



令和6年1月27日

「お酒に弱いはずなのに飲んでしまうのはなぜ？」

日本人の飲酒行動を決定づける遺伝的構造の解明と食道がんリスクとの関連

ハイライト

- お酒に強いかわいかに決定する主な要因としてお酒の分解に関わる酵素 *ALDH2* の遺伝子 (*ALDH2*) の遺伝的な違いがある。
- 日本人約 17 万 6 千人を対象にしたゲノム解析により、その違いとの組み合わせによって飲酒行動に影響を与える別の 7 つの遺伝的要因を同定し、お酒に弱いにもかかわらず飲酒量が多い人に特徴的な遺伝的構造を明らかにした。
- 今回同定された遺伝的要因には、食道がんに対しても、*ALDH2* の遺伝的な違いと組み合わせることにより、より高いリスクを示すものが存在し、食道がんの個別化予防に役立つことが期待される。

これまでの研究で、人がどれだけお酒を飲むか（飲酒習慣や量）は遺伝によっても影響を受けることが分かっています。お酒を飲んだとき、アルコールは主にアルコール脱水素酵素によりアセトアルデヒド⁽¹⁾に分解され、アセトアルデヒドはさらにアルデヒド脱水素酵素（aldehyde dehydrogenase; *ALDH*）、特に *ALDH2* により無害な酢酸に分解されます。*ALDH2* の遺伝子 (*ALDH2*) には、アセトアルデヒドの分解能力に差をもたらす遺伝的な違いがあり、この遺伝的な違いによって日本人は 3 つのグループに分けることができます。アセトアルデヒドの分解能力が低い場合、お酒を飲むとアセトアルデヒドが体内にたまり顔が赤くなるフラッシング反応⁽²⁾が起きるため、この *ALDH2* の遺伝的な違いはお酒に強い人、弱い人、全く飲めない人の違いをもたらす主な要因ともなっています。

愛知県がんセンターがん予防研究分野の松尾恵太郎分野長、小柳友理子主任研究員、名古屋大学大学院医学系研究科実社会情報健康医療学の中析昌弘准教授らの共同研究グループは、日本分子疫学コンソーシアム (*J-CGE*)⁽³⁾、ながはまコホート⁽⁴⁾およびバイオバンク・ジャパン⁽⁵⁾で収集された日本人集団約 17 万 6 千人を対象に、*ALDH2* の遺伝的な違いとの組み合わせによって飲酒行動に影響を与える、別の遺伝的要因を探索するゲノム解析を行いました。その結果、7 つの遺伝子領域にみられた遺伝的要因が、*ALDH2* の遺伝的な違いと組み合わせることで飲酒行動に影響を与えることをつきとめました。つまり、*ALDH2* の遺伝的な違いではお酒に弱いタイプのひとでも、別の遺伝的要因との組み合わせによってはよりたくさんお酒を飲んでしまうということです。

さらに、本研究で同定された遺伝子領域の遺伝的要因の中には、*ALDH2* の遺伝的な違いとの組み合わせにより代表的な飲酒関連がんである食道がんのリスクをより高める要因が存在することがわかりました。これらの研究結果は、日本人の遺伝的背景に基づいた個別化予防のさらなる促進につながることを期待されます。

本研究成果は、アメリカ科学振興協会（AAAS）のオンライン科学雑誌『*Science Advances*』（2024年1月26日付：日本時間1月27日）に掲載されました。

研究の背景

飲酒は様々な疾患や障害に関連します。アルコールの代謝に関わる酵素 ALDH2 の遺伝子（*ALDH2*）には、日本人の飲酒行動に最も強力な影響を与える遺伝的要因となる、重要な遺伝的な違い（バリエーション⁽⁶⁾）が存在します。その重要なバリエーションは、*ALDH2* 遺伝子上の特定の場所にある1つの塩基が G から A に変化する一塩基多型（SNP）⁽⁷⁾で、「rs671⁽⁸⁾」と呼ばれています。rs671により、日本人は、GG型、GA型、AA型という3つの遺伝型に分けられ、どの遺伝型を持つかによって飲酒行動に明確な違いがあります。GG型の場合、アセトアルデヒドを代謝できるため飲酒後のフラッシング反応が起こりにくく、飲酒する傾向にあります。欧米系集団ではほとんどがこのGG型です。一方、AA型はアセトアルデヒドの分解能力が極めて低くほぼ飲酒しません。中間のGA型はGG型よりアセトアルデヒドの分解能力が低いものの、人によって幅広い飲酒パターンを示します。

この遺伝型による飲酒行動の違いは、頭頸部がんや食道がんなどの飲酒関連がんのリスクにも大きく寄与します。飲酒してもアセトアルデヒドが蓄積しにくいGG型と飲酒をしないAA型は飲酒関連がんのリスクが低いのに対し、GA型は飲酒によるアセトアルデヒド曝露量の上昇に伴い飲酒関連がんの最も高いリスクを有します（Koyanagi YN, et al. *Eur J Cancer Prev.* 2017）。このため、GA型の幅広い飲酒行動を決定する別の遺伝的要因の同定は、飲酒関連がんの個別化予防に寄与すると考えられます。

研究内容と成果

本研究はまず、J-CGE、ながはまコホート及びバイオバンク・ジャパンより収集された日本人集団 175,672 人の遺伝情報と飲酒行動の情報を用いて、日本人のゲノム全体の中から *ALDH2* rs671 の遺伝型にかかわらず飲酒行動に関連するバリエーションを探すゲノムワイド関連解析（GWAS）⁽⁹⁾を行いました（「層別なし解析」）。その結果、*ALDH2* を含む6つの遺伝子領域（*GCKR* 遺伝子、*KLB* 遺伝子、*ADH1B* 遺伝子、*ALDH1B1* 遺伝子、*ALDH1A1* 遺伝子、*ALDH2* 遺伝子）上の SNP が飲酒関連バリエーションとして同定されました（図1）。

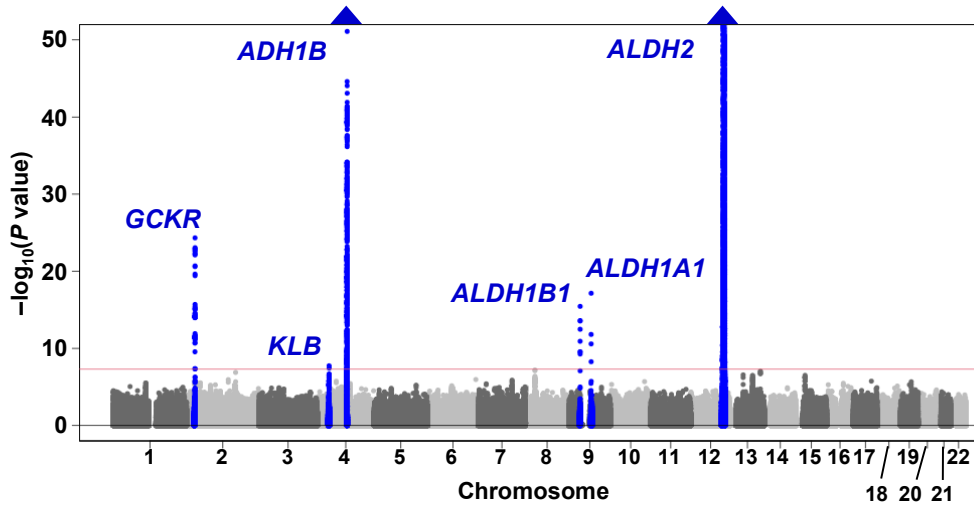


図 1. 1 日アルコール摂取量の GWAS のマンハッタンプロット(層別なし解析)

各染色体上の位置(x 軸)と、解析対象となった全ゲノム領域の $-\log_{10}(P \text{ 値})$ (y 軸)が示されている。実線はゲノムワイド有意($P \text{ 値} < 5.0 \times 10^{-8}$)水準を示す。三角形は $P \text{ 値} < 5.0 \times 10^{-50}$ の SNP を含む座位を示す。

次に、それぞれの rs671 遺伝型別に GWAS を行いました(「層別あり解析」)。AA 型は対象者のほとんどが飲酒を全くしないため AA 型だけの GWAS は行いませんでした。層別あり解析の結果、GG 型では 3 つの遺伝子領域(*GCKR* 遺伝子、*KLB* 遺伝子、*ADH1B* 遺伝子)上の SNP が飲酒関連バリエントとして同定されましたが(図 2A)、これらは rs671 遺伝型がほとんど GG 型である欧米系集団を対象とした飲酒行動 GWAS でよく検出される遺伝子領域と一致しました。一方で、GA 型ではアルコール代謝関連遺伝子である *ADH1B*、*ALDH1B1*、*ALDH1A1*、*ALDH2* 遺伝子を含む 6 つの遺伝子領域(*GCKR* 遺伝子、*ADH1B* 遺伝子、*ALDH1B1* 遺伝子、*ALDH1A1* 遺伝子、*ALDH2* 遺伝子、*GOT2* 遺伝子)上の SNP が飲酒関連バリエントとして同定されました(図 2B)。

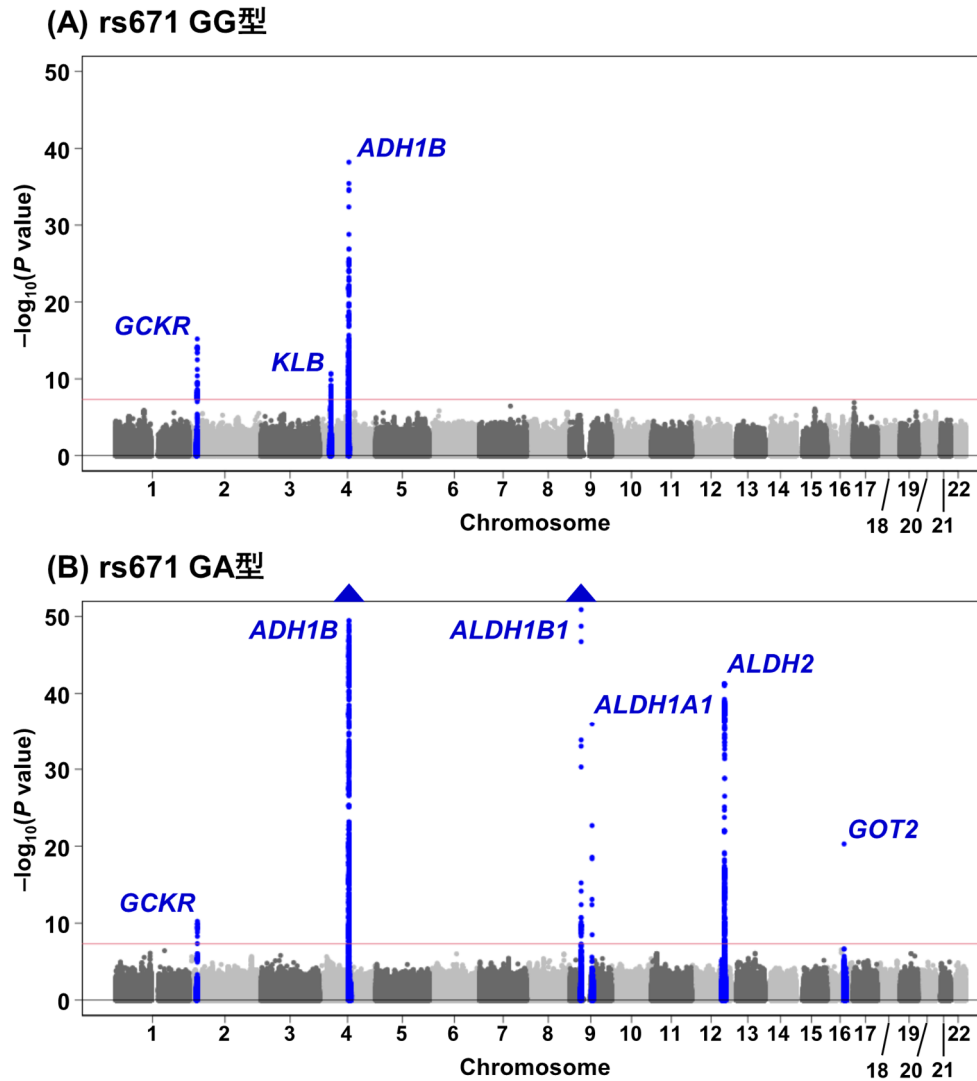


図 2. 1 日アルコール摂取量の GWAS のマンハッタンプロット(層別あり解析)

(A) rs671 GG 型、(B) rs671 GA 型の結果を示す。各染色体上の位置(x 軸)と、解析対象となった全ゲノム領域の $-\log_{10}(P \text{ 値})$ (y 軸) が示されている。実線はゲノムワイド有意 ($P \text{ 値} < 5.0 \times 10^{-8}$) 水準を示す。三角形は $P \text{ 値} < 5.0 \times 10^{-50}$ の SNP を含む座位を示す。

図 3 は、層別あり解析により同定された遺伝子領域で最も関連の高い SNP の飲酒への効果の大きさを示しています。各 SNP の飲酒への効果の大きさは、rs671 遺伝型の違いにより大きく異なっていました。例えば、*ALDH1A1* rs8187929 は *ALDH1A1* 遺伝子上の 1 つの塩基が T から A のバリエーションに変化する SNP ですが、rs671 GG 型の人 が *ALDH1A1* rs8187929 に A 塩基 (TA 型や AA 型) を持っていて飲酒量は変わらないのに対し、rs671 GA 型の人 が *ALDH1A1* rs8187929 に A 塩基を持つと飲酒量が増えます。このように rs671 遺伝型で層別化した GWAS を行うことで、遺伝型によって表現型⁽¹⁰⁾ (今回の場合は飲酒量) への影響が異なる SNP が明らかになり、SNP が単独ではなく複数組み合わせられて表現型に影響している (「交互作用」⁽¹¹⁾) といいます) が示されました。

SNP 遺伝子	Ref/Alt	飲酒への効果の大きさ		P値
		rs671 GG型	rs671 GA型	
rs1260326 <i>GCKR</i>	T/C	0.071* 6.49×10^{-16}	0.063* 5.71×10^{-11}	-0.4
rs28712821 <i>KLB</i>	G/A	0.061* 2.08×10^{-11}	0.010 0.313	-0.3
rs1229984 <i>ADH1B</i>	T/C	0.134* 6.40×10^{-39}	0.243* 3.12×10^{-101}	-0.2
rs2228093 <i>ALDH1B1</i>	C/T	0.017 0.085	-0.158* 2.00×10^{-54}	-0.1
rs8187929 <i>ALDH1A1</i>	T/A	0.032 0.187	0.335* 1.22×10^{-36}	0
rs79463616 <i>ALDH2</i>	G/A	0.007 0.524	-0.224* 5.72×10^{-42}	0.1
rs73550818 <i>GOT2</i>	C/A	0.031 6.78×10^{-4}	-0.092* 5.09×10^{-21}	0.2

図 3. 層別あり解析で同定された SNP の飲酒量への効果量

各 SNP の飲酒量への効果の大きさと方向がヒートマップで示されている。黄色が濃いほど飲酒量増加効果が大きく、青色が濃いほど飲酒量低下効果が大きい。アスタリスクはゲノムワイド有意 (P 値 $< 5.0 \times 10^{-8}$) であった推定値であることを示す。

さらに、層別あり解析で同定された 7 つの SNP と代表的な飲酒関連疾患である食道がんリスクとの関連を検討するため、愛知県がんセンター病院疫学研究 (HERPACC) とバイオバンク・ジャパンにより収集された食道がん症例群と非がん対照群を用いた食道がん症例対照研究を行いました。その結果、層別あり解析で同定された 7 つの SNP のうち 4 つが食道がんリスクに対しても rs671 と「交互作用」を伴って関連していることが示唆されました (P 値 < 0.05) (図 4)。例えば、*ADH1B* rs122994 は *ADH1B* 遺伝子上の 1 つの塩基が T から C のバリエーションに変化する SNP ですが、rs671 GA 型の人が、*ADH1B* rs122994 に C 塩基を持つと、それぞれ単独でのリスクを足し合わせた場合より食道がんのリスクが 3.77 倍上乗せされて高くなります。

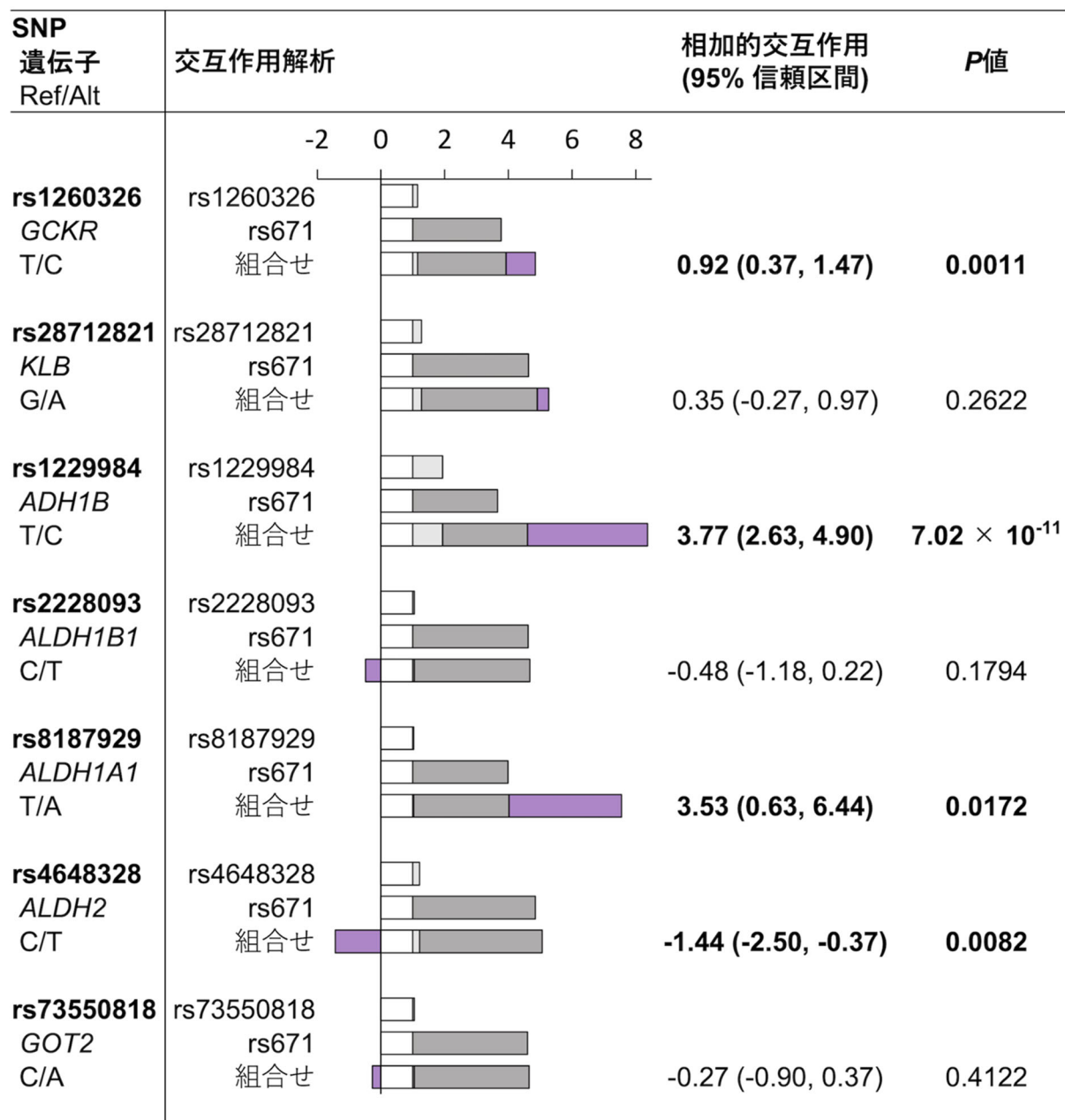


図 4. 層別あり解析で同定された SNP と rs671 を組み合わせて算出した食道がんリスク

積み上げ棒グラフは、基準集団(各 SNP のバリエーションの変化なし、かつ、rs671 GG 型)の食道がんリスクを 1(オッズ比=1)(白色)としたときの、各 SNP のバリエーションが変化したことによる食道がんリスクの上乗せ効果(相対過剰リスク)(薄い灰色)、rs671GA 型による上乗せ効果(灰色)、および各 SNP のバリエーションの変化ありと rs671 GA 型が組み合わさることによる上乗せ効果(「交互作用」)(紫色)に分割したオッズ比として示されている。交互作用による効果が P 値 < 0.05 を示した推定値を太字で示す。GCKR、ADH1B、ALDH1A1 の SNP は rs671 GA 型と組み合わさると交互作用により食道がんのリスクがより高くなっている。一方で、ALDH2 の SNP は rs671 GA 型と組み合わさると交互作用により食道がんのリスクがより低くなっている。食道がん症例対照研究では、ALDH2 遺伝子領域として、層別あり解析により同定された最も関連の高い SNP rs79463616 と完璧に連鎖している SNP rs4648328 を評価した。

今後の展望

今回の研究結果から、飲酒行動の遺伝的背景には、rs671 と複数の SNP が「交互作用」を伴い関与していることが示されました。このように、「遺伝型層別 GWAS」を用いた研究アプローチは、表現型に対して強力な影響を持つ SNP がある場合、この SNP と交互作用を発揮する新規 SNP を

検出するための有効な手法であると考えられます。層別あり解析で同定された SNP には、飲酒行動だけでなく食道がんリスクにも rs671 と「交互作用」を伴い関与するものが存在しており、日本人の遺伝的背景に基づく飲酒関連がんの個別化予防のさらなる促進に寄与することが期待されます。

研究支援

本研究は、国立がん研究センター研究開発費（28-A-19、31-A-18、2022-A-20）の支援を受けて行われました。HERPACC 研究は、文部科学省より科学研究費補助金（特定領域研究（17015018）、同新学術領域研究（研究領域提案型）（221S0001））、日本学術振興会（JSPS）科学研究費（JP16H06277[CoBiA]、JP26253041、JP20K10463）及び厚生労働省第3次対がん10か年総合戦略研究経費の支援を受けています。松尾恵太郎は、山際-吉田国際がん研究助成金、小林がん研究基金及び高松宮妃癌研究基金、小柳友理子はお酒の科学財団、鈴木越治は JSPS 科研費（JP19KK0418、JP20K10471）により支援されています。日本多施設共同コーホート研究（J-MICC Study）は、文部科学省より科学研究費補助金（特定領域研究（17015018）、同新学術領域研究（研究領域提案型）（221S0001））、JSPS 科研費（16H06277、22H04923 [CoBiA]）により支援されています。また、文部科学省（2003年4月から2015年3月まで）及び日本医療研究開発機構（AMED）（2015年4月～）によるバイオバンク・ジャパン・プロジェクトの資金の一部によっても支援されています。中枋昌弘は、JSPS 科研費（JP22H03350）と AMED（JP19km0405216）の支援を受けています。多目的コホート研究（JPHC Study）は、国立がん研究センター研究開発費（23-A-31 [toku]、26-A-2、28-A-19、29-A-4、31-A-18）、AMED 革新的がん医療実用化研究事業（JP16ck0106095、JP19ck0106266）及び厚生労働省がん研究助成金（1989年から2010年）により支援されています。東北メディカル・メガバンク計画（TMM）は、復興庁、文部科学省、AMED（JP20km0105001、JP20km0105002、JP20km0105003、JP20km0105004）により支援されています。ながはまコホートは、JSPS 科研費（JP17K07255、JP17KT0125）、AMED 難治性疾患実用化研究事業（JP16ek0109070h0003、JP18kk0205008h0003、JP18kk0205001s0703 JP19ek0109283h0003、JP19ek0109348h0002）の支援を受けています。バイオバンク・ジャパンプロジェクトは、AMED オーダーメイド医療の実現プログラムの支援を受けています。難波真一は武田科学財団、岡田随象は JSPS 科研費（22H00476）、AMED（JP21gm4010006、JP22km0405211、JP22ek0410075、JP22km0405217、JP22ek0109594）、JST ムーンショット R&D（JPMJMS2021、JPMJMS2024）、武田科学財団、大阪大学大学院医学系研究科バイオインフォマティクスイニシアティブの支援を受けています。

用語解説

(1) アセトアルデヒド

アルコールの最初の代謝産物。飲酒したあとのフラッシング反応（顔が赤くなる、頭痛、動悸、吐き気など）を引き起こすだけでなく、ヒトへの発がん性が示唆されている。ヒトの体内では主に ALDH2 酵素により酢酸へと代謝され無毒化される。

(2) フラッシング反応

少量の飲酒で、顔が赤くなる、頭痛、動悸、吐き気などが起こること。アセトアルデヒドが蓄積されることが主な原因となって起こる。

(3) 日本分子疫学コンソーシアム(J-CGE)

J-CGE は Japanese Consortium of Genetic Epidemiology studies の略。日本の分子疫学研究を統合し、遺伝情報を利用して疫学研究を行うコンソーシアム。本研究には J-CGE として以下 4 つの分子疫学研究が含まれている。

多目的コホート研究 (JPHC Study)

国立がん研究センターを中心に、1990 年より実施されているコホート研究。日本各地の約 14 万人を対象に、生活習慣や生活環境と疾病の発症について追跡を行っている。

愛知県がんセンター病院疫学研究 (HERPACC)

愛知県がんセンターにおいて 1988 年より実施されている病院疫学研究。初診患者を対象に生活習慣に関するアンケート調査と、臨床情報及び血液サンプルの収集を行っている。

日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study)

2005 年より日本全国の複数の研究機関が協力して実施しているコホート研究。10 万人以上の日本人集団を対象に、血液サンプルの収集、生活習慣及びがんやその他の生活習慣病の発症について追跡を行っている。

東北メディカル・メガバンク計画 (TMM)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構と岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構が 2013 年より実施しているプロジェクト。東北地方の約 15 万人を対象にコホート研究を実施し、生体試料や生活習慣及び健康情報を収集したバイオバンクを構築している。

(4) ながはまコホート

2007 年より滋賀県長浜市で実施されているゲノム・コホート研究。地域住民を対象に、遺伝情報の登録、健康診断やアンケート調査による健康状態や生活習慣の追跡を行っている。

(5) バイオバンク・ジャパン

日本における大規模なバイオバンク (生体試料バイオバンク) プロジェクト。日本国内の複数の病院や医療機関と連携し、2003 年から 2018 年までの間に日本人集団 27 万人分のゲノム DNA や血清サンプル及び臨床情報などが収集された。

(6) バリエント

ゲノム DNA の塩基配列や構造の違いにより、遺伝情報の一部は人によって異なっており、この違いをバリエントと呼ぶ。特に、塩基配列中の一つの塩基が他の塩基に変わる変化で、一般集団でよく見られるものを一塩基多型 (SNP) と呼ぶ ((7)参照)。ALDH2 の酵素活性に大きな影響のある ALDH2 遺伝子上の SNP として rs671 ((8)参照) が知られており、塩基配列がグアニン (G) からアデニン (A) に変化する。遺伝子は原則的に父由来と母由来の 2 つで一組であることから、G と A の組み合わせにより、それぞれの人は 3 種類の遺伝型 (GG 型、GA 型、AA 型) のいずれかを持つ。

(7) 一塩基多型 (SNP)

SNP は Single Nucleotide Polymorphism の略。バリエーションのうち、ゲノム DNA の塩基配列中の一つの塩基が他の塩基に変わることによるものを指す。

(8) rs671

ALDH2 のバリエーションの中で *ALDH2* の酵素活性に大きな影響のある SNP。*ALDH2* 遺伝子の塩基配列の特定の箇所でグアニン (G) がアデニン (A) に置き換わり、504 番目のアミノ酸がグルタミン酸からリシンに置き換わることで、*ALDH2* 酵素活性が大きく低下し、アセトアルデヒドの分解ができなくなる。

(9) ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

GWAS は Genome-Wide Association Study の略。人々の遺伝的な違いが特定の形質 (健康状態や身体の特徴) とどのように関連しているのかを調べる研究方法。数百万ヶ所のバリエーションを全ゲノム (遺伝情報の全体) にわたって網羅的に調査し、それらが特定の形質と関連しているかどうかを検討する。

(10) 表現型

個体の見た目や機能など、遺伝子と環境の影響を受けて個体がもつ形態や機能の特徴を「形質」といい、個々の個体で観察できる形質タイプを「表現型」という。例えば、「身長」、「ABO 式血液型」、「目の色」の各形質に対して、「高い・低い」、「A 型・B 型・AB 型・O 型」、「青色・緑色・黒」などが表現型として観察される。

(11) 交互作用

異なる要因同士が組み合わさることによって、単独での効果とは異なる効果を生み出すこと。

掲載論文

【タイトル】

Genetic architecture of alcohol consumption identified by a genotype-stratified GWAS, and impact on esophageal cancer risk in Japanese people

【著者】

Yuriko N. Koyanagi^{†*}, Masahiro Nakatochi^{†*}, Shinichi Namba, Isao Oze, Hadrien Charvat, Akira Narita, Takahisa Kawaguchi, Hiroaki Ikezaki, Asahi Hishida, Megumi Hara, Toshiro Takezaki, Teruhide Koyama, Yohko Nakamura, Sadao Suzuki, Sakurako Katsuura-Kamano, Kiyonori Kuriki, Yasuyuki Nakamura, Kenji Takeuchi, Atsushi Hozawa, Kengo Kinoshita, Yoichi Sutoh, Kozo Tanno, Atsushi Shimizu, Hidemi Ito, Yumiko Kasugai, Yukino Kawakatsu, Yukari Taniyama, Masahiro Tajika, Yasuhiro Shimizu, Etsuji Suzuki, Yasuyuki Hosono, Issei Imoto, Yasuharu Tabara, Meiko Takahashi, Kazuya Setoh, The BioBank Japan Project, Koichi Matsuda, Shiori Nakano, Atsushi Goto, Ryoko Katagiri, Taiki Yamaji, Norie Sawada, Shoichiro Tsugane, Kenji Wakai, Masayuki Yamamoto, Makoto Sasaki, Fumihiko Matsuda, Yukinori Okada, Motoki Iwasaki, Paul Brennan, Keitaro Matsuo*

([†] 第一著者、* 責任著者)

【掲載誌】

Science Advances