

(書式12)

氏名	おおかた ひでき 大方 英樹
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成30年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学 専攻
学位論文題目	飲酒後の食道組織中アセトアルデヒドに関する検討
論文審査委員	主査 教授 片桐 秀樹 教授 木内 喜孝 教授 亀井 尚

論文内容要旨

【研究背景】 飲酒により産生されるアセトアルデヒドは食道扁平上皮癌の発癌物質とされており、エタノール・アセトアルデヒドの代謝に関わるアルコール脱水素酵素 1B (*ADH1B*)、アセトアルデヒド脱水素酵素 2 (*ALDH2*) の遺伝子多型は食道扁平上皮癌リスクと関連している。食道へのアセトアルデヒド曝露経路としては唾液中に溶解したアセトアルデヒドによる直接曝露などが考えられているが、飲酒後の食道組織中のアセトアルデヒドを測定した報告はない。

【研究目的】 飲酒後の食道組織中アセトアルデヒド濃度測定と食道局所におけるアルコール代謝酵素の発現やシグナル伝導経路の活性化への作用を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】 本研究は臨床研究と基礎研究の2方向からのアプローチで行った。臨床研究では健康成人男性 (*ALDH2* 活性型、不全型) を対象とし、飲酒後に唾液中のアセトアルデヒド消去作用のある L-システイン製剤あるいはプラセボ製剤 (それぞれ別日に投与) を二重盲検にて 60 分間継続投与し、飲酒前、飲酒 30・60 分後に唾液・血液採取、飲酒 60 分後には内視鏡下に食道生検を行い、それぞれのエタノール・アセトアルデヒド濃度を測定した。基礎研究では、ヒト正常食道扁平上皮細胞株である Het1A 細胞を用いて、正常食道における *ADH1B*・*ALDH2* 発現、L-システイン濃度が Het1A 細胞の *ADH1B*・*ALDH2* 発現に及ぼす影響、Het1A 細胞へのエタノール・アセトアルデ

(書式12)

ヒド刺激によるマイクロアレイでの遺伝子発現変動、Het1A細胞へのエタノール・アセトアルデヒド刺激によるMAP kinase発現を測定した。

【研究結果】 臨床研究では、*ALDH2*活性型10名、不全型10名を対象とした。飲酒後の血中アセトアルデヒド・エタノール濃度、食道組織中エタノール濃度はL-システイン製剤投与の有無による差異を認めなかった。唾液中アセトアルデヒド濃度は、L-システイン製剤投与群で*ALDH2*活性型・不全型共に有意に低下した(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$) が、逆に食道組織中アセトアルデヒドについては、*ALDH2*活性型・不全型共にL-システイン製剤投与群でアセトアルデヒド検出可能な症例を認めた。基礎研究では、食道扁平上皮においてADH1Bと*ALDH2*の発現を認め、Het1A細胞への高濃度L-システイン刺激によりADH1Bの発現上昇を認めた。エタノール・アセトアルデヒド刺激ともにマイクロアレイ、パスウェイ解析にてMAP kinase経路の遺伝子発現変動を認め、Western blottingでは、ERKシグナルがエタノール・アセトアルデヒド刺激で同様の発現変動パターンを示した。

【結論】 本研究では、飲酒後の食道組織からアセトアルデヒドを検出し得た。食道組織へのアセトアルデヒドの曝露には、飲酒後の食道組織局所におけるエタノールからアセトアルデヒドへの代謝が関与している可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 飲酒後の食道組織中アセトアルデヒドに関する検討

所属専攻・分野名 医科学専攻 消化器病態学 分野

学籍番号 B4MD5022 氏名 大方 英樹

【研究背景】 飲酒により産生されるアセトアルデヒドは食道扁平上皮癌の発癌物質とされており、エタノール・アセトアルデヒドの代謝に関わるアルコール脱水素酵素 1B (*ADH1B*)、アセトアルデヒド脱水素酵素 2 (*ALDH2*) の遺伝子多型は食道扁平上皮癌リスクと関連している。食道へのアセトアルデヒド曝露経路としては唾液中に溶解したアセトアルデヒドによる直接曝露などが考えられているが、飲酒後の食道組織中のアセトアルデヒドを測定した報告はない。【研究目的】 飲酒後の食道組織中アセトアルデヒド濃度測定と食道局所におけるアルコール代謝酵素の発現やシグナル伝導経路の活性化への作用を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】 本研究は臨床研究と基礎研究の 2 方向からのアプローチで行った。臨床研究では健康成人男性 (*ALDH2* 活性型、不全型) を対象とし、飲酒後に唾液中のアセトアルデヒド消去作用のある L-システイン製剤あるいはプラセボ製剤（それぞれ別日に投与）を二重盲検にて 60 分間継続投与し、飲酒前、飲酒 30・60 分後に唾液・血液採取、飲酒 60 分後には内視鏡下に食道生検を行い、それぞれのエタノール・アセトアルデヒド濃度を測定した。基礎研究では、ヒト正常食道扁平上皮細胞株である Het1A 細胞を用いて、正常食道における *ADH1B*・*ALDH2* 発現、L-システイン濃度が Het1A 細胞の *ADH1B*・*ALDH2* 発現に及ぼす影響、Het1A 細胞へのエタノール・アセトアルデヒド刺激によるマイクロアレイでの遺伝子発現変動、Het1A 細胞へのエタノール・アセトアルデヒド刺激による MAP kinase 発現を測定した。【研究結果】 臨床研究では、*ALDH2* 活性型 10 名、不全型 10 名を対象とした。飲酒後の血中アセトアルデヒド・エタノール濃度、食道組織中エタノール濃度は L-システイン製剤投与の有無による差異を認めなかった。唾液中アセトアルデヒド濃度は、L-システイン製剤投与群で *ALDH2* 活性型・不全型共に有意に低下した（それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$ ）が、逆に食道組織中アセトアルデヒドについては、*ALDH2* 活性型・不全型共に L-システイン製剤投与群でアセトアルデヒド検出可能な症例を認めた。基礎研究では、食道扁平上皮において *ADH1B* と *ALDH2* の発現を認め、Het1A 細胞への高濃度 L-システイン刺激により *ADH1B* の発現上昇を認めた。エタノール・アセト

アルデヒド刺激ともにマイクロアレイ、パスウェイ解析にて MAP kinase 経路の遺伝子発現変動を認め、Western blotting では、ERK シグナルがエタノール・アセトアルデヒド刺激で同様の発現変動パターンを示した。【結論】 本研究では、飲酒後の食道組織からアセトアルデヒドを検出し得た。食道組織へのアセトアルデヒドの曝露には、飲酒後の食道組織局所におけるエタノールからアセトアルデヒドへの代謝が関与している可能性が示唆された。

初めて食道組織中のアセトアルデヒドを検出し、また食道上皮培養細胞を用いてエタノール、アセトアルデヒドのシグナル伝達経路への作用を示した研究であり、学位に値する内容である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。