも解析を試みましたところ、ADH1B 遺伝子は痛風と有意な関連を本研究では認めませんでした (さらに多数例での検証が必要)、ALDH2 遺伝子は痛風と有意な関連を認めました。このことは、ALDH2 遺伝子が飲酒とは独立して、痛風の発症に関与している可能性も示唆する発見です。

痛風は、激しい関節炎発作を引き起こす生活習慣病の一つで、その関節の痛みは「風が吹いても痛い」と言われるほどです。また、痛風は関節炎をもたらすだけでなく、高血圧症や腎疾患、心疾患、脳血管障害などのリスクにもなることが、近年明らかになってきています。今回の研究成果は、遺伝子の個人差に応じて痛風及びこれらの疾患を予防することにより、「生活の質（QOL：Quality of Life）」の維持・向上に活かされることが期待されます。

注1：ALDH2 遺伝子の 504 番目のアミノ酸が Glu（グルタミン酸）から Lys（リジン）へ変わる遺伝子の個人差のことで、Glu/Glu, Lys/Glu, Lys/Lys の 3 パターンがあり、ALDH2 の機能（アルコールの代謝能力）は Glu/Glu を 1 とすると、Lys/Glu は 1/16, Lys/Lys はほぼゼロとなります。このため、**Lys アレルの数が多いほどお酒に弱くなります。Lys アレルを持つ人のほうが持たない人よりも痛風を発症しにくい**ことを、2016 年 5 月の「お酒に弱い遺伝子を持つ人は痛風リスクが低い」で発表しております。

注2：痛風患者は京都工場保健会診療所（京都市；清水徹医師）と両国東口クリニック（東京都；大山博司理事長）の日本人男性患者、健常者は浜松市の健診における疫学研究（J-MICC 研究；主任研究者は名古屋大学の若井建志教授、静岡地区の代表者は名古屋大学の内藤真理子准教授）の参加者のうち尿酸値が正常で痛風の無い日本人男性を対象としました。

注3：ADH1B 遺伝子の 48 番目のアミノ酸が His（ヒスチジン）から Arg（アルギニン）へ変わる遺伝子の個人差のことで、His/His, His/Arg, Arg/Arg の 3 パターンがあり、His アレルを持つ人（His/His もしくは His/Arg）は持たない人（Arg/Arg）に比べて 40 倍以上アルコール（エタノール）を分解する能力が高いです。このため、**His アレルを持つ人は持たない人に比べてお酒に強い**です。

#### ■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内 5 箇所の研究施設に所属する 15 名の研究者による、多施設共同研究として実施されました。また、本研究は、松尾洋孝と崎山真幸の 2 研究者が同等に貢献した成果として論文発表しています。

##### ○防衛医科大学校 分子生体制御学講座

崎山真幸（現 陸上自衛隊第 6 師団司令部医務官）、松尾洋孝（講師）、赤司藍理（医学科学生）、清水聖子、東野俊英（医官・研究科生）、川口真（医官・研究科生）、中山昌喜（医官・研究科生）、四ノ宮成祥（教授）

##### ○同・衛生学公衆衛生学講座

中島宏（講師）、櫻井裕（現 防衛医科大学校副校長）

##### ○名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学

内藤真理子（准教授）、川合紗世

- 東京薬科大学 薬学部 病態生理学教室  
市田公美（教授）
- 京都工場保健会  
清水徹
- 両国東口クリニック  
大山博司（理事長）

■研究の分担内容■

研究デザイン：崎山、松尾

検体収集及び臨床データ解析：内藤、川合、清水（徹）、大山

遺伝子解析：崎山、松尾、赤司、清水（聖）、東野、川口、中山

統計解析：崎山、松尾、中島

研究助言及び論文執筆支援：櫻井、市田、四ノ宮

論文執筆：崎山、松尾

■内容についてのお問い合わせ■

防衛医科大学校分子生体制御学講座

講師 松尾洋孝

TEL：04-2995-1482（直通） FAX：04-2996-5187

E-mail：[hmatsuo@ndmc.ac.jp](mailto:hmatsuo@ndmc.ac.jp)

■図■

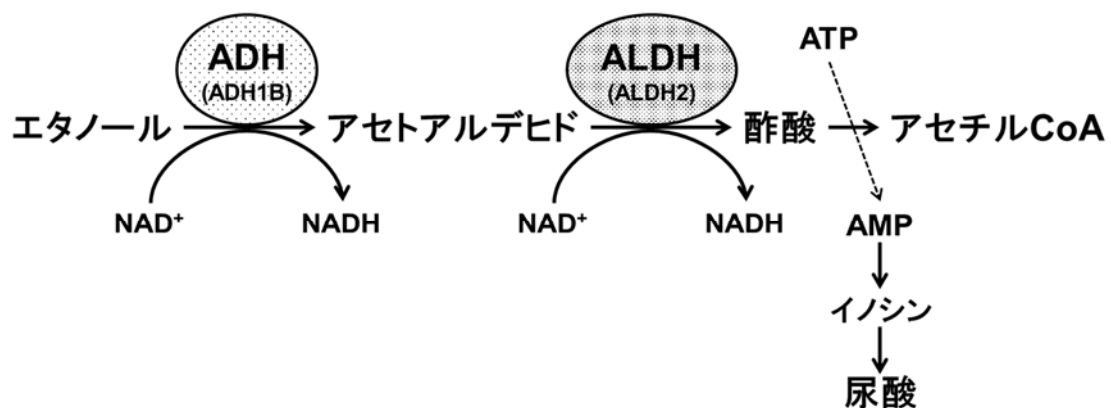


図1 体内におけるアルコール（エタノール）代謝

エタノールは、ADH1Bに代表されるADH（アルコール脱水素酵素）とALDH2に代表されるALDH（アルデヒド脱水素酵素）によって代謝されていきます。この反応の中でATPも消費され、尿酸に代謝され痛風の原因となります。

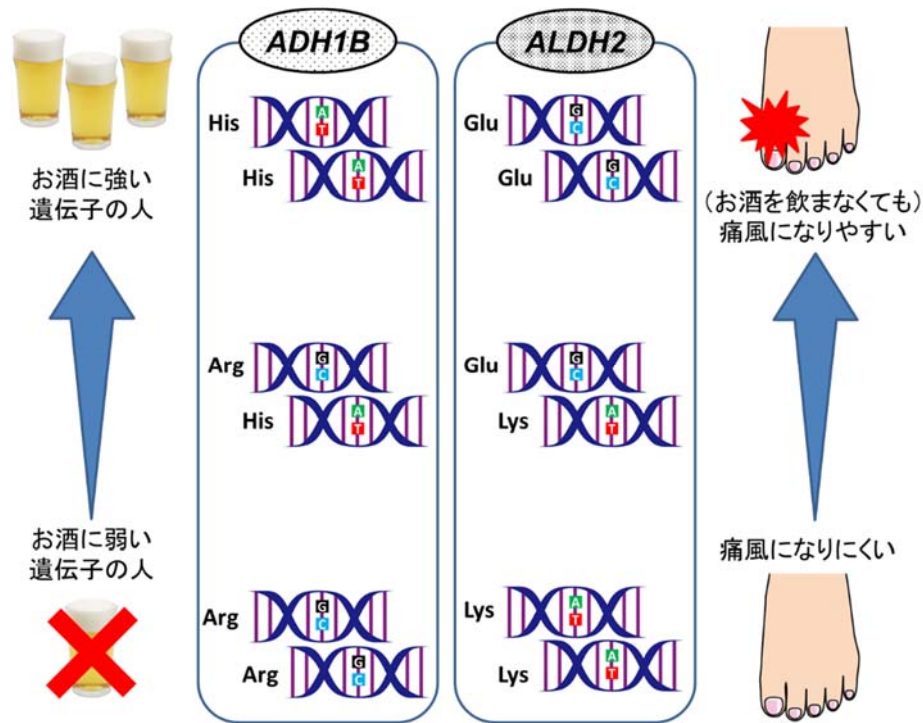


図2 遺伝子の個人差による痛風のなりやすさの違い

ADH1B と ALDH2 はどちらもアルコールの代謝に重要な役割を果たす酵素であり、その機能は各遺伝子の個人差によって決まることが知られています。ADH1B の rs1229984 に His アレルを持たない (Arg/Arg) 人は、His アレルを持つ (His/His または His/Arg) 人よりアルコール代謝が遅くなり、お酒に弱くなります。同様に、ALDH2 の rs671 に Lys アレルを持つ (Glu/Lys または Lys/Lys) 人は、Lys アレルを持たない (Glu/Glu) 人よりもお酒に弱くなります。今回の研究では、遺伝的にお酒に強い人 (ADH1B で His アレルを持つ人、または ALDH2 で Lys アレルを持たない人) の方が、遺伝的にお酒に弱い人 (ADH1B で His アレルを持たない人、または ALDH2 で Lys アレルを持つ人) よりも痛風を発症しやすいことがわかりました。そして、この 2 つの遺伝子変異はそれぞれ独立して痛風の発症に影響することがわかりました。具体的には、ADH1B が原因でお酒に強いタイプの場合は 1.76 倍、ALDH2 が原因の時には 2.27 倍、痛風を発症しやすくなります。さらに、ALDH2 遺伝子変異の場合には、お酒を飲む・飲まないにかかわらず、痛風の発症のリスクを持っていることが示唆されました。