

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 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：2012～2015

課題番号：24390193

研究課題名(和文)サイクロフィリンを基盤とする心血管病の成因解明と新しい診断・予防・治療法の開発

研究課題名(英文) The development of novel tools for the diagnosis, prevention, and treatment of cardiovascular diseases based on Cyclophilin A

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：心血管病発症における酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophilin A (CyPA)の基礎的・臨床的有用性については、研究目的をほぼ達成できた。遺伝子改変動物を用いた基礎研究を継続し、CyPAが動脈硬化・大動脈瘤・心不全・肺高血圧症にとって重要な促進蛋白であることを証明した。また、基礎研究の成果を昇華させるべく、心血管病患者由来の組織や血清を用いた血清学的診断法の開発を行った。特に、冠動脈疾患や肺高血圧症患者の重症度に応じて、血漿中CyPA濃度が高くなることや、CyPA高値群は長期生命予後が著しく悪いことを証明した。助成期間内に計42演題の国際学会発表および計36本の英文論文発表を行った。

研究成果の概要(英文)：Based on this research funding, we demonstrated that plasma CyPA levels are increased in patients with coronary artery disease (CAD). Plasma CyPA levels were significantly higher in patients with coronary stenosis compared to those without it. A positive correlation was noted between plasma CyPA levels and significant coronary stenosis. The average number of stenotic coronary arteries and the need for coronary intervention were significantly increased in the quartiles of higher CyPA levels. Furthermore, plasma levels of CyPA significantly reduced after medical treatment of risk factors. Importantly, plasma CyPA levels predicted all-cause death, rehospitalization and coronary revascularization in CAD patients and that combination with other biomarkers (hsCRP, BNP) further enhanced the prognostic impacts of CyPA in those patients. During the 3 years funding period, we had 42 presentations in international conferences and published 36 original papers.

研究分野：循環器内科

キーワード：心血管疾患 動脈硬化 肺高血圧症 バイオマーカー 臨床応用研究 トランスレーショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化や大動脈瘤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、動脈の狭小化もしくは拡大が進行し、結果的に動脈閉塞や破裂を引き起こす致命的疾患である。無症状の患者の発症前診断は循環器専門医でも難しく、発症した時点で致命的であり、病院までたどり着けない患者も多い。プラーク破綻による心筋梗塞で命を落とす症例は後を絶たず、致命的動脈硬化性疾患の発症前診断と革新的治療法の開発が強く望まれている。

2. 研究の目的

心血管病発症における酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophilin A (CyPA)の臨床的有用性を検討する。これまでの基礎研究の成果を応用し、患者由来の組織や血清を用いた血清学的診断法の開発を目指す。致命的な心疾患の発症前診断に有用なバイオマーカー開発により、早期診断・新規治療法開発に貢献する。

3. 研究の方法

研究方法としては、当科に集積された患者冠動脈標本や患者由来血液検体を用いて、動脈硬化の進行の程度に伴う血漿中CyPA濃度の評価を行い、ヒトでのCyPAによる心血管疾患進行の意義を解明した。さらに、冠動脈疾患患者での長期予後と血漿CyPA濃度の相関を検討した。

4. 研究成果

心血管病発症における酸化ストレス分泌蛋白 CyPA の基礎的・臨床的有用性については、研究目的をほぼ達成できた。遺伝子改変動物を用いた基礎研究を継続し、CyPAが動脈硬化・大動脈瘤・心不全・肺高血圧症にとって重要な促進蛋白であることを証明した。また、基礎研究の成果を応用させるべく、心血管病患者由来の組織や血清を用いた血清学的診断法の開発を行った。特に、冠動脈疾患や肺高血圧症患者の重症度に応じて、血漿中CyPA濃度が高くなることや、CyPA高値群は長期生命予後が著しく悪いことを証明した。助成期間内に計42演題の国際学会発表および計36本の英文論文発表を行った。

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(全て査読あり)](計36件)

1. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miyata S, Mukherjee R, Spinale FG, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36:636-646, 2016. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306686
2. Kudo S, Satoh K, Nogi M, Suzuki K, Sunamura S, Omura J, Kikuchi N, Kurosawa R, Satoh T, Minami T, Ikeda S,

Miyata S, Shimokawa H. SmgGDS as a crucial mediator of the inhibitory effects of statins on cardiac hypertrophy and fibrosis -Novel mechanism of the pleiotropic effects of statins- *Hypertension* 67: 2016 (in press). <http://hyper.ahajournals.org/content/early/2016/03/14/HYPERTENSIONAHA.115.07089.reprint>

3. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Miyata S, Kawamura T, Horiuchi H, Fukumoto Y, Shimokawa H. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36: 2016 (in press)
4. Minami T, Satoh K, Nogi M, Kudo S, Miyata S, Tanaka S, Shimokawa H. Statins up-regulate SmgGDS through β 1-integrin/Akt1 pathway in endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 109:151-161, 2016. doi: 10.1093/cvr/cvv253
5. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system. *Circ Res.* 118:352-366, 2016. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306532
6. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Nochioka K, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 80:980-988, 2016. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1212
7. Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Satoh K, Takase K, Shimokawa H. Balloon pulmonary angioplasty improves biventricular functions and pulmonary flow in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 80: 2016 (in press)
8. Satoh K, Kikuchi N, Kurosawa R, Shimokawa H. PDE1C negatively regulates growth factor receptor degradation and promotes vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res.* 116:1098-1100, 2015. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306139
9. Satoh K. Cyclophilin A in cardiovascular homeostasis and diseases. *Tohoku J Exp Med.* 235:1-15, 2015. (Review) doi: 10.1620/tjem.235.1
10. Ellawindy A, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Suzuki K, Minami T, Ikeda S, Tanaka S, Shimizu T, Enkhjargal B, Miyata S, Taguchi Y, Handoh T, Kobayashi K, Kobayashi K, Nakayama K, Miura M, Shimokawa H. Rho-kinase inhibition during early cardiac development causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol.* 35:2172-2184, 2015. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305872
11. Shimokawa H, **Satoh K**. 2015 ATVB plenary lecture: translational research on Rho-kinase in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 35:1756-1769, 2015. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305353
 12. Shimokawa H, **Satoh K**. Light and dark of reactive oxygen species for vascular function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 65:412-418, 2015. (Review) doi: 10.1097/FJC.0000000000000159
 13. **Satoh K**, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Fukumoto Y, Minami T, Miyata S, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res.* 115:738-750, 2014. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304563
 14. **Satoh K**, Shimokawa H. High-sensitivity C-reactive protein: still need for next-generation biomarkers for remote future cardiovascular events. *Eur Heart J.* 35:1776-1778, 2014. doi: 10.1093/eurheartj/ehu115
 15. **Satoh K**, Godo S, Saito H, Enkhjargal B, Shimokawa H. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species -With a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A - *J Mol Cell Cardiol.* 73:50-56, 2014. (Review) doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.022
 16. **Satoh K**. Globotriaosylceramide induces endothelial dysfunction in Fabry disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34:2-4, 2014. (Editorial) doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302744
 17. Ikeda S, **Satoh K**, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Kobayashi K, Kobayashi K, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure-overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34:1260-1271, 2014. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303320
 18. Shimokawa H, **Satoh K**. Vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34:2359-2362, 2014. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304119
 19. Elias-Al-Mamun M, **Satoh K**, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Miyata S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and survival in rats. *Circ J.* 78:967-976, 2014. doi:10.1253/circj.CJ-13-1174
 20. Enkhjargal B, Godo S, Sawada A, Nergui S, Saito H, Noda K, **Satoh K**, Shimokawa H. Endothelial AMPK regulates blood pressure and coronary flow responses through hyperpolarization mechanism in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34:1505-1513, 2014. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303735
 21. Yaoita N, Shirakawa R, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyata S, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, **Satoh K**, Kimura T, Shimokawa H, Horiuchi H. Platelets are highly activated in patients of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34:2486-2494, 2014. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304404
 22. Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Tashiro M, Kagaya Y, Shimokawa H. Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 15:666-672, 2014. doi: 10.1093/ehjci/jet276
 23. Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, **Satoh K**, Shimokawa H. OCT imaging for the management of pulmonary hypertension. *JACC-Cardiovasc Imaging.* 7:843-845, 2014. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.01.020
 24. Dai Z, Sugimura K, Fukumoto Y, Tatebe S, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, **Satoh K**, Shimokawa H. Visualization of complete regression of pulmonary arterial remodeling on optical coherence tomography in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 78:2771-2773, 2014. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0224
 25. Abe Y, Ito K, Hao K, Shindo T, Ogata T, Kagaya Y, Kurosawa R, Nishimiya K, **Satoh K**, Miyata S, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal low-energy shock wave therapy exerts anti-inflammatory effects in acute myocardial infarction in rats in vivo. *Circ J.* 78:2915-2925, 2014. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0230
 26. **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. doi:
10.1253/circj.CJ-12-0805
27. **Satoh K.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Emerging player for vascular protection. *Circ J.* 77:1156-1157, 2013. (Editorial) doi: 10.1253/circj.CJ-13-0064
 28. **Satoh K.** Linoleic acid: A novel mechanism of endothelial cell dysfunction. *Circ J.* 77:2702-2703, 2013. (Editorial) doi: 10.1253/circj.CJ-13-1155
 29. Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, **Satoh K**, Ikeda S, Shimokawa H. Crucial Role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 33:2780-2791, 2013. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301357
 30. Sugimura K, Fukumoto Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, **Satoh K**, Yamamoto S, Yaoita N, Shimokawa H. Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 34:2121, 2013. doi: 10.1093/eurheartj/eh203
 31. 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.* 77:1081-1083, 2013. doi: 10.1253/circj.CJ-12-1493
 32. Takahashi K, Matsumoto Y, Do E Z, Kanazawa M, **Satoh K**, Shimizu T, Sato A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with atorvastatin and amlodipine suppresses angiotensin II-induced aortic aneurysm formation. *PLoS One.* 8:e72558, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0072558
 33. Do E Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Nergui S, Yaoita N, **Satoh K**, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase activation in patients with heart failure. *Circ J.* 77:2542-2550, 2013. doi: 10.1253/circj.CJ-13-0397
 34. Kagaya Y, Asaumi Y, Wang W, Takeda M, Nakano M, **Satoh K**, Fukumoto Y, Shimokawa H. Current perspectives on protective roles of erythropoietin in cardiovascular system: erythropoietin receptor as a novel therapeutic target. *Tohoku J Exp Med.* 227:83-91, 2012. (Review) doi: 10.1620/tjem.227.83
 35. 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.* 76:1235-44, 2012. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1288
 36. 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. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1217
- [学会発表](計232件)海外42, 国内190
第80回日本循環器学会学術集会(2016年3月18日~20日、仙台)
<Plenary Session>
1. (PL01:Creating New Trends for Diagnosis and Treatment of Heart Failure—Integration of Basic Science, Clinical Research and Medical Practice—) Suzuki H, Matsumoto Y, Sumiyoshi A, Kaneta T, Ota H, Yoshikawa T, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Takahashi J, **Satoh K**, Miyata S, Ito K, Furukawa K, Fukumoto Y, Arai H, Yanai K, Kawashima R, Taki Y, Shimokawa H. Emerging Role of the Heart-Brain Axis via the Hippocampus in the Pathogenesis of Heart Failure. *Circ J.* 2016, 80(Suppl. D):I-29
 2. (PL08:Progress and Future in Pulmonary Hypertension Clinic) **Satoh K**, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Yaoita N, Fukumoto Y, Miyata S, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Cyclophilin A and Its Receptor Basigin Promote Vascular Smooth Muscle Proliferation and Pulmonary Hypertension —Possible Novel Therapeutic Target Pathway— *Circ J.* 2016, 80(Suppl. D):I-76
 3. (Symposium05:Frontline of CTEPH Practice in Japan in 2016) Yaoita N, **Satoh K**, Sato T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kouzu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Horiuchi H, Shimokawa H. Crucial Role of Thrombin-Activated Fibrinolysis Inhibitor in the Pathogenesis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2016, 80(Suppl. D):I-131
 4. (Special Session06:Novel Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease) **Satoh K**, Suzuki K, Sunamura S, Otsuki T, Shimizu T, Ikeda I, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Shimokawa H. Crucial Roles of Rho-kinase, Cyclophilin A and Its Receptor, Basigin, for Cardiac Hypertrophy, Fibrosis and Failure—Novel Therapeutic Targets of Heart Failure— *Circ J.* 2016, 80(Suppl. D):I-310
- American Heart Association (AHA)
Scientific Sessions (November 8~11, 2015,**

Orlando, USA)

5. Kikuchi N, **Satoh K**, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Numano K, Kozu K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes vascular smooth muscle cell proliferation and pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target- (Travel Award受賞)
 6. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, **Satoh K**, Shimokawa H. Effects of PTPA on respiratory functions in patients with CTEPH.
 7. Yaoita N, **Satoh K**, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Shimokawa H. Thrombin-activated fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
 8. Suzuki K, **Satoh K**, Sunamura S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Kudo S, Ikeda S, Otsuki T, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice. (Travel Award受賞)
 9. Omura J, **Satoh K**, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kozu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Endothelial AMPK exerts protective effects against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice in vivo.
 10. Satoh T, **Satoh K**, Yaoita N, Kikuchi K, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kozu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Crucial role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
 11. Kozu K, **Satoh K**, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Otsuki T, Sato H, Miyata S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A as a useful biomarker for evaluation of the effects of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
 12. 第4回日本肺循環学会・第3回日本肺高血圧学会 合同学術集会シンポジウム: **佐藤 公雄**. サイクロフィリン A による肺高血圧症促進機構とその臨床応用 (2015年10月4日、東京)
 13. 第40回日本微小循環学会主催 サテライトシンポジウム: **佐藤 公雄**. Role of cyclophilin A in cardiovascular system (2015年9月24日、京都)
- European Society Congress (ESC) 2015 (August 29 – September 2, London, UK)**
14. Kikuchi N, **Satoh K**, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Tatebe S, Aoki T,

Sugimura K, Shimokawa H. Selenoprotein P Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Pulmonary Hypertension-A Possible Novel Therapeutic Target- <Hot Line Session>

15. Suzuki H, **Satoh K**, Tatebe S, Matsumoto M, Kondo M, Nakano M, Fukuda K, Hiraoka K, Tashiro M, Shimokawa H. Cardiac pacemaker stimulates the brain as well as the heart in humans -A PET functional study-
16. Sugimura K, Aoki T, Miura M, Yaoita N, Satoh H, **Satoh K**, Shimokawa H. Novel strategy for catheter interventional treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by optical coherence tomography imaging.

Scientific Session 2015 of the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Council (May 8-10, 2015, San Francisco, USA)

17. Kudo S, **Satoh K**, Nogi M, Suzuki K, Sunamura S, Omura J, Kikuchi N, Tanaka S, Minami T, Ikeda S, Shimokawa H. SmgGDS as a Crucial Mediator of the Inhibitory Effects of Statins on Cardiac Hypertrophy and Fibrosis -Novel Mechanism of the Pleiotropic Effects of Statins-
18. Otsuki T, **Satoh K**, Kikuchi N, Omura J, Kudo S, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Shimokawa H. Plasma Levels of Cyclophilin A Correlate with Circulating Inflammatory Cytokines in Patients with Pulmonary Hypertension.
19. **Satoh K**, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Kudo S, Suzuki K, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Sunamura S, Otsuki T, Shimokawa H. Plasma Cyclophilin A as a Useful Biomarker for Effective Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.
20. 第59回日本透析医学会学術集会・総会・シンポジウム: **佐藤 公雄**. エリスロポエチンの血管内皮保護作用と心血管恒常性維持機構 (2014年6月14日、神戸)
21. (アメリカ心臓協会(AHA) PVD Mid-Career Investigator Award) **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2015** 年次集会: **Satoh K**. Basigin promotes vascular smooth muscle proliferation and pulmonary hypertension (2014年5月1日、カナダ・トロント)
22. 第18回国際血管生物学会 The 18th International Vascular Biology Meeting・シンポジウム: **Satoh K**. Basigin promotes inflammation and pulmonary hypertension through synergistic cooperation with extracellular cyclophilin A. (2014年4月14日、京都)

23. 第 78 回日本循環器学会学術集会・総会・*Circulation Journal* Award : **Satoh K.**
Cyclophilin A as an important biomarker of coronary artery disease. (2014年3月22日、東京)
24. 第 17 回国際フリーラジカル学会 (SFRR12014) シンポジウム : **Satoh K.**
Basigin promotes inflammation and pulmonary hypertension through synergistic cooperation with extracellular cyclophilin A. (2014年3月26日、京都)
25. 第 43 回日本心臓血管作動物質学会 シンポジウム : 「動脈硬化の最新知見」**佐藤 公雄**. サイクロフィリン A による動脈硬化の発症機構と新規バイオマーカーとしての可能性 (2014年2月15日、神戸)
26. 第 1 回 サイクロフィリン A 発見 30 周年記念集会 (招待講演) : **Satoh K.**
Cyclophilin A is a novel biomarker for oxidative stress and atherosclerotic diseases. (2013年9月20日、ドイツ・ハレ)
27. 第 21 回日本血管生物医学会学術集会・シンポジウム : **佐藤 公雄**. 大動脈瘤における Danger Signal と炎症 (2013年9月26日、大阪)
28. 第 13 回日本 Nitric Oxide 学会・シンポジウム : **佐藤 公雄**. サイクロフィリン A による心血管病促進機構とバイオマーカーとしての可能性 (2013年6月28日、那覇)
29. 第 67 回日本循環器学会学術集会・総会・シンポジウム : **Satoh K.** Plasma Cyclophilin A is a novel biomarker for oxidative stress and coronary artery disease. (2013年3月16日、横浜)

〔図書〕(計 9 件)

1. **Satoh K.**, Shimokawa H. Cyclophilin A: Novel biomarker for oxidative stress and cardiovascular diseases. In: Preedy VR, Patel VB (eds), *General Methods in Biomarker Research and Their Applications*, pp. 405-438, Springer Reference, London, 2015.
2. **佐藤 公雄**. 南江堂「循環器専門医」(2016年2月) 「喫煙と循環器疾患 up to date: 喫煙による酸化ストレスと動脈硬化性疾患」VoL.24(No.1): p.134 ~ 138, 2016年2月.
3. **佐藤 公雄**, 下川 宏明. 科学評論社「循環器内科」特集/循環器疾患と分子遺伝学 (2015年4月) 肺高血圧症の分子基盤 第 77 巻第 4 号 p.285 ~ 291, 2015.4.
4. **佐藤 公雄**, 下川 宏明. 診断と治療社『酸化ストレスの医学 改訂第 2 版』(2014年8月) 心疾患と酸化ストレス VoL.77(No.4): p.321 ~ 326, 2014.8.

5. **佐藤 公雄**, 下川 宏明. MEDICAL VIEW 『Mebio』ターニングポイントを迎えた肺高血圧症の治療戦略 Rho-kinase 阻害薬 Mebio VoL.31(No.2): p.80 ~ 88, 2014.
6. **佐藤 公雄**, 下川 宏明. 科学評論社『循環器内科』特集/肺高血圧症—内科的治療の展開 Rhoキナーゼ阻害剤 (fasudil) VoL.74 No.6, p.607 ~ 614, 2013.12.
7. **佐藤 公雄**, 下川 宏明. 医学書院 生体の科学・増大特集「細胞表面受容体」エリスロポエチン受容体の心血管保護機構 VoL.64 No.5 p.476 ~ 477, 2013.
8. **佐藤 公雄**, 下川 宏明. 医学のあゆみ 2013 増刊号『酸化ストレスと血管内皮機能障害』247巻9号 p.885 ~ 889, 2013.11.
9. **佐藤 公雄**, 下川 宏明. *BIO Clinica* 『血管新生の医学』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 VoL.28 No.5 p.40 ~ 44, 2013.

〔産業財産権〕
出願状況 (計 2 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 : WO2014/069490
出願年月日 : 2013 年 10 月 29 日
国内外の別 : 国際出願
次の国へ移行済みである。日本、米国、韓国、欧州 (ドイツ、フランス、イギリス)

名称 : 肺高血圧症の検査方法
発明者 : 下川宏明、佐藤公雄、菊地順裕
権利者 : 下川宏明、佐藤公雄、菊地順裕 (国立大学法人東北大学)
種類 : 特許
番号 : PCT/JP2015/60198
出願年月日 : 2015 年 3 月 31 日
国内外の別 : 国際出願
国際段階で、特許性が認められた段階。今後移行国を決定する。

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/>

6 . 研究組織
(1) 研究代表者
佐藤 公雄 (Kimio SATOH)
東北大学・高等教養教育・学生支援機構・准教授
研究者番号 : 80436120