

配信先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

2025 年 9 月 8 日

大阪公立大学

肝障害を引き起こすアルデヒドが次々と生じる現象の メカニズムを解明

<ポイント>

- ◇ヒトの遺伝子変異 (*ALDH2*2*) を再現したマウスの体内にアリルアルコール^{※1} を投与すると、複数種類のアルデヒドが血液中で急速に増加することを発見し、この現象を「アルデヒドストーム」と名付けた。
- ◇アルデヒドストームで生じたアルデヒドは肝臓に蓄積して重度の肝障害を起こす。
- ◇グルタチオン^{※2} が肝臓で枯渇することによりアルデヒドストームが発生し、肝臓の酸化ストレスが促進され細胞死を引き起こす。

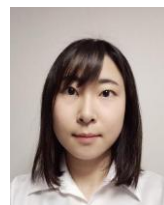
<概要>

飲酒によるアルコールは肝臓において有害なアセトアルデヒドへと分解された後、アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) によって解毒されます。しかし、日本人の約 4 割が ALDH2 の機能が低下する遺伝子変異 (*ALDH2*2*) をもっており、少量の飲酒でも顔が赤くなるなどアセトアルデヒドを解毒する機能が正常に働かず、過度の飲酒によりがんの発症リスクが高くなることが知られています。

大阪公立大学大学院獣医学研究科の高見 優生大学院生（博士課程 3 年）、中村 純博士（客員研究員）、井澤 武史准教授らの研究グループは、ヒトの *ALDH2*2* を再現したマウスの体内にアリルアルコールを投与するとアルデヒドの一種のアクロレイン^{※3} だけでなく、複数種類のアルデヒドが血液中で急速に増加することを発見し、この現象を「アルデヒドストーム」と名付けました。さらに、アルデヒドストームで生じたアルデヒドが肝臓に蓄積して重度の肝障害を起こすことを見出しました。また、肝臓において、抗酸化作用や解毒作用をもつグルタチオンが枯渇することによりアルデヒドストームが発生し、肝臓の酸化ストレスが促進されてフェロトーシス^{※4} という細胞死を引き起こすことも明らかにしました。アクロレインは電子タバコの煙や抗がん剤の代謝産物にも含まれているため、日常的なアルデヒド曝露に対しても *ALDH2*2* をもつ人は健康リスクが高い可能性が示唆されました。

本研究成果は、2025 年 7 月 30 日に国際学術誌「Free Radical Biology and Medicine」にオンライン公開されました。

生活環境に化学物質があふれる現代社会では、一人一人の健康リスクを正しく評価することが重要です。本研究が、日本人に多い *ALDH2* 遺伝子変異による化学物質曝露リスクの予測と健康増進に役立つことを期待しています。



高見 優生大学院生



井澤 武史准教授

<研究の背景>

アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) は、体内で発生する有害なアルデヒドを分解する重要な酵素です。飲酒時には、お酒に含まれるエタノールが肝臓でアセトアルデヒドに代謝され、その後 ALDH2 によって解毒されます。日本人の約 4 割は、この酵素の機能が低下する遺伝子変異 (*ALDH2*2*) をもち、少量の飲酒でも顔が赤くなったり、気分が悪くなったりします。さらに、*ALDH2*2* をもつ人がお酒を多く飲むと、食道がんの発症リスクが高くなることが知られています。このように、*ALDH2*2* をもつ人に対するエタノールの影響は広く研究されていますが、生活環境から体内に入ってくる他の化学物質の影響については、ほとんどわかっていません。

<研究の内容>

本研究では、ヒトの *ALDH2*2* を再現したマウス (*Aldh2*2* ノックインマウス) を用いて、体内で急速にアルデヒドが発生した時にマウスにどのような変化が起こるかを調べました。*Aldh2*2* ノックインマウスにアリアルアルコールを投与したところ、アクロレインだけでなく、同時にマロンジアルデヒド^{*5}やホルムアルデヒド^{*6}などの複数のアルデヒドが血液中で急速に増加することを発見しました。本研究グループはこの現象を「アルデヒドストーム」と名付けました。さらに、アルデヒドストームで生じたアルデヒドは肝臓に蓄積して、重度の肝障害を起こすことを見出しました。このアルデヒドストームが生じる原因として、アクロレインの解毒と酸化ストレスの抑制という 2 つの重要な働きをもつグルタチオンが肝臓で枯渇していることがわかりました。さらに、このグルタチオンの枯渇が、肝臓の酸化ストレスを促進してフェロトーシスという細胞死を引き起こすことを明らかにしました。本研究によって、生体内においてアルデヒド代謝、レドックス (酸化還元) バランス、そしてフェロトーシス経路が密接に関連することがわかりました。

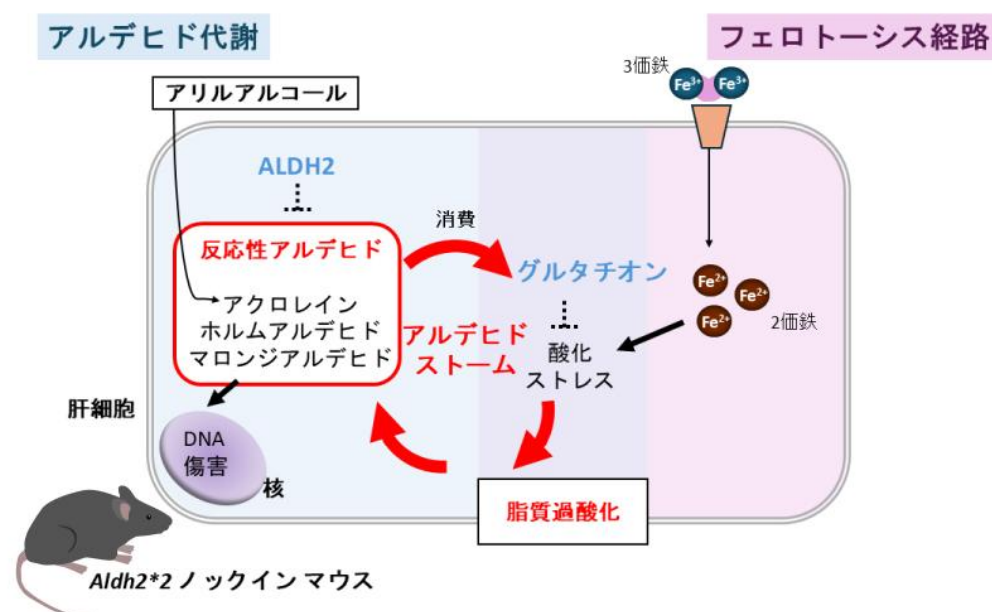


図 アルデヒドストームとフェロトーシス経路のクロストーク

ALDH2 の機能が低下すると、肝臓においてアルデヒドの解毒のためにグルタチオンが多く消費される。グルタチオンの枯渇は酸化ストレスを促進して、脂質過酸化によるさらなるアルデヒドの産生・蓄積を促す（アルデヒドストーム）とともに、フェロトーシスと呼ばれる細胞死を引き起こす。

<期待される効果・今後の展開>

アクロレインは、電子タバコの煙や抗がん剤の代謝産物にも含まれます。本研究の成果から、喫煙や薬の服用などに起因する日常的なアルデヒド曝露に対しても *ALDH2*2* をもつ人は健康リスクが高い可能性が示されました。今後は、*ALDH2*2* をもつ人におけるアルデヒドの慢性的な曝露による健康影響、特に発がんへの関与について明らかにしていきたいと考えています。

<資金情報>

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費 基盤研究 B（21H03603）、挑戦的研究（萌芽）（24K21921、20K21850）からの支援を受けて実施しました。

<用語解説>

- ※1 アリルアルコール：アルコールの一種。
- ※2 グルタチオン：体内でアルデヒドの解毒や、活性酸素種の除去（抗酸化作用）にかかわる。
- ※3 アクロレイン：アリルアルコールが体内で代謝されて生じる、反応性の強いアルデヒドの一種。
- ※4 フェロトーシス：細胞死の一種。細胞内に過酸化脂質や鉄イオンが蓄積することで起こる。
- ※5 マロンジアルデヒド：アルデヒドの一種。体内で脂質が酸化される際に副産物として作られる。酸化ストレスの指標としても用いられる。
- ※6 ホルムアルデヒド：アルデヒドの一種。体内でアミノ酸代謝や DNA の修飾の過程で作られる。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Free Radical Biology and Medicine

【論文名】 Systemic aldehyde storm induced by allyl alcohol exposure results in extensive hepatic ferroptosis in *Aldh2*2* knock-in mice

【著者】 Yuki Takami, Jun Nakamura, Mitsuru Kuwamura, Jun Katahira, Toshiya Okada, Yuhei Maeda, Takeshi Izawa

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.07.045>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院獣医学研究科
准教授 井澤 武史（いざわ たけし）
TEL：072-463-5346
E-mail：takeshi.izawa@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当：谷
TEL：06-6967-1834
E-mail：koho-list@ml.omu.ac.jp