

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10752

研究課題名(和文) 腹部大動脈瘤における血管周囲脂肪組織の関与とその治療を見据えた基盤構築

研究課題名(英文) Involvement of perivascular adipose tissue in development of abdominal aortic aneurysm and establishment of a basis for the treatment.

研究代表者

佐々木 健 (Sasaki, Takeshi)

浜松医科大学・医学部・技術専門員

研究者番号：20397433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、大動脈の血管周囲脂肪細胞が過剰な脂質の取り込みにより悪玉化し、その結果、炎症性のサイトカインを高発現することが見出された。またこれらの炎症性サイトカインにより、血管外膜領域に炎症細胞の高度な浸潤・集簇が引き起こされ、それらの炎症細胞から分泌されるプロテアーゼ等により血管壁の脆弱化が誘起され、腹部大動脈瘤(AAA)の形成に至ることが示唆された。一方、AAAの外膜領域においては、血管内血管の破綻と出血が多く観察され、血管内皮細胞での細胞間接着分子の低下やアポトーシスも観察された。このため、この血管内血管の破綻は外膜炎と関係し、AAAの形成に寄与している可能性も考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部大動脈瘤(AAA)は進行性の動脈疾患であり、最終的に破裂すると高い死亡率に至る極めて重篤な疾患である。しかしながら、このAAAの形成・進展・破裂に関するメカニズムについてはあまり研究が進んでいなかった。本研究では、血管壁の存在する血管周囲脂肪組織に着目し、その脂肪組織が悪玉化することがAAA形成の起因になり得ることを示唆した。この結果は、血管周囲脂肪組織の栄養学的制禦によりAAAの形成を予防または遅らせることの可能性を意味しており、AAAの予防や治療に大きな意義を有する研究であると思われる。

研究成果の概要(英文)：This study showed that perivascular adipocytes in the aorta were malformed by excessive lipid uptake, resulting in high expression of inflammatory cytokines. In addition, these inflammatory cytokines induce inflammatory cell infiltration into the adventitial region, and proteases secreted from these inflammatory cells induce vulnerability of the aortic wall, leading to the formation of abdominal aortic aneurysm (AAA). On the other hand, in the adventitial region of AAA, aberration of vasa vasorum and hemorrhage were frequently observed, and a decrease in intercellular adhesion molecules and apoptosis of endothelial cells were also observed. Therefore, it is possible that this rupture of vasa vasorum is related to adventitial inflammation and contributes to the formation of AAA.

研究分野：循環器医学

キーワード：腹部大動脈瘤 血管周囲脂肪組織 アディポカイン 炎症 炎症細胞 プロテアーゼ 血管内血管

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤(AAA)は腎動脈分岐部から腸骨動脈の間に生じるもので、直径5-6cm以上になると破裂の危険が高まるとされており、破裂した場合は非常に高い死亡率に達する極めて重篤な疾患である。しかしながら、このAAAの形成・進展・破裂に関するメカニズムについてはあまり研究が進んでいないのが現状である。

我々をはじめとする現在までの研究から、AAAの形成・進展には血管壁の中外膜に浸潤したマクロファージ等の炎症細胞(免疫細胞)とそこから分泌されるプロテアーゼによる細胞外マトリックスの分解が重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。さらに我々の研究から、B細胞や好中球等の免疫細胞も関与や、これら免疫細胞から分泌されるカテプシン、MMP等のプロテアーゼもAAAの形成・進展に関与していることが明らかとなっていた。しかしながら、これらの炎症細胞がどのようにして大動脈壁内に浸潤、集簇するかというその機序については、不明のままであった。

2. 研究の目的

最近の報告と申請者自身の予備検討の知見からAAAの形成・進展に血管周囲脂肪組織やその脂肪細胞から分泌されるアディポカインの関与が疑われている。このため、本研究では、血管周囲脂肪組織やそこから分泌されるアディポカイン(アディポネクチン、レプチン等)、さらにそのアディポカインが作用すると予想される炎症細胞(免疫細胞)に焦点を絞り、これらのAAA形成・進展における関与をについて検討することを目的とした。また、研究を進める過程で、AAA病変部の外膜領域において、多数の出血像が見られたことから、これらについても検討を加えた。

3. 研究の方法

浜松医科大学付属病院血管外科および病理部において採取されたヒトAAAの病理組織を3μm厚で薄切し、HE染色およびPAI-I、MCP-1、レジスチン、IL-6、ADPR2、AT1に対する抗体で免疫組織化学染色を行った。HE染色では、脂肪細胞の細胞面積と細胞周長を計測し、各免疫染色では正常大動脈組織やAAA組織の染色領域の比較を行った。

また、血管内皮細胞のマーカーであるvon Willebrand factor (vWF, ×200, Neomarker)や血管内皮細胞間の接着分子とされるVE-cadherin(×100, Bethyl)、CD31(×100, Abcam)、Cluadin(×100, Abcam)の各抗体を用いた免疫組織化学染色、ならびに免疫蛍光二重染色による組織学的解析を行った。さらに、血管内皮前駆細胞マーカーであるCD34(×200, Proteintech)、アポトーシスマーカーであるsingle stranded-DNA (ss-DNA, ×400, MBL)の各抗体を用いた免疫組織化学染色、ならびに免疫蛍光二重染色による組織学的解析を行った。

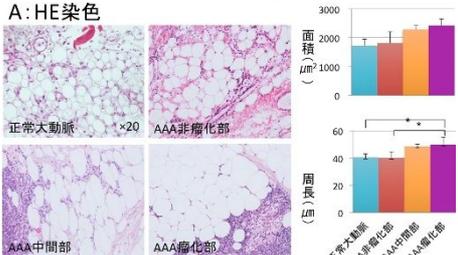
なお、AAAの病理組織は非瘤化部、瘤化中間部、瘤化部の3か所に分けて解析し、免疫染色については画像解析ソフト(Image J)による計測を行った。

4. 研究成果

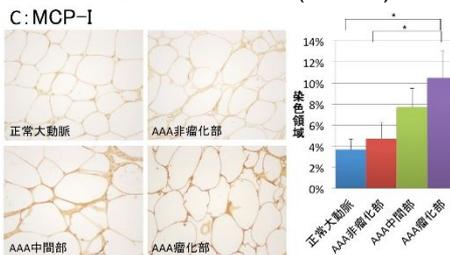
(1)ヒトAAA病変部のPACにおける細胞面積、細胞周長、アディポカイン発現の変化

ヒトAAA瘤化部PACの一細胞あたりの面積はAAAの進行に伴って増加傾向を示したが、正常大動脈組織とAAA瘤化部との間には有意差は認められなかった(P=0.56)。一方、細胞周長は瘤化に伴う有意な増加が認められた(図1A)。これらのことを総合すると、AAAのPACは正常大動脈と比較して肥大化していることが示唆された。また各アディポカインの発現については、PAI-IとMCP-1についてはAAAの瘤化に伴う有意な染色領域の増加が認められたが(図1BC)、レジスチンとIL-6は増加傾向が見られたのみで有意差は確認できなかった(図1DE)。

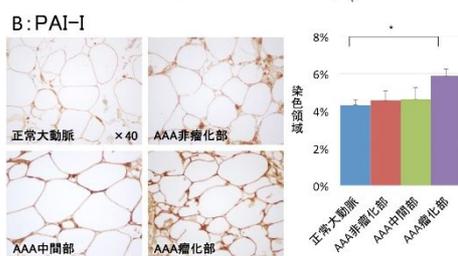
A: HE染色



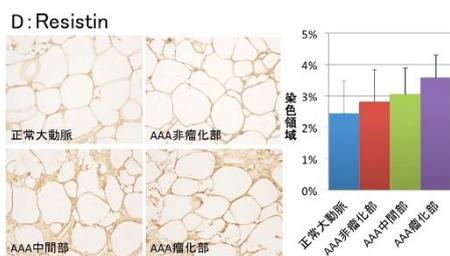
C: MCP-1



B: PAI-I



D: Resistin



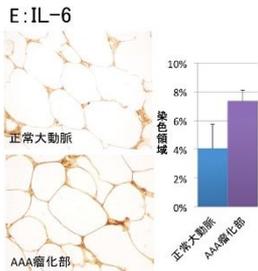


図 1. ヒト正常大動脈および AAA 組織における HE 染色(A)と PAI-I、MCP-1、レジスチン、IL-6(B-E)の免疫染色像

(2) ヒト AAA 病変部の PAC における ADPR2 と AT1 の発現変化

正常大動脈 PAC において ADPR2 の発現が見られたが、AAA の進行に伴ってその発現の顕著な低下が確認された(図 2A)。一方、AT1 の発現については、正常大動脈に比べて AAA 瘤化部は高い値を示したが有意差は認められなかった(図 2B)。

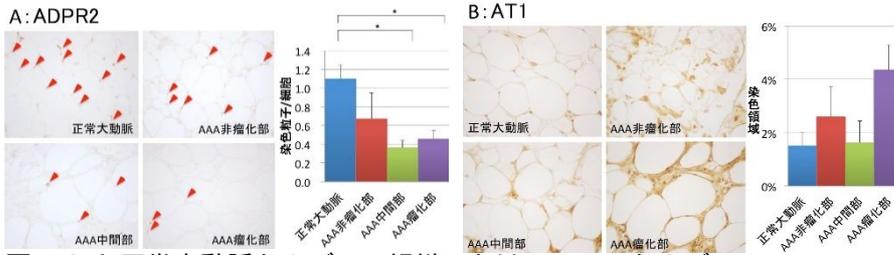


図 2. ヒト正常大動脈および AAA 組織における ADPR2 および AT1 (A, B; × 40) の免疫染色像

(3) HE 染色による正常大動脈や AAA の組織像

AAA 血管壁の中・外膜領域に出血像が見られ、特に中間部や瘤化部で顕著であった(図 3)。

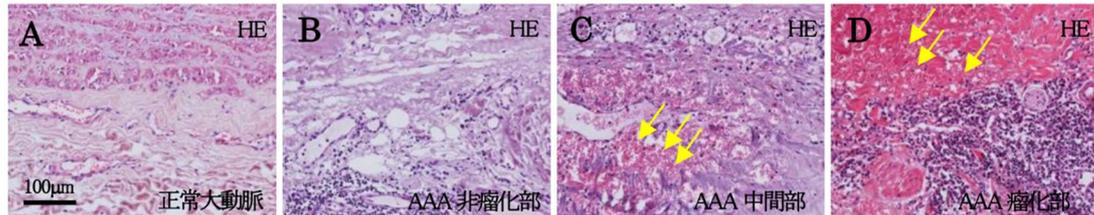


図 3. ヒトの正常大動脈および AAA における HE 染色像(A-D)

(4) 接着分子(VE-Cadherin、CD31、Claudin)の変化

AAA の進行に伴う各細胞間接着分子の発現は、VE-Cadherin では減少し、CD31 では増加が認められた。また、Claudin においては有意な変化が見られなかった(図は略)。

(5) ヒト AAA 病変部の血管内血管の変化

免疫染色による VV の解析は、正常大動脈群と AAA の各群の間において、中外膜境界域での血管数に有意な変化は認められなかった(図 4A-E)。その一方で、AAA 群では正常大動脈群比較して、VV の内腔面積や内腔周長の増大が認められた(図 4F, G)。このため、AAA における VV はその血管数には変化がないが、VV の中には拡張(巨大化)しているものと推測された。

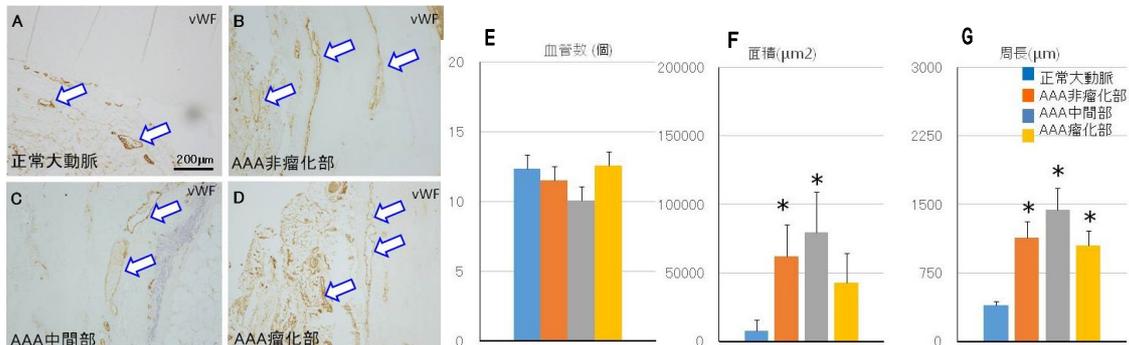


図 4. ヒトの正常大動脈および AAA 病変組織における血管内皮細胞マーカー抗体(vWF 抗体, A-D)の免疫染色像と VV の数(E)、内腔断面面積(F)、内腔周長(G)

(6) ヒト AAA 病変部の血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) の変化

正常大動脈の外膜領域において血管内皮前駆細胞と考えられる CD34 陽性細胞が観察されたが、この CD34 陽性細胞数は AAA において大きく減少していた(図 5)。このことから AAA の病変部においては、血管内皮前駆細胞が何らかの原因により大きく減少していると考えられた。

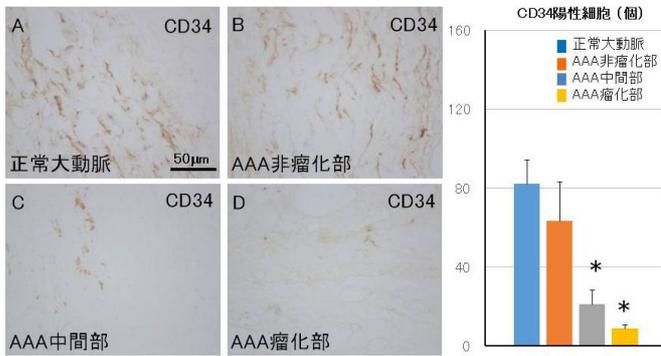


図5. ヒト正常大動脈およびAAA病変組織における血管内皮前駆細胞マーカー抗体(CD34抗体, A-D)の免疫染色像とその細胞数の変化(E)

(7) ヒト AAA 中間部の血管内皮前駆細胞や血管内皮細胞のアポトーシス

血管内皮前駆細胞の減少やVVの変化について検討を加えるため、CD34陽性細胞やvWF陽性細胞のアポトーシスについて免疫二重染色によって検討を加えた。その結果、アポトーシスの指標となるss-DNA陽性細胞は、CD34陽性細胞やVVの内皮細胞との一致が認められた(図6)。

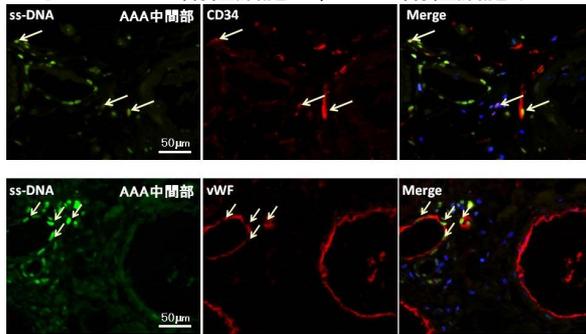


図6. ヒトAAA中間部における血管内皮前駆細胞(CD34, A)や血管内皮細胞(vWF, B)のアポトーシス

(8) 考察

本研究の結果から、ヒトのAAA病変部のPACではPAI-1やMCP-1などの悪玉アディポカインといわれる物質の発現が亢進しており、PACが悪玉化していることが示唆された(図7)。また、この悪玉化を引き起こす原因としては、中性脂肪の取り込みによるPACの肥大化やレニンアンギオテンシン系の亢進、アディポネクチン系の低下などが考えられた。今後の課題としては、AAA病理組織を用いた遺伝子レベルでの発現解析や、モデル動物を用いたPACの移植実験などを行い、AAAの進展におけるPACの役割をより詳細に検討することが挙げられる。加えて、今後PACの悪玉化を抑制や、悪玉脂肪細胞から善玉脂肪細胞への転換(可塑性)を検討することにより、本研究結果がAAAの治療(進行抑制)につながることも予想される。

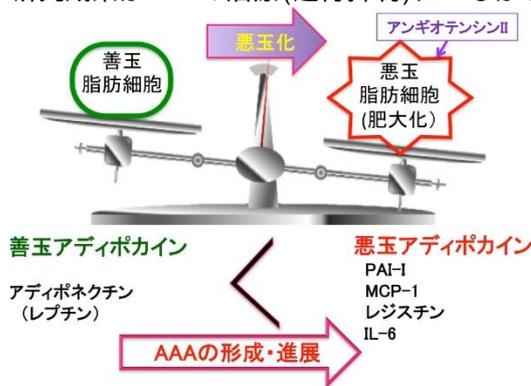


図7. AAAの進展とそれに伴うPACの極性変化の仮説図。AAAの進展に伴ってPACは善玉アディポカインからPAI-1やMCP-1といった悪玉アディポカインの発現が優位になり、PAC自身が悪玉化(悪玉脂肪細胞化)すると考えられた。

さらに、AAA病変部では壁内出血や、VE-Cadherinの発現低下、WVは肥大化、内皮細胞のアポトーシスが認められた。このようなことから、WVの脆弱化が示唆されたが、これがAAAの形成や進行に与える影響は今回の結果からは不明であり、今後の課題でもある。一方、動脈硬化病変では、周皮細胞を欠いた脆弱なWVとなり、透過性の亢進も報告されている。さらに、血管壁での出血が炎症のさらなる増悪因子となることも予想され、この炎症がAAAの進行を加速させている可能性もあり得る。今後は、このWV脆弱化を引き起こす因子や、その抑制分子に関する研究が課題になるとと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Sano Masaki, Hirakawa Satoshi, Sasaki Takeshi, Inuzuka Kazunori, Katahashi Kazuto, Kayama Takafumi, Yamanaka Yuta, Tsuyuki Hajime, Endo Yusuke, Naruse Ena, Yokoyama Yurina, Sato Kohji, Yamauchi Katsuya, Takeuchi Hiroya, Unno Naoki	4. 巻 20
2. 論文標題 Role of Subcutaneous Adipose Tissues in the Pathophysiology of Secondary Lymphedema	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lymphatic Research and Biology	6. 最初と最後の頁 593 ~ 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lrb.2021.0054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sano Masaki, Sasaki Takeshi, Baba Satoshi, Inuzuka Kazunori, Katahashi Kazuto, Kayama Takafumi, Yamanaka Yuta, Tsuyuki Hajime, Endo Yusuke, Sato Kohji, Takeuchi Hiroya, Unno Naoki	4. 巻 73
2. 論文標題 Differences in Vasa Vasorum Distribution in Human Aortic Aneurysms and Atheromas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angiology	6. 最初と最後の頁 546 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00033197211063655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sano Masaki, Hirakawa Satoshi, Sasaki Takeshi, Inuzuka Kazunori, Katahashi Kazuto, Kayama Takafumi, Yamanaka Yuta, Tsuyuki Hajime, Endo Yusuke, Naruse Ena, Yokoyama Yurina, Sato Kohji, Yamauchi Katsuya, Takeuchi Hiroya, Unno Naoki	4. 巻 20
2. 論文標題 Role of Subcutaneous Adipose Tissues in the Pathophysiology of Secondary Lymphedema	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lymphatic Research and Biology	6. 最初と最後の頁 593 ~ 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lrb.2021.0054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki T, Aiba T, Doshita C, Amano M, Magata Y, Sato K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Copings with human skeletons for anatomical education found during the renovation of the educational building in Hamamatsu University School of Medicine.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki T, Magata Y, Sato K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Renewal of annual report of the technical department in Hamamatsu University School of Medicine.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yue Xueling, Piao Limei, Wang Hailong, Huang Zhe, Meng Xiangkun, Sasaki Takeshi, Inoue Aiko, Nakamura Kae, Wan Ying, Xu Shengnan, Shi Guo-Ping, Kim Weon, Murohara Toyooki, Kuzuya Masafumi, Cheng Xian Wu	4. 巻 79
2. 論文標題 Cathepsin K Deficiency Prevented Kidney Damage and Dysfunction in Response to 5/6 Nephrectomy Injury in Mice With or Without Chronic Stress	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1713 ~ 1723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19137	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 該当する

1. 著者名 Inoue Aiko, Piao Limei, Yue Xueling, Huang Zhe, Hu Lina, Wu Hongxian, Meng Xiangkun, Xu Wenhui, Yu Chenglin, Sasaki Takeshi, Itakura Kohji, Umegaki Hiroyuki, Kuzuya Masafumi, Cheng Xian Wu	4. 巻 13
2. 論文標題 Young bone marrow transplantation prevents aging related muscle atrophy in a senescence accelerated mouse prone 10 model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 3078 ~ 3090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.13058	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 該当する

1. 著者名 Masaki Sano, Takeshi Sasaki, Satoshi Baba, Kazunori Inuzuka, Kazuto Katahashi, Takafumi Kayama, Yuta Yamanaka, Hajime Tsuyuki, Yusuke Endo, Kohji Sato, Hiroya Takeuchi, Naoki Unno	4. 巻 in press
2. 論文標題 Differences in Vasa Vasorum Distribution in Human Aortic Aneurysms and Atheromas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angiology	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00033197211063655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Sasaki, Yasuhiro Magata, Kohji Sato	4. 巻 32
2. 論文標題 Online lecture delivery by Technical Department of Hamamatsu University School of Medicine.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 22-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Sasaki, Kohji Sato	4. 巻 32
2. 論文標題 Online Anatomy at Hamamatsu University School of Medicine in 2020.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 78-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki T, Doshita C, Oyama K, Yamaguchi M, Nagaya M, Teratani C, Hirata S, Sato K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Video Recording of Research Technologies for Efficient Research Supports and Technology Succession.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 136-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sasaki T, Aiba T, Minoshima S, Sato K.	4. 巻 31
2. 論文標題 The risks and preventive measures of infection in embalming treatments of body donation, and one false positive case of HBV infection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 26-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sano M, Hirakawa S, Suzuki M, Sakabe JI, Ogawa M, Yamamoto S, Hiraide T, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Tanaka H, Saito T, Sugisawa R, Katahashi K, Yata T, Kayama T, Urano T, Tokura Y, Sato K, Setou M, Takeuchi H, Konno H, Unno N.	4. 巻 111
2. 論文標題 Potential role of transforming growth factor-beta 1/Smad signaling in secondary lymphedema after cancer surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2620-2634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14457	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 Meng Xiangkun, Piao Limei, Wang Hailong, Inoue Aiko, Huang Zhe, Jiang Haiying, Nakamura Kae, Sasaki Takeshi, Li Xiang, Xu Wenhui, Yu Chenglin, Hu Lina, Wu Hongxian, Murohara Toyooki, Shi Guo-Ping, Kuzuya Masafumi, Cheng Xian Wu	4. 巻 38
2. 論文標題 Deficiency of cysteinyl cathepsin K suppresses the development of experimental intimal hyperplasia in response to chronic stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1514-1524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002424	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Hailong, Meng Xiangkun, Piao Limei, Inoue Aiko, Xu Wenhui, Yu Chenglin, Nakamura Kae, Hu Lina, Sasaki Takeshi, Wu Hongxian, Unno Kazumasa, Umegaki Hiroyuki, Murohara Toyooki, Shi Guo Ping, Kuzuya Masafumi, Cheng Xian Wu	4. 巻 8
2. 論文標題 Cathepsin S Deficiency Mitigated Chronic Stress?Related Neointimal Hyperplasia in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e011994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.011994	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 該当する

1. 著者名 Neupane Rajib, Jin Xiongjie, Sasaki Takeshi, Li Xiang, Murohara Toyooki, Cheng Xian Wu	4. 巻 83
2. 論文標題 Immune Disorder in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Clinical Implications of Using Circulating T-Cell Subsets as Biomarkers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1431 ~ 1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Zaima Nobuhiro, Kugo Hirona, Yata Tatsuro, Iida Yasunori, Hashimoto Keisuke, Miyamoto Chie, Sasaki Takeshi, Sano Hideto, Suzuki Yuko, Moriyama Tatsuya, Shimizu Hideyuki, Inuzuka Kazunori, Urano Tetsumei, Unno Naoki	4. 巻 63
2. 論文標題 The Role of Animal Models in Elucidating the Etiology and Pathology of Abdominal Aortic Aneurysms: Development of a Novel Rupture Mechanism Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 382 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avsg.2019.08.082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki T, Hirata S, Yamamoto M, Oyama K, Nakamura M, Sato K.	4. 巻 30
2. 論文標題 Proliferation of Large Amounts of Molds in Cadaver Dissection Room of Hamamatsu University School of Medicine and its Countermeasures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 186-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sasaki T, Miyata M, Minoshima S, Sato K.	4. 巻 30
2. 論文標題 Know-how of holding seminars in the university by the technical department and staff.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 80-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sano M, Hirakawa S, Suzuki M, Sakabe JI, Ogawa M, Yamamoto S, Hiraide T, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Tanaka H, Saito T, Sugisawa R, Katahashi K, Yata T, Kayama T, Urano T, Tokura Y, Sato K, Setou M, Takeuchi H, Konno H, Unno N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Potential role of transforming growth factor-beta 1/Smad signaling in secondary lymphedema after cancer surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14457.	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 Meng X, Piao L, Wang H, Inoue A, Huang Z, Jiang H, Nakamura K, Sasaki T, Li X, Xu W, Yu C, Hu L, Wu H, Murohara T, Shi GP, Kuzuya M, Cheng XW.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Deficiency of cysteinyl cathepsin K suppresses the development of experimental intimal hyperplasia in response to chronic stress.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002424.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐々木 健、宮田 学、高林 秀次、蓑島 伸生、佐藤 康二.	4. 巻 25
2. 論文標題 同じ宿主動物由来の一次抗体を用いた多重免疫染色とその条件検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 静岡大学技術報告	6. 最初と最後の頁 39-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki T, Yamamoto M, Tokuyama K, Matsumoto H, Yamashita R, Kono K, Nozaki H, Takabayashi S, Sato K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Multiple immunostaining using primary antibodies derived from same host species and investigation to find better condition for its staining.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 41-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sasaki T, Sato K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Contribution to Society through Anatomical Education at Hamamatsu University School of Medicine.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 162-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Jiang H, Sasaki T, Jin E, Kuzuya M, Cheng XW.	4. 巻 19
2. 論文標題 Inflammatory Cells and Proteases in Abdominal Aortic Aneurysm and its Complications.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Drug Targets.	6. 最初と最後の頁 1289-1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1389450119666180531103458.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 佐々木 健, 佐藤 康二.	4. 巻 24
2. 論文標題 カリキュラム変更に伴う解剖実習体のカビの発生とその対策	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 静岡大学技術報告	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka H, Iida Y, Iwaki T, Suzuki Y, Sano H, Miyajima C, Zaima N, Sasaki T, Sumioka A, Hakamata S, Shimizu H, Umemura K, Urano T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Elevated Plasma Levels of LDL Cholesterol Promote Dissecting Thoracic Aortic Aneurysms in Angiotensin II-Induced Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Vasc Surg.	6. 最初と最後の頁 204-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avsg.2017.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Zaima Nobuhiro, Sasaki Takeshi, Yamamoto Naoto, Inuzuka Kazunori, Yata Tatsuro, Iwaki Takayuki, Umemura Kazuo, Sano Hideto, Suzuki Yuko, Urano Tetsumei, Setou Mitsutoshi, Unno Naoki	4. 巻 54
2. 論文標題 Lysophosphatidylcholine Acyltransferase-3 Expression Is Associated with Atherosclerosis Progression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Vascular Research	6. 最初と最後の頁 200 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000473879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Unno Naoki, Yata Tatsuro, Kugo Hirona, Zaima Nobuhiro, Sasaki Takeshi, Urano Tetsumei	4. 巻 129
2. 論文標題 Creation of a Rodent Model of Abdominal Aortic Aneurysm by Blocking Adventitial Vasa Vasorum Perfusion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 55763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/55763	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 Inoue Aiko, Cheng Xian Wu, Huang Zhe, Hu Lina, Kikuchi Ryosuke, Jiang Haiying, Piao Limei, Sasaki Takeshi, Itakura Kohji, Wu Hongxian, Zhao Guangxian, Lei Yanna, Yang Guang, Zhu Enbo, Li Xiang, Sato Kohji, Koike Teruhiko, Kuzuya Masafumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Exercise restores muscle stem cell mobilization, regenerative capacity and muscle metabolic alterations via adiponectin/AdipoR1 activation in SAMP10 mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 370 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lei Yanna, Yang Guang, Hu Lina, Piao Limei, Inoue Aiko, Jiang Haiying, Sasaki Takeshi, Zhao Guangxian, Yisireyili Maimaiti, Yu Chenglin, Xu Wenhui, Takeshita Kyosuke, Okumura Kenji, Kuzuya Masafumi, Cheng Xian Wu	4. 巻 243
2. 論文標題 Increased dipeptidyl peptidase-4 accelerates diet-related vascular aging and atherosclerosis in ApoE-deficient mice under chronic stress	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 413 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2017.05.062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama-Koide Yuka, Mikawa Sumiko, Sasaki Takeshi, Sato Kohji	4. 巻 61
2. 論文標題 Bone morphogenetic protein-4 and bone morphogenetic protein receptors expressions in the adult rat eye	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Histochemistry	6. 最初と最後の頁 2797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4081/ejh.2017.2797	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 Yang Guang, Lei Yanna, Inoue Aiko, Piao Limei, Hu Lina, Jiang Haiying, Sasaki Takeshi, Wu Hongxian, Xu Wenhui, Yu Chenglin, Zhao Guangxian, Ogasawara Shinyu, Okumura Kenji, Kuzuya Masafumi, Cheng Xian-Wu	4. 巻 264
2. 論文標題 Exenatide mitigated diet-induced vascular aging and atherosclerotic plaque growth in ApoE-deficient mice under chronic stress	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Takeshi, Yamamoto Marina, Tokuyama Kishin, Yuyama Kenta, Takabayashi Shuji, Takagi Sayaka, Muratani Mariko, Sato Khoji.	4. 巻 28
2. 論文標題 Histology and immunohistochemical staining of specimens prepared from tissues treated CUBIC method.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 57~57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Takeshi, Yuyama Kenta, Yamamoto Marina, Tokuyama Kishin, Muratani Mriko, Takagi Sayaka, Furuta Naomi, Yaguchi Chizuko, Ito Hiroaki, Kanayama Naohiro, Sato Khoji.	4. 巻 28
2. 論文標題 The comparison of two methods of formalin pigment removal. -The effects of these methods on immunohistochemical stainings of human placental tissue using several antibodies.-	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceeding of the Annual Meeting on Technologies in Biological Research	6. 最初と最後の頁 138~139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐々木健、間賀田泰寛、佐藤康二
2. 発表標題 技術部年報のリニューアルから見てきた技術部像・技術職員像
3. 学会等名 第33回 生物学技術研究会・第47回 生理学技術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木健、相羽民人、堂下ちひろ、天野桃薫、間賀田泰寛、佐藤康二
2. 発表標題 講義実習棟改修時に発見された人骨標本への対応
3. 学会等名 第33回 生物学技術研究会・第47回 生理学技術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木健
2. 発表標題 浜松医科大学における技術職員組織化の経緯と問題点、技術部として目指そうとしているもの
3. 学会等名 第12回富山大学技術職員研修（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 新型コロナウイルス拡大防止下での浜松医科大学における二つの実習について 組織学実習(オンライン)と肉眼解剖実習(オフライン)
3. 学会等名 第2回コロナ対策に有効な学生実験・実習テーマ報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 腹部大動脈瘤
3. 学会等名 静岡県鍼灸師会第1回学術研修会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 リンパ管について -脳におけるリンパ管の発見-
3. 学会等名 静岡県鍼灸師会第2回学術研修会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 消化管と腸内細菌 -腸内細菌叢はもう一つの臓器?-
3. 学会等名 静岡県鍼灸師会第3回学術研修会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木健
2. 発表標題 浜松医科大学における技術職員の組織化と育成、その問題点について
3. 学会等名 第21回高エネルギー加速器研究機構技術職員シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 2020年度における浜松医科大学の解剖学講義実習-オンライン化できるものとできないもの-
3. 学会等名 第32回 生物学技術研究会・第43回 生理学技術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木健、間賀田奏寛、佐藤康二
2. 発表標題 浜松医科大学技術部および技術職員によるセミナー配信の試み
3. 学会等名 第32回 生物学技術研究会・第43回 生理学技術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sasaki T, Kani K, Saito K, Sano M, Tanaka H, Unno N, Sato K
2. 発表標題 Changes in characteristics of vasa vasorum associated with the development of abdominal aortic aneurysm.
3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健、宮田学、高林秀次、蓑島伸生、佐藤康二
2. 発表標題 同じ宿主動物由来の一次抗体を用いた多重免疫染色とその条件検討
3. 学会等名 第25回静岡大学技術部技術報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健
2. 発表標題 解剖学講座における技術職員の役割とその展望
3. 学会等名 日本解剖学会 若手研究者の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健 浜松医科大学
2. 発表標題 技術部教育研究支援グループの紹介
3. 学会等名 静岡大学技術部全体研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健，堂下ちひろ，大山晃生，山口真央，長屋美香，寺谷千穂，平田紗也，佐藤康二
2. 発表標題 教育研究支援及び技術継承を効率よく行うための技術の動画化
3. 学会等名 第31回 生物学技術研究会・第32回 生理学技術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木健，相羽民人，藪島伸生，佐藤康二
2. 発表標題 献体処置作業における感染症対策と一偽陽性症例の紹介
3. 学会等名 第31回 生物学技術研究会・第32回 生理学技術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木健
2. 発表標題 解剖学講座における技術職員の展望 - 現状と今後について -
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会 [誌上開催]
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Sasaki, Kohji Sato, Shinsei Minoshima
2. 発表標題 The Progression in Atherosclerosis Research: Focusing on Matrix Metalloproteases and Cathepsins
3. 学会等名 Imperial Springs Health Forum 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Sasaki, Saya Hirata, Keisuke Takeya, Maya Yamamoto, Hiroki Tanaka, Masanori Sano, Naoki Unno Kohji Sato
2. 発表標題 Changes in properties of perivascular adipocytes associated with the development of abdominal aortic aneurysm.
3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木健, 竹谷圭祐, 平田紗也, 山本麻綺, 青木大宗, 佐野真規, 田中宏樹, 海野直樹, 佐藤康二
2. 発表標題 腹部大動脈瘤の進展に伴う血管周囲脂肪細胞の変化 - 脂肪細胞は悪玉化するのか?
3. 学会等名 中性脂肪学会第2回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木大宗, 佐々木健, 野中翔太, 高木さやか, 村谷眞梨子, 田中宏樹, 佐野真規, 海野直樹, 佐藤康二
2. 発表標題 腹部大動脈瘤の形成・進展における血管周囲脂肪組織: アディポカイン-炎症細胞系の検討
3. 学会等名 中性脂肪学会第2回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木健, 佐藤康二
2. 発表標題 カリキュラム変更に伴う解剖実習体のカビの発生とその対策
3. 学会等名 第24回静岡大学技術部技術報告会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木健, 宮田学, 蓑島伸生, 佐藤康二
2. 発表標題 技術部(技術職員)による学内セミナー開催のノウハウ
3. 学会等名 第30回 生物学技術研究会・第31回 生理学技術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健, 平田紗也, 山本麻綺, 大山晃生, 中村将人, 佐藤康二
2. 発表標題 解剖実習室(実習中)における大量のカビの発生とその対策
3. 学会等名 第30回 生物学技術研究会・第31回 生理学技術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健, 鮫島哲朗, 佐藤駿平, 山本麻綺, 佐藤康二
2. 発表標題 浜松医科大学における解剖学教育による社会貢献について -技術職員の役割の点で-
3. 学会等名 第25回浜松医科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田紗也、佐々木健、竹谷圭祐、山本麻綺、青木大宗、佐野真規、田中宏樹、海野直樹、佐藤康二
2. 発表標題 腹部大動脈瘤の進展に伴う血管周囲脂肪細胞の悪玉化
3. 学会等名 第25回浜松医科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 実習中の大量のカビ発生と次年度にその対応策が奏効した例
3. 学会等名 第20回 解剖技術研究・研修会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健、平田紗也、山本麻綺、大山晃生、竹谷圭祐、青木大宗、佐野真規、田中宏樹、海野直樹、佐藤康二
2. 発表標題 腹部大動脈瘤の進展に伴う血管周囲脂肪細胞における脂肪細胞の変化とアディポカインの発現
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Sasaki, Sayaka Takagi, Mariko Muratani, Hiroki Tanaka, Masanori Sano, Naoki Unno, Kohji Sato
2. 発表標題 Mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation - Relationship between leptin receptor in mast cell and AAA formation -
3. 学会等名 第22回静岡健康・長寿学術フォーラム（静岡）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 浜松医科大学における2017年度のカリキュラム変更によって生じた解剖学実習の諸問題 -特に実習室内の室温とカビ発生について-
3. 学会等名 解剖・組織技術研究会 第15回研修会（茅野）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木健
2. 発表標題 シンポジウム 「実習室・処置室について」
3. 学会等名 解剖・組織技術研究会 第15回研修会（茅野）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木健
2. 発表標題 Opal法を実際に使用してみた
3. 学会等名 平成29年度 技術部セミナー（浜松）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木健、佐藤康二
2. 発表標題 浜松医科大学における解剖学教育による社会貢献の紹介
3. 学会等名 第29回 生物学技術研究会・第40回 生理学技術研究会（岡崎）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木健, 山本麻里奈, 徳山喜心, 松本晴子, 山下遼, 河野勝紀, 野崎飛我, 高林秀次, 佐藤康二
2. 発表標題 同一動物種の一次抗体を用いた多重染色とその条件検討
3. 学会等名 第29回 生物学技術研究会・第40回 生理学技術研究会(岡崎)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木健
2. 発表標題 同一動物種由来の一次抗体を用いた多重蛍光染色法により安定で簡便なプロトコール作成
3. 学会等名 第23回浜松医科学シンポジウム(浜松)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	成 憲武 (Sei Kenbu) (30378228)	名古屋大学・未来社会創造機構・特任准教授 (13901)	
研究分担者	田中 宏樹 (Tanaka Hiroki) (50456563)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	

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
---------	---------