

**【目的】**日本人の約半数が保有する *Aldehyde dehydrogenase 2* (*ALDH2*) 遺伝子多型を考慮し、個別化された認知機能障害予防法の提案を試みる。アルツハイマー病リスクは変異型 *ALDH2* 遺伝子により上昇することが報告されている一方、ラクナ梗塞や脳卒中リスクなどは変異型 *ALDH2* 遺伝子により低下することが報告されている。*ALDH2* 不全個体においては4ヒドロキシノネナールの代謝が遅く神経毒性が発現しやすいことが考えられ、一方で、エネルギー代謝系の活性化や、アセトアルデヒドの血管拡張作用などで血管障害の基礎疾患のリスク低下が考えられる。疾病予防において、重視する対策は性別や年齢、体質などによって個別化されるのが理想である。本検討では *ALDH2* 多型ごとの認知機能障害リスクを明らかにし、生活習慣との関連を検討することで、体質ごとに個別化された認知機能障害予防について提案することを目標としている。

**【方法】**健診もしくはドック受診者を対象として、年齢、性別、生活歴、病歴、身体所見、自覚的精神活動、認知機能検査、頭部MRI、血液検査、*ALDH2* 遺伝子型検査等を行った。

**【結果】**2019年2月1日現在利用可能なデータベースを解析した結果、*ALDH2\*2* 保有者で年齢が高く、飲酒量が少なく、自覚的不眠が少なかった。中等度以上の自覚的不眠に対する *ALDH2\*2* 保有の性年齢補正オッズ比は0.265 (95%信頼区間0.088~0.796) であった。さらに、*ALDH2\*2* 保有は低いBMIや腹囲、高い身体的活動、低い抑うつ、低いMoCA-Jスコア(認知機能スコア)、高いZスコア(海馬委縮度)と関連する傾向にあった。このように、*ALDH2\*2* 保有者では、認知機能の低下がみられる一方で不眠が少なく、精神活動が比較的良好で、身体活動が多い等の傾向があり、心理的、身体的健康度が高い傾向が見られた。このような傾向はモデル動物や *ALDH2* 阻害薬投与実験、疫学検討の結果と合致する。さらに、性年齢調整一般線形回帰モデルによる検討で、*ALDH2\*2* 保有者では海馬の委縮度における年齢による影響が弱いことが示され、年齢以外の生活習慣がより強く影響する可能性が示された。今後は対象者数を増やし、認知機能/脳血管障害と生活習慣との関連を *ALDH2* 多型別に検討するなどして、それぞれの体質に応じた効果的な認知症予防の提案につなげる必要がある。

*ALDH2* 多型別 Z スコアの調整平均値

