

### 8. Aldh2欠損マウスによるアルコール性臓器障害の機序解明とその産業医学への応用

小山 倫浩<sup>1</sup> 森田 勝<sup>2</sup> 一瀬 豊日<sup>1</sup>  
 末永 玲子<sup>1</sup> 小川 真規<sup>1</sup> 山口 哲右<sup>1</sup>  
 鈴木 理恵<sup>1</sup> 木長 健<sup>1</sup> 樺田 尚樹<sup>3</sup>  
 安元 公正<sup>2</sup> 川本 俊弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 産業医科大学医学部衛生学

<sup>2</sup> 産業医科大学医学部第2外科学

<sup>3</sup> 産業医科大学産業保健学部保健情報科学

【背景・目的】1987年にはアルコール性疾患による医療費は一兆円を上回り、アルコール性疾患を予防することは産業医学のみならず社会的に重要な課題である。アルデヒド脱水素酵素(ALDH)2は主要なアルコール解毒酵素として知られ、日本人の約半数はALDH2が不活性化しており(ALDH2不活性型)、ALDH2不活性型の人飲酒により顔面紅潮や心悸亢進などのフラッシング反応を示す。また、ALDH2活性型の人に比べてALDH2不活性型の人飲酒によりアルコール性肝障害に罹患しやすく、食道癌や口腔・咽頭癌も有意に発症している。このため、本研究室で既に作成した*Aldh2*欠損マウス(Kitagawa et al, 2000)を用いて産業医学へ応用するため次のような研究を立案した。1)野生型(C57BL/6)マウスと*Aldh2*欠損マウスの肺、心、腎、睪丸、肝、食道、胃、結腸、脾など各臓器のAldhやCyp酵素の発現を検出する。2)ヒト食道癌切除標本を用いて食道上皮よりALDHやCYP酵素の発現を検出し、*Aldh2*欠損マウスの酵素発現検出結果と比較検討する。

【対象・方法】1)野生型(C57BL/6)マウスと*Aldh2*欠損マウスの肺、心、腎、睪丸、肝、食道、胃、結腸、脾など各臓器のAldh酵素(Aldh1・Aldh2)やCyp酵素(Cyp1a1・Cyp2e1・Cyp4b)の発現を検出する(n=5)。2)ヒト肝臓を用いてALDH酵素(ALDH1・ALDH2)やCYP(CYP1A1・CYP2E1)酵素発現の確認を行い(n=1)、ヒト食道癌切除標本より食道上皮よりALDH酵素(ALDH1・ALDH2)やCYP(CYP1A1・CYP2E1)酵素の発現を明らかにする(n=5)。【結果・考察】肝のみならず食道など様々な臓器の細胞質にAldhやCyp酵素の発現を認めた。ヒト食道上皮においてALDH1・CYP1A1が発現していたが、CYP2E1発現は認めなかった。一方、食道上皮におけるALDH2発現は強度の個人差を認めた。以上の結果は、各個人に則した食道癌発生の危険度を予想し、事実に基づいた食道癌発生予防を展開する一助となると考えられる。

### 9. アセトアルデヒド500ppm全身暴露におけるAldh2ノックアウトマウス肝臓内ALDH2、CYP2E1発現の変動

木長 健<sup>1</sup> 小山 倫浩<sup>1</sup> 一瀬 豊日<sup>1</sup>  
 小川 真規<sup>1</sup> 山口 哲右<sup>1</sup> 鈴木 理恵<sup>1</sup>  
 北川 恭子<sup>2</sup> 川本 俊弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 産業医科大学医学部衛生学

<sup>2</sup> 浜松医科大学医学部生化学第一

【目的】エタノールの中間代謝産物のアセトアルデヒドは主にアルデヒド脱水素酵素(ALDH)2によって代謝されている。日本人のおよそ半数はALDH2の活性を持たない遺伝子型(ALDH2不活性型)であり、これらの人は飲酒後にフラッシング反応を示す。しかしながら、ALDH2不活性型のヒトに対するアセトアルデヒド暴露の毒性評価は特に行われてはいない。そこで今回、野生型マウス(*Aldh2*<sup>+/+</sup>)および*Aldh2*ノックアウトマウス(*Aldh2*<sup>-/-</sup>)にアセトアルデヒド全身暴露を行い、肝臓内のALDH2およびチトクロームP450(CYP)2E1の発現を検討した。【方法】*Aldh2*<sup>+/+</sup>および*Aldh2*<sup>-/-</sup>に、500ppmアセトアルデヒドを14日間連続で全身暴露した。また、対照群にはroom airを同様に14日間暴露した。暴露後直ちに解剖し、肝臓を凍結保存した。これらの肝臓よりミトコンドリア、ミクロソーム成分を抽出し、ALDH2、CYP2E1の発現をウェスタンブロット法にて検出した。【結果】まず、ALDH2については*Aldh2*<sup>+/+</sup>でALDH2の発現が認められ、room airのマウスに比べて500ppmアセトアルデヒドに暴露したマウスでは強い発現を認めた。CYP2E1については、*Aldh2*<sup>+/+</sup>、*Aldh2*<sup>-/-</sup>のすべての個体で発現が認められた。*Aldh2*<sup>+/+</sup>では、room airのマウスに比べて500ppmアセトアルデヒドに暴露したマウスでは強く発現していた。また、room airのマウスでは*Aldh2*<sup>+/+</sup>よりも*Aldh2*<sup>-/-</sup>において強い発現を認めた。【考察】*Aldh2*<sup>+/+</sup>では、500ppmアセトアルデヒド暴露によって、ALDH2、CYP2E1ともに発現が強くなっており、アセトアルデヒド全身暴露により発現が誘導されたと考えられた。また、room airのマウスにおいて、CYP2E1が*Aldh2*<sup>+/+</sup>よりも*Aldh2*<sup>-/-</sup>で強く発現していた。*Aldh2*<sup>+/+</sup>と*Aldh2*<sup>-/-</sup>の間でCYP2E1の発現の差について蛋白レベルでの報告はいまだにされていないので、今後さらに検討をしていきたい。