

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06985

研究課題名(和文) 老化細胞制御による肝臓病の新しい治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new therapy for liver disease by regulating cellular senescence

研究代表者

佐々木 素子 (Sasaki, Motoko)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：70225895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、仮説：“老化細胞を除去すると、原発性胆汁性胆管炎/肝硬変(PBC)は治る”を検証し、PBCの新しい治療法の開発をめざした。PBCの肝内小型胆管は高率に細胞老化を示すこと、PBCの細胆管細胞における細胞老化は病期、活動性、標準治療薬：ウルソデオキシコール酸(UDCA)治療不応性に関連することが明らかとなった。さらに、培養細胞を用いた検討では、PBCで発現亢進する細胞老化関連分子Bcl-xLやIFIT3を標的にした薬剤やsiRNAなどによって老化細胞を選択的に除去できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PBCの国内患者数は5-6万人と推定されており、約30-40%のUDCA無効例に対する新しい治療薬の開発基盤の確立は意義がある。本研究では、PBCにおける胆管細胞老化は、病期、活動性、UDCA治療不応性に関連することを明らかにした。また、細胞老化関連分子Bcl-xLやIFIT3などは、老化細胞除去薬やsiRNAなどを用いた老化細胞除去の有効な標的となった。本研究は、PBCの新しい治療法として老化細胞除去療法が有望である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The hypothesis: “Removing senescent cells (senolysis) may be a novel effective therapy for primary biliary cholangitis (PBC)” was verified in this study. This study revealed that cellular senescence was frequently observed in biliary epithelial cells in small bile ducts and bile ductules in PBC and that the degree of cellular senescence was associated with the stage and activity of PBC and inadequate response to UDCA. Furthermore, cell culture study disclosed that senescence-associated molecules upregulated in biliary epithelial cells in PBC, such as Bcl-xL and IFIT3, could be novel therapeutic targets by senolytic drugs and siRNA.

研究分野：人体病理学

キーワード：病理学 原発性胆汁性胆管炎 自己免疫性疾患 細胞老化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、加齢性疾患や慢性疾患の病態形成、進展において、老化関連分泌因子 (senescence-associated secretory phenotype; SASP) を介した細胞老化 cellular senescence の関与が明らかになり、老化細胞の除去による新しい治療法が注目されている。私達は、難治性肝胆道系疾患である原発性胆汁性胆管炎/肝硬変 (PBC) の病態形成に胆管細胞老化が関与することを世界で初めて明らかにした。PBC は患者数も多く、約 30% の症例は標準治療薬であるウルソデオキシコール酸 (UDCA) 治療不応性で、進行例では肝移植を要する。従って、新しい治療法の開発は喫緊の課題である。そこで、本研究では、PBC における新しい治療法の候補として、老化細胞除去療法の可能性を検討した。

2. 研究の目的

本研究では、仮説：“老化細胞を除去すると、PBC は治る”を検証し、老化細胞除去による新しい治療法の開発基盤となる基礎的研究を目指した。また、現在明らかでない、老化細胞の発生状況と PBC の病型や UDCA 治療反応性などとの関連を検証した。具体的には、PBC 肝組織における細胞老化発生状況と PBC の病型や UDCA 治療反応性など臨床病理学的項目との関連の検討；培養細胞を用いた老化細胞の特徴 (SASP やネオ・セルフ発現) と老化細胞除去効果の検討；PBC 動物モデルにおける老化細胞除去効果の検討、を計画した。

3. 研究の方法

(1) 病理組織学的検討

PBC 肝組織における細胞老化発生状況と臨床病理学的特徴との関連の検討

人体材料を用いた免疫組織化学的手法で、PBC と対照肝の老化関連 p16^{INK4a}、p21^{WAF1/Cip1} 発現を検出し、老化細胞の分布と種類、胆管病変や線維化など病理所見との関連や、SASP 発現 (CCL2, IL-6 など) などとの関連を検討した。また、Spider SA-β-Gal 蛍光標識、HMGB-1 発現を用いて、老化細胞の定量的評価を試みた。老化細胞の発生状況と臨床的項目との関連を詳細に解析し、PBC の診断や予後予測に有用な指標を検証した。

老化関連分子発現の検討

免疫組織化学的手法で、PBC と対照肝の胆管における老化細胞アポトーシス耐性経路 (SCAPs) 関連分子である Bcl-xL 発現などを検討し、細胞老化との関連、臨床的項目との関連を検討した。

新規の老化関連分子 interferon (IFN)-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 (IFIT3) 発現の検討

老化胆管細胞と正常胆管細胞とのトランスクリプトーム比較解析により、いくつかの新規老化関連分子が検出された。この内、老化細胞での発現亢進が著明な IFIT3 について、さらに検討を進めた。免疫組織化学的手法で、PBC と対照肝の胆管における IFIT3 発現と細胞老化との関連、臨床的項目との関連を検討した。

(2) 培養細胞を用いた検討

老化細胞と正常細胞の比較解析

培養胆管細胞に過酸化水素、疎水胆汁酸 GCDC などにより細胞老化を誘導し、cDNA マイクロアレイ法によるトランスクリプトーム解析を行った。

老化細胞除去薬の有効性の検討

培養胆管細胞に細胞老化を誘導し、種々の老化細胞除去薬を投与して、老化細胞除去の有効性を検証した。

IFIT3 発現と細胞老化との関連の検討

培養胆管細胞に細胞老化を誘導し、IFIT3 発現の変動を検討した。また、*siRNA* を用いて IFIT3 発現をノックダウンして、細胞増殖、アポトーシス、細胞老化との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 病理組織学的検討

PBC の胆管細胞における細胞老化の発生状況と臨床病理学的特徴との関連

PBC の肝内小型胆管では、病期、胆管炎の活動性に関わらず、対照肝の小型胆管より高率に細胞老化を認めた。PBC の細胆管細胞における細胞老化は、病期、胆管消失、線維化、オルセイン陽性顆粒、肝炎活動性と正相関、胆管炎活動性と逆相関を示した。さらに、細胆管細胞での $p16^{INK4a}$ 発現は、UDCA 反応性と逆相関を示した。

PBC の胆管細胞における老化関連分子発現

老化胆管細胞には、老化細胞アポトーシス耐性経路 (SCAPs) 関連分子である Bcl-xL 発現が見られた。PBC では、胆管細胞老化が組織所見、病期、UDCA 治療反応性と関連し、SCAPs 関連分子である Bcl-xL が関与することが明らかとなった。

PBC の胆管細胞における新規の老化関連分子 IFIT3 発現

PBC 肝では、IFIT3 発現は老化胆管細胞に一致しており、胆管炎 (CNSDC) を示す肝内小型胆管、細胆管反応に IFIT3 発現亢進を認めた。PBC の肝内小型胆管、細胆管における IFIT3 発現は、対照肝と比較して有意に高率であった ($p < 0.01$)。

(2) 培養細胞を用いた検討

老化胆管細胞と正常胆管細胞の比較解析

cDNA マイクロアレイ法によるトランスクリプトーム解析では、老化胆管細胞では、様々な老化関連分泌因子 (SASP; CCL2, IL-6 など) の発現亢進があること、種々の炎症関連分子など多彩な分子機構の変動があることが明らかとなった。

老化細胞除去薬の有効性の検討

代表的な老化細胞除去薬 Dasatinib, Bcl-xL 抑制剤 A-1331852 投与は、全ての老化誘導条件の老化胆管細胞において、アポトーシス誘導による老化細胞除去効果を示した。さらに、Fisetin, Navitoclax は、Etoposid による老化誘導細胞で、除去効果を示した ($p < 0.05$)。最近報告された新しい老化細胞除去薬 (Na⁺/K⁺ATPase inhibitor: Digoxin, Ouabain) も、部分的に老化細胞除去効果を示した。老化細胞除去薬は、老化細胞選択的にアポトーシスを誘導し、老化細胞除去効果を示すことが明らかになった。

IFIT3 発現と細胞老化との関連の検討

培養胆管細胞に老化を誘導し、*siRNA* を用いて IFIT3 発現をノックダウンすると、細胞老化は有意に低下 ($p < 0.01$)、細胞増殖、アポトーシスは有意に亢進した ($p < 0.01$)。老化胆管細胞における IFIT3 発現亢進は、PBC の病態形成に関与する可能性が示唆された (論文投稿中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishiyama Akihiro, Takeuchi Shinji, Adachi Yuta, Otani Sakiko, Tanimoto Azusa, Sasaki Motoko, Matsumoto Shingo, Goto Koichi, Yano Seiji	4. 巻 111
2. 論文標題 MET amplification results in heterogeneous responses to osimertinib in EGFR mutant lung cancer treated with erlotinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3813 ~ 3823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14593	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 Sato Yasunori, Tanaka Shogo, Kinoshita Masahiko, Takemura Shigekazu, Shinkawa Hiroji, Kokudo Takashi, Hasegawa Kiyoshi, Tanaka Hiromu, Yoshimoto Hidero, Mori Akira, Yamamura Minako, Sasaki Motoko, Harada Kenichi, Kubo Shoji	4. 巻 27
2. 論文標題 Immunosuppressive tumor microenvironment in occupational cholangiocarcinoma: Supportive evidence for the efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 860 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.788	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 Takamura Hiroyuki, Gabata Ryouyuke, Sasaki Motoko, et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinical features and diagnostic imaging of cholangiolocellular carcinoma compared with other primary liver cancers: a surgical perspective	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Technology in Cancer Research & Treatment	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) 10.1177/1533033820948141	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 佐々木素子	4. 巻 6
2. 論文標題 画像診断と病理・肝内胆管癌の病理 ここがポイント！WHO分類第5版	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 肝臓クリニカルアップデート	6. 最初と最後の頁 101-104
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 佐々木素子	4. 巻 38
2. 論文標題 【消化器腫瘍II 新WHO分類のポイント 肝胆膵編】混合型肝癌	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 1088-1092
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 M, Sato Y, Nakanuma Y	4. 巻 43
2. 論文標題 Cholangiolocellular Carcinoma With "Ductal Plate Malformation" Pattern may be Characterized by ARID1A Genetic Alterations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol.	6. 最初と最後の頁 352-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001201.	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 M, Sato Y, Nakanuma Y.	4. 巻 107
2. 論文標題 Increased p16INK4a-expressing senescent bile ductular cells are associated with inadequate response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Autoimmun.	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) 10.1016/j.jaut.2019.102377.	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 Yamamura M, Sato Y, Takahashi K, Sasaki M, Harada K.	4. 巻 43
2. 論文標題 The cyclin-dependent kinase pathway involving CDK1 is a potential therapeutic target for cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 306-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7405.	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 Zenda T, Araki I, Sasaki M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Asymptomatic giant cell hepatitis: a subtype of post-infantile giant cell hepatitis?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 367-371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-019-00950-6.	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 佐々木素子	4. 巻 78
2. 論文標題 特集： 自己免疫性肝疾患. II. 基礎 胆管上皮細胞	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 27-33
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 佐々木素子	4. 巻 34
2. 論文標題 特集 胆嚢癌診療の現況 2. 胆嚢癌の病理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床消化器内科	6. 最初と最後の頁 139-145
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 佐々木素子	4. 巻 5
2. 論文標題 画像診断と病理・肝炎ウイルス消失後の画像診断と病理 病理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 肝臓クリニカルアップデート	6. 最初と最後の頁 85-89
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 Sato Y, Yamamura M, Sasaki M, Harada K	4. 巻 188
2. 論文標題 Blockade of Hedgehog Signaling Attenuates Biliary Cystogenesis in the Polycystic Kidney (PCK) Rat.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 2251-2263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.06.014.	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 Tsuda T, Tada H, Tanaka Y, Nishida N, Yoshida T, Sawada T, Sakata K, Hayashi K, Kawashiri MA, Oyama T, Sasaki M, Kurose N, Yamagishi M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Case Rep.	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-018-1629-8.	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 M, Sato Y, Nakanuma Y.	4. 巻 98
2. 論文標題 An impaired biliary bicarbonate umbrella may be involved in dysregulated autophagy in primary biliary cholangitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lab Invest.	6. 最初と最後の頁 745-754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-018-0045-4.	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 M, Kuo FY, Huang CC, Swanson PE, Chen CL, Chuang JH, Yeh MM.	4. 巻 72
2. 論文標題 Increased expression of senescence-associated cell cycle regulators in the progression of biliary atresia: an immunohistochemical study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 1164-1171.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13476.	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 佐々木素子	4. 巻 39
2. 論文標題 胆道疾患におけるオートファジーの関与	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 胆と膵	6. 最初と最後の頁 165-171
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 佐々木素子	4. 巻 7
2. 論文標題 誌上ダイバート 「IPNB」は胆管癌の前癌病変か 前癌病変であるとする立場から	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 膵・胆道FRONTIER	6. 最初と最後の頁 14-17
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 佐々木素子	4. 巻 4
2. 論文標題 画像診断と病理・C型肝炎ウイルス消失後の肝線維化の評価 病理	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝臓クリニカルアップデート	6. 最初と最後の頁 85-89
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22件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Motoko Sasaki, Yasunori Sato and Yasuni Nakanuma.
2. 発表標題 Increased expression of interferon- induced protein with tetratricopeptide repeats 3 (Ifit3) in senescent biliary epithelial cells may play a role in the pathogenesis of primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting Digital Experience 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木 素子
2. 発表標題 特別講演 胆道腫瘍アップデート -WHO分類2019と新規約のポイント-
3. 学会等名 第24回日本病理学会中部支部スライドセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 素子, 佐藤 保則
2. 発表標題 胆管生検の良悪性診断に有用なバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会（会期4/16-18; 福岡国際会議場; WEB開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則 中沼安二
2. 発表標題 胆管腺腫は小型胆管型 (small duct type) 肝内胆管癌の前癌病変か？
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会（8/28, 29 大阪国際会議場/WEB）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則 中沼安二
2. 発表標題 原発性肝癌におけるNest in発現と臨床病理学的意義の検討
3. 学会等名 第56回肝癌研究会2020（会期12/22-23; WEB開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則
2. 発表標題 胆道癌におけるLong interspersed nucleotide factor-1 (LINE-1) ORF1p発現とその臨床病理学的意義の検討
3. 学会等名 第56回胆道学会総会 (会期10/1-2; WEB開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Motoko Sasaki, Yasunori Sato
2. 発表標題 Altered expression of various inflammation and immune-related genes in senescent biliary epithelial cells relating to primary biliary cholangitis
3. 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoko Sasaki, Yasunori Sato and Yasuni Nakanuma
2. 発表標題 Increased p16INK4a-expressing senescent biliary epithelial cells in ductular reactions is associated with inadequate response to ursodeoxycholic acid and could be a target of senolytic elimination in primary biliary cholangitis
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2019 (Boston, November 8-12) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 素子, 佐藤 保則
2. 発表標題 末梢型-肝内胆管癌の前癌病変の探索
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会 (会期5/9-11; 東京国際フォーラム)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎における胆管細胞老化と臨床病理学的特徴の関連
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会（会期5/30-31；京王プラザホテル）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木素子
2. 発表標題 パネルディスカッション4「混合型肝癌の亜分類」 混合型肝癌・細胆管癌の組織学的分類と遺伝子異常
3. 学会等名 第55回肝癌研究会（2019年7月4, 5日 東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則 中沼安二
2. 発表標題 肝癌の背景肝における胆管腺腫、胆管微小過誤腫/von Meyenburg complexの発生状況と臨床病理学的意義の検討
3. 学会等名 第55回肝癌研究会（2019年7月4, 5日 東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則
2. 発表標題 胆管検体の病理診断におけるInsulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) 免疫染色の有用性
3. 学会等名 第55回胆道学会（2019年10月3, 4日 名古屋）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoko Sasaki, Yasunori Sato and Yasuni Nakanuma
2. 発表標題 ARID1A alterations may be related to “ductal plate malformation” pattern in cholangiolocellular carcinoma and combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoko Sasaki, Yasunori Sato and Yasuni Nakanuma
2. 発表標題 Biliary epithelial senescence may play a critical role in the pathogenesis and could be a target of senolytic therapy in primary biliary cholangitis
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則 中沼安二
2. 発表標題 混合型肝癌・細胆管癌の遺伝子異常と臨床病理学的特徴との関連
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木素子
2. 発表標題 自己免疫性肝疾患の診断と治療の進歩」 原発性胆汁性胆管炎の病態における胆管細胞老化の意義と治療標的としての可能性
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則 中沼安二
2. 発表標題 混合型肝癌・細胆管癌におけるSWI/SNFクロマチンリモデリング遺伝子群異常の臨床病理学的意義
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則 中沼安二
2. 発表標題 遺伝子異常を基盤とした胆管系分化を伴う肝癌の組織亜分類
3. 学会等名 第54回肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木素子 佐藤保則
2. 発表標題 AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID1A)発現消失を示す胆管性結節は肝内胆管癌の前癌病変か？
3. 学会等名 第54回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉森 尚美, 中村 万理, 原田 憲一, 佐々木 素子, 経田 克則, 中川 詩織, 原 章規, 古市 賢吾
2. 発表標題 低分子デキストラン製剤が骨髄に沈着し貧血の原因と考えられた維持透析症例の解析
3. 学会等名 第 80 回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米田 憲秀, 北尾 梓, 小坂 一斗, 出雲崎 晃, 小森 隆弘, 井上 大, 蒲田 敏文, 小林 聡, 山口 貴久, 高村 博之, 太田 哲生, 大坪公士郎, 中村律子, 佐々木素子
2. 発表標題 若年男性に発症したbeta-catenin活性化型肝細胞腺腫の1例
3. 学会等名 第 32 回日本腹部放射線学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐々木素子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 膵臓を診る医師のための膵臓病理テキスト (中沼安二, 古川 徹, 福村由紀 編) III章 腫瘍性疾患の病理. 1. 嚢胞性腫瘍.	

1. 著者名 佐々木素子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 5
3. 書名 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝癌第2版 (坂元享宇, 原田憲一 編) 第2部 組織型と診断の実際 II. 胆管細胞系腫瘍 6. 胆管腺腫および類似病変.	

〔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
連携研究者	佐藤 保則 (SATO YASUNORI) (30324073)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	

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			
米国	Department of Pathology	University of Washington	School of Medicine	
その他の国・地域: 台湾	Department of Pathology	Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital	Chang Gung University	
スペイン	Dept. of Liver and GI Diseases	Biodonostia Health Research Institute	University of the Basque Country	