

論文内容要旨

論文題目

A polymorphism of the aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene is a risk factor for multiple silent lacunar infarcts in Japanese: the Takahata Study.

(アルデヒド脱水素酵素 2 遺伝子多型は無症候性多発ラクナ梗塞の危険因子である：高島町研究)

責任講座：内科学第三講座

氏 名： 永 沢 光

【内容要旨】

背景と目的：アルコール摂取量と無症候性脳梗塞(SBI)、頸部血管動脈硬化性変化との関連については現在までに世界各地で検討されてきた。しかし、いまだ最終的結論に至っておらず、関連なしとする報告や、過量飲酒は動脈硬化進展の危険因子となるとするもの、適量飲酒は予防的に働くとするものなど様々である。本研究の目的はアルコールと SBI、頸部血管動脈硬化との関連をアルコール摂取量のみならず、アルコール代謝酵素の一つであるアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) 遺伝子多型との関連を明らかにする事である。そのために地域住民における同一年齢の 2 集団(61 歳と 72 歳)を対象とした分子疫学研究を行った。

対象と方法：山形県高島町(人口 26,807 人)に在住の 61 歳の参加者 222 名(61 歳の全住民の 72.5%：男性 111 名、女性 111 名)、72 歳の参加者 217 名(同 62.7%：男性 82 名、女性 135 名)に、問診、血液検査(血清脂質、75g 糖負荷試験)、血圧測定、脳 MRI、頸部血管超音波、遺伝子多型解析を実施した。

結果：頸部血管超音波検査における Plaque score は、61 歳、72 歳、両集団(61 歳+72 歳)のいずれにおいても収縮期血圧(SBP)、過量飲酒、喫煙習慣との間に有意な正の関係を認めた。MRI における SBI の数(lacunar number)は両集団をあわせた解析で、年齢と SBP との間に有意な正の関係を認めた。ALDH2 *1/*1 genotype は男性において無症候性多発脳梗塞の有意な危険因子であった(OR:2.46; 95% CI:1.23-4.94)。飲酒状況、年齢、高血圧で補正した結果、OR 2.57(95% CI: 1.12-5.09)とさらに高くなった

結論：男性における ALDH2 *1/*1 は無症候性多発脳梗塞の遺伝的危険因子であることを明らかにした。頸部血管動脈硬化性変化は飲酒状況と密接な関係を持ち、過量飲酒は男性、女性ともに有意な危険因子であった。

平成 / 7年 / 月 / 3 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：永沢 光

論文題目：A polymorphism of the aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene is a risk factor for multiple silent lacunar infarcts in Japanese: the Takahata Study (アルデヒド脱水素酵素 2 遺伝子多型は無症候性多発ラクナ梗塞の危険因子である：高島町研究)

審査委員：主審査委員

細 天 貴 彦

副審査委員

遠 藤 政 夫

副審査委員

久 保 田 功



審査終了日：平成 17 年 1 月 5 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

無症候性脳梗塞の発生や頸部血管動脈硬化性変化に対するアルコール摂取量の関連性については数多くの検討が行われているが、いまだ結論はでていない。本研究は、アルコール摂取量のみならず、アルコール代謝酵素の一つであるアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) 遺伝子多型に着目して、無症候性脳梗塞および頸部血管動脈硬化との関連を検討している。対象は山形県高島町在住で同一年齢の 2 集団 (61 歳と 72 歳) である。61 歳の参加者 222 名 (61 歳の全住民の 72.5% : 男性 111 名、女性 111 名)、72 歳の参加者 217 名 (同 62.7% : 男性 82 名、女性 135 名) に、問診、血液検査 (血清脂質、75g 糖負荷試験)、血圧測定、脳 MRI、頸部血管超音波、遺伝子多型解析を実施した。頸部血管超音波検査における Plaque score は、61 歳、72 歳、両集団 (61 歳+72 歳) のいずれにおいても収縮期血圧、過量飲酒、喫煙習慣との間に有意な正の関係を認めた。MRI における無症候性脳梗塞の数 (lacunar number) は両集団をあわせた解析で、年齢と収縮期血圧との間に有意な正の関係を認めた。ALDH2 *1/*1 genotype は、男性において飲酒量とは無関係に無症候性多発脳梗塞の有意な危険因子であった。

本研究は、同一地域在住の 2 年齢集団を対象としている点でユニークであるばかりでなく、臨床的に重要ないくつかの点を明らかにしている。すなわち、(1) ALDH2 *1/*1 が、男性における無症候性多発脳梗塞の危険因子であることを初めて明らかにしたほか、(2) 過量飲酒と喫煙習慣は、無症候性多発脳梗塞とは有意な関係を示さなかったが、男性、女性ともに頸部血管動脈硬化性変化の有意な危険因子であること、(3) 高収縮期血圧は、無症候性多発脳梗塞および頸部血管動脈硬化性変化、両者の危険因子であることを明確にした。審査委員会は、本研究が医学博士 (博士課程) に値するものと判定した。