

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H04038

研究課題名（和文）アルコール脱水素酵素の臓器障害発症への関与

研究課題名（英文）Alcohol dehydrogenase in alcohol-related organ disorder

研究代表者

奥田 貴久（OKUDA, Takahisa）

日本大学・医学部・教授

研究者番号：20620305

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、Class III アルコール脱水素酵素がアルコール疾患の発症に如何に関わっているかを明らかにするため、肝臓・骨・心臓について、ADH遺伝子欠損マウスに慢性飲酒させる比較動物実験を行った。肝臓では、Adh5マウスに慢性飲酒させても脂肪肝にならなかった。骨研究では、慢性飲酒で骨内の免疫細胞、特に樹状細胞、マクロファージ、natural killer T細胞など自然免疫系が抑制され、適切な炎症が惹起されていなかった。心臓では、線維化、腫瘍形成、炎症、代謝など複数の転写経路がアルコールによって活性化され、特にAdh1遺伝子欠損がNFκBを介した炎症と線維化を促進することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果では、これまで全く不明であったAdh5の、慢性飲酒における臓器障害惹起のメカニズムを明らかにした。肝臓ではAdh5が脂肪肝の増悪因子として働いていることが示唆された。骨では、Adh5の枯渇がアルコール多飲や代謝性疾患で認められる可能性があるが、これらにより発症する骨量減少、骨脆弱性、骨粗鬆症の発症の鍵酵素の可能性はある。アルコール多飲による骨粗鬆症では、骨内の適切な炎症が行われていないという知見を得た。またいわゆるピンジドリンクは突然死の原因の可能性が指摘されているが、このようなアルコールによる不整脈性や心臓の病態形成のメカニズムを解明する重要な基礎データとなることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, in order to clarify whether Class III alcohol dehydrogenase is involved in the onset of alcohol-related disorder, we conducted a comparative animal experiment in which ADH gene-deficient mice were subjected to chronic alcohol drinking. The samples of liver, bones, and heart were analyzed. Regarding liver damage, Adh5^{-/-} mice did not develop fatty liver even after chronic drinking. Bone research has shown that chronic drinking suppresses immune cells in the bones, especially the innate immune system, including dendritic cells, macrophages, and natural killer T cells, and does not induce appropriate inflammation. In the heart, multiple transcriptional pathways such as fibrosis, tumorigenesis, inflammation, and metabolism are activated by alcohol, and Adh1 gene deletion in particular promotes NFκB-mediated inflammation and fibrosis.

研究分野：法医学

キーワード：アルコール脱水素酵素 脂肪肝 骨粗鬆症 突然死

1. 研究開始当初の背景

酒類はアルコール(エタノール)を主成分とする嗜好品であるとともに、依存症を引き起こす薬物でもある。アルコール依存症は飲酒運転・家庭内暴力などの社会問題及び肝疾患・突然死などの健康被害をもたらす、社会的損失は年間約 4 兆 1483 億円と推計される。

飲酒によって摂取されたエタノールは、胃と空腸から吸収され門脈を介して肝に到達し、脱水素酵素によって大部分が代謝される。そのうちアルコール脱水素酵素(ADH)は、エタノールを酸化しアセトアルデヒドに変換する。ADH は 5 つのアイソザイムを持つが、Class I ADH (*Adh1*)はアルコール代謝の約 80%を担う。Class III ADH (*Adh5*)は、エタノールに対する K_m が最も高く、血中アルコール濃度が高い状況でアルコール代謝に寄与する。また、*Adh5*は哺乳類の全組織に存在し、アルコール代謝のみならず NO 代謝・HCHO 代謝など恒常性を維持する働きをもつ祖先型酵素である。さらには、S-nitrosoglutathione reductase (GSNOR)と同一であり、シグナル蛋白の脱ニトロソ化を司る。この反応は各種炎症性サイトカインを増加させ、炎症及び線維化を惹起する。*Adh5* 遺伝子欠損(*Adh5*^{-/-})マウスにおいて、S-nitrosoglutathione (GSNO)蓄積による気管支喘息症状の軽減や、活性化した natural killer (NK)細胞からの IFN- γ 産生が亢進し伊東細胞(HSCs)をアポトーシスに陥らせ肝の繊維化を予防することが知られ、免疫系において疾患発症に関与していることが示唆されている。われわれは、肝で *Adh1* のみならず *Adh5* も代謝適応し慢性飲酒において酵素量を増大させて代謝に寄与することを報告した[Okuda.JGH 2018]。さらに、ADH3 が血中アルコール消失速度に投与量依存的に寄与すること、大量飲酒時に脳に局在する ADH3 がアルコールを局所的代謝し、産生されたアセトアルデヒドが海馬での長期増強を阻害し記憶を障害することなどが明らかとなり、高血中アルコール濃度において *Adh5* が全身でアルコール代謝の一翼を担うことが強く示唆されていた。これらを併せて考えると、アルコール関連臓器障害は、全身の諸臓器に存在する *Adh5* がアルコール代謝に参加したために本来有する細胞生理機能が果たせなくなるとともに、ニトロソ化亢進に伴う無菌性炎症が遷延し発症するのではないかと考えられた。

2. 研究の目的

Adh5 がアルコール関連疾患に如何に関わっているかを明らかにし、新規治療の足掛かりとすることを目的としている。アルコール性臓器障害発症の要因を諸臓器の *Adh5* が担っているとの仮説を立て、アルコール性肝障害・アルコール性骨粗鬆症・アルコールと突然死について、病理形態学・酵素代謝学・免疫学・生理学的検証を行い、多角的視点から病態解明をすすめる。

3. 研究の方法

本研究では、関連疾患を引き起こす諸臓器のうち、肝臓・骨・心臓について、野生型(WT)マウスおよび ADH 遺伝子欠損 (*Adh1*^{-/-}および *Adh5*^{-/-}) マウスに慢性飲酒させる比較動物実験を行った。

(1)肝障害

WT マウスおよび *Adh5*^{-/-}マウスに 10%エタノール水を 12 か月間投与した。これらを E 群、12 か月水を飲ませて飼育したものを C 群とし、WT (E) *Adh5*^{-/-} (E) WT (C) *Adh5*^{-/-} (C) 計 4 群作成した。投与期間終了後、肝を摘出し、病理組織学的検査、血液生化学検査、mRNA を測定した。

(2)骨粗鬆症

骨形成には、破骨細胞と骨芽細胞のバランスが重要である。そこでまず初めに *Adh5*^{-/-}マウスにおける破骨細胞の動態について解析を行なった。骨強度は骨の形状および微細構造、いわゆる骨質 (bone quality) と骨密度 (bone mineral density: BMD)により規定される。そこで次に、*Adh5*^{-/-}マウスにおける骨形成の包括的な解析を行なった。さらには、透過電子顕微鏡を用いて骨微細構造解析を解析した。

アルコール性骨粗鬆症の研究では、生後 9 週から水および 10%エタノールを 4 週間投与した野生型雌マウスをそれぞれコントロール群 (WT)、アルコール投与群 (Alc) とし、生後 13 週で両側下肢骨を採取、pQCT による骨梁密度、骨量 (BV/TV) 解析、RT-qPCR による骨吸収および骨形成に関する遺伝子発現頻度の定量、さらに FCM を用いて骨内の樹状細胞、マクロファージ、T 細胞、Natural killer (NK) 細胞、NKT 細胞の分布、細胞内サイトカイン (IFN γ 、IL-4) を測定した。

(3)突然死

徳島大学では、日本医科大学から ADH1 遺伝子をノックアウトしたマウス (*Adh1*^{-/-}マウ

ス)の凍結受精卵を譲り受け、胚操作から *Adh1*^{-/-}マウスの飼育・繁殖を確立した。9週齢オスの *Adh1*^{-/-}マウスと WT マウスの Littermate に、水分あるいは 10%アルコールを 4週間投与し、食事摂取量と体重をモニタリングした。次に、生存した KO-A 群および他の 3群のマウスは、観察期間終了後に安楽殺したうえで、心臓(心房・心室)、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣を摘出して液体窒素で凍結保存した。このうち、アルコールの心臓に及ぼす影響と、心臓におけるアルコール誘発性の病態形成に ADH1 が及ぼす影響を検証するため、各群 4匹ずつの心室組織を破碎して RNA を抽出し、マイクロアレイによる遺伝子発現・転写活性の網羅的解析を行った。

一方、共同研究者の高成が所属する徳島大学ポスト LED フォトニクス研究所の光学技術を活かす研究として、アルコールによる組織の線維化を定量的に評価する新たな光学技術の開発を行った(Yanagiya, Takanari et al., J Raman Spectroscopy 2024)。本研究は、当面はアルコールによる組織の病態形成が明らかな肝臓において実験を行った。今回の研究では、第二高調波発生(Second Harmonic Generation: SHG)を用いた。SHG は超短パルスレーザーを中心非対称性物質に照射した時に照射光の倍の周波数(半分の波長)の光が発生する現象で、生体においてはコラーゲンで強く発生することが知られている。生体組織の線維化を SHG 顕微鏡で観察する試みは世界的に行われているが、われわれは一步進んだ研究として、照射パルスレーザー光の偏光を 15度刻みで 180度回転させ、各偏光に応じて発生する SHG を解析する、偏光分解 SHG 顕微鏡解析の技術を応用した。偏光分解 SHG 顕微鏡を用いることで、単純に線維化(コラーゲン)の量を定量評価するだけでなく、線維化組織内のコラーゲン繊維の配向がどれくらいそろっているか(配向度)を定量評価できる可能性がある。アルコール性肝障害の診断を受けたヒト肝臓組織の病理標本(新犬山分類、F0~F3:各 5例、F4: 4例)を、独自に作製した偏光分解 SHG 顕微鏡を用いて観察した。

4. 研究成果

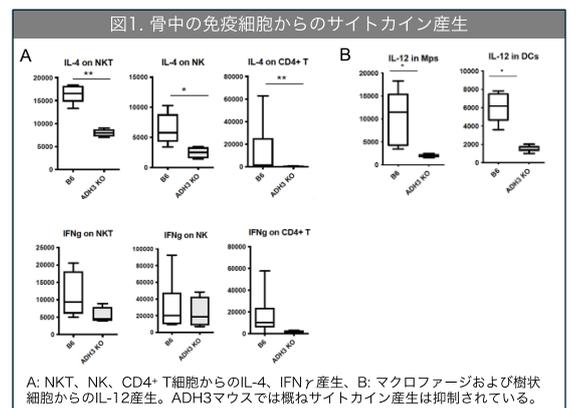
(1)肝障害

両系統のマウスは、12か月のエタノール水慢性投与中に、コントロール(C)およびエタノール(E)グループで継続的に体重が増加した。体重は、CグループおよびEグループの両方で、WTよりも *Adh5*^{-/-}で有意に低かった。CグループとEグループを比較すると、*Adh5*^{-/-}の体重がEグループでCグループよりも有意に低かった。病理組織学的検査では、*Adh5*^{-/-}では肝臓に有意な病理学的変化は見られなかったが、WT(E)で顕著な肝臓脂質蓄積が見られた。生化学検査では、WT(E)で有意な血清トランスアミナーゼ値の上昇を認めた。*Adh5*mRNA 発現は 12カ月投与でEグループのほうがCグループより有意に高かった。これらより、*Adh5*は慢性投与にてアルコール代謝を相補的に補いアルコール性肝障害を助長する因子となっていることが示唆された。

(2)骨粗鬆症

骨内における免疫細胞をフローサイトメーター(FCM)にて解析したところ、破骨細胞の分化増殖を抑制する IFN γ や IL-4 の産生が有意に抑制されていた。またこれらサイトカインは、natural killer T (NKT)細胞と呼ばれる自然免疫細胞から多く産生していることも見出した(図 1A)。一般に NKT 細胞は樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞(Antigen-presenting cells: APCs)からの刺激を受ける。そこで APCs を解析したところ、これら細胞から炎症性サイトカインである IL-12 の産生抑制が認められた(図 1B)。*Adh5*^{-/-}マウスでは破骨細胞の異常活性化が生じており、閉経後骨粗鬆症などで観察される高代謝回転型の病態に類似していた。

骨強度は骨の形状および微細構造、いわゆる骨質(bone quality)と骨密度(bone mineral density: BMD)により規定される。そこで *Adh5*^{-/-}マウスにおける骨形成の包括的な解析を行なった。興味深いことに、脛骨の抹消定量的 CT(pQCT)による骨密度解析では、*Adh5*^{-/-}マウスでは骨髓腔の狭小化、さらに骨梁の骨密度(bone mineral density: BMD)は有意に高いものの破断強度は低下している知見を得た。大腿骨遠位端より抽出した mRNA のリアルタイム定量 PCR(RT-qPCR)による骨代謝関連遺伝子発現頻度の解析では、*Adh5*^{-/-}マウスにおいて、オステオカルシンとそのプロモーター領域に結合する転写因子 ATF4 の mRNA 発現頻度、骨密度の有意な上昇を認めた。すなわち *Adh5*^{-/-}マウスでは骨密度は高いものの強度は弱く、骨質が不良な骨である可能性が示唆された。次に透過電子顕微鏡を用いて骨微細構造



解析を解析したところ、*Adh5*^{-/-}マウスではコラーゲン繊維束の不均一性、および皮質骨全体に規則的な反復パターンが観測された (図 2A)。さらに興味深いことに、ミトコンドリア構造異常に伴うマウス末梢血中の酸化ストレス亢進も見出され (図 2B)、*Adh5* の骨代謝に対する新たな機能が見出された。さらに *Adh5*^{-/-}マウス骨髄内の網羅的脂質解析では、炎症を惹起する多くの $\omega 6$ 脂肪酸代謝産物が減少していた。この脂質変化がレチノール、**peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)**発現に寄与し、破骨細胞および骨芽細胞分化に影響を及ぼすと考えられた。

アルコール慢性負荷による骨粗鬆症モデルマウスの解析では、骨内の免疫細胞、特に樹状細胞、マクロファージ、**natural killer T (NKT)細胞**など自然免疫系が抑制されており、適切な炎症が惹起されていない可能性が示唆された。

以上の結果より、*Adh5* の欠損は、骨芽細胞形成を優位に導き、コラーゲン産生を亢進させる一方で、線維束の集積を疎に導き、破断強度を低下せしめることが明らかとなった。これは、*Adh5* が適正なコラーゲン線維の配向性を決定する因子として作用しており、骨質の改善に資する鍵酵素である可能性を示唆すると考えられた。

(3) 突然死

Adh1^{-/-}マウスに水分を与えた群 (KO-W 群: 8 匹) では、WT マウスに水分を与えた群 (WT-W 群: 5 匹) と比べて食餌摂取量や体重増加に差異を認めなかったが、WT マウスにアルコールを投与した群 (WT-A 群: 5 匹) では観察期間中の体重増加が緩やかだった (有意差無し)。また ADH1KO マウスにアルコールを投与した群 (KO-A 群: 40 匹) では、観察期間初期に著しく体重が減少し、その後の体重増加も有意に小さかった (図 3)。さらに KO-A 群マウスは観察期間中に 40 匹中 30 匹が死亡し、体重増加が少ない個体がより死亡しやすい傾向にあった。なお、WT-W 群、WT-A 群、KO-W 群では観察期間中に死亡した個体は認めなかった。アルコールの心臓に及ぼす影響と、心臓におけるアルコール誘発性の病態形成に ADH1 が及ぼす影響を検証するため、各群 4 匹ずつの心室組織を破砕して RNA を抽出し、マイクロアレイによる遺伝子発現・転写活性の網羅的解析を行った。この結果、線維化、腫瘍形成、炎症、代謝など複数の転写経路がアルコールによって活性化され、特に *Adh1* 遺伝子の欠損が NF κ B を介した炎症と線維化を促進することが明らかになった (図 4)。

これまでアルコールは慢性的に多臓器で炎症とそれに引き続く線維化を生じさせると漠然と理解されてきたが、本研究では活性化される遺伝子転写の経路が複数明らかになった。

図2.透過電子顕微鏡 (TEM) による骨形態解析

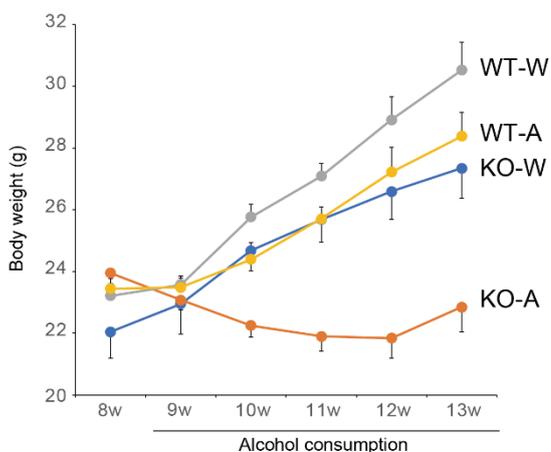
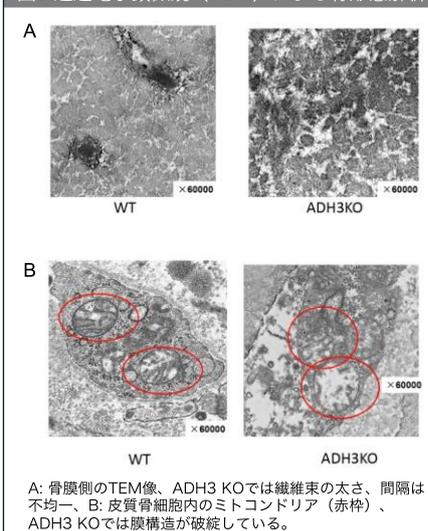


図 3. アルコール摂取による体重変化の比較: WT-A 群、KO-A 群は9週目よりアルコール摂取開始

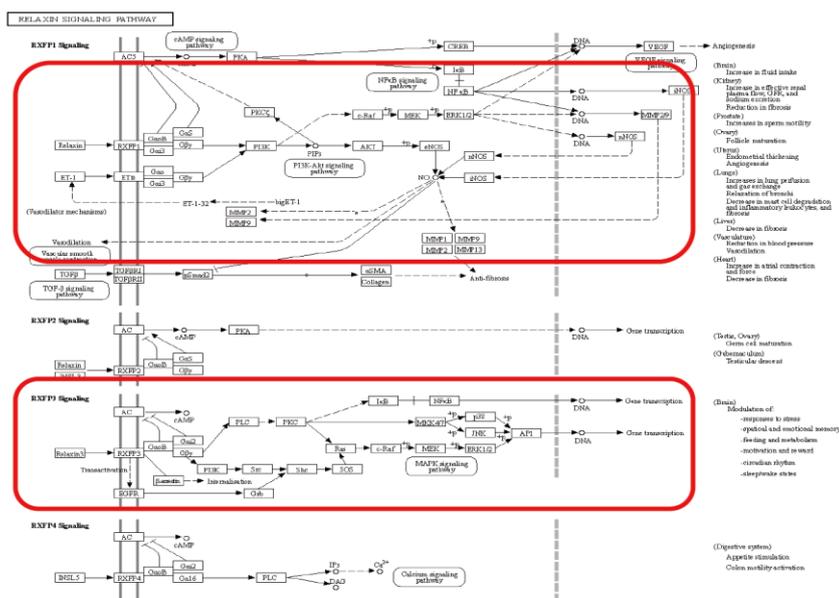


図 4. 遺伝子発現、転写活性の網羅的解析の結果: NF κ B を介した炎症の経路 (赤枠) において、遺伝子発現や転写因子の活性が有意に上昇していた。

アルコール性肝障害の診断を受けたヒト肝臓組織の病理標本（新犬山分類、F0～F3：各5例、F4：4例）を、独自に作製した偏光分解SHG顕微鏡を用いて観察した。この結果、従来の報告に一致して、線維化の進展具合に比例してSHG信号が強くなることが確認された(図5)。コラーゲン配向の揃い方を示す偏光度は、線維化がほぼ完成したF4ステージではF0ステージ（線維化がほぼない状態）に比べて有意に高かった。但し、F0からF4に向けて直線的に偏光度が高くなると予想されたが、実際にはF1～F3の標本では偏光度の個体差が非常に大きく、一視野辺りのSHG信号強度が同じ程度の標本においても偏光度がF0に近いサンプルもあればF4に近いサンプルもあった(図6b)。これまで線維化は形成される一途の一方通行の現象であると考えられてきたが、炎症と線維化を繰り返す組織において、炎症が優位で線維化が分解過程にある組織と、炎症が消退傾向で線維化が進呈している組織が存在し、偏光分解SHG顕微鏡によってこれらを判別できる可能性を示したものである。さらに、偏光度の空間的バラツキを示す偏光度のエントロピーも、F4はF0に比べて有意に低かっただけでなく、F1～F3、特にF3で個体間のバラツキが非常に大きく(図6c)、上記仮説を裏付ける結果となった。昨今、肝疾患や肺疾患に対して抗線維化薬が次々に開発されているが、その使用クライテリアは曖昧である。本技術によって組織標本を詳細に解析することで、より可逆性の強い線維化病変に対して薬剤の使用を推奨するなど、薬剤使用のガイドラインに寄与できる可能性を示す事ができた。

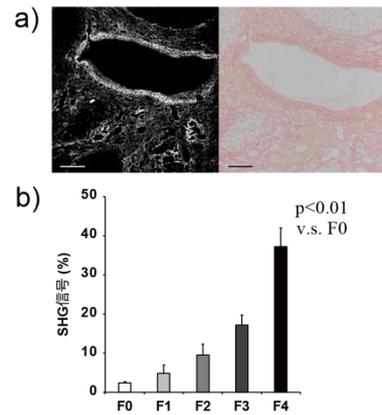


図5. 線維化組織のSHG信号：a) 代表的なSHG顕微鏡画像と対応する連続切片のSirius Red染色画像、b) 線維化ステージと、視野の中のSHG信号強度の関係

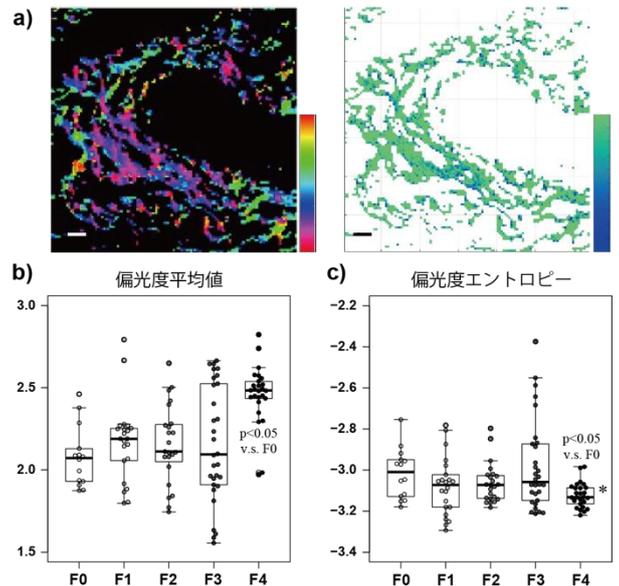


図6. 偏光分解顕微鏡画像解析：a) 代表的な偏光顕微鏡画像(左)と、偏光度の解析画像(右)、b) 偏光度の平均値、c) 偏光度の空間的バラツキ(エントロピー)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Abe Yuriko, Takano Chika, Tie Jian, Isobe Eiji, Ohirabaru Ayumi, Isahai Isamu, Nishiyama Hiroyuki, Jike Toyoharu, Masuda Shinobu, Okuda Takahisa	4. 巻 62
2. 論文標題 Sudden death of a child associated with invasive non-typeable Haemophilus influenzae infection with underlying IgG2 subclass deficiency	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Legal Medicine	6. 最初と最後の頁 102240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.legalmed.2023.102240	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tie Jian, Takanari Hiroki, Ota Koya, Okuda Takahisa	4. 巻 14
2. 論文標題 Role of miR-143 and miR-146 in Risk Evaluation of Coronary Artery Diseases in Autopsied Samples	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/genes14020471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takanari Hiroki, Okuyama Minami W, Kuroki Kohji, Kondo Hidekazu, Kira Shintaro, Miura Masahiro, Takahashi Naohiko, Okuda Takahisa	4. 巻 66
2. 論文標題 A Case Report of Acute Cardiac Tamponade Creation in a Macaque:Echo-Guided Catheter Manipulation to Perforate Coronary Artery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Yonago Acta Medica	6. 最初と最後の頁 192 ~ 195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.33160/yam.2023.02.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Tomoya, Shiotani Seiji, Tashiro Kazuya, Someya Satoka, Yoshida Masahiro, Numano Tomokazu, Hayakawa Hideyuki, Okuda Takahisa	4. 巻 30
2. 論文標題 Roles of radiological technologists at Tsukuba Medical Examiner's Office equipped with a computed tomography system dedicated for the examination of corpses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Forensic Imaging	6. 最初と最後の頁 200508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fri.2022.200508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Naruo Munehiro, Negishi Yasuyuki, Okuda Takahisa, Katsuyama Midori, Okazaki Ken, Morita Rimpei	4. 巻 9
2. 論文標題 Alcohol consumption induces murine osteoporosis by downregulation of natural killer T like cell activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease	6. 最初と最後の頁 1370 ~ 1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi Tsutomu, Nakamoto Kenji, Kobayashi Maika, Suzuki Hisaharu, Arima Takeshi, Tobita Yutaro, Takao Kazuhiro, Igarashi Toru, Okuda Takahisa, Okada Takashi, Takahashi Hiroshi	4. 巻 88
2. 論文標題 Brain-derived Neurotrophic Factor in the Aqueous Humor of Glaucoma Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 128 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okuda Takahisa	4. 巻 80
2. 論文標題 Biomedical Research on Alcohol and Alcohol Dehydrogenase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nihon University Medical Association	6. 最初と最後の頁 199 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4264/numa.80.4_199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahisa Okuda, Toshihiro Yamada	4. 巻 80
2. 論文標題 Fatal Traffic Accidents in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nihon University Medical Association	6. 最初と最後の頁 97 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4264/numa.80.2_97	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Haseba, Takahisa Okuda, Motoyo Maruyama, Toshio Akimoto, Gregg Duester, Youkichi Ohno	4. 巻 55(1)
2. 論文標題 Roles of Two Major Alcohol Dehydrogenases, ADH1 (Class I) and ADH3 (Class III), in the Adaptive Enhancement of Alcohol Metabolism Induced by Chronic Alcohol Consumption in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)	6. 最初と最後の頁 11 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/alcalc/agz091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsutomu Igarashi, Kenji Nakamoto, Maika Kobayashi, Hisaharu Suzuki, Yutaro Tobita, Toru Igarashi, Takahisa Okuda, Takashi Okada, Hiroshi Takahashi	4. 巻 87(6)
2. 論文標題 Serum brain-derived neurotrophic factor in glaucoma patients in Japan: An observational study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 339 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okuda Takahisa	4. 巻 86
2. 論文標題 The Effect of Alcohol Dehydrogenase Isozymes on Alcoholic Liver Disease and Alcoholic Osteoporosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 58 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haseba T, Maruyama M, Akimoto T, Yamamoto I, Katsuyama M, Okuda T	4. 巻 24
2. 論文標題 Class III Alcohol Dehydrogenase Plays a Key Role in the Onset of Alcohol-Related/-Associated Liver Disease as an S-Nitrosoglutathione Reductase in Mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 12102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241512102.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Saya, Hase Eiji, Takanari Hiroki, Hayashi Yuri, Hayashi Yusaku, Oshikata Haruto, Minamikawa Takeo, Kimura Satoko, Ichimura-Shimizu Mayuko, Yasui Takeshi, Harada Masafumi, Tsuneyama Koichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Quantification of collagen fiber properties in alcoholic liver fibrosis using polarization-resolved second harmonic generation microscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-48887-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 磯部 英二, 奥田 貴久
2. 発表標題 法医学から発信するアルコール・薬物研究～これまでと今後の展望 エタノール代謝に及ぼすカフェインの影響について
3. 学会等名 薬物依存関連学会合同学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 勝山碧, 長谷場健, 丸山基世, 秋元敏雄, 奥田貴久
2. 発表標題 アルコール摂取がマウスの腎臓に及ぼす形態変化と生化学的変動
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田貴久
2. 発表標題 多臓器を対象としたアルコール医学研究
3. 学会等名 2020年度日本大学医学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝山碧, 長谷場健, 奥田貴久
2. 発表標題 アルコールがマウス腎に及ぼす影響
3. 学会等名 第39回アルコール医学生物学研究会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 成尾宗浩, 根岸靖幸, 奥田貴久, 岡崎賢, 森田林平
2. 発表標題 アルコール過量摂取に伴う続発性骨粗鬆症における自然免疫細胞の役割
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田貴久, 成尾宗浩, 根岸靖幸, 勝山碧, 長谷場健, 大野曜吉
2. 発表標題 アルコール性骨粗鬆症についての免疫学的考察
3. 学会等名 第103回日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝山碧, 長谷場健, 佐佐木喜広, 和田健太郎, 丸山基世, 秋元敏雄, 奥田貴久
2. 発表標題 慢性エタノール摂取マウスにおける腎の形態変化
3. 学会等名 第62回腎臓学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥田貴久, 勝山碧, 長谷場健, 成尾宗浩, 根岸靖幸
2. 発表標題 多臓器を対象としたアルコール基礎研究の問題点
3. 学会等名 2019年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Munehiro Naruo, Nozomi Ouchi, Takahisa Okuda, Toshiyuki Takeshita, Rimpei Morita
2. 発表標題 Role of innate immune cells in postmenopausal osteoporosis: An osteoimmunological perspective
3. 学会等名 The 40th American Society for Reproductive Immunology Annual virtual meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成尾宗浩, 根岸靖幸, 奥田貴久, 井野 創, 堀井裕美, 岡崎 賢, 森田林平
2. 発表標題 アルコール慢性摂取は骨内自然免疫系細胞を抑制しマウス骨粗鬆症を誘発する
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本大学医学部社会医学系法医学分野ホームページ
<https://www.med.nihon-u.ac.jp/department/medicolegal/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高成 広起 (TAKANARI Hiroki) (70723253)	徳島大学・ポストLEDフォトンクス研究所・准教授 (16101)	
研究分担者	根岸 靖幸 (NEGISHI Yasuyuki) (50644580)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	成尾 宗浩 (NARUO Munehiro) (00772310)	日本医科大学・大学院医学研究科・研究生 (32666)	
研究分担者	五十嵐 勉 (IGARASHI Tsutomu) (10421190)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	草野 麻衣子 (KUSANO Maiko) (60733574)	昭和大学・医学部・准教授 (32622)	
研究分担者	勝山 碧 (KATSUYAMA Midori) (90803700)	鹿児島大学・医歯学域医学系・助教 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------