

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03647

研究課題名(和文) 次世代型先制医療実現のための肺高血圧症病因蛋白群の抽出と治療法開発

研究課題名(英文) Extraction of Pulmonary Hypertension Pathogenic Proteins and Development of Therapeutic Methods for Achieving Next-Generation Preventive Medicine

研究代表者

佐藤 公雄 (Sato, Kimio)

東北大学・高度教養教育・学生支援機構・准教授

研究者番号：80436120

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：肺動脈性肺高血圧症は内科的治療法のない致命的な疾患である。これまでの研究成果を活かし、病因蛋白の探索と治療法開発を行った。今回の研究で、Selenoprotein PとADAMTS8という病因蛋白を発見し、それぞれの役割と関連性を明らかにした。さらに、Selenoprotein Pに基づく早期診断技術の開発や、その発現を抑制する低分子化合物の探索も行った。動物モデルで治療効果を示す分子を発見し、特許出願も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果を基盤とした創薬や早期診断法の開発は、患者個々の病因蛋白に応じた革新的先制医療の実現に結びつくことが期待される。肺高血圧症患者は臨床的に大きく5群に分けられるが、第1群の中でも個々の患者の疾患背景は、特発性や膠原病、シャント疾患など多彩である。本研究では、これまで蓄積した情報を多角的に解析することで、患者背景ごとの病因蛋白を見出した。このように、個々の症例の病因蛋白に応じて、より有効な薬剤選択が可能なデータベースとアカデミア創薬を進める基盤を構築した。このように、病因蛋白別の分類を行うことで、きめ細かい早期診断とそれに応じた治療薬選択が可能な次世代型先制医療の基盤ができた。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arterial hypertension is a critical disease with no available internal medicine treatments. Leveraging our previous research accomplishments, we conducted an investigation into pathogenic proteins and the development of therapeutic approaches. Within this study, we successfully identified pathogenic proteins known as Selenoprotein P and ADAMTS8, shedding light on their individual functions and interconnections. Furthermore, we dedicated efforts to the advancement of early diagnostic techniques centered around Selenoprotein P, as well as the exploration of small molecules that can inhibit its expression. Notably, we discovered molecules that exhibit therapeutic effects in animal models, leading us to file a patent application for these findings.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、依然として内科的根治療法のない致死性疾患である。病態の基盤は肺動脈血管平滑筋細胞の癌類似の増殖性亢進にあるが、その機序も不明であり、病因蛋白の探索と病態に根差した根本的治療薬の開発が求められている。これまで、ライブラリー化した患者由来の肺組織や肺動脈血管平滑筋細胞を用いて網羅的オミックス解析や候補遺伝子・病因蛋白の大規模スクリーニングを行い、PAH 病因蛋白群を発見した。最初に発見した Selenoprotein P については血液中で測定可能な分泌蛋白であり、血管平滑筋細胞で欠損させることにより、PAH を改善することに成功した。

2. 研究の目的

本研究では、以上の知見に基づき、全く新しい PAH の早期診断技術開発とアカデミア創薬の臨床応用を目指す。

肺高血圧症患者は臨床的に大きく 5 群に分けられるが、PAH (第 1 群) の中でも個々の患者の疾患背景は、特発性や膠原病、シャント疾患など多彩である。本研究では、これまで蓄積した情報を多角的に解析することで、患者背景ごとの病因蛋白を見出していく。それにより、個々の症例の病因蛋白に応じて、より有効な薬剤選択が可能なデータベースとアカデミア創薬を進めていく。これまでの臨床分類に加えて、病因蛋白別の分類を行うことで、きめ細かい早期診断とそれに応じた治療薬選択が可能な次世代型先制医療の基盤を作る。その実現のために、これまで蓄積した PAH 病因蛋白群の情報を横断的かつ多角的に解析する。本研究の成果を基盤とした創薬や早期診断法の開発は、患者個々の病因蛋白に応じた革新的先制医療の実現に結びつくことが期待される。

3. 研究の方法

研究1. PAH 患者由来組織を用いた病因蛋白候補の網羅的情報収集

(1) 患者由来の肺動脈血管平滑筋細胞を用いた網羅的遺伝子検索

肺移植の際に得られた PAH 患者由来の肺組織、肺動脈血管平滑筋細胞を用い、PAH 患者にて有意に上昇もしくは低下する遺伝子群の絞り込みを実施する。

(2) PAH 患者における全エクソーム解析データと病因蛋白群発現レベルの比較解析

病因蛋白発現情報に加えて、PAH 患者の遺伝子サンプルの全エクソーム解析を実施する。

研究2. 各種のフィルターを用いた病因蛋白の絞り込み

(1) 患者血漿中での安定的評価が可能な蛋白・分子を優先して選択

ライブラリー化済みの患者由来血清・血漿を用い、候補蛋白濃度の有意な上昇もしくは低下を確認する。

(2) 合成蛋白による患者由来肺動脈血管平滑筋細胞の増殖促進性を基準に選択

病因蛋白候補のリコンビナント蛋白を作成し、患者由来細胞を刺激する。

研究3. 遺伝子改変ラットを用いた肺高血圧モデル実験とアカデミア創薬スクリーニング

(1) 遺伝子改変動物を用いた肺高血圧症モデル動物による検証

新規病因蛋白群に対する臓器特異的遺伝子改変動物を作成し、肺高血圧症および右心不全進行における役割を生体レベルで検証する。

(2) 候補蛋白の発現と分泌抑制に着目した全く新しい治療薬の開発
肺高血圧症を促進する新規病因蛋白の発現・分泌を抑制する薬剤のスクリーニングを行う。

4. 研究成果

研究1. PAH 患者由来組織を用いた病因蛋白候補の網羅的情報収集

(1) 患者由来の肺動脈血管平滑筋細胞を用いた網羅的遺伝子検索

これまでに、マイクロアレイによる網羅的比較を行い、有意差を示す 1858 種類の発現遺伝子の変化を確認した。さらに、遺伝子サンプルについては、全エクソーム解析を実施した。膨大な遺伝子情報に加えて、血清中サイトカイン・アレイデータ、カテーテルによる血行動態評価も含めた重症度や治療反応性等の臨床データについて、横断的解析を行った。このように、全く新しい早期診断や薬剤治療評価のために、複数の病因蛋白発現レベルの評価による次世代型分子診断技術開発を進めている。

(2) PAH 患者における全エクソーム解析データと病因蛋白群発現レベルの比較解析

病因蛋白発現情報に加えて、PAH 患者の遺伝子サンプルの全エクソーム解析を実施することで、遺伝的背景の情報収集を実施した。今後は、個々の患者の肺動脈血管平滑筋細胞での発現遺伝子情報と全エクソーム解析情報を比較することにより、病因蛋白発現の遺伝的背景を特定していく。

研究2. 各種のフィルターを用いた病因蛋白の絞り込み

(1) 患者血漿中での安定的評価が可能な蛋白・分子を優先して選択

ライブラリー化済みの患者由来血清・血漿を用い、候補蛋白濃度の有意な上昇もしくは低下を確認することで、その測定の安定性を評価基準に入れることで絞り込みを行い、バイオマーカーとしての有効性を検証した。これまで、Selenoprotein P 濃度は患者で有意に上昇しており、予後予測能も検証することができた。

(2) 合成蛋白による患者由来肺動脈血管平滑筋細胞の増殖促進性を基準に選択

病因蛋白候補のリコンビナント蛋白を作成し、患者由来細胞を刺激することで、その増殖促進性を検証した。また、肺血管内皮については内皮機能低下や接着因子の発現を基準に選択した。解析の進んでいる Selenoprotein P や ADAMTS8 については、それぞれの合成蛋白が患者由来平滑筋細胞を増殖し、内皮機能を低下させることを確認した。

研究3. 遺伝子改変ラットを用いた肺高血圧モデル実験とアカデミア創薬スクリーニング

(1) 遺伝子改変動物を用いた肺高血圧症モデル動物による検証

新規病因蛋白群に対する臓器特異的遺伝子改変動物を作成し、肺高血圧症および右心不全進行における役割を生体レベルで検証した。さらに、その病因蛋白候補の発現制御機構の詳細を解明することで、創薬を視野に入れた動物実験を実施した。

(2) 候補蛋白の発現と分泌抑制に着目した全く新しい治療薬の開発

最終的には、肺高血圧症を促進する新規病因蛋白の発現・分泌を抑制する薬剤のスクリーニングを行った。「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」が創薬機構を中心に整備されており、創薬プロセス等に活用可能な技術基盤の整備や積極的な外部開放が行なわれている。この事業のサポートをうけ、Selenoprotein P の阻害薬スクリーニングに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Satoh Kimio	4. 巻 85
2. 論文標題 Sirtuin-7 as a Novel Therapeutic Target in Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2241 ~ 2242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0137	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 Satoh Kimio	4. 巻 78
2. 論文標題 Drug discovery focused on novel pathogenic proteins for pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.01.009	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 Kurosawa Ryo, Satoh Kimio, Nakata Takashi, Shindo Tomohiko, Kikuchi Nobuhiro, Satoh Taijyu, Siddique Mohammad A.H., Omura Junichi, Sunamura Shinichiro, Nogi Masamichi, Takeuchi Yutaro, Miyata Satoshi, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of Celastrol as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure Through Suppression of Bsg (Basigin)/CyPA (Cyclophilin A)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315731	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 Yaoita Nobuhiro, Satoh Kimio, Satoh Taijyu, Shimizu Toru, Saito Sakae, Sugimura Koichiro, Tatebe Shunsuke, Yamamoto Saori, Aoki Tatsuo, Kikuchi Nobuhiro, Kurosawa Ryo, Miyata Satoshi, Nagasaki Masao, Yasuda Jun, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of the Novel Variants in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e015902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.015902	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 Kozu K, Satoh K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Shimizu T, Sato H, Konno R, Terui Y, Nochioka K, Kikuchi N, Satoh T, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H.	4. 巻 75
2. 論文標題 Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 415 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.09.010	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 Satoh K, Kikuchi N, Shimokawa H.	4. 巻 40
2. 論文標題 PIM1 (Provirus Integration Site For Moloney Murine Leukemia Virus) as a Novel Biomarker and Therapeutic Target in Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 500 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.313975	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 Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Ohtsuki T, Al-Mamun ME, Siddique MAH, Yaoita N, Sunamura S, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H.	4. 巻 125
2. 論文標題 ADAMTS8 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 884 ~ 906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.315398	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 Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Kikuchi H, Saigusa D, Al-Mamun EA, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Sunamura S, Nogi M, Numano K, Miyata S, Uruno A, Kano K, Matsumoto Y, Doi T, Aoki J, Oshima Y, Yamamoto M, Shimokawa H.	4. 巻 125
2. 論文標題 Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 309 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.315229	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 Kikuchi N, Satoh K, Saito Y, Shimokawa H.	4. 巻 139
2. 論文標題 Response by Kikuchi et al Regarding Article, "Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension: A Possible Novel Therapeutic Target"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 724 ~ 725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038479	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 Satoh K, Kikuchi N, Kurosawa R, Shimokawa H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Checkpoint Kinase 1 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1504 ~ 1506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.312969	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 Satoh K, Shimokawa H.	4. 巻 284
2. 論文標題 Sirtuin 5 promotes ischemia/reperfusion-induced blood-brain barrier damage after stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 77 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.11.019	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 Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Shimokawa H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Recent Advances in the Understanding of Thrombosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 e159 ~ e165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.312003	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 Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Siddique MAH, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Mitsu H, Saito Y, Shimokawa H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of SeP (Selenoprotein P) in Patients With Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2553 ~ 2562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.313267	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 Siddique MAH, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Kikuchi H, Al-Mamun EA, Omura J, Satoh T, Sunamura S, Nogi M, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H, Shimokawa H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Identification of Emetine as a Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2367 ~ 2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.313309	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 Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Yaoita N, Omura J, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of Adipsin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e013716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.013716	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 Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Miura M, Suzuki H, Yamamoto S, Sato H, Terui Y, Miyata S, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Prognostic value of the model for end-stage liver disease excluding INR score (MELD-XI) in patients with adult congenital heart disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0225403 ~ 0225403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0225403	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 Sato H, Sugimura K, Miura M, Konno R, Koze K, Yaoita N, Shimizu T, Yamamoto S, Aoki T, Tatebe S, Satoh K, Shimokawa H.	4. 巻 247
2. 論文標題 Beneficial Effects of Imatinib in a Patient with Suspected Pulmonary Veno-Occlusive Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 69 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.247.69	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 Yamamoto S, Nagasawa T, Sugimura K, Kanno A, Tatebe S, Aoki T, Sato H, Koze K, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H.	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical Diversity in Patients with Anderson-fabry Disease with the R301Q Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 603 ~ 607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0959-18	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 Sakota M, Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Sato H, Kikuchi N, Konno R, Terui Y, Satoh K, Tezuka Y, Morimoto R, Saito M, Kuniyoshi S, Shimokawa H.	4. 巻 58
2. 論文標題 Successful Management of Acute Congestive Heart Failure by Emergent Caesarean Section Followed by Adrenalectomy in a Pregnant Woman with Cushing's Syndrome-induced Cardiomyopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2819 ~ 2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2427-18	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 Ito A, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Kajitani S, Satoh K, Shimokawa H.	4. 巻 316
2. 論文標題 Important roles of endothelial caveolin-1 in endothelium-dependent hyperpolarization and ischemic angiogenesis in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H900 ~ H910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00589.2018	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 Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Satoh K, Shimokawa H, Kohzuki M.	4. 巻 296
2. 論文標題 Usefulness of ventilatory gas analysis for the non-invasive evaluation of the severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 149 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.07.018	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 Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Satoh K, Shimokawa H, Kohzuki M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Non invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 427 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.13618	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 佐藤 公雄
2. 発表標題 大動脈解離の全く新しい病因タンパクSmgGDSの発見と治療法開発
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会 ワークショップ「大動脈瘤・大動脈解離の成因」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 公雄
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症の新しい治療標的: セレノプロテインP
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会シンポジウム「革新的治療法を生み出すセレノプロテイン研究」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 公雄
2. 発表標題 Novel therapeutic targets and drug discovery in pulmonary hypertension.
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 公雄
2. 発表標題 Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor promotes development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target-
3. 学会等名 第41回 日本血栓止血学会学術集会シンポジウム「肺血栓栓症モデルを用いた探索的研究 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 公雄
2. 発表標題 Identification of Novel Therapeutic Targets for Pulmonary Arterial Hypertension -Multidisciplinary Approaches for the Fatal Disorder-
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会プレナリーセッション: Frontier of Basic Cardiovascular Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikuchi N, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Selenoprotein P and mitochondrial dysfunction in PAH.
3. 学会等名 13th Pulmonary Vascular Research Institute Annual World Congress (Barcelona, Spain) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Siddique MAH, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Identification of emetine as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -Successful drug-repositioning for the old drug- (YIA受賞)
3. 学会等名 The 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (Kyoto, Japan) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosawa R, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Identification of celastramycin as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -high-throughput screening of 5,562 compounds.
3. 学会等名 ESC Congress 2019 (Paris, France) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikuchi N, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Diagnostic and prognostic significance of serum levels of selenoprotein P in patients with pulmonary arterial hypertension.
3. 学会等名 ESC Congress 2019 (Paris, France) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Siddique MAH, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Identification of emetine as a therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -Novel effects of an old drug- (YIA受賞)
3. 学会等名 The 16th International Conference on endothelin (ET-16、神戸市) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosawa R, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension -High-throughput Screening of 5,562 Compounds.
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Philadelphia, Pennsylvania , USA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Siddique MAH, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Identification of Emetine as a Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension-Novel Effects of an Old Drug.
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Philadelphia, Pennsylvania , USA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikuchi N, Satoh K, et al.
2. 発表標題 Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of Selenoprotein P in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension.
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Philadelphia, Pennsylvania , USA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 佐藤 公雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 Thrombosis Medicine 特集：NETSにまつわる様々な病態「慢性血栓性肺高血圧症とTAFI阻害薬」	

1. 著者名 佐藤 公雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Medical View	5. 総ページ数 5
3. 書名 Heart View 特集：肺高血圧症診療 up to date 最新の知見を診療に生かすために 「肺動脈性肺高血圧症の病因」	

1. 著者名 佐藤 公雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 5
3. 書名 臨床薬学テキストシリーズ 「薬理・病態・薬物治療」循環器/腎・泌尿器/代謝/内分泌（伊藤貞義編集）『虚血性心疾患』	

1. 著者名 佐藤 公雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 5
3. 書名 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因からみた治療の展望. 『呼吸器ジャーナル：肺高血圧診療 ガイドラインとニース会議提言を紐解く』	

1. 著者名 佐藤 公雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本循環器学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 循環器基礎研究のフロンティア：肺動脈性肺高血圧症の新しい治療標的の発見とアカデミア創薬. 『循環器専門医』	

1. 著者名 佐藤 公雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 5
3. 書名 肺動脈性肺高血圧症における新規病因タンパクに着目した治療薬開発. 『日本臨牀：肺高血圧症-診断・治療の最新動向-』	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計4件

産業財産権の名称 生薬成分を含む肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP6875747	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 生薬成分を含む肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP6935930	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 生薬成分を含む肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US11154561	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 セレノプロテインP 活性阻害作用を有する成分を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤	発明者 佐藤公雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP6908636	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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	黒澤 亮 (Kurosawa Ryo) (40836384)	東北大学・医学系研究科・JSPS特別研究員(PD) (11301)	
研究分担者	宮田 敏 (Miyata Satoshi) (60360343)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	菊地 順裕 (Kikuchi Nobuhiro) (70816454)	東北大学・大学病院・医員 (11301)	

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