

厚 生 省

新しい日米科学技術協力に関する研究

(アルコール中毒遺伝学)

(H10-特別-070)

平成10年度研究報告書

白 倉 班

白 倉 克 之

平成 11 年 3 月

目 次

1. 新しい日米科学技術協力：アルコール中毒遺伝学 1
主任研究者 白 倉 克 之（国立療養所久里浜病院）

2. 新しい日米科学技術協力：アルコール中毒遺伝学 7
分担研究者 白 倉 克 之（国立療養所久里浜病院）

3. アルコール依存症の遺伝学：遺伝要因，マーカー，症候群に関する最新知見 11
分担研究者 ビクター・ヘッセルブロック（米国コネチカット大学医学部精神医学教室）

4. 米国におけるアルコール関連基礎研究の概要 13
分担研究者 サム・ザカーリ（米国立アルコール症研究所基礎研究部）

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
総括研究報告書

新しい日米科学技術協力：アルコール中毒遺伝学

主任研究者 白倉克之 国立療養所久里浜病院長

研究要旨 本研究の目的は、アルコール依存症の発症に関与している遺伝子を同定することにある。遺伝子同定のための方法には、主に遺伝子相関解析と連鎖解析がある。以前よりの継続で、今年度も日本側は主に相関解析を行ない、米国側は連鎖解析を行なった。今年度は更に、米国より多くの研究者に来日してもらい、遺伝研究を含めて今後の共同研究の可能性、その実施方法等について話し合うために東京で会議を開いた。その主な内容は以下の通りである。相関研究：2型アルコール脱水素酵素 (ADH2)は、2型アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)と共にアルコール依存症の抑制遺伝子として働いていることを我々は既に報告した。今年度は、ADH2 およびALDH2 遺伝子がアルコール依存症のいかなる症候群に相関するか検討した結果、離脱症状の重症度に関与していることが示唆された。また、白人で報告されているトリプトファン水酸化酵素とアルコール依存症の相関は日本人には認められず、アルコール依存症の発症における本遺伝子の関与はないものと判断された。連鎖研究：我々のが共同研究機関である米国アルコール症研究所が推進している遺伝研究で、染色体1、2、4、7番にアルコール依存症と連鎖する領域のあることが明らかになった。日米共同ワークショップ：本院が開催した会議（平成10年11月12日-14日、KKR ホテル東京）で、遺伝研究をはじめとする種々の分野での話し合いが持たれた。その結果、今後も遺伝の共同研究を続けていくことが確認されたほか、疫学などで新たな日共同研究が開始される可能性が話し合われた。

分担研究者

白倉克之

国立療養所久里浜病院長

Sam Zakhari (サム ザカーリ)

米国立アルコール症研究所基礎研究部長

Victor Hesselbrock (ビクター ヘッセルブ
ック)

コネチカット大学医学部精神医学教室教授

研究協力者

樋口 進

国立療養所久里浜病院臨床研究部長

松下幸生

国立療養所久里浜病院精神科医長

本研究がカバーする内容は、主任研究者の遺伝子相関研究、米国共同研究者らによる遺伝子連鎖解析の紹介、および日米共同研究推進の目的で行われた日米共同ワークショップである。研究内容が各々大きく異なるために、主任研究者による研究内容は定められたフォーマットで略述するが、他の2プロジェクトについては、その後まとめて記載する。研究発表、知的所有権の取得状況等は最後に記載する。

遺伝子相関研究

A. 研究目的

本研究は、遺伝子の相関研究および連鎖研究から、アルコール依存症の発症に関与している遺伝子を同定することをその目的としている。この遺伝子の同定は、アルコール依存症の病態を解明する上で必要不可欠であり、また、これにより将来的には画期的な予防方法、治療方法の確立に発展していくことが期待されている。

今年度は、ADH2、ALDH2 遺伝子のアルコール依存症発症における機序をより明確にする目的でこの遺伝子が臨床症状のどの症候群に関与するか検討した。さらに、最近白人で報告されているトリプトファン水酸化酵素 (TPH)のアルコール依存症との相関を多数の症例を用いて追試した。

B. 研究方法

1) ADH2、ALDH2 の相関研究

これらの研究はすべて、対象者に研究の目的をよく説明し、参加の同意を得た後に行なった。

このプロジェクトは昨年度からの継続である。当院および駒木野病院の入院アルコール依存症約 700 症例に対して、面接調査を実施し、Temperament and Character Inventory、Sensation Seeking Scale 等の心理テストを実施した。さらに、症例の同意を得た上で採血し、DNA を抽出し ADH2、ALDH2 の遺伝子型を決定した。昨年度は、変異型 ADH2、ALDH2 を有する症例とそうでない症例の心理テスト成績を比較検討した。今年度は、Structured Clinical Interview for DSM-III-R で評価した臨床症状、特にアルコール依存および反社会性人格障害、とこれらの遺伝子との関連を検討した。面接は、実際すべての症例で可能であったわ

けではなく、一部研究参加を拒否された症例もあり、最終的には、544 例が解析可能であった。

2) TPH 相関研究

白人を対象に、TPH 遺伝子の intron 7 に存在する A/C 多型がアルコール依存症のマーカーになるという報告がある。我々は、アルコール依存症者 430 症例、性・年齢をマッチングさせた 298 名の健常者において、この多型の検討を行なった。方法は polymerase chain reaction -restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法を用いた。

C. 研究結果および考察

1) ADH2、ALDH2 遺伝子

ALDH2 については、我々の既報と同様に変異群と正常群との間で臨床症状に差が認められなかった。しかし、非活性型 ALDH2 を有する症例の方が、アルコール依存症の発症が遅れる傾向が認められた。ADH2 についても、反社会性人格障害の下位項目等でとくに変異型と野生型との間で差は認められなかったが、離脱症状の重症度に顕著な統計学的有意差 ($P < 0.0001$) を認めた。この結果の生理学的意義は明らかでない。しかし、ADH2 の活性に関する *in vitro* 実験の結果から、離脱症状の重症度は、血液中のアルコールの消失速度が遅い方がより重症化することが予想される。

2) TPH 遺伝子

白人の結果と異なり、アルコール依存症群と健常群との間で TPH の A/C allele 頻度に差を認めなかった。この頻度は、ALDH2 の活性型 vs 非活性型で分類しても、発症年齢 (<40 vs $40 \leq$) で分類しても両群で差は認められなかった。TPH はセロトニン神経系の神経伝達物質である 5-HT 合成系の

律速酵素である。神経生物学研究によるアルコール依存症発症におけるセロトニン神経系の関与は明らかである。TPH 遺伝子の変異による機能的変化がアルコール依存症の発症に関与しているという仮説を今回の我々の研究結果は支持しなかった。TPH については、さらに追試が必要であることは言うまでもないが、この神経系を構成する別の要素（受容体など）の検討が必要であることを我々の研究結果は示唆しているようである。

D. 結論

今年度の本研究の目的は、1) アルコール依存症との関与が証明されている ADH2、ALDH2 遺伝子がいかなる機序でいかなる症候群に関与しているのかを明らかにする、2) アルコール依存症の疾患脆弱性に影響を与える新たな遺伝子を同定することにある。その結果、以下の結論を得た。

- 1) アルコール離脱症状の重症度に ADH2 遺伝子が関与している可能性がある。
- 2) TPH 遺伝子はアルコール依存症の発症に関与していない。

これらの結果は、本研究で得られた結果であり、他の方法やサンプルを使って更に検討される必要がある。

遺伝子連鎖解析

米国では、国立アルコール症研究所が研究費を拠出し、アルコール依存症の遺伝に関する共同研究 (COGA プロジェクト) が進行している。我々も国際協力の一環としてこのプロジェクトに参加している。現在、対象者は 10,000 人近くになっているが、105 家系、982 名の対象者で一度中間報告を行なっている。それによると、染色体 1 番、2 番、7 番に比較的高い LOD を認めた。

逆に染色体 4 番の ADH の近傍に、発症抑制の因子の存在を確認した。今後、領域を更にせばめて遺伝子の単離に向かうことが期待される (分担研究者、ビクター ヘッセルブロックの報告書参照)。

日米共同ワークショップ

国立療養所久里浜病院が主催して、アルコールに関する日米共同研究の推進を目的に国際会議を開いた (平成 10 年 11 月 12 日-14 日、KKR ホテル東京)。米国から、Mary Dufour 米国立アルコール症研究所副所長、Ting-Kai Li 元インディアナ大学医学部長兼 Alcoholism: Clinical and Experimental Research 編集主幹をはじめとする 11 名の各分野をリードする研究者が参加した。我が国からも約 200 名の研究者が参加した。厚生省からも今田障害保健福祉部長に参加をいただいた。会議のほぼすべてのプログラムには、同時通訳が入り、英語の壁がなく自由に話し合える内容であった。

11 月 13 日のシンポジウムは一般公開で行われた。シンポジウムは、1) アルコール依存症の遺伝学、2) 嗜癖の神経生物学、3) アルコール依存症の薬物治療、4) アルコール代謝と臓器毒性、5) アルコールと脳機能、6) アルコール関連問題の疫学、について日米双方の研究の現状が報告された。11 月 13、14 日の 2 回に分けて、この 6 テーマに関連した一般演題 (40 演題) の発表があった。この演題の内容をもとにして、11 月 14 日に 6 つの小グループ討議が行われ、日米共同研究の可能性等について話し合いが持たれた。この結果、遺伝の共同研究継続と、新たに疫学分野での共同研究の可能性が示唆され、今後継続討議していくことになった。なお、一般演題の発

表内容の質は高く、40 演題中 26 演題が、小グループの議長から、論文にするように要請があった。7 演題は既に論文にされて、専門雑誌に投稿されいたため、選ばれた残りの 19 演題は論文にされ、米国の国際専門雑誌 (Alcoholism: Clinical and Experimental Research) の特別号として近く発刊される予定である。

研究発表

1. 論文発表

- 1) Murayama M, Higuchi S, et al. Clinical characteristics and disease course of alcoholics with inactive aldehyde dehydrogenase-2. Alcoholism 22: 524-527, 1998.
- 2) Nakamura T, Higuchi S, et al. Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence. Mol Psychiatry 4:85-88, 1999.
- 3) Higuchi S et al. Genetic and epidemiological studies at the National Institute on Alcoholism, Kurihama National Hospital. Psychiat Clin Neurosci 52(Suppl): 351-353, 1998.
- 4) Shirakura K, Higuchi S et al. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research – United States / Japan Joint Workshop (アルコール関連疾患に関する国際協力：リサーチの新たな展開 - 日米共同ワークショップ -, Program and Abstract (抄録集) .

2. 学会発表

- 1) Higuchi S. Genetic studies of alcoholism using alcoholics with inactive aldehyde dehydrogenase-2. Cross Cultural

Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA / Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.27-28, 1998).

- 2) Hesselbrock V. The genetics of alcoholism – current findings on susceptibility factors, markers and the syndrome. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA / Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.28-30, 1998).
- 3) Sam Zakhari. Anatomy of NIAAA's research portfolios: basic research. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA / Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.41-42, 1998).
- 4) Yokoyama A, Higuchi S, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese males. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA / Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.60, 1998).
- 5) Matsushita S, Higuchi S et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff syndrome. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA / Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.62, 1998).
- 6) Ohkubo T, Harada S, Higuchi S, et al. Genetic association between alcohol withdrawal symptoms and polymorphism of CCK gene promoter. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders:

New Avenues for Research: USA / Japan
Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract:
Program and Abstract pp.63, 1998).

- 7) 樋口 進: 非活性型 ALDH2 を有するアルコール依存症者の臨床的特性と遺伝的背景. シンポジウム「アルコール依存症研究の最前線: 分子生物学から臨床まで」, 第8回厚生省精神・神経疾患研究委託費 精神疾患関連班合同シンポジウム, 東京, 1998.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
分担研究報告書

新しい日米科学技術協力：アルコール中毒遺伝学

分担研究者 白倉克之 国立療養所久里浜病院長

研究要旨 本研究は、米国立アルコール症研究所と協力してアルコール依存症の発症に関与する遺伝子を同定することにある。2型アルコール脱水素酵素 (ADH2)は、2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2)と共にアルコール依存症の抑制遺伝子として働いていることを我々は既に報告した。今年度は、ADH2 および ALDH2 遺伝子がアルコール依存症のいかなる症候群に相関するか検討した結果、離脱症状の重症度に関与していることが示唆された。また、白人で報告されているトリプトファン水酸化酵素とアルコール依存症の相関は日本人には認められず、アルコール依存症の発症における本遺伝子の関与はないものと判断された。今年度はこのような研究の他に、日米共同研究を推進する目的で、遺伝学を含めアルコール研究の6分野について日米共同ワークショップを開催した。この詳細については総括報告書で述べる。

A. 研究目的

アルコール依存症に遺伝性の存在することが、多くの双生児研究や里子研究から明らかになっている。しかし、遺伝子レベルで見ると、アルコール酸化酵素系を構成する2つの遺伝子、すなわち2型アルコール脱水素酵素 (ADH2)および2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2)のアルコール依存症発症への関与が明らかになっているに過ぎない。ADH2、ALDH2 はともにアルコール依存症の発症を抑制すること (negative risk factor) でその発症に関与していることが示唆されているが、必ずしもその機序は明らかでない。また、これらの遺伝子がアルコール依存症の臨床症状のどの症候群に影響を与えているのかについてはほとんどわかっていない。これがわかれば、逆にこれらの遺伝子の関与機序がより一層明確になる可能性がある。

一方、アルコール依存症に対して positive risk factor として関与している遺伝子につ

いては全くわかっていない。本研究は、遺伝子の相関研究および連鎖研究から、アルコール依存症の発症に関与している遺伝子を同定することをその目的としている。この遺伝子の同定は、アルコール依存症の病態を解明する上で必要不可欠であり、また、これにより将来的には画期的な予防方法、治療方法の確立に発展していくことが期待されている。

今年度は、ADH2、ALDH2 遺伝子のアルコール依存症発症における機序をより明確にする目的でこの遺伝子が臨床症状のどの症候群に関与するか検討した。さらに、最近白人で報告されているトリプトファン水酸化酵素 (TPH)のアルコール依存症との相関を多数の症例を用いて追試した。

B. 研究方法

1) ADH2、ALDH2 の相関研究

これらの研究はすべて、対象者に研究の目的をよく説明し、参加の同意を得た後に

行なった。

このプロジェクトは昨年度からの継続である。当院および駒木野病院の入院アルコール依存症約 700 症例に対して、面接調査を実施し、Temperament and Character Inventory、Sensation Seeking Scale 等の心理テストを実施した。さらに、症例の同意を得た上で採血し、DNA を抽出し ADH2、ALDH2 の遺伝子型を決定した。昨年度は、変異型 ADH2、ALDH2 を有する症例とそうでない症例の心理テスト成績を比較検討した。今年度は、Structured Clinical Interview for DSM-III-R で評価した臨床症状、特にアルコール依存および反社会性人格障害、とこれらの遺伝子との関連を検討した。面接は、実際すべての症例で可能であったわけではなく、一部研究参加を拒否された症例もあり、最終的には、544 例が解析可能であった。

2) TPH 相関研究

白人を対象に、TPH 遺伝子の intron 7 に存在する A/C 多型がアルコール依存症のマーカーになるという報告がある。我々は、アルコール依存症者 430 症例、性・年齢をマッチングさせた 298 名の健常者において、この多型の検討を行なった。方法は PCR-RFLP 法を用いた。具体的には、5'-TTCAGATCCCTTCTATACCCAG-3'、5'-GGACATGACCTAAGAGTTCATGGC-3' の 2 本のプライマーを用い、genomic DNA を template にして PCR を行い、増幅産物を NheI で切断し、そのパターンを 2% アガーローズゲルで確認した。切断されていれば C allele、されていなければ A allele となる。

C. 研究結果および考察

1) ADH2、ALDH2 遺伝子

ALDH2 については、我々の既報と同様

に変異群と正常群との間で臨床症状に差が認められなかった。しかし、非活性型 ALDH2 を有する症例の方が、アルコール依存症の発症が遅れる傾向が認められた。ADH2 についても、反社会性人格障害の下位項目等でとくに変異型と野生型との間で差は認められなかったが、離脱症状の重症度に顕著な統計学的有意差 ($P < 0.0001$) を認めた。すなわち、離脱症状の重症度スコア (0 - 2) の平均が ADH2*1/*1 (1.304, N=161)、ADH2*1/*2 (1.120, N=175)、ADH2*2/*2 (0.888, N=179) となっていた。この結果の生理学的意義は明らかでない。in vitro の実験では、ADH2*1 でコードされる β 1 サブユニットの方が ADH2*2 でコードされる β 2 サブユニットに比べて、その代謝活性が著しく低いとされている。この結果が in vivo でもあてはまるなら、離脱症状の重症度は、血液中のアルコールの消失速度が遅い方がより重症化することになる。対象例の数が大きく、かつ ADH2 の各遺伝子型間の離脱症状の重症度が明らかに異なるので、このデータは信頼性が高いと考えられる。しかし、実際の離脱症状を入院時に評価しそれと ADH2 の遺伝子型との関係を再検討してみる必要がある。

2) TPH 遺伝子

C allele の頻度は健常者 (N=298) で、0.525 であった。アルコール依存症者全体 (N=430) では、この頻度が 0.478 で両群に差を認めなかった。この頻度は、ALDH2 の活性型 vs 非活性型で分類しても、発症年齢 (<40 vs 40<=) で分類しても両群で差は認められなかった。

セロトニン神経系は、ドーパミン神経系や内因性のオピオイド神経系と並んで、脳内の報酬系を構成し、アルコールの強化効果の形成に強く関与していると考えられている。セロトニン神経系の神経伝達物質は

5-HT であり、これはトリプトファンから生合成される。TPH はこの合成系の律速酵素である。神経生物学研究によるアルコール依存症発症におけるセロトニン神経系の関与は明らかである。TPH 遺伝子の変異による機能的変化がアルコール依存症の発症に関与しているという仮説を今回の我々の研究結果は支持しなかった。TPH については、さらに追試が必要であることは言うまでもないが、この神経系を構成する別の要素（受容体など）の検討が必要であることを我々の研究結果は示唆しているようである。

D. 結論

今年度の本研究の目的は、1) アルコール依存症との関与が証明されている ADH2、ALDH2 遺伝子がいかなる機序でいかなる症候群に関与しているのかを明らかにする、2) アルコール依存症の疾患脆弱性に影響を与える新たな遺伝子を同定することにある。その結果、以下の結論を得た。

- 1) アルコール離脱症状の重症度に ADH2 遺伝子に関与している可能性がある。
- 2) TPH 遺伝子はアルコール依存症の発症に関与していない。

これらの結果は、本研究で得られた結果であり、他の方法やサンプルを使って更に検討される必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murayama M, Higuchi S, et al. Clinical characteristics and disease course of alcoholics with inactive aldehyde dehydrogenase-2. *Alcoholism* 22: 524-527, 1998.
- 2) Nakamura T, Higuchi S, et al. Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol

dependence. *Mol Psychiatry* 4:85-88, 1999.

- 3) Higuchi S et al. Genetic and epidemiological studies at the National Institute on Alcoholism, Kurihama National Hospital. *Psychiat Clin Neurosci* 52(Suppl): 351-353, 1998.

2. 学会発表

- 1) Higuchi S. Genetic studies of alcoholism using alcoholics with inactive aldehyde dehydrogenase-2. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA / Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.27-28, 1998).
- 2) Yokoyama A, Higuchi S, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese males. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA/Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.60, 1998).
- 3) Matsushita S, Higuchi S et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff syndrome. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA/Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.62, 1998).
- 4) Ohkubo T, Harada S, Higuchi S, et al. Genetic association between alcohol withdrawal symptoms and polymorphism of CCK gene promoter. Cross Cultural Collaborations in Alcohol Use Disorders: New Avenues for Research: USA/Japan Joint Workshop, Tokyo, 1998 (Abstract: Program and Abstract pp.63, 1998).
- 5) 樋口 進: 非活性型 ALDH2 を有するアルコール依存症者の臨床的特性と遺伝

的背景. シンポジウム「アルコール依存症研究の最前線: 分子生物学から臨床まで」、第8回厚生省精神・神経疾患研究委託費 精神疾患関連班合同シンポジウム、東京、1998.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
分担研究報告

新しい日米科学技術に関する研究：アルコール中毒遺伝学

アルコール依存症の遺伝学：遺伝要因，マーカー，症候群に関する最新知見
The Genetics of Alcoholism:
Current Findings on Susceptibility Factors, Markers, and the Syndrome

分担研究者 Victor Hesselbrock, Ph.D. (ビクター ヘッセルブロック)
米国コネチカット大学医学部精神医学教室教授
Professor, Department of Psychiatry
University of Connecticut School of Medicine

研究要旨 アルコール依存症に遺伝性の存在することは、多くの双生児研究、里子研究などが示している。しかし、今までのところ、アルコール依存症の発症を促進していると考えられる遺伝子は同定されていない。米国で数年前から開始されたアルコール依存症の遺伝に関する共同研究（COGA研究プロジェクト）の研究結果等から、アルコール依存症は染色体1、2、7、11番のある領域に連鎖していることが明らかになった。また、染色体4番に位置するアルコール脱水素酵素はアルコール依存症の発症を抑制する遺伝子であることが確認された。今後、これらの領域をせばめて、遺伝子のクローニングに至ることが期待される。

(注)分担報告書は本来、研究目的、研究方法など章立てにすべきであるが、本研究報告書は、遺伝研究のReviewであるため、その形式をとらなかった。

The objective of this presentation is to provide a brief survey of the recent literature regarding human studies on the genetics of alcohol dependence. While extensive selective breeding studies employing mouse and rat models have complemented and extended the human studies, particularly in the areas of central nervous system sensitivity to ethanol, tolerance, and withdrawal and in relation to ethanol metabolism, they will not be covered in this presentation. There is ample data in the literature to support the hypothesis of a genetic basis for alcoholism. Published findings from studies of biological relatives, adoptees and twin studies all point to the potential importance of genetic factors in the development of drinking behaviors, including alcohol dependence. Sons of alcoholic fathers are 3-4 times more likely to develop alcoholism compared to sons of nonalcoholic fathers, even if adopted away at birth.

Siblings of an alcoholic have a 3-8 fold risk developing alcohol dependence compared to sibships of alcoholism is absent, and more recent twin studies suggest heritability estimates of 50-60% for alcohol dependence. To date, however, major gene effects responsible for the development of alcohol dependence have not been identified. More likely, the genetic contributions to the development of alcohol dependence are provided by multiple genes, each contributing small amounts to the complex phenotype of alcohol dependence. Recent genomic scans of a predominantly Caucasian sample and of a sample of Southwestern American Natives have identified several chromosomal regions which may contain loci linked to alcohol dependence on Chromosomes 1, 2, 7, and 11. Interestingly, both studies also identified a region on Chromosome 4, near the alcohol dehydrogenase genes, which may offer protective effects against alcohol dependence. Evidence for linkage of marker D16S475 on Chromosome 16 to severe alcohol dependence with physical sequelae has also been reported. Candidate genes, such as the dopamine D2 receptor (*DRD2*) and the

serotonin transporter gene *HTT*, were initially viewed as being potential contributors to the susceptibility for alcohol dependence, but more recent family based studies using large samples have not supported an association. A QTL analysis of the P3 ERP-waveform, a marker of susceptibility for a variety of adult psychiatric conditions including alcoholism, indicates that there are loci on several different chromosomes related to its neural generation. Genome. The reliability of these findings in other studies and other populations remains to be determined.

参考文献

1. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice JP, Van Eerdewegh P, Reich T, Cloninger CR, Nurnberger Jr JI, Kowalczyk M, Wu B Li T-K, Conneally PM, Tischfield JA, Crowe R, Hesselbrock V, Schuckit MA, Porjesz B, Begleiter H: A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 22:505-512, 1998
2. Edenberg HJ, Reynolds J, Koller DL, Begleiter H, Bucholz KK, Conneally PM, Crowe R, Goate A, Hesselbrock V, Li T-K, Nurnberger Jr JI, Reich T Rice JP, Schuckit MA, Tischfield JA, Foroud T: A family-based analysis of whether the functional promoter alleles of the serotonin transporter gene *HTT* affect the risk for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 22:1080-1085, 1998
3. Begleiter H, Porjesz B, Reich T, Edenberg H, Goate A, Van Eerdewegh P, Foroud T, Blangero J, Rorbaugh J, O'Connor S, Bauer L, Kuperman S, Polich J, Litke A, Chorlain D, Almasy L, Rice J, Hesselbrock V, Li T-K, Conneally PM, Schuckit M, Cloninger CR, Nurnberger J, Crowe RR, Bloom F: Quantitative trait linkage analysis of the P3 event-related brain potentials in humans. *Electroenceph Clin Neurophys* 108:244-250, 1998
4. Reich T, Edenberg H, Goate A, Williams JT, Rice JP, Van Eerdegh P, Foroud T, Schuckit M, Hesselbrock V, Porjesz B, Bucholz K, Li T-K, Nurnberger JI, Cloninger CR, Conneally PM, Tischfield J, Crowe R, Begleiter H: Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet (Neuropsych Genetics)* 81:207-215, 1998
5. Begleiter H, Kissin B (eds): *Alcohol and Alcoholism*, Vol 1. Oxford University Press, New York, 1995
6. Crabbe JC, Harris RA (eds): *The Genetic Basis of Alcohol and Drug Actions*, Plenum Press, New York, 1991
7. Long JC, Knowler WC, Hanson RI, Robin RW, Urbanek M, Moore E, Bennett PH, Goldman D: Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet (Neuropsych Genetics)* 81:216-223, 1998
8. Heath AC, Slutske WS, Madden PAF: Gender differences in the genetic contribution to alcoholism risk and to alcohol consumption patterns. in Wilsnack RW, Wilsnack SC (eds): *Gender and Alcohol*. University Press, NJ, 1997, p114-149
9. Kendler K, Heath AC, Neale MC, Kessler RC, Eaves LJ : A population based twin study of alcoholism in women. *JAMA* 268:1877-1882, 1992
10. Rice JP, Goate A, Van Eerdewegh, Foroud T, Edenberg PM, Nurnberger JI Jr, Reich TR: Ethnic heterogeneity in genetic marker frequencies. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 65, 1996

厚生科学研究費補助金 (厚生科学特別研究事業)
分担研究報告

新しい日米科学技術に関する研究：アルコール中毒遺伝学

米国におけるアルコール関連基礎研究の概要
Anatomy of NIAAA's Research Portfolio: Basic Research

分担研究者 Sam Zakhari, Ph.D. (サム ザカーリ)
米国立アルコール症研究所基礎研究部長
Director, Division of Basic Research
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

研究要旨 米国立アルコール症研究所は国内のアルコール関連基礎研究のほとんど全てを研究費面からサポートしている。これらの研究の最終的な目標は、1) アルコール依存・乱用の発病率や有病率を低下させる。2) アルコール関連の合併症や死亡率を低下させる、の2点である。この目標を達成するために基礎研究分野で同研究所が特に重要だと考えている研究は、1) アルコール依存症やその合併症に関連した遺伝子の同定、2) アルコールの中枢神経に対する作用機序と依存機序の解明、3) アルコール依存症治療薬の開発である。その他、アルコール代謝機能に関する研究、胎児性に対するアルコールの影響、酸化ストレスとアルコール関連障害、アルコールと免疫機能、アルコール関連身体合症、アルコールと内分泌系の障害などにも研究費を拠出している。本発表は同研究所が関係しているこれらの研究の概要をまとめたものである。

(注) 分担報告書は本来、研究目的、研究方法など章立てにすべきであるが、本研究報告書は、遺伝研究の Review であるため、その形式をとらなかった。

The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) supports and conducts biomedical and behavioral research on the causes and consequences of alcoholism and alcohol-related problems. Intramural research and NIAAA-supported extramural research encompasses a wide range of scientific areas including genetics, neuroscience, medical consequences, and medication development. The long-range goal of the NIAAA's research programs

is to develop new knowledge that will facilitate achievement of two broad objectives: (1) reduction of incidence and prevalence of alcohol abuse and alcoholism; and (2) reduction of morbidity and mortality associated with alcohol abuse and alcoholism. The Division of Basic Research supports research on etiologic mechanisms of alcoholism and alcohol-related disorders. One long-range goal is to identify specific genes responsible for individual vulnerability to alcoholism, including studies on genetic variations in behavioral responses to alcohol, along with neurochemical and neurophysiological correlates of these responses. Also included are mapping and cloning of genes influencing alcohol-related behavior and

alcohol-induced tissue damage. Neuroscience research concerns itself with understanding actions of alcohol on neuronal and glial membrane structures and functions; neurotransmitters, neuropeptides, receptors, ion channels, and second messengers; characteristics and mechanisms of alcohol-induced brain damage and cognitive dysfunction; and mechanisms of alcohol preference and reinforcement. An ultimate goal of alcohol research is to understand the molecular mechanisms of alcohol craving, intoxication, reinforcement, tolerance, withdrawal, and physical dependence. The development of prototypic drugs for treating adverse consequences of alcohol abuse and alcoholism is another area of special emphasis. Important areas include acquiring detailed information on cellular and molecular targets for developing medications to reduce alcohol consumption, reverse transition from controlled to uncontrolled drinking, reduce acute intoxication, block withdrawal symptoms, treat the brain damage of Korsakoff syndrome, ameliorate the memory and learning defects of alcohol brain damage, and prevent brain damage during withdrawal. Characterization of cognitive and psychomotor changes associated with acute and chronic alcohol abuse is one area of emphasis. Other research focuses on studies on alcohol metabolism including the expression of alcohol-metabolizing enzymes, the effects of alcohol metabolites on biological processes, and the effects of blood alcohol concentrations on tissue integrity. Also supported is research which addresses specific metabolic factors that may contribute to the susceptibility of alcoholism and alcohol-related medical disorders, differences in alcohol metabolism rate among individuals, as well as among and within ethnic groups, that are associated with resistance or susceptibility to alcoholism or alcohol-related pathology. Alcohol and fetal development research include bases of susceptibility to fetal injury and maternal-fetal combinations of risk factors that predispose to fetal injury. Promising research areas include the interactions of oxidative stress and antioxidant systems during ethanol-induced disruption of developmental processes; perturbations of cell surface receptors and signal

transduction systems; and alterations in growth factor, and transcription factors. Immune impairment and AIDS research addresses the basic biology and immunology of alcohol-induced impairments to host defenses and the immunological basis of alcohol-induced diseases such as alcoholic hepatitis and cirrhosis. There are renewed interest in relationships between alcohol consumption, immune impairments, and increased susceptibility to opportunistic infections. Benefits or risks of "moderate drinking" are areas of ongoing research supported by NIAAA. Studies on cellular and molecular mechanisms by which certain alcohol consumption patterns increase the incidence and/or severity of alcoholic hepatitis, cirrhosis, cancer, pancreatitis, cardiomyopathy, hypertension, arrhythmias, stroke, and alcohol-related diseases of the peripheral nervous system are supported. Other major areas for study include interactions of alcohol with the endocrine system during development and various phases of adulthood, especially as they relate to the physiological development of adolescents. Also of special interest is gender-specific differences in alcohol-related medical disorders, and alcohol enhancement of the ontogeny of complex disorders such as insulin resistance or diabetes. Peptide hormones and alcohol intake research includes how alcohol affects the production and release of hormones which affect appetitive behavior and the degree to which these Hypothalamic Pituitary-Adrenal (HPA) axis hormones may influence ethanol-seeking behavior.



