

公益財団法人 お酒の科学財団
2023 年度研究助成 最終報告書

代表研究者	氏 名	内山 明	
	所属機関 役職	順天堂大学 医学部 消化器内科 准教授	
研究領域 臨床・内科学領			
研究課題名 アルコール関連肝疾患における病原体関連分子パターンを介した免疫賦活化機序の解明			
助成期間		2023 年 4 月～2025 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
山科 俊平		順天堂大学消化器内科 前任准教授	肝硬変・静脈瘤治療
今 一義		順天堂大学消化器内科 前任准教授	慢性肝炎・腸肝相関解析
北村 庸雄		順天堂大学浦安病院 教授	慢性肝疾患、肝線維化
大久保 裕直		順天堂大学練馬病院 教授	慢性肝疾患、肝癌
鈴木 聡子		東部地域病院 副院長	慢性肝炎
金野 朗		東京臨海病院 消化器内科 医長	肝疾患全般

研究実績の概要

【背景】日本における生活習慣病リスクを有する飲酒者は 1000 万人以上にのぼり、アルコール依存症が疑われる患者も 100 万人を超えるとされる。日本肝臓学会の 2023 年報告によれば、肝硬変の主要原因はウイルス性肝炎からアルコール関連肝疾患（ALD）代謝機能障害を伴うアルコール関連肝疾患（Metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease: MetALD）、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD）へと移行し、脂肪肝炎が主病因となっている。さらに、男性の飲酒率は依然として 80%以上である一方、女性の飲酒率も年々増加し 60%を超えており、女性は男性よりも少量・短期間の飲酒で ALD が重症化しやすいことが知られている。

これまで性差を考慮した肝疾患研究は少なく、2024 年度より開始された健康日本 21（第三次）において初めて女性の飲酒と生活習慣病の改善が政策目標に掲げられた。また、近年、ALD や脂肪肝炎の病態に腸内細菌叢の dysbiosis に加え、真菌・ウイルスを含む多様な微生物由来の PAMPs（pathogen-associated molecular patterns）が関与している可能性が示唆されている。しかし、ヒトにおける PAMPs と肝内自然免疫応答の関連性は未解明な点が多く、特に腸内微生物由来核酸とその認識機構を標的とした研究はほとんど存在しない。

【目的】本研究では、腸内微生物由来の核酸が PAMPs として自然免疫系に作用し、脂肪肝炎の病態形成に関与しているかを明らかにする。また、性差による自然免疫受容体の発現差に注目し、病態進展機構の解明を目指す。

【方法】当院にて肝生検を施行した SLD 患者 62 名（MASLD: 44 例、MetALD/ALD: 18 例）を対象に、肝内自然免疫受容体（RIG-I、MDA5、TLR3、TLR4）の発現解析を qPCR で実施。さらに、静脈瘤治療時に門脈血採取が可能であった 6 名について、16S rRNA 解析を行い、門脈血中の微生物由来核酸の有無を評価した。

【結果】MetALD/ALD 群では男性の割合が有意に高く、PT-INR および γ GTP も高値を示した。性差における自然免疫受容体発現では、女性において RIG-I および TLR3 の発現が有意に高く、MDA5 も高値傾向を示した。一方で TLR4 では性差は認められなかった。疾患群間での比較では、RIG-I および TLR4 が MetALD/ALD 群で有意に高値を示し、MDA5 および炎症性サイトカイン（TNF α , IL-18, IFN α , IFN β ）は高値傾向にあったが有意差はなかった。さらに、門脈血中において通常無菌であるはずの環境から、16S rRNA 解析により以下の細菌由来核酸が検出された：Bacteroidetes（Bacteroidia–Bacteroidales）、Actinobacteria（Actinobacteria 綱）、Firmicutes（Clostridia–Clostridiales–Veillonellaceae）、Proteobacteria（Gammaproteobacteria–Enterobacteriales–Enterobacteriaceae）。これらは腸内常在菌として知られ leaky gut により門脈系に流入が示唆された。

【考察】本研究により SLD における自然免疫関連受容体の発現は性差および病態によ

り異なることが明らかとなった。特に女性において RIG-I や TLR3 の発現が高いことは、性ホルモンなどの影響があると考えられた。MetALD/ALD 群では腸内環境の変化と腸管バリア機能障害により、細菌由来核酸分子が PAMPs として門脈を介して肝臓に到達し、自然免疫系が活性化されることが想定された。

門脈血中から検出された 16S rRNA 解析では、腸内細菌叢が持つ PAMPs（例：LPS, DNA/RNA）に由来し、肝内 Kupffer 細胞や肝実質細胞の PRR を介して炎症反応を惹起する可能性がある。サイトカイン発現に有意差が認められなかった点については、炎症の程度や免疫細胞構成などの複合因子の影響が考慮される。

【結論】腸肝軸における腸内微生物由来 PAMPs の門脈系流入と、それに伴う自然免疫受容体の発現変化が SLD、とくに MetALD/ALD の病態進展に深く関与している可能性が示唆された。性差に基づく免疫応答の違いも重要な因子であり、女性における免疫感受性の高さが ALD 進展の一因と考えられる。

【今後の展望】今後は門脈血 PAMPs の網羅的メタゲノム解析や、糞便中マイクロバイオームとの比較解析により、より精緻な腸肝連関の理解と、SLD の性差を考慮した個別化治療・予防法の確立が期待される。

本文

1. 研究開始当初の背景

2023 年より脂肪性肝疾患の呼称は **Steatotic liver disease (SLD)** となり、従来の非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪肝炎 (**NAFLD/NASH**) は、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (**MASLD**)、代謝機能障害関連脂肪肝炎 (**MASH**) へと再分類された。また、アルコール摂取量が **MASLD** より若干多い症例は、代謝機能障害アルコール関連肝疾患 (**MetALD**) と呼称され、新たな疾患カテゴリーが定義された。

わが国では生活習慣病のリスクを有する飲酒者が 1000 万人以上存在し、さらにアルコール依存症が疑われる患者数は 100 万人を超えると報告されている。日本肝臓学会による「肝硬変の成因別実態調査 2023」によれば、長年肝硬変の主因であったウイルス性肝炎に代わり、アルコール関連肝疾患 (**ALD**) が 35.4%、**MASH** が 14.6%を占めるまでに増加し、脂肪肝炎が肝硬変の過半数を占めるようになってきた。加えて、わが国の飲酒者比率の推移では、男性は依然として 80%以上と高い水準で推移しており、女性の飲酒率も年々増加して近年では 60%を超えている。

脂肪肝炎の発症メカニズムとしては、過栄養や飲酒に伴う腸内細菌叢のバランスの破綻や腸管バリア機構の脆弱化により、腸内細菌由来物質が門脈血を介して肝臓に流入することが重要と考えられている[1]。中でもグラム陰性桿菌の菌体成分であるリポポリサッカライド (**LPS**) は、**PAMPs** の代表的分子であり、**toll** 様受容体 (**TLR**) 4 を介して認識され、下流のシグナル伝達経路を活性化し炎症性サイトカインの産生を誘導することで、脂肪肝炎の病態形成に中心的役割を果たしているとされる。[2]一方、閉経後の性ホルモン環境の変化によって **MASLD** が進行することが知られており、性ホルモンと脂肪肝炎の関連を明らかにすることは、性差医療の進展にとっても極めて意義が大きい。さらに、性ホルモンは免疫応答や肝臓の線維化進展にも影響を及ぼすことが報告されており、その包括的理解が求められている。

我々はこれまでに自然免疫系の認識受容体である **RIG-I** 様受容体 (**RLRs**) の一つである **RIG-I** の発現が雌性マウスで有意に高く、卵巣摘出によりその発現が低下し、またサイトカイン応答が雄性マウスよりも雌性で強く誘導されることを報告した。[3]さらに、肝細胞癌患者における **RIG-I** の発現も、女性の方が男性より有意に高いことが報告されている。[4] これらの知見は、自然免疫応答に関与するパターン認識受容体 (**PRRs**) が性差を有し、肝疾患の病態形成にも深く関与していることを示唆している。

したがって、我々は脂肪肝炎の発症メカニズムにおいて、**PRRs** を介した自然免疫応答が性差と密接に関わり、病態形成に寄与しているという仮説を立て、詳細な解析を行った。今後は、これらの分子機構を解明することで、性差に基づいた個別化医療の実現

に貢献することが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、腸内微生物由来の核酸が PAMPs として自然免疫系に作用し、脂肪肝の病態形成に関与しているかを明らかにする。

また、性差や疾患背景 (MASLD/MetALD/ALD) による自然免疫受容体の発現および病態進展機構を解明する。

3. 研究の方法

① SLD における発症機序、肝内の RLRs 発現と病態進展の関与

- ・ 血液検査結果および画像検査の検討を行う。
- ・ MetALD/ALD および MASLD 患者の血清および肝生検検体を用いて肝内核酸認識受容体 (RIG-I、MDA5、TLRs) mRNA 発現量を RT-PCR 法で測定する。
- ・ 肝内サイトカインである TNF α 、IL-1 β 、IFN- α 、IFN- β の mRNA 発現量を RT-PCR 法で測定する
- ・ 長期経過症例については予後について検討する。

② ALD/NAFLD/MAFLD 肝硬変患者の門脈血中の PAMPs と腸内細菌叢の解析

- ・ 血液検査結果および画像検査の検討を行う。
- ・ 静脈瘤治療時の際に、穿刺カテーテルより門脈血を採取する。門脈血・末梢血・糞便の 16SrRNA 遺伝子解析を行い、特異的に変化している腸内微生物および代謝産物を同定する。これらの解析により、脂肪肝患者における門脈血中の PAMPs として腸内微生物叢の相違点を明らかにする。本解析は、学内倫理委員会の承認済 (E23-0436)。これらの解析にて MASLD、MetALD/ALD 患者における門脈血中の PAMPs として腸内微生物叢の相違点のみならず核酸分子の役割を明らかにする。

4. 研究成果

1. ①肝生検施行患者における臨床背景と性差

肝生検を実施した 62 例 (男性 33 例、女性 29 例) の検討では、平均年齢 54.6 ± 11.9 歳、男性 58.3 ± 11.5 歳に比べ女性は 51.3 ± 11.3 歳と有意に低値であった ($p=0.023$)。

血液検査では男性の PT-INR 値は女性に比べ有意に高値 (1.08 ± 0.24 vs. 0.98 ± 0.1 , $p=0.046$) であった。アルブミン値は男性に比べ女性は有意に低値を示した (4.4 ± 0.5 vs. 4.0 ± 0.4 g/dL, $p=0.050$)。一方、血清 γ -GTP 値は男性において有意に

高く (94.1±108.7 vs. 81.2±54.4 U/L、 $p=0.001$)、血小板数、血清 AST 値、血清 ALT に性差は認められなかった (Table 1)。

Table 1. Clinical characteristics of patients undergoing liver biopsy

	All patients (n=62)	Male (n=33)	Female (n=29)	<i>p</i> value
Age (y.o.)	54.6±11.9	51.3.0±11.3	58.3±11.5*	0.023
PLT ($\times 10^4$ /mL)	23.2±11.0	22.6±12.9	22.8±8.5	0.472
PT-INR	1.04±0.2	1.08±0.24	0.98±0.1*	0.046
AST (U/L)	161.2±513.6	59.5±35.0	60.7±38.5	0.966
ALT (U/L)	206.5±578.0	84.5±59.2	73.9±57.8	0.310
γ GT (U/L)	246.7±349.5	81.2±54.4	94.1±108.7***	0.001
Alb (g/dL)	4.1±0.4	4.4±0.5	4.0±0.4*	0.050

Note: * indicates the statistical Significance value at p value <0.05. *;
 $p < 0.05$, ***; $p < 0.001$, Male vs Female. P values were calculated by using Chi-square test and Mann-Whitney Rank Sum Test.

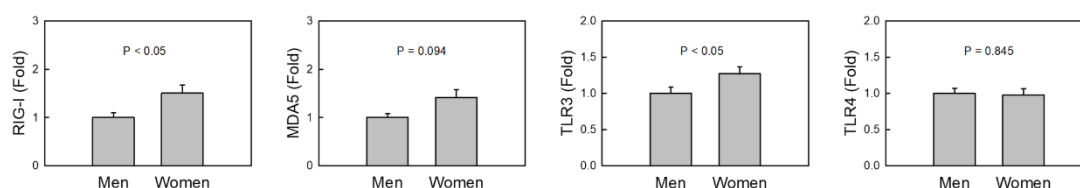
②肝内自然免疫関連受容体・サイトカイン発現量の性差の検討

MASLD/MetALD/ALD 患者 62 名の肝生検組織により肝内自然免疫関連受容体およびサイトカインの mRNA 発現量を比較検討した。

RIG-I 様受容体 (RLRs) の一種である RIG-I の発現は、男性と比較して女性において有意に高値を示した ($p < 0.05$)。同様に、MDA5 の発現についても女性で高値を示す傾向を認めた ($p = 0.094$)。

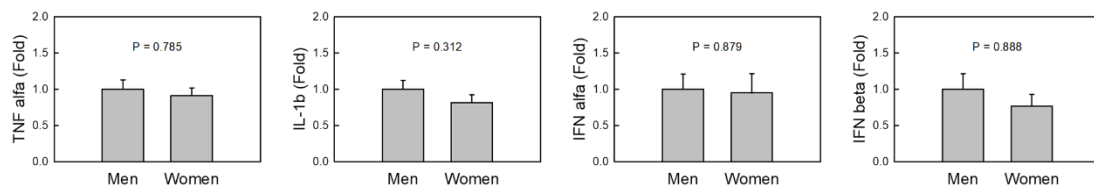
パターン認識受容体 (PRR) である TLR3 の発現は、女性において有意に高値であった ($p < 0.05$)。一方で、TLR4 の発現には性差は認められなかった。(Fig.1)

Fig.1



Note: * indicates the statistical Significance value at p value <0.05. Male vs Female. P values were calculated by using Mann-Whitney Rank Sum Test.

肝内サイトカインである TNF- α 、IL-1 β 、IFN- α 、IFN- β の mRNA 発現量には、男女間で有意差は認められなかった。(Fig.2)

Fig.2

Note: Male vs Female. P values were calculated by using Mann-Whitney Rank Sum Test.

2. ①MASLD および MetALD/ALD の疾患の臨床的背景

MASLD と MetALD/ALD 群に分けて検討を行った。両群の臨床的背景では、MetALD/ALD 群では有意に男性患者が多かった（男性/女性: 14/4 vs. 19/25, $p=0.013$ ）。血液検査では、MetALD/ALD 群で PT-INR (1.13 ± 0.3 vs. 0.99 ± 0.08 , $p=0.037$) および血清 γ -GTP 値 (357.1 ± 431.0 vs. 81.2 ± 54.4 U/L, $p=0.001$) が有意に高値であった。血小板数や血清 AST, ALT, アルブミン値は有意差を認めなかった (Table 2)。

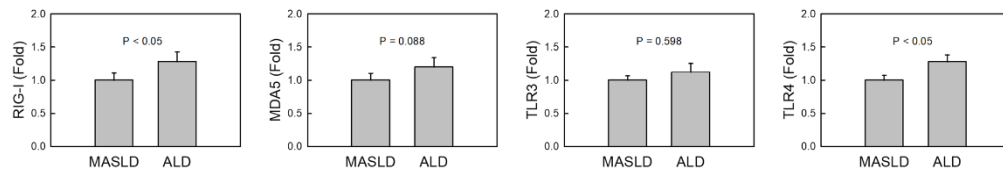
Table 2. Clinical characteristics of patients undergoing liver biopsy

	All patients (n=62)	MASLD (n=44)	MetALD /ALD (n=18)	p value
Age (y.o.)	54.6 $\pm$ 11.9	55.6 $\pm$ 12.8	52.2 $\pm$ 9.0	0.312
Sex (Men/Female)	33/29	19/25	14/4**	0.013
PLT ($\times 10^4$ /mL)	23.2 $\pm$ 11.0	22.8 $\pm$ 7.3	24.3 $\pm$ 17.0	0.429
PT-INR	1.04 $\pm$ 0.2	0.99 $\pm$ 0.08	1.13 $\pm$ 0.3*	0.037
AST (U/L)	114.2 $\pm$ 378.9	59.5 $\pm$ 35.0	247.7 $\pm$ 683.0	0.834
ALT (U/L)	144.5 $\pm$ 428.7	84.5 $\pm$ 59.2	291.3 $\pm$ 770.7	0.198
γ GT (U/L)	101.0 $\pm$ 112.1	81.2 $\pm$ 54.4	357.1 $\pm$ 431.0***	0.001
Alb (g/dL)	4.1 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.3	4.0 $\pm$ 0.6	0.592

Note: * indicates the statistical Significance value at p value <0.05. *, $p<0.05$, **, $p<0.01$, ***, $p<0.001$ MASLD vs ALD/MetALD. P values were calculated by using Chi-square test and Mann-Whitney Rank Sum Test. Abbreviations: ALD, Alcohol-related liver disease; MASLD, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease; MetALD, Metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease.

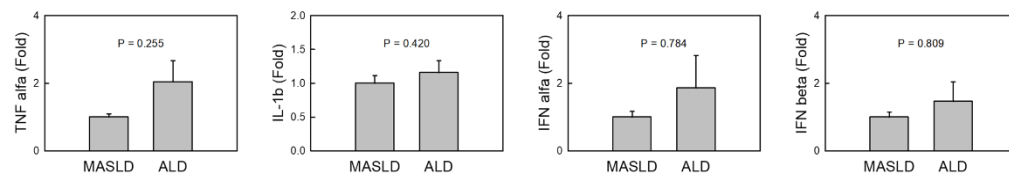
②肝疾患と自然免疫関連受容体・サイトカイン発現量の検討

両疾患群での核酸認識受容体の発現量の検討では、RIG-I 発現は MetALD/ALD 群で MASLD に比べ有意に高値であった ($p<0.05$)。また MDA5 も MetALD/ALD 群で高い傾向を認めた ($p=0.088$)。パターン認識受容体である TLR3 の発現は、両群で有意差は認めなかったが、TLR4 の発現量は、MetALD/ALD 群で有意に高値であった (Fig.3)。

Fig.3

Note: * indicates the statistical Significance value at p value <0.05. MASLD vs ALD. P values were calculated by using Mann-Whitney Rank Sum Test.

肝内サイトカインの疾患別の比較では、ALD 群は MASLD 群に比べ TNF α 、IL-1 β 、IFN α 、IFN β で高値傾向を示したが、有意差は認めなかった。

Fig.4

Note:

There was no significant difference in MASLD and ALD. P values were calculated by using Mann-Whitney Rank Sum Test.

3. 門脈血および糞便サンプルにおける 16S rRNA 解析

① 静脈瘤患者の臨床的背景

静脈瘤治療時に門脈血を採取しえた 6 例（男性 2 名、女性 4 名）の門脈血および便の解析を実施した。6 例の年齢 65.5 歳（範囲: 51–79 歳）、背景肝疾患は ALD 2 例、MASLD 2 例、自己免疫性肝炎（AIH : Autoimmune Hepatitis）1 例、特発性門脈圧亢進症（Idiopathic Portal Hypertension : IPH）1 例であった。6 例は定期内視鏡検査にて静脈瘤（F2 以上の中等度～高度）および赤色徴候（red color sign）陽性を認める症例や静脈瘤出血歴がある患者であった。全例、門脈圧亢進症を有しており平均血小板数は 13.6 ± 3.9 ($\times 10^4/\text{mL}$) と低値であった（Table 3）。

Table 3. Clinical characteristics of patients undergoing endoscopic treatment

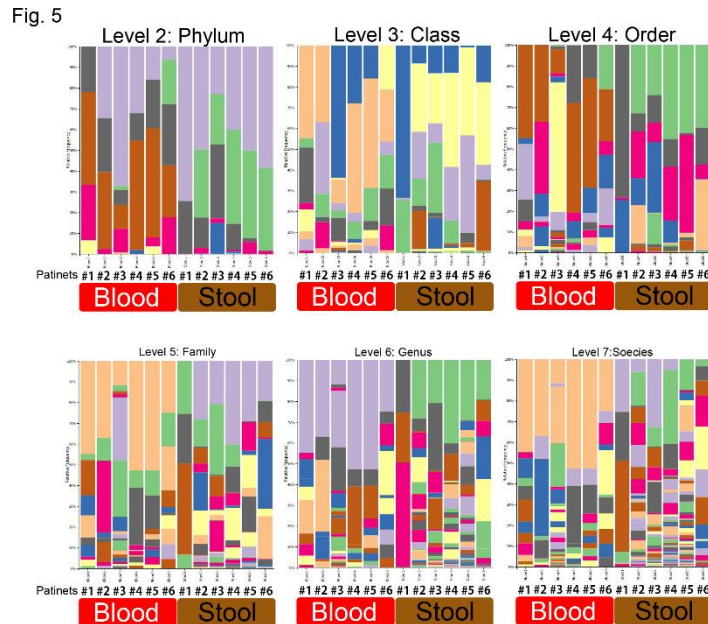
	ALL (N=6)
Age (y.o.)	65.5 (51-79)
Sex (Male/Female)	2/4
Liver disease	ALD 2, MASLD 2, IPH 1, AIH 1
PLT ($\times 10^4/\text{mL}$)	13.6 ± 3.9
PT-INR	1.01 ± 0.09
AST (IU/L)	39.8 ± 13.1
ALT (IU/L)	32.5 ± 13.1
Alb (g/dL)	3.6 ± 0.7
NH ₃ ($\mu\text{g/dL}$)	32.9 ± 9.4

Abbreviations; ALD, Alcohol-associated liver disease; MASLD, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease; IPH, Idiopathic portal hypertension; AIH, Autoimmune hepatitis.

②16S rRNA 解析

門脈血および糞便（それぞれサンプル数 6）を 16S rRNA 解析を実施した。門脈血および糞便サンプルから

得られた細菌叢の分類レベル別に同定された（門、綱、目、科、属、種）（Fig. 5）



さらに、同一患者で門脈血中と糞便両群に検出した細菌叢について検討すると、門脈血より主要な腸内細菌由来の核酸が検出し、腸内細菌由来核酸を本来ならば無菌であるはずの門脈血中から解析し得た。

Fig.6a: [Bacteroidetes 門 – Bacteroidia 綱 – Bacteroidales 目]、
[Actinobacteria 門 – Actinobacteria 綱]、Fig.6b: [Firmicutes 門 – Clostridia 綱 – Clostridiales 目 – Veillonellaceae 科]、Fig.6c: [Proteobacteria 門 – Gammaproteobacteria 綱 – Enterobacteriales 目 – Enterobacteriaceae 科]、
Betaproteobacteria – Burkholderiales 目（一部は“Unknown species”として分類）]

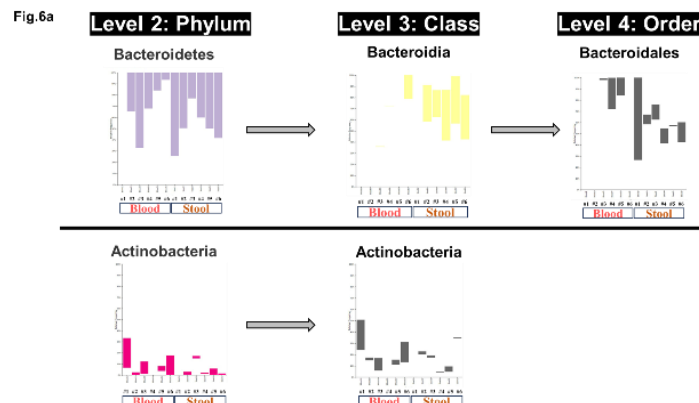


Fig.6b

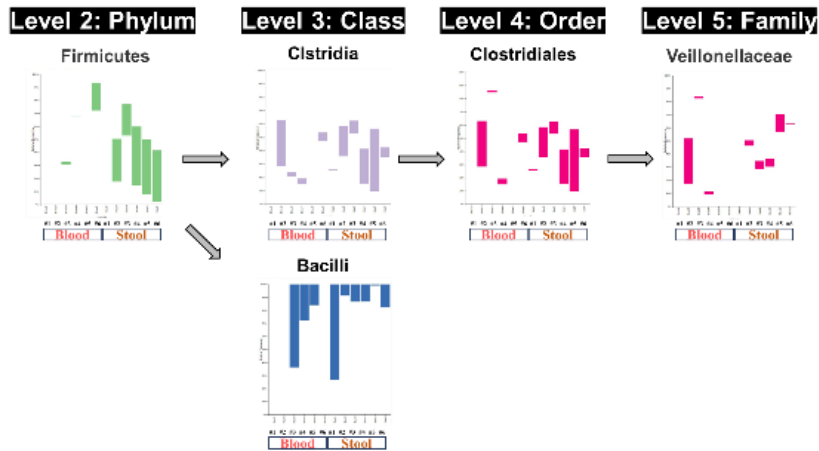
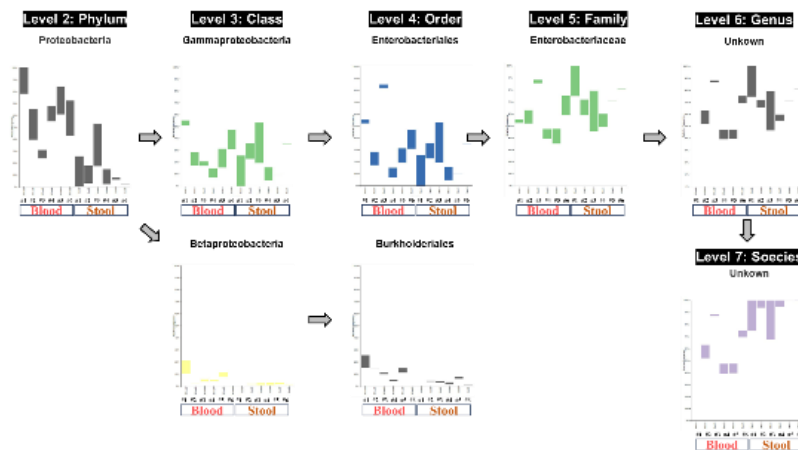


Fig.6c



5. 結果に対する考察・結論

本研究では、MASLD および MetALD/ALD における性差および自然免疫応答の病態形成への関与を明らかにすることを目的とし、肝生検組織・門脈血・糞便に対する分子生物学的解析および 16S rRNA メタゲノム解析を行った。

肝内自然免疫受容体の発現に関する検討では、RIG-I および TLR3 が女性において有意に高発現を示し、MDA5 も同様の傾向を認めた (Fig.1)。これらの受容体はウイルス性核酸や細菌由来 RNA の認識に関与するパターン認識受容であり、性ホルモンによる制御を受けることが示唆されている。女性ではエストロゲンによる自然免疫応答の増強やインターフェロン産生の促進が報告されており [5, 6]、本研究の結果はこれらの知見と一致する結果であった。また、TLR4 に性差は認められなかったが、疾患別解析では MetALD/ALD 群において有意な高発現を示した。TLR4 は腸内細菌由来 LPS により活性化され、肝臓における炎症や線維化を誘導することが知られており [2, 7]、アルコール摂取に伴う腸管バリア破綻および細菌性 PAMPs の肝流入との関連が考えられた。

さらに、門脈血・糞便における 16S rRNA 解析では、複数の症例において門脈血中に腸内細菌由来と考えられる細菌 DNA 断片が検出され、門脈血が本来は無菌環境である

にもかかわらず、腸管透過性の亢進や細菌断片の流入が生じていることが示された。特に、Bacteroidetes である Enterobacteriaceae や Gammaproteobacteria は、LPS を介した炎症促進を通じて ALD や MASLD の病態増悪に大きく寄与することが報告されている[1, 8]。これは、ALD に限らず MASLD の悪化にも共通するパターンです。

さらに今回の検討では Firmicutes、Actinobacteria、Proteobacteria といった代表的な腸内細菌叢が門脈血中にも同定されており、腸肝軸におけるバリア機構破綻の存在を支持する結果と考えられる。これらの腸内微生物は、PAMPs として RIG-I 様受容体や TLRs を活性化し、炎症性サイトカインの産生を誘導し得ることから、SLD の進展に寄与する可能性が示唆された。

加えて、疾患背景の違いによる PRRs の発現量に着目すると、MetALD/ALD 群では RIG-I および TLR4 の発現が MASLD 群よりも高く、PAMPs による自然免疫活性化の程度が疾患により異なることが示唆された。MetALD/ALD ではアルコール摂取に起因する腸内環境の変化やアセトアルデヒドなどのエタノール代謝産による腸管透過性の亢進が加わり PAMPs (LPS のみならず腸内細菌由来の核酸分子など) として肝内への流入が増加することで、より強い肝病態の増悪が生じることが考えられた。

本研究は、ヒト門脈血を用いた解析により腸内細菌由来の核酸が PAMPs として自然免疫応答を惹起しうる可能性臨床的に示した点にある。これまでの多くの報告は動物実験や末梢血の解析に留まっていたが、本研究では肝生検および門脈血といった病態局所の検体を用いた解析を行った点において意義深いと考えられる。一方で、いくつかの Limitation も存在する。まず門脈血解析を行った症例数が限られており、16S rRNA 解析の結には注意が必要である。また、PAMPs の定量的解析や各受容体活性化の機能的検証がなされておらず、今後は、細胞モデルを用いた機能解析や性ホルモンとの検討など基礎的研究などにより、より詳細なメカニズム解明の解析が必要である。

結論として、本研究は脂肪肝炎における自然免疫受容体の性差および疾患特異的発現パターンを明らかにするとともに、腸内微生物由来の PAMPs が門脈血を介して肝臓に流入する実態を示した。これらの知見は、性差や腸内環境に着目した新たな脂肪肝炎治療法の開発や、個別化医療への応用につながる重要な基盤となると考えられた。

6. 今後の展望

今後は門脈血 PAMPs の網羅的メタゲノム解析や、糞便中マイクロバイオーームとの比較解析により、より精緻な腸肝連関の理解と、SLD の性差を考慮した個別化治療・予防法の確立が期待される。

引用文献

1. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirlin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab* 2017;25:1054-1062 e1055
2. Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, Leite-Moreira A. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. *Hepatol Int* 2010;4:659-672
3. Someya S, Uchiyama A, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S, Ikejima K. Gender-specific development of experimental autoimmune cholangitis induced by double-stranded RNA. *Biochem Biophys Res Commun* 2022;588:90-96
4. Hou J, Zhou Y, Zheng Y, Fan J, Zhou W, Ng IO, Sun H, Qin L, Qiu S, Lee JM, Lo CM, Man K, Yang Y, Yang Y, Yang Y, Zhang Q, Zhu X, Li N, Wang Z, Ding G, Zhuang SM, Zheng L, Luo X, Xie Y, Liang A, Wang Z, Zhang M, Xia Q, Liang T, Yu Y, Cao X. Hepatic RIG-I predicts survival and interferon-alpha therapeutic response in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014;25:49-63
5. Ikejima K, Enomoto N, Iimuro Y, Ikejima A, Fang D, Xu J, Forman DT, Brenner DA, Thurman RG. Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin. *Am J Physiol* 1998;274:G669-676
6. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol* 2015;294:63-69
7. Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, Catalano D, Dolganiuc A, Kodys K, Kurt-Jones E, Szabo G. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008;48:1224-1231
8. Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:235-246

特記事項

<論文発表>

なし

<学会発表>

Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) in the Development and Progression of Alcohol-Related Liver Disease (Joined Symposium of Isbra and JMSAAS)” For the 48th Annual RSA Scientific Meeting/ISBRA Congress ins New Orleans, LA June 21 – 25, 2025.

<図書発表>

なし

<産業財産権>

なし