

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月14日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659408

研究課題名（和文） 肺高血圧患者由来血清による新規バイオマーカー探索

研究課題名（英文） New biomarker discovery for patients with pulmonary hypertension

研究代表者

佐藤 公雄 (KIMIO SATOH)

東北大学・高等教育開発推進センター・准教授

研究者番号：80436120

研究成果の概要（和文）：

【目的】肺高血圧発症における酸化ストレス分泌蛋白サイクロフィリンA(CyPA)の臨床的有用性を検討する。これまでのCyPA遺伝子改変マウスを用いた基礎研究結果に基づき、肺高血圧患者由来の肺組織や血清を用いた血清学的診断法の開発を目指す。

【結果】サイクロフィリンAが患者由来血管平滑筋細胞における酸化ストレス増幅蛋白として機能し、平滑筋増殖を促進することを確認した。また、血漿中CyPAが肺高血圧症患者の重症度と相関し、予後予測のためのバイオマーカーとして有効であることを確認した。

以上の研究成果を、国内外の学会やシンポジウムで報告した（日本循環器学会総会シンポジウム、米国心臓病学会議、欧州心臓学会議）。以上の知見に基づき、新しい診断薬としての可能性につき特許申請を行った。「サイクロフィリンAによる心血管疾患の検査方法」（2012年10月30日）。

研究成果の概要（英文）：

Pulmonary hypertension (PH) is associated with hypoxic exposure, enhanced production of reactive oxygen species (ROS) and proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMC). In this study, we tested our hypothesis that cyclophilin A (CyPA) contributes to pulmonary vascular remodeling in patients with PH. Plasma CyPA levels were significantly elevated in patients with PH than in those without PH or healthy controls. Moreover, plasma CyPA levels increased according to the quartiles of pulmonary vascular resistance. Medical treatments reduced plasma CyPA levels in patients with PH. Finally, event-free curve revealed that high plasma CyPA predicted poor outcome (death or lung transplantation). These results indicate that plasma CyPA is a novel biomarker for patients with PH.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：肺高血圧・低酸素・酸化ストレス・バイオマーカー

### 1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症は血管内皮機能低下、血管平滑筋細胞増殖、炎症細胞浸潤などが複雑に相互作用し、肺微小血管の壁肥厚・狭小化（肺血管リモデリング）が進行し、結果的に重症右心不全を引き起こす致命的疾患である。早期診

断は循環器専門医でも難しい。早期診断と革新的治療法の開発が強く望まれる。肺動脈リモデリングには、低酸素ストレスや酸化ストレスが重要促進因子として働いているが、そのメカニズムは不明な点が多い。酸化ストレス下で血管平滑筋細胞より分泌される18kDa

の新規蛋白Cyclophilin A (CyPA)が酸化ストレスを誘導することから、酸化ストレス増幅作用を有する。さらに、酸化ストレスによるCyPAの分泌はRho-kinase 依存性であり、両者が密接に絡み合って相加・相乗効果を形成する。

## 2. 研究の目的

肺高血圧発症における酸化ストレス分泌蛋白サイクロフィリンA(CyPA)の臨床的有用性を検討する。これまでのCyPA遺伝子改変マウスを用いた基礎研究結果に基づき、肺高血圧患者由来の肺組織や血清を用いた血清学的診断法の開発を目指す。肺高血圧診断に有用なバイオマーカーは、致命的疾患肺高血圧の早期診断・新規治療法開発に計り知れない貢献を果たすと考えられる。

## 3. 研究の方法

研究方法としては、当科に集積された患者肺組織標本や患者由来肺動脈平滑筋細胞（肺移植患者）を用いて、肺微小血管における病変の変化や進行ステージに伴うCyPA 発現変動の解析を行い、CyPA による血管平滑筋増殖、病変発症、進展の意義を解明した。さらに、肺高血圧患者での肺血管抵抗や臨床的重症度と血清CyPA 濃度の相関を検討した。

## 4. 研究成果

CyPAの肺高血圧における臨床的意義に関して、詳細な研究を行った。サイクロフィリンAが患者由来血管平滑筋細胞における酸化ストレス増幅蛋白として機能し、平滑筋増殖を促進することを確認した。また、血漿中CyPAが肺高血圧症患者の重症度と相関し、予後予測のためのバイオマーカーとして有効であることを確認した。

以上の研究成果を、国内外の学会やシンポジウムで報告した（日本循環器学会総会シンポジウム、米国心臓病学会議、欧州心臓学会議）。以上の知見に基づき、新しい診断薬としての可能性につき特許申請を行った。「サイクロフィリンAによる心血管疾患の検査方法」（2012年10月30日）。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 11 件）

1. Satoh K., Fukumoto Y, Sugimura K, Miura

Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J.* 77:447-455,2013. (査読有)

2. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K., Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76:485-488,2012. (査読有)
3. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, Satoh K., Shimokawa H. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circ J.* 76:1235-1244,2012. (査読有)
4. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K., Shimokawa H. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* (in press) (査読有)
5. Satoh K., Fukumoto Y, Nakano M, Kagaya Y, Shimokawa H. Emergence of the erythropoietin/erythropoietin receptor system as a novel cardiovascular target. *J Cardiovasc Pharmacol.* 58:570-574, 2012. (査読有)
6. Kagaya Y, Asaumi Y, Wang W, Takeda M, Nakano M, Satoh K., Fukumoto Y, Shimokawa H. Current perspectives on protective rolls of erythropoietin in cardiovascular system – Erythropoietin receptor as a novel therapeutic target – *Tohoku J Exp Med.* 227:83-91,2012. (査読有)
7. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K., Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure –Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure- *Circ J.* 75:2605-2613,2011. (査読有)
8. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K., Miura U, Tatebe S, Nochioka K, Aoki T, Do.e Zhulanqige, Shimokawa H. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective

tissue disease. *Circ J.* 75:2668-2674,2011.  
(査読有)

9. Rabieyousefi M, Soroosh P, **Satoh K**, Date1 F, Ishii N, Yamashita M, Oka M, McMurtry IF, Shimokawa H, Nose M, Sugamura K, Ono M. Indispensable roles of OX40L-derived signal and epistatic genetic effect in immune-mediated pathogenesis of spontaneous pulmonary hypertension. *BMC Immunology.* 12:67-79,2011.  
(査読有)

10. **Satoh K**, Shimokawa H. Vascular-derived reactive oxygen species for homeostasis and diseases. *Nitric Oxide.* 25:211-215,2011.  
(査読有)

11. **Satoh K**, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: Important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol.* 301:H287-296,2011. (査読有)

[学会発表] (計 20 件)

1. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜)

<Symposiums>

(SY10: New Biomarkers for Cardiovascular Disease Prevention)

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for oxidative stress and coronary artery disease. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-139,2013.

(SY14: Establishment of Caring Facilities in Adults with Congenital Heart Disease)

Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, **Satoh K**, Shimokawa H. Current status of chronic heart failure with adult congenital heart disease in Japan. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-162,2013.

(SY17: Recent Progress in Pulmonary Hypertension)

Fukumoto Y, Sugimura K, Shimizu T, Qiqige Z, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, Miura Y, **Satoh K**, Shimokawa H. Recent research progress on the role of Rho-kinase pathway in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension -From Bench to Bedside- *Circ J.* 77(Suppl. I):I-180,2013.

<Young Investigator's Award for International Students>

Ellawindy A, **Satoh K**, Tanaka S, Ikeda S, Shimizu T, Noda K, Fukumoto Y, Kobayashi K, Nakayama K, Shimokawa H. Spontaneous development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice overexpressing dominant-negative Rho-kinase in cardiovascular system. *Circ J.* 77(Suppl.

I):I-568,2013.

<Featured Research Sessions>

(FRS10: Angina pectoris)

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A level is a novel biomarker of vasospastic angina. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-636,2013.

(FRS18: Pulmonary Circulation)

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Ito H, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A as a novel biomarker for pulmonary hypertension in humans. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-686,2013.

<Poster presentations>

Al-Mamun E, **Satoh K**, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-1766,2013.

Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, **Satoh K**, Shimokawa H. Impact of positive myocardial biopsy on ventricular function and prognosis in patients with cardiac sarcoidosis. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-2547,2013.

Qiqige Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, **Satoh K**, Nergui S, Kondoh M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with heart failure. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-1424,2013.

Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, **Satoh K**, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ J.* 77(Suppl. I):I-2276,2013.

2. 第 42 回日本心脈管作動物質学会学術集会 (2 月 8 日~9 日、2013 年、奈良)  
**佐藤公雄**、福本義弘、杉村宏一郎、三浦裕、青木竜男、後岡広太郎、建部俊介、山本沙織、清水 亨、矢尾板信裕、中村一文、伊藤 浩、下川宏明：肺高血圧の重症度と予後予測のための新規バイオマーカー・サイクロフィリン A.

3. **American Thoracic Society International Conference 2012 (May 18-23, San Francisco, USA)**  
Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary

angioplasty markedly ameliorates pulmonary hemodynamics and long-term prognosis of patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

4. **European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, Munich, Germany)**  
Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Remarkable effectiveness of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for hemodynamics and long-term prognosis in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Takagi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A level is a novel biomarker of coronary artery disease.

5. **American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)**  
Doe Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto, Aoki T, Nochioka K, **Satoh K**, SuvdN, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Rho kinase activity in circulating leukocytes as a novel bio marker of heart failure. (#12636)

Ellawindy A, **Satoh K**, Tanaka S, Ikeda S, Shimizu T, Noda K, Fukumoto Y, Kobayashi K, Nakayama K, Shimokawa H. Spontaneous development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice overexpressing dominant-negative Rho-kinase in vascular smooth muscle cells. (#10984)

Miura Y, Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis of patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (#13752)

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura M, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Ito H, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A as a novel biomarker for pulmonary hypertension in humans. (#11189)

Shimizu T, Tanaka S, **Satoh K**, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. (#12299)

Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Oikawa-Wakayama M, Kagaya Y, Shimokawa

H. Prognostic significance of enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension. (#10873)

6. **第76回日本循環器学会学術集会 (3月16~18日、2012年、福岡)**  
<Asian Joint Case-Conference 2>Malaysia and Japan (AJC2) (CAD)  
Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Effects of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76(Suppl I):I-100,2012.

<Symposium>**Diagnosis of Heart Failure Using Genetic Biomarker**

Zhulan Qiqige, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, **Satoh K**, Shimokawa H. Rho-kinase activity in circulating leukocytes as a novel biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 76(Suppl I):I-199,2012.

Shimizu T, Tanaka S, **Satoh K**, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ J.* 76(Suppl I):I-641,2012.

Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76(Suppl I):I-644,2012.

Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Shimokawa H. Usefulness of optical coherence tomography in diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension -comparison with intravascular ultrasound-. *Circ J.* 76(Suppl I):I-625,2012.

Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Increased incidence of heart failure in the East Japan Earthquake Disaster. *Circ J.* 76(Suppl I):I-907,2012.

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A level is a novel biomarker of coronary artery disease. *Circ J.* 76(Suppl I):I-763,2012.

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura

- Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Itoh H, Shimokawa H. Cyclophilin A plays an important role in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in humans -involvement of rho-kinase pathway-. *Circ J*. 76(Suppl 1):I-1368,2012.
7. 第12回日本NO学会学術集会 (6月29~30日、2012年、神戸)  
佐藤公雄、福本義弘、杉村宏一郎、三浦裕、青木竜男、後岡広太郎、建部俊介、中村一文、伊藤 浩、下川宏明：酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophilin A による肺高血圧促進機構 —Rho-kinase 系の関与—
- 佐藤公雄、福本義弘、杉村宏一郎、三浦裕、後岡広太郎、青木竜男、建部俊介、山本沙織、高木祐介、下川宏明：新規酸化ストレスマーカーのサイクロフィリンAの冠動脈疾患診断における有用性。
8. 第1回日本肺循環学会学術集会 (9月22日、2012年、東京) (主催)  
佐藤公雄、福本義弘、杉村宏一郎、三浦裕、青木竜男、後岡広太郎、建部俊介、山本沙織、清水 亨、下川宏明：酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophilin A による肺高血圧促進機構 —Rho-kinase 系の関与—
9. **European Society of Cardiology 2011 (August 27-31, 2011, Paris)**  
Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Tatebe S, Nakano M, Oikawa M, Ishii T, Shimokawa H. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease.  
Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Marked effectiveness of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.  
Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Yamamoto S, Shimokawa H. Optical coherence tomography is superior to intravenous ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.  
Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Yamamoto S, Shimokawa H. Clinical characteristics and prognosis of patients with post-capillary reactive pulmonary hypertension caused by left heart disease.
10. **American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 12-16, 2011, Orlando, USA)**
- Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial fibrosis in patients with heart failure -Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure- (#12377)
- Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (#11867)
- Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Shimokawa H. Cyclophilin A plays an important role in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in humans -Involvement of Rho-kinase Pathway- (#10569)
- Shimizu T, **Satoh K**, Tanaka S, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. (#9348)
11. 第64回日本酸化ストレス学会学術集会 (7月2日、2011年、北海道ルフト)  
佐藤公雄、福本義弘、杉村宏一郎、三浦裕、後岡広太郎、青木竜男、建部俊介、山本沙織、下川宏明：新規酸化ストレスマーカー・サイクロフィリンAによる心血管病促進機構。
12. 第75回日本循環器学会学術集会 (8月3~4日、2011年、横浜)  
<Symposium>New Biomarkers for Prediction and Prevention of Cardiovascular Diseases  
**Satoh K**, Fukumoto Y, Shimizu T, Suzuki H, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Miyamichi S, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophilin A is a novel biomarker for aortic aneurysms and atherosclerotic plaque instability.  
<Symposium>肺高血圧症の最新治療  
Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Tatebe S, Miyamichi S, Shimokawa H. New therapeutic strategies for pulmonary hypertension: Rho-kinase inhibitor and balloon pulmonary angioplasty.  
<一般演題>  
Miyamichi S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Nakano M, Miura Y, Tatebe S, Oikawa M, Ishii T, Shimokawa H. Effects of intensive immunosuppressive therapy on pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease.  
Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Nakano M, Miura Y, Miyamichi S,

Shimokawa H. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Miyamichi S, Oikawa M, Shimokawa H. Post-capillary reactive pulmonary hypertension is an adverse prognostic factor in patients with left heart disease.

Shimizu T, **Satoh K**, Tanaka S, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.

Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Tatebe S, Miyamichi S, Nakayama M, Shimokawa H. Gender difference in prognostic impact of myocardial fibrosis in heart failure patients -Usefulness of myocardial biopsy-

Suzuki H, **Satoh K**, Miura S, Fukudo S, Shimokawa H. Different brain processing from the right and the left ventricles in humans.

13. 第52回日本脈管学会総会（10月20-22日、2011年、岐阜市）  
**佐藤公雄**、福本義弘、杉村宏一郎、三浦裕、後岡広太郎、建部俊介、山本沙織、青木竜男、下川宏明：新規酸化ストレス増幅蛋白サイクロフィリンAによる心血管病促進機構。（JCAA 最優秀賞）

14. The 28<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section（12月2-3日、2011年、東京）  
<Symposium: Roles of inflammation and immunity in cardiovascular diseases>  
**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Cyclophilin A is a novel biomarker for oxidative stress and atherosclerosis.

Shimizu T, **Satoh K**, Tanaka S, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.

**Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto M, Nakayama M, Takahashi J, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel predictor of coronary artery disease.

〔図書〕（計3件）

1. **佐藤公雄**、下川宏明：エリスロポエチンの血管内皮保護作用と血管恒常性維持機構。BIO Clinica. 28:448-452,2013.

2. **佐藤公雄**。『血管と酸化ストレス』先端医学社 野出孝一編 *Angiotensin Research* 8: 1-8, 2011.

3. **佐藤公雄**、下川宏明。血管内皮機能検査 先端医学社 『血圧』 2011. 12月号, p20-15.

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：サイクロフィリンAによる心血管疾患の検査方法

発明者：下川宏明、佐藤公雄

権利者：下川宏明、佐藤公雄（国立大学法人東北大学）

種類：特許

番号：特願 2012-239615

出願年月日：2012年10月30日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

佐藤 公雄 (KIMIO SATOH)

東北大学・高等教育開発推進センター  
・准教授

研究者番号：80436120