

文献レビューによる未成年の飲酒が脳に及ぼす影響

辻 雅善 船越 駿介 神田 秀幸

Health Effects on Brain by Underage Alcohol Drinking

Masayoshi Tsuji Shunsuke Funakoshi Hideyuki Kanda

Abstract

成人年齢を引き下げる民法改正案の成立を受けて、飲酒可能年齢を18歳とすることが議論されている。一方で、未成年期は最も脳の発達に重要な時期である。飲酒可能年齢を引き下げることにより、発達段階の脳に悪影響を及ぼすかもしれない。そこで、未成年の飲酒が脳に及ぼす影響に焦点を当て、その科学的根拠をレビューした。その結果、未成年で飲酒を開始することは、未成年の脳に対して悪影響を及ぼすことが示唆された。

Keywords: Alcohol drinking, Underage, Adult age, Brain, Epidemiology

1. はじめに

わが国において、成人年齢の引き下げが社会的な議論となっている。2015年6月、公職選挙法等の一部を改正する法律が成立し（2016年6月19日施行）、2018年6月13日に成人年齢を引き下げる民法改正案が国会で成立した。公職選挙法等の改正は、年齢満18年以上満20年未満の者が選挙に参加することができると共に、当分の間の特例措置として選挙犯罪についての少年法の適用の特例を設けることを目的として行われたものである（総務省 HP: <http://www.soumu.go.jp/> 2016年10月4日アクセス）。一方で、成人年齢と同じく20歳以上と法律で規定されている飲酒に関しても、整合性の観点から飲酒可能年齢の18歳への引き下げが議論となっている。飲酒可能年齢が議論されている今、未成年の飲酒と健康の関連についての科学的根拠をきちんと整理すべきである。一方で、未成年期は、最も脳の発達に重要な時期であり¹⁻¹⁰⁾、特に、海馬および前頭前野が、より積極的に発達している¹¹⁾。海馬は記憶や空間能力に関わる器官であり、一方、前頭前野は執行機能や認知行動に関わる器官である。未成年の飲酒は、脳のいくつかの構造に悪影響を及ぼし^{12,13)}、記憶領域を司る海馬と執行機能を司る前頭前野は、最も飲酒に対して脆弱であるといわれている¹⁴⁾。成

人年齢同様に、飲酒可能年齢を引き下げることにより、発達段階の脳に悪影響を及ぼすかもしれない。そこで、本研究は、未成年の飲酒による脳への影響をレビューし、日本における飲酒可能年齢引き下げの是非について考察することを目的とした。

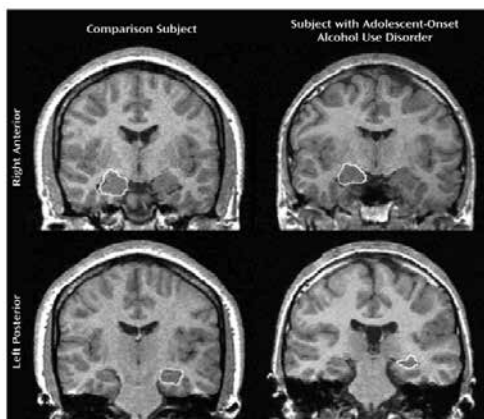
2. 方法

方法は、関連した検索語句を用いた文献レビューとした。レビューに用いる文献の検索は、PubMed を用いて行った。検索語句は、未成年を表す child、children、childhood、child hood、toddler、toddlers、infant、infants、infancy、adolescent、adolescents、adolescence、teen、teens、teenager、teenagers、teen ager、teen agers、youth、youths、baby、babies、student、students、pupil、pupils、minor、minors、minority、underage、underaged、under age、under aged、under-age、under-aged、legal age、legal aged、legal-age、legal-aged、minimum age、minimum aged、飲酒を表す drinking、drinkings、alcohol drinking、alcohol use、alcohol consumption、alcohol intake、daily alcohol、人への影響を確認するため、疫学研究またはその研究方法を表す observational study、longitudinal study、longitudinal studies、epidemiologic study、epidemiologic studies、epidemiological study、epidemiological studies、cross-sectional study、cross-sectional studies、cross sectional study、cross sectional studies、crosssectional study、crosssectional studies、cross-sectional analysis、cross-sectional analyses、cross sectional analysis、cross sectional analyses、crosssectional analysis、crosssectional analyses、cross-sectional survey、cross-sectional surveys、cross sectional survey、cross sectional surveys、crosssectional survey、disease frequency surveys、prevalence study、prevalence studies、prospective study、prospective surveys、retrospective study、cross-over study、cross-over studies、cross over study、cross over studies、crossover study、crossover studies、cross-over trial、cross-over trials、cross over trial、cross over trials、crossover trial、crossover trials、cross-over design、cross-over designs、cross over design、cross over designs、crossover design、crossover designs、case-control study、case-control studies、case control study、case control studies、case-comparison study、case-comparison studies、case-referent study、case-referent studies、case-base study、case-base studies、cohort study、cohort studies、concurrent study、concurrent studies、incidence study、cohort analysis、cohort analyses、follow-up study、follow-up studies、follow up study、follow up studies、followup study、followup studies、comparative study、before-after study、before-after studies、before and after study、before and after studies、intervention study、intervention studies、interventional study、interventional studies、clinical trial、clinical trials、double-blind method、double-blind methods、double blind method、double blind methods、double-blind study、double-blind studies、double blind study、double blind studies、double-masked method、double masked method、double-masked study、double-masked studies、double masked study、double masked studies、randomized controlled、systematic review、meta-analysis、meta analysis を用いた。同じ意味を

(child[TIAB] OR children[TIAB] OR childhood[TIAB] OR "child hood"[TIAB] OR toddler[TIAB] OR toddlers[TIAB] OR infant[TIAB] OR infants[TIAB] OR infancy[TIAB] OR adolescent[TIAB] OR adolescents[TIAB] OR adolescence[TIAB] OR teen[TIAB] OR teens[TIAB] OR teenager[TIAB] OR teenagers[TIAB] OR "teen ager"[TIAB] OR "teen agers"[TIAB] OR youth[TIAB] OR youths[TIAB] OR baby[TIAB] OR babies[TIAB] OR student[TIAB] OR students[TIAB] OR pupil[TIAB] OR pupils[TIAB] OR minor[TIAB] OR minors[TIAB] OR minority[TIAB] OR underage[TIAB] OR underaged[TIAB] OR "under age"[TIAB] OR "under aged"[TIAB] OR under-age[TIAB] OR under-aged[TIAB] OR "legal age"[TIAB] OR "legal aged"[TIAB] OR legal-age[TIAB] OR legal-aged[TIAB] OR "minimum age"[TIAB] OR "minimum aged"[TIAB]) AND (drinking[TIAB] OR drinkings[TIAB] OR "alcohol drinking"[TIAB] OR "alcohol use"[TIAB] OR "alcohol consumption"[TIAB] OR "alcohol intake"[TIAB] OR "daily alcohol"[TIAB]) AND ("observational study"[TW] OR "longitudinal study"[TW] OR "longitudinal studies"[TW] OR "epidemiologic study"[TW] OR "epidemiologic studies"[TW] OR "epidemiological study"[TW] OR "epidemiological studies"[TW] OR "cross-sectional study"[TW] OR "cross-sectional studies"[TW] OR "cross sectional study"[TW] OR "cross sectional studies"[TW] OR "crosssectional study"[TW] OR "crosssectional studies"[TW] OR "cross-sectional analysis"[TW] OR "cross-sectional analyses"[TW] OR "cross sectional analysis"[TW] OR "cross sectional analyses"[TW] OR "crosssectional analysis"[TW] OR "crosssectional analyses"[TW] OR "cross-sectional survey"[TW] OR "cross-sectional surveys"[TW] OR "cross sectional survey"[TW] OR "cross sectional surveys"[TW] OR "crosssectional survey"[TW] OR "disease frequency surveys"[TW] OR "prevalence study"[TW] OR "prevalence studies"[TW] OR "prospective study"[TW] OR "prospective surveys"[TW] OR "retrospective study"[TW] OR "cross-over study"[TW] OR "cross-over studies"[TW] OR "cross over study"[TW] OR "cross over studies"[TW] OR "crossover study"[TW] OR "crossover studies"[TW] OR "cross-over trial"[TW] OR "cross-over trials"[TW] OR "cross over trial"[TW] OR "cross over trials"[TW] OR "crossover trial"[TW] OR "crossover trials"[TW] OR "cross-over design"[TW] OR "cross-over designs"[TW] OR "cross over design"[TW] OR "cross over designs"[TW] OR "crossover design"[TW] OR "crossover designs"[TW] OR "case-control study"[TW] OR "case-control studies"[TW] OR "case control study"[TW] OR "case control studies"[TW] OR "case-comparison study"[TW] OR "case-comparison studies"[TW] OR "case-referent study"[TW] OR "case-referent studies"[TW] OR "case-base study"[TW] OR "case-base studies"[TW] OR "cohort study"[TW] OR "cohort studies"[TW] OR "concurrent study"[TW] OR "concurrent studies"[TW] OR "incidence study"[TW] OR "cohort analysis"[TW] OR "cohort analyses"[TW] OR "follow-up study"[TW] OR "follow-up studies"[TW] OR "follow up study"[TW] OR "follow up studies"[TW] OR "followup study"[TW] OR "followup studies"[TW] OR "comparative study"[TW] OR "before-after study"[TW] OR "before-after studies"[TW] OR "before and after study"[TW] OR "before and after studies"[TW] OR "intervention study"[TW] OR "intervention studies"[TW] OR "interventional study"[TW] OR "interventional studies"[TW] OR "clinical trial"[TW] OR "clinical trials"[TW] OR "double-blind method"[TW] OR "double-blind methods"[TW] OR "double blind method"[TW] OR "double blind methods"[TW] OR "double-blind study"[TW] OR "double-blind studies"[TW] OR "double blind study"[TW] OR "double blind studies"[TW] OR "double-masked method"[TW] OR "double masked method"[TW] OR "double-masked study"[TW] OR "double-masked studies"[TW] OR "double masked study"[TW] OR "double masked studies"[TW] OR "randomized controlled"[TW] OR "systematic review"[TW] OR "meta-analysis"[TW] OR "meta analysis"[TW]) NOT (rat[TI] OR rats[TI] OR mice[TI] OR mouse[TI] OR cattle[TI] OR dog[TI] OR dogs[TI]) AND (English[LANG] OR Japanese[LANG])

図 1. 本研究で用いた実際の検索式 (2017 年 9 月 28 日最終検索)

[TIAB]: 文献のタイトルまたは抄録に含まれる語句を対象、[TW]: 文献すべてに含まれる語句を対象、[TI]: 文献のタイトルに含まれる語句を対象、[LANG]: 文献の言語を指定



(De Bellis MD, et al (2000)より引用)

図 2. アルコール使用障害を発症した未成年の海馬の容量¹⁵⁾

表す語句をそれぞれ”OR”で繋いだ後、未成年を表す語句、飲酒を表す語句、疫学研究を表す語句を”AND”で繋ぎ、検索を実行した。言語は英語および日本語に限定した。実際の検索式は、図 1 のとおりであり、PubMed の検索タグを活用した。抽出された文献より、未成年の飲酒と脳への影響を明らかにするために必要なものを選出し、その内容をレビューした。なお、本研究は個人情報を取り扱わない文献レビューであるため、倫理審査委員会による審査は要しない。

3. 結果

上記検索式により、抽出された文献は、9,745 件 (2017 年 9 月 28 日現在) であった。文献レビューの結果、未成年の飲酒は、脳の構造^{11,15,16)}および機能¹⁷⁻¹⁹⁾に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。脳の構造では、飲酒しない未成年と比較して、アルコール使用障害を発症した未成年では、海馬の容積が有意に小さいことが認められた (図 2)¹⁵⁾。さらに、アルコール使用障害を発症した未成年は、前頭前野皮質の発達も遅れることが示唆されていた²⁰⁾。一方、未成年の飲酒が脳の機能に悪影響を与えるとする疫学研究は多く存在した。そのほとんどの研究で、学習記憶²¹⁻²⁵⁾、口頭記憶^{26,27)}、空間能力^{22,24,26,27)}、作業記憶^{28,29)}、計画能力^{30,31)}、執行機能^{23,30-34)}、情報処理能力³⁴⁻³⁶⁾、注意機能^{31,37,38)}、人格破綻³⁹⁾および一般的な知能・知性^{37,38,40)}など、海馬や前頭前野など脳の発達が未熟なことが起因して、脳の機能に様々な有害な影響を与えることが示唆されていた。

未成年の飲酒が海馬に関連する脳機能に影響を与えている研究をいくつか挙げると、まず Green A ら²²⁾の未成年 28 人を対象に、問題飲酒が脳機能に与える影響を調べた研究では、飲酒をしていない未成年と比較して、問題飲酒をした者は、即時的な学習記憶と空間能力について有意な低下 (どちらも $p < 0.05$) を示した。さらに、飲酒開始年齢が早いほど、記憶力の低下が認められたことを報告した。次いで、Nguyen-Louic TT ら²⁶⁾の研究において、未成年の飲酒が起因する口頭記憶と空間能力の低下が認められた (図 3)。この研究は、未成年の飲酒が脳機能に及ぼす影響を評価するため、12 歳から 14 歳の飲酒開始前の未成年 234 人を前向きに平均で 4 年間追跡した。回帰分析の結果、未成年のうちにより多く飲酒をした者は、口頭記憶の低下 ($\beta = -0.15$) および空間能力の低下 ($\beta = -0.19$) が認められた。一

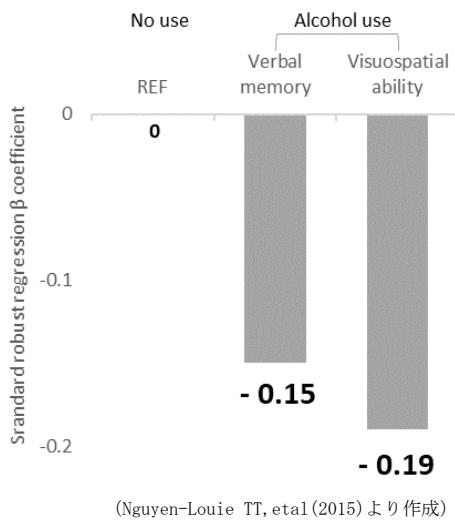


図 3. 未成年の飲酒と脳機能の関連²⁶⁾

方で、前頭前野に関連する執行機能に対する未成年の飲酒の影響をみた研究は、海馬に関連する研究ほど多くはなかった。Hartley DE³¹⁾は、27人の未成年を、問題飲酒者14人、非飲酒者13人の2つのグループに分類し、各々の執行機能を比較した。その結果、問題飲酒者は、作業に対する執行機能がうまく機能しなかった。執行機能に関しては、未成年の飲酒との関連が認められていない研究も一報存在した⁴¹⁾。最後に、未成年の飲酒における脳への感受性は性差があると報告されていた^{23,42)}。しかしながら、そのような違いは認められないとする研究もあり³²⁾、脳の感受性に対する性差は依然として議

論の余地が残る結果であった。

4. 考 察

飲酒可能年齢を18歳に引き下げるべきかどうかを検討するため、PubMedを用い、未成年の飲酒が及ぼす脳への影響をレビューした。その結果、未成年の飲酒は脳に対して悪影響をもたらすことが示唆され、現段階における飲酒可能年齢の引き下げについては、慎重な判断が必要であると考え。以下、本レビューの結果を踏まえて、日本の飲酒可能年齢を20歳から18歳に引き下げることの是非について考察する。

日本は、未成年の飲酒に寛容な社会であると指摘されており、未成年者の飲酒防止対策の観点からみて多くの問題がある⁴³⁾。わが国の飲酒対策は、喫煙以上に法規制などの社会的規制が未だ弱く、業界の自主規制に頼っている⁴³⁾。未成年の飲酒は、多くの健康面および社会面の問題と密接に関連していることがいわれている。そのため、日本の社会全体で更なる関心を高め、もっと積極的な対策を講じることが急務であると考え。

日本人をはじめとするモンゴロイド(黄色人種)は、飲酒したときに、顔面紅潮、動悸、頭痛、発汗などの反応が現れる^{44,45)}。こういった特徴的な反応は、アセトアルデヒド脱水素酵素の活性が弱い、または不活性であるため、飲酒時に血中アセトアルデヒドが急上昇することによって生じることが明らかとなっている^{44,45)}。この反応は、黒人や白人にはみられず⁴⁶⁻⁴⁹⁾、モンゴロイドに特異的なものである。中でも、日本人は約50%が弱活性か不活性のタイプであることが示されている⁵⁰⁾。さらに、モンゴロイドの飲酒は、欧米人と比較し

て、癌をはじめとする様々な疾患の罹患を高めることが報告されている^{51,52)}。つまり、日本人の半数近くは生まれつきお酒に弱いこと証明されており、さらに、様々な疾患に罹患しやすいことが示唆されている。アセトアルデヒド脱水素酵素の活性が強い人が多い海外において、飲酒可能年齢を引き下げること、多くの有害事例が報告された⁵³⁻⁵⁹⁾。日本が飲酒可能年齢を現行の20歳から18歳下げること、海外よりもさらに多くの有害事象が発生することは容易に推測できる。

Shield KD ら⁶⁰⁾は、2012年までの飲酒が起因する疾病の負担の程度を検討するため、世界保健機関のデータを使用した研究を実施した。その結果、アメリカでは、アルコールはかなり有害な形で消費され、疾病の負担を高くすることが報告された。この研究では、個人の飲酒が起因する負担を軽減するために、飲酒税の引き上げ、飲酒可能年齢の引き上げ、運転中の法定血中アルコールの最大含有量の削減などの政策を実施する必要性を示唆している。このように、世界的には、飲酒可能年齢を引き上げる方向に動いている。しかしながら、日本は、選挙権年齢が18歳としたから、整合性を取るために、飲酒可能年齢の引き下げを議論しており、世界的な流れに逆行している。18歳から20歳の間に飲酒しなかった者は、21歳以降に問題飲酒する者が少ないことが示されており⁶¹⁾、まさに日本における飲酒可能年齢の引き下げの危険性を示唆している。

5. 結 論

本文献レビューにより、未成年で飲酒を開始することは、未成年の脳に悪影響を及ぼすことが示唆された。未成年の飲酒による脳への悪影響は予防および対策可能である。今この段階で、飲酒可能年齢を引き下げる政策を成立させることは、未成年の飲酒に対する予防活動を妨げることに繋がりがかねない。この政策は、飲酒できる年齢が2歳早まるという簡単な話ではなく、日本の将来を担う若者の健康、さらには命を奪う政策となり、日本において大きな損失に繋がることが懸念される。特に、少子高齢化社会の日本において、このような若者の損失は国全体の存続を揺るがすことが推測できる。本レビューでは、未成年の飲酒と脳への影響の視点で議論したが、飲酒可能年齢の引き下げに関しては、他の様々な角度からその影響を予測し、国民にとって賢明な判断が望まれる。

6. 謝 辞

本研究は、2017年度「アルコールと健康」研究会研究助成【研究課題：未成年の飲酒が及ぼす健康影響に関するレビュー】の助成金を受け実施したものである。

7. 参考文献

- 1) Sullivan EV, Brumback T, Tapert SF, et al. Cognitive, emotion control, and motor performance

- of adolescents in the NCANDA study: Contributions from alcohol consumption, age, sex, ethnicity, and family history of addiction. *Neuropsychology* 2016; 30(4): 449-73.
- 2) Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping* 2012; 33(8): 1987-2002.
 - 3) Sullivan EV, Pfefferbaum A, Rohlfing T, Baker FC, Padilla ML, Colrain IM. Developmental change in regional brain structure over 7 months in early adolescence: comparison of approaches for longitudinal atlas-based parcellation. *NeuroImage* 2011; 57(1): 214-24.
 - 4) Blakemore SJ, Burnett S, Dahl RE. The role of puberty in the developing adolescent brain. *Human brain mapping* 2010; 31(6): 926-33.
 - 5) Luna B, Padmanabhan A, O'Hearn K. What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and cognition* 2010; 72(1): 101-13.
 - 6) Conklin HM, Luciana M, Hooper CJ, Yarger RS. Working memory performance in typically developing children and adolescents: behavioral evidence of protracted frontal lobe development. *Developmental neuropsychology* 2007; 31(1): 103-28.
 - 7) Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101(21): 8174-9.
 - 8) Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *The Journal of neuroscience* 2004; 24(38): 8223-31.
 - 9) Luciana M, Nelson CA. Assessment of neuropsychological function through use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: performance in 4- to 12-year-old children. *Developmental neuropsychology* 2002; 22(3): 595-624.
 - 10) Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, et al. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2000; 24(1): 13-9.
 - 11) Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, et al. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *The Journal of comparative neurology* 1996; 366(2): 223-30.
 - 12) Hermens DF, Lagopoulos J, Tobias-Webb J, et al. Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2013; 49(1): 3-17.
 - 13) Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol research and*

- health 2003; 27(2): 125-33.
- 14) Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology review* 2007; 17(3): 239-57.
 - 15) De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, et al. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *The American journal of psychiatry* 2000; 157(5): 737-44.
 - 16) Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience* 1999; 2(10): 861-3.
 - 17) Boelesa SR, Harakeh Z, Ormel J, Hartman CA, Vollebergh WA, van Zandvoort MJ. Executive functioning shows differential maturation from early to late adolescence: longitudinal findings from a TRAILS study. *Neuropsychology* 2014; 28(2): 177-87.
 - 18) Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol* 2010; 44(1): 15-26.
 - 19) Crews FT, Boettiger CA. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2009; 93(3): 237-47.
 - 20) De Bellis MD, Narasimhan A, Thatcher DL, Keshavan MS, Soloff P, Clark DB. Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2005; 29(9): 1590-600.
 - 21) Sneider JT, Cohen-Gilbert JE, Crowley DJ, Paul MD, Silveri MM. Differential effects of binge drinking on learning and memory in emerging adults. *Journal of addiction research and therapy* 2013; Suppl 7.
 - 22) Green A, Garrick T, Sheedy D, Blake H, Shores EA, Harper C. The effect of moderate to heavy alcohol consumption on neuropsychological performance as measured by the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2010; 34(3): 443-50.
 - 23) Scaife JC, Duka T. Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2009; 93(3): 354-62.
 - 24) Brown SA, Tapert SF, Granholm E, Delis DC. Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2000; 24(2): 164-71.
 - 25) Wechsler H, Dowdall GW, Maenner G, Gledhill-Hoyt J, Lee H. Changes in binge drinking and related problems among American college students between 1993 and 1997. Results of the Harvard School of Public Health College Alcohol Study. *Journal of American college health*

- 1998; 47(2): 57-68.
- 26) Nguyen-Louie TT, Castro N, Matt GE, Squeglia LM, Brumback T, Tapert SF. Effects of Emerging Alcohol and Marijuana Use Behaviors on Adolescents' Neuropsychological Functioning Over Four Years. *Journal of studies on alcohol and drugs* 2015; 76(5): 738-48.
 - 27) Hanson KL, Cummins K, Tapert SF, Brown SA. Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of addictive behaviors* 2011; 25(1): 127-42.
 - 28) Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Schweinsburg AD, Tapert SF. Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2008; 32(3): 386-94.
 - 29) Tapert SF, Baratta MV, Abrantes AM, Brown SA. Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 41(6): 680-6.
 - 30) Caswell AJ, Morgan MJ, Duka T. Acute alcohol effects on subtypes of impulsivity and the role of alcohol-outcome expectancies. *Psychopharmacology* 2013; 229(1): 21-30.
 - 31) Hartley DE, Elsabagh S, File SE. Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2004; 78(3): 611-9.
 - 32) Parada M, Corral M, Mota N, Crego A, Rodriguez Holguin S, Cadaveira F. Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive behaviors* 2012; 37(2): 167-72.
 - 33) Field M, Wiers RW, Christiansen P, Fillmore MT, Verster JC. Acute alcohol effects on inhibitory control and implicit cognition: implications for loss of control over drinking. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2010; 34(8): 1346-52.
 - 34) Weissenborn R, Duka T. Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology* 2003; 165(3): 306-12.
 - 35) Nederkoorn C, Baltus M, Guerrieri R, Wiers RW. Heavy drinking is associated with deficient response inhibition in women but not in men. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2009; 93(3): 331-6.
 - 36) Tarter RE, Mezzich AC, Hsieh YC, Parks SM. Cognitive capacity in female adolescent substance abusers. *Drug and alcohol dependence* 1995; 39(1): 15-21.
 - 37) Squeglia LM, Spadoni AD, Infante MA, Myers MG, Tapert SF. Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive*

- Behaviors 2009; 23(4): 715-22.
- 38) Tapert SF, Granholm E, Leedy NG, Brown SA. Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *Journal of the International Neuropsychological Society* : JINS 2002; 8(7): 873-83.
 - 39) Riley EN, Rukavina M, Smith GT. The reciprocal predictive relationship between high-risk personality and drinking: An 8-wave longitudinal study in early adolescents. *Journal of abnormal psychology* 2016; 125(6): 798-804.
 - 40) Moss HB, Kirisci L, Gordon HW, Tarter RE. A neuropsychologic profile of adolescent alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1994; 18(1): 159-63.
 - 41) Boelema SR, Harakeh Z, van Zandvoort MJ, et al. Adolescent Heavy Drinking Does Not Affect Maturation of Basic Executive Functioning: Longitudinal Findings from the TRAILS Study. *PloS one* 2015; 10(10): e0139186.
 - 42) Townshend JM, Duka T. Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2005; 29(3): 317-25.
 - 43) Higuchi S, Matsushita S, Maesato H, Osaki Y. Japan: alcohol today. *Addiction* 2007; 102(12): 1849-62.
 - 44) Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li TK. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. *The Journal of clinical investigation* 1989; 83(1): 314-6.
 - 45) Goedde HW, Harada S, Agarwal DP. Racial differences in alcohol sensitivity: a new hypothesis. *Human genetics* 1979; 51(3): 331-4.
 - 46) Higuchi S, Matsushita S, Muramatsu T, Murayama M, Hayashida M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1996; 20(3): 493-7.
 - 47) Goedde HW, Agarwal DP, Harada S, et al. Population genetic studies on aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency and alcohol sensitivity. *American journal of human genetics* 1983; 35(4): 769-72.
 - 48) Agarwal DP, Harada S, Goedde HW. Racial differences in biological sensitivity to ethanol: the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isozymes. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1981; 5(1): 12-6.
 - 49) Harada S, Agarwal DP, Goedde HW. Isozyme variations in acetaldehyde dehydrogenase (e.c.1.2.1.3) in human tissues. *Human genetics* 1978; 44(2): 181-5.
 - 50) Harada S, Misawa S, Agarwal DP, Goedde HW. Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in the Japanese: isozyme variation and its possible role in alcohol intoxication.

- American journal of human genetics 1980; 32(1): 8-15.
- 51) Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, Sato Y, Kawakubo H, Maruyama K. Risk of metachronous squamous cell carcinoma in the upper aerodigestive tract of Japanese alcoholic men with esophageal squamous cell carcinoma: a long-term endoscopic follow-up study. *Cancer science* 2008; 99(6): 1164-71.
 - 52) Yin G, Kono S, Toyomura K, et al. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer science* 2007; 98(8): 1248-53.
 - 53) Gruenewald PJ. Regulating availability: how access to alcohol affects drinking and problems in youth and adults. *Alcohol research and health* 2011; 34(2): 248-56.
 - 54) Miller TR, Levy DT, Spicer RS, Taylor DM. Societal costs of underage drinking. *Journal of studies on alcohol* 2006; 67(4): 519-28.
 - 55) Smith DI, Burvill PW. Effect on Traffic Safety of Lowering the Drinking Age in Three Australian States *Journal of Drug Issues* 1986; 16(2): 183-98.
 - 56) Smith DI, Burvill PW. Effect on juvenile crime of lowering the drinking age in three Australian states. *British journal of addiction* 1987; 82(2): 181-8.
 - 57) Everitt R, Jones P. Changing the minimum legal drinking age--its effect on a central city emergency department. *The New Zealand medical journal* 2002; 115(1146): 9-11.
 - 58) Kypri K, Voas RB, Langley JD, et al. Minimum purchasing age for alcohol and traffic crash injuries among 15- to 19-year-olds in New Zealand. *American journal of public health* 2006; 96(1): 126-31.
 - 59) Scribner R, Cohen D. The effect of enforcement on merchant compliance with the minimum legal drinking age law. *Journal of Drug Issues* 2001; 31(4): 857-66.
 - 60) Shield KD, Monteiro M, Roerecke M, Smith B, Rehm J. Alcohol consumption and burden of disease in the Americas in 2012: implications for alcohol policy. *Pan American journal of public health* 2015; 38(6): 442-9.
 - 61) O'Malley PM, Wagenaar AC. Effects of minimum drinking age laws on alcohol use, related behaviors and traffic crash involvement among American youth: 1976-1987. *Journal of studies on alcohol* 1991; 52(5): 478-91.