

慢性炎症予防における生活習慣と遺伝的個体差の影響の検討

佐賀大学医学部 社会医学講座

講師 松本 明子

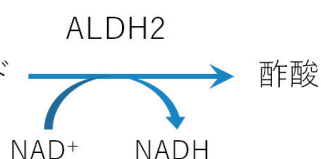
(共同研究者)

佐賀大学医学部 社会医学講座	教授	田中 恵太郎
佐賀大学医学部 社会医学講座	教授	市場 正良
佐賀大学医学部 社会医学講座	准教授	原 めぐみ
佐賀大学医学部 社会医学講座	講師	西田 裕一郎
佐賀大学医学部 社会医学講座	助教	島ノ江 千里

はじめに

慢性炎症は多くの疾病の基礎的病態である⁽¹⁻³⁾。近年、環境因子や生活習慣、心理ストレス、睡眠、個人の遺伝的体質などが慢性炎症と関連することが示唆されている⁽⁴⁻¹⁰⁾。

日本人の遺伝的体質に差を生じる最も顕著なものひとつに、アルデヒド脱水素酵素2遺伝子 (*ALDH2*) がある。*ALDH2* 遺伝子には酵素活性が著しく低下する多型 (*ALDH2*2*) が存在し、飲酒後に顔が赤くなったり頻脈が現れたりすることで知られているが、他にも様々な健康影響があることが示されている⁽¹¹⁾。



*ALDH2*2* 保有者ではストレス防御機構 (SOD、H₂O₂ など) が発達していることが近年の研究で示されている^(12, 13)。一方、飲酒や喫煙などの負荷が重なった場合、高い疾病リスクが生じる^(11, 14)。これらの知見より、生活習慣と炎症の関係も *ALDH2* 多型によって影響を受ける可能性が指摘できる。本研究では、効果的な疾病予防のため、*ALDH2* 遺伝子多型ごとに個別化された生活習慣是正目標の提案を目指す。

生活習慣と慢性炎症の介在因子の一つに肥満がある。肥満と慢性炎症との関連はよく知られており⁽¹⁵⁻¹⁷⁾、脂肪細胞から分泌されるサイトカインなどを介したメカニズムが明らかになりつつある^(18, 19)。

身体活動・抗炎症食

⊖

慢性炎症

悪性腫瘍
血管疾患
etc

⊕

飲酒・喫煙・心理ストレス・睡眠障害

が示されている⁽¹¹⁾。*ALDH2*2* 保有者ではストレス防御機構 (SOD、H₂O₂ など) が発達していることが近年の研究で示されている^(12, 13)。一方、飲酒や喫煙などの負荷が重なった場合、高い疾病リ

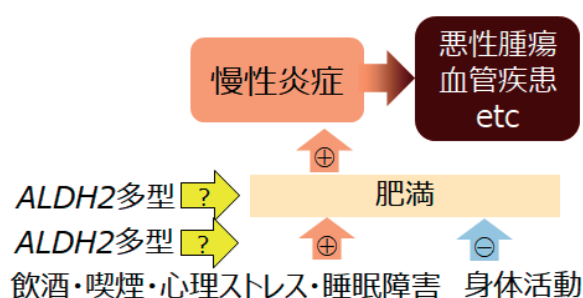
*ALDH2*2* 非保有者



*ALDH2*2* 保有者
(日本人の半数)



ALDH2*2保有者では、BMI、ウエストヒップ比や内臓脂肪、血糖値、中性脂肪レベルが比較的低値であること⁽²⁰⁻²⁴⁾が報告されており、飲酒誘導性である可能性もあるが⁽¹²⁾、詳細は不明で、機序も明らかになっていない。本報告書では、紙面の都合上、慢性炎症の介在因子である肥満と生活習慣、ALDH2遺伝子多型の関連に関する検討結果について述べる。



結 果

① 疫学的検討：日本多施設コホート研究（J-MICC Study）佐賀地区調査に参加した一般住民 572名（平均年齢（SD）57.7（7.8））を対象とし、CRPとBMIの関連、さらにBMIに対するALDH2多型と生活習慣の影響を検討した。ALDH2多型は野生型（ALDH2*1/*1）317名、ヘテロ接合体保有者（ALDH2*1/*2）205名、ホモ変異型保有者（ALDH2*2/*2）50名であった。飲酒習慣の保有率、飲酒量ともに変異型保有者では少なく、ALDH2*1/*1で72%、ALDH2*1/*2で41%、ALDH2*2/*2では10%であり、飲酒者の平均飲酒量（g/day Kg体重）の中央値は、ALDH2*1/*1で0.27、ALDH2*1/*2で0.19、ALDH2*2/*2で0.06であった。喫煙量、自覚的心理ストレス、自覚的な睡眠の質、身体活動レベルにはALDH2多型による差が認められなかった。

CRPはBMIと強い関連を示した（ $P < 0.001$ ）。BMIをアウトカムとし、性、年齢、疾病罹患歴を補正した重回帰分析の結果、飲酒量と負の関連（ $P = 0.017$ ）、喫煙と正の関連（ $P = 0.023$ ）、自覚的な睡眠の質の悪さと正の関連（ $P = 0.042$ ）、ALDH2変異と負の関連（ $P = 0.005$ ）が観察された。生活習慣とALDH2変異の交互作用は有意ではなかったものの、層別解析の結果、ALDH2*1/*1保有者では生活習慣との関連が見られず、ALDH2*1/*2保有者では飲酒と喫煙にそれぞれ負と正の関連が認められた（ $P = 0.035, 0.030$ ）。飲酒・喫煙とALDH2変異の交互作用項を加えた重回帰においてもALDH2変異とBMIの負の関連は有意であった（ $P = 0.002$ ）。

② 実験的検討：ALDH2変異とBMIの関連について、メカニズムを検討するため、変異型ALDH2保有者のモデル動物であるAldh2ノックアウトマウス（Aldh2^{-/-}マウス）を用いたin vivo研究を行った。通常の飼育条件では野生型マウス（Aldh2^{+/+}マウス）とAldh2^{-/-}マウスの体重に差はみられないが、エタノールを慢性的に投与することによってAldh2^{-/-}マウスの体重が減少することは既に報告している^(25, 26)。本検討では血漿中アディポカイン濃度と呼吸ガスを測定した。

通常飼育下のマウスの血漿を採取しアディポカイン濃度を測定したところ、レプチン濃度がAldh2^{-/-}マウスでより低値であった（表1）。また、0～20%のエタノールを単一給水ボト

ルで5週間強制投与したマウスでは、レプチン濃度とアディポネクチン濃度について、エタノール濃度と *Aldh2* 遺伝子型の交互作用が認められた ($P = 0.024, 0.033$) (図1)。

表1 *Aldh2* 遺伝子型ごとの血漿中アディポカイン濃度

	<i>Aldh2</i> ^{+/+} (n = 9)	<i>Aldh2</i> ^{-/-} (n = 11)	<i>P</i>
Weeks of age	11.7 (2.5)	11.8 (2.5)	0.895 ^a
Body weight (g)	25.2 (4.0)	27.8 (2.5)	0.094 ^a
Adiponectin (ng/mL)	17398 (5953)	13862 (3571)	0.271 ^b
log Leptin (pg/mL)	3.605 (0.327)	3.253 (0.403)	0.006 ^b
TNF- α (pg/mL)	23.32 (0.75)	23.29 (0.61)	0.654 ^b
PAI-1 (pg/mL)	2407 (714)	2296 (1500)	0.873 ^b
Resistin (pg/mL)	1130 (273)	945 (418)	0.375 ^b

Mean (SD). ^a t test, ^b multiple regression analysis adjusted with body weight and weeks of age

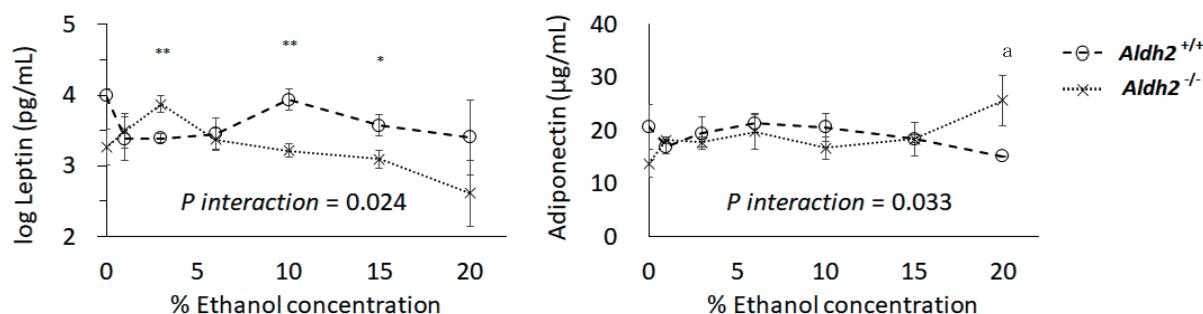


図1 エタノール投与が血漿中アディポカイン濃度に与える影響

Aldh2^{+/+}マウスと*Aldh2*^{-/-}マウス（同腹子10週齢オス、一群2～6匹）に0～20%のエタノール溶液を単一給水ボトルで5週間強制投与したのち血液を採取。平均±SEM。*P* interaction, 分散分析による*Aldh2*遺伝子型とエタノール濃度の交互作用の検定。*, ** $P \leq 0.05, \leq 0.01$: t検定 (*Aldh2*^{+/+} vs *Aldh2*^{-/-})。^a $P \leq 0.05$: Dunnettの多重比較 (0%群との比較)。

次に、呼気ガス測定により酸素摂取量と呼吸商を算出した。*Aldh2*^{+/+}マウスと*Aldh2*^{-/-}マウスで、通常飼育下では差は認められなかったが、エタノール投与下では、*Aldh2*^{-/-}マウスで呼吸商が低下した(図2)。この時、酸素摂取量とともに、体重変化、推定エネルギー消費量、摂取カロリーにも差は認められなかった。

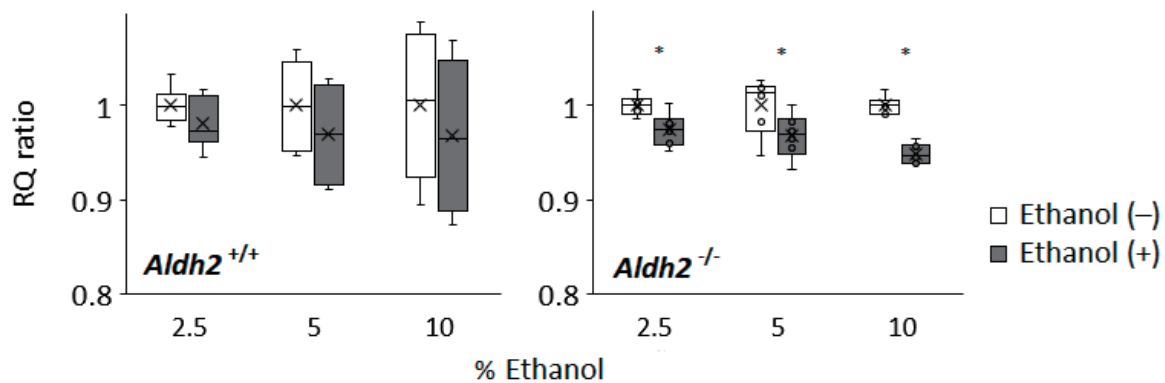


図2 エタノール投与が呼吸商（RQ）に与える影響

Aldh2^{+/+} マウスと *Aldh2*^{-/-} マウス (22 ~ 33 週齢オス、一群 6 匹) を呼気ガス測定用個別チャンバーに 3 日間馴化させた後、3 匹にエタノール、残りの 3 匹に水を 2 日間与え、その後 2 日間はエタノールと水を交換して呼気ガスを測定 (クロスオーバー比較試験)。RQ 比は 20:00 ~ 8:00、2 日間の平均値を表している。* $P \leq 0.05$ by Wilcoxon signed-rank test (control vs ethanol treatment)。

考 察

疫学的検討からは CRP と強い関連のある BMI は飲酒や変異型 *ALDH2* 遺伝子により低下し、喫煙や睡眠障害により増加することが示唆された。変異型 *ALDH2* で BMI がより低くなる機序として、飲酒を介したものが考えられた。また、飲酒・喫煙とは独立した *ALDH2* 変異による他の因子が影響していると考えられた。動物実験からは *ALDH2* 変異保有者でレプチン濃度が比較的低値で、飲酒により呼吸商が低値となる (脂質燃焼率が増加する) 可能性が示唆された。レプチンは「燃料センサー」AMPK の活性化を通し、脂肪酸の酸化を含む様々な経路でエネルギー代謝を促進するため (27, 28)、*ALDH2* 欠損個体でレプチン濃度が低いことは一見矛盾している。レプチンとは独立した機序でエネルギー代謝が亢進し、BMI 低値と関連していると推測できる。エタノール負荷実験においても、*Aldh2*^{-/-} マウスでは呼吸商が低値となったが、レプチンの上昇は一部で認められたのみであった (レプチン投与により呼吸商が低下すると報告されている (29, 30))。

ALDH2 は、酸化ストレスの結果生じる 4HNE をはじめとする内因性アルデヒド、および飲酒や喫煙の結果生じる外因性アルデヒドの無毒化 (31-35) による細胞障害の抑制を担うため、変異型 *ALDH2* 保有者では生来この解毒機構不全を抱えている。このような解毒機構不全を有する個体では適応のためのリモデリングが生じ (36-38)、エネルギー代謝が亢進すると考えられる (12, 36, 38)。その上流蛋白は AMPK であると推測でき (36)、解糖系で生じる 3-ホスホグリセリン酸が解毒のためのアミノ酸生成経路に回されると考えられる (38)。このように *ALDH2* 欠損個体では糖質によるエネルギー産生率が低下することにより、脂質燃焼率が上昇するのかもしれない。変異型 *ALDH2* 保有者では内因性・外因性のアルデヒドストレスにより誘導される代謝活性化などの、レプチンシグナリングとは独立した機序でエネルギー代謝系が亢進し、BMI 低値に結び付いているものと推測される。

要 約

CRPに強く影響するBMIは飲酒や変異型*ALDH2*遺伝子により低下し、喫煙や睡眠障害により増加することが示唆された。変異型*ALDH2*でBMIがより低くなる機序として、飲酒を介したものが考えられた。変異型*ALDH2*保有者ではレプチンシグナリングとは独立した機序でエネルギー代謝系が亢進し、BMI低値に結び付いている可能性がある。

文 献

1. Emerging Risk Factors C, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*;375:132-140, 2010.
2. Touvier M, et al. Association between prediagnostic biomarkers of inflammation and endothelial function and cancer risk: a nested case-control study. *Am J Epidemiol*;177:3-13, 2013.
3. Hajer GR, et al. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*;29:2959-2971, 2008.
4. Slattery ML, et al. Diet and lifestyle factors modify immune/inflammation response genes to alter breast cancer risk and prognosis: the Breast Cancer Health Disparities Study. *Mutat Res*;770:19-28, 2014.
5. Osler M, et al. Stressful life events and leucocyte telomere length: Do lifestyle factors, somatic and mental health, or low grade inflammation mediate this relationship? Results from a cohort of Danish men born in 1953. *Brain Behav Immun*;58:248-253, 2016.
6. Kelishadi R, et al. Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. *Atherosclerosis*;203:311-319, 2009.
7. Jarvandi S, et al. Influence of lifestyle factors on inflammation in men and women with type 2 diabetes: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Ann Behav Med*;44:399-407, 2012.
8. Ruiz-Canela M, et al. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. *Int J Mol Sci*;17, 2016.
9. Cavicchia PP, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*;139:2365-2372, 2009.
10. Irwin MR, et al. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*;80:40-52, 2016.
11. Matsumoto A. Fundamental Properties of Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) and the Importance of the ALDH2 Polymorphism. *Nihon eiseigaku zasshi Japanese journal of hygiene*;71:55-68, 2016.
12. Kwon HJ, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 deficiency ameliorates alcoholic fatty liver but worsens liver inflammation and fibrosis in mice. *Hepatology*, 2014.

13. Matsumoto A. Heme oxygenase 1 protects ethanol-administered liver tissue in Aldh2 knockout mice. *Alcohol*, 2015.
14. Matsumoto A, et al. Roles of defective ALDH2 polymorphism on liver protection and cancer development. *Environmental health and preventive medicine*, 2016.
15. Choi J, et al. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*;14:232-244, 2013.
16. Merrill RD, et al. Factors associated with inflammation in preschool children and women of reproductive age: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*;106:348S-358S, 2017.
17. Marshe VS, et al. C-reactive protein and cardiovascular risk in bipolar disorder patients: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017.
18. Sun S, et al. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*;32:261-286, 2012.
19. Grant RW, et al. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* ;23:512-518, 2015.
20. Kato N, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nature genetics*;43:531-538, 2011.
21. Wang T, et al. Effects of Obesity Related Genetic Variations on Visceral and Subcutaneous Fat Distribution in a Chinese Population. *Scientific reports*;6:20691, 2016.
22. Takeuchi F, et al. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*;75:911-918, 2011.
23. Tan A, et al. A genome-wide association and gene-environment interaction study for serum triglycerides levels in a healthy Chinese male population. *Human molecular genetics*;21:1658-1664, 2012.
24. Wang Y, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism in the ALDH2 gene with essential hypertension depends on drinking behavior in a Chinese Han population. *Journal of human hypertension*, 2012.
25. Matsumoto A, et al. Effects of 5-week ethanol feeding on the liver of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice. *Pharmacogenetics and genomics*;18:847-852, 2008.
26. Matsumoto A, et al. Ethanol reduces lifespan, body weight, and serum alanine aminotransferase level of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mouse. *Alcoholism, clinical and experimental research*;38:1883-1893, 2014.
27. Hardie DG, et al. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett*;546:113-120, 2003.
28. Minokoshi Y, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein

- kinase. *Nature*;415:339-343, 2002.
29. Chen Y, et al. Chronic leptin administration promotes lipid utilization until fat mass is greatly reduced and preserves lean mass of normal female rats. *Regul Pept*;92:113-119, 2000.
 30. Wang T, et al. Metabolic responses to intracerebroventricular leptin and restricted feeding. *Physiol Behav*;65:839-848, 1999.
 31. Matsumoto A. [Fundamental Properties of Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) and the Importance of the ALDH2 Polymorphism] . *Nihon eiseigaku zasshi Japanese journal of hygiene*;71:55-68, 2016.
 32. Marchitti SA, et al. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*;4:697-720, 2008.
 33. Garaycochea JI, et al. Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. *Nature*;489:571-575, 2012.
 34. Yoshida A, et al. Genetics of human alcohol-metabolizing enzymes. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*;40:255-287, 1991.
 35. Kitagawa K, et al. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 associates with oxidation of methoxyacetaldehyde; in vitro analysis with liver subcellular fraction derived from human and Aldh2 gene targeting mouse. *FEBS letters*;476:306-311, 2000.
 36. Chen Y, et al. Chronic Glutathione Depletion Confers Protection against Alcohol-induced Steatosis: Implication for Redox Activation of AMP-activated Protein Kinase Pathway. *Sci Rep*;6:29743, 2016.
 37. Matsumoto A, et al. Heme oxygenase 1 protects ethanol-administered liver tissue in Aldh2 knockout mice. *Alcohol*;52:49-54, 2016.
 38. Endo J, et al. Metabolic remodeling induced by mitochondrial aldehyde stress stimulates tolerance to oxidative stress in the heart. *Circulation research*;105:1118-1127, 2009.