

ALDH2遺伝子多型と臨床医学

吉原, 達也
九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野

笹栗, 俊之
九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野

<https://doi.org/10.15017/21977>

出版情報：福岡醫學雜誌. 103 (4), pp.82-90, 2012-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



ALDH2 遺伝子多型と臨床医学

九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学分野

吉原達也, 笹栗俊之

はじめに

2型アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2) は, アルコール (エタノール) の代謝で生ずるアセトアルデヒドを酸化する酵素であり, 人が酒に「強い」か「弱い」かは, この酵素の遺伝子多型に大きく依存することがよく知られている. しかし, ALDH2 遺伝子多型は, 単に飲酒の可否を決定するだけでなく, 様々な疾患の発生や薬物の代謝と関連することが, 近年明らかとなってきた.

たとえば, 低活性型の遺伝子型を有する人では, アルコール摂取後に血中や組織中に毒性を持つアセトアルデヒドが蓄積するため, 高活性型の遺伝子型を有する人と比較して, 消化管や肝臓などの癌化率が増加することが知られている.

また 2002 年以来, ALDH2 がニトログリセリン (glyceryl trinitrate: GTN) を代謝 (活性化) し, その薬効発現に関わることがわかってきた. 今では, プロドラッグである GTN を ALDH2 が還元代謝することで一酸化窒素 (NO) が産生され, 血管拡張反応が起きると考えられている. しかし, ALDH2 遺伝子多型が GTN の血管拡張作用に及ぼす影響を調査する精度の高い研究は行われていなかった. そこで最近我々は, 健康成人を対象とした臨床試験を実施し, GTN による血管拡張に要する時間は ALDH2 活性が低下するほど延長することを示し, ALDH2 が GTN 薬効発現に重要な役割を果たしていることを明らかにした.

さらに, ALDH2 が心血管保護作用を有する可能性が示唆されている. 動物実験において, ALDH2 は心筋虚血再還流後の心筋梗塞範囲を減少させることが示され, ALDH2 が活性酸素種 (ROS) や毒性アルデヒドを減少させることがその機序と考えられている. また, GTN は ALDH2 阻害作用を有することから, GTN の長期投与は ALDH2 を抑制することにより心血管障害を悪化させる可能性も考えられる.

本稿では, ALDH2 遺伝子多型と臨床医学との関わりについて, 最新の知見に基づき概説したい.

1. ALDH2 遺伝子多型について

ALDH2 は, アルコールの代謝に関わる酵素であり, 「酒に強いのか弱いのか」を決定している.

ALDH2 には活性をほとんど欠損する ALDH2*2 多型が存在する. ALDH2*2 アレルは, 504 番 (以前は 487 番とされていた) のアミノ酸がグルタミン酸 (GAA) からリジン (AAA) へ変異しており (Glu504Lys), 野生型ホモ接合体 (ALDH2*1/*1) に比較して, ヘテロ接合体 (*1/*2) では 1/16 程度に活性が低下し, 変異型ホモ接合体 (*2/*2) の活性はほとんどゼロである. 体内へ摂取されたアルコールは, まず細胞質中のアルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase: ADH) によりアセトアルデヒドに酸化される (図 1). さらに, アセトアルデヒドは, ミトコンドリアに存在する ALDH2 により酸化されて酢酸となる. アセトアルデヒドは毒性を有する物質であり, 飲酒時の顔面紅潮や動悸, 嘔気, 眠気, 頭痛などを引き起こす. ALDH2 高活性型である *1/*1 ではアセトアルデヒドが蓄積しにくいので酒に強く, 低活性型 *1/*2 ではある程度は飲めるが顔面が紅潮し, 無活性型 *2/*2 ではごく少量の飲酒でも顔面紅潮や動悸, 嘔気, 眠気, 頭痛といった「フラッシング反応」を起こしやすい.

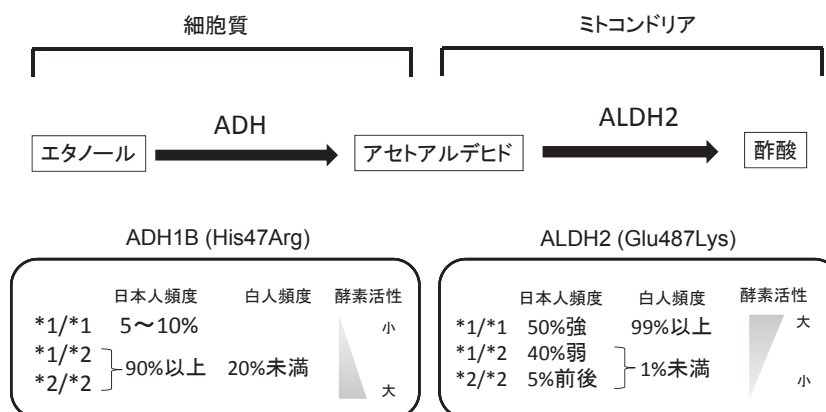


図1 アルコールを代謝する酵素の働きとその遺伝子多型

体内へ摂取されたエタノールは、まず細胞質のADHによりアセトアルデヒドへ代謝される。次に、ミトコンドリアにおけるALDH2により、アセトアルデヒドは無毒な酢酸へと代謝される。ADH*2の頻度は日本人では高く、*2アレル保持者では酵素活性も高い。そのためエタノールは素早くアセトアルデヒドへ代謝されてしまい、エタノールによる酩酊状態が長く続かない。同様にALDH2*2の頻度は日本人では高いが、酵素活性は逆に*2アレル保持者では低い。そのためアセトアルデヒドの蓄積を招きやすく、アセトアルデヒドによる害を招きやすい。ADH: alcohol dehydrogenase (アルコール脱水素酵素), ALDH2: aldehyde dehydrogenase 2 (2型アルデヒド脱水素酵素)。

日本を含む東アジア地域では、このALDH2遺伝子多型の頻度が高いことが知られている。一方、白人はほとんどが野生型ホモ接合体である。Li¹⁾らの研究によると、*2アレル頻度は中国南部で高く周辺地域へ向かうほど低下するため、この遺伝子多型は中国大陸南部の漢民族によりもたらされたという。その中で日本は比較的*2アレル頻度が高い地域のようなのである。報告により若干の違いはあるが、日本人の多型頻度は、*1/*1が50%強、*1/*2が40%弱、*2/*2が5%前後である(図1)。

エタノールをアセトアルデヒドへ代謝する酵素であるADHにも、いくつかの遺伝子多型が知られている。そのうちADH1B(かつてはADH2と呼ばれていた)多型は、エタノールの代謝活性に影響を及ぼす。この遺伝子多型も1塩基置換による変異であり、*2アレルでは47番のアルギニン(CGC)がヒスチジン(CAC)に置換されている(Arg47His)。ADH1B*2/*2はALDH2とは逆に高活性型であり、ADH1B*1/*1と比較して100倍程度の活性を有している²⁾。これは、ADH1B*2アレル保持者では、エタノールが素早く代謝されアセトアルデヒドに変化するということであり、エタノールによる酔いが長続きしない。ADH1B*2のアレル頻度は、白人で5~10%、米国の黒人で25%と低い。日本人などの黄色人種では85~90%以上と極めて高い^{2)~4)}(図1)。すなわち日本人には、ADH活性が高くALDH2活性が低い人が多く、そのような人ではエタノールが素早く代謝されてしまう一方、アセトアルデヒドはなかなか代謝されず、体内へ蓄積されてしまうことになる。

2. ALDH2 遺伝子多型と発がんリスク

前述のように、体内に吸収されたエタノールは、まずADHによってアセトアルデヒドへ代謝される。アセトアルデヒドは強い毒性を持つ物質として知られている。WHOの外部組織である国際がん研究機関(IARC)は、1988年にアルコール飲料をヒトに発がん性があるGroup1の発がん物質とし、2007年には「アルコール飲料中のエタノール」をGroup1としている。さらに2009年には「飲酒に関連したアセトアルデヒド」をGroup1としている⁵⁾。アセトアルデヒドはDNAと相互作用することによりアセトアルデヒドDNA付加体(アダクト)を形成することが知られ、アルコールの恒常的な多量摂取は、口腔・咽頭・喉頭・食道・胃・肝臓・結腸直腸・乳癌の原因となりうる^{6)~8)}。特に大酒家やアルコール依存者ではそのリスクが上昇する。

ALDH2 はアセトアルデヒドを酢酸に代謝する酵素であり、低活性型の ALDH2*2 アレル保持者では、野生型ホモ接合体 (*1/*1) に比べて血中のアセトアルデヒド濃度が、アルコール摂取後 10 倍以上になる^{9)~11)}。また、*2 アレル保持者では、組織局所にてアセトアルデヒドが蓄積しやすく、特に上部消化管でのがん発生のリスクを上昇させる¹²⁾。日本¹³⁾と台湾¹⁴⁾の食道癌の疫学研究により、*1/*2 の飲酒家では *1/*1 の飲酒家に比べて食道癌のリスクが高いことが示されている。メタアナリシスによると、*1/*2 では、飲酒をほとんどしない人の食道癌リスクは 1.28 倍であるが、中等度飲酒者では 3.12 倍、大量飲酒者では 7.12 倍に高まるという¹⁵⁾。また、*2/*2 は通常ほとんど飲酒しないが、まれに飲酒家となると食道癌のリスクが著しく上昇する。

ADH 遺伝子多型もまた飲酒量へ影響を与える。ADH1B*1/*1 では、*2 アレル保持者に比較してエタノールの代謝が遅いため、飲酒による酩酊が長続きする。白人に多い ADH1B*1/*1 と ALDH2*1/*1 の組み合わせでは飲酒量が増加しやすく、Higuchi ら³⁾によると、アルコール依存症になるリスクが 6~10 倍程度になる。ただし、ADH1B*1/*1 と ALDH2*1/*2 の組み合わせもアルコール依存症の高リスクである。実際、1 日 3 合以上飲む人の 26%¹⁶⁾、アルコール依存者の 13%³⁾が ALDH2*1/*2 であったとの報告がある。ADH1B*1/*1 だけ見ても、飲酒者においては食道癌のリスクが 2.71~3.22 倍に高まるが、ADH1B*1/*1 と ALDH2*1/*2 の組み合わせでは何と 12.45 倍の高リスクになる¹⁵⁾。

いずれにしても酒の飲みすぎが体に害を与えることは明らかであり、特に ALDH2*2 アレルを持つ人ではアセトアルデヒドの蓄積による害が大きいと考えられるため、適量の飲酒を心がけることが大切と言えよう。

ALDH2 遺伝子多型とエタノールの害との関連は、動物実験においても確認されている。ALDH2 ノックアウトマウスにおいては、エタノール摂取による DNA アダクトの生成が野生型マウスより大きい¹⁷⁾¹⁸⁾。また、ALDH2 ノックアウトマウスでは、エタノールやアセトアルデヒドへの暴露がより悪影響を及ぼしやすくなるとする研究成果が多く発表されており^{19)~21)}、ヒトでのデータを裏付けている。

3. ALDH2 遺伝子多型と硝酸薬の薬効との関連について

近年になり、ALDH2 が体内での薬の代謝に関わる可能性が示唆されている。ニトログリセリン (glyceryl trinitrate : GTN) は、100 年以上にわたり狭心症の第一選択薬として使用されてきた。GTN はプロドラッグであり、体内で代謝されることにより活性代謝物である一酸化窒素 (NO) を産生し、NO の血管拡張作用により効果を発揮すると考えられている。GTN は長期間にわたり頻用されてきたが、その代謝酵素 (活性化酵素) は不明であった。GTN を代謝する酵素として、従来、グルタチオン S-トランスフェラーゼ、チトクロム P450 (CYP) などが候補に挙げられてきたが、明らかではなかった。少なくとも、臨床使用量による低濃度のニトログリセリンから速やかな臨床的な効果を得るのに、これらの酵素による代謝だけで十分かどうかは疑問であった。

ところが、2002 年に Chen ら²²⁾は、マウスの細胞とウサギ大動脈リング標本を用いた基礎研究で、ALDH2 が GTN を代謝することを見出した。さらに 2005 年、同じく Chen ら²³⁾は、ALDH2 ノックアウトマウスを用いて、生体内でも ALDH2 によって GTN が代謝されることを確認した (図 2)。彼らの発見以来、GTN の代謝 (活性化) および薬効発現における ALDH2 の役割が注目されるようになった。

Chen らの発見に基づき、2005 年から 2007 年にかけて、ALDH2 の遺伝子多型と GTN の薬効との関連について 3 つの臨床研究の結果が報告された。Mackenzie ら²⁴⁾は、12 名の健康な人を対象に臨床試験を実施し、アルコール依存症の治療薬 (嫌酒薬) として用いられる ALDH2 阻害薬であるジスルフィラムを投与すると、ニトログリセリンによる血流増加が 33% 弱まることを示した。さらに、*1/*2 または *2/*2 の東洋人 11 名でニトログリセリンの効果を見たところ、*1/*1 に比べて効果が 40% ほど弱くなった。Li ら²⁵⁾は、80 名の中国人狭心症患者で GTN 舌下投与の効果を観察し、*2 アレルを持つ患者では、*1/*1 の患者に比べて胸痛の減弱効果が明らかに弱かったと報告している。また、Zhang ら²⁶⁾も 142 人の中国人患者で調査を行い、同様の結果を報告している。

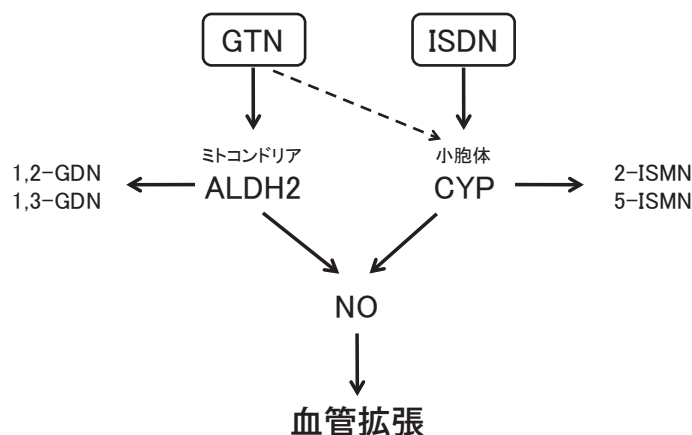


図2 ニトログリセリン (GTN) と二硝酸イソソルビド (ISDN) の代謝経路

プロドラッグである GTN は、ミトコンドリア ALDH2 により代謝されることにより、一酸化窒素 (NO) を産生し、血管拡張作用をもたらすと考えられる。しかし、ISDN は、ALDH2 の基質とはならないと考えられており、小胞体チトクロム P450 (CYP) において代謝され NO を産生する。臨床濃度の GTN は、主に ALDH2 で代謝されることが考えられるが、実験レベルの高濃度では CYP も働くと考えられる。GTN, glyceryl trinitrate; GDN, glyceryl dinitrate; ISDN, isosorbide dinitrate; ISMN, isosorbide mononitrate; ALDH, aldehyde dehydrogenase; CYP, cytochrome P450; NO, nitric oxide.

しかし、これらの臨床研究には、*1/*2 と *2/*2 が区別されていないという欠点があった。*2/*2 は東アジアにおいても少なく、被験者数が十分に確保できなかったためであろうが、*2/*2 では酵素活性がほとんどないため、この遺伝子型についてのデータはぜひ必要と思われた。また、中国人狭心症患者を対象とした2つの研究は、胸痛への効果を本人の申告によって判定しており、バイアスを含みやすいと考えられたため、ALDH2 遺伝子多型と血管拡張作用との関連はバイアスを最小化した方法で評価する必要があった。さらに、日本人を対象とした臨床研究はこれまで施行されていなかった。

そこで我々は、ALDH2 遺伝子多型が GTN の血管拡張作用に及ぼす影響に関するランダム化比較試験を行った²⁷⁾。GTN の代替薬として使用される二硝酸イソソルビド (ISDN) は ALDH2 の基質ではないと考えられているため (図2)、GTN の対照薬としては ISDN を用いた。20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人 117 名 (男性 83 人・女性 34 人、平均年齢 26.7 歳) を対象とし、GTN および ISDN を舌下噴霧後、上腕動脈径を超音波にて経時的に計測した。先行研究から、*2/*2 の被験者においては GTN 投与後の血管拡張作用が減弱すると予想していたが、実際には ALDH2 遺伝子多型に関わらず、GTN および ISDN 投与により上腕動脈は同様に拡張した (図3-1)。しかし、拡張に要する時間 (最大拡張の 90% に達する時間) は ALDH2 活性が低下するほど延長し、*2/*2 においては *1/*1 と比較して 1 分程度遅延した (図3-2)。この結果より、GTN の薬効発現に ALDH2 が関与していることは明らかとなったが、最終的には上腕動脈は拡張したため、治療濃度域の GTN であっても、その代謝に関わるのは ALDH2 だけではないと考えられた。また、図3-2の結果より、*1/*1 および *1/*2 においては、ISDN 投与群に比べて GTN 投与群のほうが拡張までの時間が有意に短いため、分単位の効果発現を求められる狭心症発作時には、GTN を第一選択薬としたほうがよい可能性が示唆された。これに対して *2/*2 では、GTN 群も ISDN 群も拡張に要する時間はほぼ等しかった。ただし、本研究の評価項目は動脈の拡張であるが、硝酸薬の薬効は冠動脈の拡張よりも静脈系の拡張による心臓の前負荷の軽減が大きな比重を占めるとされる。したがって、ALDH2 遺伝子多型と静脈系の拡張との関連を明らかとする研究が必要と考えられ、今後検討していきたいと考えている。

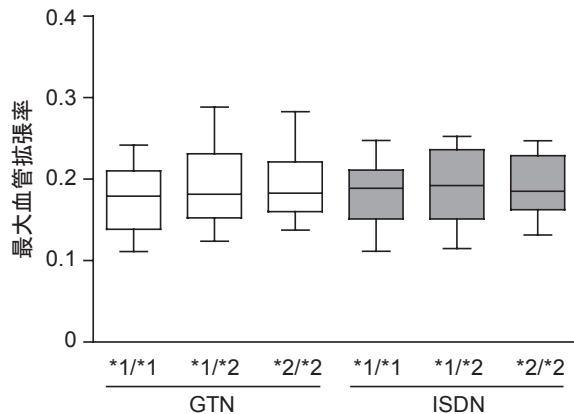


図3-1 GTN投与後の上腕動脈最大拡張率 (Sakata S et al. 2011²⁷⁾より一部改変引用)
GTN (0.3 mg) および ISDN (1.25 mg) を舌下噴霧した後の上腕動脈径の変化を、超音波にて経時的に測定した。上腕動脈最大拡張率は、GTN投与後、ISDN投与後ともに、ALDH2遺伝子多型の影響を受けなかった。

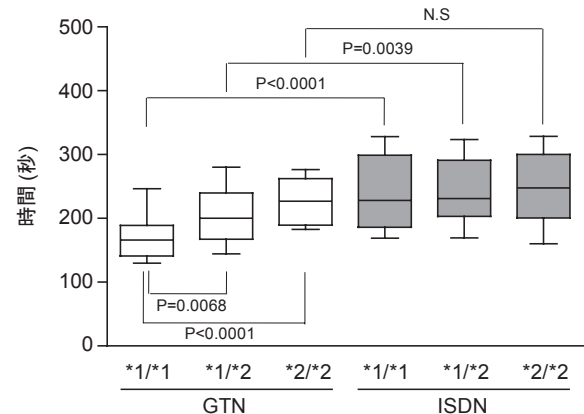


図3-2 上腕動脈拡張に要する時間 (最大拡張の90%に達する時間) (Sakata S et al. 2011²⁷⁾より一部改変引用)
GTN投与後の上腕動脈拡張に要する時間は、*2アレル保持者では、*1/*1と比較し有意に長くなった。特に、*2/*2は*1/*1より1分程度延長した。一方、ISDNによる拡張は遺伝子多型の影響を受けなかった。(最大拡張までに要する時間は、測定時のアーチファクトなどの影響を受け、正確な計測が難しいため、最大拡張の90%に達するまでの時間を計測した。)

4. ALDH2の虚血心筋保護作用について

ALDH2遺伝子多型とアルコール摂取が関連する臓器障害との関連については、第2項で述べたように比較的良好に知られていたが、近年になり、ALDH2活性がアルコール摂取とは関連しない心血管臓器障害と関わる可能性について報告が見られるようになった。

2008年にChenら²⁸⁾は、心筋虚血再還流後の心筋梗塞範囲がALDH2活性と反比例することをマウス *ex vivo* モデルを用いて示した。その中で、ALDH2活性化薬であるAlda-1の投与は心筋梗塞範囲を減少させるが、逆にALDH2活性を阻害するGTNの投与が心筋梗塞範囲を増加させることを示している。Maら²⁹⁾は、ALDH2トランスジェニックマウスでは、心筋虚血再還流後の心筋梗塞範囲が減少し、ALDH2ノックアウトマウスではその範囲が増加することを示し、反応性アルデヒドである4-HNEのタンパク質アダクト形成がALDH2トランスジェニックマウスでは低下することを示した。またLagranhaら³⁰⁾は、ラットにおいては、ALDH2活性の高いメスでは低いオスに比べて心筋虚血再灌流時のダメージが軽度であったと報告している。

ALDH2により、組織虚血時に発生するROSが減少することが知られている³¹⁾³²⁾。ROSは毒性を持つアルデヒド類の産生に関わるため、ALDH2はこの機序により局所でのアルデヒド産生を低下させる。またALDH2は、脱水素酵素としての働きによりアルデヒドを酸化してカルボン酸へ変換する³²⁾。このようにALDH2は、局所でのアルデヒド産生を直接的、間接的に低下させる作用により、心筋保護作用を持つ可能性が示唆されている。日本人にはALDH2*2アレル保持者が多いため、虚血時の臓器障害を悪化させる要因の一つとなっている可能性が考えられる。ALDH2活性化剤を開発して用いたり、ALDH2活性を低下させる薬剤を避けたりすることで、ALDH2活性を高める治療が心血管障害の予防法・治療法の一つとなるかもしれない。

GTNの長期投与は現在でも臨床の現場でしばしば行われているが、1990年代よりGTN長期投与の有効性については議論がある。1994年に、19,394人の急性心筋梗塞後の患者を対象としたGISSI-3試験において6週間のGTN投与は死亡率を改善しなかったことが報告された³³⁾。さらに1995年、58,050人の急性心筋梗塞と考えられる患者を対象としたISIS-4試験では、一硝酸イソソルビドの経口投与は5週間

の死亡率を改善しなかったと報告された³⁴⁾。続いて1996年、Ishikawaら³⁵⁾は、1002人の心筋梗塞の既往のある患者を、硝酸薬を長期(平均18カ月)投与する群と硝酸薬非投与の対照群の2群にランダム割り付けて比較した。対照群では心イベントの発生率が3.1%であったのに対し、硝酸薬群では6.1%と有意に高かった。さらに2000年、Kanamasaら³⁶⁾も、1303人の心筋梗塞既往患者を同様に2群に分けて心イベントの発生率を比較したが、硝酸薬非投与群では2.9%であったのに対し、硝酸薬投与群では6.2%であった。また、Nagaoら³⁷⁾は297名の患者を対象とし、心筋梗塞二次予防効果において、5年間の硝酸薬長期投与が心血管イベントの発生率や死亡率のリスクを2倍程度上昇させる傾向があるものの有意差はなく、硝酸薬長期投与は有益ではないと報告している。このように硝酸薬の長期慢性投与は心イベントの発生を予防せず、むしろ悪化させる可能性が示唆されている。なお、最近のメタアナリシス³⁸⁾によれば、急性心筋梗塞後24時間以内の硝酸薬投与は生命予後を改善するが、24時間を超えて使用することに利点はないという。

GTNは、それ自体ALDH2を阻害することが知られている。GTN投与により発生したROSによりALDH2が酸化され、その活性が抑制される³⁹⁾ことが一つの原因である。また、GTNは数日以上慢性投与により耐性が形成されやすく、さらに酸化ストレスを生じやすい。Hinkら⁴⁰⁾は、冠動脈バイパス術前患者へのGTN長期投与は、ALDH2活性を低下させ、GTN耐性や血管内皮障害をもたらすとしている。動物実験で示されているように、ALDH2活性低下は心血管障害を悪化させる可能性がある。もともとALDH2活性の低い*2アレルを持つ患者にGTNを投与すると、さらにALDH2活性を低下させ、その結果、予後を悪化させる可能性があるのではないかと我々は考えている。しかし、硝酸薬の長期投与が心血管へ与える影響については、いまだ議論の余地のあるところでもある。硝酸薬の長期投与が狭心症の予防や運動パフォーマンスの改善に有効であるとするシステマティックレビューも存在する⁴¹⁾。

我々の印象だが、硝酸薬の長期投与が心血管イベント発生率や死亡率を増加させるとのデータは、日本から出ているものが多いように感じる。硝酸薬を使用するタイミングや使用された製剤の種類、使用期間、対象疾患によって結果が左右されている可能性はあるが、日本人にALDH2活性の低い人が多いことが影響している可能性も無視できない。我々は今後、硝酸薬投与による心血管障害とALDH2遺伝子多型との関連について調査を続けていきたいと考えている。

5. おわりに

以上のように、ALDH2は、GTNの薬効発現や耐性形成、長期投与時の有害性などと深い関係があり、さらにALDH2自体の有する臓器保護作用なども明らかになりつつあって興味は尽きないが、本格的な研究は最近始まったばかりである。今後、我々もその解明の一端を担える研究を行っていきたいと考えている。

ところで、*2アレルによるALDH2活性の低下・欠損はROS産生などの観点からあまり有利な変異とは考えにくい。それではなぜ東洋人にこの変異が広がっていったのであろうか。近代になるまでは、生殖年齢は10~20代であり、この年代では癌や血管障害は起きにくい。またその頃の平均寿命は20~30歳前後であったであろうことを考えると、近世まではALDH2活性低下は生存にはほとんど影響を及ぼさなかったと考えられる。現代のように社会が高齢化し高度に医療が発達した環境の下で初めて、臓器障害の悪化や生存率に影響を与える可能性が生じてきた可能性がある。すなわち、昔は、酒に弱い人は生存や生殖に不利な要因ではなかったため、*2アレルは淘汰されずに広がっていったのではないだろうか。

こう考えると、この遺伝子多型がいつ頃発生したのか、飲酒の習慣が一般的となったのはいつ頃からののか、など興味深い。前述のように日本における*2アレルの頻度は、周辺のアジア地域と比較して高いようである¹⁾。縄文人では*2アレル頻度が低く、弥生人では頻度が高いと一般的に考えられているそうだが、中国南部からALDH2遺伝子多型が広がったとすると、いつ頃、どのようなルートで日本に渡ったのであろうか。最近の考古学研究によると、これまで一般には朝鮮半島経由で伝わったとされていた稲作が、従来考えられていたよりも古い時代に、中国南部より直接伝播した可能性があるとのことである。古代の人や文化の移動など、東アジアにおける古代史とともに、ALDH2遺伝子多型を考えてみるのも面白そうである。

参 考 文 献

- 1) Li H, Borinskaya S, Yoshimura K, Kal'ina N, Marusin A, Stepanov VA, Qin Z, Khaliq S, Lee MY, Yang Y, Mohyuddin A, Gurwitz D, Mehdi SQ, Rogaev E, Jin L, Yankovsky NK, Kidd JR and Kidd KK : Refined geographic distribution of the oriental ALDH2*504Lys (nee 487Lys) variant. *Ann Hum Genet.* 73 : 335-345, 2009.
- 2) Suzuki Y, Fujisawa M, Ando F, Niino N, Ohsawa I, Shimokata H and Ohta S : Alcohol dehydrogenase 2 variant is associated with cerebral infarction and lacunae. *Neurology.* 63 : 1711-1713, 2004.
- 3) Higuchi S, Matsushita S, Murayama M, Takagi S and Hayashida M : Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *Am J Psychiatry.* 152 : 1219-1221, 1995.
- 4) Yokoyama A and Omori T : Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 33 : 111-121, 2003.
- 5) Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V ; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group : A review of human carcinogens--Part E : tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 10 : 1033-1034, 2009.
- 6) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi S, Maruyama K, Shirakura K and Ishii H : Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis.* 19 : 1383-1387, 1998.
- 7) Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T, Matsushita S, Mizukami T, Takahashi H, Higuchi S, Maruyama K, Ishii H and Hibi T : Helicobacter pylori, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis and multiple upper aerodigestive tract cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men. *J Gastroenterol Hepatol.* 22 : 210-217, 2007.
- 8) 横山顕 : 飲酒の習慣と発がん. 産婦人科治療 102 : 34-39, 2011.
- 9) Enomoto N, Takase S, Yasuhara M and Takada A : Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res.* 15 : 141-144, 1991.
- 10) Nishimura FT, Fukunaga T, Kajiura H, Umeno K, Takakura H, Ono T and Nishijo H : Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardiovascular and endocrine responses to alcohol in young Japanese subjects. *Auton Neurosci.* 29 : 102(1-2) : 60-70, 2002.
- 11) Peng GS and Yin SJ : Effect of the allelic variants of aldehyde dehydrogenase ALDH2*2 and alcohol dehydrogenase ADH1B*2 on blood acetaldehyde concentrations. *Hum Genomics.* 3 : 121-127, 2009.
- 12) Yokoyama A, Omori T and Yokoyama T : Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and a new strategy for prevention and screening for cancer in the upper aerodigestive tract in East Asians. *Keio J Med.* 59 : 115-130, 2010.
- 13) Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, Usami M, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y and Matsuda K : Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology.* 137 : 1768-1775, 2009.
- 14) Lee CH, Wu DC, Wu IC, Goan YG, Lee JM, Chou SH, Chan TF, Huang HL, Hung YH, Huang MC, Lai TC, Wang TN, Lan CC, Tsai S, Lin WY and Wu MT : Genetic modulation of ADH1B and ALDH2 polymorphisms with regard to alcohol and tobacco consumption for younger aged esophageal squamous cell carcinoma diagnosis. *Int J Cancer.* 125 : 1134-1142, 2009.
- 15) Yang SJ, Yokoyama A, Yokoyama T, Huang YC, Wu SY, Shao Y, Niu J, Wang J, Liu Y, Zhou XQ and Yang CX : Relationship between genetic polymorphisms of ALDH2 and ADH1B and esophageal cancer risk : a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 16 : 4210-4220, 2010.
- 16) Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, Haneda T, Kumagai Y, Igaki H, Yokoyama M, Watanabe H, Fukuda H and Yoshimizu H : Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 23 : 1851-1859, 2002.
- 17) Ogawa M, Oyama T, Isse T, Saito K, Tomigahara Y, Endo Y and Kawamoto T : A comparison of covalent binding of ethanol metabolites to DNA according to Aldh2 genotype. *Toxicol Lett.* 168 : 148-154, 2007.
- 18) Matsuda T, Matsumoto A, Uchida M, Kanaly RA, Misaki K, Shibutani S, Kawamoto T, Kitagawa K, Nakayama KI, Tomokuni K and Ichiba M : Increased formation of hepatic N2-ethylidene-2'-deoxyguanosine DNA adducts in aldehyde dehydrogenase 2-knockout mice treated with ethanol. *Carcinogenesis.* 28 : 2363-2366,

- 2007.
- 19) Isse T, Oyama T, Matsuno K, Ogawa M, Narai-Suzuki R, Yamaguchi T, Murakami T, Kinaga T, Uchiyama I and Kawamoto T : Paired acute inhalation test reveals that acetaldehyde toxicity is higher in aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice than in wild-type mice. *J Toxicol Sci.* 30 : 329-337, 2005.
 - 20) Oyama T, Isse T, Ogawa M, Muto M, Uchiyama I and Kawamoto T : Susceptibility to inhalation toxicity of acetaldehyde in Aldh2 knockout mice. *Front Biosci.* 12 : 1927-1934, 2007.
 - 21) Yu HS, Oyama T, Isse T, Kitakawa K, Ogawa M, Pham TT and Kawamoto T : Characteristics of aldehyde dehydrogenase 2 (Aldh2) knockout mice. *Toxicol Mech Methods.* 19 : 535-540, 2009.
 - 22] Chen Z, Zhang J and Stamler JS : Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99 : 8306-8311, 2002.
 - 23] Chen Z, Foster MW, Zhang J, Mao L, Rockman HA, Kawamoto T, Kitagawa K, Nakayama KI, Hess DT and Stamler JS : An essential role for mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102 : 12159-12164, 2005.
 - 24) Mackenzie IS, Maki-Petaja KM, McEniery CM, Bao YP, Wallace SM, Cherian J, Monteith S, Brown MJ and Wilkinson IB : Aldehyde dehydrogenase 2 plays a role in the bioactivation of nitroglycerin in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25 : 1891-1895, 2005.
 - 25) Li Y, Zhang D, Jin W, Shao C, Yan P, Xu C, Sheng H, Liu Y, Yu J, Xie Y, Zhao Y, Lu D, Nebert DW, Harrison DC, Huang W and Jin L : Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin. *J Clin Invest.* 116 : 506-511, 2006.
 - 26) Zhang H, Chen YG, Xu F, Xue L, Jiang CX and Zhang Y : The relationship between aldehyde dehydrogenase-2 gene polymorphisms and efficacy of nitroglycerin. *Chin J intern Med.* 46 : 629-632, 2007.
 - 27] Sakata S, Yoshihara T, Arima H, Shiraishi F, Oniki H, Takahashi-Yanaga F, Matsumura K and Sasaguri T : Differential effects of organic nitrates on arterial diameter among healthy Japanese participants with different mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 genotypes : randomised crossover trial. *BMJ Open.* 1 : e000133, 2011.
 - 28] Chen CH, Budas GR, Churchill EN, Disatnik MH, Hurley TD and Mochly-Rosen D : Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. *Science.* 321(5895) : 1493-1495, 2008.
 - 29) Ma H, Guo R, Yu L, Zhang Y and Ren J : Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischaemia/reperfusion injury : role of autophagy paradox and toxic aldehyde. *Eur Heart J.* 32 : 1025-1038, 2011.
 - 30) Lagranha CJ, Deschamps A, Aponte A, Steenbergen C and Murphy E : Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. *Circ Res.* 106 : 1681-1691, 2010.
 - 31) Wenzel P, Müller J, Zurmeyer S, Schuhmacher S, Schulz E, Oelze M, Pautz A, Kawamoto T, Wojnowski L, Kleinert H, Münzel T and Daiber A : ALDH-2 deficiency increases cardiovascular oxidative stress--evidence for indirect antioxidative properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 367 : 137-143, 2008.
 - 32) Choi H, Tostes RC and Webb RC : Mitochondrial aldehyde dehydrogenase prevents ROS-induced vascular contraction in angiotensin-II hypertensive mice. *J Am Soc Hypertens.* 5 : 154-160, 2011.
 - 33] GISSI-3 : effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 343 : 1115-1122, 1994.
 - 34] ISIS-4 : a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 345 : 669-685, 1995.
 - 35] Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Kamata N, Yamamoto T, Nakai S, Hama J, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Aso N, Arai M, Yabushita H and Katori Y : Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn Circ J.* 60 : 779-788, 1996.
 - 36) Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, Kimura A, Ikeda A and Ishikawa K : Chronic use of continuous dosing of long-term nitrates does not prevent cardiac events in patients with severe acute myocardial infarction. *Cardiology.* 94 : 139-145, 2000.
 - 37) Nagao K, Kanmatsuse K, Ooiwa K, Satou K, Watanabe I, Yamasita M and Kikushima K : The effects of long-acting nitrates on 5-year cardiac events of patients with coronary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Intern Med.* 39 : 877-884, 2000.

- 38) Perez MI, Musini VM and Wright JM : Effect of early treatment with anti-hypertensive drugs on short and long-term mortality in patients with an acute cardiovascular event. Cochrane Database Syst Rev. 7 : CD006743, 2009.
- 39) Daiber A, Oelze M, Wenzel P, Wickramanayake JM, Schuhmacher S, Jansen T, Lackner KJ, Torzewski M and Münzel T : Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction : roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. Pharmacol Rep. 61 : 33-48, 2009.
- 40) Hink U, Daiber A, Kayhan N, Trischler J, Kraatz C, Oelze M, Mollnau H, Wenzel P, Vahl CF, Ho KK, Weiner H and Münzel T : Oxidative inhibition of the mitochondrial aldehyde dehydrogenase promotes nitroglycerin tolerance in human blood vessels. J Am Coll Cardiol. 50 : 2226-2232, 2007.
- 41) Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J and Huang D : Nitrates for stable angina : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 146 : 4-12, 2011.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)

プロフィール

吉原 達也 (よしはら たつや)

九州大学助教 (医学研究院 基礎医学部門生体情報科学講座 臨床薬理学分野) 医博

◆**略歴** : 1975 年香川県に生まれる。2001 年九州大学医学部卒業。2011 年同大学院医学系学府博士課程修了。同年より現職。日本臨床薬理学会専門医。日本麻酔科学会専門医。

◆**研究テーマと抱負** : 薬物の効果・副作用と遺伝子多型等の個人差との関連を研究することにより、薬剤の安全でかつ効果的な使用につなげていきたいです。

◆**趣味** : 野球, ゴルフ, 読書