

お酒が飲めない人は心筋梗塞が重症となる？

2014/10/1

忘年会のシーズンが近づいているが、毎年二日酔いで後悔することになる人も少なくないだろう。二日酔いの原因であるアルデヒドを分解する酵素に着目したところ、お酒が飲めない人は心筋梗塞が重症となるというメカニズムの一端が見えてきた。

二日酔いの原因であるアルデヒドを分解する酵素、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2) には良く知られた遺伝子多型がある。多数を占める型 (ALDH2*1と呼ぶ) は活性が高く、少数型のALDH2*2は活性が低い (ALDH2*1の1/16程度)。このため、2つの遺伝子とも*1の人 (*1/*1、野生型) の人はお酒を飲んでもケロっとしているが、*1/*2の多型ヘテロの人はお酒を飲むとすぐ赤くなり、*2/*2の多型ホモの人は下戸である。欧米人では*2はほとんどいないが、日本人を含む東アジア人では*1/*2の多型ヘテロの人が45%、*2/*2の多型ホモの人が15%いる。このため、日本人では欧米人に比べてお酒に弱い人が多いとされている。

このALDH2の多型が心血管イベントのリスクとその重症度に関係することは以前から知られており、日本からの発表も複数ある。今回、ALDH2*2では虚血による心筋傷害が重症化するメカニズムを、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いて明らかにした論文を紹介したい。

*ヒトiPS細胞モデル系を使ったALDH2遺伝子多型での虚血傷害増強の分子機構の検討

Characterization of the molecular mechanisms underlying increased ischemic damage in the aldehyde dehydrogenase 2 genetic polymorphism using a human induced pluripotent stem cell model system

Antje D. Ebert, et al.

[Sci. Transl. Med. 2014;6:255ra130](#)

●ALDH2多型と心血管イベントの関係

ALDH2*1では、冠動脈疾患のリスクが低く、心筋梗塞を生じたとき梗塞範囲が小さい傾向にあることが既に知られている。図1は、日本人における冠動脈疾患の

遺伝的リスクを全ゲノム相関解析（Genome-Wide Association Study:GWAS）で調べた結果のマンハッタンプロットである。欧米人の冠動脈疾患のGWASではALDH2は挙がってきていないが、日本人ではALDH2の多型が冠動脈疾患と最も強く相関している。これは日本人でALDH2多型の頻度が高いためと考えられる。

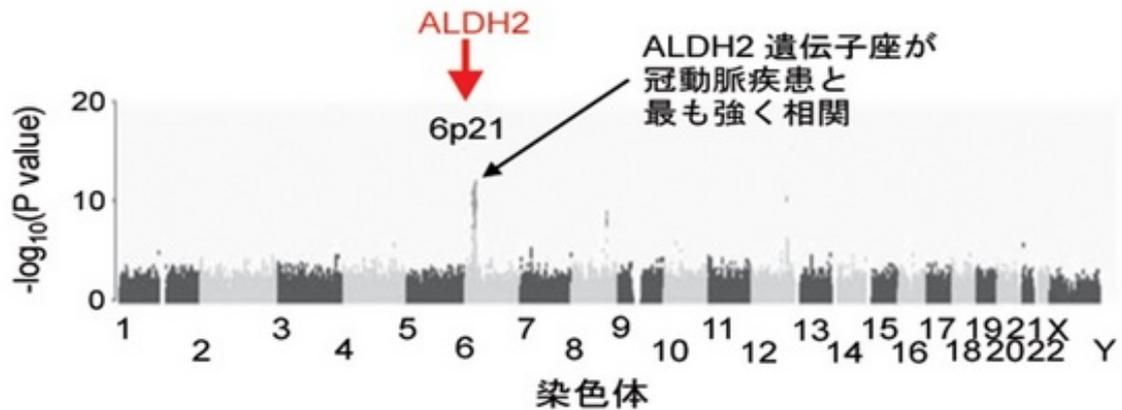


図1 日本人における冠動脈疾患のGWAS結果のマンハッタンプロット
横軸：染色体、縦軸： $-\log_{10}(P \text{ value})$
1つ点が1つのSNPを示し、上ほど冠動脈疾患発症との関連が強いことを示す。
(Takeuchi F, et al. Eur. J. Hum. Genet. 2012;20:333-340)

●ALDH2多型はニトログリセリンに対する感受性にも関係する

硝酸薬はプロドラッグで、有効成分の一酸化窒素を放出するためには代謝される必要がある。強力価のニトログリセリンと低力価の二硝酸イソソルビドなどでは代謝酵素が異なっている。強力価のニトログリセリンはミトコンドリアでALDH2により代謝され活性化されるが（図2左）、低力価の二硝酸イソソルビドなどは小胞体の薬物代謝酵素CYP450により代謝される（図2右）。

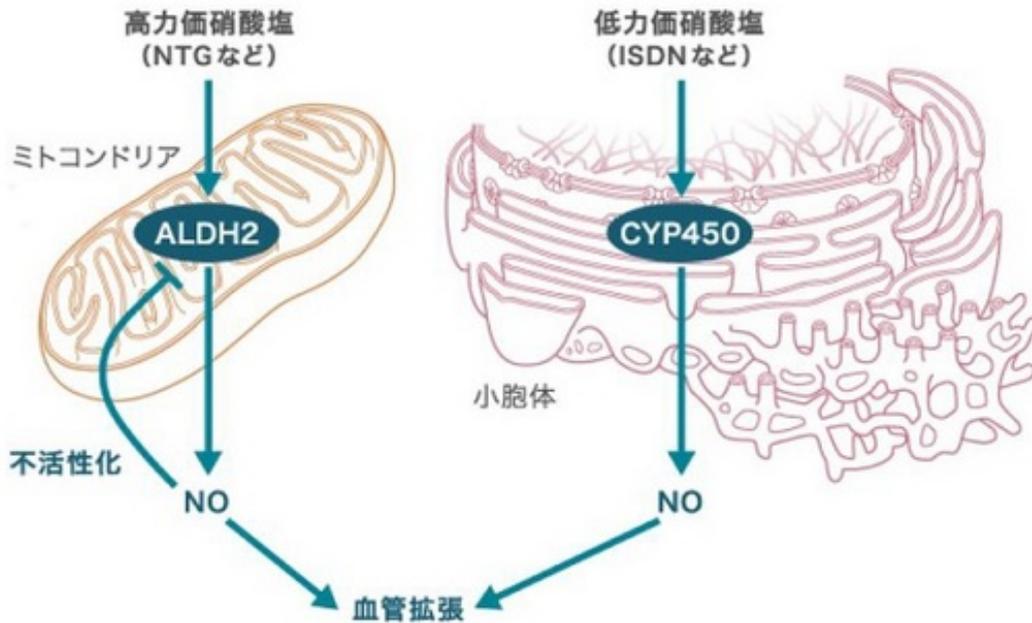


図2 硝酸薬の代謝（活性化）経路

それでは、ALDH2で活性化されるニトログリセリンに対する感受性、すなわち効きはALDH2の多型によって違うのだろうか？ 答えは「YES」のようだ。ニトログリセリンに対する応答性をレスポンドーと非レスポンドーに分けると、1/*1の野生型ではそれぞれ85.1%、14.9%、*1/*2の多型ヘテロでは57.6%、42.4%で、ALDH2*2をもつ人ではニトログリセリンの効きが悪いことが報告されている (J. Clin. Invest. 2006;116:506-511)。

●ALDH2多型と虚血性心筋傷害の関係のメカニズム

本論文では、*1/*1の野生型5名、*1/*2の多型ヘテロ5名からiPS細胞由来心筋細胞を作成し、ALDH2多型と虚血性心筋傷害の関係のメカニズムの検討を*in vitro*で行っている。これはiPS細胞を用いた個別化医療への展開が期待されるアプローチである。

図3で虚血時の細胞の生存率を示すが、*1/*2（多型ヘテロ）で虚血時の生存率が有意に低下している。ところが、ALDH2活性化薬を加えると生存率が有意に改善し、*1/*1（野生型）と有意差がなくなる。以上から、*1/*2（多型ヘテロ）における細胞生存率低下はALDH2の活性低下によることが示された。このため、ALDH2*2を持つ人では、心筋梗塞時の細胞障害が強く梗塞範囲が大きくなると考えられる。

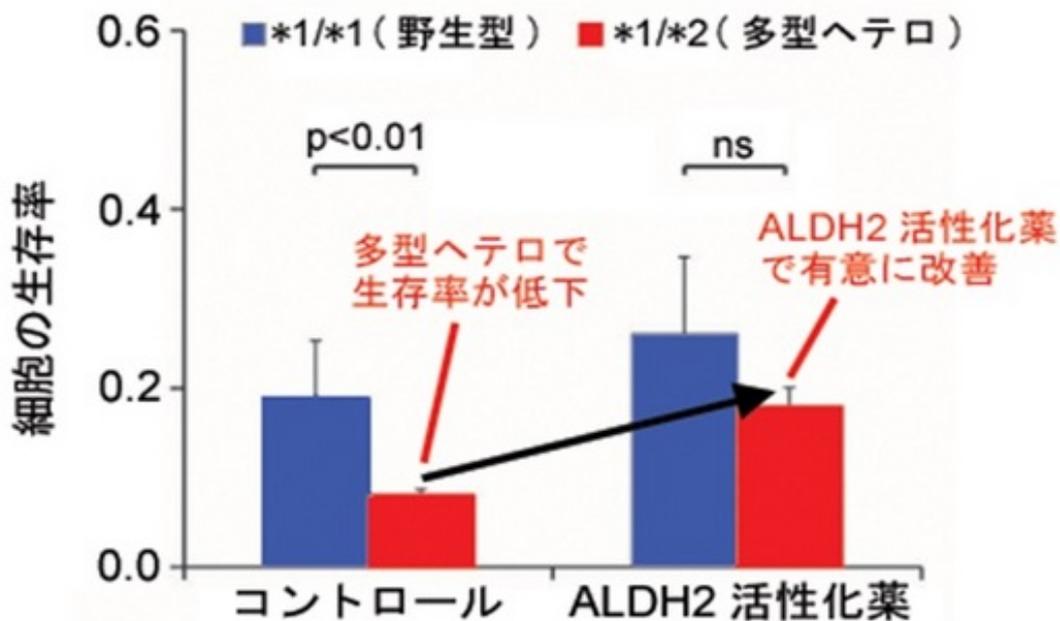


図3 *1/*1 (野生型) と*1/*2 (多型ヘテロ) のiPS細胞由来心筋細胞の虚血時の生存率

ALDH2*2ではミトコンドリアにおける酸化的リン酸化により発生する活性酸素量が多い。活性酸素はJNK (Jun N-terminal kinase) →c-Junの経路を活性化し、c-Junはアポトーシス遺伝子の発現を誘導する。このため活性酸素発生の多いALDH2*2を持つ人では、虚血時の新規アポトーシスが增強したと考えられる (図4)。JNKの阻害薬 (JIP-1) やALDH2の活性化薬 (Alda-1) が知られているので、本論文ではこれらが心筋梗塞時の梗塞範囲の縮小につながる可能性が示唆されている。

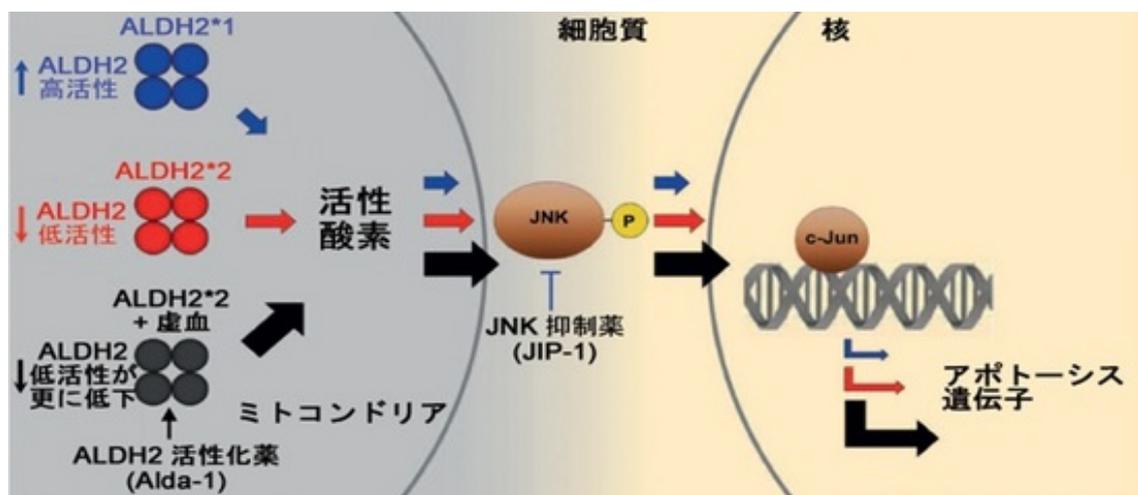


図4 ALDH2*2が心筋傷害を増強するメカニズム

●本論文が示唆すること

お酒のみの人で、「やったー！自分は虚血性心疾患にもかかりにくいし、心筋梗塞になっても重症とならないし、ニトログリセリンも良く効くんだ！」と喜んだ人もいるかもしれないが、残念ながら必ずしもそうとは言えない。ALDH2の多型という遺伝的因子では確かにそうかもしれないが、飲酒による環境因子が働くとこの利点がどのくらい生きてくるかは分からない。これを知るためには、*1/*1（野生型）で飲酒者と非飲酒者を比較して心筋梗塞の発症頻度・発症時の重症度を比較する必要があるだろう。

© 2006-2014 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.