

公益財団法人 お酒の科学財団
2023 年度研究助成 最終報告書

代表研究者	氏 名	佐々木 貴史	
	所属機関 役職	慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター 特任准教授 (助成開始時：慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター 専任講師)	
研究領域 特定研究領域			
研究課題名 超高齢期における ALDH2 遺伝型別の飲酒効果と適度な飲酒量の解明			
助成期間		2023 年 4 月～2025 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
新井 康通		慶應義塾大学看護学部教授	老年医学
色本 涼		慶應義塾大学医学部専任講師	精神医学
塩濱 愛子		慶應義塾大学医学部特任助教	ゲノム医学

研究実績の概要

1. 研究の背景と目的

全世界的な高齢化により「老後」期間が長期化し、自由で豊かな老後を過ごすためには年齢に応じた「心身の健康」を保つことが重要な課題となっている。適量の飲酒は心身の健康に寄与すると考えられている一方、高齢者では様々な臓器機能の低下により飲酒効果や適度な飲酒量は若年・壮年期から変化していることが予想される。我々は川崎元気高齢者研究（KAWP）において、85歳以上の超高齢者 1,016 人の全ゲノム解析により、飲酒習慣と強く相関する *ALDH2* p.E504K 多型（rs671）を同定した。この多型は東アジア集団特有のアルデヒド分解能に影響する遺伝子変異で、変異保有者は飲酒時に顔面が赤くなることから"flasher"と呼ばれている。本研究では、超高齢期における *ALDH2* 遺伝子型別の飲酒効果及び適度な飲酒量の解明を目的とした。

2. 研究方法

KAWP に参加した 85 歳以上の自立高齢者 1,026 人のうち、*ALDH2* 遺伝子型及び飲酒データがある 1,015 人を対象とした。対象者を飲酒習慣により非飲酒者、過去飲酒者、現在飲酒者（軽度・中等量・多量）の 5 群に分類し、*ALDH2* 遺伝子型により野生型（non-flasher）と変異型（flasher）に層別化した。

解析項目：生存解析（Lifespan、Disability-free survival）、ベースライン表現型解析（身体機能、認知機能、血液バイオマーカー等）、全血 RNA-seq 解析（DESeq2 による差次的発現解析）、脳 MRI 画像解析（FreeSurfer による脳部位容量測定、251 人）、エピジェネティッククロック解析（Horvath/PhenoAge 法、177 人）

3. 主要な研究成果

3.1 対象者特性 *ALDH2* 遺伝子型は野生型 538 人（53.0%）、変異型 477 人（47.0%）であった。飲酒分類では非飲酒者 454 人（44.7%）が最多で、野生型では軽度飲酒者、変異型では非飲酒者が最多であった。中等量・多量飲酒者は野生型に集中し、変異型では極めて少なかった。

3.2 生存解析の結果 Lifespan をエンドポイントとした解析では、過去飲酒者の予後が最も不良であり、非飲酒者と中軽度飲酒者間では差が見られなかった。過去飲酒者では *ALDH2* 遺伝子型による性差が観察され、男性では野生型、女性では変異型の予後がより不良であった。Disability-free survival 解析でも同様の傾向を示したが、過去飲酒者での影響は小さく、飲酒の影響は要介護認定より生命予後により強く関連することが示唆された。

3.3 表現型解析の結果 女性の過去飲酒者では、TUG 時間延長、フレイル指標上昇、うつ傾向悪化、QOL 低下、腎機能低下、老化マーカー上昇など包括的な機能低下が認められた。男性の中軽度飲酒者では肝機能マーカーの軽度上昇のみが観察され、全体的に飲酒による内臓機能への影響は限定的であった。

3.4 脳画像解析の結果 過去飲酒者（flasher）で左右尾状核・被殻の容量減少が観察さ

れ、皮質下灰白質容量も減少していた。基底核系の容量減少は運動制御や認知機能への長期的影響を示唆している。

3.5 エピジェネティッククロック解析の結果 過去飲酒者では非飲酒者と比較して生物学的年齢の老化促進が認められた一方、中軽度飲酒者及び多量飲酒者では非飲酒者との差が見られなかった。分子レベルでの老化プロセスにおいて、飲酒継続よりも禁酒に至る健康状態の悪化が重要であることが示唆された。

3.6 全血遺伝子発現解析の結果 飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型による有意な遺伝子発現差は認められず、血液細胞における遺伝子発現への飲酒の影響は限定的であることが示された。

4. 結論と意義

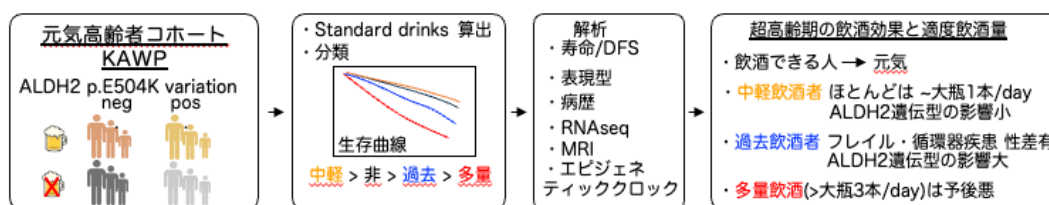
85 歳以上の超高齢者において、中軽度飲酒者は非飲酒者と比較して生存期間、生物学的年齢に差がなく、適度な飲酒継続に問題は見られなかった。過去飲酒者は多面的な健康問題を抱えており、脳機能や生物学的年齢の観点から長期的な影響が認められる。飲酒の健康影響は *ALDH2* 遺伝子型と性別により大きく異なり、個別化されたアプローチが必要である。

学術的意義：本研究は世界初の超高齢者を対象とした *ALDH2* 遺伝子型を考慮した包括的飲酒効果解析である。生存解析、分子生物学的手法、脳画像解析を統合したマルチモーダル解析により、超高齢期における飲酒の多面的影響を明らかにした。

社会的意義：人生 100 年時代において、超高齢期でも個人の *ALDH2* 遺伝子型を考慮した適度な飲酒は健康維持に寄与する可能性が示された。画一的な禁酒推奨よりも個別化された飲酒指導の重要性を提示し、健康長寿社会の実現に向けた科学的根拠を提供した。

5. 今後の展望

臨床応用として *ALDH2* 遺伝子型検査を活用した個別化飲酒指導システムの開発が期待される。研究発展では、より長期の追跡調査による因果関係の解明や介入研究による適度な飲酒量の最適化が必要である。社会実装では、本研究成果を基にした高齢者向け飲酒ガイドラインの策定や医療従事者への教育プログラム開発が重要な課題となる。



本文

1. 研究開始当初の背景

全世界的な高齢化により「老後」期間が長期化し、自由で豊かな老後を過ごすためには年齢に応じた「心身の健康」を保つことが重要な課題となっている。飲酒は食欲増進・ストレス発散効果などの身体的メリットに加え、人間関係を円滑にするなどの社会的利点があり、適量の飲酒は心身の健康に寄与すると考えられている。高齢者（75-77歳）コホート解析における飲酒頻度と認知機能スコア解析では、適度な飲酒習慣は全く飲まない場合および毎日の飲酒習慣と比較し、高い認知機能を示すことが報告されている（Akagi *et al.*, BMC Geriatrics 2022）。これらの結果から、75歳以上的高齢者でも適度な飲酒は健康に寄与することが予想される。一方で、高齢者の飲酒においては、アルコール分解能低下や体水分量低下により血中アルコール濃度が上昇しやすくなり、身体機能低下により転倒などのトラブルが増加し、また余暇時間の増加により飲酒時間が増加することが知られている。したがって、高齢者では様々な臓器機能の低下により飲酒効果や適度な飲酒量は若年・壮年期から変化していることが予想され、「老後」期間での飲酒効果と適度な飲酒量の解明が必要である。

我々は自立した1,026名の超高齢者を対象とした川崎元気高齢者研究（Kawasaki Aging and Wellbeing Project: KAWP）において、健康と生活の質の維持につながる要因を身体的領域、心理的領域、生活習慣領域、地域社会領域及び遺伝因子から多面的に検討してきた（Arai *et al.*, BMC Geriatr. 2021）。KAWP参加高齢者1,016人の全ゲノムデータを用いた飲酒習慣と相関する遺伝多型を解析するGenome Wide Association Study（GWAS）を行った結果、*ALDH2* p. E504K 多型（rs671）が強く相関していた。この多型は東アジア集団でしかみられないアルデヒド分解能に影響する*ALDH2*遺伝子ミスセンス多型で、多型をヘテロで有する人は6%、ホモで有する人は1%以下しかアルデヒド分解能がないことが知られおり、飲酒時に顔面が赤くなることからflasherと呼ばれている。*ALDH2* p. E504K 多型と飲酒習慣について性別別に遺伝型ごとに解析したところ、変異なし男性82.8%、女性33.7%が85歳を超えても飲酒習慣を持っているのに対し、ヘテロで多型を有する人は男性36.4%、女性12.1%と有意に飲酒習慣を継続している人が少ないことを明らかにした。これらのデータと学歴、血液検査値など42変数を用いてLASSO解析による変数選択と多変量解析を行った結果、超高齢者の飲酒習慣の主要因は*ALDH2*及び性別であることを明らかにした（Sasaki *et al.*, Genes 2021）。これらの結果から、飲酒習慣、飲酒効果及び適量の解析には、*ALDH2*多型情報と性別を加えて行うことが重要であることが示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、KAWP ベースライン調査及び4.5年後追跡調査データを用いて、超高齢期における*ALDH2*遺伝型別の飲酒効果及び適度な飲酒量の解明を目的とした。具体的には

以下の 2 つのアプローチを用いて解析を行った。

主要目的

超高齢期における *ALDH2* 遺伝型と飲酒効果を寿命 (Lifespan、Disability-free survival) や健康 (身体機能、認知機能、うつ状態、肝機能障害、がんの発症など)、ウェルビーイング (人生満足度) の観点から検証し、個人に最適な飲酒量の解明を試み、人生 100 年時代の上手なお酒の飲み方の提言につなげる。

副次目的

マルチモーダルデータ相関解析：従来の疫学調査では困難であった脳画像、遺伝子発現、エピゲノムといったマルチモーダルデータを活用し、飲酒頻度・飲酒量・禁酒年齢や *ALDH2* 遺伝型を含む全血 RNAseq、頭部 MRI、医療・介護レセプト、メチル化 DNA データなどの統合的な解析を行い、飲酒の生物学的機序の解明も目指す。

3. 研究の方法

3.1 対象集団

KAWP に参加した 85 歳以上の自立高齢者 1,026 人のうち、*ALDH2* 遺伝子型及び飲酒データがある 1,015 人を対象とした。

3.2 Standard drinks の算出方法

国際的に標準化された飲酒量評価のため、standard drinks (純アルコール換算) による飲酒量算出方法を確立した。KAWP ベースライン調査質問票のうち、Q6 の回答から非飲酒者、過去飲酒者、現在飲酒者を分類し、Q6-1 及び Q6-2 の回答から現在飲酒者の standard drink を算出した。異なる酒種では、日本酒 1 合をビール大瓶 (633ml) 1 本相当量とし、ビール大瓶の純アルコール換算を 25g とし、1 standard drink = 純アルコール 10g とし、換 算 し た (<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/alcohol/a-02-001.html>)。

KAWP ベースライン調査質問票 飲酒調査項目：

Q6. アルコール飲料はお飲みになりますか？

Q6-1. だいたいどれくらいの頻度でお飲みになりますか？

Q6-2. 飲まれる日は 1 日にどのくらいの量をお飲みになりますか？ (日本酒合換算)

3.3 飲酒 (習慣・量) 分類

対象者を飲酒習慣により以下の 3 群に分類し、さらに飲酒量によって現在飲酒者を分類した。

- 現在飲酒者：調査時点で飲酒習慣を有する者
 - 多量飲酒者：現在飲酒者のうち、健康日本 21 でも多量飲酒とされる 6 standard drinks (ビール大瓶 3 本相当) /day 以上の飲酒
 - 中等量飲酒者：現在飲酒者のうち、6 standard drinks 未満、3 standard drinks (ビール大瓶 1.5 本相当) /day 以上の飲酒

- 軽度飲酒者：現在飲酒者のうち、3 standard drinks/day 未満の飲酒
- 非飲酒者：生涯にわたって飲酒習慣を持たない者
- 過去飲酒者：以前は飲酒していたが調査時点で禁酒している者

3.4 *ALDH2* 遺伝子型解析

ALDH2 p. E504K 多型 (rs671) について、Genotyping DNA array による解析を実施し、野生型 (GG)、ヘテロ型 (GA)、ホモ型 (AA) に分類した。GG 型を non-flasher、GA 型、AA 型を flasher と定義した。

3.5 解析項目

3.4.1 Lifespan 及び Disability-free survival を用い生存解析

KAWP は川崎市から提供された医療・介護レセプト情報を用いた Real World Data (RWD) ハイブリッド追跡調査により、97%以上の参加者の生存情報及び要介護認定情報を得ており、Lifespan 及び Disability-free survival (DFS) が利用可能である (Woods *et al. GeroScience* 2022; Neumann *et al. Nature Aging* 2025)。そこで、飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型による層別化を行い、生存解析を実施した。

3.4.2 ベースライン調査表現型との相関解析

手段的日常生活動作 (IADL)、身体的指標 (Timed Up and Go (TUG)、5m 歩行速度 (Gait speed)、BMI)、Rockwood フレイル指標、認知機能 (MMSE)、うつ傾向 (GDS-15)、ウェルビーイング指標 (WHO-5)、喫煙歴、学歴、血液検査バイオマーカー (γ -GTP、NT-proBNP (心機能マーカー)、eGFRcys (腎機能マーカー)、GDF15 (老化マーカー))、病歴 (心血管疾患、脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、腎臓疾患、がん、認知症) と飲酒分類との関連を解析した。

3.4.3 全血遺伝子発現解析

全血 RNA-seq データは HISAT2 及び featureCounts を用いて遺伝子ごとの read counts へ変換後、ヘモグロビン遺伝子 (HBA、HBB1、HBB2) を除去し、サンプル間標準化を行った。飲酒分類により層別化後、差次的発現解析を行った (DESeq2)。

3.4.4 脳画像解析

4 年後追跡調査で同意を得られた 251 人に対して頭部 MRI データの測定を行った。得られたデータは FreeSurfer を用いて脳各部位の容量を算出した (Fischl *Neuroimage* 2012)。脳各部位の容量は非飲酒者の容量データで標準化した。ベースライン調査での飲酒分類 (非飲酒者、現在飲酒者、過去飲酒者) を説明変数、脳各部位の容量を目的変数、脳全体容量、性別、測定時年齢を共変量とした重回帰解析を行い、非飲酒者をリファレンスとした標準化ベータ値とその 95%信頼区間を算出し、有意差が見られる脳部位の同定を行った。

3.4.5 エピジェネティッククロックを用いた生物学的年齢測定

全血メチル化 DNA データを取得した 177 人を対象に Horvath 及び PhenoAge クロックを算出し、実年齢と生物学的年齢の差分 (年齢加速度) と飲酒分類との関連を解析し

た(Horvath *et al. Genome Biol.* 2013, Levine *et al. Aging* 2018)。

4. 研究成果

4.1 KAWP での飲酒分類及び ALDH2 遺伝型による分類

対象者 1,015 人を *ALDH2* 遺伝子型 (rs671) により層別化した結果、野生型 (GG: non-flasher) が 538 人 (53.0%)、変異型 (GA+AA: flasher) が 477 人 (47.0%) であった。飲酒分類では、非飲酒者が 454 人 (44.7%) と最も多く、次いで軽度飲酒者 353 人 (34.8%)、過去飲酒者 159 人 (15.7%)、中等量飲酒者 41 人 (4.0%)、多量飲酒者 8 人 (0.8%) の順であった。*ALDH2* 遺伝子型別では、野生型 (non-flasher) は軽度飲酒者が 255 人 (47.4%) と最も多く、変異型 (flasher) は非飲酒者が 292 人 (61.2%) と最も多かった。中等量飲酒者および多量飲酒者は野生型 (non-flasher) に集中しており、変異型 (flasher) ではそれぞれ 2 人 (0.4%) と極めて少なかった。性別では、女性では非飲酒者が多く、中等量飲酒者および多量飲酒者は全て男性であり女性には認められなかった。

表 1 *ALDH2* 遺伝型別 飲酒分類

ALDH2野生型 (non-flasher) n=538					ALDH2変異型 (flasher) n=477				
飲酒分類	男性	女性	合計	割合(%)	飲酒分類	男性	女性	合計	割合(%)
非飲酒者	11	151	162	30.1	非飲酒者	111	181	292	61.2
過去飲酒者	32	44	76	14.1	過去飲酒者	72	11	83	17.4
軽度飲酒者	162	93	255	47.4	軽度飲酒者	75	23	98	20.5
中等量飲酒者	39	0	39	7.2	中等量飲酒者	2	0	2	0.4
多量飲酒者	6	0	6	1.1	多量飲酒者	2	0	2	0.4
合計	250	288	538	100	合計	262	215	477	100

4.2 飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝型別生存時間解析

飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型が予後に与える影響を解析するために、Lifespan 及び DFS をエンドポイントとした Kaplan-Meier 法による生存時間解析を行った。予備解析により 1. 多量飲酒者は人数が少ないため遺伝子型での層別化は行わない、2. 男性では軽度飲酒者と中等量飲酒者のデータに差が見られなかったことから両群を統合し中軽度飲酒者とした。

Lifespan をエンドポイントとした生存解析の結果、多量飲酒者の予後が最も不良であり、過去飲酒者は非飲酒者・中軽度飲酒者と比較して予後

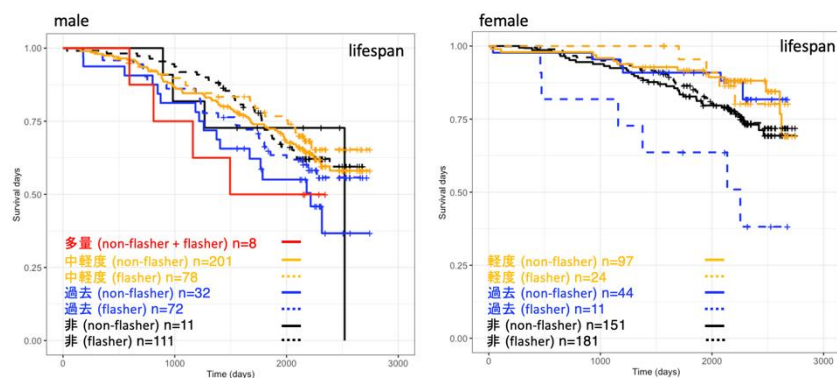


図1 飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝型別生存時間解析

不良であったが、非飲酒者及び中軽度飲酒者間では差が見られなかった（図1）。また、過去飲酒者において *ALDH2* 遺伝子型による性差が観察された。男性では野

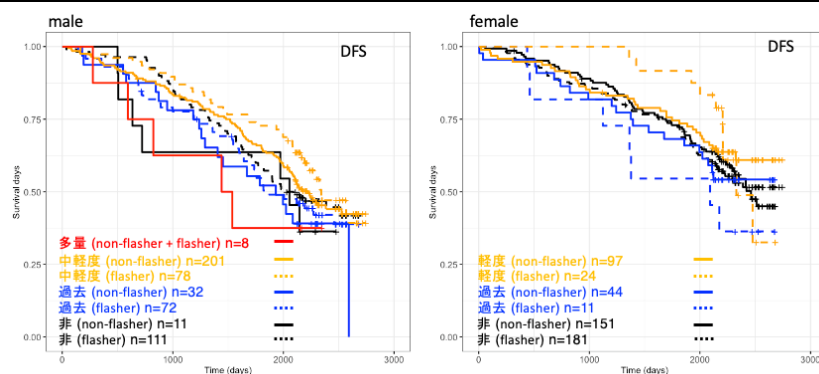


図2 飲酒分類及び*ALDH2*遺伝子型別生存時間解析 (DFS)

生型 (non-flasher) の過去飲酒者の方が変異型 (flasher) より予後不良であった一方、女性では変異型 (flasher) の過去飲酒者の方が野生型 (non-flasher) より予後不良であった。この結果は、過去飲酒者における禁酒理由の性差を反映していると考えられ、男性の野生型 (non-flasher) では変異型 (flasher) よりも健康上の問題により禁酒に至るケースが多い一方、女性は元々の飲酒量が少ないため、野生型 (non-flasher) では飲酒による健康への影響が少ないが、変異型 (flasher) では飲酒による健康への影響が大きいことが示唆される。現在飲酒者は相対的に健康状態が良好であることから飲酒を継続できている可能性が考えられる。一方、DFSをエンドポイントとした生存解析の結果は、基本的には Lifespan と同様であったが、過去飲酒者での予後への影響が小さかった（図2）。これは飲酒による影響は要介護認定 (disability) よりも主に生命予後に影響を与えていることが示唆された。

4.3 飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型とベースライン調査表現型との相関解析

次に飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型とベースライン調査表現型との関連解析を行った。多量飲酒者はサンプル数が8と限られていることから本解析から除外し、また非飲酒者は *ALDH2* 遺伝子型の表現型への影響が限定的であることから遺伝子型での分類は行わずに解析した（図3）。その結果、女性の過去飲酒者では、身体機能の低下を示す TUG 時間の延長、Rockwood フレイル指標の上昇、うつ傾向 (GDS-15) の悪化、ウェルビーイング指標 (WHO-5) の低下が認められた。さらに、老化マーカーである GDF15 の上昇および腎機能マーカーである eGFR_{cys} の低下も観察された。男性の中軽度飲酒者では肝機能マーカーである γ -GTP の上昇が認められたが、女性では同様の変化は見られなかった。このことから、男性では一部で検査値に影響が出る飲酒が見られるが、全体的に飲酒による内臓機能への影響は限定的と考えられた。過去飲酒者全体では、心血管疾患の既往が多く、心機能マーカーである NT-proBNP の上昇が認められた。これらの結果は、特に女性の過去飲酒者において身体機能、精神機能、腎機能の包括的な低下が認められることを示しており、禁酒に至る背景として多面的な健康状態の悪化が関与している可能性が示唆された。

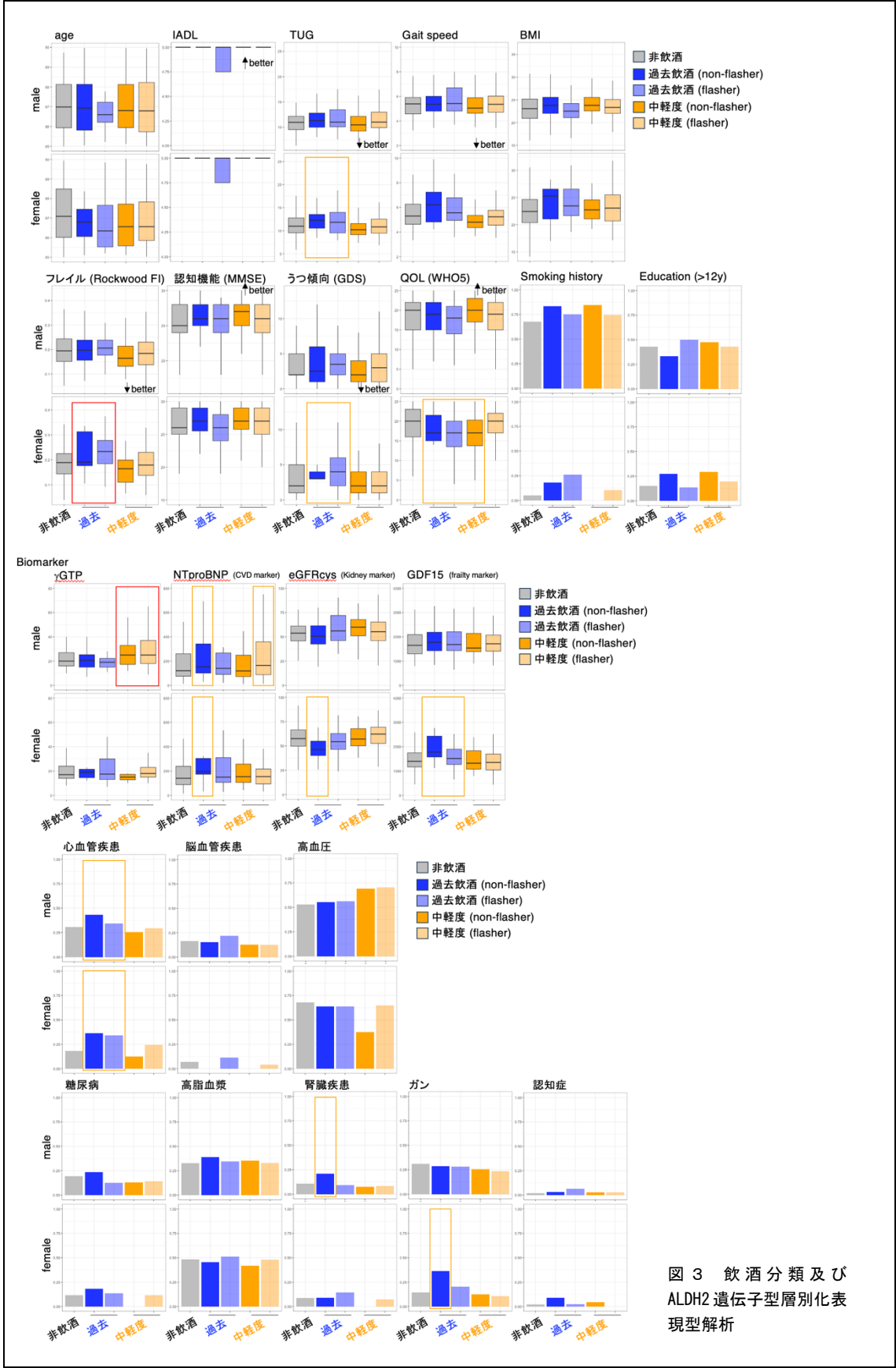


図 3 飲酒分類及びALDH2遺伝子型層別化表現型解析

4.4 飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型と全血遺伝子発現解析

次に飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型が血液細胞へ与える影響を解析するために、飲酒分類により非飲酒者、過去飲酒者 (non-flasher)、過去飲酒者 (flasher)、中軽度飲酒者 (non-flasher)、中軽度飲酒者 (flasher) に分類し、非飲酒者に対し差次的発現解析を行った (図 4)。

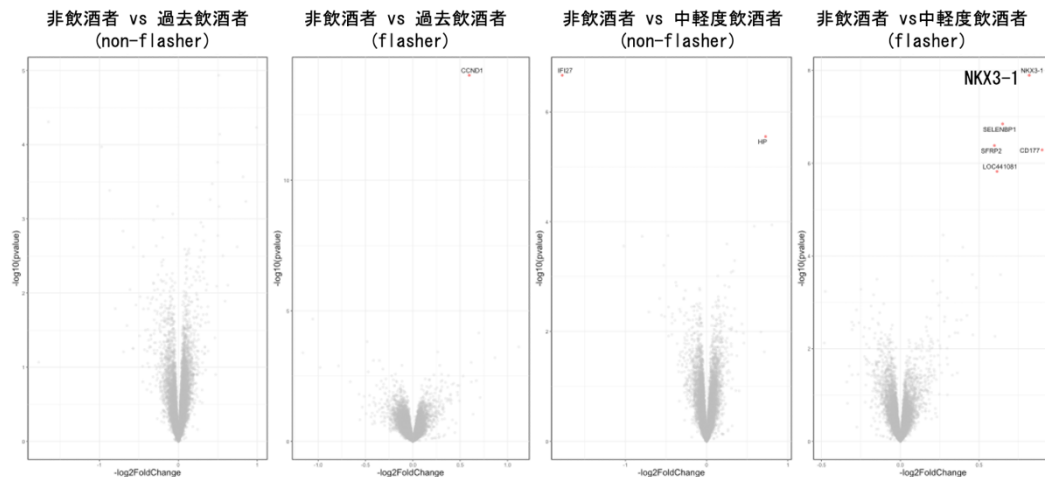


図 4 ボルケーノプロットによる全血遺伝子差次的発現解析

その結果、どの組み合わせでもほとんど発現差がある遺伝子は見られなかった。最も発現差が大きい *NKX3-1* 遺伝子の発現パターンを解析したところ、ごく一部の人で 5 倍程度の発現が見られるのに限られた。以上の結果から、飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型が血球細胞での遺伝子発現に与える影響はほぼ見られなかった (図 5)。

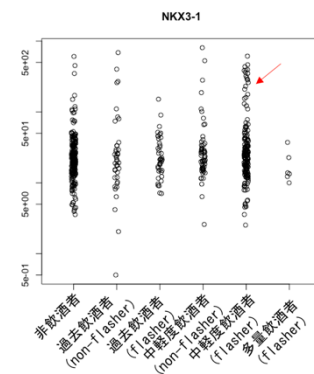


図 5 *NKX3-1* 遺伝子発現解析

4.5 飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型と脳画像解析

飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型が脳へ与える影響を解析するために、4 年後追跡調査で MRI 画像を取得した 251 人に対し、飲酒分類により非飲酒者、過去飲酒者 (non-flasher)、過去飲酒者 (flasher)、中軽度飲酒者 (non-flasher)、中軽度飲酒者 (flasher) に分類し、脳各部位の容量を目的変数、脳全体容量、性別、測定時年齢を共変量とした重回帰解析を行い、非飲酒者をリファレンスとした標準化ベータ値とその 95% 信頼区間を算出した。その結果、過去飲酒者 (non-flasher) で CC_Mid_posterior (脳梁中部後方) の容量減少、過去飲酒者 (flasher) で Left-Caudate (左尾状核)、Left-Putamen (左被殻)、Right-Putamen (右被殻)、SubCortGrayVol (皮質下灰白質容量) の容量減少、中軽度飲酒者 (non-flasher) で CSF (脳脊髄液) の容量増加、



図6 飲酒分類及びALDH2遺伝子型と脳各部位の容量との重回帰解析

CC_Anterior (脳梁前部) の容量減少、中軽度飲酒者 (flasher) で Left-Cerebellum-Cortex (左小脳皮質) の容量減少が見られた (図6)。この中で、過去飲酒者 (flasher) での尾状核及び被殻の容量減少は、左右脳両方で観察されること、尾状核及び被殻を含む皮質下灰白質容量も容量減少していることから、信頼性が高いと考えられた。そこで、飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型で層別化した脳全体容量で調整し、非飲酒で標準化した左右尾状核及び被殻容量の比較を行った (図7)。その結果、過去飲酒者の左右尾状核及び被殻で容量減少が見られることが明らかになった。

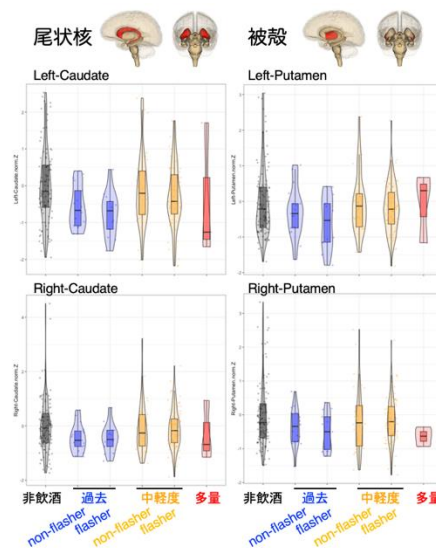


図7 脳全体積標準化 尾状核・被殻の体積分布

4.6 飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型とエピジェネティッククロック

飲酒分類及び *ALDH2* 遺伝子型が生物学的年齢に与える影響を解析するために、DNA メチル化解析を行った 177 人に対して、Horvath 及び PhenoAge 法を用いたエピジェネティック年齢及び実年齢との差分を算出した。その結果、Horvath 法での男性過去飲酒者 (flasher)、PhenoAge 法での男女過去飲酒者 (non-flasher 及び flasher) で非飲酒者と比較して生物学的年齢の老化促進が見られたが、中軽度飲酒者 (non-flasher 及び flasher) 及び多量飲酒者では非飲酒者との差が見られなかった (図8)。これらの結果から、過去飲酒者では非飲酒者と比較して生物学的年齢の老化が進んでいる一方、中軽

度及び多量飲酒者での生物学的年齢は非飲酒者と比較して老化促進が見られなかった。

5. 結果に対する考察・結論

考察

本研究は85歳以上の超高齢者1,015人を対象に *ALDH2* 遺伝子型を考慮した飲酒分類が健康アウトカムに与える影響を多面的に解析した包括的研究である。

生存解析における主要な知見として、多量飲酒者が最も予後不良であり、非飲酒者と中軽度飲酒者では生存期間に差が認められなかった。興味深いことに、過去飲酒者では *ALDH2* 遺伝子型による性差が観察

され、男性では野生型 (non-flasher)、女性では変異型 (flasher) の予後がより不良であった。これは禁酒理由の性差を反映しており、男性の野生型 (non-flasher) では健康問題による禁酒が多い一方、女性の変異型 (flasher) では少量の飲酒でも健康への悪影響が大きいことを示唆している。

表現型解析では、特に女性の過去飲酒者において身体機能、精神機能、腎機能の包括的な低下が認められた。これは飲酒による多臓器への累積的な影響を示しており、禁酒に至る背景として多面的な健康状態の悪化が関与していることを示している。一方、男性の中軽度飲酒者では肝機能マーカーの軽度上昇のみが認められ、超高齢期でも適度な飲酒であれば健康への影響は限定的であることを示唆している。

全血遺伝子発現解析では有意な変化が認められなかったが、これは血液細胞における遺伝子発現への飲酒の影響が限定的であることを示している。

脳画像解析では、過去飲酒者で尾状核・被殻の容量減少が両側性に観察された。これは基底核系の機能低下を示している。基底核は運動制御や認知機能に重要な役割を果たすため超高齢期の脳機能に長期的な影響を与える可能性が示唆される。しかし過去飲酒者はフレイル状でもあることも示されていることから、飲酒の影響なのか、他の原因があるのかはさらに解析が必要である。

エピジェネティック解析では、過去飲酒者で生物学的年齢の老化促進が認められた一方、現在飲酒者では非飲酒者と差がなかった。これは分子レベルでの老化プロセスにおいて、飲酒の継続よりも禁酒に至る健康状態の悪化が重要であることを示唆している。

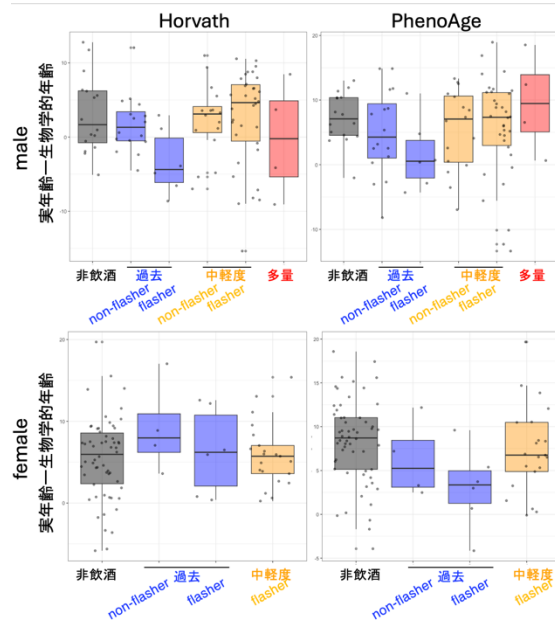


図8 実年齢とエピジェネティック年齢差分析

結論

本研究により、超高齢期における *ALDH2* 遺伝子型を考慮した飲酒効果が明らかになった。主要な結論は以下の通りである：

適度な飲酒の安全性：85 歳以上の超高齢者においても、中軽度飲酒者は非飲酒者と比較して生存期間、生物学的年齢に差がなく、適度な飲酒の継続は安全である。

過去飲酒者のリスク：禁酒した高齢者は多面的な健康問題を抱えている傾向があり、特に女性の過去飲酒者において身体機能、精神機能、腎機能の包括的な低下が認められた。これは飲酒による多臓器への累積的な影響を示しており、禁酒に至る背景として多面的な健康状態の悪化が関与していることを示している。また、今回の脳画像解析及びエピジェネティッククロック解析から、脳機能、生物学的年齢の観点からも長期的な影響が認められる。

***ALDH2* 遺伝子型と性差の重要性：**飲酒の健康影響は *ALDH2* 遺伝子型と性別により大きく異なり、個別化されたアプローチが必要である。

人生 100 年時代への提言：超高齢期においても、適度な量で予後に影響する疾患を有していなければ、飲酒による健康への影響は限定的であり、個人の *ALDH2* 遺伝子型を考慮した適度な飲酒は健康維持に寄与する可能性がある。したがって、画一的な禁酒推奨よりも個別化された飲酒指導が重要である。

6. 今後の展望

臨床応用への展開として、*ALDH2* 遺伝子型検査を活用した個別化飲酒指導システムの開発が期待される。特に高齢者医療において、過去飲酒者の健康管理強化や、適度な飲酒継続による社会参加促進が重要な課題となる。

研究の発展として、より長期の追跡調査による因果関係の解明、他の遺伝子多型との相互作用解析、そして介入研究による適度な飲酒量の最適化が必要である。また、脳画像や分子マーカーを用いた飲酒の生物学的機序のさらなる解明も重要な研究課題である。

社会実装に向けては、本研究成果を基にした高齢者向け飲酒ガイドラインの策定、医療従事者への教育プログラム開発、そして健康長寿社会の実現に向けた政策提言が期待される。

引用文献

- Akagi Y, Kabayama M, Gondo Y. et al. Alcohol drinking patterns have a positive association with cognitive function among older people: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* **22**, 158 (2022).
- Arai Y, Oguma Y, Abe Y, et al. Behavioral changes and hygiene practices of older adults in Japan during the first wave of COVID-19 emergency. *BMC Geriatr* **21**, 137 (2021).
- Fischl B, FreeSurfer, *Neuroimage* **62**, 774 (2012).
- Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology* **14**, R115 (2013).
- Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging* **10**, 573 (2018).
- Neumann JT, Thao LTP, Murray AM, et al. Prediction of disability-free survival in healthy older people. *GeroScience* **44**, 1641 (2022).
- Neumann JT, McNeil JJ. The advantages and challenges of disability-free survival as outcome measure in clinical studies. *Nature Aging* **5**, 721 (2025)
- Sasaki T, Nishimoto Y, Hirata T, et al., ALDH2 p.E504K Variation and Sex Are Major Factors Associated with Current and Quitting Alcohol Drinking in Japanese Oldest Old. *Genes* **12**, 799 (2021).

<u>特記事項</u> <論文発表> なし
<学会発表> なし
<図書発表> なし
<産業財産権> なし