

アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の構造・機能の基礎と ALDH2 遺伝子多型の重要性

松 本 明 子

佐賀大学医学部社会医学講座

Fundamental Properties of Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) and the Importance of the *ALDH2* Polymorphism

Akiko MATSUMOTO

Department of Social Medicine, Saga University School of Medicine

Abstract Human aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is a 56 kDa mitochondrial protein that forms homodimers through hydrogen bonding interactions between the Glu487 and Arg475 residues of two ALDH2 proteins. Two ALDH2 homodimers can interact to form an ALDH2 tetramer. ALDH2 is widely distributed throughout the organs of the body. In addition to its dehydrogenase activity, ALDH2 also exhibits esterase and reductase activities, with the main substrates for these three activities being aldehydes, 4-nitrophenyl acetate and nitroglycerin, respectively. ALDH2 can be readily inhibited by a wide variety of endogenous and exogenous chemicals, but the induction or activation of this enzyme remains unlikely.

The polymorphism of *ALDH2* to the corresponding *ALDH2**2 variant results in a severe deficiency in ALDH2 activity, and this particular polymorphism is prevalent among people of Mongoloid descent. It seems reasonable to expect that people with the *ALDH2**2 variant would be more vulnerable to stress and diseases because ALDH2 defends the human body against toxic aldehydes. However, it has been suggested that people with the *ALDH2**2 variant are protected by alternative stress-defending systems. The *ALDH2**2 variant has been reported to be associated with many different kinds of diseases, although the mechanisms underlying these associations have not yet been elucidated. *ALDH2* polymorphism has a significant impact on human health; further studies are therefore required to determine the practical implications of this polymorphism in the fields of preventive and clinical medicine.

Key words: aldehyde dehydrogenase 2 (アルデヒド脱水素酵素 2),
4-hydroxy-2-nonenal (4 ヒドロキシ 2 ノネナル), reductase (還元酵素),
polymorphism (遺伝子多型), stress response (ストレス応答),
alcohol dehydrogenase 1B (アルコール脱水素酵素 1B)

はじめに

アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) スーパーファミリーはヒトでは 19 種のアイソザイムを含み (表 1) 生体機能維持に重要な役割を果たしている (1, 2)。例えば ALDH1A サブファミリーと ALDH1B1 はレチナル代

謝能を持ち、胚形成に不可欠である (3, 4)。ALDH4A1, ALDH5A, ALDH7A1 は遺伝的欠損によって精神発達遅滞や白内障, てんかんを発症することが報告されている (5-8)。他にも環境化学物質の解毒能 (9-11), 体内の酸化ストレスに対する防御能 (11-13), 紫外線吸収能 (9, 11, 14) など様々な役割が報告されている。

ALDH スーパーファミリーの一員である ALDH2 は, 飲酒によって発生するアセトアルデヒドに対し最も高い親和性を持つ解毒責任酵素である (15)。アセトアルデヒドは飲酒の際にエタノールから生成される反応性の高い化学物質で, DNA, 蛋白質, 脂質などのあらゆる生体内物質に付加体 (アダクト, 共有結合体) を形成する

受付 2015 年 6 月 12 日, 受理 2015 年 7 月 14 日
Reprint requests to: Akiko MATSUMOTO
Department of Social Medicine, Saga University School of Medicine,
5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan
TEL: +81(952)34-2289, FAX: +81(952)34-2065
E-mail: matsumoa@cc.saga-u.ac.jp

表 1 ヒト ALDH スーパーファミリー

アイソザイム	別名
ALDH1A1	Retinal dehydrogenase 1
ALDH1A2	Retinal dehydrogenase 2
ALDH1A3	
ALDH1B1	ALDH5, ALDHX
ALDH1L1	10-Formyltetrahydrofolate dehydrogenase, Formate dehydrogenase (FDH)
ALDH1L2	Mitochondrial FDH
ALDH2	Mitochondrial ALDH
ALDH3A1	ALDH3
ALDH3A2	ALDH10, Fatty aldehyde dehydrogenase
ALDH3B1	ALDH4, ALDH7
ALDH3B2	ALDH8
ALDH4A1	ALDH4, Delta 1-Pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase
ALDH5A1	Succinic semialdehyde dehydrogenase
ALDH6A1	Methylmalonate-semialdehyde dehydrogenase
ALDH7A1	Antiquitin 1
ALDH8A1	ALDH12
ALDH9A1	ALDH4, ALDH7, ALDH9, 4-Trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase
ALDH16A1	
ALDH18A1	Delta 1-pyrroline-5-carboxylate synthase

(16–19) などして、発がんを促進することが知られている (17, 20)。近年では体内由来のアルデヒドである 4-hydroxynonenal (4HNE) や malondialdehyde (MDA) の代謝能に注目が集まり、種々の疾患における ALDH2 の役割が研究されている (21–23)。

このように ALDH2 の代謝活性が生体機能維持に及ぼす影響は小さくない。東アジアでは欠損型遺伝子多型 (*ALDH2*2*) が注目を集め、さかんに研究されている。本稿では ALDH2 の基本的な構造や機能、*ALDH2* 遺伝子多型の基礎、その医学的重要性について述べる。

1. ALDH2 の構造と触媒機能

1.1. 遺伝子、蛋白質の構造と分布

ALDH2 遺伝子は 12 番染色体長腕 (12q 24.2) に存在して 43,099 塩基対をコードし、13 のエクソンを含む。前駆体 ALDH2 として 517、成熟 ALDH2 として 500 のアミノ酸で形成される 56 kDa の蛋白質である。ALDH2 は 3 つの中心的機能部位を持つ。①補酵素 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) が付加する領域 (補酵素結合ポケット領域)、②触媒作用の中心的領域、③多量体を形成するための接着領域である。②領域にある 302 番システインが活性中心であり基質に作用する (24)。ALDH2 は二量体がペアを形成した四量体蛋白質で、二量体はちょうど ALDH2 の機能部位を挟み込むような形で向かい合う (25, 26) (図 1)。

ALDH2 はミトコンドリアマトリックスに発現する蛋白質である。その他のミトコンドリア ALDH (ALDH1B1, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH6A1, ALDH7A1, ALDH18A1 (27, 28)) が認知されていなかった頃は、ミトコンドリア

ALDH は ALDH2 と同義と考えられていた。今後は単にミトコンドリア ALDH とせず、これらを区別して記載するのが適当であろう。発現が報告されている組織

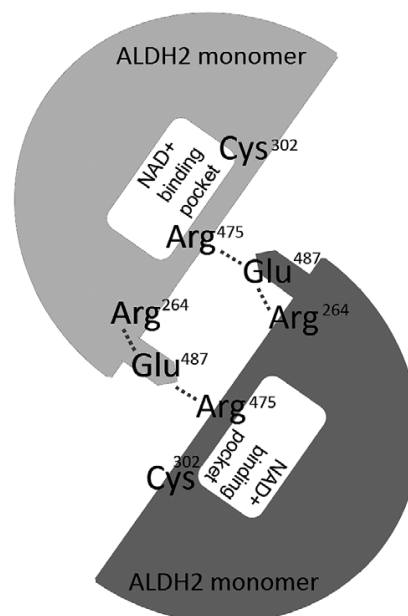


図 1 二量体 ALDH の模式図。ALDH2 は二量体がペアを形成した四量体蛋白質である。二量体の模式図を示した。ふたつの単量体 (ALDH2 monomer) はお互いの中心的機能部位を挟み込むような形で向かい合う。中心的機能部位とは①補酵素結合ポケット領域 (NAD⁺ binding pocket)、②触媒作用の中心的領域 (Cys³⁰²)、③多量体編成領域 (Glu⁴⁸⁷ を含む接着領域) である。Glu⁴⁸⁷ は同単量体内にあるアルギニン (Arg²⁶⁴) とパートナー単量体のアルギニン (Arg⁴⁷⁵) に水素結合している。2 つある Glu⁴⁸⁷ のうちのひとつでも Lys に置き換わると立体構造が障害され二量体全体の酵素活性が阻害される。

は、比較的発現量の多い肝、腎、肺、心などの組織と、脳、骨格筋、脾、胸腺、前立腺、精巣、卵巣、胃、小腸、大腸、皮膚、赤血球、白血球などがある (29-31)。消化管における発現量は他の臓器に比べて多くないと考えられる (29)、とくに食道では極めて少ないと報告されている (32)。これは食道がんが *ALDH2**2 保有飲酒者で多いことを考慮すれば、多くの研究者にとって予想外なのではないだろうか (4.3.1. 参照)。

1.2. ALDH2 の機能

ALDH2 には①脱水素酵素、②加水分解酵素、③還元酵素の 3 つの触媒機能がある (25, 33)。脱水素酵素として機能するときは補酵素 (NAD⁺) を必要とし、アルデヒドをそれぞれのカルボン酸に代謝する。加水分解酵素として機能する場合は補酵素を必要とせず、エステルを酸とアルコールに分解する。脱水素酵素として働くときは活性部位のシステインのチオール基 (R-SH) が電子を供給する。このときジスルフィド (R-S-S-R') が形成され、ALDH2 活性が失われる。この酸化型 ALDH2 は体内のリポ酸などで還元され得る (33)。

1.3. ALDH2 の基質

様々な物質が ALDH2 の基質となる。ここではヒト ALDH2、もしくはミトコンドリア ALDH の基質として報告されたもののなかから例を挙げて述べる。

1.3.1. 脱水素酵素としての基質

ALDH2 のアセトアルデヒドに対する K_m (酵素反応の最大速度の 1/2 の速度を与える基質濃度) は他の ALDH アイソザイムと比較して非常に低く (1 μ M 以下) (34)、飲酒時に生じるアセトアルデヒド濃度と近いレベルであり (35, 36)、飲酒由来のアセトアルデヒドの解毒責任酵素である。そのほかにホルムアルデヒドをはじめとする種々のアルデヒド類が基質となる (34, 37-39)。

脂質の過酸化で生じるアルデヒド類は酸化ストレス下の生体内で生じ、様々な生体影響をもたらす。最もよく知られるのは 4HNE で (40)、4HNE やその類似物質は ALDH2 の基質である (41-45)。MDA も同様に糖尿病やアルコール性肝障害などの原因とされ (46, 47)、その代謝における ALDH2 の関与が示唆されている (48, 49)。その他の生体内物質として、glyoxal や methylglyoxal などのアルデヒド類も ALDH2 の基質である (50)。

ALDH2 は神経伝達物質の代謝経路に関与する。3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde (DOPAL) と 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde (DOPEGAL) はドパミンの代謝物であり、ALDH2 の基質である (51, 52)。セロトニンの代謝物である 5-hydroxyindole-3-acetaldehyde も ALDH2 の基質であることが示唆されている (53)。

1.3.2. 加水分解酵素としての基質

筆者が調べた限りでは 4-Nitrophenyl acetate に対する活性の報告があるのみである。4-Nitrophenol と酢酸に加水分解される (54)。

1.3.3. 還元酵素としての基質

狭心症などで冠動脈拡張剤として用いられるニトログリセリン ($C_3H_5(ONO_2)_3$) は ALDH2 によって還元され亜硝酸 (NO_2^-) を生じ、これが一酸化窒素 (NO) の生成を促して動脈の拡張作用を発揮する (55)。亜硝酸から一酸化窒素への還元にも一部 ALDH2 が関与していると示唆されているが、詳細は不明である (56, 57)。またトリパノソーマ症治療に用いられる 5-nitrofurantoin は病原体内の ALDH2 により還元されることで毒性を発揮する (宿主の ALDH2 を不活化すれば副作用が回避できると考えられる) (58)。

1.4. ALDH2 の阻害

体内由来物質、疾病治療薬、殺虫剤 (59, 60)、工業・環境汚染化学物質 (61, 62) など様々な化学物質が ALDH2 を阻害する。ここでは ALDH2 もしくはミトコンドリア ALDH として報告があった阻害剤について述べる。

ジスルフィラム (Disulfiram, tetraethylthiuram disulphide) は古典的な ALDH 阻害薬であり (63, 64)、アルコール依存症の治療に用いられてきた。ALDH2 が阻害されると飲酒時のアセトアルデヒド濃度が上がり飲酒行動が抑制される、というのが主なメカニズムであるが、報酬系 (快の感覚を感じさせる報酬回路) への作用も示唆されている。実際、同剤はコカイン依存症の治療薬として有効であり (64) メカニズムも解明されつつある。ALDH2 阻害の結果、ドパミンと DOPAL から tetrahydropapaveroline (THP) という物質が Pictet-Spengler 濃縮といわれる非酵素反応によって生成され (52)、生成された THP がドパミン生成を抑制することにより報酬系を抑制する、というものである (65)。シアナマイド (cyanamide, calcium carbimide) (66)、葛の抽出物であるダイジン (Daidzin) (67-70) も良く知られた ALDH2 阻害剤である。

エタノールが ALDH2 を間接的に阻害することが 2006 年に報告されている。多量のエタノールが生体内で代謝される場合フリーラジカルを生じるため (3.2. 参照)、この酸化ストレスがシステインのチオール基を S-ニトロシル化することによって酵素活性を不活化するというものである (71)。4HNE とその関連物質でも同様の報告がある。メカニズムは、ALDH2 のシステインのチオール基に 4HNE などのアルデヒド類が付加体を形成するため、とされている (72-74)。基質が ALDH2 を抑制するという現象は、ニトログリセリンで生じることを最初に述べたが、ニトログリセリンによる不活化は直接的なものであり、還元反応そのものに由来している (1.2. 参照)。

抗炎症解熱鎮痛剤であるアセチルサリチル酸とその類似物質であるサリチル酸、また、アセトアミノフェンもそれぞれ ALDH2 のシステインのチオール基に付加体を形成し、活性を阻害する (75-77)。

1.5. ALDH2 の活性化

ALDH2 が後天的になんらかの刺激によって誘導されることを示すエビデンスは、筆者の知る限りきわめて少ないが、飲酒が食道上皮の ALDH2 蛋白質を誘導することを示唆する報告がある (4.3.1. 参照)。また、最近、先天性高血圧ラットにおいて蛋白質量の増加を伴わない機能亢進が報告された (78)。

Alda-1 は近年見いだされた合成 ALDH2 活性化剤で (79)、補酵素結合ポケットにおいてシャペロンのように働き ALDH2 活性を亢進させる (80)。補酵素の接着を改善し脱水素酵素の働きを助け、加水分解能を上げるが、還元酵素の活性化作用はないと報告されている (81)。Alda-1 による前処理で、実験動物に生じさせた心筋梗塞巣が縮小することや (79)、心筋梗塞後の致死的不整脈を減らすこと (82) などが報告されている。

ALDH2 がエタノール曝露によって阻害されることを上に述べたが、これは大量複数回投与もしくは慢性投与による影響である (1.4. 参照)。一方、超短時間のエタノール曝露では逆に ALDH2 を活性化すると報告がある。10 分の心灌流処置で心 ALDH2 機能が上がり、同時に蛋白質のリン酸化が観察されたと報告された (79)。詳しいメカニズムは不明である。

2. ヒト ALDH2 遺伝子多型

2.1. さまざまな ALDH2 遺伝子多型

National Center for Biotechnology Information (NCBI) のデータベースによると 1,700 程度の ALDH2 遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms, SNP) が報告されており、これらのなかで約 60 がアミノ酸置換を伴う。ヒト集団で一定頻度観察される SNP のなかで顕著な表現型の差異があると報告のあるものは rs671 のみである。Rs671 変異はエクソン 12 の 42,421 番目塩基のグアニンがアデニンに置き換わったものを指す。これにより前駆体 ALDH2 でいう 504 番、成熟 ALDH2 でいう 487 番アミノ酸であるグルタミン酸がリシンに置き換わる (Glu504Lys または Glu487Lys)。一般的に野生型アレルを *ALDH2*1*、変異型を *ALDH2*2* と呼ぶ。

2.2. ALDH2*2 の頻度

*ALDH2*2* は Caucasoids, Negroids, Papua New Guineans, Australian Aborigines, 南チリの Aurocanians で極めてまれで、Mongoloids で保有率が高く、とくに中国、日本、朝鮮、モンゴル、インドシナ半島で多く、中国南部で最も多いと報告されている (83, 84)。これらの地域では人口のおよそ半数が *ALDH2*2* を保有している (85, 86)。

2.3. 変異型 ALDH2 の構造と表現型

Glu487 は単量体 ALDH2 の端、かつ二量体の間に位置し、パートナー単量体の補酵素結合部位と隣あっている (26)。Glu487 は同単量体内にあるアルギニン (Arg264)

とパートナー単量体のアルギニン (Arg475, 触媒作用の中心的領域にある) に水素結合している (87) (図 1)。二量体接合の中心的役割を果たす Glu487 が Lys に置き換わることによって二量体の接着を障害し、単量体の立体構造にも影響を及ぼし、二量体全体の立体構造を障害する (87)。NAD⁺ 結合部位が障害され、これが、活性中心のシステインの求核性を障害する。この求核性の障害が酵素活性を低下させる最も大きな要因となる (87)。補酵素 NAD⁺ への親和性は 100 から 250 倍増加し、*K_{cat}* (基質処理速度) が 2 から 10 分の 1 程度に減少すると報告されており、酵素反応が始まった直後に観察される burst phase (定常状態に達する前に爆発的に反応が進む期間) も Lys487 蛋白質では観察されない (87)。さらに、Glu487Lys 変異は蛋白質の安定性にも影響し、四量体のうち一つ以上変異がある場合、半減期が 50% 程度に短縮すると報告されている (88)。

Glu487Lys 置換は 3 つの酵素活性 (脱水素、加水分解、還元) すべてを低下させる (25, 89)。ALDH2*2 保有者の ALDH2 活性が低いことは様々な基質で確認されており (35, 37, 39)、ALDH2*2 は ALDH2*1 に対し優性である。もしも ALDH2*1 と ALDH2*2 が共優性ならば、ALDH2*1/*2 保有者は野生型遺伝子保有者の 50% の ALDH2 活性を持つことになるが、実際は 20% 以下であると報告されている (39, 90)。ALDH2*2/*2 保有者の場合は 0% に近い (39)。

ALDH2*2 が優性であることの第一の理由は、Glu487Lys 置換による立体構造障害がパートナー単量体の酵素活性まで障害してしまうためと考えられている (39, 90-94)。これにより予測酵素活性は ALDH2*1*1 保有者の 25% となる。さらに半減期の短縮を合わせると 16% 程度となり、これまでの報告と合致する。以下に概算方法を示す。

ALDH2 は四量体なので、ALDH2*1/*2 保有者に発現する ALDH2 蛋白質の組み合わせが $2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$ 通り存在することになる。これらは以下のように 6 パターンに分類できる。

- ① 四量体のうち 4 つとも変異型のもの (出現頻度 1/16)
- ② 3 つが変異型のもの (出現頻度 4/16)
- ③ 2 つが変異型で片方の二量体に集まっているもの (出現頻度 2/16)
- ④ 2 つが変異型で 2 つの二量体にひとつずつあるもの (出現頻度 4/16)
- ⑤ 1 つが変異型のもの (出現頻度 4/16)
- ⑥ 変異型を含まないもの (出現頻度 1/16)

二量体のうちひとつでも変異型の場合は活性がなくなり、四量体のうちひとつでも変異型であれば蛋白質の半減期が 1/2 になるとして計算すると、酵素活性比 × 出現頻度 × 半減期比は、

- ① $100\% \times 1/16 \times 1$ + ② $50\% \times 4/16 \times 1/2$ + ③ $50\% \times 2/16 \times 1/2$ + ④ $0\% \times 4/16 \times 1/2$ + ⑤ $0\% \times 4/16 \times 1/2$ + ⑥ $0\% \times 1/16 \times 1/2 = 15.6\%$

となる。

3. ALDH2 と酸化ストレス

3.1. ALDH2 による酸化ストレス防御

ALDH2 が酸化ストレスに起因する健康影響に対して防御的に働くことを上に述べた。主な理由は、4HNE や MDA など、酸化ストレスの結果生じるアルデヒド類に対する代謝能にある (1.3.1. 参照)。ALDH2 活性化剤である Alda-1 はこの働きを増強することから、種々の疾患の治療薬として期待されている (1.5. 参照)。

3.2. 酸化ストレス源としての ALDH2

一方で、ALDH2 は基質を酸化するとき活性酸素種を生じる。例えば飲酒時には大量のアセトアルデヒドが発生し、ALDH2 がこれを酢酸に代謝する。ALDH2 の K_m は $1 \mu\text{M}$ 以下であるから、ごく低濃度になるまで代謝され続けることになる。これにより NADH が短時間に集中して生じ、ミトコンドリアの電子伝達系に過負荷がかかることになる。過量の ATP が産生されるとともに活性酸素種が生じる (95)。当然のことながら ALDH を抑制すると活性酸素種の産生が緩やかになる (95)。この現象は *Aldh2* ノックアウトマウスを用いて行った検討でも確かめられた (96)。

3.3. ALDH2 抑制/欠損時の生体防御機構

1.4. で述べたように ALDH2 は体内外の化学物質や酸化ストレスで抑制される。ALDH2 の役割の重要性を考慮すると、なんらかの代償機構が存在してしるべきである。とくに遺伝的に ALDH2 が欠損している場合には、内因性アルデヒド類に対応するためなんらかの生体防御機構が誘導されるのではないだろうか。この仮説を支持するような研究結果がいくつか報告されている。

Zhang らが中国で行った心不全乳児を対象とした検討で、*ALDH2*2* を保有する乳児では 4HNE や MDA レベルが高かったものの、グルタチオン産生による抗酸化ストレス系が誘導されていた。また、トロポニンレベルや在院期間などの臨床的指標は、*ALDH2*2* を保有する乳児のほうが野生型 *ALDH2* 保有乳児よりも良かったと報告されている (21)。この「グルタチオン産生系の誘導」は Endo らがヒト *ALDH2*2* 遺伝子強制発現マウスを用いて行った網羅的解析により見出したもので、転写因子の変化や酵素類の誘導など一連の変化を示し、これを「生体防御のためのリモデリング」としている (97)。

4. *ALDH2*2* による健康影響

4.1. *ALDH2* 遺伝子多型と飲酒習慣

*ALDH2*2* 保有者の飲酒量が少ないことはよく知られている (98, 99)。これはアセトアルデヒド濃度の上昇によって生じる動悸などの身体症状を考慮すれば当然の結果だと考えられる (35)。しかし実際は、飲酒の楽しみまたは習慣性が *ALDH2*1/*2* 保有者が経験する不快

な身体症状を圧倒する 경우가少なくないようである。*ALDH2*1/*2* 保有者に飲酒習慣があるのは珍しくなく、平均飲酒量は野生型遺伝子保有者の 7 割程度とする報告もある (85)。さらにアルコール依存症者全体の 1-2 割は *ALDH2*1/*2* 保有者であり (100-102)、野生型の依存症者と同等の飲酒習慣を持つと報告されている (100)。

飲酒習慣に大きく影響する遺伝子多型は、*ALDH2* のほかにアルコール脱水素酵素 1B 遺伝子 (*ADH1B*, *ADH2* としても知られる) の SNP が良く知られている (99, 102) (NCBI のデータベースには rs1229984, His48Arg と記載されており、Arg が野生型と認識されている)。モンゴロイドには *ADH1B*2* 保有者が多く (48 番アミノ酸が His) (84)、日本人では 9 割以上が *ADH1B*2* 保有者であると報告されている (99, 102-104)。ADH1B は 10 種類以上知られる ADH アイソザイムの一つで、野生型 ADH1B 蛋白質 (ADH1B1 と表される) のエタノールに対する K_m は $16 \mu\text{M}$ であり (105, 106)、飲酒時に mM レベルに上昇するエタノールの代謝には適していない (親和性は高いが代謝が遅い)。一方、48His を持つ ADH 蛋白質 (ADH1B2 と表される) はエタノールを基質としたときの K_m が 1.9 mM と高く、 V_{max} (最大反応速度) が大きい (105)、エタノール代謝が早い。つまり、飲酒後のアセトアルデヒドの生成が早い。*ADH1B*2* 非保有者 (*ADH1B*1*1* 保有者) ではアセトアルデヒドの生成が緩やかであるので、エタノールの代謝に時間を要する代わりにアセトアルデヒドによる不快な症状の発現も緩やかであると予測される。実際、皮膚におけるアセトアルデヒド生成量を目安に飲酒に対する感受性を判定するエタノールパッチテストで、*ALDH2*1/*2* と *ADH1B*1*1* の保有者では陽性率が 13% にとどまったとの報告がある (103)。また、飲酒習慣やアルコール依存症も *ADH1B*1*1* 保有者で多いと報告されており (99, 102)、理由のひとつは飲酒時の不快な症状が比較的少ないことであると推測できる。

4.2. *ALDH2* 遺伝子多型と血清肝逸脱酵素

興味深いことに、多量飲酒者の飲酒量マーカーとして用いられる血清肝逸脱酵素は *ALDH2*2* 保有者では上がりにくい (107-109)。なかでも ALT 値は、飲酒によって非飲酒時よりも低下する可能性があることが疫学研究と実験動物で示されており (108, 110, 111)、予防/臨床医学の現場での認知される必要がある。メカニズムは今後明らかにされる必要があるが、転写調整経路 (nuclear factor-kappa B 経路や mitogen-activated protein kinase 経路) の抑制によって腫瘍壊死因子が減少することが動物実験で示されており (111, 112)、3.3. で述べたようなストレス応答システムの間与やアセトアルデヒド付加体形成による関連蛋白質の不活性化などが考えられる。

4.3. *ALDH2* 遺伝子多型と疾病

ALDH2 遺伝子多型と疾病頻度の関係を見てみると、疾

病の種類によって方向性が様々である。アルコール依存症は4.1.に述べたようにALDH2*2保有者に少なく、癌種は以下に述べるようにALDH2*2保有者に多い(飲酒した場合)。これらはアセトアルデヒドの毒性を考慮すれば当然の関連であると言えよう。しかし、後に述べるように、ALDH2*2保有者で血糖値や血圧が比較的低値であったり、アルツハイマー病のリスクが高かったり、精神疾患の頻度が少なかったり、ALDH2遺伝子多型が及ぼす影響はもっと複雑で広範囲に及ぶと考えられる。

毒性アルデヒドの代謝能が低いALDH2*2保有者において、アルコール依存症以外の疾病頻度が低い場合がある、という現象は単純に考えれば不思議なことである。しかし、まったく予想もつかない現象というわけではない。なぜならば、3.3.で述べたように「ストレス防御機構の誘導」が報告されているからである。例えばグルタチオン産生系の活性化を引き起こす「生体防御のためのリモデリング」(3.3.参照)や、PPAR γ の誘導などである。PPAR γ はストレス応答蛋白質のひとつで、心血管系イベントの予防作用(113)、アディポネクチン分泌の誘導とそれによるインスリン抵抗性抑制作用(114, 115)、炎症抑制作用(116)など多様な生体保護作用があると考えられており、ALDH2*2遺伝子強制発現マウスで誘導されることが報告されている(4.3.3.参照)。これらのストレス応答機構の誘導がさまざまな疾病頻度の上昇を抑え、ときにはALDH2*2保有者においてALDH2*1*1保有者よりも有利にはたらく場合もあるのではないだろうか。

4.3.1. 悪性腫瘍

消化管、肝、肺などの悪性腫瘍は飲酒が危険因子となる(86, 104, 117-124)。影響の大きさは様々であるもののALDH2*2保有によってこのリスク増加が高まる傾向にある(104, 121, 125-129)。食道がんが最もよく知られるが、1.1.で述べたように食道におけるALDH2発現量は極めて少なく、食道において生成されるアセトアルデヒド濃度に大きな差が生じることは考えにくい。有力な仮説として、唾液中のアセトアルデヒド濃度の差が発がんリスクに関連するというものがある(130)。また、飲酒によりALDH2が食道上皮に誘導されることにより、局所のアセトアルデヒド濃度に差が生じる可能性も指摘されている(131, 132)。さらに、タバコ煙にもアセトアルデヒドが含まれるため(133, 134)、タバコ煙曝露者においてもALDH2*2保有が相乗的な危険因子となると考えられる(104, 135)。

4.3.2. エネルギー代謝への影響

ALDH2*2保有が糖代謝や脂質代謝に有利となりうることを、疫学調査や動物実験で示されている。例えば、血糖値(98, 136)、血清中性脂肪値(137, 138)、BMI(136)などがALDH2*2保有者で比較的低値であることを示す疫学報告が存在し、動物実験では脂質合成転写因子SREBPや脂肪酸合成と脂肪酸 β 酸化の制御に関わるacetyl-CoA carboxylase、脂肪酸合成酵素FASの発現量がAldh2ノックアウトマウスで少ないことや(23)、PPAR γ

の発現量がALDH2*2強制発現マウスで多いことが示されている(4.3.3.参照)。SREBPは脂質代謝や糖代謝を制御しインスリン抵抗性を誘導することが示されており(139, 140)、PPAR γ はアディポネクチンを介したインスリン抵抗性抑制作用などがある(4.3.参照)。また、3.3.に述べた「生体防御のためのリモデリング」では、解糖系で得られる3-ホスホグリセリン酸からグリシンとシステインが生成される経路が活性化され、グリシン、システイン、グルタミン酸から成るグルタチオン生成を誘導することが示されている(97)。これはALDH2*2保有者でエネルギー消費が亢進することを意味し、実際ALDH2*2強制発現マウスは野生型マウスと比べ内臓脂肪が少ないことが示されている(97)。

4.3.3. 骨代謝への影響

ALDH2*2*2保有が女性の骨粗しょう症リスクとなることを示す疫学研究がある。ALDH2*1/*1とALDH2*1/*2を基準とした場合、飲酒、年齢、BMI、ブリンクマン指数の補正に関わらずオッズ比が4と報告された(141)。また、ALDH2*2強制発現マウスを用いた検討で、これを支持する結果が得られ、メカニズムが示唆された。ALDH2欠損によって生じる内因性アルデヒドがPPAR γ を誘導し、細胞周期の調節因子p21などを介して骨芽細胞形成を抑制するというものである(142)。

4.3.4. 心血管疾患

大規模研究を含めた多くの検討でALDH2*2保有者の血圧が比較的低値であることが示されている(136, 143-145)。4.3.2で述べたようにALDH2*2保有者で糖/脂質代謝の障害が少ないと仮定すれば血圧も同様にALDH2*2保有者で低値となって矛盾はない。しかし一部の報告ではBMIと糖尿病の補正後も関連が残っているため(143)、他のメカニズムについても検討が必要であると考えられる。

糖尿病性血管障害について興味深い報告がある。古い報告ではALDH阻害剤服用者で網膜症や腎症が少ないことが示されており(146, 147)、その後ALDH2*2とADHIB*1保有者で糖尿病性血管障害が軽度であることが示唆された(糖尿病性神経障害は保有率が高かった)(148)。メカニズムの仮説としては、プロテインキナーゼC(PKC)の抑制などが挙げられている(148)。ALDH2*2保有者に集積する内因性アルデヒド4HNEはPKCを抑制する作用があり(149)、また、PKCは血管内皮細胞増殖因子VEGFを通して血管新生を促進する(150)。また、反対にPPAR γ は、VEGFを通して血管新生を抑制する(150)。つまりPKCの発現量が少なく、PPAR γ の発現量が多いと予測されるALDH2*2保有者では血管新生が抑制されており、創傷治癒や梗塞巣での側副血行路の形成で不利となり、糖尿病/高血圧性血管障害では有利となる、ということになる。

冠動脈疾患はALDH2*2保有者でリスクが高いことが報告されている(136, 151, 152)。飲酒が心血管疾患の保護因子となるので(153-157)、妥当な関連と言える。飲

酒の影響を取り除いた場合、*ALDH2**2 保有者で冠動脈疾患のリスクが低い可能性もあるが、疫学研究での証明はきわめて困難であると考えられる。理由として、遺伝子多型と冠動脈疾患の介在因子の全容が明らかになっておらず (4.3.2. 参照)、適正な変数の補正を行うのが困難なこと、*ALDH2* 遺伝子多型によって飲酒習慣の偏りが大きいことが挙げられる。さらに、*ADH1B* 遺伝子多型 (4.1. 参照) がエタノール代謝や飲酒習慣、介在因子に影響することを考慮しなければならない (たとえば、*ADH1B* 多型が血中脂質や血糖レベルに影響するとの報告がある (158, 159))。

脳血管障害に関しては、ラクナ梗塞と脳卒中について *ALDH2**1 保有がリスクとなることを示唆する疫学報告があり (160, 161)、さらなるエビデンスの集積が待たれる。しかし、疫学研究の遂行には冠動脈疾患同様の課題がある。また、脳血管障害の多様な病態に対しそれぞれ検討が必要であるため、今後の検討課題は多い。

4.3.5. 精神疾患

アルコール依存症についてはすでに述べたので (4.1. 参照)、ここではその他の精神疾患について述べる。

台湾の研究グループが *ALDH2* 多型と双極性障害について検討しており、*ALDH2**1*1 保有が 1 型双極性障害のリスクであることを示している (162, 163)。さらに日本人労働者を対象とした検討では *ALDH2**1/*1 と *ADH1B**1*1 保有が抑うつ／不安神経症などの精神疾患リスクとなることが示された (164, 165)。動物実験では薬剤誘導性の不安行動が *ALDH2* 選択的阻害剤で抑制されたとの報告がある (166)。*ALDH2* がドパミンやセロトニンの代謝に関わることから (1.3.1. 参照)、メカニズムとしてこれらに関するものが考えられるが、仮説構築に資する研究報告が少ない。

4.3.6 神経疾患

複数の検討で *ALDH2**2 保有がアルツハイマー病のリスク因子であることが報告されている (167, 168)。*Aldh2* ノックアウトマウスでは加齢性の認知障害が野生型マウスよりも強く表れることが報告されており、アミロイド蛋白の増加、タウ蛋白質リン酸化の増加、神経変性などアルツハイマー病様の病理所見が確認されている (169)。しかしこれらと合致しない疫学報告もあり (170) さらなる検討が必要である。メカニズムとしては 4HNE の集積に起因するものが注目されており、実際、アルツハイマー病患者の脳や髄液で 4HNE や 4HNE 付加体蛋白質が増加していると報告されている (22, 171-173)。4HNE は PKC を抑制する働きがあり (4.3.4 参照)、PKC はアルツハイマー病の神経変性を抑制すると考えられている (174) ため、「*ALDH2**2 保有に起因する内因性 4HNE の集積が PKC を介して神経変性をもたらしている」という仮説を得ることができる。

アルコール多飲による多発神経炎であるアルコール性神経障害は、糖尿病性神経障害と同様、*ALDH2**2 保有がリスク因子となる (148, 175)。メカニズムとしては、

アセトアルデヒドとドパミンから Pictet-Spengler 濃縮といわれる非酵素反応によって生成される Salsolinol の細胞毒性 (176) や PKC を介する神経障害 (前段落参照) などが考えられる。

4.3.7 Fanconi 貧血

Fanconi 貧血は常染色体劣性遺伝病で、死産を除いた出産件数百万あたり 10 程度の頻度で発生する (177)。主な病態は DNA 修復障害による先天性の再生不良性貧血であり、種々の合併症を併発することが知られる (177)。近年日本で行われた疫学研究で *ALDH2**2 が疾病の進行を早めることが示された (178)。Fanconi 貧血モデルマウスに *Aldh2* ノックアウトマウスを掛け合わせを行った検討では、当該マウスの骨髄異常や寿命の短縮が確認され、造血幹細胞における *ALDH2* 欠損が原因であることが示された (179)。

4.4. *ALDH2* 遺伝子多型の重要性

①人口の約半数が *ALDH2**2 保有者であること、②毒性化学物質の解毒能に大きくかわる多型であること、③基質が日常生活や労働環境、臨床現場にありふれていることから、*ALDH2* 多型は衛生学を含めた医学分野全体において重要な遺伝子多型であると言える。しかしこれまでのところ *ALDH2* 遺伝子型に応じたリスクアセスメント、疾病予防、疾病治療はほとんどなされていない。たとえば遺伝子型に応じた曝露基準値の設定や治療薬方針の最適化などである。

理由として情報不足が第一に挙げられる。研究課題としては比較的新しく、研究活動のさかんな欧米であまり重要度が高くない (*ALDH2**2 がまれなため) という事情もあって、現段階では実地応用に足りるエビデンスが不足している。基礎知識となるべき蛋白質の構造や遺伝子多型による機能障害の詳細なども比較的最近の研究成果であるから、関連研究や治療薬の開発も発展途上であって当然である。第二の理由として、*ALDH2* 遺伝子多型が及ぼす生体影響のメカニズムが比較的複雑であることが挙げられる。4.3. に述べたように、単純に *ALDH2**2 保有者でリスクが上がらない疾患群もある。癌種のように比較的メカニズムや方向性が一定しているものはエビデンスが多いが、心血管疾患のように結果の解釈が難しい分野もある。

結 語

本稿では *ALDH2* の基本的知識と *ALDH2* 遺伝子多型について述べた。*ALDH2* は飲酒で生じるアセトアルデヒドの代謝責任酵素である。ほかに環境／工業化学物質、体内で生成される毒性化学物質、疾患治療薬など、多様な基質に対し酵素活性を発揮する。*ALDH2**2 遺伝子は東アジアでは人口の約半数が保有しており、多様な健康影響をもたらすことが報告されている。このように *ALDH2* 遺伝子多型のインパクトは大きく、基礎研究の

充実, 予防・臨床医学現場での応用が今後の課題である。本稿が ALDH2 の理解を助け, *ALDH2* 遺伝子多型の重要性の認識を高めることができれば幸いである。

謝 辞

本稿は一部 JSPS 科研費 25870515 の助成を受けて執筆された。執筆にご協力いただいたイェール大学公衆衛生大学院環境医科学講座 Vasilis Vasiliou 先生, 浜松医科大学分子生物学講座 北川恭子先生, 佐賀大学医学部社会医学講座 市場正良先生, 同 宮崎博喜先生, 原爆放射線医科学研究所 大澤亮介先生に感謝申し上げます。

利益相反なし

文 献

- (1) Vasiliou V, Bairoch A, Tipton KF, Nebert DW. Eukaryotic aldehyde dehydrogenase (ALDH) genes: human polymorphisms, and recommended nomenclature based on divergent evolution and chromosomal mapping. *Pharmacogenetics* 1999;9:421-434.
- (2) Jackson B, Brocker C, Thompson DC, Black W, Vasiliou K, Nebert DW, et al. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily. *Hum Genomics* 2011;5:283-303.
- (3) Dupe V, Matt N, Garnier JM, Chambon P, Mark M, Ghyselinck NB. A newborn lethal defect due to inactivation of retinaldehyde dehydrogenase type 3 is prevented by maternal retinoic acid treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14036-14041.
- (4) Niederreither K, Subbarayan V, Dolle P, Chambon P. Embryonic retinoic acid synthesis is essential for early mouse post-implantation development. *Nat Genet* 1999;21:444-448.
- (5) Gibson KM, Sweetman L, Kozich V, Pijackova A, Tscharre A, Cortez A, et al. Unusual enzyme findings in five patients with metabolic profiles suggestive of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria). *J Inher Metab Dis* 1998;21:255-261.
- (6) Geraghty MT, Vaughn D, Nicholson AJ, Lin WW, Jimenez-Sanchez G, Obie C, et al. Mutations in the Delta1-pyrroline 5-carboxylate dehydrogenase gene cause type II hyperprolinemia. *Hum Mol Genet* 1998;7:1411-1415.
- (7) Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006;12:307-309.
- (8) Baumgartner MR, Rabier D, Nassogne MC, Dufier JL, Padovani JP, Kamoun P, et al. Delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: neurodegeneration, cataracts and connective tissue manifestations combined with hyperammonaemia and reduced ornithine, citrulline, arginine and proline. *Eur J Pediatr* 2005;164:31-36.
- (9) Lassen N, Bateman JB, Estey T, Kuszak JR, Nees DW, Piatigorsky J, et al. Multiple and additive functions of ALDH3A1 and ALDH1A1: cataract phenotype and ocular oxidative damage in *Aldh3a1(-/-)/Aldh1a1(-/-)* knockout mice. *J Biol Chem* 2007;282:25668-25676.
- (10) Jang JH, Bruse S, Liu Y, Duffy V, Zhang C, Oyamada N, et al. Aldehyde dehydrogenase 3A1 protects airway epithelial cells from cigarette smoke-induced DNA damage and cytotoxicity. *Free Radic Biol Med* 2014;68:80-86.
- (11) Singh S, Brocker C, Koppaka V, Chen Y, Jackson BC, Matsumoto A, et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic Biol Med* 2013;56:89-101.
- (12) Lassen N, Pappa A, Black WJ, Jester JV, Day BJ, Min E, et al. Antioxidant function of corneal ALDH3A1 in cultured stromal fibroblasts. *Free Radic Biol Med* 2006;41:1459-1469.
- (13) Marchitti SA, Brocker C, Orlicky DJ, Vasiliou V. Molecular characterization, expression analysis, and role of ALDH3B1 in the cellular protection against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2010;49:1432-1443.
- (14) Estey T, Piatigorsky J, Lassen N, Vasiliou V. ALDH3A1: a corneal crystallin with diverse functions. *Exp Eye Res* 2007;84:3-12.
- (15) Yoshida A, Hsu LC, Yasunami M. Genetics of human alcohol-metabolizing enzymes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1991;40:255-287.
- (16) Yu HS, Oyama T, Isse T, Kitagawa K, Pham TT, Tanaka M, et al. Formation of acetaldehyde-derived DNA adducts due to alcohol exposure. *Chem Biol Interact* 2010;188:367-375.
- (17) Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:178-185.
- (18) Nagayoshi H, Matsumoto A, Nishi R, Kawamoto T, Ichiba M, Matsuda T. Increased formation of gastric N(2)-ethylidene-2'-deoxyguanosine DNA adducts in aldehyde dehydrogenase-2 knockout mice treated with ethanol. *Mutat Res* 2009;673:74-77.
- (19) Matsuda T, Matsumoto A, Uchida M, Kanaly RA, Misaki K, Shibutani S, et al. Increased formation of hepatic N(2)-ethylidene-2'-deoxyguanosine DNA adducts in aldehyde dehydrogenase 2-knockout mice treated with ethanol. *Carcinogenesis* 2007;28:2363-2366.
- (20) <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf> (2015.7.14)
- (21) Zhang H, Gong DX, Zhang YJ, Li SJ, Hu S. Effect of mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardioprotection in patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2012;33:1606-1614.
- (22) Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998;19:33-36.
- (23) Kwon HJ, Won YS, Park O, Chang B, Duryee MJ, Thiele GE, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 deficiency ameliorates alcoholic fatty liver but worsens liver inflammation and fibrosis in mice. *Hepatology* 2014;60:146-157.

- (24) Koppaka V, Thompson DC, Chen Y, Ellermann M, Nicolaou KC, Juvonen RO, et al. Aldehyde dehydrogenase inhibitors: a comprehensive review of the pharmacology, mechanism of action, substrate specificity, and clinical application. *Pharmacol Rev* 2012;64:520–539.
- (25) Larson HN, Zhou J, Chen Z, Stamler JS, Weiner H, Hurley TD. Structural and functional consequences of coenzyme binding to the inactive asian variant of mitochondrial aldehyde dehydrogenase: roles of residues 475 and 487. *J Biol Chem* 2007;282:12940–12950.
- (26) Steinmetz CG, Xie P, Weiner H, Hurley TD. Structure of mitochondrial aldehyde dehydrogenase: the genetic component of ethanol aversion. *Structure* 1997;5:701–711.
- (27) Brocker C, Lassen N, Estey T, Pappa A, Cantore M, Orlova VV, et al. Aldehyde dehydrogenase 7A1 (ALDH7A1) is a novel enzyme involved in cellular defense against hyperosmotic stress. *J Biol Chem* 2010;285:18452–18463.
- (28) Marchitti SA, Brocker C, Stagos D, Vasiliou V. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:697–720.
- (29) Stewart MJ, Malek K, Crabb DW. Distribution of messenger RNAs for aldehyde dehydrogenase 1, aldehyde dehydrogenase 2, and aldehyde dehydrogenase 5 in human tissues. *J Investig Med* 1996;44:42–46.
- (30) Goedde HW, Agarwal DP. Pharmacogenetics of aldehyde dehydrogenase (ALDH). *Pharmacol Ther* 1990;45:345–371.
- (31) Goedde HW, Agarwal DP, Harada S. Alcohol metabolizing enzymes: studies of isozymes in human biopsies and cultured fibroblasts. *Clin Genet* 1979;16:29–33.
- (32) Yin SJ, Chou FJ, Chao SF, Tsai SF, Liao CS, Wang SL, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenases in human esophagus: comparison with the stomach enzyme activities. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:376–381.
- (33) Wenzel P, Hink U, Oelze M, Schuppan S, Schaeuble K, Schildknecht S, et al. Role of reduced lipoic acid in the redox regulation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH-2) activity. Implications for mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance. *J Biol Chem* 2007;282:792–799.
- (34) Wang MF, Han CL, Yin SJ. Substrate specificity of human and yeast aldehyde dehydrogenases. *Chem Biol Interact* 2009;178:36–39.
- (35) Peng GS, Chen YC, Tsao TP, Wang MF, Yin SJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for partial protection against alcoholism in Asians, heterozygous for the variant ALDH2*2 gene allele. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:845–855.
- (36) Isse T, Matsuno K, Oyama T, Kitagawa K, Kawamoto T. Aldehyde dehydrogenase 2 gene targeting mouse lacking enzyme activity shows high acetaldehyde level in blood, brain, and liver after ethanol gavages. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1959–1964.
- (37) Wang RS, Nakajima T, Kawamoto T, Honma T. Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab Dispos* 2002;30:69–73.
- (38) Lassen N, Estey T, Tanguay RL, Pappa A, Reimers MJ, Vasiliou V. Molecular cloning, baculovirus expression, and tissue distribution of the zebrafish aldehyde dehydrogenase 2. *Drug Metab Dispos* 2005;33:649–656.
- (39) Kitagawa K, Kawamoto T, Kunugita N, Tsukiyama T, Okamoto K, Yoshida A, et al. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 associates with oxidation of methoxyacetaldehyde; in vitro analysis with liver subcellular fraction derived from human and Aldh2 gene targeting mouse. *FEBS Lett* 2000;476:306–311.
- (40) Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81–128.
- (41) Mitchell DY, Petersen DR. The oxidation of alpha-beta unsaturated aldehydic products of lipid peroxidation by rat liver aldehyde dehydrogenases. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;87:403–410.
- (42) Hartley DP, Ruth JA, Petersen DR. The hepatocellular metabolism of 4-hydroxynonenal by alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, and glutathione S-transferase. *Arch Biochem Biophys* 1995;316:197–205.
- (43) Ohta S, Ohsawa I. Dysfunction of mitochondria and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease: on defects in the cytochrome c oxidase complex and aldehyde detoxification. *J Alzheimers Dis* 2006;9:155–166.
- (44) Brichac J, Ho KK, Honzatko A, Wang R, Lu X, Weiner H, et al. Enantioselective oxidation of trans-4-hydroxy-2-nonenal is aldehyde dehydrogenase isozyme and Mg²⁺ dependent. *Chem Res Toxicol* 2007;20:887–895.
- (45) Yang H, Song Z, Yang GP, Zhang BK, Chen M, Wu T, et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS One* 2014;9:e109634.
- (46) Mahreen R, Mohsin M, Nasreen Z, Siraj M, Ishaq M. Significantly increased levels of serum malonaldehyde in type 2 diabetics with myocardial infarction. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010;30:49–51.
- (47) Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 2006;43:S63–74.
- (48) Siu GM, Draper HH. Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro. *Lipids* 1982;17:349–355.
- (49) Horton AA, Packer L. Interactions between malondialdehyde and rat liver mitochondria. *J Gerontol* 1970;25:199–204.
- (50) O'Brien PJ, Siraki AG, Shangari N. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health. *Crit Rev Toxicol* 2005;35:609–662.
- (51) Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004;56:331–349.
- (52) Marchitti SA, Deitrich RA, Vasiliou V. Neurotoxicity and metabolism of the catecholamine-derived 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde and 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde: the role of aldehyde dehydrogenase. *Pharmacol Rev*

- 2007;59:125–150.
- (53) Huang CL. The role of serotonin and possible interaction of serotonin-related genes with alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase genes in alcohol dependence—a review. *Am J Transl Res* 2010;2:190–199.
- (54) Klyosov AA, Rashkovetsky LG, Tahir MK, Keung WM. Possible role of liver cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases in acetaldehyde metabolism. *Biochemistry* 1996;35:4445–4456.
- (55) Chen Z, Zhang J, Stamler JS. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8306–8311.
- (56) Arif S, Borgognone A, Lin EL, O’Sullivan AG, Sharma V, Drury NE, et al. Role of aldehyde dehydrogenase in hypoxic vasodilator effects of nitrite in rats and humans. *Br J Pharmacol* 2015.
- (57) Golwala NH, Hodenette C, Murthy SN, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Vascular responses to nitrite are mediated by xanthine oxidoreductase and mitochondrial aldehyde dehydrogenase in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:1095–1101.
- (58) Zhou L, Ishizaki H, Spitzer M, Taylor KL, Temperley ND, Johnson SL, et al. ALDH2 mediates 5-nitrofurantoin activity in multiple species. *Chem Biol* 2012;19:883–892.
- (59) Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Cockburn M, Ritz B, Bronstein JM. Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:419–426.
- (60) Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Lulla A, Murphy NP, Lam HA, O’Donnell KC, et al. Aldehyde dehydrogenase inhibition as a pathogenic mechanism in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:636–641.
- (61) Wang RS, Nakajima T, Honma T. Trichloroethylene inhibits aldehyde dehydrogenase only for aliphatic aldehydes of short chains in rats. *Toxicology* 1999;132:9–18.
- (62) Poon R, Nakai J, Yagminas A, Benoit F, Moir D, Chu I, et al. Subchronic toxicity of chloral hydrate on rats: a drinking water study. *J Appl Toxicol* 2002;22:227–236.
- (63) Petersen EN. The pharmacology and toxicology of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992;369:7–13.
- (64) Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O’Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:290–302.
- (65) Yao L, Fan P, Arolfo M, Jiang Z, Olive MF, Zablocki J, et al. Inhibition of aldehyde dehydrogenase-2 suppresses cocaine seeking by generating THP, a cocaine use-dependent inhibitor of dopamine synthesis. *Nat Med* 2010;16:1024–1028.
- (66) Verge C, Lucena MI, Lopez-Torres E, Puche-Garcia MJ, Fraga E, Romero-Gomez M, et al. Adverse hepatic reactions associated with calcium carbimide and disulfiram therapy: is there still a role for these drugs? *World J Gastroenterol* 2006;12:5078–5080.
- (67) Keung WM, Vallee BL. Daidzin: a potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1247–1251.
- (68) Lang BS, Gorren AC, Oberdorfer G, Wenzl MV, Furdul CM, Poole LB, et al. Vascular bioactivation of nitroglycerin by aldehyde dehydrogenase-2: reaction intermediates revealed by crystallography and mass spectrometry. *J Biol Chem* 2012;287:38124–38134.
- (69) Keung WM, Vallee BL. Daidzin and its antidipsotropic analogs inhibit serotonin and dopamine metabolism in isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2198–2203.
- (70) Keung WM, Klyosov AA, Vallee BL. Daidzin inhibits mitochondrial aldehyde dehydrogenase and suppresses ethanol intake of Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1675–1679.
- (71) Moon KH, Hood BL, Kim BJ, Hardwick JP, Conrads TP, Veenstra TD, et al. Inactivation of oxidized and S-nitrosylated mitochondrial proteins in alcoholic fatty liver of rats. *Hepatology* 2006;44:1218–1230.
- (72) Doorn JA, Hurley TD, Petersen DR. Inhibition of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase by 4-hydroxynon-2-enal and 4-oxonon-2-enal. *Chem Res Toxicol* 2006;19:102–110.
- (73) Doorn JA, Petersen DR. Covalent modification of amino acid nucleophiles by the lipid peroxidation products 4-hydroxy-2-nonenal and 4-oxo-2-nonenal. *Chem Res Toxicol* 2002;15:1445–1450.
- (74) Mitchell DY, Petersen DR. Inhibition of rat hepatic mitochondrial aldehyde dehydrogenase-mediated acetaldehyde oxidation by trans-4-hydroxy-2-nonenal. *Hepatology* 1991;13:728–734.
- (75) Lee SL, Lee YP, Wu ML, Chi YC, Liu CM, Lai CL, et al. Inhibition of human alcohol and aldehyde dehydrogenases by aspirin and salicylate: Assessment of the effects on first-pass metabolism of ethanol. *Biochem Pharmacol* 2015;95:71–79.
- (76) Lee YP, Liao JT, Cheng YW, Wu TL, Lee SL, Liu JK, et al. Inhibition of human alcohol and aldehyde dehydrogenases by acetaminophen: Assessment of the effects on first-pass metabolism of ethanol. *Alcohol* 2013;47:559–565.
- (77) Landin JS, Cohen SD, Khairallah EA. Identification of a 54-kDa mitochondrial acetaminophen-binding protein as aldehyde dehydrogenase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;141:299–307.
- (78) Campos JC, Fernandes T, Bechara LR, da Paixao NA, Brum PC, de Oliveira EM, et al. Increased clearance of reactive aldehydes and damaged proteins in hypertension-induced compensated cardiac hypertrophy: impact of exercise training. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:464195.
- (79) Chen CH, Budas GR, Churchill EN, Disatnik MH, Hurley TD, Mochly-Rosen D. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. *Science* 2008;321:1493–1495.
- (80) Perez-Miller S, Younus H, Vanam R, Chen CH, Mochly-Rosen D, Hurley TD. Alda-1 is an agonist and chemical chaperone for the common human aldehyde dehydrogenase 2 variant. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17:159–164.
- (81) Beretta M, Gorren AC, Wenzl MV, Weis R, Russwurm M,

- Koesling D, et al. Characterization of the East Asian variant of aldehyde dehydrogenase-2: bioactivation of nitroglycerin and effects of Alda-1. *J Biol Chem* 2010;285:943–952.
- (82) Robador PA, Seyedi N, Chan NY, Koda K, Levi R. Aldehyde dehydrogenase type 2 activation by adenosine and histamine inhibits ischemic norepinephrine release in cardiac sympathetic neurons: mediation by protein kinase Cepsilon. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343:97–105.
- (83) Li H, Borinskaya S, Yoshimura K, Kal'ina N, Marusin A, Stepanov VA, et al. Refined geographic distribution of the oriental ALDH2*504Lys (nee 487Lys) variant. *Ann Hum Genet* 2009;73:335–345.
- (84) Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, et al. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet* 1992;88:344–346.
- (85) Nakamura Y, Amamoto K, Tamaki S, Okamura T, Tsujita Y, Ueno Y, et al. Genetic variation in aldehyde dehydrogenase 2 and the effect of alcohol consumption on cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2002;164:171–177.
- (86) Chen YJ, Chen C, Wu DC, Lee CH, Wu CI, Lee JM, et al. Interactive effects of lifetime alcohol consumption and alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms on esophageal cancer risks. *Int J Cancer* 2006;119:2827–2831.
- (87) Farres J, Wang X, Takahashi K, Cunningham SJ, Wang TT, Weiner H. Effects of changing glutamate 487 to lysine in rat and human liver mitochondrial aldehyde dehydrogenase. A model to study human (Oriental type) class 2 aldehyde dehydrogenase. *J Biol Chem* 1994;269:13854–13860.
- (88) Xiao Q, Weiner H, Crabb DW. The mutation in the mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene responsible for alcohol-induced flushing increases turnover of the enzyme tetramers in a dominant fashion. *J Clin Invest* 1996;98:2027–2032.
- (89) Yoshida A, Huang IY, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:258–261.
- (90) Lai CL, Yao CT, Chau GY, Yang LF, Kuo TY, Chiang CP, et al. Dominance of the inactive Asian variant over activity and protein contents of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 in human liver. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:44–50.
- (91) Wang X, Sheikh S, Saigal D, Robinson L, Weiner H. Heterotetramers of human liver mitochondrial (class 2) aldehyde dehydrogenase expressed in *Escherichia coli*. A model to study the heterotetramers expected to be found in Oriental people. *J Biol Chem* 1996;271:31172–31178.
- (92) Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li TK. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. *J Clin Invest* 1989;83:314–316.
- (93) Weiner H, Wei B, Zhou J. Subunit communication in tetrameric class 2 human liver aldehyde dehydrogenase as the basis for half-of-the-site reactivity and the dominance of the oriental subunit in a heterotetramer. *Chem Biol Interact* 2001;130–132:47–56.
- (94) Xiao Q, Weiner H, Johnston T, Crabb DW. The aldehyde dehydrogenase ALDH2*2 allele exhibits dominance over ALDH2*1 in transduced HeLa cells. *J Clin Invest* 1995;96:2180–2186.
- (95) Bailey SM, Cunningham CC. Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes. *Hepatology* 1998;28:1318–1326.
- (96) Matsumoto A, Ichiba M, Horita M, Yamashita Z, Takahashi T, Isse T, et al. Lack of aldehyde dehydrogenase ameliorates oxidative stress induced by single-dose ethanol administration in mouse liver. *Alcohol* 2007;41:57–59.
- (97) Endo J, Sano M, Katayama T, Hishiki T, Shinmura K, Morizane S, et al. Metabolic remodeling induced by mitochondrial aldehyde stress stimulates tolerance to oxidative stress in the heart. *Circ Res* 2009;105:1118–1127.
- (98) Takeuchi F, Isono M, Nabika T, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, et al. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circ J* 2011;75:911–918.
- (99) Matsuo K, Wakai K, Hirose K, Ito H, Saito T, Tajima K. Alcohol dehydrogenase 2 His47Arg polymorphism influences drinking habit independently of aldehyde dehydrogenase 2 Glu487Lys polymorphism: analysis of 2,299 Japanese subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1009–1013.
- (100) Yokoyama A, Yokoyama T, Brooks PJ, Mizukami T, Matsui T, Kimura M, et al. Macrocytosis, macrocytic anemia, and genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1237–1246.
- (101) Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, Suwa Y, Nakamura C, Yokoyama T. Polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 and the blood and salivary ethanol and acetaldehyde concentrations of Japanese alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1246–1256.
- (102) Higuchi S, Matsushita S, Murayama M, Takagi S, Hayashida M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152:1219–1221.
- (103) 林田真梨子, 鎌田由佳, 大田智子, 児島沙由梨, 増見恭子, 村田成範, 他. 女子大学生におけるエタノールパッチテストの反応性と *ALDH2* および *ADH1B* 遺伝子多型との関連. *日本衛生学雑誌* 2015;70:134–138.
- (104) Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, Usami M, Hosono N, Kawaguchi T, et al. Functional variants in *ADH1B* and *ALDH2* coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology* 2009;137:1768–1775.
- (105) Lee SL, Chau GY, Yao CT, Wu CW, Yin SJ. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in

- ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:1132–1142.
- (106) Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006;29:245–254.
- (107) Murata C, Watanabe T, Furuya H, Sugioka Y, Mikurube H, Yokoyama A, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 and beta3-adrenergic receptor gene polymorphisms: their association with elevated liver enzymes and metabolic syndrome. *Metabolism* 2003;52:1096–1101.
- (108) Takeshita T, Yang X, Morimoto K. The ALDH2 genotype, alcohol intake, and liver-function biomarkers among Japanese male workers. *Hum Genet* 2000;106:589–593.
- (109) Yang X, Takeshita T, Hirata M, Sato S, Morimoto K. Effects of alcohol intake and low Km aldehyde dehydrogenase on hepatic function in a high hepatitis C virus-prevalent Japanese island population. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:751–756.
- (110) Matsumoto A, Vasiliou V, Kawamoto T, Tanaka K, Ichiba M. Ethanol reduces lifespan, body weight, and serum alanine aminotransferase level of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mouse. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1883–1893.
- (111) Matsumoto A, Kawamoto T, Mutoh F, Isse T, Oyama T, Kitagawa K, et al. Effects of 5-week ethanol feeding on the liver of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:847–852.
- (112) Lindros KO, Jokelainen K, Nanji AA. Acetaldehyde prevents nuclear factor-kappa B activation and hepatic inflammation in ethanol-fed rats. *Lab Invest* 1999;79:799–806.
- (113) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
- (114) Jin D, Sun J, Huang J, Yu X, Yu A, He Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma enhances adiponectin secretion via up-regulating DsbA-L expression. *Mol Cell Endocrinol* 2015.
- (115) Bouskila M, Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: a relevant player in PPARgamma-agonist-mediated improvements in hepatic insulin sensitivity? *Int J Obes (Lond)* 2005;29 Suppl 1:S17–23.
- (116) Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther* 2006;110:371–385.
- (117) Guo YM, Wang Q, Liu YZ, Chen HM, Qi Z, Guo QH. Genetic polymorphisms in cytochrome P4502E1, alcohol and aldehyde dehydrogenases and the risk of esophageal squamous cell carcinoma in Gansu Chinese males. *World J Gastroenterol* 2008;14:1444–1449.
- (118) Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613–619.
- (119) Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1266–1275.
- (120) Murata M, Tagawa M, Watanabe S, Kimura H, Takeshita T, Morimoto K. Genotype difference of aldehyde dehydrogenase 2 gene in alcohol drinkers influences the incidence of Japanese colorectal cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:711–719.
- (121) Minegishi Y, Tsukino H, Muto M, Goto K, Gemma A, Tsugane S, et al. Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2E1 in the Japanese population. *Cancer* 2007;110:353–362.
- (122) Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005;82:657–667.
- (123) Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 1992;51:509–514.
- (124) Munaka M, Kohshi K, Kawamoto T, Takasawa S, Nagata N, Itoh H, et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:355–360.
- (125) Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, Tanaka Y, Mizukami T, Matsushita S, et al. Esophageal melanosis, an endoscopic finding associated with squamous cell neoplasms of the upper aerodigestive tract, and inactive aldehyde dehydrogenase-2 in alcoholic Japanese men. *J Gastroenterol* 2005;40:676–684.
- (126) Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T, Matsushita S, Mizukami T, Takahashi H, et al. Helicobacter pylori, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis and multiple upper aerodigestive tract cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:210–217.
- (127) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998;19:1383–1387.
- (128) Kato S, Tajiri T, Matsukura N, Matsuda N, Taniyai N, Mamada H, et al. Genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase 2, cytochrome p450 2E1 for liver cancer risk in HCV antibody-positive Japanese patients and the variations of CYP2E1 mRNA expression levels in the liver due to its polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:886–893.
- (129) Yokoyama A, Mizukami T, Yokoyama T. Genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2, alcohol flushing, mean corpuscular volume, and aerodigestive tract neoplasia in Japanese drinkers. *Adv Exp Med Biol* 2015;815:265–279.
- (130) Salaspuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis*

- 2011;12:51–59.
- (131) Morita M, Oyama T, Kagawa N, Nakata S, Ono K, Sugaya M, et al. Expression of aldehyde dehydrogenase 2 in the normal esophageal epithelium and alcohol consumption in patients with esophageal cancer. *Front Biosci* 2005;10:2319–2324.
- (132) Amanuma Y, Ohashi S, Itatani Y, Tsurumaki M, Matsuda S, Kikuchi O, et al. Protective role of ALDH2 against acetaldehyde-derived DNA damage in oesophageal squamous epithelium. *Sci Rep* 2015;5:14142.
- (133) Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer* 2004;111:480–483.
- (134) Smith CJ, Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol* 2000;38:637–646.
- (135) Park JY, Matsuo K, Suzuki T, Ito H, Hosono S, Kawase T, et al. Impact of smoking on lung cancer risk is stronger in those with the homozygous aldehyde dehydrogenase 2 null allele in a Japanese population. *Carcinogenesis* 2010;31:660–665.
- (136) Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet* 2011;43:531–538.
- (137) Tan A, Sun J, Xia N, Qin X, Hu Y, Zhang S, et al. A genome-wide association and gene-environment interaction study for serum triglycerides levels in a healthy Chinese male population. *Hum Mol Genet* 2012;21:1658–1664.
- (138) Wang Y, Zhang Y, Zhang J, Tang X, Qian Y, Gao P, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism in the ALDH2 gene with essential hypertension depends on drinking behavior in a Chinese Han population. *J Hum Hypertens* 2013;27:181–186.
- (139) Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, et al. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol* 2004;6:351–357.
- (140) Eberle D, Hegarty B, Bossard P, Ferre P, Foufelle F. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie* 2004;86:839–848.
- (141) Yamaguchi J, Hasegawa Y, Kawasaki M, Masui T, Kanoh T, Ishiguro N, et al. ALDH2 polymorphisms and bone mineral density in an elderly Japanese population. *Osteoporos Int* 2006;17:908–913.
- (142) Hoshi H, Hao W, Fujita Y, Funayama A, Miyauchi Y, Hashimoto K, et al. Aldehyde-stress resulting from Aldh2 mutation promotes osteoporosis due to impaired osteoblastogenesis. *J Bone Miner Res* 2012;27:2015–2023.
- (143) Hui P, Nakayama T, Morita A, Sato N, Hishiki M, Saito K, et al. Common single nucleotide polymorphisms in Japanese patients with essential hypertension: aldehyde dehydrogenase 2 gene as a risk factor independent of alcohol consumption. *Hypertens Res* 2007;30:585–592.
- (144) Takagi S, Baba S, Iwai N, Fukuda M, Katsuya T, Higaki J, et al. The aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for hypertension in Japanese but does not alter the sensitivity to pressor effects of alcohol: the Suita study. *Hypertens Res* 2001;24:365–370.
- (145) Amamoto K, Okamura T, Tamaki S, Kita Y, Tsujita Y, Kadowaki T, et al. Epidemiologic study of the association of low-Km mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase genotypes with blood pressure level and the prevalence of hypertension in a general population. *Hypertens Res* 2002;25:857–864.
- (146) Leslie RD, Barnett AH, Pyke DA. Chlorpropamide alcohol flushing and diabetic retinopathy. *Lancet* 1979;1:997–999.
- (147) Barnett AH, Leslie RD, Pyke DA. Chlorpropamide-alcohol flushing and proteinuria in non-insulin-dependent diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:522–523.
- (148) Suzuki Y, Taniyama M, Muramatsu T, Higuchi S, Ohta S, Atsumi Y, et al. ALDH2/ADH2 polymorphism associated with vasculopathy and neuropathy in type 2 diabetes. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:111S–116S.
- (149) Chiarpotto E, Domenicotti C, Paola D, Vitali A, Nitti M, Pronzato MA, et al. Regulation of rat hepatocyte protein kinase C beta isoenzymes by the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2,3-nonenal: A signaling pathway to modulate vesicular transport of glycoproteins. *Hepatology* 1999;29:1565–1572.
- (150) Mattos RT, Bosco AA, Nogueira-Machado JA. Rosiglitazone, a PPAR-gamma agonist, inhibits VEGF secretion by peripheral blood mononuclear cells and ROS production by human leukocytes. *Inflamm Res* 2012;61:37–41.
- (151) Takeuchi F, Yokota M, Yamamoto K, Nakashima E, Katsuya T, Asano H, et al. Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese. *Eur J Hum Genet* 2012;20:333–340.
- (152) Guo YJ, Chen L, Bai YP, Li L, Sun J, Zhang GG, et al. The ALDH2 Glu504Lys polymorphism is associated with coronary artery disease in Han Chinese: Relation with endothelial ADMA levels. *Atherosclerosis* 2010;211:545–550.
- (153) Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–2233.
- (154) Di Castelnuovo A, Costanzo S, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Prevention of cardiovascular risk by moderate alcohol consumption: epidemiologic evidence and plausible mechanisms. *Intern Emerg Med* 2010;5:291–297.
- (155) Hillbom M, Numminen H. Alcohol and stroke: pathophysiological mechanisms. *Neuroepidemiology* 1998;17:281–287.
- (156) Hillbom M. Alcohol consumption and stroke: benefits and risks. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:352S–358S.
- (157) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1124–1129.
- (158) Yokoyama A, Yokoyama T, Matsui T, Mizukami T, Kimura M, Matsushita S, et al. Alcohol Dehydroge-

- nase-1B (rs1229984) and Aldehyde Dehydrogenase-2 (rs671) Genotypes Are Strong Determinants of the Serum Triglyceride and Cholesterol Levels of Japanese Alcoholic Men. *PLoS One* 2015;10:e0133460.
- (159) Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes: A 2-Year Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:569–579.
- (160) Nagasawa H, Wada M, Arawaka S, Kawanami T, Kurita K, Daimon M, et al. A polymorphism of the aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for multiple lacunar infarcts in Japanese men: the Takahata Study. *Eur J Neurol* 2007;14:428–434.
- (161) Shin C, Kwack K, Cho NH, Kim SH, Baik I. Sex-specific differences in the association of a common aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism and alcohol consumption with stroke risk in a Korean population: a prospective cohort study. *Nutr Res Pract* 2015;9:79–86.
- (162) Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chu CH, Huang SY, Tzeng NS, et al. The ALDH2 and 5-HT2A genes interacted in bipolar-I but not bipolar-II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;38:247–251.
- (163) Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Huang SY, et al. The ALDH2 and DRD2/ANKK1 genes interacted in bipolar II but not bipolar I disorder. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:500–506.
- (164) Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, et al. Genetic alcohol sensitivity regulated by ALDH2 and ADH1B polymorphisms is strongly associated with depression and anxiety in Japanese employees. *Drug Alcohol Depend* 2015;147:130–136.
- (165) Yoshimasu K, Mure K, Hashimoto M, Takemura S, Tsuno K, Hayashida M, et al. Genetic alcohol sensitivity regulated by ALDH2 and ADH1B polymorphisms as indicator of mental disorders in Japanese employees. *Alcohol* 2015;50:39–45.
- (166) Overstreet DH, Knapp DJ, Breese GR, Diamond I. A selective ALDH-2 inhibitor reduces anxiety in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;94:255–261.
- (167) Kamino K, Nagasaka K, Imagawa M, Yamamoto H, Yoneda H, Ueki A, et al. Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:192–196.
- (168) Wang B, Wang J, Zhou S, Tan S, He X, Yang Z, et al. The association of mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) polymorphism with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease in Chinese. *J Neurol Sci* 2008;268:172–175.
- (169) D'Souza Y, Elharram A, Soon-Shiong R, Andrew RD, Bennett BM. Characterization of Aldh2 mice as an age-related model of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Mol Brain* 2015;8:27.
- (170) Kim JM, Stewart R, Shin IS, Jung JS, Yoon JS. Assessment of association between mitochondrial aldehyde dehydrogenase polymorphism and Alzheimer's disease in an older Korean population. *Neurobiol Aging* 2004;25:295–301.
- (171) Lovell MA, Ehmann WD, Mattson MP, Markesbery WR. Elevated 4-hydroxynonenal in ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:457–461.
- (172) Fukuda M, Kanou F, Shimada N, Sawabe M, Saito Y, Murayama S, et al. Elevated levels of 4-hydroxynonenal-histidine Michael adduct in the hippocampi of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Res* 2009;30:227–233.
- (173) Reed TT, Pierce WM, Markesbery WR, Butterfield DA. Proteomic identification of HNE-bound proteins in early Alzheimer disease: Insights into the role of lipid peroxidation in the progression of AD. *Brain Res* 2009;1274:66–76.
- (174) Hongpaisan J, Sun MK, Alkon DL. PKC epsilon activation prevents synaptic loss, Aβ elevation, and cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Neurosci* 2011;31:630–643.
- (175) Masaki T, Mochizuki H, Matsushita S, Yokoyama A, Kamakura K, Higuchi S. Association of aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism with alcoholic polyneuropathy in humans. *Neurosci Lett* 2004;363:288–290.
- (176) Naoi M, Maruyama W, Nagy GM. Dopamine-derived salsolinol derivatives as endogenous monoamine oxidase inhibitors: occurrence, metabolism and function in human brains. *Neurotoxicology* 2004;25:193–204.
- (177) Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012. *Int J Hematol* 2013;97:20–29.
- (178) Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraiishi Y, Chiba K, et al. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood* 2013;122:3206–3209.
- (179) Garaycoechea JI, Crossan GP, Langevin F, Daly M, Arends MJ, Patel KJ. Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. *Nature* 2012;489:571–575.