

平成 30 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：2014～2017

課題番号：26462104

研究課題名(和文) 腹部大動脈瘤の形成・進展におけるB細胞の関与とその治療に向けた基盤構築

研究課題名(英文) Involvement of B cells in development of abdominal aortic aneurysm

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：腹部大動脈瘤(AAA)の破裂は高い致死率を有するが、その形成・進展・破裂のメカニズムは研究が進んでいない。本研究ではAAAの形成とIRA-B細胞の関連性を調べた。その結果、AAA病変部にはIRA-B細胞様細胞の存在とそこからGM-CSFの放出が示唆され、AAA形成に伴うGM-CSFとGM-CSF受容体の発現上昇が観察された。またGM-CSF受容体がマクロファージや好中球で認められ、GM-CSFの作用細胞としてマクロファージや好中球が想定された。以上の結果から、IRA-B細胞様細胞がGM-CSF系を介してマクロファージや好中球を制御し、AAAの形成に関与している可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a common disease among elderly individuals. Innate response activator (IRA)-B cells synthesize granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and facilitatory and inhibitory effects of GM-CSF on atherogenesis have been reported. However, the role of IRA-B cells in AAA formation is not clear. Therefore, we investigated localization of IRA-B cell like cells in AAA lesion, and the expression of GM-CSF and its receptor. The expression of GM-CSF and some markers of IRA-B cell were observed in AAA lesion, and significantly higher expression of GM-CSF in AAA lesion was observed compared with control. In addition, GM-CSF receptors and its higher expression also were detected in AAA specimen. Furthermore, the GM-CSF receptors were identified in macrophages and neutrophils. These results suggest that IRA-B cell like cells localized in AAA lesion, and GM-CSF derived from IRA-B cell like cell and its receptor may participate in AAA formation.

研究分野：循環器学、解剖組織学

キーワード：腹部大動脈瘤 B細胞 IRA-B細胞 サイトカイン GM-CSF 炎症細胞

### 1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤は動脈の異常な拡張であり、特に腹部大動脈瘤(AAA)は腎動脈分岐部から腸骨動脈の間に生じるもので、大動脈瘤の中でも最も頻度が高い。このAAAは直径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。

これまでの研究から、AAAの形成や進展には血管壁に浸潤したマクロファージ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(ECM)の分解が重要な役割を果たしていると考えられている。申請者自身も、AAAの形成・進展におけるカテプシンS(CatS)やレニンアンギオテンシン(RA)系の関与についての研究を行ない、それらの関与を明らかにしてきたが、この研究の中でも、AAAの形成に対するマクロファージとそこから分泌されるプロテアーゼの関与を示唆する知見が得られている。しかしその一方で、マクロファージのみならず、B細胞がヒトのAAA病変部、特にAAAの進展で脆弱化が誘起される中膜～外膜領域に数多く存在していることも見出した。このことから、申請者はB細胞がAAAの形成・進展において何らかの形で関与しているのではないかとという仮説を持つに至った。さらに、現在までにAAAの形成・進展におけるB細胞の関与を示す報告は殆ど無く、このことは極めて興味深いものであるといえる。

### 2. 研究の目的

B細胞にはB1細胞、B2細胞、制御性B細胞、IRA(innate response activator)-B細胞等の存在が知られている。最近、これらのサブセットの中で、IRA-B細胞が動脈硬化症の進行にGM-CSFの分泌を介して関与することが報告され注目を集めている。しかし、IRA-B細胞のAAA形成に対して関与を示す報告は殆どなされていない。このような背景から、本研究ではAAAの形成とIRA-B細胞の関連性を調べる目的で、ヒトのAAA病変部において以下の検討を行なった。

- 1)AAA病変部におけるIRA-B細胞の存在
- 2)AAAの進展に伴うGM-CSFの変化
- 3)AAA病変部におけるGM-CSF受容体の存在とその変化
- 4)GM-CSF受容体の発現細胞の同定。

### 3. 研究の方法

浜松医科大学付属病院血管外科及び病理部において採取されたヒトAAAや正常腹部大動脈の病理組織を薄切し、様々な分子に対する抗体(CD5、CD19、CD138、GM-CSF、GM-CSFR)を用いて免疫組織化学染色を行なった。また、GM-CSF受容体の発現細胞を同定するために、GM-CSFR抗体とマクロファージや好中球、T細胞に対するマーカー抗体を用い免疫蛍光二重染色を行なった。

### 4. 研究成果

- (1)AAA病変部におけるIRA-B細胞の存在

ヒトAAA瘤化部において、IRA-B細胞のマーカー分子と考えられているCD5やCD138、また、IRA-B細胞が産生し分泌するとされるGM-CSFに対する抗体を用いて、免疫蛍光二重染色を行なった。その結果、ヒトAAA組織に見られるB細胞の中には、CD5陽性細胞が認められた(図1, D-F)。また、CD138陽性細胞も確認され、それらはGM-CSFを発現していた(図1, A-C, G-I)。以上の結果から、ヒトAAA瘤化部においてはIRA-B細胞様の細胞が存在することが示唆された。

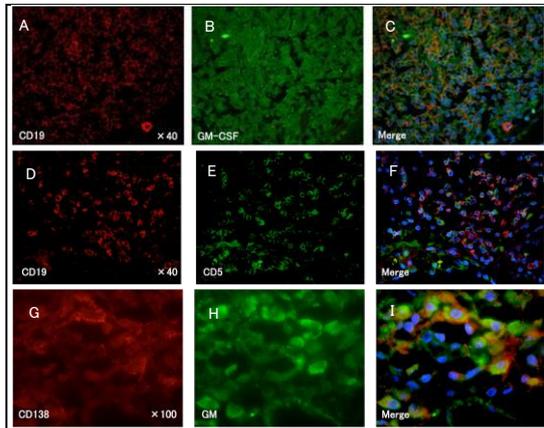


図1. AAAにおけるCD19とGM-CSF(A-C)、CD19とCD5(D-F)、CD138とGM-CSF(G-I)の免疫二重染色。

### (2)AAAの進展に伴うGM-CSFの変化

ヒトの正常大動脈、AAAの非瘤化部、中間部および瘤化部において抗GM-CSF抗体を用いた免疫組織化学染色を行なった。その結果、AAA組織が非瘤化部から中間部、瘤化部に移行するに従ってGM-CSFの染色性は上昇した(図2, A-D)。また、正常大動脈とAAA瘤化部との間には有意な差が認められた(図2, E)。

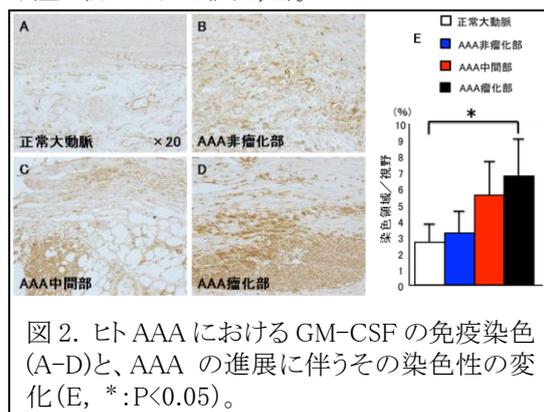


図2. ヒトAAAにおけるGM-CSFの免疫染色(A-D)と、AAAの進展に伴うその染色性の変化(E, \*:P<0.05)。

### (3)AAAにおけるGM-CSF受容体の存在とその変化

ヒトの正常大動脈、AAAの非瘤化部、中間部および瘤化部において抗GM-CSFR抗体を用いた免疫染色を行なった。その結果AAA組織が非瘤化部から中間部、瘤化部に移行するに従ってGM-CSFR陽性の細胞数は上昇し(図3, A-D)、正常大動脈やAAA非瘤化部とAAA瘤化部との間には有意差が認められた(図3, E)。

### (4)GM-CSF受容体の発現細胞の同定

ヒトAAA瘤化部において、マクロファージ、好中球およびT細胞に対するマーカー抗体を用いて

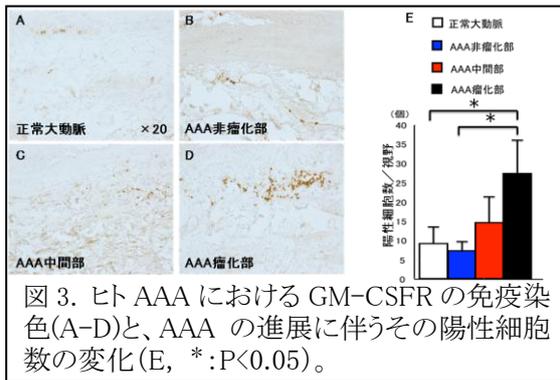


図 3. ヒト AAA における GM-CSFR の免疫染色(A-D)と、AAA の進展に伴うその陽性細胞数の変化(E, \*:P<0.05)。

免疫染色を行なったところ、いずれの細胞も AAA 瘤化部組織において高度な浸潤が認められた(図 4, A, E, I)。さらに、それぞれのマーカー抗体と GM-CSFR との蛍光二重染色を行なったところ、マクロファージや好中球は、GM-CSFR との局在が一致する部分が認められたが、T 細胞はその一致が認められなかった(図 4, B-D, F-H, J-L)。

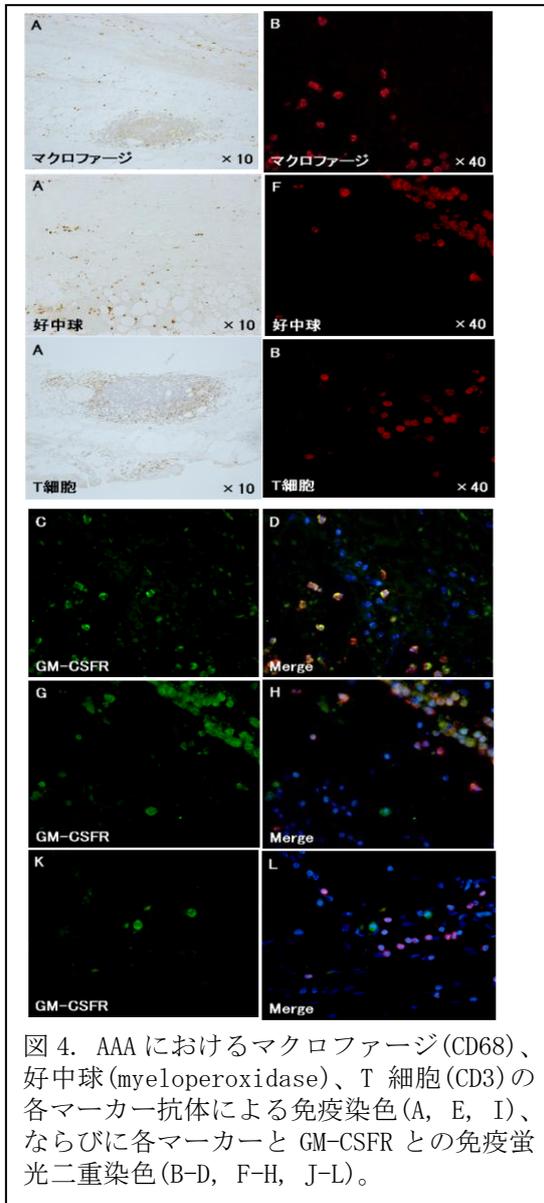


図 4. AAA におけるマクロファージ(CD68)、好中球(myeloperoxidase)、T 細胞(CD3)の各マーカー抗体による免疫染色(A, E, I)、ならびに各マーカーと GM-CSFR との免疫蛍光二重染色(B-D, F-H, J-L)。

(5)考察

本研究の結果から、ヒトの AAA 病変部には、IRA-B 細胞様の細胞が局在していることが示唆さ

れた。同時に、この IRA-B 細胞様の細胞は、免疫細胞の分化因子である GM-CSF を発現していることも示唆された。一方、マクロファージや好中球といった AAA の病変部域に浸潤している多数の免疫細胞(炎症細胞)において、GM-CSF の受容体である GM-CSFR の発現が認められ、AAA の瘤化の進行に伴って GM-CSF と GM-CSFR の上昇が観察された。これらの結果から、IRA-B 細胞様の細胞が GM-CSF 系を介してマクロファージや好中球の活性化を制御し、その結果、AAA の形成や進展に関与している可能性が考えられた。なお、これらの仮説をまとめ、図 5 において示した。

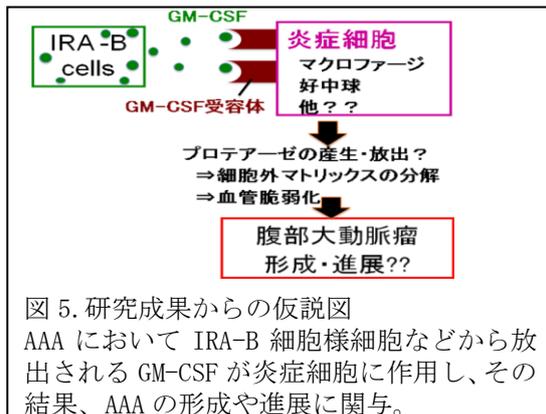


図 5. 研究成果からの仮説図  
AAA において IRA-B 細胞様細胞などから放出される GM-CSF が炎症細胞に作用し、その結果、AAA の形成や進展に関与。

5. 主な発表論文等

(研究代表者・分担者・連携研究者に下線)

[雑誌論文](計 37 件)

- 1). Sano M, Sasaki T, Hirakawa S, Sakabe J, Ogawa M, Baba S, Zaima N, Tanaka H, Inuzuka K, Yamamoto N, Setou M, Sato K, Konno H, Unno N. Lymphangiogenesis and angiogenesis in abdominal aortic aneurysm. PLoS One 9. e89830 (2014), 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0089830.
- 2). Sasaki T, Uebayashi A, Takemura A, Kato S, Sato K. Development of new services for technical specialist in the department of anatomy. -The recent services in anatomical education for medical students- 生物学技術研究会報告 25, 29-32 (2014), 査読無
- 3). Sasaki T, Kawabata Y, Suzuki N, Tanaka H, Sano M, Kato S, Takemura A, Unno N, Kojima T, Sato K. The decrease in D2-40 immunoreactivity of stored paraffin sections and preservation methods to keep the D2-40 immunoreactivity. Biotech Histochem 89, 412-18 (2014), 査読有  
doi: 10.3109/10520295.2013.821166.
- 4). Cheng XW, Sasaki T, Kuzuya M. The role of cysteinyl cathepsins in venous disorders. Thromb Haemost 112, 216-18 (2014), 査読有  
doi: 10.1160/TH13-10-0889.
- 5). Hu L, Cheng XW, Song H, Inoue A, Jiang H, Li X, Shi GP, Kozawa E, Okumura K, Kuzuya M. Cathepsin K activity controls injury-related vascular repair in mice. Hypertension 63, 607-15 (2014), 査読有  
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02141.
- 6). Kimura K, Cheng XW, Inoue A, Hu L, Koike T, Kuzuya M.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate facilitates PI3K/Akt-dependent mammalian target of rapamycin and FoxO1/3a phosphorylations and alleviates tumor

- necrosis factor  $\alpha$ / interferon  $\gamma$ -induced MuRF-1 expression in C2C12 cells. *Nutr Res* 34, 368–74 (2014), 查読有  
doi: 10.1016/j.nutres.2014.02.003.
- 7). Hao C, Huang ZH, Song SW, Shi YQ, Cheng XW, Murohara T, Lu W, Su DF, Duan JL. Arterial baroreflex dysfunction impairs ischemia-induced angiogenesis. *J Am Heart Assoc* 3, e000804 (2014), 查読有  
doi: 10.1161/JAHA.114.000804.
- 8). Jiang H, Cheng XW, Shi GP, Hu L, Inoue A, Yamamura Y, Wu H, Takeshita K, Li X, Huang Z, Song H, Asai M, Hao CN, Unno K, Koike T, Oshida Y, Okumura K, Murohara T, Kuzuya M. Cathepsin K-mediated Notch1 activation contributes to neovascularization in response to hypoxia. *Nat Commun* 5, 3838 (2014),  
doi: 10.1038/ncomms4838.
- 9). Wang J, Sun C, Gerdes N, Liu C, Liao M, Liu J, Shi MA, He A, Zhou Y, Sukhova GK, Chen H, Cheng XW, Kuzuya M, Murohara T, Zhang J, Cheng X, Jiang M, Shull GE, Rogers S, Yang CL, Ke Q, Jelen S, Bindels R, Ellison DH, Jarolim P, Libby P, Shi GP. Interleukin 18 function in atherosclerosis is mediated by the interleukin 18 receptor and the Na-Cl co-transporter. *Nat Med* 21, 820–26 (2015), 查読有  
doi: 10.1038/nm.3890.
- 10). Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Sano M, Saito T, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sato K, Kugo H, Moriyama T, Konno H, Setou M, Unno N. Imaging Mass Spectrometry Reveals a Unique Distribution of Triglycerides in the Abdominal Aortic Aneurysmal Wall. *J Vasc Res* 52, 127–35 (2015), 查読有  
doi: 10.1159/000439169.
- 11). Li X, Cheng XW, Hu L, Wu H, Shi G-P, Hao CN, Jiang H, Zhu E, Huang Z, Inoue A, Sasaki T, Du Q, Takeshita K, Okumura K, Murohara T, Kuzuya M. Cathepsin S activity controls ischemia-induced neovascularization in mice. *International J Cardiol* 183, 198–208 (2015), 查読有  
doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.058.
- 12). Sasaki T, Kamei J, Kawakami Y, Kawashima D, Kawada A, Takahashi T, Takeuchi A, Takemura A, Kato S, Sato K. The case that the cadaver acquired a massive tattoo on the back contributed to the education for allied health professional students. *生物学技術研究会報告* 26, 68–71 (2015), 查読無
- 13). Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Sano M, Saito T, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sato K, Kugo H, Moriyama T, Konno H, Setou M, Unno N. Imaging Mass Spectrometry Reveals a Unique Distribution of Triglycerides in the Abdominal Aortic Aneurysmal Wall. *J Vasc Res* 52, 127–35 (2015), 查読有  
doi: 10.1159/000439169.
- 14). Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Sano M, Yamamoto N, Saito T, Inuzuka K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sugiura Y, Sato K, Kugo H, Moriyama T, Konno H, Setou M, Unno N. Hypoperfusion of the Adventitial Vasa Vasorum Develops an Abdominal Aortic Aneurysm. *PLoS One* 10, e0134386 (2015), 查読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0134386.
- 15). Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Konno H, Setou M, Unno N. Incompetent Lymph Drainage Causes Lipid Accumulation in Perivascular Tissue and Changes Vein Wall Structure. *Jap J Phlebol* 26, 227–35 (2015), 查読有
- 16). Sasaki T, Aoki T, Nonaka S, Nakagawa S, Ohno W, Mori K, Takemura A, Kato S, Sato K. Preparation of histological specimens for medical student course from anatomical cadavers. *生物学技術研究会報告* 27, 22–25 (2016), 查読無
- 17). Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Sano M, Konno H, Urano T, Setou M, Unno N. Characteristic Distribution Pattern of Lysophosphatidylcholine in Fibromuscular Dysplasia-Associated Visceral Artery Aneurysms Compared with Atherosclerotic Visceral Artery Aneurysms. *J Atheroscl Thromb* 23, 673–680 (2016), 查読有  
doi: 10.5551/jat.32318.
- 18). Sano M, Unno N, Sasaki T, Baba S, Sugisawa R, Tanaka H, Inuzuka K, Yamamoto N, Sato K, Konno H. Topologic distributions of vasa vasorum and lymphatic vasa vasorum in the aortic adventitia—Implications for the prevalence of aortic diseases. *Atherosclerosis* 247, 127–34 (2016), 查読有  
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.007.
- 19). Kugo H, Zaima N, Tanaka H, Mouri Y, Yanagimoto K, Hayamizu K, Hashimoto K, Sasaki T, Sano M, Yata T, Urano T, Setou M, Unno N, Moriyama T. Adipocyte in vascular wall can induce the rupture of abdominal aortic aneurysm. *Sci Rep* 6, 31268 (2016), 查読有  
doi: 10.1038/srep31268.
- 20). Tanaka H, Yamamoto N, Suzuki M, Mano Y, Sano M, Zaima N, Sasaki T, Setou M, Unno N. Insufficient Lymph Drainage Causes Abnormal Lipid Accumulation and Vein Wall Degeneration. *Ann vascul dis* 9, 277–84 (2016), 查読有  
doi: 10.3400/avd.oa.16-00122.
- 21). Kozawa E, Cheng XW, Urakawa H, Arai E, Yamada Y, Kitamura S, Sato K, Kuzuya M, Ishiguro N, Nishida Y. Increased expression and activation of cathepsin K in human osteoarthritic cartilage and synovial tissues. *J Orthop Res* 34, 127–34 (2016), 查読有  
doi: 10.1002/jor.23005.
- 22). Wu H, Cheng XW, Hu L, Takeshita K, Hu C, Du Q, Li X, Zhu E, Huang Z, Yisireyili M, Zhao G, Piao L, Inoue A, Jiang H, Lei Y, Zhang X, Liu S, Dai Q, Kuzuya M, Shi GP, Murohara T. Cathepsin S Activity Controls Injury-Related Vascular Repair in Mice via the TLR2-Mediated p38MAPK and PI3K-Akt/p-HDAC6 Signaling Pathway. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 36, 1549–57 (2016), 查読有  
doi: 10.1161/ATVBAHA.115.307110.
- 23). Yisireyili M, Takeshita K, Hayashi M, Wu H, Uchida Y, Yamamoto K, Kikuchi R, Hao CN, Nakayama T, Cheng XW, Matsushita T, Nakamura S, Murohara T. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor alogliptin improves stress-induced insulin resistance and prothrombotic state in a murine model. *Psychoneuroendocrinology* 73, 186–95 (2016), 查読有

doi: 10.1016/j.psyneuen

24). Sasaki T, Yamamoto M, Tokuyama K, Yuyama K, Takabayashi S, Takagi S, Muratani M, Sato K. Histology and immunohistochemical staining of specimens prepared from tissues treated CUBIC method. *Proc Annl Meet Tech Bioll Res* 28, 54–57 (2017), 査読無

25). Sasaki T, Yuyama K, Yamamoto M, Tokuyama K, Muratani M, Takagi S, Furuta N, Yaguchi C, Ito H, Kanayama N, Sato K. The comparison of two methods of formalin pigment removal. –The effects of these methods on immunohistochemical stainings of human placental tissue using several antibodies. *Proc Annl Meet Tech Bioll Res* 28, 138–39 (2017), 査読無

26). Maruyama-Koide Y, Mikawa S, Sasaki T, Sato K: Bone morphogenetic protein-4 and bone morphogenetic protein receptors expressions in the adult rat eye.: *Europ J Histochem* 61, 2797 (2017), 査読有  
doi: 10.4081/ejh.2017.2797.

27). Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Yata T, Iwaki T, Umemura K, Sano H, Suzuki Y, Urano T, Setou M, Unno N. Lysophosphatidylcholine Acyltransferase-3 Expression Is Associated with Atherosclerosis Progression. *J Vasc Res* 54, 200–08 (2017), 査読有  
doi: 10.1159/000473879.

28). Tanaka H, Unno N, Yata T, Kugo H, Zaima N, Sasaki T, Urano T: Creation of a Rodent Model of Abdominal Aortic Aneurysm by Blocking Adventitial Vasa Vasorum Perfusion. *J Vis Exp* 129, e55763 (2017), 査読有  
doi: 10.3791/55763.

29). Inoue A, Cheng XW, Huang Z, Hu L, Kikuchi R, Jiang H, Piao L, Sasaki T, Itakura K, Wu H, Zhao G, Lei Y, Yang G, Zhu E, Li X, Sato K, Koike T, Kuzuya M. Exercise restores muscle stem cell mobilization, regenerative capacity and muscle metabolic alterations via adiponectin/ AdipoR1 activation in SAMP10 mice. *J Cachex Sarcop Mus* 8, 370–85 (2017), 査読有  
doi: 10.1002/jcsm.12166.

30). Lei Y, Yang G, Hu L, Piao L, Inoue A, Jiang H, Sasaki T, Zhao G, Yisireyli M, Yu C, Xu W, Takeshita K, Okumura K, Kuzuya M, Cheng XW. Increased dipeptidyl peptidase-4 accelerates diet-related vascular aging and atherosclerosis in ApoE-deficient mice under chronic stress. *International J Cardiol* 243, 413–20 (2017), 査読有  
doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.062.

31). Yang G, Lei Y, Inoue A, Piao L, Hu L, Jiang H, Sasaki T, Wu H, Xu W, Yu C, Zhao G, Ogasawara S, Okumura K, Kuzuya M, Cheng XW. Exenatide mitigated diet-induced vascular aging and atherosclerotic plaque growth in ApoE-deficient mice under chronic stress. *Atherosclerosis* 264, 1–10 (2017), 査読有  
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.014.

32). Sato T, Sato N, Sasaki T, Sato K, Gorniak G. Patterns of patellofemoral articular cartilage wear in Japanese cadavers. *J Anat Soc India* 66, 83–90 (2017), 査読有

33). Zhao G, Cheng XW, Piao L, Hu L, Lei Y, Yang G, Inoue A, Ogasawara S, Wu H, Hao CN, Okumura K,

Kuzuya M. The Soluble VEGF Receptor sFlt-1 Contributes to Impaired Neovascularization in Aged Mice. *Aging dis* 8, 287–300 (2017), 査読有  
doi: 10.14336/AD.2016.0920.

34). Zhu E, Hu L, Wu H, Piao L, Zhao G, Inoue A, Kim W, Yu C, Xu W, Bando YK, Li X, Lei Y, Hao CN, Takeshita K, Kim WS, Okumura K, Murohara T, Kuzuya M, Cheng XW. Dipeptidyl Peptidase-4 Regulates Hematopoietic Stem Cell Activation in Response to Chronic Stress. *J Am Heart Assoc* 6, e006394 (2017), 査読有  
doi: 10.1161/JAHA.117.006394.

35). Piao L, Zhao G, Zhu E, Inoue A, Shibata R, Lei Y, Hu L, Yu C, Yang G, Wu H, Xu W, Okumura K, Ouchi N, Murohara T, Kuzuya M, Cheng XW. Chronic Psychological Stress Accelerates Vascular Senescence and Impairs Ischemia-Induced Neovascularization. The Role of Dipeptidyl Peptidase-4/Glucagon-Like Peptide-1-Adiponectin Axis. *J Am Heart Assoc* 6, e006421 (2017), 査読有  
doi: 10.1161/JAHA.117.006421.

36). 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. Elevated Plasma Levels of LDL Cholesterol Promote Dissecting Thoracic Aortic Aneurysms in Angiotensin II-Induced Mice. *Ann vasc surg* 48, 204–13 (2018), 査読有  
doi: 10.1016/j.avsg.2017.10.006.

37). Haiying J, Sasaki T, Jin E, Kuzuya M, Cheng XW. Inflammatory Cells and Proteases in Abdominal Aortic Aneurysm and its Complications. *Curr Drug Targets* (2018), 査読有  
doi: 10.2174/1389450119666180531103458.

[学会発表] (計 22 件)

1). 竹村綾奈、佐々木健、加藤娑智穂、田中宏樹、佐野真規、海野直樹、上田駿介、朝生智之、上林明日翔、佐藤康二. 腹部大動脈瘤の形成・進展メカニズムに関する研究—B 細胞の局在と腹部大動脈瘤との関連性—. 第 7 回大動脈分子病態研究会. 2014 年

2). Takeshi Sasaki, Ayana Takemura, Sachiko Kato, Shunsuke Ueda, Tomoyuki Asao, Asuka Uebayashi, Hiroki Tanaka, Masanori Sano, Naoki Unno, Kohji Sato. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation. –The role of inflammatory cells–. 第 19 回静岡健康・長寿学術フォーラム. 2014 年

3). 佐々木健、亀井淳哉、川上優、川島大喜、河田紋華、高橋巧、竹内文子、竹村綾奈、加藤娑智穂、佐藤康二. The case that the cadaver acquired a massive tattoo on the back contributed to the education for allied health professional students. –The relationship between tattoo and human immune systems–. 第 26 回生物学技術研究会 第 37 回生理学技術研究会. 2015 年

4). 佐々木健、高橋巧、竹内文子、上林明日翔、竹村綾奈、加藤娑智穂、佐藤康二. 腹部大動脈瘤における B 細胞とそのサブセットに関する研究 –IRA-B 細胞について–. 第 15 回浜松医科学シンポジウム. 2015 年

5). 佐々木健. 背部に広範な刺青の入った解剖体が医学教育に貢献した例 ～刺青と免疫系との関連～. 平成 26 年度 浜松医科大学・技術発表会. 2015 年

6). Takeshi Sasaki, Takumi Takahashi, Ayako Takeuchi, Ayana Takemura, Sachiko Kato, Hiroki Tanaka, Masanori Sano, Naoki Unno, Kohji Sato. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation -Innate response activator-B cell like cells-. 第 20 回静岡健康・長寿学術フォーラム. 2015 年

7). 佐々木健, 中川翔太, 大野航, 森亘平, 加藤娑智穂, 竹村綾奈, 佐藤康二. 解剖実習用献体からの組織学実習観察用プレパラートの作成とその問題点. 第 27 回生物学技術研究会 第 38 回生理学技術研究会. 2016 年

8). 佐々木健, 青木大宗, 野中翔太, 田中宏樹, 佐野真規, 海野直樹, 竹村綾奈, 加藤娑智穂, 佐藤康二. 腹部大動脈瘤の形成・進展と血管周囲脂肪細胞の関連性. 第 18 回浜松医科学シンポジウム. 2016 年

9). 佐々木健. 解剖実習用献体からの組織学実習用標本の作成とその問題点. 平成 27 年度 浜松医科大学・技術発表会. 2016 年

10). 佐々木健, 高橋巧, 竹内文子, 上林明日翔, 竹村綾奈, 加藤娑智穂, 佐藤康二. 腹部大動脈瘤の形成における B 細胞の役割 -GM-CSF 発現細胞について-. 第 121 回日本解剖学会総会全国学術集会. 2016 年

11). Takeshi Sasaki, Tomonori Aoki, Shota Nonaka, Hiroki Tanaka, Masanori Sano, Naoki Unno, Kohji Sato. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation -Perivascular adipocytes and their adipokines-. 第 21 回静岡健康・長寿学術フォーラム. 2016 年

12). 佐々木健, 湯山健太, 山本麻里奈, 徳山喜心, 古田直美, 谷口千津子, 伊東宏晃, 金山尚裕, 佐藤康二. 二種類のホルマリン色素除去法の比較 -複数の抗体を用いたヒト組織の免疫染色への影響-. 第 28 回生物学技術研究会 第 39 回生理学技術研究会. 2017 年

13). 佐々木健, 山本麻里奈, 徳山喜心, 湯山健太, 佐藤康二. 透明化(CUBIC 法)処理をした組織から作成した薄切標本の組織像と染色性. 第 28 回生物学技術研究会 第 39 回生理学技術研究会. 2017 年

14). Takeshi Sasaki, Ayana Takemura, Sachiko Kato, Shunsuke Ueda, Tomoyuki Asao, Asuka Uebayashi, Hiroki Tanaka, Masanori Sano, Naoki Unno, Kohji Sato. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation -Focusing on inflammatory cells and proteases-. Myocardial Ischemia Symposium (MIS)-Korea 2017, 2017

15). 佐々木健, 高木さやか, 村谷眞梨子, 田中宏樹, 佐野真規, 海野直樹, 竹村綾奈, 加藤娑智穂, 佐藤康二. 腹部大動脈瘤の形成・進展と血管周囲脂肪組織-アディポカイン-炎症細胞系との関連性. 第 21 回浜松医科学シンポジウム. 2017 年

16). 佐々木健, 佐藤康二. 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-. 解剖・組織技術研究会 第 15 回研修会.

2017 年

17). 伊東多加志, 佐々木秀信, 町田有慶, 岡村住人, 佐々木健, 小山耕一. シンポジウム「実習室・処置室について」. 解剖・組織技術研究会 第 15 回研修会. 2017 年

18). Takeshi Sasaki, Sayaka Takagi, Mariko Muratani, Hiroki Tanaka, Masanori Sano, Naoki Unno, Kohji Sato. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation -Relationship between leptin receptor in mast cell and AAA formation-. 第 22 回静岡健康・長寿学術フォーラム. 2017 年

19). 佐々木健. Opal 法を実際に使用してみた. 平成 29 年度 技術部セミナー. 2017 年

20). 佐々木健, 佐藤康二. 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. 第 29 回生物学技術研究会・第 40 回生理学技術研究会. 2018 年

21). 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. 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. 第 29 回生物学技術研究会・第 40 回生理学技術研究会. 2018 年

22). 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. 同一動物種由来の一次抗体を用いた多重蛍光染色法のより安定で簡便なプロトコール作成. 第 23 回浜松医科学シンポジウム. 2018 年

[その他] ホームページ等  
<http://www.hama-med.ac.jp/education/fac-med/dept/organ-tissue-anatomy/index.html>  
[https://www.researchgate.net/profile/Takeshi\\_Sasaki3](https://www.researchgate.net/profile/Takeshi_Sasaki3)

## 6. 研究組織

### (1)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

### (2)研究分担者

成 憲武(CHENG, Xian Wu)  
名古屋大学・未来社会創造機構・准教授  
研究者番号:30378228

### (3)連携研究者

海野 直樹(UNNO, Naoki)  
浜松医科大学・医学部・特任研究員  
研究者番号:20291958

### (4)研究協力者

佐藤 康二(SATO, Kohji)  
浜松医科大学・医学部・教授  
葛谷 雅文(KUZUYA, Masafumi)  
名古屋大学大学院・医学系研究科・教授  
田中 宏樹(TANAKA, Hiroki)  
浜松医科大学・医学部・助教  
佐野 真規(SANO, Masaki)  
浜松医科大学・医学部・助教  
竹村 綾奈(TAKEMURA, Ayana)  
浜松医科大学・医学部  
加藤 娑智穂(KATO, Sachiko)  
浜松医科大学・医学部