

**第 39 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：2020年1月24日(金)・25日(土)

会場：順天堂大学 本郷・お茶の水キャンパス A 棟 講堂

会長：池嶋 健一 (順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科学)



## 第 39 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

アルコール医学生物学研究会 (JASBRA) は、昭和 56 年に開催されたセミナー「アルコール代謝と肝障害」に端を発した「アルコール代謝と肝」研究会を前身として発足し、平成の 30 年余を経て、この第 39 回学術集会が令和になって初の開催に当たります。その間、平成元年(1989 年)の C 型肝炎ウイルス発見に伴い、平成はわが国の肝臓病学がアルコールを中心とした代謝生化学からウイルス肝炎・肝癌に関わるウイルス学や分子生物学に大きくシフトしていた時代であったと言えます。C 型・B 型肝炎の抗ウイルス療法が目覚ましく進歩し、特に直接型抗ウイルス薬の登場で HCV の排除が極めて高率に達成出来るようになった現在、メタボリックシンドロームを基盤とした非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) など、新たな視点から肝臓の代謝病態への関心が高まってきており、再び大きな転換点を迎えています。私たちは、今ここにアルコール医学研究の国際的潮流を捉えて、令和の新時代を切り開いていく責務があります。そこで、本学術集会のテーマを“アルコール医学の新時代を拓く (Exploring the new era of biomedical research on alcohol)”といたしました。このような節目に当たる折に本研究会の学術集会を開催させて頂けることは望外の僥倖であり、この大役にご推挙下さった運営委員長 竹井謙之教授ならびに運営委員関係各位に深謝申し上げます。

本研究会の大きな特色として、アルコール医学生物学という観点から、臨床系および基礎系のさまざまな領域の専門家が集い、学際的に討議する場が培われてきたことが挙げられます。しかしながら、医学界全体を見渡すと、わが国においてはアルコール医学への関心が高いとは言いがたく、その根底にはアルコール関連問題に対する容易には払拭し難い偏見があるようにも思われます。そのような現況を打破すべく、今回の学術集会開催に当たって、いくつかの新たな方策を模索しました。第一に、研究会の国際化を図るべく、海外から第一線の研究者を招聘し、English session を随所に導入しました。特別講演には恩師でもあるカリフォルニア大学サンディエゴ校副学長の David A. Brenner 教授を迎え、アルコール性肝障害のメカニズムに関わる免疫病態についてお話頂く予定です。また、アルコール医学生物学の泰斗として一世を風靡しつつも早逝した、もう一人の恩師である故 Ronald G. Thurman 教授 (1941-2001) の名を冠した国際シンポジウムを開催し、その弟子の筆頭に挙げられるピッツバーグ大学の Gavin E. Arteel 教授および、当該領域で国際的にご高名な南カリフォルニア大学の塚本秀和教授に key note lecture としてご講演頂きます。第二に、シンポジウム、パネルディスカッション、ワークショップ等の主題セッションを充実させ、より幅広い領域の専門家を招聘することにより、会の活性化を図りました。消化器領域でも、肝臓のみならず消化管・膵臓の各領域のオピニオン・リーダーにご登壇頂き、トピックフォーラムやセミナーでも基礎から臨床に渡る学際的な構成を試みました。

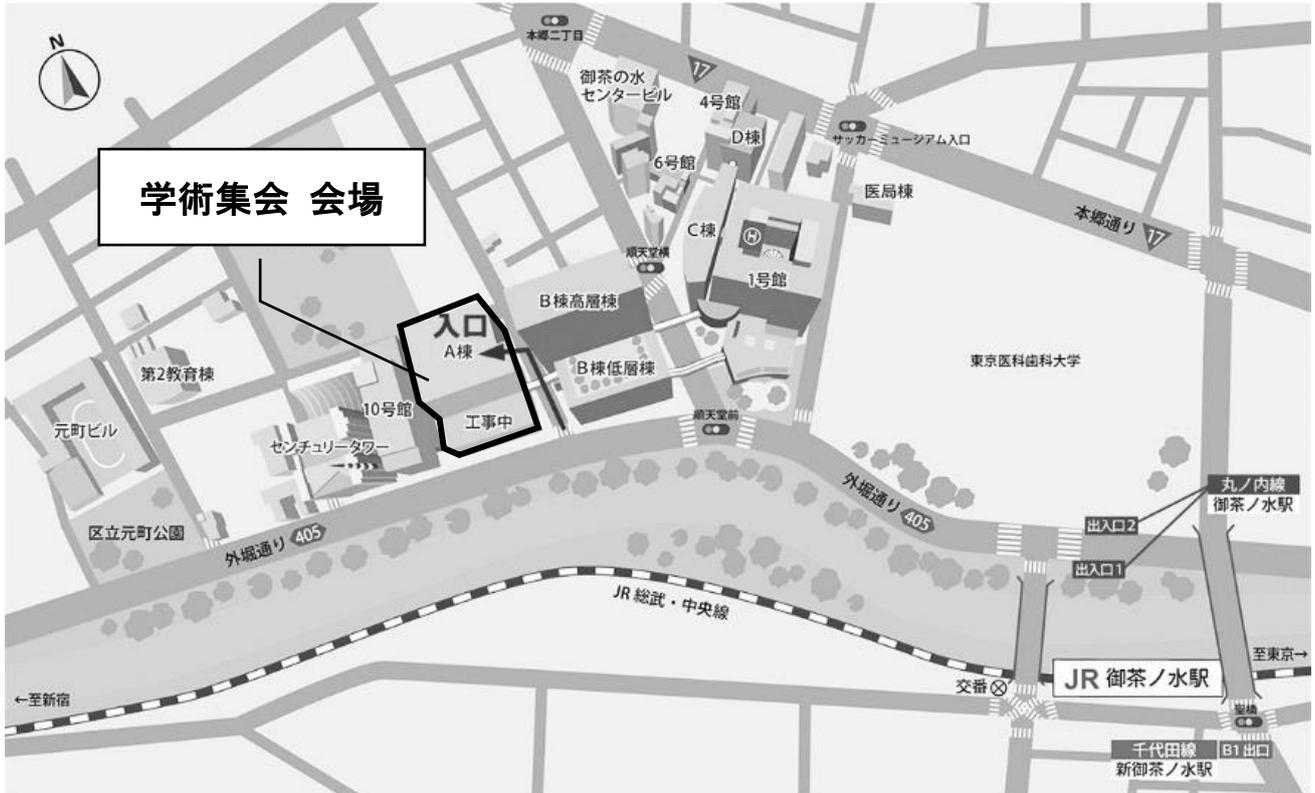
今回の学術集会は順天堂大学お茶の水キャンパスの新研究棟 (A 棟) 講堂で行うこととさせて頂きました。前年に I 期が竣工したばかりの建物で、まだエントランス部分は工事のためご不便をおかけしますが、本会開催に向けて、スタッフ一同、心からの“おもてなし”をモットーに準備させて頂いております。一人でも多くのご参加を心よりお待ちしております。

2020 年 1 月

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
会長 池嶋 健一  
順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科学

## 交通のご案内

### 順天堂大学 本郷・お茶の水キャンパス A棟 講堂



○JR 中央線／東京メトロ丸ノ内線「御茶ノ水」下車 徒歩 7 分

○東京メトロ千代田線「新御茶ノ水」下車 徒歩 9 分

## 当日のご案内

### 参加者の皆様へ

1. 学会会場 順天堂大学 本郷・お茶の水キャンパス A 棟 講堂
2. 総合案内 2020 年 1 月 24 日（金）午前 8:00 より受付開始
3. 参加費 会員:5,000 円 / 非会員:7,000 円 / 大学院生:2,500 円 / 学生:無料  
(お支払いは現金のみとさせていただきます。)
4. 入会について 入会ご希望の場合は、事務局受付にお申し出ください。
5. 懇親会

日 時: 2020 年 1 月 24 日(金)19:30-21:00

会 場: 順天堂大学 本郷・お茶の水キャンパス A 棟  
13階「カンファレンスルーム」

参加費: 3,000 円

### 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。

#### 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 9 分(発表 7 分+質疑 2 分)
  - シンポジウム 18 分(発表 15 分+質疑 3 分)
  - パネルディスカッション 15 分(発表 15 分)+総合討論 15 分
  - Workshop 15 分(発表 12 分+質疑 3 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。
- 発表時には演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、HDMI、D-sub15 ピンによるモニター出力が必要です。事務局で HDMI、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 HDMI、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。上記以外の形状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。
- 発表終了後、必ず「映写席」にて PC をお受け取りください。

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会

日程表

# 日程表 1月24日(金)

開場 8:00

8:40-8:45	開会の辞	会長	池嶋 健一 (順天堂大学 消化器内科学)
8:45-9:12	一般演題1	座長	藤宮 龍也 (山口大学 法医学)
9:12-9:40	一般演題2	座長	堀江 義則 (湘南慶育病院 消化器内科)
9:40-11:10	トピックフォーラム1 (共催:大塚製薬株式会社) 「アルコール性臓器障害とハームリダクション」	座長	池嶋 健一 (順天堂大学 消化器内科学) アヒカガハ 岡村 智教 (慶應義塾大学 衛生学公衆衛生学)
		演者	成田 年 (星薬科大学 薬理学) 松下 幸生 (久里浜医療センター) 日野 啓輔 (川崎医科大学 肝胆膵内科学) 正宗 淳 (東北大学 消化器病態学)
休憩			
11:20-12:20 第2会場 (13階)	ランチョンセミナー1 (共催:アツヴィ合同会社) 「肝硬変・肝癌の病態と治療Update」	座長	小池 和彦 (東京大学 消化器内科学)
		演者	河田 則文 (大阪市立大学 肝胆膵病態内科学) 加藤 直也 (千葉大学 消化器内科学)
休憩			
12:30-13:00	一般演題3	座長	曾川 一幸 (麻布大学 生化学研究室)
13:00-14:30	シンポジウム 「アルコール医学の今日的課題」	座長	吉治 仁志 (奈良県立医科大学 消化器内科) 寺井 崇二 (新潟大学 消化器内科学)
		演者	松本 博志 (大阪大学 法医学) 堅田 親利 (北里大学 消化器内科学) 今 一義 (順天堂大学 消化器内科学) 建石 良介 (東京大学 消化器内科) 清水 京子 (東京女子医科大学 消化器内科学)
14:30-15:20 [English Session]	State of the Art Lecture 「IL-17 Signaling Promotes Excessive Alcoholic Liver Disease and Excessive Alcohol Drinking in Mice」	Chair	Ikejima Kenichi (Juntendo University)
		Speaker	David A. Brenner (University of California San Diego)
15:20-16:20 [English Session]	Workshop 「Recent Advances in NASH Research —from bench to bedside」	Chair	Tokushige Katsutoshi (Tokyo Women's Medical University) Gavin E. Arteel (University of Pittsburgh)
		Speaker	Fujimoto Toyoshi (Juntendo University) Miura Kouichi (Jichi Medical University) Kawaguchi Takumi (Kurume University) Akuta Norio (Toranomom Hospital)

# 日程表 1月24日(金)

コーヒーブレイク

16:30-17:30	<b>アフタヌーンセミナー</b> (共催:武田薬品工業株式会社) <b>「メタボリックシンドロームとアルコール医学」</b> 座長 森屋 恭爾 (東京大学医学部附属病院 感染制御部) 演者 菅波 孝祥 (名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学) 鈴木 亮 (東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科)
17:30-18:30	<b>パネルディスカッション</b> <b>「アルコール性肝障害の診断基準」</b> 座長 竹井 謙之 (三重大学 消化器内科学) 演者 原田 憲一 (金沢大学 人体病理学) 谷合 麻紀子 (東京女子医科大学 消化器内科学) 岩佐 元雄 (三重大学 消化器内科学) 追加発言 松下 幸生 (久里浜医療センター)
18:30-18:57	<b>一般演題4</b> 座長 中牟田 誠 (九州医療センター 消化器内科)
18:57-19:24	<b>一般演題5</b> 座長 伊佐山 浩通 (順天堂大学 消化器内科学)
19:30-21:00 第2会場 (13階)	<b>会員懇親会</b> 第2会場(13階)

# 日程表 1月25日(土)

開場 7:30

8:00-8:27	<b>一般演題6</b>	座長 白石 光一 (東海大学医学部付属東京病院 消化器内科)
8:27-9:05	<b>一般演題7</b>	座長 土島 睦 (金沢医科大学 肝胆膵内科学)
9:05-10:35 [English Session]	<b>Topic Forum 2</b> Sponsored by Siemens Healthcare Diagnostics K.K <b>「Non-invasive assessment of alcoholic organ damage」</b> Chair Kanto Tatsuya (National Center for Global Health and Medicine) Discussant Honda Masao (Kanazawa University) Speaker Christian Mirwaldt (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH) Imajo Kento (Yokohama City University) Nakamoto Yasunari (Fukui University) Eguchi Akiko (Mie University)	
コーヒーブレイク		
10:45-11:45	<b>トピックセミナー</b> (共催:EAファーマ株式会社) <b>「腸内細菌と胆汁酸」</b> 座長 中島 淳 (横浜市立大学 肝胆膵消化器病学) 演者 内藤 裕二 (京都府立医科大学 消化器内科学) 加川 建弘 (東海大学 消化器内科)	
休憩		
12:00-13:00 第2会場 (13階)	<b>ランチョンセミナー2</b> (共催:ギリアド・サイエンシズ株式会社) <b>「C型肝炎治療の最近の話題」</b> 座長 竹井 謙之 (三重大学 消化器内科学) 演者 竹原 徹郎 (大阪大学 消化器内科学)	
休憩		
13:10-14:50 [English Session]	<b>RONALD G. THURMAN Memorial Symposium [Session 1]</b> Chair Ikejima Kenichi (Juntendo University) Tsukamoto Hidekazu (University of Southern California) Opening Talk Takei Yoshiyuki (Mie University) Keynote Lecture Gavin E. Arteel (University of Pittsburgh) Speaker Tatiana Kisseleva (University of California San Diego) Akazawa Yuko (Nagasaki University) Yamashina Shunhei (Juntendo University)	
コーヒーブレイク		
15:00-16:20 [English Session]	<b>RONALD G. THURMAN Memorial Symposium [Session 2]</b> Chair David A. Brenner (University of California San Diego) Iimuro Yuji (Yamanashi Prefectural Central Hospital) Keynote Lecture Tsukamoto Hidekazu (University of Southern California) Speaker Juliane I. Beier (University of Pittsburgh) Hikita Hayato (Osaka University) Iwaisako Keiko (Doshisha University)	
16:20-16:35	<b>総会・表彰式</b>	
16:35-16:40	<b>閉会の辞</b>	会長 池嶋 健一 (順天堂大学 消化器内科学)

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会

# プログラム

# プログラム

2020年1月24日(金)

8:40-8:45 Opening Remarks

会長 池嶋 健一  
順天堂大学 消化器内科学

8:45-9:12 一般演題1

座長 藤宮 龍也  
山口大学 法医学

【OS-01】 Oxytocin receptor 遺伝子多型とアルコール依存症との関連研究

宮本真起子  
麻布大学大学院環境保健学研究科環境保健科学専攻精神機能学分野

【OS-02】 フラッシングとADH1B/ALDH2 遺伝子型の組み合わせによるアルコール依存症のリスク評価

横山 顕  
国立病院機構久里浜医療センター

【OS-03】 脂肪酸組成に基づいた新たな音響学的 NASH 診断手法の試み

丸山紀史 椎名秀一朗  
順天堂大学 消化器内科

9:12-9:40 一般演題2

座長 堀江 義則  
湘南慶育病院 消化器内科

【OS-04】 Sulforaphane (SFN)によるアルコール肝線維症抑制効果の検討

石田光志 鍛冶孝祐 佐藤慎哉 村田晃児 浪崎正 吉治仁志  
奈良県立医科大学 内科学第3講座

【OS-05】 アルコール性肝硬変におけるALD/NAFLD Index 低値例の臨床的特徴

坂牧僚 横山邦彦 森田真一 上村顕也 高村昌昭 寺井崇二  
新潟大学 消化器内科学

【OS-06】 当院におけるアルコール性急性肝不全とAcute-On-Chronic Liver Failureの臨床的特徴

伊藤顕太郎 内山明 中寺英介 深田浩大 福原京子 今一義 山科俊平 池嶋健一  
順天堂大学 消化器内科学

9:40-11:10 【トピックフォーラム1】 アルコール性臓器障害とハームリダクション

共催: 大塚製薬株式会社

司会/モデレーター 池嶋 健一  
順天堂大学 消化器病内科学

ディスカッサント 岡村 智教  
慶應義塾大学 衛生学公衆衛生学

【TF1-1】 アルコールをはじめとした依存性薬物による精神依存の分子基盤

成田年  
星薬科大学 薬理学

【TF1-2】 アルコール依存症におけるハームリダクションの意義

松下幸生  
久里浜医療センター

【TF1-3】 アルコール性肝障害のペイシエントケア

日野啓輔 吉岡奈穂子 富山恭行 仁科惣治 原裕一  
川崎医科大学 肝胆臓内科学

【TF1-4】 アルコール性肝障害のマネージメント

正宗淳  
東北大学 消化器病態学

11:10-11:20 休憩

2020年1月24日(金)

11:20-12:20 【ランチョンセミナー1】 肝臓病学の新たな展開

共催:アツヴィ合同会社

座長 小池 和彦  
東京大学 消化器内科学

【LS1-1】 慢性肝障害の病態と肝硬変治療の新たな展開

河田則文  
大阪市立大学 肝胆膵病態内科学

【LS1-2】 ウイルス性およびアルコール性肝障害の終末像としての肝癌～最新の話題と今後の展望～

加藤直也  
千葉大学 消化器内科学

12:20-12:30 休憩

12:30-13:00 一般演題3

座長 曾川 一幸  
麻布大学 生化学研究室

【OS-07】 肥満糖尿病モデルマウスにおけるグリシンの肝内脂肪組成変化とインスリン抵抗性の検討

多田昌弘<sup>1,2</sup> 内山明<sup>1</sup> 福原京子<sup>1</sup> 今一義<sup>1</sup> 山科俊平<sup>1</sup> 池嶋健一<sup>1</sup>  
順天堂大学 消化器内科<sup>1</sup> 越谷市立病院消化器科<sup>2</sup>

【OS-08】 臨床病態に基づいたアルコール性肝障害(NIAAA)モデルの検討

堀口昇男<sup>1,2,3</sup> 柿崎暁<sup>2</sup> 浦岡俊夫<sup>2</sup> 田村遵一<sup>3</sup> BinGao<sup>1</sup>  
米国アルコール研究所/米国立衛生研究所<sup>1</sup> 群馬大学大学院医学系研究科 消化器・肝臓内科<sup>2</sup> 群馬大学大学院医学系研究科 総合医療学/総合診療部<sup>3</sup>

【OS-09】 アルコールがマウス腎に及ぼす影響

勝山碧<sup>1</sup> 長谷場健<sup>2</sup> 奥田貴久<sup>1</sup>  
日本医科大学 法医学<sup>1</sup> 神奈川歯科大学 法医学<sup>2</sup>

13:00-14:30 シンポジウム「アルコール医学の今日的課題」

座長 吉治 仁志  
奈良県立医科大学 消化器内科  
寺井 崇二  
新潟大学 消化器内科学

【SY-1】 アルコール性突然死—その機序解明と予防

松本博志  
大阪大学 法医学教室

【SY-2】 アルコール関連発癌に基づいた咽頭食道表在癌診療の新展開

堅田親利  
北里大学

【SY-3】 アルコール性肝炎の発症機序における腸肝関連の役割

今一義  
順天堂大学 消化器内科

【SY-4】 非B非C肝癌の背景から見たアルコール・肥満の影響

建石良介  
東京大学 消化器内科

【SY-5】 アルコール性慢性膵炎の病態とマネージメント

清水京子  
東京女子医科大学 消化器内科

2020年1月24日(金)

14:30-15:20 State of the Art Lecture

Chair Kenichi Ikejima  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

**【PL-1】 IL-17 Signaling Promotes Excessive Alcoholic Liver Disease and Excessive Alcohol Drinking in Mice**

David A. Brenner  
University of California San Diego School of Medicine

15:20-16:20 Workshop [ Recent Advances in NASH Research -from bench to bedside ]

Chair Tokushige Katsutoshi  
Tokyo Women's Medical University  
Gavin E. Arteel  
University of Pittsburgh

**【WS-1】 Physiological function of nuclear lipid droplets in hepatocytes**

Fujimoto Toyoshi  
Juntendo University Research Institute For Diseases of Old Age

**【WS-2】 Hypercholesterolemia promotes NASH and NASH-related HCC**

Miura Kouichi Morimoto Naoki Isoda Norio Yamamoto Hironori  
Jichi Medical University

**【WS-3】 An Association between Mild-to-moderate Drinking and Hepatic Fibrosis Evaluated by Shear Wave Elastography in Health Check-up Examinees**

Kawaguchi Takumi<sup>1</sup> Yamamura Sakura<sup>1</sup> Nakano Dan<sup>1</sup> Tomiyasu Yoshiko<sup>2</sup> Yoshinaga Shinobu<sup>2</sup> Doi Yumi<sup>2</sup>  
Takahashi Hirokazu<sup>3</sup> Anzai Keizo<sup>3</sup> Eguchi Yuichiro<sup>3,4</sup> Torimura Takuji<sup>1</sup>  
Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine<sup>1</sup> Medical Examination  
Section, Medical Examination Part Facilities, Public Utility Foundation Saga Prefectural Health Promotion Foundation<sup>2</sup>  
Division of Metabolism and Endocrinology, Faculty of Medicine, Saga University<sup>3</sup> Liver Center, Saga University  
Hospital<sup>4</sup>

**【WS-4】 Clinical course and long-term impact of SGLT2 inhibitor for histological proven NAFLD in Japan**

Akuta Norio  
Toranomon Hospital, Department of Hepatology

16:20-16:30 コーヒーブレイク

16:30-17:30 【アフタヌーンセミナー】メタボリックシンドロームとアルコール医学

共催: 武田薬品工業株式会社

座長 森屋 恭爾  
東京大学大学院医学系研究科感染制御学 生態防御感染症内科学

**【AS-1】 肝細胞死とマクロファージの相互作用による NASH の発症機構**

菅波孝祥  
名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野

**【AS-2】 アルコールと糖尿病**

鈴木亮  
東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科

2020年1月24日(金)

17:30-18:30 **パネルディスカッション アルコール性肝障害の診断基準**

座長 竹井 謙之  
三重大学 消化器内科学

【PD-1】 **アルコール性肝障害の病理診断**

原田 憲一  
金沢大学 人体病理学

【PD-2】 **脂肪性肝疾患における飲酒・生活習慣病合併の位置付け**

谷合麻紀子 橋本悦子 徳重克年  
東京女子医科大学 消化器内科

【PD-3】 **アルコール性肝障害診断にバイオマーカーは有用か**

岩佐元雄 重福隆太 江口暁子 竹井謙之  
三重大学 消化器内科学

**追加発言**

松下 幸生  
久里浜医療センター

**総合討論**

18:30-18:57 **一般演題4**

座長 中牟田 誠  
九州医療センター 消化器内科

【OS-10】 **口腔内常在菌におけるアセトアルデヒド耐性・産生菌仮説の検討**

藤宮龍也 姫宮彩子  
山口大学医学部法医学講座

【OS-11】 **アルコール性肝硬変にみたサルコペニア関連因子の検討-成因別の相違を含めて-**

村田晃児 浪崎正 鍛冶孝祐 佐藤慎哉 石田光志 吉治仁志  
奈良県立医科大学 消化器・代謝内科

【OS-12】 **アルコール多飲者に生じた肝ポルフィリン症の画像所見**

大久保裕直 石塚敬 北川隆太  
順天堂大学練馬病院 消化器内科

18:57-19:24 **一般演題5**

座長 伊佐山 浩通  
順天堂大学 消化器内科学

【OS-13】 **表在型食道癌再発患者における飲酒習慣と体組成変化の検討**

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

【OS-14】 **アルコール性慢性膵炎の膵石治療について**

高崎祐介 藤澤聡郎 牛尾真子 山形亘 鈴木彬実 大川良洋 落合一成 富嶋享 石井重登 池嶋健一 永原章仁  
伊佐山浩通  
順天堂大学 消化器内科

【OS-15】 **アルコール性肝硬変の肝移植例の再飲酒危険因子の検討**

児玉和久 谷合麻紀子 佐川孝臣 五十嵐悠一 小木曾智美 徳重克年  
東京女子医科大学 消化器内科学

19:30-21:00 **懇親会**

## 2020年1月25日(土)

### 8:00-8:27 一般演題6

座長 白石 光一  
東海大学医学部附属東京病院 消化器内科

#### 【OS-16】 ラットの Clostridium difficile 感染モデルにおける腸内細菌叢に関する検討

矢野彩音<sup>1</sup> 石毛崇之<sup>2</sup> 伊藤智<sup>3</sup> 安達明<sup>3</sup> 塚本篤士<sup>3</sup> 石崎直人<sup>4</sup> 古畑勝則<sup>4</sup> 曾川一幸<sup>1</sup>  
麻布大学生命・環境科学部生化学研究室<sup>1</sup> 千葉大学医学部附属病院検査部<sup>2</sup> 麻布大学獣医学部実験動物研究室<sup>3</sup>  
麻布大学生命・環境科学部微生物学研究室<sup>4</sup>

#### 【OS-17】 加齢マウスを用いた食事誘発性脂肪性肝炎の脂肪毒性増悪機序

石塚敬 今一義 内山明 深田浩大 山科俊平 池嶋健一  
順天堂大学 消化器内科

#### 【OS-18】 熟成ホップ由来苦味酸の継続摂取による認知機能改善

阿野泰久<sup>1</sup> 福田隆文<sup>1</sup> 梅田聡<sup>2</sup>  
キリンホールディングス株式会社<sup>1</sup> 慶應義塾大学 心理学専攻<sup>2</sup>

### 8:27-9:05 一般演題7

座長 土島 睦  
金沢医科大学 肝胆膵内科学

#### 【OS-19】 アルコール性脂肪肝炎および非アルコール性脂肪肝炎と高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症との関連性

久保田龍一 利國信行 福村敦 林伸彦 堤幹宏 土島睦  
金沢医科大学 肝胆膵内科学

#### 【OS-20】 プライマリーケアにおけるアルコール問題のスクリーニングと簡易介入の臨床効果と費用対効果:アンブレラ・レビュー

宋龍平  
岡山県精神科医療センター

#### 【OS-21】 脂肪性肝疾患の鑑別における糖鎖欠損トランスフェリン/トランスフェリン(%CDT)値の有用性の検討

森永真紀 今一義 中寺英介 深田浩大 福原京子 山科俊平 池嶋健一  
順天堂大学 消化器内科

#### 【OS-22】 重症型アルコール性肝炎に対する顆粒球除去療法の有効性と安全性

吉田文 中本伸宏 金井隆典  
慶應義塾大学 消化器内科

### 9:05-10:35 【Topic Forum 2】 Non intensive assessment of Alcoholic/Nonalcoholic steatohepatitis

Sponsored by Siemens Healthcare Diagnostics K.K

Chair Kanto Tatsuya  
National Center for Global Health and Medicine  
Discussant Honda Masao  
Kanazawa University

#### 【TF2-1】 CDT:From basic concept to Clinical Application

Christian Mirwaldt  
Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

#### 【TF2-2】 Imaging approaches for evaluation of steatohepatitis

Imajo Kento  
Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University School of Medicine

#### 【TF2-3】 Liquid Biopsy for Circulating Tumor Cells in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Nakamoto Yasunari Takahashi Kazuto  
Internal Medicine, University of Fukui Faculty

#### 【TF2-4】 Extracellular vesicles as a Novel Target for Diagnostics and Treatment

Eguchi Akiko<sup>1</sup> Tsukamoto Hidekazu<sup>2</sup> Ariel Feldstein<sup>1,3</sup> Takei Yoshiyuki<sup>1</sup>  
Mie University Graduate School of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>  
Southern California Research Center For Alpd and Cirrhosis and Departments of Pathology, Keck School of Medicine of  
The University of Southern California<sup>2</sup>  
Department of Pediatrics, University of California San Diego<sup>3</sup>

### 10:35-10:45 コーヒーブレイク

2020年1月25日(土)

10:45-11:45 【トピックセミナー】腸内細菌と胆汁酸

共催:EAファーマ株式会社

座長 中島淳  
横浜市立大学 肝胆膵消化器病学

【TS-1】腸内細菌叢と胆汁酸代謝からみた腸肝関連

内藤裕二  
京都府立医科大学 消化器内科学

【TS-2】ポストDAA時代の肝臓病学 ―古くて新しい胆汁酸研究

加川建弘  
東海大学 消化器内科

11:45-12:00 休憩

12:00-13:00 【ランチョンセミナー2】

共催:ギリアド・サイエンシズ株式会社

座長 竹井謙之  
三重大学 消化器内科学

【LS2】C型肝炎治療の最近の話題

竹原徹郎  
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

13:00-13:10 休憩

13:10-14:50 RONALD G. THURMAN Memorial Symposium [Session 1]

Chair Ikejima Kenichi  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine  
Tsukamoto Hidekazu  
University of Southern California

Opening Talk Takei Yoshiyuki  
Mie University Graduate School of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology

Keynote Lecture

【RSY1-1】Extracellular matrix metabolism in profibrotic liver disease.

Gavin E. Arteel  
University of Pittsburgh

【RSY1-2】Primary alcohol-activated human and murine Hepatic Stellate Cells (HSCs) share similarities in gene expression profiles.

Tatiana Kisseleva  
Department of Surgery, University of California San Diego

【RSY1-3】Detection of DNA damage response in nonalcoholic fatty liver disease via p53-binding protein 1 nuclear expression.

Akazawa Yuko<sup>1,2</sup> Matsuda Katsuya<sup>1</sup> Nakao Kazuhiko Nakashima Masahiro<sup>2</sup>  
Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University<sup>1</sup>  
Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Hospital<sup>2</sup>  
Mayo Clinic, Division of Gastroenterology and Hepatology, Rochester, Usa<sup>3</sup>

【RSY1-4】The role of autophagy on sensitization of Kupffer cells to endotoxin

Yamashina Shunhei  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

14:50-15:00 コーヒーブレイク

2020年1月25日(土)

15:00-16:20 RONALD G. THURMAN Memorial Symposium [Session 2]

Chair David A. Brenner  
University of California San Diego  
Iimuro Yuji  
Yamanashi Prefectural Central Hospital.

**Keynote Lecture**

【RSY2-1】 **Endotoxin, Hepatic Macrophages and Hypermetabolic Mitochondria in Alcoholic Liver Disease**

Tsakamoto Hidekazu  
University of Southern California

【RSY2-2】 **Vinyl chloride impacts mitochondrial function, dynamics and communication in mice.**

Juliane I. BEIER  
University of Pittsburgh

【RSY2-3】 **Changes of hepatocyte autophagy in alcoholic liver disease**

Hikita Hayato Shirai Kumiko Sakane Sadatsugu Takehara Tetsuo  
Osaka University, Graduate School of Medicine

【RSY2-4】 **Liver fibrosis and origin of myofibroblasts**

Iwaisako Keiko  
Doshisha University

16:20-16:35 総会・表彰式

16:35-16:40 クロージング

会長 池嶋 健一  
順天堂大学 消化器内科学

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

**State of the Art Lecture**





## IL-17 Signaling Promotes Excessive Alcoholic Liver Disease and Excessive Alcohol Drinking in Mice.

David A. Brenner

University of California San Diego School of Medicine

### Institution and Location

Yale University, New Haven, CT BS 06/1975 Biology  
Yale University, New Haven, CT MD 06/1979 Medicine  
Yale University, New Haven, CT Intern/Resid 06/1982 Internal Medicine  
NIH/NIDDK, Bethesda, MD Fellowship 06/1985 Genetics & Biochem  
UC San Diego, CA Fellowship 06/1986 Gastroenterology

### Positions and Honors

#### Positions

1986 -1990 Assistant Professor of Medicine in Residence, UC San Diego, CA  
1988 -1989 Acting Assistant Chief of Medicine, Veteran's Administration Medical Center, San Diego, CA  
1987- 1992 Staff Physician, Veteran's Administration Medical Center, San Diego, CA  
1990 -1992 Associate Professor of Medicine, UC San Diego, CA  
1992 - 2003 Professor of Medicine & Biochemistry & Biophysics, & Chief, Division of Digestive Diseases and Nutrition, University of North Carolina, Chapel Hill, NC  
2000- 2003 Nina C. and John T. Sessions Distinguished Professor of Digestive Diseases and Nutrition  
2003 - 2007 Chairman, Department of Medicine and Samuel Bard Professor, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Director, Medical Service, NYPH-CUMC.  
2007-Present Distinguished Professor of Medicine, Department of Medicine, UC San Diego, CA.  
2007-Present Vice Chancellor for Health Sciences & Dean, School of Medicine, UC San Diego, CA.

---

**BACKGROUND&AIMS:** Alcohol (EtOH) dependence may result in chronic alcohol consumption, which in turn is a leading risk factor for development of alcoholic liver disease (ALD) and hepatocellular carcinoma (HCC). ALD is associated with marked increase of hepatic expression of pro-inflammatory IL-17A and its receptor IL-17RA. Our underlying hypothesis is that increased IL-17 signalling is a common mediator of EtOH pathology. **METHODS:** Genetic deletion and pharmacological blocking were used to characterize the role of IL-17A/IL-17RA signaling in the pathogenesis of HCC and alcohol dependence. **RESULTS:** Global deletion of IL-17RA gene suppressed HCC in alcohol-fed DEN-challenged IL-17RA<sup>-/-</sup> mice compared to wild type mice. When the cell-specific role of IL-17RA signaling was examined, development of alcohol-induced liver fibrosis and HCC was decreased in both alcohol-fed IL-17RA $\Delta$ M $\Phi$  and IL-17RA $\Delta$ Hep mice devoid of IL-17RA in myeloid cells and hepatocytes. Deletion of IL-17RA in myeloid cells ameliorated alcohol-induced liver injury via suppression of pro-tumorigenic/inflammatory and pro-fibrogenic responses, while deletion of IL-17RA in hepatocytes regulated fibrosis and HCC via suppression of de novo lipogenesis in alcohol-damaged steatotic hepatocytes. Pharmacological blocking of IL-17A/Th-17 cells using anti-IL-12/IL-23 Ab suppressed progression of HCC (by 70%) in alcohol-fed mice, indicating that targeting IL-17 signaling might provide novel strategies for treatment of alcohol-induced HCC. We compared experimental models of alcoholic liver disease (ALD) and alcohol dependence in mice and demonstrated that pharmacological blockade of IL-17 signaling effectively reduced voluntary alcohol drinking in alcohol-dependent mice, and blocked alcohol-induced hepatocellular and neurological damage. The level of circulating IL17A positively correlated with the alcohol use in excessive drinkers that was further increased in patients with ALD as compared to healthy individuals. **CONCLUSIONS:** Our data suggest that IL-17A is as a tumor promoting cytokine, which critically regulates alcohol-induced hepatic steatosis, inflammation, fibrosis, and HCC. IL-17A is a common mediator of excessive alcohol consumption and alcohol-induced liver/brain injury, and targeting IL17A may provide a novel strategy for treatment of alcohol-induced pathology.



第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

**RONALD G. THURMAN**  
**Memorial Symposium**





## Extracellular matrix metabolism in prefibrotic liver disease.

**Gavin E. ARTEEL**

University of Pittsburgh

### POSITIONS

1991-1993	Undergraduate independent researcher, Univ. of Wisconsin-Madison
1993-1997	Graduate research assistant, Univ. of NC-Chapel Hill
1998-2000	Alexander von Humboldt Stiftung, post-doctoral fellow, Univ. of Düsseldorf, Germany
2000-2001	Bowles Center for Alcohol Studies, post-doctoral fellow, Univ. of NC-Chapel Hill
2001-2002	Asst. Professor, Depts of Pharmacology and Medicine, Univ. of NC-Chapel Hill
2003, 2004	Secretary/Treasurer of Ohio Valley Society of Toxicology (OVSOT)
2002-2006	Asst. Professor, Dept of Pharmacology and Toxicology and The James Graham Brown Cancer Center, Univ. of Louisville School of Medicine
2003-2007	Regular member for NIH study section ZDK1 GRB-N M1. "NIDDK loan repayment program."
2003-2008	Member, School of Medicine Rules, Policies and Credentials Committee, Univ. of Louisville.
2007-2009	Director of Graduate Program Management & Student Affairs, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ of Louisville
2006-2010	Assoc. Professor, Dept of Pharmacology and Toxicology and The James Graham Brown Cancer Center, Univ. of Louisville
2006-2010	University Scholar, Univ. of Louisville
2006-2010	Member and chair, Center for Genetics and Molecular Medicine (CGeMM) education committee, Univ. of Louisville School of Medicine
2010-2014	Member, XNDA study section
2002-2018	Member of departmental Graduate Committee (chair, William Pierce)
2006-2018	Director, Support Core, University of Louisville Alcohol Research Center
2007-2010	University Scholar, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville
2008-2018	Member of admission committee, UofL MD/PhD program
2008-2018	Member of Special Sub-Committee to the Office of the Vice Dean for Research
2009-2017	Associate Chair for Research, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville
2009-2018	Member of School of Medicine Graduate Council
2010-2018	Professor, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville
2010-2018	Distinguished University Scholar, Univ. of Louisville.
2014-2018	Chair, Basic Research Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
2017-2018	Vice Chair for Research, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville
2003-present	Ad hoc reviewer for NIH study sections (e.g., HBPP, XNDA and NIDDK SEPs).
2006-present	Member, review committee, Cell death; oxidative stress; antioxidants; drug metabolism and toxicity. American Association for the Study of Liver Diseases.
2018-present	Member of Strategic Planning Taskforce, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
2018-present	Professor of Medicine, GI, Liver and Nutrition Division. University of Pittsburgh School of Medicine.
2018-present	Associate Chief for Basic Research, Department of Medicine, GI, Liver and Nutrition Division. University of Pittsburgh School of Medicine.
2018-present	Member and Pilot and Feasibility Core Director, University of Pittsburgh Liver Research Center.
2015-present	Member, acting chair (2015-2017) and chair (2018-present), HBPP study section
2019	Alumnus of the year, UW-Madison B.S. Pharmacology and Toxicology Program, Madison, WI.

As the main detoxifying organ in the body, the liver has tremendous ability to heal and regenerate from injury. The regenerative response in the liver can be perturbed and impacts recovery from injury or damage. The extracellular matrix (ECM) consists of a diverse range of components that work bi-directionally with surrounding cells to create a dynamic microenvironment that regulates cell signaling, recruitment, and tissue function. The basic definition of the ECM comprises fibrillar proteins (e.g., collagens, glycoproteins and proteoglycans). More recently, groups have extended the definition to include ECM affiliated proteins, regulator/modifier proteins and secreted factors (i.e., the ; 'matrisome'). Quantitative and qualitative changes to the ECM structure and superstructure can impact overall health of the organ and organism. Remodeling of the hepatic ECM/matrisome in response to injury is well understood in some contexts. For example, changes to the ECM associated with fibrosis are considered almost synonymous with hepatic ECM changes. Proteomic-based studies in other organs have demonstrated that the matrisome responses dynamically in composition after insult well before fibrotic changes to the organ. These changes to the ECM may not alter overall ECM architecture and are therefore histologically undetectable. Nevertheless, these changes have potential to alter hepatic phenotype and function. These acute responses can be viewed as an arm of the wound healing response and facilitate recovery from damage, which resolves once the damage is repaired. However, under conditions of chronic injury, these changes likely contribute to activation of a significant remodeling response that leads to scar formation (i.e., fibrosis). This presentation will discuss some of the salient processes and players involved in the acute phase response of the ECM to liver injury after alcohol and other insults.

Session 1



## Primary alcohol-activated human and murine Hepatic Stellate Cells (HSCs) share similarities in gene expression profiles.

**Tatiana Kisseleva**

Department of Surgery, University of California San Diego

### Research Fields of Interest

Liver fibrosis, NASH- and ALD-induced HCC

Education and Appointment

Russian University of Friendship, Moscow, Russia M.D. 07/1993 Medicine, Surgery

Biochemical Institute of the Medical Faculty, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany Ph.D. 10/1996 Biochemistry

Summa cum laude

March-1997 - December 1998 Postdoctoral Fellow - The Cleveland Clinic Foundation, Biomedical Engineering, Cleveland, Ohio

December 1998- June 2003 Postdoctoral Research Scientist, Columbia University, Dept. of Microbiology, New York, NY

July 2003- April 2007 Associate Research Scientist, Columbia University, Dept. of Medicine, New York, NY

April 2007 – July 2012 Assistant Research Scientist, UCSD, Dept of Medicine, La Jolla, CA

July 2012 – July 2016 Assistant Professor of Surgery, UCSD, La Jolla, CA

July 2016 – Associate Professor of Surgery, UCSD, La Jolla, CA

---

Background: Alcoholic liver disease (ALD) is characterized by extensive deposition of extracellular matrix proteins (ECM) and formation of a fibrous scar. Hepatic Stellate Cells (HSCs) are the major source of Collagen Type I producing myofibroblasts in fibrotic liver. The mechanism of alcohol-induced activation of human and murine HSCs is not fully understood. Methods: We compared the gene expression profiles of primary cultured human HSCs (hHSCs) isolated from patients with ALD (n=3) or without underlying liver disease (n=4) using RNA-Seq analysis. Furthermore, the gene expression profile of ALD hHSCs was compared to that of alcohol-activated mHSCs (isolated from intragastric (IG) alcohol-fed mice), or carbon-tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-activated murine HSCs (mHSCs). Results: Comparative transcriptome analysis revealed that ALD hHSCs, and alcohol-activated mHSCs share the expression of common HSC activation (Col1a1, Acta1, PAI-1, TIMP1, LOXL2), and uniquely upregulate expression of CSF1R, PLEK, LAPTM5, CD74, CD53, MMP9, CD14, CTSS, TYROBP, ITGB2, and other genes (compared to CCl<sub>4</sub>-activated mHSCs). Conclusion: We identified genes that are unique to alcohol-induced HSC activation in two species, and therefore, may become new targets for anti-fibrotic therapy in experimental models of ALD.

Session 1



**Detection of DNA damage response in nonalcoholic fatty liver disease via p53-binding protein 1 nuclear expression.**  
53BP-1 による NAFLD 肝細胞 DNA 損傷応答の可視化

**Akazawa Yuko<sup>1,2</sup> Matsuda Katsuya<sup>1</sup>**  
**Nakao Kazuhiko<sup>2</sup> Nakashima Masahiro<sup>2</sup>**

Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University<sup>1</sup>

Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Hospital<sup>2</sup>

Mayo Clinic, Division of Gastroenterology and Hepatology, Rochester, Usa<sup>3</sup>

赤澤 祐子<sup>1,2</sup> 松田 勝也<sup>1</sup> 中尾 一彦<sup>2</sup> 中島 正洋<sup>2</sup>

原爆後障害研究所<sup>1</sup> 長崎大学病院消化器内科<sup>2</sup>

Mayo Clinic, Division of Gastroenterology and Hepatology, Rochester, Usa<sup>3</sup>

【略歴】

2000年3月 長崎大学医学部卒業

2000年4月 長崎大学病院第二内科入局

2004年4月 長崎大学医学部 医歯薬学総合研究科(感染分子病態学)大学院入学

2006年9月 留学(Department of Gastroenterology and hepatology, Mayo Clinic)

2010年3月 長崎大学医学部 医歯薬総合研究科大学院卒業

2010年4月 長崎大学病院 消化器内科助教

2013年9月 長崎大学原研病理 助教

2015年4月 長崎大学病院診療情報管理室 助教

2016年8月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学 講師

2019年4月 長崎大学原爆後障害医療研究所放射線・環境健康影響共同研究推進センター資料収集保存・解析部  
生体材料保存室(原研試料室)准教授

The mechanism underlying NAFLD progression is largely unknown. p53-binding protein 1 (53BP1) is a DNA damage response protein that localizes at the site of DNA double-strand breaks. We investigated nuclear 53BP1 foci formation as an indicator of DNA double-strand breaks in NAFLD liver tissues by immunofluorescence in 52 liver tissue samples. The number of abnormal 53BP1-positive foci in hepatocytes (defined as three or more discrete nuclear foci and/or large foci greater than 1  $\mu\text{M}$ ) was significantly increased in both in NAFL and NASH. The number of large foci was significantly increased in the NASH Liver compared to that in the NAFL and correlated with increased stage of fibrosis. Cultured rat hepatocytes treated with palmitate augmented the number of abnormal 53BP1 foci in a caspase-dependent manner. This study showed that 53BP1-positive nuclear foci formation is associated with disease progression in NAFLD. Analysis of 53BP1 may be beneficial to estimate genomic instability in NAFLD.

Session 1



## The role of autophagy on sensitization of Kupffer cells to endotoxin

クッパー細胞のエンドトキシン感受性変化におけるオートファジーの役割

**Yamashina Shunhei Ikejima Kenichi**

Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

山科 俊平 池嶋 健一

順天堂大学医学部消化器内科

【略歴】

1994年3月	順天堂大学医学部卒業
1994年5月	国立国際医療センター 内科研修医
1996年4月	国立国際医療センター 消化器内科シニアレジデント
1997年4月	順天堂大学医学部消化器内科入局・同研究室大学院入学
1998年7月	米国 North Carolina University in Chapel Hill へ留学(ポストドクトリアルフェロー)～2000年10月
2001年3月	順天堂大学医学部大学院卒業(博士号取得)
2001年4月	順天堂大学医学部消化器内科 助手
2008年4月	順天堂大学医学部消化器内科 准教授

Activation of Kupffer cells by gut-derived endotoxin plays a pivotal role on progression of alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic liver disease (NAFLD). Moreover, sensitization of Kupffer cells to endotoxin recognized in ALD and NAFLD model accelerates liver injury. Hepatic inclusion composed of autophagy-specific substrate p62 is one of the histological features of ALD and NAFLD and can be a precursor to hepatic carcinogenesis. Recent evidence suggests that autophagic dysfunction contributes to the progression of ALD and NAFLD. It was reported that autophagy is also implicated in a component of innate-immunity.

Induction of autophagy due to LPS was suppressed in Kupffer cells isolated from NAFLD model mice. Moreover, both p62 expression and TNF $\alpha$  production in Kupffer cells from NAFLD model mice was higher than control mice. On the other hand, LPS exposure increased TNF $\alpha$  production from autophagy-deficient Kupffer cells more than wild type. Interestingly, shifting to inflammatory phenotype of hepatic macrophage was linked to the formation of p62-positive protein aggregation in hepatocytes.

These findings suggested that suppression of autophagy due to hepatic steatosis is associated with sensitization of Kupffer cells to endotoxin. Targeting the autophagic pathway specifically in Kupffer cells might provide a potential therapeutic approach for the treatment of NAFLD.



## Endotoxin, Hepatic Macrophages and Hypermetabolic Mitochondria in Alcoholic Liver Disease

Hidekazu Tsukamoto

University of Southern California

### POSITIONS

1996-present Professor with tenure, Pathology, Univ of Southern California (USC)  
1999-present Director, NIH-Funded Southern California Research Center for ALPD & Cirrhosis  
1994-1996 Associate Professor, Medicine and Pathology, USC  
1991-1994 Associate Professor, Medicine and Nutrition, Case Western Reserve Univ  
1984-1991 Assistant Professor (Physiologist), University of California Davis

### EDUCATION

1975 Nippon Veterinary & Animal Science Univ, Tokyo, Japan, D.V.M.  
1980 University of California, Davis, M.S. in Comparative Pathology  
1989 Kobe University School of Medicine, Ph.D. in Medical Sciences and Cell Biology

### PROFESSIONAL ACTIVITIES

Editorial Board: Journal of Hepatology, Hepatology Research (2001-present);  
Gastroenterology (2003-2007, 2011-2016); Hepatology (1997-2007); Am J Physiol (1997-2003)  
National Committees: NIH/NIAAA Study Sections (1994-1997); NIAAA AA-1 Review Panel (2011-2016); Center Grant Review Panel (1990, 1995, 2006); Special Review Panel (2004, 2010, 2011; 2016); VA Merit Review Board for Gastroenterology (1995-2003); NIAAA National Advisory Council (2004-2008); VA ShEEP Review Panel (2016); VA RCS/Promotion Review Panel (2019-present);  
Society Membership: AASLD (1986-present); Am Physiol Soc (1997-present); Am Soc for Biochem Mol Biol (2003-present); Res Soc on Alc (1992-present); Intl Soc for Biomed Res on Alc (1996-present)  
Society Administration: President, International Society of Hepatic Sinusoidal Research (ISHSR) (2008-2010); Secretary, ISHSR (2014-2017)

---

The late Ron Thurman's legacy is profoundly appreciated in his seminal work in two specific areas: gut LPS-hepatic macrophage (HM) axis and hypermetabolic mitochondria in alcoholic liver disease (ALD). For the past two decades, this legacy was extended by new revelations that HM in ALD evolution are plastic and chronic alcoholic steatohepatitis (cASH) is driven by monocyte-derived proinflammatory HM which are generated by Notch-dependent nuclear transcriptional regulation and mitochondrial transcriptional and metabolic reprogramming. In alcoholic hepatitis (AH), LPS activates Caspase 4/11-Gasdermin D (CASP4/11-GSDMD) pathway to cause pyroptosis in HM and hepatocytes. In global *Casp1/11*<sup>-/-</sup> mice, hepatic GSDMD activation is blocked and AH is ameliorated, and AAV8-*Ttr* promoter-mediated selective expression of 30KD active GSDMD in hepatocytes aggravates AH, suggesting the role of hepatocyte CASP11-GSDMD pathway in AH. On the other hand, the contrasting roles of GSDMD in HM are emerging in acute LPS-mediated lethality vs. AH. The CASP4/11-GSDMD pathway is also being recognized in liver and other tissues in the setting of acute on chronic liver failure (ACLF), the major complication of AH. Conditional *Gsdmd* manipulation offers unique opportunities to shed its novel and surprising roles in the cASH to AH transition and the complications associated with AH.

Session 2



## Vinyl chloride impacts mitochondrial function, dynamics and communication in mice.

**Juliane I. BEIER**  
University of Pittsburgh

### Positions and Employment

2001 Masters research assistant, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany  
 2002-2005 Graduate research assistant, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany  
 2005-2008 Post-doctoral research associate, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville  
 2009-2009 Senior research associate, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville  
 2009-2011 NRSA (T32) post-doctoral fellow, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville  
 2011-2012 Post-doctoral research associate, Dept of Medicine, Univ. of Louisville  
 2012-2017 Assistant professor, term track, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville  
 2017-2018 Assistant professor, tenure track, Dept of Pharmacology and Toxicology, Univ. of Louisville  
 2018-present Assistant professor, tenure track, Dept of Medicine, Univ. of Pittsburgh

### Other Experience and Professional Memberships

2003-2010 GBM – Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, member  
 2007-present AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases, member  
 2010-present ISHSR – International Society for Hepatic Sinusoidal Research, member  
 2012-2018 Center of Predictive Medicine for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, member  
 2013-2015 AASLD Education Committee, appointed member  
 2013-2018 Departmental events committee, appointed member  
 2014-2018 Departmental teaching evaluation committee, appointed member  
 2014-2018 OVSOT – Ohio Valley Society of Toxicology, member  
 2014-present SOT – Society of Toxicology, member  
 2014-present SOT, Mechanisms specialty section, member  
 2014-present SOT, Women in Toxicology, member  
 2015-present Abstract review board, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)  
 2015-present Abstract review board, Digestive Disease Week (DDW)  
 2018-present Pittsburgh Liver Research Center (PLRC), member  
 2019-present A-E SOT – Allegheny Erie Society of Toxicology, member

Vinyl chloride (VC), a common environmental pollutant, directly causes liver injury at high exposure levels. Importantly, we have shown that lower concentrations (i.e., < OSHA limits), which do not overtly damage the liver, enhance injury caused by high fat diet (HFD), at least in part, via mitochondrial dysfunction and ER stress. It has been shown that mitochondrial function and ER stress may be interconnected via ER-mitochondria interactions. These contact sites are sensitive to (patho)physiological conditions and maladaptive changes to in this interaction have been associated with mitochondrial dysfunction. The purpose of the current study was to investigate the mechanistic impact of VC on ER-mitochondria interactions. C57Bl/6J mice were exposed to VC below the current OSHA standard (<1 ppm), or room air for 6 hrs/d, 5 d/wk for up to 12 wks. Mice were fed HFD, or low-fat control diet (LFD). Plasma and liver samples were collected for determination of injury and mitochondria were isolated for analysis of mitochondrial (dys)function. VC exposure exacerbated liver injury caused by HFD, reflected in increased transaminases, oxidative stress, and ER stress. VC exposure also dysregulated energy homeostasis and impaired mitochondrial function – even in the absence of HFD. Evidence for impaired mitochondrial function included dramatic structural changes to the mitochondria, impaired hepatic mitochondrial electron transport chain function and a decrease in maximum mitochondrial respiratory capacity, while fatty acid oxidation and mitochondrial DNA content were unaffected. VC also changed hepatic protein levels of several mitochondrial associated ER membrane (MAMs) proteins, which are involved in mitochondrial function, and quality control of ER-mitochondrial crosstalk, such as regulation of ER-mitochondrial calcium flux. These results suggest a ‘targeted’ attack of mitochondrial function by VC, rather than overall nonspecific mitotoxicity. Taken together, VC dysregulates mitochondrial function/dynamics, ER stress and their interaction. These stress responses therefore play a causative role in VC-mediated liver toxicity and sensitization to other stressors (e.g. HFD). Importantly, these data raise concerns about potential overlap between diet and VC and emphasize that current safety restrictions may be insufficient to account for other factors that can influence hepatotoxicity in humans.



## Changes of hepatocyte autophagy in alcoholic liver disease

アルコール性肝障害における肝細胞オートファジーの変化

Hikita Hayato Shirai Kumiko Sakane Sadatsugu Takehara Tetsuo

Osaka University, Graduate School of Medicine

疋田 隼人 白井 久美子 坂根 貞嗣 竹原 徹郎  
大阪大学大学院医学系研究科

### 【略歴】

平成13年 大阪大学医学部医学科 卒業  
平成13年 大阪大学医学部附属病院 研修医  
平成14年 国立大阪南病院 研修医/レジデント  
平成19年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程  
平成24年 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 特任助教  
平成27年 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 助教  
平成29年 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 学内講師

---

We previously reported that hepatocyte autophagy is suppressed through Rubicon enhancement leading to exacerbation of hepatocyte death and accumulation of lipid droplets in NAFLD livers. However, changes of hepatocyte autophagy in alcoholic liver diseases (ALD) remains unclear.

In the preset study, we addressed autophagy in livers of ALD using AML12 cells NIAAA mice model model and chronic ethanol vapor exposed mice model. We clarified that the administration of ethanol suppresses autophagy in hepatocytes in a Rubicon-independent manner, which may be involved in pathogenesis of alcoholic liver injury.



## Liver fibrosis and origin of myofibroblasts

### 肝線維化と筋線維芽細胞の起源

**Iwaisako Keiko**

Doshisha University

祝迫 恵子

同志社大学

#### 【略歴】

1990年 神戸薬科大学薬学部衛生薬学科卒業  
1999年 浜松医科大学医学部医学科卒業  
2008年 京都大学大学院医学研究科単位取得退学  
(2008年11月学位取得 博士(医学))  
1990年～1992年 (株)武田薬品工業 フードビタミン研究所  
1999年～2000年 京都大学医学部附属病院 外科 研修医  
2000年～2004年 大阪赤十字病院 外科  
2008年～2011年 カリフォルニア大学サンディエゴ校 ポスドク  
2011年～2012年 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 医員  
2012年～2013年 大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学助教  
2013年～2017年 京都大学大学院医学研究科標的治療腫瘍学特定講師  
2017年～2018年 京都大学ウイルス再生医学研究所再生免疫学特定講師  
2017年～ 現在 同志社大学生命医科学部医生命システム学科教授

Liver fibrosis is mainly caused by alcoholic or non-alcoholic steatohepatitis, chronic viral hepatitis, or autoimmune and biliary diseases. Myofibroblasts, which are absent from the normal liver, are differentiated from heterogeneous cell populations in response to a liver injury and produce the extracellular matrix. Hepatic stellate cells are considered the main source of myofibroblasts. The origin of hepatic myofibroblasts remains unresolved.

Recently, it has become increasingly clear that hepatic fibrosis is reversible if its causative agents are successfully targeted; this has proved to be the most effective treatment for liver fibrosis. However, the underlying causative agents are treatable only in subsets of patients with liver disease.

We focus the myofibroblasts derived from cells of other mesenchymal origins. Identifying the origin of myofibroblasts may provide insight into the mechanisms underlying liver fibrosis, and may lead to the development of more effective therapies. In this talk, we summarize the current knowledge of hepatic myofibroblasts of different origins.

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

シンポジウム  
「アルコール医学の今日的課題」



## アルコール性突然死—その機序解明と予防

Sudden unexpected death after drinking: its mechanism and prevention

松本 博志

大阪大学大学院医学系研究科法医学教室

Matsumoto Hiroshi

Department of Legal Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

### 【略歴】

1994 京都大学大学院医学研究科助手(法医学)

1997 ハーバード大学医学部客員研究員(病理学)

2002 札幌医科大学医学部教授(法医学・アルコール医学)

2013 大阪大学大学院医学系研究科教授(法医学)

---

アルコール関連問題は未だ解決しない。アルコール飲料が販売されている以上、いわゆる規制薬物よりは飲酒そのものを下げることは難しく、結果的に様々な傷病の発生をもたらす。先人達は、健康人あるは患者の遺伝的多型を含む様々なデータを下に様々な動物実験や細胞実験等を繰り返し、その病態解明等に多数の研究を行ってきた。今世紀に入り、ヒトゲノムが解読され、さらに次世代シーケンサーが開発されてから、個人差を裏付けるものとしてのゲノム変異が知られるようになってきている。このシンポジウムでは、突然死にフォーカスを搾り、その機序について明らかになってきたことを示すとともに、今後、明らかにしなければならないこと、そして予防策を考えたい。

## アルコール関連発癌に基づいた咽頭食道表在癌診療の新展開

An evolutionary change of pharyngoesophageal cancer management based on alcohol-related carcinogenesis

堅田 親利  
北里大学

Katada Chikatoshi  
Kitasato University School of Medicine

### 【略歴】

1998年 北里大学医学部卒業  
1998年 北里大学病院内科研修医  
2000年 竹田総合病院内科・消化器科  
2001年 国立がんセンター東病院内視鏡部消化器科  
2005年 北里大学医学部消化器内科学助教  
2012年 北里大学医学部消化器内科学診療講師  
2015年 北里大学医学部消化器内科学講師  
2018年 米国 Mayo Clinic 留学  
2019年 北里大学医学部消化器内科学講師(復職)

日本人の約半数は酵素活性の低い ALDH2\*2 アリルを有するため、飲酒により咽頭食道癌になりやすい。これまで、不活性型 ALDH2 保有者は、飲酒により食道癌の前癌状態である異型上皮が多発しやすいことを報告してきた。Japan Esophageal Cohort (JEC) study では、食道内に発生する異型上皮の程度や Macrocytosis は咽頭食道癌発生のバイオマーカーになること、禁酒が異時性食道癌発生を抑制することが明らかになった。近年、咽頭食道癌のアルコール関連発癌のメカニズム解明と内視鏡機器の進歩に伴い、食道癌治療前後に頭頸部表在癌が発見されるようになった。頭頸部表在癌全国登録調査では、2001年4月から2012年7月に全国27施設において初回治療として経口的手術を施行した頭頸部表在癌599例954病変が登録された。平均治療時間は62分で、有害事象を89例(11.5%)に認めた。生命に関わる偶発症を3例(0.4%)に認めたが、治療関連死を認めなかった。観察期間中央値46.1ヶ月における3年全生存割合/無再発生存割合/疾患特異的生存割合は88.1/84.4/99.6%であった。現在、頭頸部表在癌に対する経口的手術の第II/III相試験(TOS-J trial, UMIN000026682)を開始している。

## アルコール性肝炎の発症機序における腸肝関連の役割

The role of gut-liver axis in the development of alcoholic hepatitis

今 一義

順天堂大学医学部消化器内科

Kon Kazuyoshi

Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

### 【略歴】

1996 (H8) 年 順天堂大学医学部卒業  
1999 (H11) 年 順天堂大学医学部消化器内科学講座 専攻生  
2000 (H12) 年 順天堂大学大学院医学研究科  
2002 (H14) 年 米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校留学  
2004 (H16) 年 順天堂大学医学部消化器内科学講座 助手  
2007 (H19) 年 順天堂大学医学部消化器内科学講座 助教  
2011 (H23) 年 順天堂大学医学部消化器内科学講座 准教授

アルコール性肝炎は常習飲酒者が大量飲酒をすることによって発症し、重症化すると半数以上が死亡する予後不良な疾患である。近年では肥満のアルコール性肝炎例が増加している。

発症においては腸内細菌叢由来の病原体関連分子パターン (PAMPs) の経門脈的な肝臓内への流入および免疫応答の活性化が生じる。エタノールは腸管透過性を亢進させるが、エタノールの単回投与では肝障害には至らず、前段階として慢性エタノール暴露が重要な役割を果たしている。私たちは肥満 KK-Ay マウスを用いた研究でエタノール摂取が腸内の菌量増加および細菌叢の Firmicutes の組成を劇的に変化させることを明らかにした。大量飲酒後に肝臓に流入した PAMPs は Toll 様受容体 (TLRs) を介してマクロファージの活性化に働き、肝炎発症に至る。私たちの検討では、難吸収性抗生物質リファキシミンの投与により腸内細菌叢が変化して Firmicutes の比率が減少、Bacteroides の比率が増加し、TLR4 および 2 の発現が低下、酸化ストレスが減少してアルコール性肝炎発症が抑制された。飲酒による腸内細菌叢の変化はアルコール性肝炎の発症に深く関与し、予防・治療的ターゲットになりうる。

## 非 B 非 C 肝癌の背景から見たアルコール・肥満の影響

The impact of alcohol consumption and obesity on the non-viral liver cancer

建石 良介

東京大学 消化器内科

Tateishi Ryosuke

The University of Tokyo, Department of Gastroenterology

### 【略歴】

1995 年 東京大学医学部卒業

2005 年 東京大学大学院医学系研究科修了(医学博士)

1995 年 東京大学医学部附属病院内科研修医

1996 年 三井記念病院内科レジデント

1998 年 東京大学大学院医学系研究科大学院生

2002 年 東京大学医学部附属病院消化器内科医員

2005 年 三井記念病院消化器内科医長

2006 年 東京大学医学部附属病院消化器内科助教

2013 年 東京大学大学院医学系研究科 がんプロフェッショナル養成プラン特任講師(消化器内科)

---

本邦のウイルス肝炎を背景としない非 B 非 C 肝癌の割合は増加の一途をたどっており、割合のみでなく肝癌全体の罹患率から計算した発生件数も増加している。非 B 非 C 型肝癌には、種々雑多な背景を持った患者集団が含まれる。近年の急激な増加の背景には、運動不足と過栄養を背景とした肥満者の増加があると考えられているが、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)の定義に当てはまるのは、男性の 40%、女性の 90%程度であり、約半数に飲酒の影響が疑われる。全国調査で収集されたデータに教師なしクラスタリングを施したところ、典型的なアルコール性肝硬変のプロファイルを示す患者集団に加えて、肥満に中等度飲酒を合併した集団、過去の飲酒歴はあるものの発癌時には飲酒量が少なくなっているためにほぼ正常な肝機能を示す集団が存在する事が明らかになった。肥満と飲酒は相反する危険因子ではなく、時に相加的・相乗的に作用する因子と考えら、非 B 非 C 型肝癌の高リスク群の囲い込みには、NAFLD のみに着目する事なく、飲酒・肥満を総合的に評価するシステムが必要である。

## アルコール性慢性膵炎の病態とマネージメント

### Pathophysiology and management of alcoholic pancreatitis

清水 京子

東京女子医科大学 消化器内科

Shimizu Kyoko

Tokyo Women'S Medical University

#### 【略歴】

昭和 59 年 3 月	東京女子医科大学卒業
昭和 59 年 5 月	東京女子医科大学消化器内科研修医
平成 2 年 6 月	谷津保健病院内科勤務
平成 3 年 8 月	米国ロチェスター大学研究員
平成 6 年 7 月	東京女子医科大学臨床検査科助手
平成 16 年 10 月	東京女子医科大学消化器内科准講師
平成 17 年 3 月	同講師
平成 21 年 11 月	同准教授
平成 28 年 1 月	同臨床教授
平成 30 年 4 月	同教授

慢性膵炎国際コンセンサスで提唱された mechanistic definition を踏まえ、慢性膵炎臨床診断基準 2019 年では、「慢性膵炎とは、遺伝的や環境要因、その他の危険因子を有し、実質への傷害やストレスに対して持続的な病的反応を生じる個人に起きる、膵臓の病的線維化炎症症候群」と定義された。診断項目として、飲酒歴はエタノール換算1日 80g から 60g 以上への変更、急性膵炎の既往が追加された。アルコール性慢性膵炎の膵実質細胞障害の原因として、膵液流出障害、オートファジー不全によるトリプシンの異所性活性化、膵液中のムコ蛋白濃度の上昇、脂質代謝障害などが炎症の持続に関与する。膵線維化の進行は、炎症や膵管内圧の上昇などの複合的な機序により、膵導管周囲、腺房周囲などに存在する膵星細胞が活性化され線維化が進行する。その結果、膵外分泌機能不全、膵性糖尿病などの機能障害が顕性化する。慢性膵炎の治療は膵機能検査、画像所見から早期、代償期、非代償期の病期を診断し、病期に対応した治療が求められる。



第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

パネルディスカッション  
「アルコール性肝障害の診断基準」



## アルコール性肝障害の病理診断

## Pathology of alcoholic liver diseases

原田 憲一

金沢大学 人体病理学

Harada Kenichi  
Kanazawa University, Human Pathology

## 【略歴】

昭和 60 年 3 月	大阪星光学院 高等学校	卒業
昭和 60 年 4 月	金沢大学医学部医学科	入学
平成 3 年 3 月	(同上)	卒業
平成 3 年 4 月	金沢大学医学部大学院 病理専攻	入学
平成 8 年 3 月	(同上)	卒業
平成 6 年 11 月	米国カルフォルニア大学デービス校リウマチアレルギー, 臨床免疫学教室	客員研究員
平成 8 年 4 月	金沢大学医学部医学科	助手
平成 9 年 6 月	金沢大学医学部医学科	講師
平成 19 年 2 月	金沢大学大学院医学系研究科	助教授
平成 26 年 5 月	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
平成 27 年 4 月	金沢大学病院病理診療科長・病理部長(兼任)(~平成 29 年)	
平成 30 年 4 月	金沢大学医薬保健研究域副系長(入試担当)	
平成 30 年 4 月	金沢大学付属図書館医学系分館長	

アルコール過剰摂取による肝病態として、肝細胞の変性・壊死からなる炎症性変化と炎症を介さない線維化がある。病理組織像としては、アルコール性の脂肪肝、肝線維症、肝硬変、肝炎が主な病型であり、症例により病型が重複して見られる。アルコール性脂肪肝では小葉中心性～汎小葉性の大滴性脂肪沈着が見られ、巨大ミトコンドリアも出現する。肝炎性変化は乏しく、脂肪肉芽腫をみる程度である。アルコール性肝線維症では、小葉中心性や門脈域周囲の正常な肝細胞周囲に発生する特殊な線維化を認める。門脈域にも線維化(硬化)がみられ、線維化進展とともに肝細胞再生が生ずると肝硬変へと移行する。アルコール性肝炎は、肝細胞の風船様変性および壊死、脂肪化、好中球浸潤、Mallory-Denk 体の出現にて特徴付けられる。稀に胆汁うっ滞を伴う症例や sclerosing hyaline necrosis を伴う症例もある。多飲が持続すると、門脈域は好中球やリンパ球の浸潤、細胆管増生を伴いつつ線維性拡大を来し、小葉中心部からの線維進展も相まって小結節性のアルコール性肝硬変にいたる。病理診断において、非アルコール性との鑑別を求められることはほとんどなく、薬物性肝障害、自己免疫性肝疾患との鑑別または合併の診断が重要である。

## 脂肪性肝疾患における飲酒・生活習慣病合併の位置付け

### Drinking and life-style related disease in relation to fatty liver disease

谷合 麻紀子 橋本 悦子 徳重 克年

東京女子医科大学消化器内科

Tani ai Makiko Hashimoto Etsuko Tokushige Katsukotoshi  
Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

#### 【略歴】

平成元年 3月 東京女子医科大学医学部卒業  
平成元年 4月 東京女子医科大学消化器内科入局  
平成 5年 3月 東京女子医科大学大学院博士課程修了・医学博士号取得  
平成 5年 4月 東京女子医科大学消化器内科助手  
平成 12年 6月～平成 15年 2月 Mayo Clinic, Rochester 留学  
平成 22年 12月 東京女子医科大学消化器内科 講師  
平成 29年 4月 東京女子医科大学消化器内科 准教授

【背景と目的】肝細胞の脂肪変性を基盤とする脂肪性肝疾患は、飲酒量によりアルコール性(ALD)と非アルコール性(NAFLD)に分類されるが、ALDと診断される飲酒量の下限、肥満や生活習慣病を合併したALDの取り扱いにはコンセンサスが得られていない。今回、脂肪性肝疾患における飲酒量・肥満度と病態との関連について検討した。

【対象と方法】対象は、1989年から現在まで当科で臨床病理学的に診断した脂肪性肝疾患 1615例、このうち初診時肝細胞癌(HCC)合併したのは 318例。初回診断時の飲酒量別(女性飲酒量は 1.5倍に換算)・肥満度別に、以下に分類し検討した: 1)飲酒量別; 最少群(1日平均摂取量エタノール換算 20g未満)984例、少量群(20- $<$ 40g)93例、中等量群(40- $<$ 70g)87例、常習群(70g以上)451例の4群比較 2)肥満度別; BMI 18未満群 64例、18- $<$ 23群 463例、23- $<$ 25群 331例、25- $<$ 35群 653例、35以上群 104例の5群比較。順序尺度を考慮した多項 Logistic 回帰を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

【結果】1)飲酒量別; 診断時年齢(中央値) 最少群/少量群/中等量群/常習群; 51/49/53/56歳、男性 55/67/78/84%、BMI 26.8/26.5/22.5/22.4 m/kg<sup>2</sup>、合併率は 2型糖尿病(DM)51/53/31/33%、脂質異常症(DL)67/68/32/25%、高血圧(HTN)42/49/28/25%、検査値は血清フェリチン 177/215/367/674  $\mu$ g/dl、平均赤血球容積(MCV)94/97/106/113fLで、飲酒量増加に伴い男性の比率、フェリチン、MCVが増加し、隣接2群の比較で、少量群と中等量群の間で多項目に差を認めた。2)肥満度別; 各群間で年齢・性に差は無く、合併率は、BMI増加に伴い DL 26/33/52/61/69%・HTN16/27/35/39/50%が増加し、常習飲酒 59/46/27/15/9%が低下した。初診時 HCC 合併例の肥満(BMI25以上)合併は、近年有意に高率となった(～1999年 141例中 39%、2000年～178例中 67%)。

【結論】脂肪性肝疾患では、常習飲酒率は肥満度増大に伴い減少し、病態が変化する飲酒量は 40g/日で、ALDとNAFLDの鑑別に有用な可能性がある因子として、フェリチンとMCVが抽出された。

## アルコール性肝障害診断にバイオマーカーは有用か

## The advantage of biochemical markers for diagnosis in alcoholic liver disease

岩佐 元雄 重福 隆太 江口 暁子 竹井 謙之

三重大学大学院医学系研究科消化器内科学

Iwasa Motoh Shigefuku Ryota Eguchi Akiko Takei Yoshiyuki  
Mie University Graduate School of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology

## 【略歴】

昭和 61 年	3 月	三重大学医学部卒業
昭和 63 年	4 月	三重大学大学院医学研究科博士課程入学
平成 4 年	3 月	同 修了
昭和 61 年	5 月	三重大学医学部附属病院 第三内科 医員(研修医)
昭和 62 年	2 月	山田赤十字病院 内科
平成 4 年	8 月	桑名市民病院 内科
平成 16 年	2 月	三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 助手
平成 20 年	11 月	同 講師
平成 22 年	6 月	同 准教授
平成 27 年	1 月	三重大学大学院 消化器内科学 准教授
平成 30 年	4 月	三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 病院教授

目的: アルコール常用飲酒者(禁酒者も含む)を対象とし、飲酒マーカーとしての血清糖鎖欠損トランスフェリン(以下、CDT)の有用性を明らかにすることを目的とした。方法: 対象はアルコール診療関連施設(外来および入院によるアルコール断酒もしくは節酒を目的とした施設)の患者の血清を用いた。患者は、61 例(男性 46 例、女性 15 例)、年齢  $56.1 \pm 12.4$  歳、同一患者を含む血清 113 検体を対象とした。飲酒量は患者本人からの問診で得られた飲酒量から 1 日当たりの純エタノール摂取量  $Et$  g/day を算出した。成績①: %CDT と飲酒量( $r=0.31$ ,  $p=0.005$ )、TBil( $r=0.37$ ,  $p<0.0001$ )、AST( $r=0.49$ ,  $p<0.0001$ )、ALT( $r=0.32$ ,  $p=0.0005$ )、GGT( $r=0.51$ ,  $p<0.0001$ )、MCV( $r=0.32$ ,  $p=0.0008$ )と相関し、一方で血小板数( $r=-0.09$ ,  $p=0.3327$ )との相関は認めなかった。成績②: 飲酒量別では、 $Et < 60$ g/day と  $\geq 60$ g/day の 2 群に分けると、%CDT; 2.24, 3.12( $p=0.037$ )、TBil(mg/dL); 0.72, 0.95( $p=0.018$ )、AST(U/L); 38, 68( $p=0.018$ )、ALT; 31, 46( $p=0.017$ )、GGT(U/L); 126, 289( $p=0.0007$ )、MCV(fl); 95, 97( $p=0.059$ )、Pit( $\times 10^4/\mu L$ ); 22, 21( $p=0.170$ )と、飲酒量が多いほど%CDT や TBil、GGT、トランスアミナーゼがより高値であった。成績③: 同一人物で 2 ポイント以上の%CDT 測定がある症例は 34 例で、そのうち厳密な生活管理のもと節酒可能であった 6 例の%CDT 変化率の平均値は 23%減少したのに対し、飲酒量が明らかに増加した 6 例の%CDT 変化率の平均値は約 10%増加した。一方で同一の飲酒量を維持している 5 例の%CDT 変化率の平均値は約 4%であった。以上の結果から、同一個体内では、飲酒量の増減を%CDT の変化率から推測できる可能性が示唆された。結論: %CDT は飲酒量と相関し同一個体内における飲酒量の推察に有効であるため、GGT や MCV に加え、アルコール性肝障害の診断の一助となり得ると考えられた。



第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

Workshop  
**Recent Advances in NASH Research**  
-from bench to bedside



## 肝細胞核内脂肪滴の生理的機能

### Physiological function of nuclear lipid droplets in hepatocytes

藤本 豊士

順天堂大学 老人性疾患病態・治療研究センター

Fujimoto Toyoshi  
Juntendo University Research Institute For Diseases of Old Age

#### 【略歴】

昭和 53 年 京都大学医学部卒業

助手、助教授を経て平成 7 年 群馬大学医学部教授、平成 11 年名古屋大学医学系研究科教授

平成 31 年 4 月より順天堂大学医学研究科 特任教授

脂肪滴は長い間、過剰な脂質を蓄えるための封入体と認識されていたが、近年の研究は脂肪滴が単なる脂質貯蔵に留まらない様々な機能を持つオルガネラであることを明らかにした。我々は肝細胞の核内に見られる脂肪滴が、リポタンパク質として分泌されるべき脂肪顆粒に由来することを見出した (Softysik et al, Nat Commun, 2019)。この過程では小胞体内腔の脂肪顆粒が核膜槽の内腔に移行し、内核膜の破綻部を通して核質に入るという想定外の現象が起こる。このようにして形成された核内脂肪滴にはホスファチジルコリン(PC = 哺乳類細胞の主要な磷脂質)合成の律速段階の酵素である CCT  $\alpha$  がリクルートされ、活性化される。小胞体ストレス下では、『リポタンパク質分泌減少→小胞体内腔に脂肪顆粒が貯留→核内脂肪滴増加→CCT  $\alpha$  活性化→PC 合成増加→小胞体容積増加→小胞体ストレス緩和』というフィードバック機構が作動することが分かった。この機構の破綻は脂肪肝などにつながると思われる。

Lipid droplets (LDs) had been regarded as inert deposits to store excessive lipids, but they are now thought as a cytoplasmic organelle with unique physiological functions. Hepatocytes and hepatocyte-derived cell lines have a significant number of LDs in the nucleus as well as in the cytoplasm. We found that hepatocellular nuclear LDs derive from a VLDL precursor, or the apolipoprotein B-100-free LD (ApoB-free LD) in the ER lumen. When cells are under ER stress, VLDL secretion is suppressed by intracellular degradation of ApoB, and ApoB-free LDs accumulate in the lumen of the ER, the nuclear cistern, and the type I nucleoplasmic reticulum (i.e., intranuclear extension of the nuclear cistern). Enlarged ApoB-free LDs eventually enter the nucleoplasm through defects in the membrane of the type I nucleoplasmic reticulum and become LDs in the nucleoplasm. CCT $\alpha$ , a major isoform of the rate-limiting enzyme in the phosphatidylcholine (PC) synthetic Kennedy pathway, is recruited to the nucleoplasmic LD, activated, and facilitates PC synthesis. Perilpin-3 competes with CCT $\alpha$  for binding to the nucleoplasmic LD, thus suppressing activation of PC synthesis. The result indicates that the nuclear LD constitutes a feed-back mechanism to regulate PC synthesis in response to the ER stress.

## 高コレステロール血症は NASH および肝発癌を促進する Hypercholesterolemia promotes NASH and NASH-related HCC

三浦 光一 森本 直樹 磯田 憲夫 山本 博徳

自治医科大学 消化器内科

Miura Kouichi Morimoto Naoki Isoda Norio Yamamoto Hironori  
Jichi Medical University

### 【略歴】

1992年3月 自治医科大学医学部卒業	2004年4月 秋田大学医学部助手
1992年6月 秋田県福祉保健部 (自治医科大学附属病院 内科研修医)	2006年4月 Columbia University, Research fellow (助手休職)
1993年6月 秋田県福祉保健部 (秋田大学医学部附属病院 研修医、大学院研究生)	2007年4月 University of California, San Diego, Research fellow (助教休職)
1994年6月 公立角館総合病院 内科医師	2009年4月 秋田大学大学院医学系研究科 助教 復職
1998年4月 町立羽後病院 内科医師	2009年12月 秋田大学医学部附属病院 肝疾患相談センター 特任講師
2000年6月 秋田大学医学部附属病院第一内科 医員	2017年4月 自治医科大学消化器内科 講師
2000年11月 秋田労災病院消化器科 医師	2019年3月 自治医科大学消化器内科 准教授
2001年1月 秋田大学医学部附属病院第一内科 医員	

(目的) 高コレステロール血症は NASH に高頻度に合併するが、NASH および肝癌に与える影響は不明な点が多い。そこで我々は NASH 肝癌マウスモデルを用いて、コレステロールが NASH および肝発癌に与える影響について検討した。(方法) 8 週齢の雄性肝細胞特異的 PTEN KO マウス (PTEN KO) に高脂肪食(40 週)を投与し、高コレステロール血症を誘導した。また同時にコレステロール吸収阻害剤エゼチミブを投与した。(結果) PTEN KO マウスに高脂肪食を投与すると高コレステロール血症が出現し、通常食群と比較し、背景肝の炎症や線維化が悪化した。48 週齢での肝腫瘍は、数、大きさともに増加し、組織学的に肝癌の割合が増加した。高脂肪食群ではエゼチミブ投与により背景肝の炎症や線維化が軽減し、肝腫瘍が抑制された。高脂肪食負荷により血清 VEGF は増加し、前癌病変内の血管内皮細胞数が増加した。エゼチミブ投与により VEGF は低下し、血管内皮細胞数は減少した。肝内での VEGF の主たる産生細胞は Kupffer 細胞であった。(結論) 高コレステロール血症はマウスモデルにおいて NASH および肝癌を促進する。エゼチミブによる高コレステロール血症の是正は NASH および肝発癌を抑制する。

(Background) Hypercholesterolemia is frequently observed in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Cholesterol is closely associated with vascular endothelial growth factor (VEGF), a key factor that promotes HCC. Recent reports have demonstrated that statins could prevent HCC development. In contrast, we have little information on ezetimibe, an inhibitor of cholesterol absorption, in the prevention for NASH-related liver cirrhosis and HCC. (Material and Methods) In the present study, we used a steatohepatitis-related HCC model, hepatocyte-specific phosphatase and tensin homolog (Pten)-deficient (Pten $\Delta$ hep) mice. The male mice at the age of 8 weeks were fed a high-fat (HF) diet with/without ezetimibe for 40 weeks. (Results) In the standard diet group, Pten $\Delta$ hep mice at 48 weeks of age showed steatohepatitis as well as multiple tumors in the liver. A HF diet feeding further deteriorated the severity of steatohepatitis and liver tumors. Serum cholesterol levels was mild elevation in standard diet group but markedly elevated in the HF diet group. Ezetimibe reduced serum cholesterol levels and the development of liver tumors in HF diet group but not standard diet group, in which serum cholesterol levels were not decreased. The HF diet feeding increased serum levels of VEGF, a crucial component of angiogenesis as well as the number of VEGF-positive cells and vascular endothelial cells in the liver of Pten $\Delta$ hep mice. Tumor cells were highly proliferative in HF diet group. Ezetimibe decreased serum VEGF levels and proliferation of tumors cells. In the liver, Kupffer cells increased expression of VEGF in response to fat overloading both in vivo and in vitro experiments. Ezetimibe treatment decreased the expression of VEGF in the Kupffer cells in vivo experiments.

### (Conclusion)

Hypercholesterolemia promotes NASH-related HCC in mice. Ezetimibe suppressed development of liver tumors by inhibiting angiogenesis in Pten $\Delta$ hep mice with hypercholesterolemia.

## 健診受診者における肝線維化と小～中等度飲酒の関連： shear wave elastography を用いた検討

### An Association between Mild-to-moderate Drinking and Hepatic Fibrosis Evaluated by Shear Wave Elastography in Health Check-up Examinees

川口 巧<sup>1</sup> 山村 咲良<sup>1</sup> 中野 暖<sup>1</sup> 富安 佳子<sup>2</sup> 吉永 しのぶ<sup>2</sup> 土井 祐未<sup>2</sup>

高橋 宏和<sup>3</sup> 安西 慶三<sup>3</sup> 江口 有一郎<sup>3,4</sup> 鳥村 拓司<sup>1</sup>

久留米大学医学部 消化器内科<sup>1</sup> 佐賀県健康づくり財団 佐賀県健診・検査センター<sup>2</sup>

佐賀大学医学部 肝臓・糖尿病・内分泌内科<sup>3</sup> 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター<sup>4</sup>

Kawaguchi Takumi<sup>1</sup> Yamamura Sakura<sup>1</sup> Nakano Dan<sup>1</sup> Tomiyasu Yoshiko<sup>2</sup> Yoshinaga Shinobu<sup>2</sup> Doi Yumi<sup>2</sup> Takahashi Hirokazu<sup>3</sup>  
Anzai Keizo<sup>3</sup> Eguchi Yuichiro<sup>3,4</sup> Torimura Takuji<sup>1</sup>

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine<sup>1</sup> Medical Examination Section, Medical Examination Part Facilities, Public Utility Foundation Saga Prefectural Health Promotion Foundation<sup>2</sup> Division of Metabolism and Endocrinology, Faculty of Medicine, Saga University<sup>3</sup> Liver Center, Saga University Hospital<sup>4</sup>

#### 【略歴】

1995年3月 久留米大学医学部卒業

1999年3月 久留米大学大学院医学研究科博士課程学位取得

2000年4月 米国テキサス大学サウスウエスタン  
メディカルセンター 生化学教室リサーチフェロー

2002年4月 久留米大学医学部内科学第二講座 助教

2007年4月 久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門 講師

久留米大学先端癌治療センター 肝癌部門

2017年4月 久留米大学 臨床試験支援機構(ARO) 副機構長

現在に至る

【目的】肝線維化の進展は肝細胞癌の危険因子である。多量飲酒は肝線維化の進展に関わるが、小～中等量飲酒が肝線維化におよぼす影響は不明である。本研究の目的は、小～中等量飲酒が肝線維化におよぼす影響を検討することである。

【方法】健診にて腹部超音波検査を受けた者で、脂肪肝以外の肝疾患を認めず、飲酒量が純エタノール換算 60g/日未満の 1,155 名を対象とした(年齢中央値 53 歳, 女/男 685/470)。飲酒量は非飲酒・少量(20g/日未満)・中等量(20-59g/日)の 3 群に分類した。肝硬度は shear wave elastography (SWE; LOGIQ S8, GE Healthcare Japan)により評価し、FIB-4 index  $\geq 1.3$  かつ 肝硬度  $\geq 8.07$  kPa を advanced fibrosis と定義した。Advanced fibrosis に関わる独立因子を多変量解析と決定木解析にて検討した。

【結果】Advanced fibrosis は全対象者の 10.4%に認められた。Advance fibrosis 群と Normal-Mild fibrosis 群において飲酒量に有意差を認めなかった( $P=0.7221$ )。多変量解析の結果、75 歳以上(OR 2.1; 95%CI 1.02-4.42;  $P=0.042$ )とメタボリック症候群合併(OR 2.5; 95%CI 1.42-4.46;  $P=0.002$ )が advanced fibrosis の独立危険因子として同定された。決定木解析では「年齢」/「メタボリック症候群」/「飲酒」が advanced fibrosis に関わる第 1/2/3 分岐因子として同定された。「65 歳以上・メタボリック症候群合併」の者で、「小～中等量飲酒者」における advanced fibrosis の頻度は 73.3%であった。一方、同上の第 1・2 分岐因子の者で「非飲酒者」における advanced fibrosis の頻度は 25.0%であった。

【結論】全対象者における解析では、小～中等量飲酒は進展した肝線維化の独立危険因子ではなかった。しかし、65 歳以上でメタボリック症候群を合併する者では、小～中等量飲酒が肝線維化の進展に関与した。肝線維化に影響のない飲酒量は、年齢や代謝異常の合併により異なる可能性が示唆された。

**Background and Aims** Excess alcohol intake is associated with the progression of hepatic fibrosis. However, an impact of mild-to-moderate drinking on hepatic fibrosis remains unclear. The aim of this study is to investigate effects of mild-to-moderate drinking on hepatic fibrosis in general population.

**Subjects and Methods** We enrolled 1,155 health check-up examinees with <60g of daily alcohol intake. Alcohol consumption was classified using the following categories: 1) none, 2) mild (<20 g/day), and 3) moderate (20–59 g/day). Advanced fibrosis was defined by FIB-4 index  $\geq 1.3$  and liver stiffness  $\geq 8.07$  kPa using shear wave elastography (LOGIQ S8, GE Healthcare Japan). Factors associated with advanced fibrosis were analyzed by multivariate analysis and decision-tree analyses.

**Results** Advanced fibrosis was seen in 10.4% of subjects (120/1,155). There was no significant difference in the amount of drinking between the Advance fibrosis and Normal-Mild fibrosis groups ( $P=0.7221$ ). In multivariate analysis, independent factors for advanced fibrosis were age ( $\geq 75$  years) (OR 2.12; 95%CI 1.021–4.415;  $P=0.0419$ ) and presence of metabolic syndrome (OR 2.51; 95%CI 1.416–4.462;  $P=0.0017$ ). The decision-tree analysis revealed that the prevalence of advanced fibrosis was 73.3% in subjects aged  $\geq 65$  years with metabolic syndrome and mild-moderate drinking. While, the prevalence of 25.0% in subjects aged  $\geq 65$  years with metabolic syndrome and no drinking.

**Conclusion** In the whole analysis, mild-to-moderate drinking was not an independent factor associated with hepatic fibrosis. However, mild-to-moderate drinking was associated with hepatic fibrosis in subjects with  $>65$  years and metabolic syndrome. Thus, a harmless amount of drinking may differ with aging and metabolic disorders.

## 肝生検 NAFLD 臨床経過の実態と SGLT2 阻害薬の長期インパクト

Clinical course and long-term impact of SGLT2 inhibitor for histological proven NAFLD in Japan

芥田 憲夫

虎の門病院 肝臓センター内科

Akuta Norio

Toranomon Hospital, Department of Hepatology

### 【略歴】

1995年3月	岐阜大学医学部卒業
1995年4月–2000年3月	虎の門病院レジデント
2000年4月–2012年5月	虎の門病院肝臓内科医員
2012年6月–現在	虎の門病院肝臓内科医長

【目的】肝生検 NAFLD の本邦における各種イベント発生頻度や糖尿病合併 NAFLD に対する SGLT2 阻害薬の長期インパクトに関する検討は十分といえない。

【方法】肝生検 NAFLD の 441 例を対象に、各種イベント発生頻度を人年法で検討した。糖尿病合併 NAFLD に対して SGLT2 阻害薬を導入した 10 例で、治療前と 24 週時点における肝組織推移を確認した。更に、治療導入後 3 年以上経過した 3 例の長期肝組織推移も評価した。

【結果】肝疾患関連イベント発生率 4.17/千人年（肝癌 3.67/千人年）、心血管系イベント 5.73/千人年、2 型糖尿病発生率 9.95/千人年、肝癌以外の悪性疾患発生率 8.93/千人年。肝疾患イベントの中では肝癌が高率であり、糖尿病発症は他のイベントよりも高率であった。多変量解析で肝発癌に寄与する要因として肝硬変と高齢が抽出された。SGLT2 阻害薬を開始した何れの症例も 24 週時点で脂肪化と NAS の改善が確認され、線維化の改善も 3 例で確認された。治療導入後 3 年以上経過した 3 例は身体所見の増悪を確認したにも関わらず、2 例で組織学的改善状態を維持していた。

【結論】本邦の肝生検 NAFLD からの各種イベント発生頻度を明らかにした。SGLT2 阻害薬は長期も含めて肝組織改善効果が期待される。

Clinical course and long-term impact of SGLT2 inhibitor (SGLT2i) for histological proven NAFLD were still unclear in Japan. 441 Japanese patients of histological proven NAFLD were investigated. The rate of liver-related events per 1,000 person years was 4.17 (HCC, 3.67). The rate of cardiovascular events and T2DM was 5.73 and 9.95, respectively. HCC was the most common liver-related event, and T2DM indicated the highest incidence. Multivariate analyses identified cirrhosis and elderly age as significant determinants of HCC development. 10 patients with NAFLD complicated by T2DM were treated with SGLT2i, and liver biopsies were evaluated before the start of treatment and at 24 weeks, prospectively. The primary outcome was liver histological changes (defined as decrease in NAS of one point or more without worsening in fibrosis stage, compared to the pretreatment). All of 10 patients achieved histological improvement. Furthermore, in 3 of 10 patients, the third liver biopsy was investigated at 3 years or more, retrospectively. All 3 patients showed serial increase in body mass index and waist circumference. One of the 3 patients showed histological worsening in the third liver biopsy compared to the pretreatment, but the improvement was maintained in the other 2 patients. Long-term histological impact of SGLT2i for NASH showed various findings, regardless of worsening of physical examination.

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

トピックフォーラム1  
「アルコール性臓器障害とハームリダクション」



## アルコールをはじめとした依存性薬物による精神依存の分子基盤

Molecular mechanism of psychological dependence on ethanol and abused drugs

成田 年

星薬科大学 薬理学研究室

Narita Minoru

Dept. Pharmacol., Hoshi University

### 【略歴】

1988年3月 星薬科大学薬学部、薬学士取得

1993年3月 星薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了、薬理学教室、薬学博士取得

1993年4月 University of Mississippi Medical Center (Jackson MS, USA), Dept. of Pharmacology & Toxicology, Postdoctoral fellow

1996年7月 Medical College of Wisconsin (Milwaukee, WI, USA), Dept. of Anesthesiology, Visiting Assistant Professor

2011年4月 星薬科大学、薬理学教室 (現 薬理学研究室)、教授

2013年4月 順天堂大学医学部附属病院、麻酔科学・ペインクリニック講座 客員教授 兼任

2014年4月 (2019年3月まで) 星薬科大学先端生命科学研究センター (Life Science Tokyo Advanced Research Center; L-StaR) センター長

2016年4月 (2019年3月まで) 独立行政法人日本学術振興会学術システム研究センター 研究員兼任

一般に薬物による精神依存の形成には、脳内報酬系の過活動がその一因となる。一方、そうした報酬系の過活動の制御には、個々の依存性薬物に特有な機序が存在すると想定されているものの、細胞レベルでの解析はこれまでにほとんどなされていない。そこで、我々は、麻薬あるいは覚せい剤などの慢性投与や、アルコール摂取によって特異的に活性化する脳内報酬系の神経細胞をそれぞれ同定し、その解析を試みた。本研究では、脳内報酬系の起点となる腹側被蓋野に着目し、morphine、ethanol などにより特異的に活性化される細胞を抽出した。まず始めに、c-Fos-EGFP-Rpl10a (cFos-TRAP) マウスにそれぞれの薬物を慢性投与し、活性化細胞を標識した後、FACS を用いて腹側被蓋野領域から cFos-GFP+ cell を分取し、これらを活性化細胞とした。これらの活性化神経細胞群の同定を行うために、遺伝子発現解析などを試みた結果、依存性薬物による活性化神経細胞群には tyrosine hydroxylase (TH) あるいは dopamine transporter (DAT) の明瞭な発現が認められた。これらの結果から、依存性薬物により活性化する腹側被蓋野内神経細胞群は、予想通り、その多くが dopamine (DA) 神経細胞であることが明らかとなった。そこで我々は、こうした依存性薬物による活性化細胞群のさらなる解析を進めたところ、それぞれの依存性薬物によって活性化する細胞群にそれぞれ特徴的な分子の発現が認められた。我々は現在、そうした依存性薬物感受性細胞群の多角的な解析を行なっている。本講演では、各種依存性薬物による活性化細胞群の共通点やそれぞれの薬物に特徴的な分子所見に基づき、依存性薬物による精神依存形成の分子基盤を解説する。

## アルコール依存症におけるハームリダクションの意義

### Significance of harm reduction as treatment goal of alcohol dependence

松下 幸生

国立病院機構久里浜医療センター

Matsushita Sachio

National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

#### 【略歴】

昭和 62 年 慶應義塾大学医学部卒業

昭和 62 年 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室入局

昭和 63 年 国立療養所久里浜病院(現 久里浜医療センター)精神科勤務

平成 5 年 米国立衛生研究所アルコール乱用とアルコール依存研究所(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; NIAAA)勤務

平成 7 年 国立療養所久里浜病院精神科勤務

平成 23 年 久里浜医療センター副院長

平成 25 年 久里浜医療センター認知症疾患医療センター長

かつて、専門医療機関での治療プログラムでは、断酒が唯一の治療目標とされており、飲酒量を減らすことを目標とする”節酒“は、アルコール依存症の否認と関係づけられるなど、治療現場では、タブー視されることが長く続いていた。しかし、断酒を唯一の治療目標とすることには、負の側面も指摘されてきた。すなわち、専門医療機関を受診することは、断酒を始めることとほぼイコールとみなされ、治療のハードルを上げる結果となり、初期の依存症が治療対象となりにくい理由にもなった。また、医療機関側では、断酒する気のない者を排除することの理由にもなっていた。

しかし、いくつかの治療上の変革がこのような状況に変化をもたらした。まず、動機付け面接法が紹介され、依存症者が断酒と飲酒継続という両価性の状態にあることが理解されるようになり、断酒への動機のない依存症も治療対象として受け入れられるようになった。また、変化のステージモデルによって依存症者は段階を経て回復することが理解されるようになった。さらに再発予防プログラム、認知行動療法の導入など治療手法にも進展がみられ、このような変化が、断酒を唯一の治療目標とすることに対して批判をもたらすようになった結果、専門治療機関の医師を対象とした調査では、6割以上が中間的な治療目標として、節酒を肯定していた。

2018年に公表された新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインによると、軽症の依存症で明確な合併症を有しないケースでは、患者が断酒を望む場合や断酒を必要とするその他の事情がない限り、飲酒量低減も目標となりうるとしている。また、重症のアルコール依存症、明確な身体的・精神的合併症を有する場合、または深刻な家族・社会的問題を有する場合には、治療目標は断酒とすべきだが、患者が断酒に応じない場合には、まず説得を試み、うまくいかない場合でも、そのために治療からドロップアウトする事態は避けることが必要とされ、その一つの選択肢として、まず飲酒量低減を目標として、うまくいかなければ断酒に切り替える方法もあるとされている。

このようにアルコール依存症であっても節酒を治療目標とすることが受け入れつつあり、そのメリットとして、受診のハードルを下げる、身体合併症、死亡、事故のリスクを下げる、目標を節酒から断酒に変更することに導くことができるといった点が挙げられる。

## 栄養状態から考えるアルコール性肝障害の患者指導

Patient care for alcoholic liver diseases based on the nutritional assessment

日野 啓輔 吉岡 奈穂子 富山 恭行 仁科 惣治 原 裕一

川崎医科大学

Hino Keisuke Yoshioka Naoko Tomoiyam Yasuyuki Nishina Sohji Hara Yuichi  
Kawasaki Medical School

### 【略歴】

1982年 山口大学医学部医学科卒  
1996年 山口大学医学部内科学第一講座 講師  
1996年9月 文部省在外研究員(グラスゴー大学ウイルス研究所)  
2005年4月 山口大学医学部保健学科病態検査学 教授  
2006年10月 山口大学大学院医学系研究科基礎検査学 教授  
2008年4月 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

近年、肝硬変患者の平均 BMI が上昇しいわゆる太り気味の肝硬変患者が増加している。アルコール性肝硬変を含むアルコール性肝障害も例外でなく、筋萎縮を伴うような古典的なアルコール性肝障害も存在するものの、肥満を伴ったアルコール性肝障害患者が増加している。肥満患者では糖尿病の合併率も高くなり、禁酒、減酒を基本とする患者指導において患者の栄養状態に応じた食事指導も重要となっている。サルコペニアは慢性肝疾患の予後を規定する重要な病態であるが、サルコペニアの解消に向けた食事指導・運動療法もアルコール性肝障害患者の肝機能改善には重要である。このようにアルコール性肝障害を肝臓に限局した病態と捉えるのではなく、筋肉や脂肪組織との関連も視野に入れた病態と捉えて栄養評価を行いながら患者指導を行っていく必要がある。本発表では症例を提示しながらアルコール性肝障害患者における栄養評価の重要性について討論したい。

## アルコール性膵炎に関する最近の知見と飲酒習慣のマネジメント

Alcoholic pancreatitis –recent findings and management of drinking habits–

正宗 淳

東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学分野

Masamune Atsushi

Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine

### 【略歴】

平成 2 年 3 月	東北大学医学部卒業
平成 2 年 5 月	福島県厚生連白河厚生総合病院 医員
平成 4 年 4 月	東北大学大学院医学系研究科入学
平成 5 年 4 月	アメリカ合衆国ワシントン大学病態生物学教室留学
平成 8 年 3 月	東北大学大学院医学系研究科修了
平成 8 年 4 月	大蔵省仙台国税局診療所 内科医師
平成 11 年 4 月	東北大学医学部附属病院第3内科 助手
平成 13 年 8 月	東北大学大学院消化器病態学分野 助手
平成 15 年 4 月	東北大学附属病院消化器内科 院内講師
平成 23 年 11 月	東北大学大学院消化器病態学分野 准教授
平成 29 年 10 月	東北大学病院特命教授・消化器内科科長
平成 30 年 6 月	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授
平成 31 年 4 月	東北大学病院消化器内視鏡センター長
平成 31 年 4 月	東北大学大学院医学系研究科・医学部研究科長特別補佐

アルコールはわが国における急性膵炎、慢性膵炎のいずれにおいても最多の成因であるが、膵炎を発症するのは大酒家の一部にしか過ぎない。このため、臨床的に膵炎が発症するにはアルコールの作用のみならず、喫煙などの他の環境因子や遺伝的背景が関与すると考えられる。ゲノムワイド解析などにより、膵消化酵素遺伝子などの多型がアルコール性膵炎と関連することが明らかとなり、なぜ大酒家の一部しか膵炎を発症しないかという長年の命題に一定の答えが得られようとしている。一方、日本膵臓学会による慢性膵炎臨床診断基準 2019 では、持続する大量飲酒歴の基準が1日当たり純エタノール換算 80g から 60g に変更され、アルコール性肝障害と足並みを揃えることとなった。アルコール性膵炎の再発や、早期慢性膵炎の進行に飲酒継続が関連することも明らかになり、膵炎患者における飲酒習慣マネジメントの重要性が再認識されている。

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

Topic Forum 2

**Non intensive assessment of  
Alcoholic/Nonalcoholic steatohepatitis**



**Non intensive assessment of Alcoholic/Nonalcoholic steatohepatitis**

**CDT:From basic concept to Clinical Application**

Christian Mirwaldt  
Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

---

The presentation about Carbohydrate Deficient Transferrin explains some structural differences of the variants of this protein.

CDT, being related to chronic alcohol consumption, can be used as an objective marker to detect this as alcoholism has severe health and social consequences.

Worldwide there are several reasons for testing CDT as clinical signs for heavy drinking are not reliable, and self-reports generally underestimate consumption.

There are only very few conditions for falsely elevated CDT values, a clear advantage over other widely used markers.

There exist several methods for the quantification of CDT, where the Siemens assay is the only direct immunoassay, where samples can be checked as they come in (“random access”). Depending on the question, the cutoff should be adapted. A formula was established enabling a better comparison of the N Latex CDT assay to the IFCC standardization.

Non intensive assessment of Alcoholic/Nonalcoholic steatohepatitis

## 画像を駆使した脂肪性肝炎の診断

### Imaging approaches for evaluation of steatohepatitis

今城 健人

横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学教室

Imajo Kento

Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University School of Medicine

#### 【略歴】

- 2005 年 金沢大学医学部を卒業
- 2005 年 済生会川口総合病院にて初期研修
- 2007 年 平塚市民病院 消化器内科に入職
- 2008 年 横浜市立大学大学院医学博士課程入学
- 2010 年 横浜市立大学付属病院 消化器内科に指導診療医として入職
- 2012 年 横浜市立大学大学院医博士課程卒業
- 2013 年 横浜市立大学付属病院消化器内科助教に就任
- 2014 年 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学助教に就任
- 2019 年 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学診療講師に就任

---

A liver biopsy is recommended as the gold standard method for staging liver fibrosis and grading activity in patients with steatohepatitis. However, this procedure is associated with a risk of complications and is costly and time-consuming for both providers and patients. Therefore, alternatives to liver biopsy have been investigated, such as imaging technique. The practical use of elastography is an epoch-making event for the staging of fibrosis in patients with steatohepatitis. At present, several US-based elastography have been developed worldwide, most of which are covered by national health insurance in Japan for the detection of liver fibrosis. MR elastography has proven to be an accurate, reproducible, and reliable non-invasive technique for the detection and staging of liver fibrosis. In addition, US-guided attenuation parameter and MRI-based proton density fat fraction (PDFF) can predict the grade of steatosis. More recently, multiparametric MRI is used for evaluation of steatohepatitis activity. Thus, the severity of steatohepatitis can be predictive noninvasively by using these imaging approaches.

Non intensive assessment of Alcoholic/Nonalcoholic steatohepatitis

## 肝細胞癌患者の循環腫瘍細胞に対するリキットバイオプシー Liquid Biopsy for Circulating Tumor Cells in Patients with Hepatocellular Carcinoma

中本 安成 高橋 和人  
福井大学医学部・大学院 内科学(2)

Nakamoto Yasunari Takahashi Kazuto  
Internal Medicine, University of Fukui Faculty

### 【略歴】

平成元(1989)年 金沢大学医学部医学科 卒業  
平成5(1993)年 金沢大学大学院医学研究科(博士課程)修了  
平成6(1994)年 米国スクリプス研究所(サンディエゴ、Dr. F.V.Chisari)協力研究員  
平成8(1996)年 金沢大学医学部(第一内科)助手  
平成16(2004)年 金沢大学医学部(第一内科)講師  
平成23(2011)年 福井大学医学部・大学院(内科学(2)領域)教授  
同 附属病院 消化器内科 科長  
平成28(2016)年 同 附属病院 副病院長(教育・研究担当)

---

Yasunari Nakamoto and Kazuto Takahashi

(Second Department of Internal Medicine, University of Fukui, Fukui, Japan)

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the clinical significance of circulating tumor cells (CTCs) in patients with chronic liver disease (CLD) and hepatocellular carcinoma (HCC) using a microcavity array (MCA), which was a novel isolation system for CTCs.

**Experimental Design:** Peripheral blood samples (3 mL) were processed using the MCA system from healthy donors, patients with liver cirrhosis and HCC. We investigated mRNA expression of liver-specific genes in isolated CTCs using qPCR.

**Results:** In samples from HCC patients, positivity rate was 90.3% and the mean number of detected CTCs was  $47.6 \pm 114.1$  (mean  $\pm$  SD). The number of CTCs was significantly higher in patients with metastatic HCC ( $102.2 \pm 160.6$ ) than in those with localized HCC ( $8.2 \pm 7.7$ ) ( $P < 0.05$ ). Expression of AFP, glypican-3, EpCAM and albumin genes was detected in isolated CTCs. The cumulative survival of patients with  $\geq 10$  CTCs or ALB-positive patients in mRNA expression of CTCs was significantly reduced ( $P = 0.025$ ,  $P = 0.037$ , respectively).

**Conclusion:** The MCA system may provide a predictive tool for prognosis in HCC patients and a new strategy to analyze mRNA expression of CTCs for precision medicine.

Non intensive assessment of Alcoholic/Nonalcoholic steatohepatitis

## バイオマーカーや治療標的として有用な細胞間伝達物質 Extracellular vesicles Extracellular vesicles as a Novel Target for Diagnostics and Treatment

江口 暁子<sup>1</sup> 塚本 秀和<sup>2</sup> アリエル フェイドシュタイン<sup>1,3</sup> 竹井 謙之<sup>1</sup>

三重大学大学院医学系研究科消化器内科学<sup>1</sup> 南カリフォルニア大学<sup>2</sup> カリフォルニアサンディエゴ大学<sup>3</sup>

Eguchi Akiko<sup>1</sup> Tsukamoto Hidekazu<sup>2</sup> Ariel Feldstein<sup>1,3</sup> Takei Yoshiyuki<sup>1</sup>  
Mie University Graduate School of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>  
Southern California Research Center For Alpd and Cirrhosis and Departments of Pathology,  
Keck School of Medicine of The University of Southern California<sup>2</sup>  
Department of Pediatrics, University of California San Diego<sup>3</sup>

### 【略歴】

1997–2001 Doctor of Philosophic Medical Science (Ph.D.), Graduate School of Medical Science (Doctor course), Osaka University, Japan  
1995–1997 Master of Medical Science (M.S.), Graduate School of Medical Science, Osaka University, Japan  
1991–1995 Bachelor of Engineering (B.S.), Faculty of Engineering, Gunma University, Japan

### Professional Experience:

2018– (current) Presto researcher, Japan Science and Technology Agency  
2016–(current) Assistant Professor, Dept. Gastroenterology, School of Medicine, Mie University, Tsu, Japan  
2015–2016 Associate Project Scientist with Prof. Ariel E. Feldstein, Dept. Pediatrics, UCSD School of Medicine, La Jolla, CA  
2011–2015 Assistant Project Scientist with Prof. Ariel E. Feldstein, Dept. Pediatrics, UCSD School of Medicine, La Jolla, CA  
2008–2011 Assistant Project Scientist with Prof. Steven F. Dowdy, Howard Hughes Medical Institute, Dept. Cellular & Molecular Medicine, UCSD School of Medicine, La Jolla, CA  
2006–2011 Visiting Researcher with Prof. Yukio Nagasaki, Tsukuba

---

Chronic ethanol consumption results in lipid accumulation in hepatocytes (HC) and their organelle stress leading to liver inflammation and fibrosis in the progression of alcoholic liver diseases (ALD). The crosstalk between HC and non-parenchymal cells including hepatic macrophages (HM) and hepatic stellate cells (HSC) is crucial to this process. However, the molecular mechanisms and signaling pathways involved in the crosstalk between lipid overloaded HC and non-parenchymal cells, remain poorly understood. Extracellular vesicles (EVs) are released during cell stress or demise, can contain a barcode of the cell of origin including specific microRNAs, as well as proteins and mitochondrial DNAs, and are growingly recognized as key cell-to-cell communicators. Here we show the evidence that damaged hepatocytes release EVs (HC-EVs) with specific microRNAs, proteins, and mitochondrial DNAs signature that can fuse with HSC or HM to regulate their phenotype. HC-EVs also circulate in the blood, suggesting that HC-EV composition can be used for non-invasive biomarkers.

第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

## 共催セミナー

- ・ ランチオンセミナー
- ・ アフタヌーンセミナー
- ・ トピックセミナー



## 慢性肝障害の病態と肝硬変治療の新たな展開

Development of the therapy for liver cirrhosis based on the pathophysiological analyses of chronic liver damage

河田 則文

大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学

Kawada Norifumi

Department of Hepatology, Graduate School of Medicine, Osaka City University

---

線維化は全ての臓器に生じ、慢性炎症や老化に伴い惹起される。一般的には長期間かけて緩徐に進行し、無症状で診断が困難であり、肝硬変のように進行した病期で発見される。近年、臓器線維症研究は古典的な病理学的観察から分子・細胞生物学的アプローチへと急展開しその病態を遺伝子発現制御や cell-cell communication レベルで解析されている。その結果、膨大な情報が蓄積され基礎研究成果を臨床医学へと応用するトランスレーショナルリサーチの典型像を呈する研究分野となった。即ち、臨床で応用できる血清バイオマーカーや抗線維化治療薬開発がそれらである。しかし、臓器線維症改善治療法は未確立で更なる研究が必要である。本講演では、肝線維症研究の現状について総説し、肝硬変治療薬開発がどこまで進んでいるのか、我々の研究成果も含めて述べたい。

## ウイルス性およびアルコール性肝障害の終末像としての肝癌～最新の話題と今後の展望～

Hepatocellular carcinoma as an end-stage of viral or alcoholic liver injury

加藤 直也

千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学

Kato Naoya

Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba University

慢性肝炎・肝障害は、その原因が続く限り炎症により線維化が進展、肝線維症から肝硬変となり、また、線維化が進展すると同時に、炎症は遺伝子変異を惹起し、肝癌を生じさせる。肝硬変、肝癌とも、慢性肝炎・肝障害の終末像であるが、近年の肝硬変治療の進歩により、ウイルス性慢性肝炎およびアルコール性肝障害の終末像として肝癌の重要性が増していると言えよう。

ウイルス性慢性肝炎の主な原因は、B型肝炎ウイルス(HBV)とC型肝炎ウイルス(HCV)である。HBVは、駆除できないものの、核酸アナログの登場により、ほとんどのB型慢性肝炎症例でHBV増殖の制御が可能となり、肝硬変への進展を防ぐことが可能となった。それでも発癌は一定の割合で起きている。また、HCVに至っては、直接的抗ウイルス薬(DAA)が開発されたことにより、ほとんどのC型慢性肝炎症例でHCV駆除が可能となった。それでも発癌は一定の割合で起きている。

アルコール性肝障害において、原因治療が禁酒であることは論を俟たない。しかしながら、addictionの成立している状態で禁酒を成功させることは容易でない。最近になり、アルコール依存症治療において、すぐに飲酒をやめることができない場合は飲酒量を減らすことから始め、飲酒による害をできるだけ減らすというハームリダクションの概念が提唱されている。アルコール依存症における飲酒量低減薬ナルメフェンが登場し、アルコール肝障害においても新たな展開が期待されているところである。アルコール肝障害においても、肝線維化が進展した段階では、禁酒によっても発癌は一定の割合で起きる。

このような状況の中で、肝障害を背景とした肝癌の治療においては、肝予備能を改善、あるいは維持することの重要性が再認識されつつある。本セミナーでは、以上のような観点から、肝癌についての最近の話題と今後の展望について概説する。

## C型肝炎治療の最近の話題

### Recent Topics on Hepatitis C Treatment

竹原 徹郎

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

Takehara Tetsuo

Professor and Chairman, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine

---

C型肝炎に対する治療は、直接作用型抗ウイルス薬(DAA)の登場により、多くの患者で95%超のウイルス排除ができる時代になった。一方、非代償性肝硬変を伴うC型肝炎ウイルス感染症に対しては、これまで有効な治療法がなかった。昨年このような患者群に対して、ソホスブビル／ベルパタスビル治療の有効性と安全性が示され、はじめて治療が可能になった。本講演では、C型肝炎の最新の治療について、特に非代償期の治療に焦点をあてて講演する。

## 肝細胞死とマクロファージの相互作用による NASH の発症機構

### Role of hepatocyte death-induced macrophage activation in the pathophysiology of NASH

菅波 孝祥

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野

Suganami Takatoshi

Department of Molecular Medicine and Metabolism, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

---

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) では、明らかな飲酒歴がないにもかかわらず、肝細胞の脂肪化・障害 (風船様変性) や肝細胞周囲性の線維化など、アルコール性肝障害と類似の病理組織像を呈する。従来、両者の成因は全く異なると考えられていたが、脂肪化、酸化ストレス、炎症性サイトカインなど数多くの共通基盤が明らかになってきた。最近、我々は、過剰な脂肪蓄積により細胞死に陥った肝細胞を核としてマクロファージが集積するユニークな組織像 (CLS: crown-like structure) を同定し、これを起点として肝細胞周囲性の線維化が進展することを明らかにした。動物モデルと同様に、ヒト NASH においても CLS 形成が認められ、特に脂肪肝から NASH への移行期に最も増加する。本シンポジウムでは、CLS 形成機序に関する我々の知見を紹介し、NASH の診断・治療への応用について議論したい。

## アルコールと糖尿病

### Alcohol and diabetes mellitus.

鈴木 亮

東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科

Suzuki Ryo

Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology Tokyo Medical University

---

忘年会・新年会を終えた年初数ヶ月間の糖尿病外来といえば、一年で HbA1c がもっとも上昇する要注意の時期であるが、適量のアルコール消費はむしろ血糖コントロールを改善し、2 型糖尿病発症リスクを低下させるという疫学研究の結果がしばしば話題になる。おそらくインスリン感受性改善によるものと考えられ、糖尿病診療ガイドライン 2019 ではアルコール摂取量は上限 25g/日を目安に「個々の飲酒習慣によって個別化を図る」としており、必ずしも禁止していない。アルコール消費量と糖尿病関連病態の U 字カーブの関係は女性や非アジア系集団で観察されることが多い。韓国人男性において月に 2-4 回の飲酒(70g 以上/回)でも空腹時血糖異常(IFG)のリスクが有意に上昇するとの報告があり、アジア人男性の場合は機会飲酒でも「適量」の範囲は難しい。大酒家は肝臓や膵臓の障害により血糖コントロール困難な糖尿病患者が多いが、大量飲酒に伴う低血糖はインスリン使用中の糖尿病患者はもちろんのこと、糖尿病でなくても低栄養が背景にある場合などでしばしばみられる病態である。ビグアナイド薬を服用している場合は乳酸アシドーシスに注意する。

## 腸内細菌叢と胆汁酸代謝からみた腸肝相関

Gut-liver axis analyzed from the interaction between microbiota and bile acids

内藤 裕二

京都府立医科大学消化器内科学

Naito Yuji

Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

腸肝相関解析において腸内細菌叢とその代謝物分析は極めて重要である。肝臓で合成・抱合された胆汁酸(BA)は腸内細菌により様々な代謝され、逆に BA は直接的に細菌叢に影響する。非アルコール性脂肪性肝疾患モデルである高脂肪食(HFD)負荷マウスを用いて、脂肪肝病態に及ぼす BA ならびに腸内細菌叢、肝・腸肝遺伝子発現解析を行った結果、興味ある知見を得たため紹介したい。6 週齢 C57BL/6 雄性マウスを普通食群(C 群)、HFD 群(H 群)、EGCG 添加 HFD 群(E 群)の 3 群に分け飼育した。8 週後、血液生化学的検査、肝臓組織 HE 染色、盲腸内容物の 16S rRNA シーケンス解析(V3-V4)による細菌叢解析、血清中 BA の LC-MS/MS 解析、大腸と肝臓組織遺伝子発現マイクロアレイ解析を実施した。H 群によって増加した肝臓重量、脂肪滴面積および中性脂肪含有量は E 群で有意に抑制された。腸内細菌叢  $\beta$  多様性は 3 群間で有意に異なり、H 群において上昇した Firmicutes/Bacteroidetes 比は E 群において有意に低下した。属レベルでは、E 群は H 群と比較して、*Adlercreutzia* 属、*Akkermansia* 属、*Allobaculum* 属が有意に増加し、H 群で増加した *Desulfovibrionaceae* 科菌は E 群において有意に抑制された。H 群で減少した遊離型の一次 BA(CA、 $\beta$ -MCA)は E 群で有意に増加し、FXR の拮抗作用が報告されているタウリン抱合型 BA は H 群で増加したが、E 群で有意に抑制された。BA と腸内細菌叢とのヒートマップ相関解析では、BA 代謝改善には *Akkermansia* 属菌、一方で BA 代謝異常には *Desulfovibrionaceae* が強く相関した。H 群に比較して retinoid X receptor (RXR)シグナルや farnesoid X receptor (FXR)シグナルが E 群において活性化していた。E 群での一次 BA の増加、タウリン抱合型 BA の減少は、脂肪肝抑制作用を説明する新規なメカニズムであると示唆され、血清タウリン抱合型 BA 濃度は肝脂肪蓄積のよいバイオマーカーであると考えた。

## ポスト DAA 時代の肝臓病学 —古くて新しい胆汁酸研究

Bile acid research in post -DAA era

加川 建弘

東海大学医学部内科学系消化器内科

Kagawa Tatehiro

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
Tokai University School of Medicine.

---

C 型肝炎ウイルスに特異的な経口抗ウイルス薬(DAA)の登場により、ほとんどの C 型慢性肝炎、肝硬変患者においてウイルス排除が得られるようになった。また、DAA 治療により肝がんリスクが低下することが多くの臨床研究で確認されている。

DAA の普及とともに、2017 年頃からアメリカ肝臓学会における C 型肝炎関連の演題が減少し、基礎医学への回帰が見られる。特に胆汁酸関連の演題が増加している。その要因として、胆汁酸調節のフィードバック分子機構が明らかになったこと、胆汁酸がシグナル分子として脂質代謝、糖代謝に深く関与すること、胆汁酸が腸内細菌と相互作用することにより、腸管と肝を繋ぐ重要な因子として認識され始めたこと、などが挙げられる。

胆汁酸のレセプターとして、核内レセプターFXR、GPCR である TGR5が発見された。さらに FGF19 といった腸管と肝の橋渡しをおこなう分子、各臓器に局在する胆汁酸トランスポーターの存在が明らかにされ、かかる分子を標的とした治療介入がさかんに行われている。対象となる疾患は原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)などを代表とする胆汁うっ滞症のみならず、脂肪肝炎(NASH)、便秘異常など多岐にわたっており、その一部はすでに治療薬として承認されている。本セミナーでは現在行われている臨床研究を含め、胆汁酸研究の概略を紹介する。



第 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
( 抄 録 )

**一般演題**



## Oxytocin receptor 遺伝子多型とアルコール依存症との関連研究 Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and alcohol dependence

宮本 真起子

麻布大学大学院環境保健学研究科環境保健科学専攻精神機能学分野

Miyamoto Makiko

Laboratory of Physiology (Project of Neurophysiology), Course of Environmental Health Science, Graduate School of Environmental Health, Azabu University

---

【背景】本研究では、アルコール依存形成の要因の一つである脳内報酬システムへの寄与が疑われる oxytocin receptor gene (OXTR) 上に存在する rs53576 および rs2254298 遺伝子多型に着目し、アルコール依存症脆弱性の個人差への影響について検討を行った。【方法】対象は、DSM-IV の診断基準においてアルコール依存症と診断されたアルコール依存症患者 64 人、アルコール依存の経歴のない健常者 75 人とし、対象者から同意を得た上で採血を行った。解析対象となる OXTR 多型の遺伝子型は、PCR-RFLP 法により決定した。本研究は麻布大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会および東京都医学総合研究所の研究倫理審査委員会の承認を得ている。【結果】解析の結果、rs53576 多型における G アレル頻度がアルコール依存症患者群において高く、有意な差異が認められた。さらに、アルコール依存症患者群と健常者群の間で rs53576 および rs2254298 多型からなる A-G ハプロタイプ頻度が患者群において低く、関連傾向が認められた。【結論】以上から、OXTR 多型のアレルおよびハプロタイプがアルコール依存脆弱性の個人差に影響を与える可能性が推測された。

## フラッシングと ADH1B/ALDH2 遺伝子型の組み合わせによる アルコール依存症のリスク評価

Combinations of alcohol-induced flushing with genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and a risk of alcohol dependence in Japanese men and women

横山 顕

国立病院機構久里浜医療センター

Yokoyama Akira

National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center

目的:少量飲酒での顔のフラッシング反応と ADH1B/ALDH2 遺伝子型との組み合わせによるアルコール依存症(ア症)のリスクを検討する。方法:男性は 3721 例のア症と 610 例の健診受診者、女性は 335 例のア症と 406 例の健診受診者(40~79 歳)であり、男女別の症例対照研究を行った。フラッシングは、ビールコップ 1 杯の飲酒で顔が赤くなる体質の有無を、現在と飲酒し始めの 1~2 年間につき質問(簡易フラッシング質問紙法)し、遺伝子型は末梢血 DNA から判定した。結果:never or former flushing、遅い代謝の ADH1B\*1 allele、活性型 ALDH2\*1/\*1 genotype が男女ともア症群でより高頻度であった。男性ではすべての ADH1B/ALDH2 遺伝子型の組み合わせにおいて、女性ではヘテロ欠損型 ALDH2\*1/\*2 保有者において、never or former flushing が対照群に比べ有意に高頻度であった。遺伝子の組み合わせでは ADH1B\*1 allele と ALDH2\*1 allele の数が多いほどア症のリスクは高く、ADH1B\*1/\*1+ALDH2\*1/\*1 のオッズ比(95%CI)は ADH1B\*2/\*2+ALDH2\*1/\*2 に比べ男性で 46.7(24.8-88.2)、女性で 31.8(13.7-77.8)と最大であった。どの遺伝子型の組み合わせにおいても、never or former flushing を組み合わせると、current flushing を組み合わせた場合よりオッズ比は著しく上昇し、current flushing+ADH1B\*2/\*2+ALDH2\*1/\*2 を基準に、never or former flushing+ADH1B\*1/\*1+ALDH2\*1/\*1 のオッズ比は男性で 230(110-480)、女性で 345(42.8-999)と最大であった。結論:簡易フラッシング質問紙法の never or former flushing はどの ADH1B/ALDH2 遺伝子型の組み合わせにおいても独立したア症の強力な危険因子であった。フラッシングと遺伝子型の組み合わせによって男女ともア症のより詳細なリスク評価が可能であった。

## 脂肪酸組成に基づいた新たな音響学的 NASH 診断手法の試み Fatty acid-based acoustic impedance imaging for diagnosis of NASH

丸山 紀史 椎名 秀一郎  
順天堂大学医学部消化器内科

Maruyama Hitoshi Shiina Shuichiro  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

【目的】非アルコール性脂肪肝炎(NASH)では、非硬変期においても特徴的な肝脂肪酸組成を呈する。今回、肝組織における脂肪酸(FA)組成に基づいた、新たな音響学的 NASH 診断法を提案した。

【方法】マウス 12 個体(コントロール[C]4、STAM マウス[脂肪肝 SS4、NASH4])と手術検体を得た臨床例 8 例(C2 例、SS3 例、NASH3 例)を対象とした。肝組織において、FA 組成分析ならびに高周波超音波顕微鏡システムを用いた音響特性計測(インピーダンス、Inp)を行った。また FA 単体(35 種)での音響特性も計測し、肝組織の FA 組成・組織所見や音響情報との関連を検討した。

### 【成績】

1.FA の音響特性:全 35 種の FA における Inp 中央値は 0.7(0.49-0.72)であった。Inp < 0.7 の 17 種の FAs が低 Inp 群、Inp > 0.7 であった 13 種の FAs が高 Inp 群として分類された。

2.マウスでの検討:Inp は、C (1.71 ± 0.61), SS (1.69 ± 0.38), NASH (1.63 ± 0.29)と病期の進展に伴って低下し(C vs. SS,  $p = 0.55$ ; C vs. NASH,  $p = 0.04$ ; SS vs. NASH;  $p = 0.1$ )、肝組織中の FA 組成ならびにその音響特性と関連していた。

3.臨床例での検討:Inp はマウスと同様に、C (1.825 ± 0.21), SS (1.786 ± 0.005), NASH (1.757 ± 0.015)と病期の進展に伴って低下し(C vs. SS,  $p = 0.02$ ; C vs. NASH,  $p = 0.003$ ; SS vs. NASH;  $p = 0.05$ )、肝組織中の FA 組成ならびにその音響特性と関連していた。

【結論】低 Inp は NAFLD を強く示唆する音響特性であり、NASH においてその傾向は特に顕著であった。本所見は肝組織における FA 組成を背景にしていることが示唆され、新たな NASH 診断法への応用に期待される。

## Sulforaphane (SFN)によるアルコール肝線維症抑制効果の検討

Sulforaphane ameliorates ethanol mediated liver fibrosis in mice

石田 光志 鍛冶 孝祐 佐藤 慎哉 村田 晃児 浪崎 正 吉治 仁志  
奈良県立医科大学 内科学第3講座

Ishida Koji Kaji Kosuke Sato Shinya Murata Koji Namisaki Tadashi Yoshiji Hitoshi  
Nara Medical University 3Rd Department of Internal Medicine

**【目的】**食品化合物 SFN は、Nrf2 活性化剤として知られている。今回、SFN のアルコール肝線維症抑制効果、およびその機序を基礎的に検討した。

**【方法】**アセトアルデヒドで刺激した肝星細胞株 LX-2 に SFN を添加し、増殖能、線維化マーカー( $\alpha$ -SMA、collagen1a1、TGF  $\beta$ )測定を行った。次に in vivo の検討として、10 週齢雌性 C57BL/6 を①陰性コントロール群、②四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)投与群、③CCL<sub>4</sub>+EtOH 群(EtOH liquid diet+CCl<sub>4</sub>)、④SFN 群(EtOH liquid diet+CCl<sub>4</sub>+SFN)の4群に分け、8 週後に肝組織を採取した。肝組織で  $\alpha$ -SMA 染色、Sirius Red 染色を行った。さらに、肝組織における各種線維化マーカーの発現、HO-1、NQO1、GST などの抗酸化ストレスマーカーの発現、IL1  $\beta$  TNF  $\alpha$  などの炎症マーカーの発現、TBARS assay による malondialdehyde(MDA)測定を行った。

**【結果】**In vitro の検討において、アセトアルデヒド刺激により上昇した LX-2 の増殖能および線維化マーカーの発現レベルは SFN 添加により有意に低下した。In vivo の検討において、CCl<sub>4</sub>+EtOH 群で認められた肝線維化は、SFN 群では有意に抑制されていた。さらに、SFN 群の肝組織中における HO-1、NQO1、GST の発現は有意に上昇し、IL1  $\beta$  TNF  $\alpha$  の発現、および MDA は有意に低下していた。

**【結論】**SFN はアルコール性肝線維症を抑制することを示した。その機序には抗酸化作用および抗炎症作用が関与していることが示唆された。

## アルコール性肝硬変における ALD/NAFLD Index 低値例の臨床的特徴 Clinical characteristics of a low level of ALD/NAFLD index in patients with alcoholic liver cirrhosis

坂牧 僚 横山 邦彦 森田 真一 上村 顕也 高村 昌昭 寺井 崇二  
新潟大学 消化器内科学

Sakamaki Akira Yokoyama Kunihiko Morita Shinichi Kamimimura Kenya Takamura Masaaki Terai Shuji  
Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University

【目的】アルコール性肝硬変の中にも高度肥満を呈し、病態的に非アルコール性脂肪性肝炎とのオーバーラップともいえる症例も散見される。今回我々は、ALD/NAFLD Index (ANI) を用い、アルコール性肝硬変における ANI 低値例の臨床的特徴を評価した。

【方法】病理学的あるいは臨床的に診断された、アルコール性肝硬変 181 例、非アルコール性肝硬変 69 例を対象とした。アルコール性肝硬変は診断時の ANI で 0 未満と 0 以上の 2 群に分類し、後方視的に比較検討を行った。

【成績】診断時の年齢中央値は 65 歳で、男性が 74.8%、3 年生存率は 71.5%であった。ANI0 未満は 35 例、0 以上は 146 例で、Child-Pugh A/B/C は ANI0 以上で 60/51/35、ANI0 未満で 18/15/2、非アルコール性で 36/25/8 で ANI0 以上に非代償性が多い傾向があった( $P=0.046$ )。3 年生存率はそれぞれ 68.1%、76.5%、76.6%であり( $P=0.220$ )、肝予備能の差異が予後に影響しているものと推測された。

【結論】ANI 低値例はアルコール性肝硬変でありながら非アルコール性に近い病態であると推測された。

## 当院におけるアルコール性急性肝不全と Acute-On-Chronic Liver Failure の臨床的特徴

Analysis of treatment of acute-on-chronic liver failure in 2 patients with alcohol-related liver disease.

伊藤 顕太郎 内山 明 中寺 英介 深田 浩大 福原 京子 今 一義 山科 俊平 池嶋 健一  
順天堂大学医学部消化器内科

Ito Kentaro Uchiyama Akira Nakadera Eisuke Fukada Hiroo Fukuhara Kyoko Kon Kazuyoshi Yamashina Syunhei  
Ikejima Kenichi  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

【背景】急性肝不全、Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF)は予後不良な疾患であり内科的治療のみならず肝移植などの集学的治療を要する。【方法】2008年から2018年3月の間に当院で血漿交換治療を施行した急性肝不全23例、ACLF2例のうちアルコールを起因とした4症例を中心に臨床的特徴について検討した。【結果】患者背景は、年齢中央値歳50(19-65歳)、男性/女性15/10例、急性肝不全症例の成因はA型肝炎3例、急性B型肝炎6例、B型肝炎急性増悪1例、薬物性肝障害4例、自己免疫性肝炎(AIH)1例、原因不明8例でありACLF症例の成因はアルコール性2例、であった。急性肝不全症例のうち急性型は19例、亜急性型4例であった。25例中20例は救命でき(そのうち4例は生体肝移植)。A型肝炎3/3例(1例肝移植)で救命、急性B型肝炎では4/5例で救命、AIH1/1例で救命、B型肝炎急性増悪1/1(肝移植)で救命し得た。薬物性では3/4例(1例肝移植)で救命しえた。ACLFでは、アルコール性1/2例で救命、アルコール4例の患者背景は、年齢中央値43(26-63)、男性/女性3/1例、4例ともアルコール性肝障害を背景に飲酒量増加によりアルコール性肝炎で来院。血漿交換療法の回数では、非アルコール性では $6.5 \pm 6.7$ 回に比べ、アルコール性では、 $3.5 \pm 1.6$ 回と少ない回数で離脱可能となった。救命症例(20例)での検討では、アルコール3例のうち2例では、退院後も飲酒継続しており、積極的に断酒の指導をしていた。また、1例は上顎洞がんで死亡していた。一方、非アルコール性症例では、17例中15例は生存しており1例は死亡・1例は詳細不明となっていた。【結論】血漿交換療法を導入した急性肝不全・ACLF症例の救命率は80%で、そのなか4例は肝移植で救命しえた。一方、アルコール症例では、救命し得た3例中2例は退院後より徐々に飲酒を再開していた。アルコール依存に対して積極的に治療を行うべきと考えられた。

## 肥満糖尿病モデルマウスにおけるグリシンの肝内脂肪組成変化と インスリン抵抗性の検討

Dietary glycine prevents metabolic steatohepatitis in diabetic KK-Ay mice through remodeling of hepatic lipid profile.

多田 昌弘<sup>1,2</sup> 内山 明<sup>1</sup> 福原 京子<sup>1</sup> 今 一義<sup>1</sup> 山科 俊平<sup>1</sup> 池嶋 健一<sup>1</sup>  
順天堂大学医学部消化器内科<sup>1</sup> 越谷市立病院消化器科<sup>2</sup>

Tada Masahiro<sup>1,2</sup> Uchiyama Akira<sup>1</sup> Fukuhara Kyoko<sup>1</sup> Kon Kazuyoshi<sup>1</sup> Yamashina Shunhei<sup>1</sup> Ikejima Kenichi<sup>1</sup>  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine<sup>1</sup> Department of Gastroenterology, Koshigaya Municipal Hospital<sup>2</sup>

【目的】グリシンは KK-Ay マウスの脂肪性肝炎発症・進展を抑制するが、今回グリシンの肝内脂肪酸組成と耐糖能異常に対する効果を検討した。【方法】雄性 8 週齢 KK-Ay マウスに 5%グリシン含有飼料ないしコントロール飼料を 1 週摂餌させ、グルコースおよびインスリンを腹腔内投与し負荷試験を行った。肝組織中の SREBP1c、FAS、FADS1、ELOVL5、ELOVL6 の mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR 法で、インスリン負荷後の肝組織内の Akt のリン酸化を Western blot で解析し、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で肝内脂質類の網羅的測定と差異解析を行った。【結果】グリシン投与群は、糖負荷 30 分後の血糖値はコントロール群に比べ有意に低値で、インスリン負荷 30 分後からコントロール群に比べ有意に血糖値の低下を認めた。インスリン負荷 15 分後の Akt のリン酸化はグリシン投与群で有意に高値、脂質代謝制御遺伝子の mRNA 発現量はグリシン投与群で有意に低値を示した。肝組織中の脂質組成解析で、グリシン投与群では一価不飽和脂肪酸の有意な減少、多価不飽和脂肪酸の有意な増加を認めた。【結論】グリシンは、インスリン抵抗性の改善と肝組織中の脂肪酸組成変化に関与し脂肪性肝炎発症・進展抑制効果を発揮する可能性が示唆された。

## 臨床病態に基づいたアルコール性肝障害(NIAAA)モデルの検討

### Modification of alcoholic liver injury model (NIAAA model) based on clinical condition

堀口 昇男<sup>1,2,3</sup> 柿崎 暁<sup>2</sup> 浦岡 俊夫<sup>2</sup> 田村 遵一<sup>3</sup> Bin Gao<sup>1</sup>

米国アルコール研究所/米国立衛生研究所<sup>1</sup> 群馬大学大学院医学系研究科 消化器・肝臓内科<sup>2</sup>

群馬大学大学院医学系研究科 総合医療学/総合診療部<sup>3</sup>

Horiguchi Norio<sup>1,2,3</sup> Kakizaki Satoru<sup>2</sup> Uraoka Toshio<sup>2</sup> Tamura Junichi<sup>3</sup> Bin Gao<sup>1</sup>

NIAAA/NIH<sup>1</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Gunma University School of Medicine<sup>2</sup>

Department of General Medicine, Gunma University School of Medicine<sup>3</sup>

＜緒言＞マウスアルコール性肝障害モデルとして、5%エタノール Lieber Decarli 食を4週間投与する方法が用いられてきたが、このモデルでは肝脂質沈着が病態の中心であり、肝炎症は軽度なものであった。我々は、肝炎症を惹起しヒトでのアルコール性肝障害に類似した病態を呈する NIAAA モデル(5%エタノール Lieber Decarli 食を10日間+20%エタノールを1回ビンジドリンク(ゾンデで胃内に注入))を報告した(Nat Protocol, 2013)。

＜目的＞今回、臨床病態に基づいたアルコール性肝障害モデル作成のため、(1)長期間(4週-12週間)の5%エタノール Lieber Decarli 食に1回のビンジドリンクを負荷したモデル、(2)5%エタノール Lieber Decarli 食に複数回のビンジドリンクを負荷したモデル、(3)肝線維化解析のため NIAAA モデルに四塩化炭素を負荷したモデル、(4)(NASH+アルコール性肝障害モデルとして)高脂肪食負荷後にビンジドリンクを加えたモデルを解析した。

＜結果＞(1)-(3)のモデルでは、従来の NIAAA モデルに比較して有意な AST、ALT の上昇、肝臓への好中球浸潤が確認された。(3)のモデルでは四塩化炭素単独投与群に比較して、アルコールによる肝線維化促進作用が確認された。(4)のモデルでは、高脂肪食単独群に比較して、ビンジドリンク負荷で有意な AST、ALT の上昇、肝臓への好中球浸潤、好中球遊走に關与するケモカイン CXCL-1 の血清濃度上昇が確認された。

＜結語＞従来の NIAAA モデルに、Lieber Decarli 食の投与期間、ビンジドリンクの回数、四塩化炭素や高脂肪食負荷を調節することで、より臨床病態に基づいたアルコール性肝障害のメカニズムが解明される可能性が示唆された。

## アルコールがマウス腎に及ぼす影響

### What impact of alcohol consumption on murine kidney?

勝山 碧<sup>1</sup> 長谷場 健<sup>2</sup> 奥田 貴久<sup>1</sup>

日本医科大学 法医学<sup>1</sup> 神奈川歯科大学 法医学<sup>2</sup>

Katsuyama Midori<sup>1</sup> Haseba Takeshi<sup>2</sup> Okuda Takahisa<sup>1</sup>

Department of Legal Medicine, Nippon Medical School<sup>1</sup> Depart of Legal Medicine, Kangawa Dental University<sup>2</sup>

---

アルコール (Alc)の代謝は肝の Alc 脱水素酵素 class I (ADH1)が担うことはよく知られている。また、急性 Alc および慢性 Alc 摂取時には高 Km Alc 脱水素酵素 class III (ADH3)が ADH1 と相補的に Alc 代謝を担うことが分かっている。ADH3 は肝の次に腎に多く分布しており、腎での Alc の影響が見られると考え、事実我々は Alc に起因するボーマン嚢上皮細胞の立方化を発見した。そこから更に発展させるべく、立方化以外の Alc の影響を検討した。9 週齢雄の C57BL/6N (WT)および ADH3 ノックアウト (Adh3<sup>-/-</sup>)マウスに 10%Alc もしくは水を1か月摂取させた。腎は光顕および電顕で観察した。WT は Alc により近位尿細管上皮細胞が障害を受けていた。さらに糸球体では足細胞が変性しており、この結果は尿中アルブミンが有意に高値を示したことから裏付けられていた。一方、Adh3<sup>-/-</sup>は Alc により近位尿細管上皮細胞が軽微な障害を受けていた。興味深いことに、Adh3<sup>-/-</sup>は水投与群で足細胞の変性が観察された。以上より、Alc が ADH3 の存在下で腎障害に寄与している可能性が示唆された。

## 口腔内常在菌におけるアセトアルデヒド耐性・産生菌仮説の検討

On the hypothesis of acetaldehyde-resistance microbiota in oral cavity

藤宮 龍也 姫宮 彩子

山口大学医学部法医学講座

Fujimiya Tatsuya Himemiya-Hakucho Ayako  
Yamaguchi University

---

アルコール(EtOH)からアセトアルデヒド(AcH)が産生され、アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)により分解される。日本人の4割ほどが *ALDH2\*2* 遺伝子を持ち、AcH が蓄積して顔面紅潮や悪酔い症状が生じるフラッシュヤーである。ALDH2 は抗酸化ストレス応答を担う酵素で、欠損者に食道癌・咽頭癌などが多い。*ALDH2\*2* 遺伝子は進化論的に不利であるが、AcH にホルミシス効果があるか不明で、なぜ日本人に多いかは AcH パラドックスである。我々は、呼気 EtOH・AcH 検査において、内因性の AcH がフラッシュヤーで認められることがあり、EtOH のうがい実験から口腔内において EtOH から AcH が産生されることを報告した。このことから、フラッシュヤーにおいては遺伝的に AcH が産生され、AcH 耐性のある菌が常在して、EtOH 暴露により AcH を産生する可能性が考えられた。これを AcH 耐性・産生菌仮説として、口腔内 AcH 産生を検討している。今回は、飲酒・喫煙経験のない健康な高校生を対象に呼気 AcH・EtOH 濃度と ADH・ALDH2 遺伝子型、口腔内細菌との関連についての検討の一部を報告し、今後の展望を検討したい。

## アルコール性肝硬変にみたサルコペニア関連因子の検討 -成因別の相違を含めて-

Examination of the cause of sarcopenia in alcoholic cirrhosis

村田 晃児 浪崎 正 鍛冶 孝祐 佐藤 慎哉 石田 光志 吉治 仁志  
奈良県立医科大学 消化器・代謝内科

Murata Koji Namisaki Tadashi Kaji Kosuke Sato Shinya Ishida Koji Yoshiji Hitoshi  
Nara Medical University

---

【背景】肝硬変(LC)の成因別にサルコペニア(SP)合併に影響を与える要因について解析した。【方法】LC患者217例をNASH(N群)/アルコール性(A群)/C型(C群):27例/82例/108例に分け、エンドトキシン(ET)を含めた臨床的因子を比較検討した。ETをendotoxin activity assay(EAA)で評価した。【成績】A群/N群/C群のEAA値は $0.30 \pm 0.11 / 0.33 \pm 0.14 / 0.31 \pm 0.12$ 、SP合併率は30.4%/22.2%/34.2%、SP肥満合併率は4.8%/11.1%/4.7%であった。すべての群で骨格筋量(SMI)とBMIは正の相関を示した。またA群では、SMIとChEに正の相関、SMIとEAAに負の相関を認めた。N群ではSMIとChE、TG、BTR、Znに正の相関を認めた。すなわち、A群ではEAAがSMIと負の相関、N群ではTG、BTR、Znなどの栄養関連マーカーがSMIと正の相関、C群ではSMIとBMIの間のみ正の相関を認めた。【結語】肝硬変の成因別でSP合併に与える因子は異なり、特にアルコール性LCではETの関与が重要である可能性が示唆された。

## アルコール多飲者に生じた肝ポルフィリン症の画像所見

Imaging diagnosis of liver porphyria associate with heavy users of alcohol

大久保 裕直 石塚 敬 北川 隆太  
順天堂大学練馬病院 消化器内科

Okubo Hironao Ishizuka Kei Kitagawa Ryuta  
Juntendo University Nerima Hospital Department of Gastroenterology

【背景】肝ポルフィリン症は超音波(US)上肝内多発の高エコー域の多発が典型的で、多発性限局性脂肪肝様の画像所見を呈する。今回、その画像所見・病理所見につき検討した

【症例1】60歳台女性。4-5合/日×30年の飲酒歴あり。USにて背景肝のエコーレベルは上昇、肝内に1-3cm大の類円形高エコー結節が多数みられた。CTでは多発する低吸収域を認め、MRIで同部はT1WI in phaseで高信号、out of phaseで低信号を示し、T2\*WIでは著明な高信号を呈した。高エコー腫瘍部と背景肝からの肝生検にて、両者とも大小の脂肪滴の沈着を認めるも、高エコー部により強くみられた。ベルリン青染色では、低エコー部分にやや強い鉄の沈着がみられた。節酒後は、CTでの低吸収化は不明瞭、MRI T1WIでのout of phaseでの信号値低下は消失した。US上は背景肝エコーレベルの低下は認めるが、多発高エコー腫瘍は不変であった。【症例2】50歳台男性。2合/日×30年の飲酒歴あり。USにて肝内に1-3cm大の類円形の高エコー腫瘍が多数みられ、MRIで同結節はT2WIでやや高信号を示しfat-suppressionを認めた。CTAP, CTHAで肝内動脈および門脈血流の不均等を認めた。高エコー結節から肝生検では、小滴性の脂肪沈着を認めた。【考察・結語】画像所見の経時的推移から、肝内多発高エコー結節は必ずしも脂肪沈着を反映しているとは限らず、鉄の沈着の肝内差異も関与していることが推測された。また、高エコー結節の多発する成因として、肝内動脈・門脈血流の不均等の関与も考えられた。

## 表在型食道癌再発患者における飲酒習慣と体組成変化の検討

Examination of drinking habits and body composition change in patients with recurrent superficial esophageal cancer

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

Mizusawa Takeshi Hashimoto Satoru Kamimura Hiroteru Takamura Masaaki Terai Shuji  
Niigata University

### 【目的】

食道癌の危険因子として飲酒量の関与が挙げられている。また近年栄養アセスメントの指標として体組成評価が注目されている。今回食道癌患者を対象に初発群と再発群の飲酒量とESD後の体組成変化を検討した。

### 【方法】

2018年5月～2019年4月に表在型食道癌に対するESDを施行した37例を対象とした。入院時に飲酒量を聴取し、入院時・退院時・1か月後・3か月後に体重、筋肉量、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積を測定した。咽頭癌・食道癌の既往のある再発群16例と、初発群21例に分け、両群間で比較検討した。

### 【結果】

飲酒量(純アルコール換算):再発群;30～40g、初発群;30～40g、flusher:再発群;83%、初発群;65%、再発群でflusherが多い傾向であった。再発群の入院時の体重(kg)/筋肉量(kg)/内臓脂肪面積(cm<sup>2</sup>)/皮下脂肪面積(cm<sup>2</sup>)はそれぞれ56.8/40.4/47/115、初発群は60.4/43.7/55/147で、皮下脂肪面積のみ再発群で有意に低かった(P=0.04)。①体重変化率(%)(退院時/1か月後/3か月後):再発群;96.6/99.5/100.0、初発群;96.4/98.1/99.1。②筋肉量変化率(%):再発群;94.3/98.3/99.8、初発群;96.7/98.9/99.6。③内臓脂肪面積変化率(%):再発群;75.9/97.0/110.9、初発群;85.0/93.5/87.8。④皮下脂肪面積変化率(%):再発群;95.1/91.5/96.1、初発群;91.1/85.2/80.0。両群とも体重・筋肉量・内臓脂肪面積で1週間後に低値となり、1か月後および3か月後には徐々に上昇したが、皮下脂肪面積は低値が持続した。全項目で両群間に有意差を認めなかった。

### 【結論】

再発群と初発群で、flusherは再発群に多い傾向であるが、体組成変化に相違はなく、今後さらに長期的な評価を行う予定である。

## アルコール性慢性膵炎の膵石治療について

### Therapy of pancreatic stone for alcoholic chronic pancreatitis

高崎 祐介 藤澤 聡郎 牛尾 真子 山形 亘 鈴木 彬実 大川 良洋 落合 一成 富嶋 享 石井 重登  
池嶋 健一 永原 章仁 伊佐山 浩通  
順天堂大学医学部消化器内科

Takasaki Yusuke Fujisawa Toshio Ushio Mako Yamagata Wataru Suzuki Akinori Okawa Yoshihiro Ochiai Kazushige  
Tomishima Ko Ishii Shigeto Ikejima Kenichi Nagahara Akihito Isayama Hiroyuki  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

#### 【目的】

アルコールによる慢性膵炎、膵石が疼痛を引き起こしたり、膵石が膵管に嵌頓したりすることでさらなる膵機能低下を引き起こすことが知られており治療の適応になる。そこで当院におけるアルコール性慢性膵炎による膵石の治療成績を検討するとした。

#### 【方法】

2018年10月から2019年11月まで当院でアルコール性慢性膵炎による膵石治療を行った9名を抽出した。これらの患者において治療方法、結石破碎率、結石完全除去率、ESWL施行回数、合併症を検討した。

#### 【結果】

平均年齢は65.8歳、男性は8例であった。当院で行っている膵石治療は体外衝撃波膵石破碎療法(ESWL)、電気水圧衝撃波胆管結石破碎療法(EHL)である。そのうちESWLとEHL併用したものは5例であった。結石破碎率は88.9%(8例)であり、結石完全除去率は55.6%(5例)であった。現在治療中の3例を含んでおり、結石完全除去率は今後上昇することが見込まれる。結石完全除去できたもののESWL施行回数は中央値3回(2-4)であった。合併症は1例にERCP後膵炎が見られた。

#### 【結語】

アルコール性慢性膵炎の膵石治療の結石破碎療法は高い結石破碎率を認め、治療に複数回のESWLやERCPを必要とし時間を要するが結石完全除去することも可能である。

## アルコール性肝硬変の肝移植例の再飲酒危険因子の検討

Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcohol-related cirrhosis

児玉 和久 谷合 麻紀子 佐川 孝臣 五十嵐 悠一 小木曾 智美 徳重 克年  
東京女子医科大学 消化器内科学

Kodama Kazuhisa Taniai Makiko Sagawa Takaomi Ikarashi Yuichi Kogiso Tomomi Tokushige Katsutoshi  
Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Women'S Medical Univrsity

【はじめに】我が国において今後、アルコール性肝硬変(ALD)の肝移植例の増加が予想される。ALD の移植後生存率は他疾患と比較して同等との報告があるが、ALD は再飲酒の問題があり、長期予後を含め詳細は明らかでない。ALD 移植例の移植後の経過を明らかにすることを目的とし検討した。

【対象】2011 年 9 月～2018 年 11 月までの期間において当院で肝移植を行った ALD を対象とした。生存期間は移植施行日から最終観察日(死亡日を含む)までとした。

【結果】ALD9 例(年齢中央値 56 歳、男性 56%、MELD 中央値 19 点、Child-Pugh 中央値 12 点)に対して肝移植(生体: 8 例、脳死 1 例)が施行され、ABO 血液型不適合移植は 2 例であった。肝細胞癌合併は 1 例のみであった。生存期間中央値は 1292 日(338-2806 日)で、女性 2 例が死亡、44%(男性 3 例、女性 1 例)に再飲酒を認めた。再飲酒群と禁酒群に大きな差は認めなかったが、男性が多く、禁酒期間が短い傾向を認めた。

【結語】ALD 移植後生存率は良好で 3 年生存率 89%であった。9 例中 2 例(22%)が移植 2 年、4 年後に肝障害を伴う再飲酒を認めた。当院での検討では再飲酒例に男性、飲酒前禁酒期間が短い傾向を認めた。

## ラットの *Clostridium difficile* 感染モデルにおける腸内細菌叢に関する検討 Characteristics of fecal microbiota on *Clostridium difficile* infection in rats

矢野 彩音<sup>1</sup> 石毛 崇之<sup>2</sup> 伊藤 智<sup>3</sup> 安達 明<sup>3</sup> 塚本 篤士<sup>3</sup> 石崎 直人<sup>4</sup> 古畑 勝則<sup>4</sup> 曾川 一幸<sup>1</sup>  
麻布大学生命・環境科学部生化学研究室<sup>1</sup> 千葉大学医学部附属病院検査部<sup>2</sup>  
麻布大学獣医学部実験動物研究室<sup>3</sup> 麻布大学生命・環境科学部微生物学研究室<sup>4</sup>

Yano Pavane<sup>1</sup> Ishige Takayuki<sup>2</sup> Itou Satoshi<sup>3</sup> Adachi Mei<sup>3</sup> Tsukamoto Atsushi<sup>3</sup> Ishizaki Naoto<sup>4</sup> Furuhashi Katsunori<sup>4</sup>  
Sogawa Kazuyuki<sup>1</sup>  
Azabu University<sup>1</sup> Chiba University Hospital<sup>2</sup> Azabu University<sup>3</sup> Azabu University<sup>4</sup>

【目的】4週齢のSD系雄性ラットをLieber-Decarli手法により、アルコール性肝障害ラットモデルを作製し、腸内細菌叢解析において、小腸・大腸では *Clostridium* sp.、*Morganella* sp.、*Proteus* sp. で増加がみられ、門脈血の血液培養において、8週間飲酒させたラットに *Clostridium difficile* が分離されたことを、昨年の本研究会で報告した。今回我々は胃内に投与した *C. difficile* が腸管内で定着し、門脈血で同定されるかについて、ラットモデルを作製し検証することを目的とした。【方法】9週齢のSD系雄性ラットの胃内に  $1.0 \times 10^7$  CFU/mL *C. difficile* を10mL直接投与した。投与後3・6・9・12・15日に解剖した。門脈血は細菌同定検査、小腸・大腸は腸内細菌叢解析、肝臓の尾状葉は中性緩衝ホルマリン液で固定後、HE染色をした。【結果】肝臓組織のHE染色像は、投与後15日において少数であるが脂肪滴沈着を認めた。小腸における腸内細菌叢の *Clostridium* sp. 存在比率は、投与後3日、6日、9日、12日、15日で、それぞれ  $0.0 \pm 0.0\%$ 、 $0.6 \pm 0.1\%$ 、 $3.2 \pm 0.1\%$ 、 $8.4 \pm 0.1\%$ 、 $18.6 \pm 1.0\%$ 、であった。門脈血は投与後12日、15日で *C. difficile* が分離された。【結語】*C. difficile* 感染ラットモデルにおいて、小腸で定着・増殖することで門脈血に存在し、肝障害を引き起こす可能性が示唆された。

## 加齢マウスを用いた食事誘発性脂肪性肝炎の脂肪毒性増悪機序 Age-related enhancement of lipotoxicity exacerbates dietary steatohepatitis in mice

石塚 敬 今 一義 内山 明 深田 浩大 山科 俊平 池嶋 健一  
順天堂大学医学部消化器内科

Ishizuka Kei Kon Kazuyoshi Uchiyama Akira Fukada Hiroo Yamashina Shunhei Ikejima Kenichi  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

【目的】加齢は非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の独立した増悪因子だが、その機序はまだ不明な点が多い。本研究では加齢マウスを用いて高脂質食誘導脂肪性肝炎モデルを作成し、加齢が NASH 進行に及ぼす影響を検討した。

【方法】8 週齢(若年群)および 55 週齢(加齢群)の雄性 C57BL6 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。肝臓における脂質代謝に関連する遺伝子発現を RT-PCR で定量した。SIRT1 の発現を Western blot で評価した。液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて肝組織の脂質組成を解析した。

【結果】若年 HFD 群の肝組織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認めた。脂肪酸合成に関わる SREBP1c、ACC mRNA の発現は加齢 HFD 群では若年 HFD 群よりも上昇した。一方、脂肪酸  $\beta$ 酸化に関わる PPAR $\alpha$  CPT1A mRNA の発現や肝外への脂質分泌に関わる ApoB、Mttp mRNA の発現は加齢 HFD 群で若年 HFD 群より低下した。SIRT1 の発現は加齢群で若年群より低下し、HFD 負荷によりさらに低下した。リポドミクス解析では、加齢 HFD 群の肝組織内の中性脂質は若年 HFD 群よりも増加し、特にオレイン酸を含む脂質が顕著に増加した。脂質合成に関わる ELOVL6、SCD1 mRNA の発現は、加齢 HFD 群で若年 HFD 群より上昇した。一方、肝組織内のリン脂質は多価不飽和脂肪酸を含むリン脂質が加齢 HFD 群では若年 HFD 群よりも減少し、脂肪酸の不飽和化に関わる FADS1、FADS2 mRNA の発現は加齢 HFD 群で若年 HFD 群より低下した。

【結論】加齢では肝臓内の脂質合成の亢進、脂肪酸  $\beta$ 酸化および脂質分泌の低下をきたし、肝内に過剰な脂質蓄積を来したと考えられた。さらに、脂質合成経路の変化によって肝内脂質の質的変化が NASH 進展に寄与したと考えられた。

## 熟成ホップ由来苦味酸の継続摂取による認知機能改善 Supplementation with matured hop bitter acids improves cognitive function

阿野 泰久<sup>1</sup> 福田 隆文<sup>1</sup> 梅田 聡<sup>2</sup>  
キリンホールディングス株式会社<sup>1</sup> 慶應義塾大学 心理学専攻<sup>2</sup>

Ano Yasuhisa<sup>1</sup> Fukuda Takafumi<sup>1</sup> Umeda Satoshi<sup>2</sup>  
Kirin Holdings Co. Ltd.<sup>1</sup> Department of Psychology, Keio University<sup>2</sup>

高齢化に伴い認知症は大きな社会課題である。適量の飲酒は認知症防御因子とされるが、過度の飲酒は危険因子となる。高齢者が健康のために無理なくアルコール量を減らすために、ノンアルコールビールテイスト飲料(ノンアルビール)の活用が期待されるが、十分に活用されている状況にはない。これまで、我々はビール原料のホップの熟成で生じる熟成ホップ由来苦味酸(熟成ホップ)に着目し、アルツハイマー病予防効果と、迷走神経を介した認知機能改善効果を非臨床で報告した。

今回、熟成ホップのヒトの認知機能への作用を評価するため、物忘れを自覚する健常中高年 60 名を対象にランダム化比較試験を行った。熟成ホップ含有カプセルもしくはプラセボを各群 30 名に 12 週間摂取させ、0、6 および 12 週目に神経心理テストにより認知機能の評価した。熟成ホップ群では、プラセボ群と比較して、語流暢性試験の単語想起数の増加および、ストループ試験に要する時間の短縮が有意に確認された。何れも背外側前頭前皮質(dIPFC)の関与の深い機能であり、非臨床の結果と合わせて、熟成ホップは、迷走神経を介して dIPFC を活性化し、認知機能改善することが示唆される。今後、ノンアルビールの健康価値を活用して、高齢化に伴う社会課題解決への貢献が期待される。

## アルコール性脂肪肝炎および非アルコール性脂肪肝炎と高血圧症、2 型糖尿病、脂質異常症との関連性

Association of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis with hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia

久保田 龍一 利國 信行 福村 敦 林 伸彦 堤 幹宏 土島 睦  
金沢医科大学 肝胆膵内科学

Kubota Ryuichi Toshikuni Nobuyuki Fukumura Atsushi Hayashi Nobuhiko Tsutsumi Mikihiro Mutsumi Tsuchishima  
Kanazawa Medical University Hepatology

【目的】アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の予後研究では、前者は肝関連死、後者は心血管疾患が死因の第一位と報告されている。我々は、この違いは高血圧症 (HT)、2 型糖尿病 (DM)、脂質異常症 (DL) との関連性の違いから生じているとの仮説を立て研究を行った。

【方法】脂肪性肝疾患と生活習慣病に関する全国調査を行い、アルコール性脂肪肝炎 (ASH) と非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の患者を対象として、多重ロジスティック回帰分析を用いて HT、DM、DL の関連因子を解析した。

【成績】NASH 581 例 (中央値 54 歳、男性 295 例、女性 286 例)、ASH 172 例 (中央値 58 歳、男性 145 例、女性 27 例)。HT 関連因子: 高齢 (55 歳以上)、肥満 (BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上)。DM 関連因子: 女性、高度肝線維化 (F3/4)、NASH (OR 2.76, 95% CI 1.78-4.28, P < 0.0001)。DL 関連因子: NASH (OR 4.02, 95% CI 2.62-6.18, P < 0.0001)。

【結論】ASH と NASH では後者の方が DM、DL との関連性が強く、死因の違いに影響している可能性が考えられた。

## プライマリーケアにおけるアルコール問題のスクリーニングと簡易介入の臨床効果と費用対効果: アンブレラ・レビュー

Screening and brief interventions for alcohol-related problems in primary care settings: an umbrella review

宋 龍平

岡山県精神科医療センター

So Ryuhei

Okayama Psychiatric Medical Center

---

### 【背景と目的】

アルコールによる健康問題は世界全体の疾病負荷の 5.1%を占める。プライマリーケアにおける不適切な飲酒習慣への介入は、集団としての飲酒に関連する健康問題の改善に有益と考えられる。本発表の目的は、プライマリーケアにおける不適切な飲酒習慣へのスクリーニングと簡易介入 (SBI) 手法の臨床効果と費用対効果に関する文献をレビューし、現時点でのエビデンスの概説である。

### 【方法】

2019 年 11 月に MEDLINE において事前に設定した検索式で検索された文献を演者が単独でレビューした。

### 【結果】

276 文献が検索され、24 文献からデータを抽出した。スクリーニング尺度として AUDIT 及び短縮版の AUDIT-C が最もよく調べられており、問題飲酒またはアルコール使用障害に対する陽性尤度比は順に 4.82、3.91 であった。ランダム化比較試験結果のメタアナリシスでは、プライマリーケアにおける SBI は純アルコール換算で週 20g の低減効果を有していた。ヨーロッパの 28 カ国における経済分析研究の系統的レビューでは 14 カ国において医療費総額を低減させ、10 カ国において医療費は増加するが費用効果的であった。

## 脂肪性肝疾患の鑑別における糖鎖欠損トランスフェリン/トランスフェリン(%CDT)値の有用性の検討

usefulness of carbohydrate-deficient transferrin/transferrin(%CDT) for differentiation of fatty liver diseases

森永 真紀 今 一義 中寺 英介 深田 浩大 福原 京子 山科 俊平 池嶋 健一  
順天堂大学医学部消化器内科

Morinaga Maki Kon Kazuyoshi Nakadera Eisuke Fukada Hiroo Fukuhara Kyoko Yamashina Shunhei Ikejima Kenichi  
Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine

【目的】アルコール性肝障害(ALD)と非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の鑑別には飲酒量の把握が重要である。私たちはアルコール使用障害同定テスト(AUDIT)と、FibroScan®で測定した脂肪化(CAP 値)・肝弾性度を用いて、糖鎖欠損トランスフェリン/トランスフェリン(%CDT)値の飲酒マーカーとしての有用性を検証した。【方法】2018年8月～2019年2月に当院を受診しALD、NAFLD および脂肪肝と診断された患者にAUDITによる聴取と併せて血清%CDT値を測定した。【成績】全75例(男性54例、女性21例、平均59歳)のうちALD31例、NAFLD44例であった。ALD、NASH、NAFLの%CDTは $2.24 \pm 0.74\%$ 、 $1.71 \pm 0.23\%$ 、 $1.72 \pm 0.15\%$ で、ALDではNASH、NAFLに比べ有意に高値であったが、NASH-NAFL間には差がなく、ROC解析でALDとNAFLDを鑑別する%CDTの最適カットオフ値は1.72%(感度87%、特異度63%)であった。%CDT値は $\gamma$ GTP高値群で有意に高値であったが、AST、ALT、CAP値、肝硬度と相関はなく、AUDITで合計点8点以上、飲酒量100g/日以上、飲酒頻度週4回以上、本人・他人の傷害経験あり、節酒を勧められた経験ありの群で有意に高値となった。【結論】%CDT値は一回飲酒量や飲酒頻度と高い相関性を示したが、 $\gamma$ GTP以外の従来の血清学的所見および肝脂肪化・線維化の影響を受けず、NAFLDの診断に有用なマーカーと考えられた。

## 重症型アルコール性肝炎に対する顆粒球除去療法の有効性と安全性 Efficacy and Safety of Granulocytapheresis against Severe Alcoholic Hepatitis

吉田 文 中本 伸宏 金井 隆典  
慶應義塾大学医学部消化器内科

Yoshida Aya Nakamoto Nobuhiro Kanai Takanori  
Division of Gastroenterology and Hepatology, Keio University

【背景】重症型アルコール性肝炎(SAH)は予後不良で、欧米の治療スタンダードとされるステロイド(PSL)にも長期予後のエビデンスはない。我々は多核白血球の上昇が予後不良因子であることに着目し顆粒球除去療法(GMA療法)の有効性・安全性について検討した。【方法】WBC 10000/ $\mu$ 以上のSAHを対象に前向き介入試験(単群, ヒストリカルコントロール)を行った。2004年~2018年に研究に参加した23例(年齢47 $\pm$ 11歳)を対象に、GMA療法を週2回、計4回以上最大15回行った。3カ月後生存を主要評価、合併症の有無を副次評価項目とした。【結果】GMA療法施行群の3カ月生存率は74%で良好な治療成績であった。肝予備能の指標であるMELD( $p=0.05$ ), T.Bil( $p=0.05$ ), PT% ( $p=0.03$ )と予後とに有意な相関を認め、Crにおいても死亡群で高い傾向を認めた( $p=0.08$ )。全例で合併症はなかった。2011年以降PSL効果判定としてLille scoreが提唱されたのを併用し9例のSAHに対してPSL先行し、無効例にGMA療法を追加した。9例のうちPSL有効例は3例で3カ月生存率は66%(2/3人)であった。無効例は6例で3カ月生存は50%(3/6人)であり、PSL無効例においてもGMA療法の追加により予後改善が認められた。【結語】GMA療法はPSL効果如何に関わらずSAHの予後改善が期待できる。

# 謝辞

## 協賛団体・企業一覧

### プログラム協賛企業

アツヴィ合同会社  
EA ファーマ株式会社  
大塚製薬株式会社  
ギリアド・サイエンシズ株式会社  
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社  
武田薬品工業株式会社

### 展示企業

EPトレーディング株式会社  
キャノンメディカルシステムズ株式会社  
コヴィディエンジャパン株式会社  
ジェネシスヘルスケア株式会社  
株式会社テクノスルガ・ラボ

### 寄付

アステラス製薬株式会社  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
日本洋酒酒造組合  
株式会社ニューブック  
ファイザー株式会社

白石 光一

### 広告掲載企業

あすか製薬株式会社  
アステラス製薬株式会社  
アツヴィ合同会社  
MSD株式会社  
株式会社大塚製薬工場  
ギリアド・サイエンシズ株式会社  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
コヴィディエンジャパン株式会社  
興和株式会社  
株式会社 JIMRO  
ゼリア新薬工業株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
中外製薬株式会社  
株式会社ツムラ  
東亜新薬株式会社  
株式会社ドラッグマガジン  
日本新薬株式会社  
日本製薬株式会社  
ノーベルファーマ株式会社  
バイエル薬品株式会社  
株式会社ヤクルト

(五十音順)

第 39 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 39 回アルコール医学生物学研究会学術集会  
会長 池嶋 健一  
順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科学