

**第38回**  
**アルコール医学生物学研究会学術集会**  
Japanese Society for Biomedical Research on Alcohol  
(JASBRA)

プログラム・抄録集

会期：2019年1月25日(金)・26日(土)

会場：京王プラザホテル

〒160-8330 東京都新宿区西新宿2-2-1

会長：白石 光一

(東海大学医学部附属東京病院消化器内科)

〒151-0053 東京都渋谷区代々木1-2-5

HP: <http://plaza.umin.ac.jp/jasbra/sub17.html>

わざわいのある者はだれか。嘆く者はだれか。争いを好む者はだれか。  
不平を言う者はだれか。ゆえなく傷を受ける者はだれか。  
血走った目をしている者はだれか。  
ぶどう酒を飲みふける者、混ぜ合わせた酒の味見をしに行く者だ。  
ぶどう酒が赤く、杯の中で輝き、なめらかにこぼれるとき、それを見てはならない。  
あとでは、これが蛇のようにかみつぎ、まむしのよう刺す。  
あなたの目は、異様な物を見、あなたの心は、ねじれごとをしゃべり、  
海の真中で寝ている人のように、帆柱のてっぺんで寝ている人ようになる。  
「私はなぐられたが、痛くなかった。私はたたかれたが、知らなかった。いつ、私はさ  
めるだろうか。もっと飲みたいものだ。」

— 旧約聖書 箴言 第23章29節から35節より引用 —

## 第38回アルコール医学生物学研究会学術集会開催にあたって

この度、第38回学術集会に開催の任をいただき、多くの先人の積み重ねによるアルコール医学研究を皆様と一緒に分かち合える光栄に感謝しています。

近年の日本におけるアルコールに関連する問題は、生命、身体のみならず、家庭、社会、経済までにも広がっています。負の影響が大きく取り上げられ、わたしたちアルコール医学研究を行うものとしてはアルコールに関する問題に対して正しい知識、客観的な科学的背景を持って意見を述べる時期になっていると感じています。変わり行く社会の中で昔から変わらないアルコール問題を聖書の中にも見つけました。箴言 23 章 29 節から 35 節（箴言は、ユダヤのソロモン王の時代）にありその一部に「私はなぐられたが、痛くなかった。私は、たたかれたが、知らなかった。いつ、私はさめるのだろう。もっと飲みたいものだ。」アルコールの作用、依存を人類は長い年月の間経験してきました。私のアルコール医学との出会いは研修医時代のアルコール性肝硬変腹水患者からはじまり、救急における吐血、暴言などでした。研究は現東海大学名誉教授の松崎松平先生からご指導を受け、アセトアルデヒドも良くわからないわたしがアルコール性肝障害の貧血と肝機能をまとめることから本研究会への参加が始まりました。1989年4月松山で太田康幸先生が会長のときからです。あっという間に30年近くになりそのころの研究内容を見るとその情熱は今も受け継がれる必要があると痛感いたします。

今回のテーマは「今、アルコール医学研究の重要性を訴える」にさせていただきました。このアルコール医学研究が肝疾患、精神科疾患に限らず多くの基礎、臨床、社会での研究が必要であり本研究会だからできることを訴えたいと思っています。各分野の先生方が持ち帰ってそれぞれの分野での起爆剤になれることを願っています。アルコール医学研究のパラダイムシフトのため多くのセミナーと特別講演なども企画いたしました。

本学術集会から得られた知識が今後のアルコール医学の宝物となり、先生方と一緒に創り磨き上げていきますようご支援・ご協力をお願い申し上げます。多くのご発表をいただけるようになり、司会、運営を担ってくださる皆様に感謝いたします。

第38回アルコール医学生物学研究会学術集会

会長 白石 光一

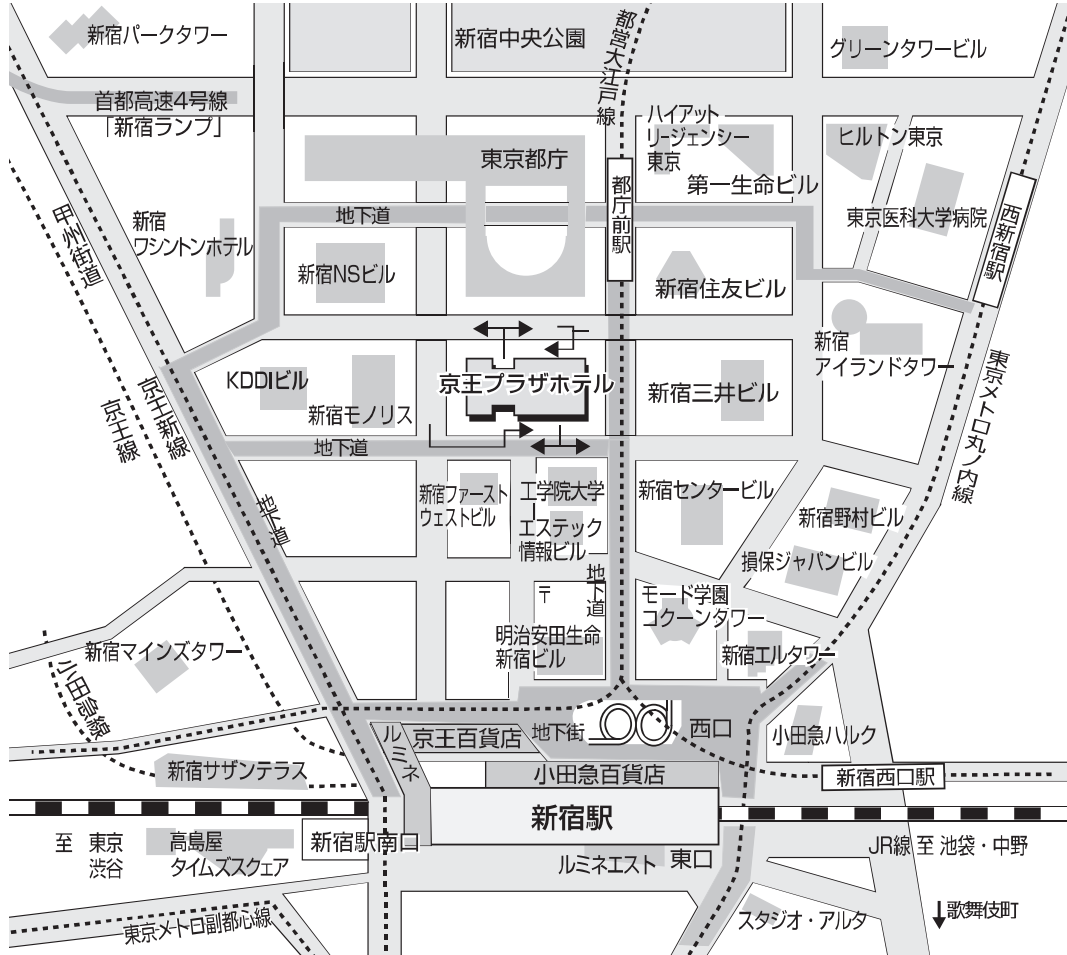
東海大学医学部附属東京病院消化器内科

# 交通のご案内

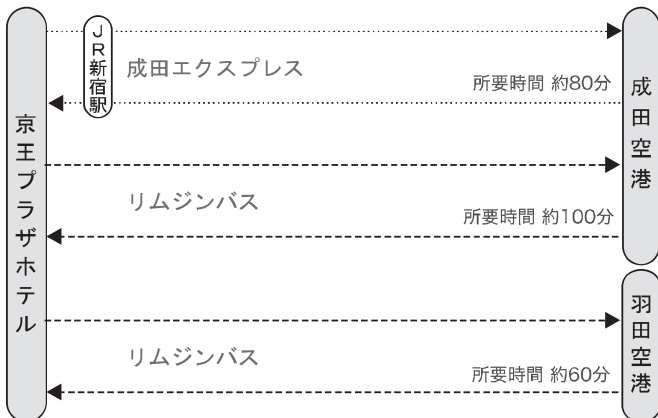
## 京王プラザホテル

〒160-8330 東京都新宿区西新宿2-2-1

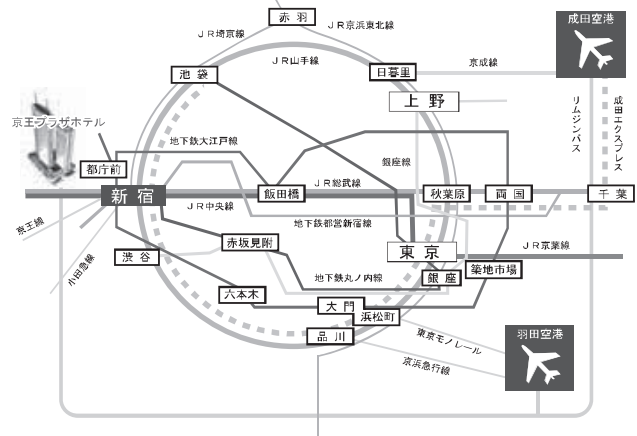
TEL 03-3344-0111(代表) FAX 03-3345-8269(フロント)



- **新宿駅西口より徒歩**  
約5分（JR・京王線・小田急線・地下鉄）  
新宿駅西口より都庁方面への連絡地下道をまっすぐ5分ほどお進みください。地下道を出てすぐ左側にホテルがございます。
- **都営大江戸線都庁前駅より徒歩**  
地下道B1出口よりすぐ  
改札を出てJR新宿駅方面に進み、B1出口階段を上がってすぐ右側にホテルがございます。
- **リムジンバス** 成田空港、羽田空港との直通リムジンバスがございます。



【都内簡略路線図】



# MEMO

# お知らせとご案内

## 1. 参加者の皆様へ

1. 学会会場 京王プラザホテル 47階「あおぞら」
2. 総合案内 2019年1月25日（金）午前 9:00 より受付開始  
※参加費 5,000 円をお支払いの上、名札をご記入、ご着用ください。  
（お支払いは現金のみとさせていただきます。）
3. 入会希望 入会ご希望の場合は、事務局受付にお申し出ください。

## 2. 座長・演者の先生方へ

### 1. 座長の先生方へ

- ご担当セッション開始時刻の 15 分前までに「次座長席」（講演会場内前方右側）にご着席ください。
- 各セッション、各講演の持ち時間に従い、時間厳守にご協力ください。
- 一般演題の講演時間は発表 7分、質疑 3分、計 10分です。
- シンポジウムの講演時間は発表 20分、質疑 5分、計 25分です。

### 2. 演者の先生方へ

- 発表には PC のみ使用できます。「発表データ作成時のお願い」をご参照ください。
- 講演開始時刻の 30 分前までに PC 受付（講演会場入口付近）にご発表データ（USBメモリまたはPC）をお持ちいただき、試写をおすませください。
- 講演開始時刻の 10 分前までに「次演者席」（講演会場内前方左側）にご着席ください。
- 時間厳守にご協力ください。  
一般演題の講演時間は 10分（発表7分＋質疑3分）  
シンポジウムの講演時間は25分（発表20分＋質疑5分）
- 終了 1 分前に黄ランプ、終了時に赤ランプが点灯します。
- 発表時には舞台上のマウスとキーボードを使用し、ご自身で操作していただきます。  
レーザーポインターもご用意しております。

<発表データ作成時のお願い>

**【USBメモリによりご発表データをお持ち込みいただく場合】**

Windows 10 以下で作成したデータで、動画がない場合にのみ対応可能です。

Macintosh で作成された場合、動画をご使用の場合は、必ずご自身の PC をご持参ください。

当日用意するPCはWindows 10で、Windows 7以降Windows 10以下の環境に対応しています。

アプリケーションは Microsoft PowerPoint 2013/2016 を搭載しています。

画面解像度はXGA(1024×768ドット)です。

文字化けや文字ずれを極力避けるため、フォントはOS標準のものをご使用ください。

(例：Century、Century Gothic、Times New Roman、MS 明朝、MS ゴシックなど)

ファイル名は「セッション名、演題番号、演者名」としてください。

お預かりしたご発表データは、学会終了後、責任をもって消去いたします。

#### 【PC を持参される場合】

- 利用機種、OS、アプリケーションに制限はありませんが、D-sub15 ピンによるモニター出力が必要です。事務局でD-sub15 ピンの接続ケーブルをご用意いたしますので、ご持参いただくPCからD-sub15ピンへの変換コネクタが必要な場合には各自でご用意ください。D-sub15 ピン以外では接続できません。
- 動画がある場合、再生できることを必ずご確認ください。本体のモニターに動画が表示されても外部出力画面には表示されない場合がありますので、発表に使用するPCの外部出力にモニターを接続してご確認ください。また、別のPCで作成された動画は再生できない場合がありますのでご注意ください。
- スクリーンセーバー、ウイルスチェック、ならびに省電力設定はあらかじめ解除しておいてください。
- 電源ケーブルを必ずご持参ください。試写から実写までのスタンバイ期間もPCは立ち上げたままとなりますので、バッテリーでのご使用はトラブルの原因となります。
- 何らかのトラブルによりお持ちいただいたPCが作動しないことがあります。必ずバックアップデータを USB メモリにてご持参ください。
- バックアップデータは Windows対応のものに限ります。
- PC の画面解像度は XGA (1024×768 ドット) です。  
プロジェクターへの投影解像度は XGA (1024×768 ドット) ですので、ワイド設定で作成されたデータは、上下に空白が生じて投影されます。\*解像度は下記の方法でご設定ください。(Windows 7/8 の場合:デスクトップ画面でマウスを右クリック→ 画面の解像度を1024×768 に合わせる。)
- 発表終了後、必ず「映写席」にて PC をお受け取りください。

### 3. 懇親会

- (1) 日 時: 2019年1月25日(金)18:10-20:10
- (2) 会 場: 京王プラザホテル 47階「あけぼの」
- (3) 参加申込: 懇親会 会場前にて参加費 3,000 円をお支払いの上、ご参加ください。

### 4. 優秀演題賞

本会発表の演題を運営委員が採点して決定します。2日目学術集会の終了前に表彰式を行います。

# 日程表 1月25日（金）

開場 9:00	
9:30 - 9:35	<b>開会の辞</b> 会長 白石 光一（東海大学医学部附属東京病院 消化器肝臓センター）
9:35 - 10:15	<b>一般演題 1</b> 座長 池嶋 健一（順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科学）
10:15 - 10:30 休憩	
10:30 - 11:30	<b>モーニングセミナー（共催：シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）</b> 座長 竹井 謙之（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学） 野村 文夫（千葉大学医学部附属病院 マススペクトロメトリー検査診断学寄付研究部門） <b>「アルコール性肝障害の診断とバイオマーカーの最前線」</b> 演者 江口 暁子（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学） <b>「アルコール性肝障害の診断基準 アップデート」</b> 演者 堤 幹宏（金沢医科大学 肝胆膵内科学）
11:30 - 11:40 休憩	
11:40 - 12:10	<b>一般演題 2</b> 座長 藤宮 龍也（山口大学大学院医学系研究科 法医学講座）
12:10 - 12:20 休憩	
12:20 - 13:20	<b>ランチョンセミナー（共催：アツヴィ合同会社）</b> 座長 鈴木 通博（川崎市立多摩病院 病院長（学校法人聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科 教授）） <b>「DAA後の肝臓病学ー胆汁酸研究のoverviewー」</b> 演者 加川 建弘（東海大学医学部内科学系 消化器内科学 教授）
13:20 - 13:35 休憩	
13:35 - 14:15	<b>一般演題 3</b> 座長 山科 俊平（順天堂大学医学部 消化器内科）
14:15 - 14:25 休憩	
14:25 - 14:45	<b>特別発言</b> 座長 山科 俊平（順天堂大学医学部 消化器内科） <b>「アルコールに対する感受性およびアルコールによる脳の障害について」</b> 演者 松下 幸生（独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター）
14:45 - 15:00 休憩	
15:00 - 16:00	<b>イブニングセミナー（共催：大塚製薬株式会社）</b> <b>【アルコール依存症治療セミナー】</b> 座長 竹井 謙之（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学） 日野 啓輔（川崎医科大学 肝胆膵内科学教室） <b>「ICD-10を用いたアルコール依存症の診断」</b> 演者 湯本 洋介（久里浜医療センター） <b>「アルコール性肝障害の最新の展開：ハームリダクションへの展開も含めて」</b> 演者 池嶋 健一（順天堂大学医学部 消化器内科） <b>「アルコール問題のある症例の実際」</b> 演者 吉治 仁志（奈良県立医科大学 内科学第三講座（消化器・内分泌代謝内科）） <b>「内科における飲酒量低減治療の実際」</b> 演者 竹井 謙之（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学） <b>Discussion：実臨床で実践するにあたっての課題と今後の展望</b>
16:00 - 16:05 休憩	
16:05 - 17:05	<b>特別講演</b> 座長 白石 光一（東海大学医学部附属東京病院 消化器肝臓センター） <b>「ホップ由来ビール苦味成分による認知症予防効果            ～その医学生物学的メカニズムの実験的解明～」</b> 演者 阿野 泰久（KIRIN R&D本部 健康技術研究所） 中山 裕之（東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医病理学研究室／附属動物医療センター）
17:05 - 17:35	<b>一般演題 4</b> 座長 本多 靖（横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学）
17:35 - 17:40 休憩	
17:40 - 18:10	<b>総会</b>
18:10 - 20:10	<b>懇親会</b>



# 日程表 1月26日 (土)

開場 8:30	
9:00 - 9:30	<b>一般演題 5</b> 座長 土島 睦 (金沢医科大学 肝胆膵内科学)
9:30 - 10:10	<b>一般演題 6</b> 座長 福永 龍繁 (東京都監察医務院)
10:10 - 10:15	休憩
10:15 - 11:55	<b>シンポジウム</b> <b>【アルコール医学における新しい視点 ー臓器相関から考えるー】</b> 司会 寺井 崇二 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野) 徳重 克年 (東京女子医科大学 消化器内科) <b>「飲酒と突然死ーゲノム変異解析による新しいパラダイム」</b> 演者 松本 博志 (大阪大学大学院医学系研究科 法医学教室) <b>「サルコペニア合併アルコール性肝硬変患者におけるエンドトキシンの関与」</b> 演者 佐藤 慎哉 (奈良県立医科大学 内科学第三講座) <b>「肥満KK-Ayマウスアルコール性肝障害モデルにおける小腸細菌叢の影響」</b> 演者 北川 隆太 (順天堂大学 消化器内科) <b>「アルコール性肝疾患における肝発癌危険因子に関する検討」</b> 演者 谷合 麻紀子 (東京女子医科大学 消化器内科) <b>総合討論</b>
11:55 - 12:05	休憩
12:05 - 13:05	<b>特別セミナー (共催: ジェネシスヘルスケア株式会社)</b> 座長 渡辺 勲史 (東海大学医学部附属八王子病院 前病院長 消化器内科学) <b>「急がれるアルコール医学研究のパラダイムシフト: 遺伝子検査の意義の考察を含めて」</b> 演者 松崎 松平 (東海大学医学部附属東京病院 消化器内科)
13:05 - 13:10	休憩
13:10 - 13:30	<b>総括的フリーディスカッション</b> 座長 白石 光一 (東海大学医学部附属東京病院 消化器内科)
13:30 - 13:35	休憩
13:35 - 13:45	<b>優秀演題表彰式</b>
13:45 - 13:55	<b>閉会の辞</b>

# プログラム

1日目：2019年1月25日(金)

## 9：30～ 9：35 開会の辞

会長：白石 光一（東海大学医学部附属東京病院 消化器肝臓センター）

## 9：35～10：15 一般演題1

座長：池嶋 健一（順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科学）

- 1-1 「脂肪性肝疾患の遺伝的バックグラウンドと進展機構」  
○小木曾智美、佐川 孝臣、児玉 和久、谷合麻紀子、徳重 克年  
東京女子医科大学消化器内科
- 1-2 「SGLT2阻害剤がNASH関連肝癌マウスモデルの腫瘍増殖と代謝におよぼす影響」  
○川口 巧<sup>1)</sup>、中野 暖<sup>1)</sup>、早川 政子<sup>2)</sup>、岩本 英希<sup>1,2)</sup>、古賀 浩徳<sup>1,2)</sup>、  
鳥村 拓司<sup>1,2)</sup>  
1) 久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門  
2) 久留米大学先端癌治療研究センター 肝癌部門
- 1-3 「加齢による食事誘発性脂肪性肝炎の増悪と筋力低下」  
○石塚 敬、今 一義、内山 明、山科 俊平、池嶋 健一  
順天堂大学消化器内科
- 1-4 「NAFLD患者における飲酒とCardiovascular Disease(CVD)の関連」  
○広瀬 俊治<sup>1)</sup>、安斎 和也<sup>2)</sup>、鶴谷 康太<sup>1)</sup>、荒瀬 吉孝<sup>2)</sup>、加川 建弘<sup>1)</sup>、  
松本 光司<sup>3)</sup>、白石 光一<sup>4)</sup>  
1) 東海大学医学部消化器内科  
2) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科  
3) 海老名総合病院病理診断科  
4) 東海大学医学部附属東京病院消化器内科

## 10：30～11：30 モーニングセミナー

座長：竹井 謙之（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学）  
野村 文夫（千葉大学医学部附属病院 マススペクトロメトリー検査診断学寄付研究部門）

### 「アルコール性肝障害の診断とバイオマーカーの最前線」

演者：江口 暁子（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学）

### 「アルコール性肝障害の診断基準 アップデート」

演者：堤 幹宏（金沢医科大学 肝胆膵内科学）

（共催：シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）

## 11：40～12：10 一般演題2

座長：藤宮 龍也（山口大学大学院医学系研究科 法医学講座）

### 2-1 「少量飲酒時のアルコール初回通過効果と呼気アルコール動態への影響」

○姫宮 彩子、藤宮 龍也  
山口大学大学院医学系研究科 法医学講座

### 2-2 「アンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）・カルニチンの併用による肝線維化抑制効果の検討」

○久保 卓也、瓦谷 英人、澤田 保彦、藤永 幸久、古川 政統、中西 啓祐、  
才川宗一郎、佐藤 慎哉、関 健一郎、高谷 広章、鍛冶 孝祐、大倉 康志、  
下里 直隆、北出 光輝、守屋 圭、浪崎 正、吉治 仁志  
奈良県立医科大学附属病院消化器・内分泌代謝内科

### 2-3 「肝細胞由来の病態伝播体がアルコール性肝障害の病態進行に寄与するメカニズムの解明」

○江口 暁子<sup>1)</sup>、竹井 謙之<sup>1)</sup>、FeldsteinAriel<sup>2)</sup>、塚本 秀和<sup>3)</sup>  
1) 三重大学大学院医学系研究科  
2) カリフォルニア大学サンディエゴ校  
3) 南カリフォルニア大学

## 12：20～13：20 ランチョンセミナー

座長：鈴木 通博（川崎市立多摩病院（学校法人聖マリアンナ医科大学  
消化器・肝臓内科 教授））

### 「DAA後の肝臓病学—胆汁酸研究のoverview—」

演者：加川 建弘（東海大学医学部内科学系 消化器内科学 教授）

（共催：アッヴィ合同会社）

13 : 35～14 : 15 一般演題3

座長：山科 俊平（順天堂大学医学部 消化器内科）

3-1 「アルコール性慢性肝炎の検討」

○道上 洋二、堤 幹宏、林 伸彦、齋藤 隆、福村 敦、尾崎 一晶、  
土島 睦  
金沢医科大学肝胆膵内科学

3-2 「慢性エタノール摂取マウスの腎への影響および障害の検討」

○勝山 碧<sup>1)</sup>、長谷場 健<sup>2)</sup>、石崎 正道<sup>3)</sup>、佐佐木喜広<sup>5)</sup>、奥田 貴久<sup>1)</sup>、  
丸山 基世<sup>4)</sup>、秋元 敏雄<sup>4)</sup>、大野 曜吉<sup>1)</sup>  
1) 日本医科大学 法医学教室  
2) 神奈川歯科大学 法医学教室  
3) 日本医科大学 解析人体病理学  
4) 日本医科大学 実験動物管理室  
5) 日本医科大学 形態解析研究室

3-3 「アルコール性肝障害における血清糖鎖欠損トランスフェリン値 (%CDT) の測定法別の検討」

○福村 敦、林 伸彦、尾崎 一晶、堤 幹宏、土島 睦  
金沢医科大学 肝胆膵内科学

3-4 「アルコール使用障害・依存症に立ち向かう多職種チーム医療TAPPY (Tokyo Medical Center Alcoholic Program with Physicians) の挑戦」

○菊池 真大<sup>1)</sup>、杉原 正子<sup>2)</sup>、石原 亮太<sup>2)</sup>、佐藤 寧子<sup>3)</sup>、水野 有紀<sup>4)</sup>、  
堀江 義則<sup>5)</sup>  
1) 国立病院機構東京医療センター 消化器内科  
2) 国立病院機構東京医療センター 精神科  
3) 国立病院機構東京医療センター 看護部  
4) 国立病院機構東京医療センター ソーシャルワーカー  
5) 湘南慶育病院 消化器内科

14 : 25～14 : 45 特別発言

座長：山科 俊平（順天堂大学医学部 消化器内科）

「アルコールに対する感受性およびアルコールによる脳の障害について」

演者：松下 幸生（国立病院機構久里浜医療センター）

15：00～16：00 **イブニングセミナー**

**【アルコール依存症治療セミナー】**

座長：竹井 謙之（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学）  
日野 啓輔（川崎医科大学 肝胆膵内科学教室）

「ICD-10を用いたアルコール依存症の診断」

演者：湯本 洋介（久里浜医療センター）

「アルコール性肝障害の最新の展開：ハームリダクションへの展開も含めて」

演者：池嶋 健一（順天堂大学医学部 消化器内科）

「アルコール問題のある症例の実際」

演者：吉治 仁志（奈良県立医科大学 内科学第三講座（消化器・内分泌代謝内科））

「内科における飲酒量低減治療の実際」

演者：竹井謙之（三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学）

Discussion：実臨床で実践するにあたっての課題と今後の展望

（共催：大塚製薬株式会社）

16：05～17：05 **特別講演**

座長：白石 光一（東海大学医学部附属東京病院 消化器肝臓センター）

「ホップ由来ビール苦味成分による認知症予防効果～医学生物学的メカニズムの解明～」

演者：阿野 泰久（キリン株式会社R&D本部健康技術研究所）  
中山 裕之（東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学研究室）

17：05～17：35 **一般演題4**

座長：本多 靖（横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学）

4-1 「表在型食道癌患者における禁酒後の体組成変化の検討」

○水澤 健、橋本 哲、上村 博輝、高村 昌昭、寺井 崇二  
新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野

4-2 「当院におけるアルコール性肝障害の現状」

○尾下 正秀  
大阪警察病院 内科

4-3 「アルコール依存症男性の食道・頭頸部・胃の内視鏡がん検診の経年的変化  
(1993-2017年)」

○横山 顕

国立病院機構久里浜医療センター

17：40～18：10 **総会**

18：10～20：10 **懇親会**

## 2日目：2019年1月26日(土)

### 9：00～9：30 一般演題5

座長：土島 睦（金沢医科大学 肝胆膵内科学）

#### 5-1 「ラットのアルコール性肝障害モデルにおける腸内細菌叢に関する検討」

○藤縄 美咲<sup>1</sup>、石毛 崇之<sup>2</sup>、曾川 一幸<sup>1</sup>

- 1) 麻布大学生命・環境科学部生化学研究室
- 2) 千葉大学医学部附属病院検査部

#### 5-2 「Faecalibacterium prausnitzii 経口投与によるLeaky gut syndrome改善とNASH治療の可能性」

○小林 貴、結束 貴臣、中島 淳  
横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学教室

#### 5-3 「1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) によるアルコール性肝疾患の肝内脂肪量測定」

○荒瀬 吉孝<sup>1</sup>、白石 光一<sup>2</sup>、安斎 和也<sup>1</sup>、鶴谷 康太<sup>3</sup>、広瀬 俊治<sup>3</sup>、  
加川 建弘<sup>3</sup>、峯 徹哉<sup>3</sup>

- 1) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科
- 2) 東海大学医学部附属東京病院消化器内科
- 3) 東海大学医学部内科学系消化器内科

### 9：30～10：10 一般演題6

座長：福永 龍繁（東京都監察医務院）

#### 6-1 「ラットのアルコール性肝障害モデルにおけるGeLC-MSプロテオーム解析」

○下野紗矢佳<sup>1</sup>、小林 滯<sup>1</sup>、松戸 美保<sup>1</sup>、小寺 義男<sup>2</sup>、瀧澤 弘隆<sup>3</sup>、  
野村 文夫<sup>4</sup>、曾川 一幸<sup>1</sup>

- 1) 麻布大学生命・環境科学部生化学研究室
- 2) 北里大学理学部附属疾患プロテオミクスセンター
- 3) 財団法人柏戸記念財団ポートスクエア柏戸クリニック
- 4) 千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断学

#### 6-2 「肝脂肪化、オートファジー機能障害による核マトリクス蛋白発現変化解析と血清オートファジーマーカーへの応用」

○山科 俊平、泉 光輔、内山 明、今 一義、池嶋 健一  
順天堂大学医学部消化器内科

- 6-3 「日本人のアルコール消費に関わる遺伝子多型のスクリーニング」  
○黄 鶴、ロベスヨスバニ、日野 公洋、伊佐治麻実子  
ジェネシスヘルスケア株式会社
- 6-4 「アルコール依存症男性における、ADH1B/ALDH2 遺伝子型と、フラッシング、飲酒翌日の酒臭さ、年齢との関連」  
○横山 顕  
国立病院機構久里浜医療センター

## 10：15～11：55 シンポジウム

### 【アルコール医学における新しい視点 ー臓器相関から考えるー】

司会：寺井 崇二（新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野）  
徳重 克年（東京女子医科大学 消化器内科）

- 1 「飲酒と突然死ーゲノム変異解析による新しいパラダイム」  
演者：松本 博志（大阪大学大学院医学系研究科法医学教室／「死因究明学」プロジェクト）
- 2 「サルコペニア合併アルコール性肝硬変患者におけるエンドトキシンの関与」  
演者：佐藤 慎哉（奈良県立医科大学 内科学第三講座）
- 3 「肥満 KK-Ay マウスアルコール性肝障害モデルにおける小腸細菌叢の影響」  
演者：北川 隆太（順天堂大学消化器内科）
- 4 「アルコール性肝疾患における肝発癌危険因子に関する検討」  
演者：谷合麻紀子（東京女子医科大学消化器内科）

総合討論

## 12：05～13：05 特別セミナー

座長：渡辺 勲史（東海大学医学部附属八王子病院 前病院長 消化器内科学）

「急がれるアルコール医学研究のパラダイムシフト：遺伝子検査の意義の考察を含めて」  
演者：松崎 松平（東海大学医学部附属東京病院 消化器内科）

（共催：ジェネシスヘルスケア株式会社）

## 13：10～13：30 総括的フリーディスカッション

座長：白石 光一（東海大学医学部附属東京病院 消化器内科）



13 : 35～13 : 45 優秀演題表彰式

13 : 45～13 : 55 閉会の辞



# 抄録

特別講演

特別発言

特別セミナー

シンポジウム

## 特別講演

### ホップ由来ビール苦味成分による認知症予防効果 ～医学生物学的メカニズムの解明～

○阿野 泰久<sup>1)</sup>、中山 裕之<sup>2)</sup>

- 1) キリン株式会社R&D本部健康技術研究所
- 2) 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学研究室

### Preventive effects of bitter components in beer on cognitive decline and dementia

Yasuhisa Ano<sup>1)</sup>, Hiroyuki Nakayama<sup>2)</sup>

- 1) Research Laboratories for Health Science & Food Technologies, Kirin Company Ltd.
- 2) Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo

我が国でも高齢化が進み認知症患者の数は急増し、2025年には730万人に達するとされる。認知症には発症後の有効な治療方法がなく、日常生活における予防に注目が集まっている。一方、適度な酒類の摂取が老後の認知機能の低下を予防するという報告がある。例えば赤ワインポリフェノールであるレスベラトロールについて、非臨床および臨床試験におけるアルツハイマー病(AD)予防に関する報告が多数ある。一方、最も消費量の多いビールについて、こうした研究は行われていない。そこで我々はビールの原料として1000年以上使用され、薬用植物としても知られるホップに注目した。ビールの苦味成分として知られるホップ由来イソ $\alpha$ 酸の生活習慣病改善作用が非臨床、臨床試験で報告されている。我々もイソ $\alpha$ 酸のAD予防、認知機能改善効果を見いだしたので概要を報告する。

ADでは脳内でのアミロイド $\beta$  (A $\beta$ )沈着により生じる老人斑やリン酸化タウ沈着による神経原線維変化が発症原因の1つとされている。また、脳内の老廃物は脳内の免疫細胞であるミクログリアにより貪食除去されるが、加齢に伴いその機能は低下し、逆に炎症状態亢進により病態が悪化する。我々はイソ $\alpha$ 酸がミクログリアの核内受容体PPAR- $\gamma$ を活性化し、貪食機能を亢進し、抗炎症機能を高めることを見いだした。ヒトA $\beta$ を早期に脳内に沈着するADモデルマウスを用いてイソ $\alpha$ 酸のA $\beta$ 沈着予防効果を検証した結果、イソ $\alpha$ 酸の摂取によりミクログリアの機能が亢進し、A $\beta$ 沈着と脳内炎症が抑制され、認知機能が改善した。リン酸化タウが沈着するタウオパチーマウスでも脳内炎症の抑制を確認した。また、AD状態発症後のモデルマウスへのイソ $\alpha$ 酸短期投与でも脳内炎症と、認知機能低下が改善された。さらに、AD予備軍とされるMild Cognitive Impairment (MCI)患者で認められる海馬ニューロンの過活動もイソ $\alpha$ 酸の投与により改善されることをモデルマウスで確認できた。

加えて我々は、強い苦味を有するイソ $\alpha$ 酸が消化管苦味受容体に作用し迷走神経を活性化して、海馬依存的な記憶学習機能を改善することも解明した。この成果をもとに、認知機能改善作用は維持しつつも苦味を低減させた熟成ホップ苦味酸を独自に開発した。

本講演ではホップ由来苦味成分によるAD予防効果および認知機能改善効果について今後の可能性も含めて紹介する。

## 特別発言

### アルコールに対する感受性およびアルコールによる脳の障害について

○松下 幸生<sup>1)</sup>、松井 敏史<sup>2)</sup>、樋口 進<sup>1)</sup>

- 1) 国立病院機構久里浜医療センター
- 2) 大内病院

### Studies on subjective response to alcohol and alcohol induced brain damage

Sachio Matsushita<sup>1)</sup>, Toshifumi Matsui<sup>2)</sup>, Susumu Higuchi<sup>1)</sup>

- 1) National Hospital Organization, Kurihama Medical and Addiction Center
- 2) Oouchi Hospital

アルコールと認知機能には少なくとも2つの関係がある。アルコールによる認知機能の低下(急性効果)と長期にわたる多量の飲酒による認知症(慢性効果)である。本シンポジウムでは、精神科領域からの報告として、アルコールに対する感受性と認知機能の関係について紹介する。アルコールの急性効果(酔い)は中枢神経に対するアルコールの作用であり、この作用は血中濃度(BAC)が上昇するにつれて強くなり、中枢神経の様々な機能を低下させるが、複雑な運動コントロール機能や短期記憶などは低い濃度で影響を受けることが報告されている。また、アルコールに対する感受性は、将来のアルコール関連問題のリスクと相関することが知られている。久里浜医療センターでは、希釈したアルコールを点滴静注して、アルコールに対する感受性を測定して、被験者を縦断的に追跡することで、アルコール関連問題との相関を検討している。縦断調査は継続中だが、これまでに得られた知見として、血中アセトアルデヒドが強い鎮静効果をもたらすこと、アルコールによる鎮静効果が強いことは、アルコール関連問題に予防的に働くことが示唆されている。一方、長期の多量飲酒が中枢神経の機能や構造に大きな変化をもたらすことはよく知られており、さまざまな疫学調査の結果もアルコールが認知症の原因となることを支持している。アルコール依存症を対象とした脳の形態画像に関する研究では、健常者と比較するとアルコール依存症者では皮質、白質双方に強い萎縮が認められるが、アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)の遺伝子型と脳萎縮の関連をみると、非活性型ALDH2を有するアルコール依存と活性型ALDH2を有するアルコール依存では、萎縮の部位が異なる可能性が示唆されている。当日はこれらの知見について紹介させていただく予定である。

## 特別セミナー

### 急がれるアルコール医学研究のパラダイムシフト：遺伝子検査の意義の考察を含めて

○松崎 松平

東海大学医学部附属東京病院 消化器内科

### Needs for urgent the paradigm-shift of alcohol studies in medicine, Including the special considerations about genetic-examinations.

Shohei Matsuzaki

Department of Gastroenterology Tokai University Tokyo Hospital

近年、日本のアルコール（以下アルコ）医学研究の停滞と衰退が、本研究会はもとより関連問題を有する他医学会においても、十年以上に亘り度々指摘され、また研究再活性化の必要性が唱えられて来た。しかし未だ実現に至っていないと感じられる。アルコ問題対策としては、2014年6月より「アルコール健康障害対策基本法」が施行された。事実4.1兆円の予算配分が行われ、一部関係者の間では長年に亘る取組みの成果として高く評価されている。現法律では健康障害対策が前面に掲げられている。しかし法制の推進力となった背景要因は、交通事故死亡など社会的問題と経済損失であり、その中に占める医療費配分は極めて少ないのが実態である。日本のアルコ研究が発展しない理由として、科研費他、公的および企業等からの研究資金配分の不足が挙げられることが多い。その額は欧米、特にアメリカに較べると極めて少ないことは事実である。

1970年代アメリカにおいて、世界大戦、朝鮮戦争、更にはベトナム戦争と急速な社会変動に伴う不安と不満により急増したアルコ、薬物依存者問題対策として急発展した。終戦により研究の時間と潤沢な資金投入が可能となり、その後の厳しい研究競争により世界を牽引する研究骨格が造られた。その間多くの日本人留学研究者が、基礎研究に大きな貢献をしてきた。

その波が日本にも及び、1970年代よりアルコの社会的問題も増加した。医療側からの要請に応じ、超党派的政治対策により国立アルコ医療センター発足の経緯がある。しかしその最大の駆動力となったのは、欧米とタイアップして急速に発展した基礎及び臨床医学研究成果であった。時代に対応した意義ある研究と医療があつてこそ経済面が付いてくる。

この事実は、現代におけるiPS細胞医学や遺伝子治療、最新の癌治療等に大きな研究、医療資金が投入されていることが示している。アルコ医学研究者も、学術研究の重要性を改めて確りと認識し、広い視点に立ち、アルコが及ぼす医学、健康上の重要問題を近未来的に把握して、世界に通じる高い科学レベルで行ってゆくことこそが研究活性化の大前提となると思われる。

演者は14年前に大学を定年退職しており、現在は新しい研究に携わる立場はない。しかし一方時間的余裕が生まれ医学や研究を俯瞰的に見ることができるようになったと思う。

退職後の健診や介護施設の業務経験、また最近では民間遺伝子検査企業への関与等の経験から、今後のアルコ研究に関する問題点と忌憚のない意見を述べてみたい。

近年の研究衰退の最大原因は、医療、医学の領域におけるアルコール学への関心と研究者自身の勉強不足による研究意欲の低下さらには喪失と思われる。内科分野で言えば生活習慣病、メタボ、糖尿病、ウイルス性肝疾患やがん等々の隆盛を極めた疾患に託け、アルコを便乗させたお手軽研究が多かったと感じる。いつの間にかアルコ肝はNASHに、NASHは糖尿病に首座を奪われアルコールを取って付けたような間借り研究も多い。基礎領域でも、昔ながらの血中アルコやアルデヒド濃度や病理組織所見を使ったクラシック研究が多く、新発見の驚きや綿密な実験計画に基づく完成度を感じるものが少

ない。発見の感激や学術的刺激性のある、少し乱暴でも勇気と情熱を感じさせる研究の出現を期待したい。

具体的な提言として、将来重要な研究テーマとなりそうな、認知症を例とした2-3のトピックスを挙げておきたい。精神科領域では、アルコ性認知症という病名が余り抵抗なく使用されている。アルツハイマー病（アルツ）とは臨床症状に類似もみられるが、アミロイド $\beta$ 蓄積やタウ蛋白リン酸化異常を原因とするアルツとは、病理、病態が基本的に異なると思われる。MSD5最近版でも定義未確定なアルコ性認知症の扱いには慎重を期している。日本において、高齢化社会の問題の一部としてアルコ認知症リスクを論じることに疑問を感じる。学際的にアルコ科学研究を重視する本研究会にとり、極めて興味ある研究テーマになり得る。

アルツに関しては、世界中で激しい研究競争が行われており、臨床、神経画像・生化学診断、治療薬の開発など日進月歩の勢いで展開している。また他の学術からも、アルツは脳の糖尿病説、がん発生率との逆相関説他、興味ある医学研究報告が相次いでいる。医療・介護においては、国家、地方自治体、地域社会挙げての治療・支援体制が構築されており、その充実度はアルコ対策の比ではない。

この様な時代にはアルコール研究も、新しい手法、モダリティーを用い勇気と感性を持って再出発し、新時代の重要な研究テーマを見出し挑戦が必要であろう。先ず病態発生に関しても認知症と慢性飲酒習慣の関連性は定まっていない。世界的には適量飲酒がアルツ病の発症を防ぐという臨床報告もあり、また信頼性は定かではないがポリフェノールによる発症防止効果に関する実験研究報告もみられる。

さらに最近日本の研究者により、ビールの苦味成分（ホップ）が、アルツ型認知症の発生防止、脳病理組織所見の改善、神経性理学的予防効果等が報告された。まだ動物実験段階ではあるが、JBCに掲載された科学的レベルが極めて高い論文である。今回の研究会で、著者の先生方により詳細が紹介されるが、今後の学際研究への価値ある示唆が得られことを期待している。

アルコ・薬物研究のパラダイム時代には、最早、精神科、内科、各基礎医学部門等の専門意識からの脱却した共同研究が求められる。それにより将来の遺伝子、免疫、細胞移植治療、糖尿病・がん治療、精神科治療など慢性服薬治療におけるアルコールの影響等極めて興味ある広い分野の重要な研究が展開されると予想される。

アルコ依存症と遺伝に関しては、以前より多くの報告がなされている。肝臓、膵臓、消化器癌（特に食道、上咽頭他）など内臓障害に関する遺伝子研究で、新知見も重ねられつつある。最近民間企業による遺伝子測定サービスが急速に広まりつつある。医療において遺伝子診断を健常人に行うことには多くの困難を伴うであろう。遺伝子測定に基づく正しい健康、医療への関心と知識を一般人に広めるためには、民間企業による検査の意義もあると考えられる。繰り返される種々のアルコ問題に関しても、その防止のために有用な利用の検討は、医学、医療研究者の観点からも意義があると考えられる。

## シンポジウム 1

### 飲酒と突然死—ゲノム変異解析による新しいパラダイム

○松本 博志、宮下 洋平

大阪大学大学院医学系研究科法医学教室／「死因究明学」プロジェクト

### Drinking and sudden unexpected death - a new paradigm produced by genome analysis

Hiroshi Matsumoto<sup>1)</sup>, Yohei Miyashita<sup>2)</sup>

- 1) Department of Legal Medicine and Centers for Death Control and Prevention, Osaka University Graduate School of Medicine
- 2) Department of Legal Medicine and Centers for Death Control and Prevention, Osaka University Graduate School of Medicine

飲酒関連死は世界で300万人、日本においてもMatsumotoらの試算では10万人程度と推定されている。この数は死因別では3位に相当する。近年、世界に先駆けて、充実した救急医療体制が構築されたが、その一方、防げない死亡の一つとして発症より1時間以内の突然死の存在がある。Matsumotoらの試算では5万人強、循環器学会の推定では7万人～12万人とされている。この1時間以内の突然死に注目すると、飲酒率の割合は7割近くに達しており、その関係は小さくないことがわかる。今回、疫学的な背景を報告するとともに、突然死とゲノム変異との関係をNGSによる全エクソーム解析で明かになってきたこと、飲酒との関係が明かになった変異等について報告し、これからのアルコール医学を考えたい。



## シンポジウム 2

### サルコペニア合併アルコール性肝硬変患者におけるエンドトキシンの関与

○佐藤 慎哉、浪崎 正、吉治 仁志

奈良県立医科大学 内科学第三講座

### Endotoxin activity is associated with sarcopenia in alcoholic cirrhotic patients

shinya Sato, Tadashi Namisaki, Hitoshi Yoshiji

Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

【目的】近年、肝硬変の成因にアルコール性の占める割合が急速に増加しており、肝硬変の予後増悪因子としてサルコペニアが注目されている。今回、肝硬変患者における筋肉量や握力の相関関係を検討し、アルコール性肝硬変のサルコペニア合併に影響を与える因子を解析した。【方法】2016年1月から2017年12月までに当科を受診した肝硬変患者342例中、握力および腹部CT、生体電気インピーダンス(BIA)法により骨格筋量(SMI)を測定できた193例を対象とした。1)男女別にSMIと各種因子との関連を検討した。2)アルコール性肝硬変55例(A群;男/女:47/8、66±10歳、Child A/B/C:37/16/2)と非アルコール性肝硬変138例(NA群;男/女:70/68、HCV/HBV/その他:72/27/39、70±9歳、Child A/B/C:96/37/5)の2群間で上下肢の筋肉量やeエンドトキシン(ET)を含めた臨床的因子につき比較検討した。また、日本肝臓学会のサルコペニア判定基準でサルコペニアの有無を診断し、endotoxin activity assay (EAA)でETを測定した。【結果】1)腹部CTで測定したSMI[SMI (CT)]はBIAで測定したSMI[SMI (BIA)]、握力、BMIと各々、男女共に正の相関関係を示した。男性ではSMI (CT)と年齢は負の相関関係を示したが、女性では有意な相関は認められなかった。2)サルコペニア合併はA群で男/女:27.7/25%、非A群で男/女:18.5/32.3%であった。A群男性ではSMIとEAAの間に有意な負の相関関係が認められたが、A群女性では有意差は見られなかった。また、A群男性では、上肢筋肉量とEAAは負の相関関係を示す傾向にあったが、下肢筋肉量はEAAと有意な負の相関関係が認められた。【結語】SMI (CT)はSMI (BIA)、握力と正の相関を示した。男性のアルコール性肝硬変患者において、SMI (CT)とEAAは負の相関を示し、特に下肢筋肉量とEAAの間に有意な負の相関が認められた。男性のアルコール性肝硬変のサルコペニア合併にはETが影響する可能性が示唆された。

## シンポジウム3

### 肥満KK-Ayマウスアルコール性肝障害モデルにおける小腸細菌叢の影響

○北川 隆太、今 一義、内山 明、山科 俊平、池嶋 健一

順天堂大学消化器内科

### The alteration of small intestinal microbiota on ethanol-induced liver injury in obese KK-Ay mice

Ryuta Kitagawa, Kazuyoshi Kon, Akira Uchiyama, Syunhei Yamashina, Kenichi Ikejima

Department of Gastroenterology, Juntendo University Graduate School of Medicine

【目的】 アルコール性肝炎では腸内細菌の菌体成分が経門脈的に肝へ流入し、肝障害をきたすと考えられている。今回私たちは肥満KK-Ayマウスのchronic-bingeエタノール(EtOH)肝障害モデルに対して難吸収性抗菌薬リファキシミン(RFX)を投与し、肝病態への影響を検討した。【方法】8週令雌性KK-AyマウスにEtOH 5% Liber-DeCari食を10日間与え、11日目に4 g/kg BWのEtOHを経胃投与(binge)した(EtOH群)。デキストリン置換したものを対照群とした。一部のマウスは飼料にRFX(0.1 g/L)を混注した(RFX群)。肝組織中のTNF  $\alpha$ 、IL6、IFN  $\gamma$ およびCCL2のmRNAをRT-PCRで評価した。Binge前の小腸および盲腸内残渣を回収し、16S rRNA シークエンス解析で質的評価を、好気・嫌気培養24時間後のコロニー数で量的評価を行った。【成績】 EtOH群の肝組織は著明な肝細胞の脂肪変性を呈し、binge 6時間後に血清ALT値が $229 \pm 14$  IU/Lに上昇したが、RFX投与によって肝脂肪変性は抑制され、ALT値も $95 \pm 10$  IU/Lと有意に低値となった。EtOH群ではTNF  $\alpha$ 、IL6、IFN  $\gamma$ およびCCL2のmRNAが対照群と比べ有意に上昇したが、RFX投与により有意に抑制された。細菌数はEtOH群で対照群よりも有意に増加し、RFXは菌量に影響しなかった。小腸細菌叢は対照群で51  $\pm$  11%を占めるFirmicutes Bacilli網がEtOH群では3  $\pm$  1%と激減し、代わりに対照群で12  $\pm$  10%のFirmicutes . Erysipelotrichi網がEtOH群で68  $\pm$  6%と著増したRFX投与によりErysipelotrichi網の割合は1%未満に減少し、Bacteroidia網の割合がEtOH群の9  $\pm$  2%から50  $\pm$  16%に増加した。盲腸内も各々の網の大小は類似した傾向を示したが、小腸ほど顕著な変化は認めなかった。【結論】 RFXはEtOH投与による炎症および細胞内ストレスの抑制を介して肝障害を改善させた。小腸細菌叢は網レベルで劇的な変化を生じ、小腸細菌叢の質的な変化がアルコール性肝障害の病態に重要である可能性が示された。

## シンポジウム 4

### アルコール性肝疾患における肝発癌危険因子に関する検討

○谷合麻紀子<sup>1)</sup>、橋本 悦子<sup>2)</sup>、佐川 孝臣<sup>1)</sup>、児玉 和久<sup>1)</sup>、小木曾智美<sup>1)</sup>、徳重 克年<sup>1)</sup>

1) 東京女子医科大学消化器内科

2) 西武鉄道健康支援センター

### Risk factors for hepatocarcinogenesis in patients with alcoholic liver disease

Makiko Taniai<sup>1)</sup>, Etsuko Hashimoto<sup>2)</sup>, Takaomi Sagawa<sup>1)</sup>, Kazuhisa Kodama<sup>1)</sup>, Tomomi Kogiso<sup>1)</sup>, Katsutoshi Tokushige<sup>1)</sup>

1) Internal medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

2) Health care center of seibu railway

**【背景と目的】** アルコール性肝疾患 (ALD) は非ウイルス性の肝細胞癌(HCC)の基盤病変として重要であり、今回ALDの肝発癌危険因子を検討した。**【対象と方法】** 1988年から2018年に、既知のウイルス性や自己免疫性肝疾患等が否定され常習飲酒家以上の飲酒歴があり、当科に入院加療したALDを対象として、1)全対象614例(男性508例)および肝硬変435例(男性134例)において、HCC合併群と非合併群間の肥満・生活習慣病に関する横断的比較検討、2)初診時HCC非合併で6ヶ月以上経過観察例のHCC発癌に寄与する独立因子に関するCox比例ハザードモデルを用いた解析、を行った。2014年以降の経験例では、体組成分析で評価したサルコペニア(日本肝臓学会サルコペニア診断基準; skeletal muscle index SMI 男性<7.0kg/m<sup>2</sup>, 女性<5.7kg/m<sup>2</sup>) 合併、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌の主成分分析とシャノン・ウィナー (S-W) 指数による多様性解析も行った。**【成績】** 1)全対象; HCC非合併/合併408/206例、肝硬変例; HCC非合併/合併281/154例に関して、肥満度と飲酒量に相関は無く、ロジスティック回帰分析の多変量解析で、全対象で肝硬変合併率、年齢、糖尿病合併率、肝硬変例で年齢と糖尿病合併率、S-W指数<2.0の腸内細菌多様性高度低下例の比率が、HCC合併群で非合併群に比較して有意に高かった。2)初診時HCC非合併の499例中64例でHCC発癌を認め(経過観察期間; 中央値10.5年)、HCC発癌の独立危険因子は、年齢60歳以上・男性・肝硬変合併・糖尿病合併・サルコペニア非合併であった。**【結語】** ALDのHCC合併群は、非合併群より高齢で肝硬変と糖尿病合併率が高く、腸内細菌多様性高度低下例が多かった。Cox解析でのALDのHCC合併の独立危険因子は、糖尿病合併とサルコペニア非合併が抽出された。ALDでは栄養状態が比較的保たれ長期生存した肝硬変例でHCC発癌リスクが大きく、発癌を視野に入れた治療介入が有用である可能性が示唆された。



# 抄録

一般演題

## 1-1

### 脂肪性肝疾患の遺伝的バックグラウンドと進展機構

○小木曾智美、佐川 孝臣、児玉 和久、谷合麻紀子、徳重 克年

東京女子医科大学消化器内科

### The genetic backgrounds of fatty liver disease and disease progression

Tomomi Kogiso, Takaomi Sagawa, Kazuhisa Kodama, Makiko Taniai, Katsutoshi Tokushige

Tokyo Women's Medical University

【目的】 アルコール性肝障害 (ALD) および非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は同じ脂肪性肝疾患を呈するが、それぞれの発症・進展に対する遺伝的バックグラウンドの関与は不明な点も多い。今回、遺伝子の一塩基多型 (SNP) を ALD と NAFLD の比較ならびに肝硬変 (LC)、肝細胞癌 (HCC) の有無別に検討した。【対象・方法】 対象は、2005-2017年に当院で臨床病理学的に診断した ALD 118例、NAFLD 200例で、年齢の中央値は ALD/NAFLD 62 (29-80) 歳/61 (17-91) 歳で男性例は 86/55%である。肝生検または臨床的な LC 例は 58/19%で、HCC は 31/12%に認めた。末梢血より genomic DNA を抽出し、1) 肥満、糖・脂質・アルコール代謝関連分子の 10種類の SNP と 2) LC への進展や 3) 発癌に及ぼす影響を各群で比較した。【結果】 1) 各遺伝子の genotype 頻度を ALD と NAFLD で比較すると、アルコール代謝関連の ALDH2 genotype (GG 型) が ALD/NAFLD: 84/44%、ADH1B (GG 型) 16/4%、脂質代謝リスク因子の MTP (TT 型) 62/72%で、性、年齢、線維化を propensity score でマッチング後も有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。2) ALD-LC と ALD-非 LC の比較では、非糖尿病リスク因子の KCNQ1 (TT 型) が ALD-LC/ALD-非 LC : 28/10% ( $p=0.019$ )、非肥満リスクの ADRB3 (TT 型) が 75/58% ( $p=0.048$ ) と ALD-LC 例で高頻度であった。NAFLD-LC では KCNQ1 (TT 型) が 24/11% ( $p=0.070$ ) と NAFLD-LC で高頻度、PNPLA3 (CC 型) が 0/16% ( $p=0.027$ ) と低頻度であった。3) HCC の有無別では KCNQ1 (TT 型) が ALD-HCC (-)/(+) 15/32% ( $p=0.032$ )、NAFLD でも 12/32% と NAFLD-HCC 例で有意に高頻度であった ( $p < 0.01$ )。また、ALD では糖尿病リスク因子の KCNJ15 (GG 型) 38/65% と ALD-HCC 例で有意に高頻度 ( $p < 0.01$ )、NAFLD では PNPLA3 (CC 型) 15/0% と NAFLD-HCC で有意に低頻度であった ( $p=0.045$ )。【結語】 同じ脂肪性肝疾患でも ALD と NAFLD では、双方に共通するリスク因子のほかに異なる SNP が関与している可能性が示唆された。

## 1-2

### SGLT2阻害剤がNASH関連肝癌マウスモデルの腫瘍増殖と代謝におよぼす影響

○川口 巧<sup>1)</sup>、中野 暖<sup>1)</sup>、早川 政子<sup>2)</sup>、岩本 英希<sup>1,2)</sup>、古賀 浩徳<sup>1,2)</sup>、鳥村 拓司<sup>1,2)</sup>

1) 久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門

2) 久留米大学先端癌治療研究センター 肝癌部門

### Effects of SGLT2 inhibitor on proliferation and metabolism of NASH-related hepatoma

Takumi Kawaguchi<sup>1)</sup>, Dan Nakano<sup>1)</sup>, Masako Hayakawa<sup>2)</sup>, Hideki Iwamoto<sup>1,2)</sup>, Hironori Koga<sup>1,2)</sup>, Takuji Torimura<sup>1,2)</sup>

1) Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine.

2) Liver Cancer Division, Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume University

**【目的】**近年、NASHに対するナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤(SGLT2i)の有効性が報告されている。本研究の目的は、SGLT2iがNASH関連肝癌の増殖と代謝に及ぼす影響を検討することである。**【方法】**In vivo study: NASH関連肝癌マウスモデル(STHD-01 mice)にSGLT2i(ipragliflozin 3 mg/kg/day)もしくはmethylcellulose (Vehicle)を36週間連日投与し(各群n=6)、肝腫瘍径と個数を評価した。In vitro study: Hep3B細胞におけるSGLT2の発現を免疫染色およびWestern blottingにて検討した。Hep3B細胞(n=3)の培養上清にSGLT2i (canagliflozin 3  $\mu$ M)もしくはDMSO (CON群)を添加し、72時間培養後に細胞数を評価した。また、Hep3B細胞の解糖系活性をGlycolysis Cell-Based Assayにて、代謝産物をメタボローム解析にて評価した(n=5)。**【結果】**SGLT2i群の肝腫瘍径と個数はVehicle群と比較して有意に低値であった(腫瘍径  $3.2 \pm 2.1$  mm vs.  $6.2 \pm 3.1$  mm,  $P < 0.01$ ; 個数  $2.3 \pm 1.3$ /liver vs.  $5.1 \pm 2.5$ /liver,  $P < 0.01$ )。免疫染色とWestern blottingにてHep3B細胞にSGLT2の発現を認めた。SGLT2i添加72時間後の細胞数はCON群と比較して、有意に減少した( $22.07$  vs.  $3.79 \times 10^5$  cells/100 mm dish;  $P < 0.01$ )。解糖系活性は両群間に有意差を認めず、メタボローム解析の結果でも細胞内glucoseおよびglucose 6-phosphate濃度は両群間に有意差を認めなかった。一方、 $\beta$ 酸化代謝産物である3-hydroxybutanoate濃度とbutyrylcarnitine濃度はSGLT2i群にて有意な上昇を認めた。**【結論】**SGLT2iはNASH関連HCCに対して抑制的に作用することが明らかとなった。また、SGLT2iは肝癌細胞の解糖系ではなく、 $\beta$ 酸化を活性化することも明らかとなった。SGLT2iは、ケトン体産生を介して肝癌細胞の増殖を抑制する可能性が示唆された。

## 1-3

### 加齢による食事誘発性脂肪性肝炎の増悪と筋力低下

○石塚 敬、今 一義、内山 明、山科 俊平、池嶋 健一

順天堂大学消化器内科

### Relationship between exacerbation of diet-induced steatohepatitis and muscle weakness in aging

Kei Ishizuka, Kazuyoshi Kon, Akira Uchiyama, Shunhei Yamashina, Kenichi Ikejima

Department of Gastroenterology, Juntendo University Graduate School of Medicine

【目的】サルコペニアは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の増悪因子であると報告されているが、両疾患の関連性はまだ明らかではない。本研究では脂質負荷による肝臓および骨格筋への影響と関連について加齢マウスを用いて検討した。【方法】8週齢（若年群）および55週齢（加齢群）の雄性C57BL/6マウスに、通常食（ND）もしくは高脂肪食（HFD）を8週間摂餌させた。1週間毎に握力測定装置を用いて筋力測定を行った。腓腹筋（速筋+遅筋）、足底筋（速筋）、ひらめ筋（遅筋）を採取し重量を測定した。肝臓のTNF  $\alpha$ 、IL-6、SREBP-1c、PPAR  $\alpha$ 、CPT1A、IGF-1 mRNAと腓腹筋のTNF  $\alpha$ 、IL-6、Atrogin-1、MuRF-1 mRNAをRT-PCRで定量した。【結果】肝組織は若年HFD群では軽微な脂肪変性に留まったのに対し、加齢HFD群では風船様変性を伴う著明な大滴性脂肪変性を生じた。肝体重比は加齢HFD群では若年HFD群に比べ2倍弱に増加した。肝臓のTNF  $\alpha$ 、IL-6 mRNAの発現は加齢HFD群では若年HFD群よりも上昇した。SREBP-1c mRNAの発現は加齢HFD群では若年HFD群よりも増加した。一方、PPAR  $\alpha$ 、CPT1A mRNAの発現は若年HFD群に比べ加齢HFD群では低下した。筋力、腓腹筋/体重比および足底筋/ヒラメ筋比は両HFD群では各ND群と比べ低下したが、加齢群でより顕著であった。肝組織中のIGF-1 mRNAの発現は若年・加齢群ともにHFD負荷で各ND群よりも低下したが、加齢群でより顕著であった。腓腹筋のTNF  $\alpha$ 、IL-6、Atrogin-1、MuRF-1 mRNAの発現は加齢HFD群では若年HFD群よりも上昇した。【結論】加齢マウスでは脂質負荷に対する肝組織中の脂肪合成の亢進および脂肪酸 $\beta$ 酸化の低下により脂肪性肝炎が増悪した。一方、骨格筋では脂質負荷による量的・質的減少が顕著で、速筋優位の筋萎縮を認めた。加齢マウスでは肝臓と骨格筋内の炎症性サイトカインが亢進し、肝臓でのIGF-1の発現低下が骨格筋のユビキチンリガーゼを誘導し、筋力低下を惹起した可能性が示された。



## 1-4

### NAFLD患者における飲酒と Cardiovascular Disease(CVD)の関連

○広瀬 俊治<sup>1)</sup>、安齋 和也<sup>2)</sup>、鶴谷 康太<sup>1)</sup>、荒瀬 吉孝<sup>2)</sup>、加川 建弘<sup>1)</sup>、松本 光司<sup>3)</sup>、白石 光一<sup>4)</sup>

- 1) 東海大学医学部消化器内科
- 2) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科
- 3) 海老名総合病院病理診断科
- 4) 東海大学医学部附属東京病院消化器内科

### Relationship between drinking and Cardiovascular Disease (CVD) in NAFLD patients

Shunji Hirose<sup>1)</sup>, Kazuya Anzai<sup>2)</sup>, Kota Tsuruya<sup>1)</sup>, Yoshitaka Arase<sup>2)</sup>, Tatehiro Kagawa<sup>1)</sup>, Koji Mausumoto<sup>3)</sup>, Koichi Shiraiishi<sup>4)</sup>

- 1) Tokai university school of medicine, gastroenterology
- 2) Tokai university Oiso Hospital, gastroenterology
- 3) Ebina General Hospital Pathology Department
- 4) Tokai university Tokyo Hospital, gastroenterology

【背景】NAFLDは一般人口と比較し心血管系イベントの発症率、死亡率が高い。近年健康リスクを最小にするには飲酒量ゼロであると報告されたが、虚血性心疾患リスクのみが少量飲酒者で最小となることも報告されている。【目的】病理診断されたNAFLDで飲酒がCVD発症に与える影響を明らかにする。【方法】1975年3月から2012年12月に肝生検で診断されたNAFLDを対象とした。診療録とデータベースから、HCV、HBV、アルコール多飲者、PBC/AIH、その他を除外した。生検時のデータを調査し現況は診療録とアンケートを調査した。NAFLD症例の病理標本をNASH Clinical Research Network scoring systemに準拠して肝臓病理医がブラインド再評価した。CVDとは脳・心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中とし、診療録とアンケート回答から診断した。飲酒者と非飲酒者の差を検定し、CVD発症に関与する背景因子、病理所見をCox比例ハザード回帰分析で解析した。【成績】症例は233例、平均43.1歳、男性153例(65.7%)、観察期間15.9(範囲: 0.5 - 41)年であった。飲酒者39例(16.7%)で非飲酒者に対して男性が高率(87.2 vs 61.3%)、高血圧が高率(38.5 vs 22.7%)であった(p=0.05)。飲酒者の飲酒平均量は10.8dr/週であった。期間中にCVDは60例(26%)に発症した。発症日不明19例を除外した発生率は11.7対1000人年であった。CVD発症に関与する因子として性別、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高血圧、組織所見を共変量としてCox比例ハザード回帰分析を行うと、高血圧(HR:3.0, 95%CI: 1.4 - 6.4)、小葉内炎症grade2以上(HR: 2.6, 95%CI: 1.2 - 5.6)が有意な因子であったが飲酒は有意ではなかった(HR: 1.5, 95%CI: 0.74 - 2.8, p=0.28)。CVD発症率是对1000人年で非飲酒群10.6(95%CI: 7.5 - 15.1)に対し飲酒群17.5(95%CI: 10.2 - 30.0)で有意差はなかった。【結語】飲酒はNAFLD群のCVD発症率に抑制的にも促進的にも関与していなかった。

## 2-1

### 少量飲酒時のアルコール初回通過効果と呼気アルコール動態への影響

○姫宮 彩子、藤宮 龍也

山口大学大学院医学系研究科 法医学講座

#### Effect on Breath Alcoholic Kinetics of Alcohol First Pass Effect in Low Alcohol Dose Study

Ayako Himemiya-Hakuchō, Tatsuya Fujimiya

Department of Legal Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

[背景] 昨今、呼気濃度0.15mg/L前後の値が問題となる飲酒運転事案がみられ、法医鑑定において、アルコール濃度推定に初回通過効果(FPE: First Pass Effect)の影響を考慮する必要性が生じている。今回、少量飲酒後の呼気アルコール検知結果からFPEについて検討した。[方法] 健康成人13名に0.3g/kgBWのアルコール水を180mL摂取させ経時的に呼気を回収した。センサガスクロマトグラフ(FIS)にて測定された呼気中アルコール濃度から血中アルコール濃度(BAC)を算出した。 $C = F \times D / V_d [1 - \exp(-k_a \times t)] - \beta \times t$ を使用し(Fujimiya et al., 1995)、Multi. XLSによる動態解析を行った。今回は解析対象者の人数が少ないため、女性データを分布容積で補正して男性データと共に解析した。対象者の口腔粘膜検体からGeneFields-SNP<sup>®</sup>(Alcohol)を用いてALDH2遺伝子型を判定した。飲食は実験開始の2時間前から、飲酒は前日からそれぞれ禁止とした。(本学倫理審査H29-066) [結果] 解析対象者はALDH2\*1/\*1が8名、\*1/\*2が5名で、最高BACは\*1/\*1群が $0.19 \pm 0.06$ mg/mL、\*1/\*2群が $0.27 \pm 0.05$ mg/mLであった。動態解析の結果、生体内利用率(F: Bioavailability)は\*1/\*1群が $F = 0.49 \pm 0.01$ 、\*1/\*2群が $F = 0.59 \pm 0.02$ と算出された。[考察] 飲酒が客観的に判断できる量のアルコール摂取の場合、代謝は飽和状態となり $F=1$ として動態解析が可能となる。一方、本研究では、純アルコール量1~2単位程度の少量飲酒によりBACは低濃度となり、F値の低下が認められ、FPEが生じたと判断される。我々は先行研究にて、81名に0.5g/kgBWのアルコール水を100mL摂取させる実験を行い、12名がFPEを示したが(Uemura et al., 2005)、今回この群を本法と同様の解析で再検討したところ、 $F = 0.66 \pm 0.13$ が示された。以上から、F値は摂取アルコール量やアルコール体質の違いで変化する可能性が示唆された。今後も検討を進め、少量飲酒事案の飲酒鑑定における応用をめざしたい。

## 2-2

### アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)・カルニチンの併用による肝線維化抑制効果の検討

○久保 卓也、瓦谷 英人、澤田 保彦、藤永 幸久、古川 政統、中西 啓祐、才川宗一郎、佐藤 慎哉、関 健一郎、高谷 広章、鍛冶 孝祐、大倉 康志、下里 直隆、北出 光輝、守屋 圭、浪崎 正、吉治 仁志

奈良県立医科大学附属病院消化器・内分泌代謝内科

### Inhibition of hepatic fibrosis by combination of ARB and carnitine

Takuya Kubo, Hideto Kawaratani, yasuhiko sawada, yukihiisa hujinaga, masanori hurukawa, keisuke nakanishi, souichirou saikawa, shinya satou, kenichirou seki, hiroaki takaya, kousuke kaji, yasushi ookura, naotaka shimoizato, kouki kitade, kei moriya, tadashi namisaki, hitoshi yoshiji

Third department of internal medicine, Nara Medical University

目的：肝疾患において肝線維化は予後に寄与することが知られており、肝線維化を抑制する治療法の開発は重要な課題である。我々はこれまでに、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）病態進展において活性化肝星細胞（Ac-HSC）や血管内皮細胞（EC）などが重要な役割を果たしていることや、Ac-HSCの抑制作用を有するアンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）による肝線維化抑制効果について報告を重ねてきた。しかし、実臨床では単独薬剤による効果は不十分であり新規の肝線維化治療の開発が望まれている。今回、酸化ストレスや炎症性サイトカインの抑制作用などを有するカルニチンに着目し、これまで研究してきたARBとカルニチンの併用投与による、肝線維化抑制効果を検討した。方法：雄性6週齢F344 ラットにコリン欠乏アミノ酸（CDAA）食を摂取させNASHモデルを作成した。ARBとしてLosartan (30mg/kg)、カルニチンとしてL-carnitine (200mg/kg/日)を投与した。CDAA食投与群をCDAA群、CDAA食にARBを投与した群をARB群、CDAA食にカルニチンを投与した群をCar群、CDAA食にARBとCarnitineを併用投与した群をARB+Car群、コリン含有アミノ酸食を摂取した群をコントロール群とし、12週間後に肝を採取して比較検討した。摘出肝を用いて肝線維化のマーカーとしてAZAN、 $\alpha$ -SMA、Sirius-Red染色などを行った。全肝TNF- $\alpha$ やTGF- $\beta$ 、LBP(LPS binding protein)、SREBP1の発現についてReal-time PCR法を用い比較検討した。また、肝の酸化ストレスを測定した。成績：CDAA群ではF2-3の肝線維化を認めたが、ARB群、Car群において有意に改善し、ARB+Car群においてさらに改善した。また全肝TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、LBP発現も同様であった。さらに、肝の酸化ストレスはCar群において改善を認めた。結語：ARBとカルニチンの併用により肝線維化抑制効果が増強された。ARBによる肝星細胞活性化抑制およびカルニチンによる抗酸化作用による相乗効果が考えられた。

## 2-3

### 肝細胞由来の病態伝播体がアルコール性肝障害の病態進行に寄与するメカニズムの解明

○江口 暁子<sup>1)</sup>、竹井 謙之<sup>1)</sup>、FeldsteinAriel<sup>2)</sup>、塚本 秀和<sup>3)</sup>

- 1) 三重大学大学院医学系研究科
- 2) カリフォルニア大学サンディエゴ校
- 3) 南カリフォルニア大学

### Hepatocyte-derived extracellular vesicles contribute the progression of alcoholic hepatitis using intragastric feeding mice

Akiko Eguchi<sup>1)</sup>, Yoshiyuki Takei<sup>1)</sup>, Ariel Feldstein<sup>2)</sup>, Hidekazu Tsukamoto<sup>3)</sup>

- 1) Mie University Graduate school of medicine
- 2) University of California, San Diego
- 3) Southern California Research Center for ALPD and Cirrhosis and Departments of Pathology, Keck School of Medicine of the University of Southern California

**【目的】**米国においては肝硬変等の慢性肝疾患の約80%近くがアルコール性肝疾患で占められており、本邦でもアルコール性肝疾患が増加している。近年我々は、アルコール性脂肪性肝炎において、障害肝細胞から放出される Extracellular vesicles (EV) の成分は肝障害を判定するバイオマーカーとして使用できることを明らかにした。本研究では、人アルコール肝障害と似たAH (alcoholic hepatitis)モデルマウスを用いて病態進行に寄与するEVの役割とそのメカニズムについて検討した。**【方法】** AHマウスの血中EV数や障害肝細胞由来EV (HC-EVs, HC: hepatocyte-derived)をフローサイトメトリーや電子顕微鏡により検討した。microRNAシーケンスによりEV中のmiRNAを同定した。初代培養肝星細胞にHC-EVsを添加し肝星細胞の活性化を検討した。AHやコントロールマウスから肝星細胞を分離し、AHマウス特異的に変化する遺伝子をmRNAシーケンスにより同定し、遺伝子変化とHC-EV中のmiRNAの関係について検討した。**【結果】** AHマウスの血中EV数は有為に増加した ( $p<0.01$ )。また血中EVはsmall EVとlarge EVの混在であった。HC-EV数もAHマウスで有意に増加し ( $p<0.01$ )、さらにHC-EVの成分として24個のmiRNAが顕著に変化し ( $p<0.001-0.05$ )、この中には profibrogenic miRNAとして知られるmiR-221、miR-126、miR-27が含まれていた。HC-EVsは効率よく肝星細胞に取り込まれた後、 $\alpha$ -SMA ( $p<0.05$ ) やcollagen 1 ( $p<0.001$ ) の遺伝子発現を顕著に増加させ肝星細胞を活性化した。AHマウスの肝星細胞特異的に変化する344遺伝子のうち、発現が低下した67遺伝子がAH-HC-EVs中の17個のmiRNAで制御されている可能性が示唆された。この中には肝星細胞の活性化に関与するSmad7やNr1d2が含まれていた。**【結語】** AHマウスにおいて、障害肝細胞由来のEVが肝星細胞の活性化を通してアルコール性肝障害の進行に寄与していることを明らかにした。

## 3-1

### アルコール性慢性肝炎の検討

○道上 洋二、堤 幹宏、林 伸彦、齋藤 隆、福村 敦、尾崎 一晶、土島 睦

金沢医科大学肝胆膵内科学

### Analysis of alcoholic chronic hepatitis.

Youji Michigami, Mikihiro Tsutsumi, Nobuhiko Hayashi, Takashi Saito, Atsushi Fukumura, Kazuaki Ozaki, Mutsumi Tsuchishima

Department of Hepatology, Kanazawa Medical University

【目的】 JASBRA（2011）によるアルコール（AL）性肝障害の診断基準では、高田班の診断基準試案で提示された「大酒家慢性肝炎」の病型は、AL性慢性肝炎と変更されるとともに、AL性肝障害の病型にはいれないとされた。一方、2010年にAASLDでは、Chronic hepatitis with hepatic fibrosis or cirrhosisが新たな病型として提唱された。そこで今回、われわれが経験したAL性慢性肝炎について、再検討することとした。【方法】 2000年から2018年までに当科に入院し、HBVおよびHCVマーカー、抗核抗体および抗ミトコンドリア抗体がいずれも陰性で、肝生検によりAL性肝障害と診断された491例（男性451、女性40例）を対象とした。【結果】 AL性肝障害491例中、AL性脂肪肝が22例（4.5%）、AL性肝線維症が79例（16.1%）、肝硬変が338例（68.8%）、AL性肝炎54例（11.0%）で、AL性慢性肝炎は22例（4.5%）であった。なお、肝硬変症例の一部を除き、すべての病型症例では、禁酒により血清AST、ALTおよびγ-GTP値の改善が認められた。【結語】 1992年に高田班によりAL性肝障害の全国調査が行われたが、肝炎ウイルスマーカーが陰性のAL性肝障害1834例中、AL性慢性肝炎と診断された症例は97例（5.3%）であった。今回の検討でも491例中22例（4.5%）に認められたが、このことは、必ずしも多くはないもののAL性慢性肝炎と診断すべき症例のあることを示唆していると考えられた。

## 3-2

### 慢性エタノール摂取マウスの腎への影響および障害の検討

○勝山 碧<sup>1)</sup>、長谷場 健<sup>1,2)</sup>、石崎 正道<sup>3)</sup>、佐佐木喜広<sup>5)</sup>、奥田 貴久<sup>1)</sup>、丸山 基世<sup>4)</sup>、秋元 敏雄<sup>4)</sup>、大野 曜吉<sup>1)</sup>

- 1) 日本医科大学 法医学教室
- 2) 神奈川歯科大学 法医学教室
- 3) 日本医科大学 解析人体病理学
- 4) 日本医科大学 実験動物管理室
- 5) 日本医科大学 形態解析研究室

### Effect of chronic alcohol administration on mouse kidney.

Midori Katsuyama<sup>1)</sup>, Takeshi Haseba<sup>1,2)</sup>, Masamichi Ishizaki<sup>3)</sup>, Yoshihiro Sasaki<sup>5)</sup>, Takahisa Okuda<sup>1)</sup>, Motoyo Maruyama<sup>4)</sup>, Toshio Akimoto<sup>4)</sup>, Youkichi Ohno<sup>1)</sup>

- 1) Department of Legal Medicine, Nippon Medical School
- 2) Department of Legal Medicine, Kanagawa Dental University
- 3) Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School
- 4) Division of Laboratory Animal Science, Nippon Medical School
- 5) Division of Morphological and Biomolecular Research, Nippon Medical School

**【背景・目的】** アルコールは飲料であると同時に薬物でもあり、その依存性ゆえに健康・経済・社会問題となっている。薬物の多くは肝で代謝され、腎臓から排泄される。エタノールも例外ではなく、摂取後エタノールおよびその代謝物が濾過・再吸収・分泌・排泄の過程で腎臓に影響を及ぼす可能性がある。エタノールの肝臓、膵臓に与える影響については多くの報告があるが、腎に与える影響についての報告は少ない。腎臓は腎血流量が多く毒性物質に感受性の高い臓器であることが知られており、ダメージを受けても再生しにくい。我々はエタノールの腎への影響に焦点を当ててきた。現に、アルコール代謝の鍵酵素である Alcohol dehydrogenase class I (ADH1) およびエタノールに高いKmを持つ Alcohol dehydrogenase class III (ADH3) は共に肝の次に腎に多く分布していることが明らかになっている。そこでC57BL/6Nマウスにアルコールを慢性的に摂取させ、腎でのアルコールの影響および障害について検討したので報告する。

**【方法】** 8週齢雄のC57BL/6Nマウスに水もしくは10%エタノール水を1か月摂取させた (n=5)。代謝ケージにて尿を回収し、尿量、クレアチニン値、アルブミン値、総タンパク値を測定した。クレアチニン値に関しては血漿での測定も行った。また、腎を摘出し、光顕 (HE染色、PAS染色) および電顕で病理組織像を検討した。

**【結果】** 尿量はコントロール群 (C群) に比べエタノール摂取群 (E群) で減少したが、尿中のクレアチニン、アルブミン、総タンパクはC群よりもE群で有意に増加した。光顕ではC群とE群で共に糸球体ポーマン囊上皮細胞の立方化が観察された。立方化したポーマン囊上皮細胞をポイントし、数を計測したところ、C群よりもE群に有意に多く観察された。次に電顕で立方化部分を観察したところ、通常は扁平な上皮細胞の内部に刷子縁が存在していた。また、糸球体基底膜の構造変化およびタンパクの漏出を確認した。

**【結語】** 慢性エタノール摂取の結果、腎障害診断基準の一つであるアルブミンおよび総蛋白が漏出していた。つまり、糸球体基底膜の透過性亢進および近位尿細管の再吸収能が障害を受けている可能性が示唆された。また、エタノール摂取は糸球体ポーマン囊上皮細胞の立方化を促進していた。電顕の結果から、立方化部分は近位尿細管であり糸球体上皮細胞が再吸収を行っている可能性が示唆された。蛋白漏出と立方化の関係は今後の研究課題だが、慢性エタノール摂取が腎の形態的および機能的変化に関係していることが示唆された。

### 3-3

## アルコール性肝障害における血清糖鎖欠損トランスフェリン値 (%CDT) の測定法別の検討

○福村 敦、林 伸彦、尾崎 一晶、堤 幹宏、土島 睦

金沢医科大学 肝胆膵内科学

## Evaluation of measurement methods of serum carbohydrate transferrin (%CDT) in alcoholic liver disease

Atsushi Fukumura, Nobuhiko Hayashi, Kazuaki Ozaki, Mikihiro Tsutsumi, Mutsumi Tsuchishima

Department of Hepatology, Kanazawa Medical University

**【目的】**糖鎖欠損トランスフェリン (carbohydrate-deficient transferrin: CDT) は、血清%CDT値 (CDT/トランスフェリン) の形で、欧米で飲酒マーカーとして以前から用いられており、本邦でもN-ラテックスCDTが2016年に体外診断用医薬品として認可された。今回、この方法で測定した血清%CDT値が、これまでの測定系と比較しどのくらい精度が異なるのかを自験例で検討した。

**【方法】**対象は、N-ラテックスCDT法にて血清%CDT値を測定したAL性肝障害患者65例 (男性59例/女性6例、平均年齢 $55.6 \pm 11.1$ 歳; 脂肪肝7例/肝線維症19例/AL性慢性肝炎10例/AL性肝炎11例/代償性肝硬変14例/非代償性肝硬変4例) の飲酒者と、非飲酒者35例 (男性3例/女性32例、平均年齢 $67.0 \pm 10.1$ 歳) である。Cut off値2.0%における感度および特異度を求め、これまでにわれわれが報告してきたAxis %CDT RIA assay kit (Axis Research AS, Norway; 1994年報告、対象は飲酒者67例/非飲酒者39例) と%CDT TIA (BIO-RAD、USA; 2004年報告、対象はAL性肝炎26例/NASH13例)の感度および特異度と比較した。

**【結果】**Axis %CDT RIA assay kitの血清%CDT値のcut off値を2.0%とすると、感度は64.5%、特異度は59.1%であった。また、%CDT TIAではcut off値を2.66%とすると、AL性肝炎の全例が2.66%以上で、NASHの全例が2.66%未満であった。一方、今回のN-ラテックスCDT法では、%CDT値のAUCは0.83であり、cut off値を2.0%とすると感度は70%、特異度は83%であった。

**【結語】**AL性肝障害の判別においては、N-ラテックスCDT法による血清%CDT値は、過去の方法より診断能が向上していると考えられた。

### 3-4

## アルコール使用障害・依存症に立ち向かう多職種チーム医療TAPPY (Tokyo Medical Center Alcoholic Program with Physicians) の挑戦

○菊池 真大<sup>1)</sup>、杉原 正子<sup>2)</sup>、石原 亮太<sup>2)</sup>、佐藤 寧子<sup>3)</sup>、水野 有紀<sup>4)</sup>、堀江 義則<sup>5)</sup>

- 1) 国立病院機構東京医療センター 消化器内科
- 2) 国立病院機構東京医療センター 精神科
- 3) 国立病院機構東京医療センター 看護部
- 4) 国立病院機構東京医療センター ソーシャルワーカー
- 5) 湘南慶育病院 消化器内科

## Interdisciplinary approach (TAPPY : Tokyo Medical Center Alcoholic Program with Physicians) for alcohol use disorders and alcoholism

Masahiro Kikuchi<sup>1)</sup>, Masako Sugihara<sup>2)</sup>, Ryouta Ishihara<sup>2)</sup>, Yasuko Sato<sup>3)</sup>, Yuuki Mizuno<sup>4)</sup>, Yoshinori Horie<sup>5)</sup>

- 1) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center
- 2) Department of Psychiatry, National Hospital Organization Tokyo Medical Center
- 3) Department of Nursing, National Hospital Organization Tokyo Medical Center
- 4) Social Worker, National Hospital Organization Tokyo Medical Center
- 5) Department of Gastroenterology, Shonan Keiiku Hospital

当院は780床有する総合病院であり、かつ第3次救急病院として多種多様な疾患を受け入れ、診療に当たる立場にある。消化器症状が前面にたち消化器内科に入院するケースが多く、アルコール関連疾患が一定数存在する（消化器内科の12%）。当初は、内科的な身体問題が解決した時点で退院し、一旦は禁酒を約束したものの再度アルコール関連疾患で再入院するケースが多く、そのリピート率は27%であった。そこで、3本の矢を放つことでアルコール診療体制の構築を目指した。一つ目は、精神科との連携である。内科入院早期の段階で精神科にコンサルトし、精神科リエゾンチームが日々回診し、身体治療と同時にメンタルケアの介入を行った。早期の介入により、背景因子の把握が徹底された。二つ目は、精神科専属の医療ソーシャルワーカーの介入強化である。アルコール症センターや近医のアルコール診療クリニックに依頼するケース、また自助グループへの参加や地域保健師などへの橋渡しに重要な存在となった。だが、医療介入を必要とするケースで専門医療機関への転院は遠方で長期間というハードルがあり抵抗を示す例も多く、我々独自のプログラムを立ち上げられないか考えた。そこで3つ目の矢として、2017年11月よりアルコール短期入院治療プログラムTAPPY (Tokyo Medical Center Alcoholic Program with Physicians)を開始した。2週間という短期間に精神科病棟で行い、多職種による日替わりの講義やディスカッション形式をとった。結果、TAPPY受講者は、ほぼ断酒や節酒の目標に達しており、重症者のみならず、軽症者の受療機会が増えた。総合病院かつ短期間の入院プログラムにより、今まで治療に繋がらなかったアルコール使用障害者にも新たな受療機会の場となり、重症化する前の段階で介入できる有効な手段となった。こうしたチーム医療により、アルコール関連疾患の入院リピート率も低下していくことが期待される。



## 4-1

### 表在型食道癌患者における禁酒後の体組成変化の検討

○水澤 健、橋本 哲、上村 博輝、高村 昌昭、寺井 崇二

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野

### Examination of body composition change of patients with superficial esophageal cancer after abstinence from alcohol

Takeshi Mizusawa, Satoru Hashimoto, Hiroteru Kamimura, Masaaki Takamura, Shuji Terai

1. Division of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

【目的】食道扁平上皮癌発生の主な危険因子として飲酒量、flusherの関与が挙げられている。また近年短期的な栄養アセスメントの指標として、内臓脂肪量、皮下脂肪量、筋肉量など体組成測定の評価が注目されている。今回我々は表在型食道癌患者を対象に、禁酒、栄養指導による体組成変化を検討した。【方法】2018年5月～11月の期間に表在型食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術目的で当科に入院した患者39名のうち、継続的な測定が可能であった21名を解析対象とした。入院時に飲酒量、flusherの有無を聴取した。入院時、退院時（1週間後）、1ヵ月後に体成分分析装置及び内臓脂肪測定装置を用いて体重、筋肉量、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積を測定した。また、入院中に栄養士より禁酒、栄養指導を行い、体組成変化を検討した。【結果】患者背景：年齢中央値79歳、男女比(M/F)32/7、飲酒量3～4ドリンク(1ドリンクあたり純アルコール換算で10g)、flusher有り(14/21,67%)血液検査所見(入院時/1ヵ月後)：ALT(15/17)U/L、 $\gamma$ -GTP(23/26)U/L、Plt(22.8/23.2)万/ $\mu$ l、Alb(4.0/4.1)g/dL、M2BPGi 0.9(0.3-2.66)COI平均体重：入院時58.8kg、1週間後2.3kg低下(Wilcoxon符号付き順位検定、 $P<0.001$ )、1ヵ月後1.3kg低下( $P=0.001$ )。平均筋肉量：入院時43.9kg、1週間後1.8kg低下( $P<0.001$ )、1ヵ月後0.6kg低下( $P=0.02$ )。平均皮下脂肪量：入院時123.0cm<sup>2</sup>、1週間後16.9cm<sup>2</sup>低下( $P=0.007$ )、1ヵ月後14.9cm<sup>2</sup>低下( $P=0.01$ )。これら3項目は入院時と比べ1週間後、1ヵ月後で有意な低下を認めた。平均内臓脂肪量：入院時51.0cm<sup>2</sup>、1週間後12.8cm<sup>2</sup>低下( $P<0.001$ )、1ヵ月後7.9cm<sup>2</sup>低下( $P=0.09$ )。内臓脂肪量は1週間後に有意な低下を認めたが、1ヵ月後では上昇傾向を認めた。【結論】表在型食道癌患者に対する禁酒、栄養指導による体組成変化は、体重、筋肉量、内臓脂肪量、皮下脂肪量の各項目により異なり、今後さらに長期的な評価を行う予定である。

## 4-2

### 当院におけるアルコール性肝障害の現状

○尾下 正秀

大阪警察病院 内科

### Alcoholic liver disease in Osaka Police Hospital

Masahide Oshita

Department of Internal Medicine, Osaka Police Hospital

**【目的】** 肝硬変・肝癌の成因に占める非ウイルス性（非B非C）肝疾患の増加を認め、その約半数がアルコールに起因する肝疾患である。今回、当院で加療したアルコール性肝障害患者の現状およびそこに存在する問題点について考えた。**【対象】** 2008年1月～2018年10月に当科に入院したアルコール性肝障害患者413名（M：F＝347：66、平均年齢62±14歳、年齢分布25～92歳）。のべ入院件数898件。**【成績】** (1) 当院におけるアルコール性肝硬変患者は1998年36名、2008年79名、2012年112名、2016年137名と増加し、また、アルコール肝癌診断数は、2001～05年31名、2006～10年57名、2011～15年53名であった。(2) アルコール性肝疾患の初回入院時の内訳は、肝癌113名（M：F＝105：8、42～92歳）、肝癌非合併肝硬変205名（M：F＝169：36、31～89歳）、その他のアルコール性肝障害95名（M：F＝72：23、25～90歳）であった。40歳以下は36名（M：F＝22：14）、そのうち肝硬変は15名（M：F＝8：7）。80歳以上は33名（M：F＝31：2、肝癌22名、肝硬変8名、その他3名）。(3) 入院目的は、肝癌治療246件、静脈瘤治療189件、肝不全（黄疸・腹水・脳症）加療164件、肝機能異常77件であった。肝疾患以外の加療が約25%で、主なものは、感染症52件、非静脈瘤性消化管出血39件、肝癌以外の悪性腫瘍34件であった。**【結論】** 当院においてもアルコール性肝障害患者の増加しており、性別では男性が多いが、40歳以下では女性の比率があがっており（女性の割合は、入院患者全体では16%だが、40歳以下は39%）、今後、女性患者の増加が危惧される。また、飲酒に起因する肝障害以外の疾患へ対応にも注意を払う必要がある。

## 4-3

### アルコール依存症男性の食道・頭頸部・胃の内視鏡がん検診の経年的変化 (1993-2017年)

○横山 顕

国立病院機構久里浜医療センター

### The trends in endoscopic screening for cancer in the upper aerodigestive tract and stomach in alcoholic men during 1993-2017

Akira Yokoyama

National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

アルコール依存症(ア症)では食道・頭頸部・胃癌の頻度が高く重複しやすい。口内細菌は唾液中でエタノール(EtOH)からアセトアルデヒド(AcH)を産生し,たばこ煙とアルコール飲料も高濃度のAcHを含有し,食道・頭頸部粘膜ではADH7がAcHを産生しALDH2活性が低い。食道・頭頸部は高濃度のEtOHとAcHに暴露され,さらにALDH2ヘテロ欠損型は飲酒家・喫煙家の食道癌リスクを著増する。1993-2017年の9375例のア症男性(30-79歳;  $54 \pm 11$ 歳)の初回内視鏡検診では,頭頸部癌を1.1%, 食道癌を3.2%,胃癌を1.0%に診断した。ALDH2ヘテロ欠損者は頭頸部癌の56.6%,食道癌の54.4%,胃癌の30.4%遠く,3領域の重複癌は単独癌よりもさらにALDH2欠損者が多かった。既往歴では頭頸部癌,食道癌,胃癌,胃切除が0.5%, 1.0%, 3.8%, 10.2%にみられた。1993-97年,1998-2002年,2003-07年,2008-12年,2013-17年の5年間隔でみると,頭頸部・食道癌の既往のない者で3.3%, 3.6%, 3.9%, 2.6%, 1.6%に食道癌が診断され,胃癌と胃切除の既往のない者で1.4%, 1.2%, 1.1%, 0.3%, 0.7%に胃癌が診断された。この期間に頭頸部癌の頻度に有意な変化はなかった。この期間にALDH2欠損者は14.7%から17.2%に増加し,高齢化と喫煙の減少とBMI増加がみられた。1993-97年を基準とした年齢と喫煙量を補正した各期間でのオッズ比は,食道癌では1.04, 1.07, 0.71, 0.44 (trend  $p=0.002$ )であり,胃癌では0.76, 0.65, 0.15, 0.36 (trend  $p=0.001$ )であった。ピロリ菌感染の減少が胃癌減少の最大原因であるが,過去10年間で食道癌も著減し,これは喫煙習慣や年齢層の変化では説明できない。ア症のALDH2欠損型の割合も飲酒量も漸増しており,従来あった強力な食道癌危険因子が本邦のア症では消失しつつあると推定される。ピロリ菌感染の減少に伴い胃・食道内の酸度が上昇し,AcHを産生する口内細菌が胃・食道で増殖できなくなったことやBMIの増加もその要因として疑われる。

## 5-1

### ラットのアルコール性肝障害モデルにおける腸内細菌叢に関する検討

○藤縄 美咲<sup>1)</sup>、石毛 崇之<sup>2)</sup>、曾川 一幸<sup>1)</sup>

1) 麻布大学生命・環境科学部生化学研究室

2) 千葉大学医学部附属病院検査部

### Characteristics of fecal microbiota on alcohol-induced liver injury in rats

Misaki Fujinawa<sup>1)</sup>, Takayuki Ishige<sup>2)</sup>, Kazuyuki Sogawa<sup>1)</sup>

1) Department of Biochemistry, School of Life and Environmental Science, Azabu University

2) Department of Clinical Laboratory, Chiba University Hospital

**【目的】** 飲酒は身近な生活習慣の1つである。飲酒をすることで、気持ちをリラックスさせストレスを和らげる効果や会話を増やし人間関係を円滑にするコミュニケーションツールなどが挙げられる。しかしながら、アルコール多量摂取は様々な生活習慣病を引き起こし、死亡率をあげる危険因子でもある。近年、腸内細菌叢の16S rRNA 遺伝子解析やメタゲノム解析効果により、腸内細菌叢が健康および疾患と密接な関係性をもつことが報告されている。そこで今回我々は、腸内細菌叢とアルコール性肝障害との関係性についてラットモデルを用いて検討することを目的とした。

**【方法】** 3週齢のSD系雄性ラット (Charles River) 8匹をLieber-Decarli法により、アルコール含有液体試料 (オリエンタル酵母工業) あるいはその等カロリーを炭水化物で置換した液体試料 (オリエンタル酵母工業) で8週間のPair-feedingを行った。8週間の5%エタノール含有液体飼料給餌 (n=4) : アルコール群)、8週間のコントロール液体飼料給餌 (n=4: コントロール群) の計2群を作製した。各群のラットは麻酔後、開腹を行ない、門脈より門脈血採血を行い、腹腔大動脈から全採血を行なった。その後、便が含まれている小腸・大腸を各々5cm程度摘出後、肝臓の尾状葉を摘出した。門脈血は血液培養ボトルで増菌後、同定検査を行った。小腸・大腸はホモジネイト後、DNAを抽出し、V3V4領域のプライマーを使用しPCRを行った。DNA分析行い同じく細菌の同定を行った。菌叢解析用ソフトであるQiime (ver 1.9.0)にて、菌属を推定した。肝臓の尾状葉は中性緩衝ホルマリン液で固定した。また血液は遠心分離後、血清を用いて、AST、ALT、ALP、T-CHO、TG、エンドトキシンを測定した。

**【結果】** Pair-feedingによって、総エネルギー摂取量、体重について3群間に有意な差は認めなかった。HE染色による病理組織像では、アルコール群において中心静脈を中心に高度の脂肪滴沈着を認めた。コントロール群とアルコール群の腸内細菌叢組成の属レベルの比較では、小腸においてアルコール群で有意にClostridium sp.、Morganella sp.、Proteus sp.が多かった。

**【結語】** アルコール群の腸内細菌叢ではコントロール群に比べて、Clostridium sp.、Morganella sp.、Proteus sp.が多く、病態と関連する可能性が示唆された。今後、アルコール性肝障害患者において検討していく予定である。

## 5-2

### Faecalibacterium prausnitzii 経口投与による Leaky gut syndrome 改善と NASH 治療の可能性

○小林 貴、結束 貴臣、中島 淳

横浜市立大学医学部肝胆腸消化器病学教室

### Treatment of Leaky gut syndrome and NASH by oral administration of Faecalibacterium prausnitzii

Takashi Kobayashi, Takaomi Kessoku, Atsushi Nakajima

Department of gastroenterology and hepatology, Yokohama city university graduate school of medicine

**【目的】**Leaky gut syndrome (LGS) は、腸のバリア機能障害により腸管透過性の亢進を引き起こし、様々な消化器疾患の要因となる場合がある。腸管透過性が亢進すると腸内細菌由来のエンドトキシンが門脈を介して肝臓に流入し、NASHの病態形成に関与することが報告されている。我々はこれまでに非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH) 患者において高度線維化例で糞便中 Faecalibacterium prausnitzii (F.B) が低下していることを報告した。本研究ではNASHモデルマウスを用いてF.B投与による腸管透過性と肝病態の改善につき検討した。**【方法】** C57/B6J、8週齢、雄性のマウスを普通食負荷健常肝モデル (B群)、高コレステロール高果糖高脂肪食 (HFCD) 負荷NASHモデル (H群)、HFCD + F.B生菌投与モデル (F群)、HFCD + F.B死菌投与モデル (DF群) に分け各群10匹ずつ12週間飼育した。F.BはATCCより購入しDF群のみ加熱処理を加え、連日経口ゾンデ投与を行った。組織、mRNA、血液を用いて解析し、腸管透過性の評価にFITC-dextranを用いた。**【結果】** 腸管透過性を検討するためFITCを測定したところ、B群に比しH群で増加したFITCはF群で有意に低下しており、F.B生菌の経口投与により腸管透過性は有意に改善した。また、H群に比較しF群では有意に体重が低下し、血液学的検査ではAST、ALT、T-cho、空腹時血糖の有意な低下を認めた。さらに、肝病理組織において線維化が有意に改善した。また、これら全ての項目においてDF群でも有意に改善しており、F群とDF群の間で有意差は見られなかった。**【結語】** 本検討において、F.Bの経口投与は腸管透過性の制御を介しNASH病態を改善させる可能性が示唆された。またその治療効果はF.Bの代謝産物よりも主にその菌体成分によるものと思われる、F.Bの菌体成分がNASHの新たな治療法につながる可能性が示された。

## 5-3

### 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) によるアルコール性肝疾患の肝内脂肪量測定

○荒瀬 吉孝<sup>1)</sup>、白石 光一<sup>2)</sup>、安齋 和也<sup>1)</sup>、鶴谷 康太<sup>3)</sup>、広瀬 俊治<sup>3)</sup>、加川 建弘<sup>3)</sup>、  
峯 徹哉<sup>3)</sup>

- 1) 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科
- 2) 東海大学医学部附属東京病院消化器内科
- 3) 東海大学医学部内科学系消化器内科

### A study of measurement of hepatic fat mass using 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) in patients with alcoholic liver disease

Yoshitaka Arase<sup>1)</sup>, Koichi Shiraiishi<sup>2)</sup>, Kazuya Anzai<sup>1)</sup>, Kota Tsuruya<sup>3)</sup>, Shunji Hirose<sup>3)</sup>,  
Tatehiro Kagawa<sup>3)</sup>, Tetsuya Mine<sup>3)</sup>

- 1) Department of Gastroenterology, Tokai University Oiso Hospital
- 2) Department of Gastroenterology, Tokai University Tokyo Hospital
- 3) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine

【目的】 脂肪肝の治療は長期にわたることが多く、経時的に肝内脂肪量をモニターする必要がある。今回、定量性の高い1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) を用いて非侵襲的に肝内脂肪量を測定し、アルコール性肝疾患の病態との関連を検討した。さらに、1H-MRSのモニタリングとしての有用性について検討した。【方法】 2015年7月から2018年3月までに超音波検査で脂肪肝を認め1H-MRSを施行した脂肪性肝疾患202例のうち、アルコール性脂肪肝と診断された50例（男性42例、女性8例、年齢中央値57歳）を対象とした。1H-MRSはGE社製MRI (Signa EXCITE XI 1.5T) ,8-channel body array coilを用い、肝右葉前区域で容積3×3×3 cm<sup>3</sup> で測定した。Spectroscopy解析はMR信号から脂肪/水比を計算し、血液検査所見、内臓脂肪断面積(In body),BMI,超音波所見との関連を検討した。また、1H-MRS を複数回施行し1年以上経過を追えた症例において、肝内脂肪量の変化を解析した。【結果】 肝臓脂肪/水比との関連について、AST(相関係数:0.506),ALT(0.508), $\gamma$ -GTP(0.382),HbA1c(0.380),フェリチン(0.487),BMI(0.387),輝度上昇(0.491),肝腎コントラスト(0.511),脈管不鮮明化(0.519),深部減衰(0.553)でそれぞれ有意な正の相関を認めた。HDL-C (-0.306)で有意な負の相関を認めた。内臓脂肪断面積とに相関はなかった。1H-MRS を複数回施行した46例において、初回と最終施行回における肝臓脂肪/水比の変化率は、中央値(最低,最高); -4.6%(+282%, -91.7%)であった。栄養指導有りの群では、無しの群に比して、ASTおよびALTの改善率が有意に高値で、肝臓脂肪/水比の改善率も有意に大きかった(-55% vs 23%, P<0.001)。【結論】 1H-MRSによる肝臓脂肪/水比は、超音波所見、肝炎検査値、糖代謝関連値と相関しており、アルコール性脂肪肝診療において有用と考えられた。また、継続的な栄養指導が重要であり、1H-MRSはモニタリングとして治療支援にも有用であることが示唆された。

## 6-1

### ラットのアルコール性肝障害モデルにおける GeLC-MS プロテオーム解析

○下野紗矢佳<sup>1)</sup>、小林 滂<sup>1)</sup>、松戸 美保<sup>1)</sup>、小寺 義男<sup>2)</sup>、瀧澤 弘隆<sup>3)</sup>、野村 文夫<sup>4)</sup>、  
曾川 一幸<sup>1)</sup>

- 1) 麻布大学生命・環境科学部生化学研究室
- 2) 北里大学理学部附属疾患プロテオミクスセンター
- 3) 財団法人柏戸記念財団ポートスクエア柏戸クリニック
- 4) 千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断学

### GeLC-MS proteome analysis of a rat model of alcoholic liver injury

Sayaka Shimono<sup>1)</sup>, Mio Kobayashi<sup>1)</sup>, Miho Matsudo<sup>1)</sup>, Yoshio Kodera<sup>2)</sup>, Hiroataka Takizawa<sup>3)</sup>,  
Fumio Nomura<sup>4)</sup>, Kazuyuki Sogawa<sup>1)</sup>

- 1) Department of Biochemistry, School of Life and Environmental Science, Azabu University
- 2) Center for Disease Proteomics, Kitasato University School of Science
- 3) Kashiwado Clinic in Port-Square, Kashiwado Memorial Foundation
- 4) Divisions of Clinical Mass Spectrometry and Clinical Genetics, Chiba University Hospital

**【背景・目的】**我々は、プロテオーム・ペプチドーム解析技術を用いて、新たな飲酒マーカー、アルコール性肝障害マーカーの探索を行ってきた (Proteomics. 2004,4:1187-1195 ; Proteomics Clin Appl. 2009,3:821-828 ; ACER. 2011,35:211-217 ; Proteomics Clin Appl. 2013,7:424-431.)。プロテオミクスによる疾患マーカー探索技術は、従来より gel-based と gel-free (質量分析主体) に分けられてきたが、近年は両者を合わせた GeLC-MS 手法が登場している。今回は SDS-PAGE と LC-MS/MS を組み合わせた GeLC-MS プロテオーム解析により新たな飲酒マーカーの探索を行った。

**【方法】**4週齢のSD系雄性ラット (Charles River) 9匹を Lieber-Decarli 手法により、アルコール含有液体飼料 (オリエンタル酵母工業) あるいはその等カロリーを炭水化物で置換した液体飼料 (オリエンタル酵母工業) で8週間の pair-feeding を行った。8週間の5%エタノール含有液体飼料給餌 (5% EtOH, n=3: 連日アルコール群)、8週間のコントロール液体飼料給餌 (non- EtOH, n=3: コントロール群)、初めの4週間は5%エタノール含有飼料を残りの4週間はコントロール液体飼料を給仕した群 (n=3: 禁酒群) の計3群を作製した。各群のラットは心採血後、開腹を行い、すぐに肝臓を摘出し、左葉は中性緩衝ホルマリン液で固定し、右葉は液体窒素による急速凍結後、-80℃で保存した。血清を用いて、AST、ALT、ALP、T-CHO、TGを測定した。GeLC-MS プロテオーム解析はラット肝臓組織を Transmembrane Protein Extraction Kit で処理後、100,000g で60分間遠心を行い、上清をサンプルとした。各サンプルを安定同位体標識試薬 TMT (Tandem Mass Tag) で標識した。標識したサンプルを混合し SDS-PAGE を行い、CBB 染色後のゲルから分子量ごとに in-gel digestion を行った。酵素消化したサンプルは LC-MS/MS 測定を行い、データベースサーチにより同定と比較定量を同時に行った。アルコール群で発現量の変化がみられた新規マーカー候補タンパク質の検証として、財団法人柏戸記念財団ポートスクエア柏戸クリニックの人間ドック受診者男性60名の血清検体を用い、ELISA で評価した。

**【結果】**GeLC-MS プロテオーム解析により、256タンパク質同定ができ、アルコール群すべてでアルコール群とコントロール群の比率 (アルコール群/ コントロール群) が2.0以上のものは9タンパク質が検出された。特に5.0以上のものは carbonic anhydrase 2 が検出され、ELISA で検証した。carbonic anhydrase 2 定量は非飲酒群で  $0.38 \pm 0.09 \mu\text{g/mL}$ 、日本酒換算1-2合群で  $0.70 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ 、日本酒換算5合以上群で  $1.05 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$  で  $p < 0.01$  と有意な違いが認められた。その変化は  $\gamma$ -GT のいわゆる non-responder においても認められた。

## 肝脂肪化、オートファジー機能障害による核マトリクス蛋白発現変化解析と血清オートファジーマーカーへの応用

○山科 俊平、泉 光輔、内山 明、今 一義、池嶋 健一

順天堂大学医学部消化器内科

### Identification of Nuclear Matrix Protein Alternations associated with Autophagic Dysfunction in the Liver

Shunhei Yamashina, Kosuke Izumi, Akira Uchiyama, Kazuyoshi Kon, Kenichi Ikejima

Juntendo University School of Medicine · Dept of Gastroenterology

**【目的】** 蛋白質分解機構の一つであるオートファジーは多くの肝疾患において発症進展に関係することがわかってきた。一方、核マトリクス蛋白（核蛋白不溶画分）の発現変化が細胞増殖・腫瘍化などに密接に関与することが報告され、細胞死の際に血中に流出されることからさまざまな血清診断マーカーとして利用されている。本研究ではオートファジー機能不全に関連した血清マーカーを同定するために核マトリクス蛋白の解析を行った。**【方法】** Atg7f/f (WT)、Atg7f/f : Alb-Cre (Atg7KO)、C57B6J (B6J)、NAFLDモデルとしてKKAyマウスの肝臓より核蛋白を抽出した。核蛋白不溶画分の二次元電気泳動を行い銀染色後に蛋白発現を比較した。発現変化を認めた蛋白はLC-MS/MS解析によって同定された。組織並びに血清中の同定蛋白発現をウエスタンブロット (WB) 法にて確認した。またマウス肝組織切片の免疫染色を行い共焦点顕微鏡にて蛋白の細胞内局在を評価した。**【結果】** マウス肝より抽出した不溶性核蛋白の二次元電気泳動ではWT910、Atg7KO1064、B6J 639、KKAy 632の発現スポットを得た。Atg7KO (vs WT) かつKK-Ay (vs B6J) で発現が増加していた不溶性核蛋白候補は16スポット検出され、これらの蛋白同定を行った。このうちWB法にて発現上昇を認め、かつ免疫染色にて肝細胞核への局在を確認できたものは14-3-3 $\zeta$ 、インポーチン $\alpha$ 4、インポーチン $\beta$ の3つであった。これら3つの蛋白はAtg7KOマウスとKK-Ayマウスの血清においても発現増加を認めた。**【結論】** オートファジー機能不全及び肝脂肪化によって肝細胞の核マトリクス蛋白の発現が変化することから肝細胞における核蛋白の品質管理にもオートファジーが関与しているものと考えられた。一方、オートファジー機能不全や肝脂肪化によって発現が増加する3つの核マトリクス蛋白は血清オートファジーマーカーとして有用である可能性が示唆された。



## 6-3

### 日本人のアルコール消費に関わる遺伝子多型のスクリーニング

○黄 鶴、ロペスヨスバニ、日野 公洋、伊佐治麻実子

ジェネシスヘルスケア株式会社

### Screening of novel germline variants related to alcohol consumption in the Japanese population

He Huang, Yosvany Lopez, Kimihiro Hino, Mamiko Isaji

Genesis Healthcare Co.

Background: Alcohol intoxication/abuse has been historically linked to accidents and violence. Despite its negative impact, many Japanese still consume alcohol on a daily basis, without regarding their genetic sensitivity to alcohol intake. Therefore, there is a need for comprehensive studies aimed at discovering those unknown genetic variants associated with alcohol sensitivity and metabolism. These studies could assist in advising Japanese individuals on the right doses of alcohol to be consumed based on their genetic makeups.

Design: To address this issue, we screened the genotypes of Japanese consumers for significant variants related to alcohol consumption. Our cohort of samples included 11,321 males and 16,183 females. Their genotype information was obtained via their purchase of our personalized genetic kit Genesis 2.0, and the later analysis using our customized Illumina microarray chip. As for the lifestyle information, we relied on our customers' self-assessment regarding their alcohol intake habits. This information was finally used to perform a comprehensive genome-wide association study analysis and uncover potentially significant variants.

Results: When the quality control for the genome-wide association analysis was performed, 308,736 variants for males and 308,428 variants for females were retained. The association results of drinking behavior (drinking frequency per week) showed a cluster of single nucleotide polymorphisms at 12q24 (p-value  $< 5 \times 10^{-8}$ ). In addition, a well-studied functional variant in ALDH2 at 12q24 (p-value  $< 1.2 \times 10^{-193}$  for males and p-value  $< 4.9 \times 10^{-224}$  for females), which has been reported to have a strong association in the Japanese population, was observed. However, unknown variants associated with alcohol drinking behavior were detected in genes such as BRAP, ACAD10, NAA25, HECTD4, MYO1H, UBE3B, MMAB, MYL2, RPH3A, OAS3, and OAS2. Additionally, the variants in genes BRAP, ACAD10, NAA25, HECTD4 were also in linkage disequilibrium with that detected in ALDH2. Although genes MYL2, RPH3A, OAS3 have been reportedly associated with alcohol consumption in Korean men, they have gone unreported for the Japanese population.

Conclusion and Perspective: In this study, we have identified new loci and alleles highly associated with alcohol consumption in the Japanese population. Our results suggest that many genes in 12q24 appear to play an important role in alcohol consumption for the Japanese population. A well-known alcohol metabolizing gene ADH1B did not show any significant association with drinking behavior in our analysis. One possible cause for this omission could be the use of lifestyle information which included drinking frequency instead of alcohol dependence. To expand the scope of future studies, we will focus on collecting more lifestyle data that includes alcohol dependency and alcohol abuse. As the pioneering genetic testing and research company in Japan, Genesis Healthcare Co. always aspires to contribute to the well-being of the Japanese population. Given the fast pace at which the population is ageing, we feel more than ever a strong sense of responsibility to share new discoveries with researchers, healthcare professionals, and the general public.

## 6-4

### アルコール依存症男性における、ADH1B/ALDH2 遺伝子型と、フラッシング、飲酒翌日の酒臭さ、年齢との関連

○横山 顕

国立病院機構久里浜医療センター

#### Interactions between ADH1B and ALDH2 genotypes, age, alcohol-induced facial flushing, and alcohol reeking the day after drinking by Japanese alcohol-dependent men

Akira Yokoyama

National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

背景: ADH1BとALDH2の遺伝子多型はアルコールとアセトアルデヒド代謝に影響してアルコール依存症(ア症)のリスクに関わる。方法: 39-79歳の男性ア症4107例を対象としてADH1B/ALDH2の遺伝子型を判定した。4051例に簡易フラッシング(flushing)質問法、969例に飲酒翌日の酒臭さに関するリーキング(reeking)質問法の回答を得た。前者は、(A) コップ一杯のビール程度の少量飲酒で顔が赤くなる体質がありますか? (B) そういう体質が飲み始めの1-2年の頃ありましたか?と質問し、current flusher、former flusher、never flusherに分類した。後者は、「飲酒翌日に、飲み終わって12時間以上たっているのに酒臭いと言われたことがありますか。」と質問した。質問法の結果と年齢とADH1BおよびALDH2遺伝子型との関連を検討した。結果: フラッシング質問法では、ア症になりやすい遅い代謝型のADH1B\*1/\*1の保有者はADH1B\*2保有者と比べて、649例の欠損型ALDH2\*2保有者においても(48.4% vs. 77.4%,  $p < 0.0001$ )、3402例の活性型ALDH2\*1/\*1保有者においても(6.7% vs. 10.0%,  $p = 0.0013$ )、current or former flusherの頻度が有意に低かった。リーキング質問法では、ADH1B\*1/\*1保有者は「はい。」の回答率が52.3%と高く、ADH1B\*1/\*2保有者で32.1%、ADH1B\*2/\*2保有者で27.5%と低下した( $p < 0.0001$ )。ALDH2\*2保有者では43.6%、ALDH2\*1/\*1保有者では34.7%であった( $p < 0.05$ )。多重ロジスト解析では、フラッシングとリーキングのオッズ比は、ADH1B\*1/\*1で0.44 (0.35-0.56)と2.55 (1.91-3.40)であり、ALDH2\*2で23.0 (18.6-28.5)と1.56 (1.09-2.25)であった。ALDH2\*1/\*1保有者ではADH1B\*1/\*1の頻度が年齢とともに減少したが( $p < 0.0001$ )、ALDH2\*1/\*2保有者ではその傾向はなかった。ADH1B\*1/\*1保有者ではALDH2\*2の頻度が60歳以上で増加したが( $p = 0.002$ )、ADH1B\*2保有者ではそのような傾向は見られなかった。結論: ア症男性ではフラッシング、飲酒翌日の酒臭さ、年齢分布がADH1BとALDH2の組合せの強い影響下にあることが示された。

# MEMO

# 協賛団体・企業一覧

## 協賛企業

アステラス製薬株式会社  
アストラゼネカ株式会社  
アッヴィ合同会社  
アレクシオンファーマ合同会社  
EAファーマ株式会社  
エーザイ株式会社  
大塚製薬株式会社  
キッセイ薬品工業株式会社  
ギリアド・サイエンシズ株式会社  
コヴィディエン ジャパン株式会社  
興和創薬株式会社  
ジェネシスヘルスケア株式会社  
シスメックス株式会社  
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社  
ゼリア新薬工業株式会社  
第一三共株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
武田薬品工業株式会社  
田辺三菱製薬株式会社  
株式会社ツムラ  
東亜新薬株式会社  
一般社団法人 日本血液製剤機構  
日本製薬株式会社  
ノバルティス ファーマ株式会社  
バイエル薬品株式会社  
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
マイランEPD合同会社  
持田製薬株式会社

## 寄付

エスペリア

(五十音順)

第38回アルコール医学生物学研究会学術集会の運営に対し、  
多くの団体・企業よりご支援およびご協賛賜りました。ここに深く御礼申し上げます。

第38回アルコール医学生物学研究会学術集会  
会長 白石 光一  
東海大学医学部附属東京病院 消化器内科