

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01678

研究課題名(和文) 青年期から始める生活習慣病一次予防のための新しいバイオマーカー

研究課題名(英文) New biomarkers for primary prevention of lifestyle diseases in adolescence

研究代表者

山本 沙織 (Yamamoto, Saori)

東北大学・高度教養教育・学生支援機構・助教

研究者番号：40707155

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化の原因として、高血圧・糖尿病・脂質異常症・喫煙・肥満・加齢などのリスクファクターがあげられる。実際、東北大学毎年行われる学生健康診断の蓄積データからは、動脈硬化リスクファクター(特に肥満)を有する学生の比率が年々増加してきていることが判明した。そこで、申請者らのサイクロフィリンAに関する基礎および臨床研究における成果を発展させ、近い将来、心血管疾患特に冠動脈疾患(狭心症や心筋梗塞)を発症しうるハイリスク学生の早期診断用検査試薬を開発するための若年動脈硬化患者における血漿サイクロフィリンA濃度の予備解析を行い、冠動脈狭窄における血漿中サイクロフィリンA濃度の臨床的意義を検討した。

研究成果の概要(英文)：The causes of arteriosclerosis include risk factors such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, obesity, and aging. Indeed, it is found from the accumulated data of student health examination conducted every year at Tohoku University that the proportion of students with arteriosclerosis risk factors (especially obesity) is increasing year by year. Therefore, we planned to develop a novel biomarker for early diagnosis of high-risk students who may develop cardiovascular disease, especially coronary artery disease. In the present study, we have performed preliminary analysis in the levels of plasma cyclophilin A in juvenile atherosclerotic patients.

研究分野：循環器内科

キーワード：循環器・高血圧 肺高血圧症 医歯薬学 内科系臨床医学 循環器内科学 分子血管学 臨床応用研究

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死性疾患である。無症状の患者の発症前診断は循環器専門医でも難しく、発症した時点で致死性であり、病院までたどり着けない患者も多い。若年化する致死性動脈硬化性疾患の早期リスク評価のためのバイオマーカー開発が強く望まれる。

2. 研究の目的

近年、心血管疾患の発症年齢の若年化が著しい。特に、冠動脈の動脈硬化により発症する狭心症や心筋梗塞の発症年齢の若年化が問題になっている。動脈硬化の原因として、高血圧・糖尿病・脂質異常症・喫煙・肥満・加齢などのリスクファクターがあげられる。実際、東北大学保健管理センターにおいて毎年行われる学生健康診断の過去10年間の蓄積データからは、動脈硬化リスクファクターを有する学生の比率が年々増加してきていることが判明した。そこで、申請者らの長年のサイクロフィリンA(CyPA)に関する基礎および臨床研究における成果を発展させ、近い将来、心血管疾患特に冠動脈疾患(狭心症や心筋梗塞)を発症しうるハイリスク学生の早期診断用検査試薬を開発するための臨床研究を行う。

3. 研究の方法

本研究は大きく3つの計画研究から成る。研究方法としては、まず予備解析として、若年動脈硬化患者における血漿サイクロフィリンA濃度の測定を行う。さらに、サイトカイン・アレイ測定とインフォマティクス技術を用いた解析を平行して行うことで、動脈の炎症を機序とする動脈硬化の進行において、若年症例の解析により、発症早期の炎症の役割を解明する。また、その病理学的意義を確認するために、当科で得られたヒト心筋梗塞冠動脈標本を用いて、ヒト患者動脈硬化プラークにおける病変の変化や加齢に伴う発現変動の解析を行い、実際のヒトでの動脈病変発症と進展における意義を検討する。

4. 研究成果

動脈硬化のハイリスク学生におけるリスク因子(高血圧・糖尿病・脂質異常症・喫煙・肥満)の有無による血漿CyPA濃度の変化
BMI30以上のハイリスク学生において、血漿中サイクロフィリンAの上昇を認めた。東北大学保健管理センターの健康診断で、ここ10年、年々、肥満と動脈硬化リスク因子を有する学生の増加が著しいことが判明した。これ

までも行ってきた肥満外来における指導介入および動脈硬化リスク(高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙)の治療による、血漿サイクロフィリンA濃度の変化を確認する意義が示唆された。治療介入や禁煙により、血漿CyPA濃度が実際に減少するのかが確認できれば貴重な知見が得られると考える。

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31件)全て査読あり

1. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Md. Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes vascular smooth muscle cell proliferation and pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target- Circulation 2018 (in press). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113
2. Satoh K, Shimokawa H. Recent advances in the development of cardiovascular biomarkers. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2018;38:e61-e70. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310226.
3. Kozu K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Shimizu T, Nochioka K, Sato H, Konno R, Satoh K, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in hemodynamic responses and long-term survival to optimal medical therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Heart Vessels. 2018 Feb 13. doi: 10.1007/s00380-018-1140-6.
4. Satoh K. AMPK α 2 regulates hypoxia-inducible factor-1 α stability and neutrophil survival to promote vascular repair after ischemia. Circ Res. 120:8-10, 2017. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310217
5. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Numano K, Md. Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Sunamura S, Nogi M, Suzuki K, Miyata S, Morser J, Shimokawa H. Activated TAFI promotes the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target- Circ Res. 120:1246-1262, 2017. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310640
6. Ohtsuki T, Satoh K, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Yaoita N, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of plasma levels of cyclophilin A in patients with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 37:685-693, 2017. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308986
7. Shimokawa H, Kikuchi N, Satoh K.

- Shrinking basic cardiovascular research in Japan: A tip of the iceberg. *Circ Res.* 121:331-334, 2017. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310845
8. Satoh K. Development of novel therapies for cardiovascular diseases by clinical application of basic research (Review for the 2016 SATO award). *Circ J.* 81:1557-1563, 2017. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1029
 9. Satoh K., Takahashi J, Matsumoto Y, Tatebe S, Aoki T, Kikuchi Y, Hao K, Ohyama K, Nogi M, Suda A, Kasahara S, Sato K, Ichijo S, Shimokawa H. European society of cardiology (ESC) annual congress report from Barcelona 2017. *Circ J.* 81:1758-1763, 2017. doi:10.1253/circj.CJ-17-1103
 10. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S., Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Miyata S, Nochioka K, Satoh K., Shimokawa H. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Long-term effects and procedure-related complications - *Eur Heart J.* 38:3152-3159, 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx530
 11. Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina SI, Sunakawa H, Omura J, Satoh K., Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Masuzaki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia.* 60:1138-1151, 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4259-6
 12. Satake Y, Satoh K., Nogi M, Omura J, Godo S, Miyata S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Yamashita S, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in β -adrenoceptor mediated bladder relaxation in mice. *Am J Physiol.* 312:F33-F42, 2017. doi: 10.1152/ajprenal.00137.2016
 13. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S., Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Satoh K., Fukuda K, Adachi O, Saito R, Nakanishi N, Morisaki H, Oyama K, Saiki Y, Okada Y, Shimokawa H. The efficacy of a genetic analysis of the BMPR2 gene in a patient with severe pulmonary arterial hypertension and an atrial septal defect treated with bilateral lung transplantation. *Intern Med.* 56:3193-3197, 2017. doi: 10.2169/internalmedicine.8686-16
 14. 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, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. Protective roles of endothelial AMP-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ Res.* 119:197-209, 2016. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.308178
 15. 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
 16. 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* 67:878-889, 2016. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07089
 17. 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.* 36:1293-1301, 2016. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306845
 18. Yaoita N, Satoh K., Shimokawa H. Novel therapeutic targets of pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36:e97-e102, 2016. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308263
 19. 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
 20. 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
 21. Jiang L, Konishi H, Nurwidya F, Satoh K., Takahashi F, Ebinuma H, Fujimura K, Takasu K, Jiang M, Shimokawa H, Bujo H, Daida H. Deletion of LR11 attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation with medial thickening in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36:1972-1979, 2016. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307900
 22. 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
 23. 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*. 80:1470-1477, 2016. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1187

24. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Miyata S, Satoh K, Shimokawa H. Effects of balloon pulmonary angioplasty on oxygenation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Importance of intrapulmonary shunt. *Circ J*. 80: 2227-2234, 2016. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0254

25. Sato H, Miura M, Yaoita N, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Satoh K, Ota H, Takase K, Sugimura K, Shimokawa H. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital portosystemic shunts treated with transcatheter embolization and pulmonary vasodilators. *Intern Med*. 55:2429-2432, 2016. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6557

26. Takahashi J, Satoh K, Fukuda K, Sugimura K, Matsumoto Y, Nakano M, Tsuburaya R, Aoki T, Hao K, Nishimiya K, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Overview of the 80th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society - The past, present and future of cardiovascular medicine in Japan - *Circ J*. 80:1689-1694, 2016. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0644

27. 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

28. Satoh K. Cyclophilin A in cardiovascular homeostasis and diseases. *Tohoku J Exp Med*. 235:1-15, 2015. (Review) doi: 10.1620/tjem.235.1

29. 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

30. 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

31. 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

〔学会発表〕(計 250 件)
省略

〔図書〕(計 7 件)

1. Satoh K, Sugimura K, Shimokawa H. Rho-kinase as a therapeutic target for pulmonary hypertension. In: Fukumoto Y (ed), *Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. From Bench to Bedside*, pp. 67-76. Springer Nature, Singapore, 2017.
2. Shimokawa H, Satoh K. Reactive Oxygen Species in Cardiovascular System. *Reactive Oxygen Species in Biology and Human Health*. (book chapter) June 1, 2016 by CRC Press, Reference - 543 Pages - 32 Color & 73 B/W Illustrations, ISBN 9781498735452 - CAT# K26429
3. 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.
4. 佐藤 公雄, 下川 宏明. 科学評論社 『循環器内科』特集/SGLT2 心腎連関 解説 Cyclophilin A VoL.82 No.4, p.391 ~ 397. (2017 年 10 月号)
5. 佐藤 公雄, 下川 宏明. 「動脈硬化予防」メディカルビュー社「動脈硬化の臨床評価指標」VoL.15(No.4): p.82 ~ 84, 2016 年 12 月.
6. 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.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 6 件)

1. 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: 下川宏明、佐藤公雄、菊地順裕
権利者: 国立大学法人東北大学
種類: 特許
番号: 特願 2016-121034
PCT 出願番号: PCT/JP2017/ 12713
出願年月日: 2016 年 (平成 28 年) 6 月 17 日
国内外の別: 国内外
2. 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: 下川宏明, 徳山英利, 植田浩史, 青木淳賢, 土井隆行, 可野邦行, 佐藤公雄, 黒澤亮
権利者: 国立大学法人東北大学

種類：特許
番号：特願 2016-120901
PCT 出願番号：PCT/JP2017/12717
出願年月日：2016 年 (平成 28 年) 6 月 17 日
国内外の別：国内外

3.名称：不飽和複素 5 員環含有化合物を含有する肺高血圧症の予防又は治療剤
発明者：下川宏明、大島吉輝、菊地晴久、青木淳賢、土井隆行、可野邦行、佐藤公雄、黒澤亮

権利者：国立大学法人東北大学
種類：特許
番号：特願 2016-140474
PCT 出願番号：PCT/JP2017/25822
出願年月日：2016 年 (平成 28 年) 7 月 15 日
国内外の別：国内外

4.名称：PPAR アゴニストを含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤

発明者：下川宏明、佐藤公雄、佐藤大樹
権利者：国立大学法人東北大学

種類：特許
番号：特願 2016-141942
PCT 出願番号：PCT/JP2017/26313
出願年月日：2016 年 (平成 28 年) 7 月 20 日
国内外の別：国内外

5.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：下川宏明、佐藤公雄、黒澤亮
権利者：国立大学法人東北大学

種類：特許
番号：特願 2016-160588
PCT 出願番号：PCT/JP2017/29685
出願年月日：2017 年 (平成 29 年) 8 月 18 日
国内外の別：国内外

6.名称：メベンダゾール及びノもしくはイトラコナゾール又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤

発明者：下川宏明、佐藤公雄、大村淳一、菊地順裕、黒澤亮

権利者：国立大学法人東北大学
種類：特許
番号：特願 2017-233034
出願年月日：2017 年 (平成 29 年) 12 月 8 日
国内外の別：国内

取得状況 (計 2 件)

1.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：国立大学法人東北大学

種類：特許
番号：
特許第 6316200 号
米国特許；特許第 9,791,461 号

取得年月日：登録日 2017 年 10 月 17 日
国内外の別：国内外

2.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：国立大学法人東北大学

種類：特許
番号：特許第 6188929 号

取得年月日：2017 年 8 月 10 日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等

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

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 沙織 (YAMAMOTO SAORI)

東北大学・高度教養教育・学生支援機構・助教

研究者番号：40707155

(2)研究分担者

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