



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	「お酒に強い」と「骨が丈夫」の意外な関連性
Author(s)	星, 麻里絵; 中西, 徳子; 渡辺, 陽久 他
Citation	北海道歯学雑誌, 44, 10-11
Issue Date	2023-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90480
Type	journal article
File Information	44_03.pdf



最新の歯学

「お酒に強い」と「骨が丈夫」の意外な関連性

An unexpected relationship between alcohol tolerance and bone mass

¹⁾北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 薬理学教室

²⁾北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 歯科矯正学教室

³⁾北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 口腔診断内科学教室

⁴⁾北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 小児・障害者歯科学教室

星(沼端)麻里絵^{1,2)} 中西(木村)徳子^{1,2)} 渡辺 陽久^{1,3)}
西浦 まい^{1,4)} 佐藤 嘉晃²⁾ 飯村 忠浩¹⁾

はじめに

硬組織を扱う歯学の分野に携わる我々にとって、骨代謝および骨に関わる疾患の理解は重要な課題である。骨粗鬆症は、骨量の減少、骨の微細構造の悪化に伴う脆弱化などを引き起こす骨代謝疾患である。骨粗鬆症に罹患すると骨折のリスクが上昇し、椎体や股関節など、QOLの維持に重要な部位への骨折を生じる可能性がある。2型アルデヒド脱水素酵素 (Aldehyde Dehydrogenase :ALDH2) はアセトアルデヒドを分解することで、生体内でアルコールの解毒作用に関与することが知られている。すなわち、個々人のALDH2の活性が「お酒の強さ」を決定している。ALDH2はアルコール代謝のみならず様々な生体反応や疾患に関連しており、近年の研究では骨代謝との関連性が明らかにされている。本稿では、ALDH2をコードするALDH2遺伝子の一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphisms) が骨粗鬆症と関連しているという知見を紹介したい。

ALDH2遺伝子多型について

日本人の45%以上は、ALDH2遺伝子多型を有していることが知られている¹⁾(表1)²⁾。ヒトのALDH2遺伝子の一塩基多型で、唯一顕著な表現型の差異があると報告されているのがrs671変異である³⁾。rs671変異では、エクソン12にある42421番目の塩基であるグアニンがアデニンに置換される。その結果、成熟ALDH2タンパク質の487番目のアミノ酸が、グルタミン酸 (Glu) からリジン (Lys) に置き換わる変化をもたらす (ALDH2 Glu478Lys)、アセトアルデヒドの代謝活性がほとんど無いタイプのALDHになる。このrs671変異の遺伝子多型はALDH2*2と呼ばれる。

ALDH2タンパク質はホモあるいはヘテロ4量体として機能しているため、このうち1つでもALDH2 Glu478Lysタンパク質のサブユニットを含む場合、4量体すべてが不活性

となる。よって、ALDH2*2遺伝子ホモ接合体はALDH2活性を示さず、ALDH2*2遺伝子ヘテロ接合体でも、野生型と比べ、その活性は1/16とされている。

ALDH2*2遺伝子多型は、東アジア、特に日本列島に多く見られる(表2)²⁾。稲作の発祥や伝搬との相関が高いことから、この遺伝子多型が寄生虫感染症への抵抗性に有利に働いたのだらうとの考察がなされている。日本列島内でも、ALDH2*2遺伝子多型の分布は異なるため、日本列島人の起源との関連からも考察がなされている。

遺伝子タイプ	日本人分布	活性
野生型	53%	100%
ALDH2*2ヘテロ	43%	6%
ALDH2*2ホモ	4%	0%

表1 ALDH2遺伝子多型の日本人分布と活性

国・地域	ALDH2 低活性型比率 (%)
日本	44
中国	41
韓国	28
フィリピン	13
インド	5
ハンガリー	2
西欧州	0
中東	0
アフリカ	0

表2 国別ALDH2低活性(不活性を含む)率

ALDH2*2遺伝子多型と骨粗鬆症との関連

Takeshimaらは、股関節骨折患者と骨脆弱性骨折のない対象被験者に対して疫学研究を行い、*ALDH2*2*が、股関節骨折および骨粗鬆症と有意に関連していることを明らかにした⁴⁾。また、同研究グループは*Aldh2*2*遺伝子モデルマウスを使用した先行研究で、*Aldh2*2*遺伝子マウスでは、非飲酒条件下でも血清アセトアルデヒド濃度がコントロールマウスと比較して有意に高く、重度の骨粗鬆症を示すことを報告した。このことから、ALDH2は、アルコール代謝のみならず、骨の恒常性維持にも関与していることが考えられた。さらに、*Aldh2*2*遺伝子改変マウスはアルデヒドの分解機能が極めて低下していることにより、体内のアルデヒド濃度が上昇し、過酸化脂質の蓄積や、骨芽細胞形成阻害によって重度の骨粗鬆症表現型を示すことが明らかにされた⁵⁾。

また、Tajimaらは、*Aldh2*遺伝子欠損マウスにおいて、骨格への負荷解除による皮質骨喪失が、骨細胞における副甲状腺ホルモン(PTH)受容体発現の低下と関連していることを明らかにした⁶⁾。PTH受容体を介して作用する骨粗鬆症治療薬であるテリパラチド、アバロパラチドなどのPTH1型受容体作動薬は有効な骨形成促進薬として重度骨粗鬆症の治療に用いられるが、治療効果が低い症例の報告も少なからずあるとされている。この研究結果は、*ALDH2*遺伝子多型の有無が、骨粗鬆症治療薬としてPTH製剤の効果が十分期待できるかどうかの指標となりうる可能性を示唆している。

おわりに

我々が日頃行う問診の中でも、飲酒歴やアルコール消毒に対する発赤等の既往を確認することが可能である。このような問診から個々の患者の骨代謝状態のヒントを得ることは、矯正歯科のみならず顎骨・顔面骨を治療対象とする口腔科領域の治療には有益な情報となるかもしれない。また、ヒトの進化遺伝学的視点から疾患や治療法を考察するのは興味深いと思われた。

参 考 文 献

- 1) Kosugi K, Tajima T, Menuki K, Okuma KF, Tokuda K, Fukuda H, Okada Y, Tsukamoto M, Yamanaka Y, Zenke Y, Sakai A: Disruption of the aldehyde dehydrogenase 2 gene increases the bone anabolic response to intermittent PTH treatment in an ovariectomized mouse model. *Bone* 136: 115370, 2020.
- 2) 林出 真梨子, 木下 健司: 飲酒と健康—アルコール体質検査と飲酒の功罪—*醸協* 109-1: 2-10, 2014.
- 3) Matsumoto A. Fundamental Properties of Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) and the Importance of the ALDH2 Polymorphism. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Japanese Journal of Hygiene)*, *Jpn J Hyg* 71: 55-68, 2016.
- 4) Takeshima K, Nishiwaki Y, Suda Y, Niki Y, Sato Y, Kobayashi T, Miyamoto K, Uchida H, Wataru I, Tsuji T, Funayama A, Nakamura M, Matsumoto M, Toyama Y, Miyamoto T: A missense single nucleotide polymorphism in the ALDH2 gene, rs671, is associated with hip fracture. *Sci Rep* 7: 428, 2017.
- 5) Hoshi H, Hao W, Fujita Y, Funayama A, Miyauchi Y, Hashimoto K, Miyamoto K, Iwasaki R, Sato Y, Kobayashi T, Miyamoto H, Yoshida S, Mori T, Kanagawa H, Katsuyama E, Fujie A, Kitagawa K, Nakayama K I, Kawamoto T, Sano M, Fukuda K, Ohsawa I, Ohta S, Morioka H, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Miyamoto T: Aldehyde-stress resulting from *Aldh2* mutation promotes osteoporosis due to impaired osteoblastogenesis. *J Bone Miner Res* 27: 2015-2023, 2012.
- 6) Tajima T, Menuki K, Okuma KF, Tsukamoto M, Fukuda H, Okada Y, Kosugi K, Yamanaka Y, Uchida S, Sakai A: Cortical bone loss due to skeletal unloading in aldehyde dehydrogenase 2 gene knockout mice is associated with decreased PTH receptor expression in osteocytes. *Bone* 110: 254-266, 2018.