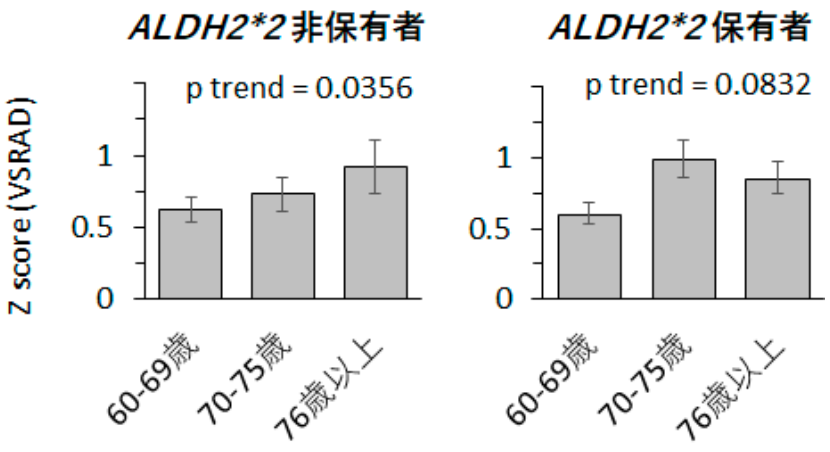
21　遺伝子型により個別化された認知機能障害予防法の検討	松本　明子

【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



21. 遺伝子型により個別化された認知機能障害予防法の検討

松本　明子

佐賀大学 医学部 社会医学講座

Key words：ALDH2，遺伝子多型，認知機能障害，脳血管障害，個別化予防

緒　言

日本人の平均余命は伸び続けており、認知機能障害がもたらす社会的インパクトも大きくなりつつある。認知機能障害は生活習慣是正による予防が有効であり、効率的な予防法の検討は重要課題のひとつである。本課題では、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、個別化された予防法の提案を試みる。

ALDH2 多型は飲酒関連がんや骨粗しょう症、血管攣縮性狭心症や精神疾患リスクなど、様々な疾患リスクに影響する［1，2］。近年、認知機能障害の原因で最も頻度が高いアルツハイマー病は *ALDH2* 遺伝子の変異により、発症リスクが上昇することが報告されている［3，4］。*ALDH2* 変異型保有者の動物モデルである *Aldh2* ノックアウトマウスにおいても、年齢依存性の認知機能障害とそれに伴うアルツハイマー病様の病理所見（神経変性、アミロイドβ蛋白、タウ蛋白リン酸化の増加など）が観察されている［5］。機序として、ALDH2 不全個体においては、酸化ストレスの結果生じる過酸化脂質、4 ヒドロキシノネナール（4HNE）の代謝が遅く神経毒性が発現しやすいことが考えられる。

一方、生活習慣が主な原因である脳血管性認知症に関しても、関連を示唆する知見がある。東アジア人を対象としたラクナ梗塞巣の数や脳卒中発症リスク、脳血管狭窄度などの検討で、*ALDH2* の変異が、リスクを低下させることが報告されている［6～8］。さらに、基礎疾患になる肥満症、糖尿病や高脂血症、高血圧などのリスクが低下することが示されており、遺伝子型と生活習慣が交互作用を示すことも示唆されている。機序として、*ALDH2* 変異による代償的な防御機構（アルデヒドストレスによって誘導された代謝リモデリング）によるエネルギー代謝系の活性化や、飲酒の際に生じるアセトアルデヒドの血管拡張作用が現れやすいことなどが考えられる。

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。*ALDH2* 変異は半数の日本人が保有しており、認知機能障害リスクに関連することが示唆されているにも関わらず、*ALDH2* 型ごとに異なった認知機能障害予防法が確立していない。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

1.　調査対象

佐賀県下で行われる住民対象脳 MRI 健診（肥前精神医療センター）もしくは脳ドック（織田病院）受診者のうち手段的日常生活が自立しているものを対象とし、2018 年 9 月に対象者 1,000 名を目標として調査を開始した。2019 年 2 月 1 日現在で 201 名より同意を得た（肥前精神医療センター119 名、織田病院 82 名）（現在も調査続行中）。肥前精神医療センター受診者のうち、脳梗塞（2 名）、脳腫瘍（2 名）、くも膜下出血（1 名）の既往のある者、脳腫瘍の疑いのある者（1 名）、脳動脈瘤術後（1 名）、潰瘍性大腸炎（1 名）、膠原病（1 名）、腎不全（1 名）の治療中である者、MRI が施行不可能だった者（2 名）、DNA 収量が不足していたもの（1 名）が除外となり、188 名が解析対象となった。織田病院の受診者の既往歴は現在データベース化されておらず、既往歴による除外を適用していない。

2. 調査内容

基本特性（年齢、性別）、生活歴（飲酒歴、喫煙歴、睡眠、運動習慣）、病歴（脳血管疾患、心血管疾患、神経疾患など）、身体所見（身長、体重、腹囲、血圧など）、自覚的精神活動（抑うつ・不眠・意欲・物忘れなど）、認知機能検査（Japanese version of Montreal Cognitive Assessment（MoCA-J）、Stroop test など）、頭部 MRI 所見（ラクナ梗塞巣、白質病変、微小出血、海馬の委縮など（Z スコア））、血液検査所見（HbA1c、HDL コレステロール、LDL コレステロール、eGFR など）、*ALDH2* 遺伝子型（rs671）等の調査を行った。*ALDH2* 遺伝子型は頬ぬぐい液から精製した DNA を用いて PCR により判定した。

3. 統計解析

統計解析には SAS9.4 を使用した。カテゴリ変数に対してカイ二乗検定／Fisher's exact test、連続変数に対するノンパラメトリック検定として Mann-Whitney／Kruskal-Wallis 検定、パラメトリック検定として Unpaired t 検定を行った。また、オッズ比と調整平均値算出のためそれぞれ多変量ロジスティック回帰分析、一般線形回帰モデルを用いた。

結　果

1. MoCA-J と *ALDH2* 多型の関連

2019 年 2 月 1 日現在、188 名のデータが揃った変数について、属性を表 1 に示す。性比率、年齢、MoCA-J スコアとも *ALDH2* 遺伝子型との関連に統計学的有意性はないが、*ALDH2*2* 保有者、特に *ALDH2*2/*2* 保有者で年齢が高い傾向があった。また、ヒストグラムに示されるように（図 1）、MoCA-J で 25 点以下（認知機能低下群）であった対象者は *ALDH2*2/*1* 保有者に多い傾向があった。

表 1.　対象者属性（全体）

	Total	*Aldh2*1/*1*	*Aldh2*1/*2*	*Aldh2*2/*2*	*P**
N	188	104	69	15	
female%	68.6	71.2	66.7	60.0	*0.6219*
Age (median (IQR))	68 (63 - 73)	67 (63 - 72)	69 (65 - 74)	73 (62 - 75)	*0.0744*
MoCA-J (0-30)	27 (25 - 29)	27 (26 - 29)	27 (25 - 29)	28 (26 - 29)	*0.5709*
MoCA-J (≤25, %)	52 (28)	25 (24)	24 (35)	3 (20)	*0.2380*

P*カイ二乗検定またはFisher's exact testまたはKruskal-Wallis検定

なお、MoCA-J得点による認知機能障害（25点以下）について、性、年齢を補正したロジスティック回帰分析を行ったところ、*ALDH2*2* 保有と認知機能障害の関連は検出されなかった（オッズ比1.101、95%信頼区間0.508～2.388）。

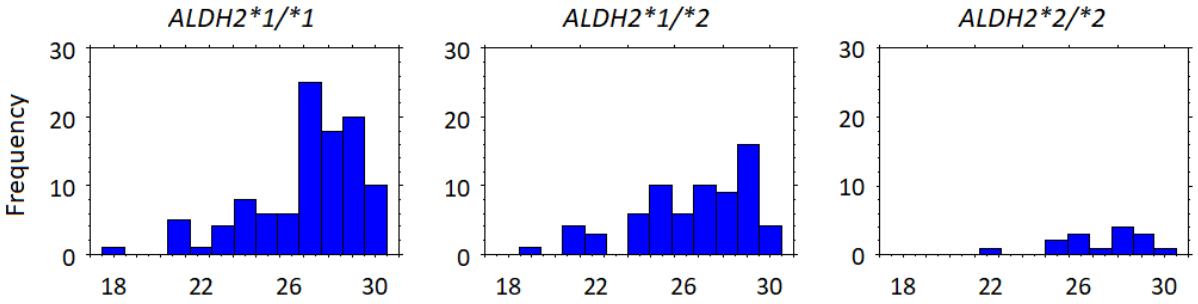


図1.　*ALDH2* 多型別MoCA-J得点分布（0～30）

2. その他の変数と *ALDH2* 多型の関連

2019年2月1日現在、107名のデータが揃った変数について、属性を表2に示す。対象者数が少ないため *ALDH2*1/*2* 保有者と *ALDH2*2/*2* 保有者を合わせて *ALDH2*2* 保有者とした。*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ついて性、年齢を補正したロジスティック回帰分析を行ったところ、*ALDH2*2* 保有のオッズ比は0.265（95%信頼区間0.088～0.796）と低値であった。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、高いZスコアと関連する傾向にあった。*ALDH2* 多型別Zスコアの性年齢補正最小二乗平均値を図2に示す。*ALDH2*2* 非保有者では年齢と正の関連を示し、保有者では関連が弱かった。

表2.　その他の属性

	Total	Non-carrier	Carrier of *ALDH2*2*	P
N (female%)	107 (69.2)	59 (71.2)	48 (66.7)	0.6146
Age (median (IQR))	71 (67 - 75)	70 (66 - 74)	73 (69 - 77)	0.0057
BMI (mean (SD))	23.3 (3.2)	23.8 (3.3)	22.8 (3.0)	0.1372
Waist, cm (mean (SD))	84.5 (9.5)	85.7 (10.0)	83.1 (8.7)	0.1502
SBP, mmHg (mean (SD))	145 (20.2)	145 (21.2)	146 (19.1)	0.8071
DBP, mmHg (mean (SD))	77.1 (10.7)	77.7 (11.0)	76.4 (10.4)	0.5387
HbA1C, % (median (IQR))	6.0 (5.8 - 6.3)	6.0 (5.8 - 6.3)	6.0 (5.8 - 6.3)	0.8900
HDL, mg/dl (median (IQR))	68 (58 - 80)	66 (56 - 79)	69 (60 - 81)	0.4770
LDL, mg/dl (median (IQR))	118 (105 - 136)	118 (107 - 139)	116 (98 - 132)	0.2854
eGFR, ml/min/1.73 m^2 (median (IQR))	63.4 (55.8 - 73.2)	63.5 (56.3 - 74.7)	63.1 (55.2 - 73.0)	0.4693
Smoker, n (%)	6 (5.6)	2 (3.4)	4 (8.3)	0.2690
Ethanol intake (g/day/kgBW) (median (IQR))	0.0 (0.0 - 64)	11 (0.0 - 91)	0.0 (0.0 - 9.3)	0.0013
Sleep time, h (median (IQR))	7.0 (6.0 - 7.0)	6.5 (5.5 - 7.0)	7.0 (6.0 - 7.5)	0.1147
Physical activity score (mean (SD))	24.6 (6.3)	23.7 (6.5)	25.7 (5.9)	0.1006
Subjective grade of depression (0/1/2), %	31.8 / 56.1 / 12.2	30.5 / 50.9 / 18.6	33.3 / 62.5 / 4.2	0.0716
Subjective grade of insomnia (0/1/2), %	32.7 / 45.8 / 21.5	32.2 / 37.3 / 30.5	33.3 / 56.3 / 10.4	0.0293
Apathy score (median (IQR))	479 (388 - 560)	483 (367 - 560)	469 (390 - 560)	0.8362
Subjective cognitive decline score (median (IQR))	11.0 (6.0 - 16.0)	11.0 (6.0 - 16.0)	9.5 (6.5 - 13.0)	0.4004
Cognitive Assessment				
MoCA-J (0-30) (median (IQR))	27 (25 - 28)	27 (25 - 28)	26 (25 - 29)	0.3971
MoCA-J (≤25, %)	37 (34.6)	19 (32.2)	18 (37.5)	0.5667
Stroop test(Δ part2, part1) (median (IQR))	13.0 (9.0 - 17.0)	12.0 (8.0 - 17.0)	13.5 (9.5 - 18.5)	0.3217
Head MRI				
Cerebral infarction, n (%)	11 (10.3)	6 (10.2)	5 (10.4)	0.9666
Cerebral microbleeds, n (%)	11 (10.3)	5 (8.5)	6 (12.5)	0.4953
Deep white matter lesions, n (%)	43 (40.2)	25 (42.4)	18 (37.5)	0.6091
Periventricular white matter lesions, n(%)	15 (14.0)	9 (15.3)	6 (12.5)	0.6832
Z score (VSRAD) (median (IQR))	0.67 (0.52 - 0.98)	0.62 (0.52 - 0.88)	0.83 (0.57 - 1.10)	0.0760

VSRAD: Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. HDL: HDL cholesterol. LDL: LDL cholecterol. P*カイ二乗検定もしくはFisher's exact test、またはMann-Whitney検定もしくはKruskal-Wallis検定、またはT検定.

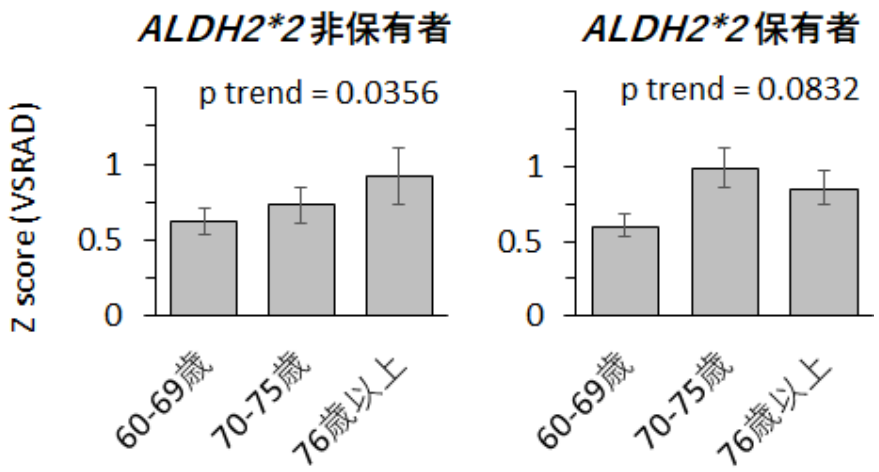


図2. *ALDH2*多型別Zスコアの調整平均値

一般線形回帰モデルで算出した*ALDH2*2*非保有者（*ALDH2*1/*1*保有者）59名、*ALDH2*2*保有者（*ALDH2*1/*2*保有者と*ALDH2*2/*2*保有者）48名の性年齢調整済み最小二乗平均値（エラーバーは標準誤差）。p trend：年齢（3カテゴリ）とZスコアの関連有意確率

考　察

本検討の対象者のうち*ALDH2*2*保有者は年齢が高く、客観的認知機能指標（MoCA-J、Stroop test）で低い認知機能が関連する傾向が観察され、海馬の委縮度も同様であった。しかし不眠や自覚的抑うつ、興味・意欲の喪失、自覚的物忘れは少なく、身体活動が多い、BMI や腹囲が少ない等の傾向があり、*ALDH2*2*保有者で心理的、身体的健康度が高い傾向が見られた。モデル動物では、ALDH2 低活性個体では認知機能の低下が観察される［5］一方、不安が少ないことが報告されている（http://www.mousephenotype.org/data/genes/MGI:99600#section-associations）（International Mouse Phenotyping Consortium ウェブサイト）。また、選択的 ALDH2 阻害薬 CVT-10216 によっても不安が抑制されることが報告されており、本検討で観察された傾向と合致している。また、ヒトにおける検討でも、アルツハイマー病やパーキンソン病による認知機能障害のリスクが *ALDH2*2* 保有者で比較的高いことが報告されている［3，4，9］一方、抑うつ／不安神経症などのリスクが低いことが示されている［10］。

*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たため、その他の生活習慣の影響について検討する必要がある。このように、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。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、佐賀大学医学部附属病院神経内科の藥師寺祐介、肥前精神医療センターの八尾博史、佐賀大学医学部社会医学講座の原めぐみである。

文　献

1) 松本明子．アルデヒド脱水素酵素 2(*ALDH2*)遺伝子多型の予防医学的重要性．日本衛生学雑誌 2018;73(1):9-20. doi: 10.1265/jjh.73.9

2) Matsumoto A, Thompson DC, Chen Y, Kitagawa K, Vasiliou V. Roles of defective *ALDH2* polymorphism on liver protection and cancer development. Environ Health Prev Med. 2016 Nov;21(6):395-402. Epub 2016 Oct 6. Review. PMID: 27714678 PMID: 29386454

3) Kamino K, Nagasaka K, Imagawa M, Yamamoto H, Yoneda H, Ueki A, Kitamura S, Namekata K, Miki T, Ohta S. Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Jun 24;273(1):192-6. PMID: 10873585

4) Wang B, Wang J, Zhou S, Tan S, He X, Yang Z, Xie YC, Li S, Zheng C, Ma X. The association of mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene (*ALDH2*) polymorphism with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease in Chinese. J Neurol Sci. 2008 May 15;268(1-2):172-5. doi: 10.1016/j.jns.2007.12.006. PMID: 18201725

5) D'Souza Y, Elharram A, Soon-Shiong R, Andrew RD, Bennett BM. Mol Brain. Characterization of *Aldh2* (-/-) mice as an age-related model of cognitive impairment and Alzheimer's disease. 2015 Apr 25;8:27. doi: 10.1186/s13041-015-0117-y. PMID: 25910195

6) Nagasawa H, Wada M, Arawaka S, Kawanami T, Kurita K, Daimon M, Adachi M, Hosoya T, Emi M, Muramatsu M, Kato T. A polymorphism of the aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for multiple lacunar infarcts in Japanese men: the Takahata Study. Eur J Neurol. 2007 Apr;14(4):428-34. PMID: 17388993

7) Shin C, Kwack K, Cho NH, Kim SH, Baik I. Sex-specific differences in the association of a common *aldehyde dehydrogenase 2* gene polymorphism and alcohol consumption with stroke risk in a Korean population: a prospective cohort study. Nutr Res Pract. 2015 Feb;9(1):79-86. doi: 10.4162/nrp.2015.9.1.79. PMID: 25671072

8) Qu Y, Zhang HL, Yu LM, Sun Y, Wu HL, Chen YG. *Aldehyde dehydrogenase 2* polymorphism as a protective factor for intracranial vascular stenosis in ischemic stroke in Han Chinese. Int J Neurosci. 2016;126(4):342-7. doi: 10.3109/00207454.2015.1017760. PMID: 26000808

9) Yu RL, Tan CH, Lu YC, Wu RM. Aldehyde dehydrogenase 2 is associated with cognitive functions in patients with Parkinson's disease. Sci Rep. 2016 Jul 25;6:30424. doi: 10.1038/srep30424. PMID: 27453488

10) Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, Kinoshita K, Takeshita T, Miyashita K. Genetic alcohol sensitivity regulated by *ALDH2* and *ADH1B* polymorphisms as indicator of mental disorders in Japanese employees. Alcohol Alcohol. 2015 Jan;50(1):39-45. doi: 10.1093/alcalc/agu080. PMID: 25411394