

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03682

研究課題名（和文）アрилハイドロカーボン受容体シグナルによる肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構

研究課題名（英文）The Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension via aryl hydrocarbon receptor

研究代表者

中岡 良和（Nakaoka, Yoshikazu）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：90393214

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）は遠位の肺動脈に原因不明の狭窄・閉塞を来たす、厚労省指定難病である。PAH治療に使用可能な薬剤は何れも血管拡張薬のみであり、新規機序に基づく創薬が必要である。本研究では、重症PAHラットモデルを用い、PAH病態形成においてAHRが鍵を握ることを明らかとした。さらに、AHR下流の分子メカニズムを明らかにした。また、血液検体、ゲノム解析からAHRシグナルのヒトPAH病態への関与も示唆し、AHRシグナルがPAHの新規治療ターゲットとなることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：PAH）は肺動脈に原因不明の狭窄・閉塞を来して肺動脈圧の上昇から右心不全に至り、内科的治療に不応の場合は未だ予後不良の指定難病である。PAH治療に使用可能な血管拡張薬には限界があるため、新規メカニズムに基づく創薬が待たれている。本研究では、免疫シグナルに着目し、PAHに關与する新規メカニズムとして芳香族炭化水素受容体AHRを同定しその下流シグナルを明かにした。即ち、動物モデル、ヒト検体の解析から、AHRがPAH病態形成の鍵を握り、AHRとその下流分子がPAHの新規創薬ターゲットとなり得ることを示した。

研究成果の概要（英文）：Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe disease which causes stenosis and occlusion in the pulmonary small arteries and arterioles, leading to elevation of pulmonary arterial pressure and eventually to right-sided heart failure. Current therapeutic drugs for PAH are vasodilators only, and the patients with advanced PAH have still poor prognosis. Therefore, development of a novel therapeutic drug other than vasodilators has been awaited. Aryl hydrocarbon receptor (AHR), a nuclear receptor/transcription factor, detoxifies xenobiotics and regulates the differentiation and function of various immune cells. In this study, we demonstrated that AHR is an essential transcription factor for the pathogenesis of PAH using several PAH rat models and human specimens. These results suggest that AHR is a novel therapeutic target for PAH.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧症 肺動脈性肺高血圧症 アрилハイドロカーボン受容体 Th17細胞 IL-21 炎症

### 1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension: PAH) は遠位の肺動脈 (肺小動脈や肺細小動脈) に原因不明の狭窄・閉塞を来して肺動脈圧の上昇から右心不全に至り、内科的治療に不応の場合は未だ予後不良の指定難病である。PAH 治療に使用可能な薬剤は何れも脈平滑筋を弛緩する血管拡張薬で、平滑筋弛緩と別の新規機序に基づく創薬が必要である。

研究代表者はマウスで最も汎用される PAH モデル動物である低酸素誘発性肺高血圧症 (低酸素性 PH) マウスで、低酸素により肺動脈内皮細胞から分泌される炎症性サイトカインの interleukin-6(IL-6) が肺で Th17 細胞を誘導して、Th17 細胞由来の interleukin-21(IL-21) が PAH 病態を促進することを報告した<sup>1</sup>。低酸素性 PH マウスは、肺動脈平滑筋の肥厚のみが誘導される軽症～中等症 PAH モデル動物で、右室収縮期圧 (RVSP) も 40mmHg 程度にしか上昇せず、肺動脈の閉塞・亜閉塞状態を伴う PAH の重症病変は誘導出来ない限界がある。一方、ラットでは VEGFR2 阻害薬の Sugen5416 の前処置後に低酸素(Hypoxia) 負荷をする Su/Hx モデルが開発され、RVSP 正常値は 30mmHg 程度であるのが体血圧を超える 100mmHg 前後まで上昇して、病理組織学的にも低酸素性 PH マウスでは見られない閉塞性病変が出現する利点がある<sup>2</sup>。研究代表者らは IL-21 の発現制御を上流で担う転写因子として芳香族環状炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor: AHR) が報告されていたため<sup>3</sup>、AHR (図 1) に焦点を当てて研究を開始した。予備検討の結果、AHR が Su/Hx ラットモデルの病態形成に関与する可能性を見出した。しかしながら、そのメカニズムやヒトでの関与は不明であった。

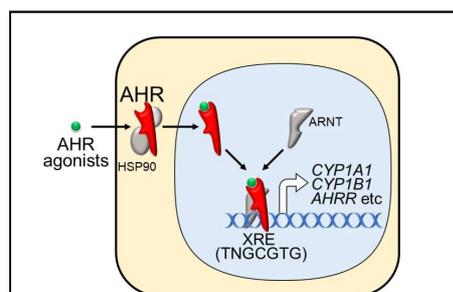


図 1 AHR はダイオキシンなどの芳香族炭化水素を感知する化学物質センサーの機能をなす転写因子である

### 2. 研究の目的

本研究の目的は (1) 重症 PAH モデル動物(Su/Hx ラット)、(2) ヒト重症 PAH 患者の臨床検体を用いて基礎・臨床両面から AHR の PAH 病態形成での役割とその分子メカニズムを解明することである。これまで Su/Hx モデルラットでは「Sugen5416 の VEGFR2 阻害作用によって抗アポトーシスの肺動脈内皮細胞が出現することで PAH の重症病態が誘導される」と考えられていた。しかし、厳密な証明はされていなかった<sup>4</sup>。一方、Su5416 は AHR リガンド活性があると近年報告されており<sup>5</sup>、研究代表者らの予備検討の結果、AHR の活性化が PAH 病態形成に関与する可能性を見出したが、その詳細は全く不明であった。そこで、本研究では、重症 PAH モデル (Su/Hx ラット) を用い、PAH 病態形成における AHR の役割と下流シグナルの解明、ヒト PAH 病態への AHR の関与の解明を目的とした。

### 3. 研究の方法

遺伝子欠損ラットは CRISPR/CAS9 法を用いて作製した。Su/Hx モデルは、20mg/kg/BW の SU5416 を皮下投与後 3 週間低酸素 (10%O<sub>2</sub>) 下で飼育後、常酸素 (21%O<sub>2</sub>) 下で飼育することで作製した。PAH 病態の評価は、右心カテーテルによる RVSP (右室収縮期圧) 右室/左室重量比、肺小動脈の中膜肥厚・血管閉塞率により検討した。ヒト検体を用いた研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会の許可を得て実施された。RNA-sequencing、ChIP-sequencing は NextSeq500 を用いて施行した。AHR luciferase reporter アッセイは Indigobioscience 社製のアッセイシステムを使用した。統計は Prism software を用いて解析した。

### 4. 研究成果

#### AHR を介した重症 PAH 病態形成メカニズム

研究代表者らは、本研究研究開始時、SuHx ラットの PAH 重症化に、従来提唱されていた VEGFR2 阻害作用よりもむしろ AHR が重要であることを、AHR をラットでノックアウト、AHR のリガンド投与実験、VEGFR2 阻害剤投与実験で、示しつつあった。そこで、本研究では、経時変化の解析や N 数追加、また、より強力な VEGFR2 阻害剤による VEGFR2 の関与の有無を行

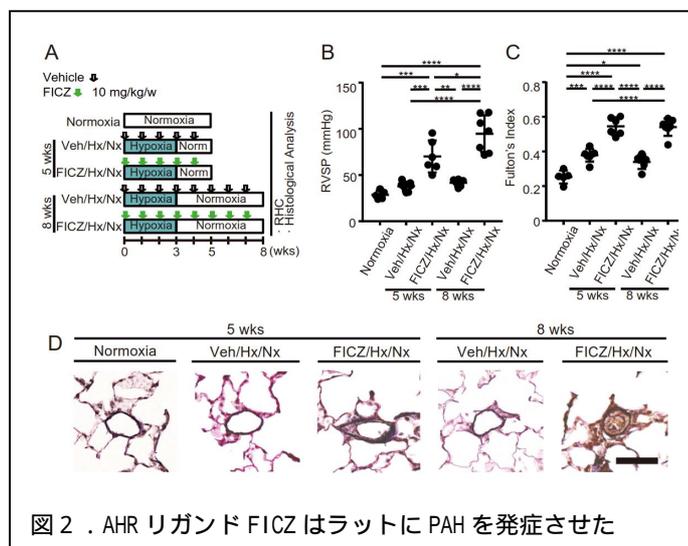


図 2 . AHR リガンド FICZ はラットに PAH を発症させた

い(図1~3) 加えて、新たな研究成果として後述する、メカニズム解析、ヒトでの AHR の関与を明かにして、論文化した (Masaki T, Nakaoka Y, et al, PNAS2021)。

一方、漢方薬の青黛はヒトの潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis; UC) に対して臨床的に顕著な有効性を示すが<sup>6</sup>、青黛には AHR リガンド活性のある indigo や indirubin が含有される。興味深い事に、青黛は薬剤誘発性 PAH を来すと報告されて<sup>7</sup>、同様の症例が集積したことから 2016 年 12 月厚生労働省は緊急注意喚起を発表した (薬生監麻発 1227 第 10 号)。以上より、「青黛」は UC の病態を改善する一方、肺動脈リモデリングを進めて薬剤誘発性 PAH を来す二面性のある薬剤と考えられるが、その分子機構は不明である。薬物誘発性 PAH である、青黛誘発性 PAH<sup>6</sup> に関しては、青黛を混餌によりラ

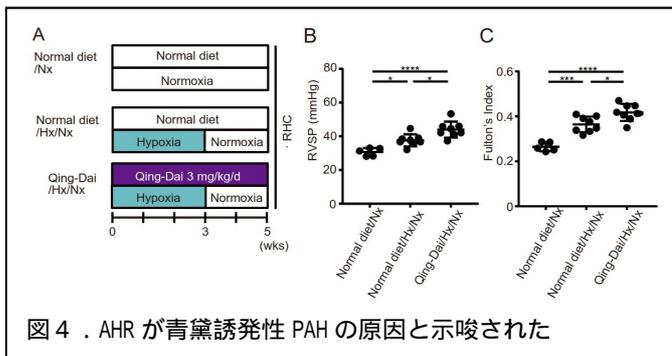


図4 . AHR が青黛誘発性 PAH の原因と示唆された

ットに摂取させ、低酸素下 3 週間飼育後 2 週間常酸素下で飼育すると、PAH 病態の悪化が見られ、青黛誘発性 PAH をラットで再現することができた。この系を *Ahr*-KO で検討したところ、PAH 病態の悪化がキャンセルされた。さらに、青黛に豊富に含まれる indirubin のラットへの投与実験においても AHR 依存性に PAH が重症化したことから、青黛誘発性 PAH の原因は成体に含まれる indirubin 等の過剰摂取による AHR 活性化が原因である可能性を強く示唆した (図 4)。

AHR のヒトでの関与を IPAH 患者の剖検肺で検討し、血管内皮細胞や病変部の免疫細胞で、AHR の核内移行や CYP1A1 の発現が確認され、AHR が IPAH 肺で活性化していることが確認された。

AHR の活性化にはリガンドの存在が必要のため、AHR luciferase レポーターアッセイを血清にて施行した。その結果、健常者に比べ、PAH 患者では活性が有意に上昇しており、重症なほど活性が高く、予後が不良であることが示され、AHR のヒトでの関与が示されただけでなく、血清 AHR luciferase 活性評価が PAH のバイオマーカーとなることが示された (図 5)。

SuHx ラットの全肺及び肺血管内皮細胞の RNA-sequencing, ChIP-sequencing から、血管内皮細胞での AHR 依存性の炎症性シグナルの惹起と Endothelin-1, Interleukine-1 receptor 1 等の既知の PAH 病態形成に関わる分子の AHR による直接的な発現制御が見られた。病態形成が完成する時期には、T cell receptor signal や Th17 応答関連分子の濃縮、Th17 分化に関与する *Il6*, *Tgfb* の発現亢進を見出した。実際、Th17 細胞様の IL-21+ CD4+ T 細胞が AHR 依存性に肺の病変部位へ集簇することが示された (図 7)。

さらに、PAH 患者の中でも特に AHR 依存性が高いことが想定される青黛誘発性 PAH 患者と SuHx ラットの PBMC の RNA-sequencing から、AHR 依存性に炎症性シグナルの惹起、自然免疫反応の惹起、モノサイト/マクロファージ関連分子の濃縮が示唆され、AHR 依存性に MRC1+ マクロファージが病変部位へ集簇することが示された (図 8)。ヒト剖検肺においても、AHR の核内への局在化、AHR の代表的下流分子の

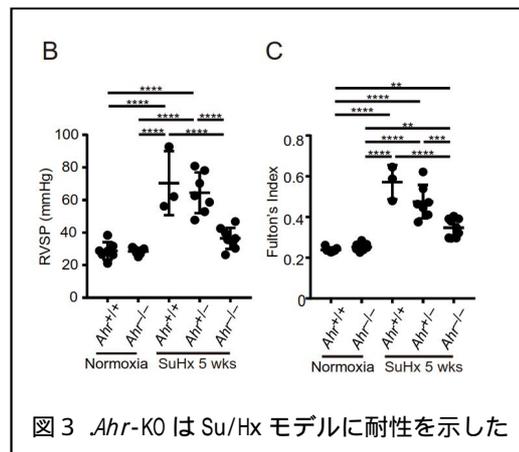


図3 .*Ahr*-KO は Su/Hx モデルに耐性を示した

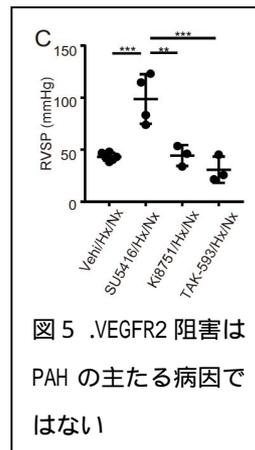


図5 .VEGFR2 阻害は PAH の主たる病因ではない

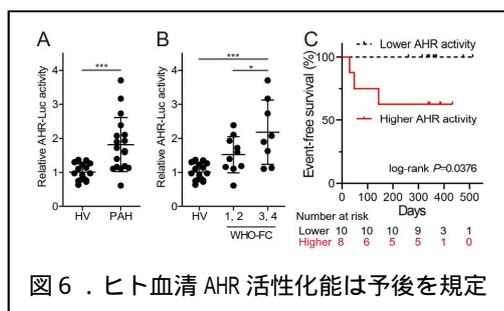


図6 . ヒト血清 AHR 活性化能は予後を規定

SuHx ラットの全肺及び肺血管内皮細胞の RNA-sequencing, ChIP-sequencing から、血管内皮細胞での AHR 依存性の炎症性シグナルの惹起と Endothelin-1, Interleukine-1 receptor 1 等の既知の PAH 病態形成に関わる分子の AHR による直接的な発現制御が見られた。病態形成が完成する時期には、T cell receptor signal や Th17 応答関連分子の濃縮、Th17 分化に関与する *Il6*, *Tgfb* の発現亢進を見出した。実際、Th17 細胞様の IL-21+ CD4+ T 細胞が AHR 依存性に肺の病変部位へ集簇することが示された (図 7)。

さらに、PAH 患者の中でも特に AHR 依存性が高いことが想定される青黛誘発性 PAH 患者と SuHx ラットの PBMC の RNA-sequencing から、AHR 依存性に炎症性シグナルの惹起、自然免疫反応の惹起、モノサイト/マクロファージ関連分子の濃縮が示唆され、AHR 依存性に MRC1+ マクロファージが病変部位へ集簇することが示された (図 8)。

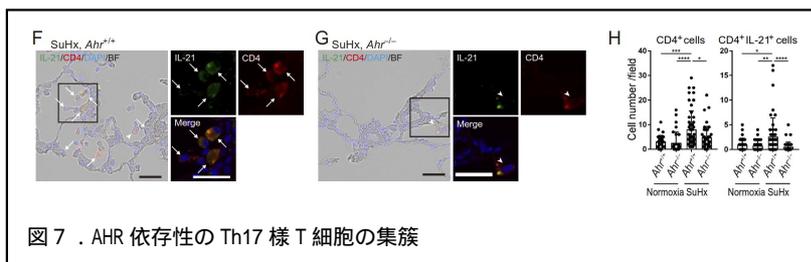


図7 . AHR 依存性の Th17 様 T 細胞の集簇

CYP1A1の発現誘導が、血管内皮細胞や病変部の免疫細胞で確認された。骨髄移植実験からは、血管内皮と骨髄由来細胞のAHRのいずれも病態形成に与ることが示唆された。以上の結果をPNAS誌に報告した(Masaki T, Nakaoka Y et al, PNAS2021)。

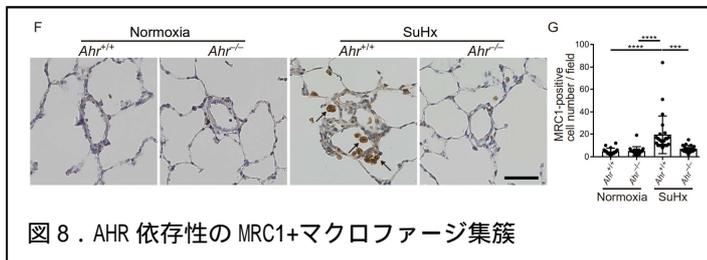


図8. AHR依存性のMRC1+マクロファージ集簇

### AHR下流分子の同定

の成果からPAH病態形成におけるAHRの重要性を示せたが、AHRが血管リモデリングを引き起こすメカニズムについては、不明のままである。そこで、AHR依存性に発現誘導される細胞内シグナル分子と分泌タンパク質に着目し、PAHへの関与を検討した。

AHRの下流でPAH病態形成に関与する分子のスクリーニングのため、SuHxラット肺を用いたRNA-seq解析を施行し、血管内皮細胞でAHR依存性に発現誘導がかかる分子として、分泌タンパク質としてCcl2様のケモカイン

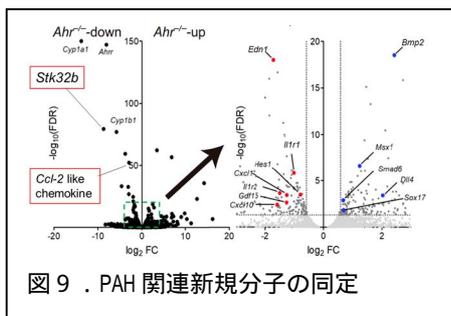


図9. PAH関連新規分子の同定

Cyt11を同定した(図9)。ChIP-seqの結果から、Cyt11は、AHRによって間接的に誘導がかかる分子であることが示唆された。初代肺動脈微小血管内皮細胞(HMVEC)の培養系へのFICZの添加は、CYTL1 mRNAの発現を亢進した。そこで、KOラットを作製し、PAH病態への関与を検討した。

また、AHR依存性が特に高い、細胞内シグナル分子の一つとして基質未同定のセリンスレオニンキナーゼStk32bを同定した(図9)。本分子は、AHRによって直接的に転写誘導がかかることがChIP-seqにより示唆された(図10)。このキナーゼはPKAやPKCと同じスーパーファミリーに属し、魚類~哺乳類まで種を越えて比較的保存性が高いキナーゼである(図10)。

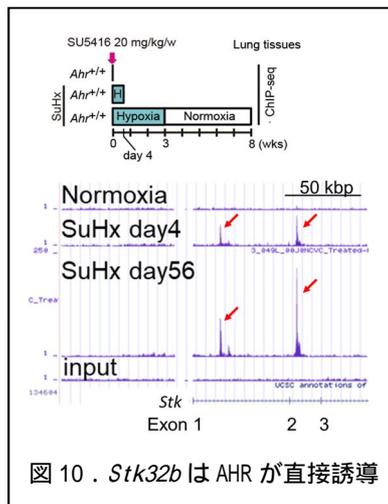


図10. Stk32bはAHRが直接誘導

また、SuHxモデルの各臓器を検討した結果、Stk32bは、肺で特異的にAHR依存性に誘導がかかった。STK32B mRNAはHMVECのFICZ刺激で1.2倍程度の誘導がみられた。STK32Bの血管内皮細胞に対する作用を検討するため、kinase dead(優性抑圧変異体)と野生型のSTK32Bを作成し、アデノウイルス

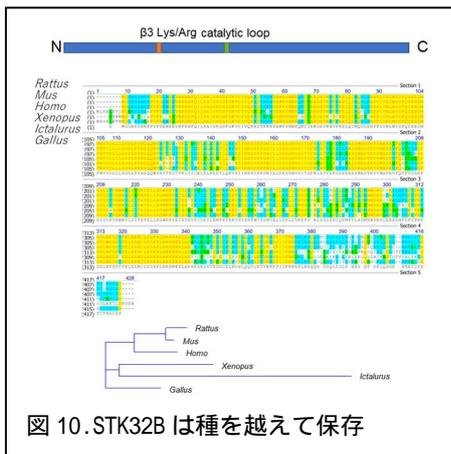


図10. STK32Bは種を越えて保存

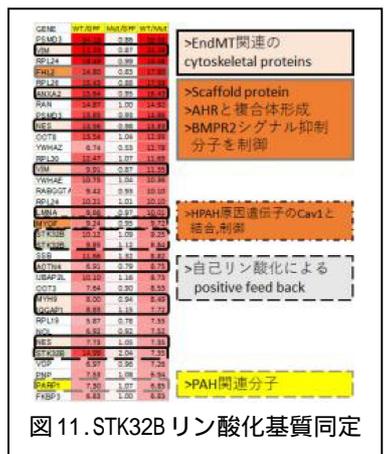


図11. STK32Bリン酸化基質同定

スペクターによりHMVECに導入した。その結果、EndMT関連分子の発現が誘導され、内皮細胞の接着の中心的役割を果たすVE-cadherinの部分的消失がみられた。即ち、STK32BがPAH病態に重要な内皮間葉転換(EndMT)を誘導する分子であることが示された。

そこで、STK32BによるEndMT誘導メカニズムを明らかにするため、STK32Bのリン酸化基質の同定をTMT/FeNTA法によるリン酸化プロテオミクスにより探索・同定を試みた(研究分担者・小迫英尊教授、徳島大学・藤井節郎記念医学科学センター)。その結果、2倍以上にリン酸化されるペプチドを268個同定できた。その中には、EndMTに関連する分子やRNA輸送に関わる分子が同定された。さらに、GFP-Trap IP/MS法でStk32と直接結合するタンパク質の同定が同定された。そこで、Stk32b欠損ラットを作製し、SuHxモデルを検討し、論文投稿準備中である。

### ヒトPAHの病態形成へのAHRの関与の包括的解明

研究代表者らは、AHR-KOラットと野生型(WT)ラットを用いた骨髄移植実験から、血管内皮細胞だけでなく骨髄由来細胞との両者がPAH病態形成に重要である結果を得た(Masaki et al. PNAS

2021)。また、ヒトの青黛誘発性 PAH 患者および Su/Hx 重症 PAH ラット PBMC での RNA-seq 解析を行った結果、ヒトとラットの PBMC で共通して単球/マクロファージ関連分子の発現が増加し、炎症性シグナルが増強した。更に予備実験で、PAH 患者の一部で血清中の IL6, IL-21 が上昇する結果が得られている。以上の実験結果を踏まえて、以下を検討した。

炎症性サイトカインの網羅的発現解析 (FACS によるビーズ解析) を行い、IL-6 など PAH 患者で増加している物質を同定した。また、ヒト PAH 患者の全ゲノム情報解析から AHR および下流標的遺伝子の SNP 探索を国循環バイオバンクに登録された PAH 患者のゲノム検体を用いて実施した。その結果、AHR 関連遺伝子に PAH 患者で有意に存在するミスセンスバリエーションを同定した。また、ヒトの末梢血単核球を用いた RNA-seq 解析から PAH 患者で増加する遺伝子群を網羅的に同定した。さらに、PAH 重症度と PBMC の遺伝子発現、血液中サイトカイン量との関係性を明らかにした。また、PAH ラットモデルの遺伝子発現解析から、AHR 依存性に Il6 mRNA の発現が亢進するとの結果を得た (Masaki T, Nakaoka Y et al, *PNAS*2021)。そこで、ヒト PBMC を

用いた RNA-seq 解析の結果、IL-6 シグナル分子が AHR 依存性に発現変化する結果を得られ、PAH 病態形成において AHR シグナルと IL-6 シグナルがクロストークしていることが示唆された。

本研究により、AHR が PAH 病態を形成するメカニズムが明らかとなった (図 12)。

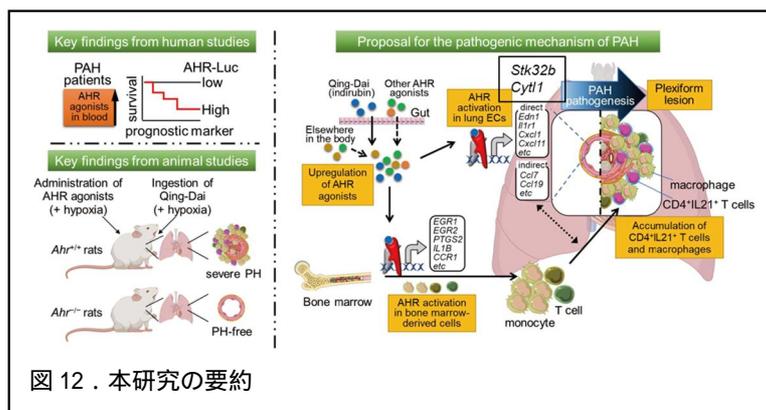


図 12 . 本研究の要約

(引用文献)

1. Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y and Nakaoka Y. Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112:E2677-86.
2. Abe K, Toba M, Alzoubi A, Ito M, Fagan KA, Cool CD, Voelkel NF, McMurtry IF and Oka M. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121:2747-54.
3. Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, Joller N, Xiao S, Kumar D, Burns EJ, Sherr DH, Weiner HL and Kuchroo VK. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. *Nat Immunol*. 2010;11:854-61.
4. Voelkel NF and Gomez-Arroyo J. The role of vascular endothelial growth factor in pulmonary arterial hypertension. The angiogenesis paradox. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014;51:474-84.
5. Mezrich JD, Nguyen LP, Kennedy G, Nukaya M, Fechner JH, Zhang X, Xing Y and Bradfield CA. SU5416, a VEGF receptor inhibitor and ligand of the AHR, represents a new alternative for immunomodulation. *PLoS One*. 2012;7:e44547.
6. Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, Tanaka S, Andoh A, Ohmiya N, Saigusa K, Yamamoto T, Morohoshi Y, Ichikawa H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe K, Mizuno S, Suda W, Hattori M, Fukuda S, Hirayama A, Abe T, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T and Group IS. Efficacy of Indigo Naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018;154:935-947.
7. Nishio M, Hirooka K and Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *European heart journal*. 2016;37:1992.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nakaoka Yoshikazu	4. 巻 Online
2. 論文標題 Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target?algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for intractable vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 roab081
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mr/roab081	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 Nakaoka Yoshikazu, Yanagawa Masahiro, Hata Akinori, Yamashita Katsuhisa, Okada Norihiro, Yamakido Shinji, Hayashi Hiromitsu, Jayne David	4. 巻 Online
2. 論文標題 Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: <i>post hoc</i> analysis of a randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	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） 10.1093/rheumatology/keab684	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 Amioka Naofumi, Nakamura Kazufumi, Kimura Tomonari, Ohta-Ogo Keiko, Tanaka Takehiro, Toji Tomohiro, Akagi Satoshi, Nakagawa Koji, Toh Norihisa, Yoshida Masashi, Miyoshi Toru, Nishii Nobuhiro, Watanabe Atsuyuki, Asano Ryotaro, Ogo Takeshi, Nakaoka Yoshikazu, Morita Hiroshi, Yanai Hiroyuki, Ito Hiroshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Pathological and clinical effects of interleukin-6 on human myocarditis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 157 ~ 165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2021.03.003	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 Masaki T, Okazawa M, Asano R, Inagaki T, Ishibashi T, Yamagishi A, Umeki-Mizushima S, Nishimura M, Manabe Y, Ishibashi-Ueda H, Shirai M, Tsuchimochi H, Pearson J T, Kumanogoh A, Sakata Y, Ogo T, Kishimoto T, Nakaoka Y	4. 巻 118
2. 論文標題 Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2023899118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2023899118	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 Inagaki T, Pearson JT, Tsuchimochi H, Schwenke DO, Saito S, Higuchi T, Masaki T, Umetani K, Shirai M, Nakaoka Y	4. 巻 320
2. 論文標題 Evaluation of right coronary vascular dysfunction in severe pulmonary hypertensive rats using synchrotron radiation microangiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H1021 ~ H1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00327.2020	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 Arita Y, Nakaoka Y, Eda Y, Kitabayashi K, Hasegawa S	4. 巻 2
2. 論文標題 Perioperative Management of Takayasu?Arteritis for Cardiac Surgery in?a Patient Treated With Tocilizumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Case Reports	6. 最初と最後の頁 2363 ~ 2367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaccas.2020.07.039	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 Nakaoka Y, Yamashita K, Yamakido S	4. 巻 59
2. 論文標題 Comment on: Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study: reply	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e48 ~ e49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa255	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 Nakaoka Y et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2427 ~ 2434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez630	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 Mori H, Ishibashi T, Inagaki T, Okazawa M, Masaki T, Asano R, Manabe Y, Ohta-Ogo K, Narazaki M, Ishibashi-Ueda H, Kumanogoh A, Nakaoka Y	4. 巻 84
2. 論文標題 Pristane/Hypoxia (PriHx) Mouse as a Novel Model of Pulmonary Hypertension Reflecting Inflammation and Fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-1102	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 Sugihara T, Hasegawa H, Nakaoka Y et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02171-6	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 中岡良和	4. 巻 109
2. 論文標題 大型血管炎の診断と治療.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1828-1835
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 中岡良和	4. 巻 71
2. 論文標題 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎・バージャー病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 480-481
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 中岡良和	4. 巻 149
2. 論文標題 心筋炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 253-256
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27件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 内田治仁、中岡良和、吉藤 元、杉原毅彦、渡部芳子、前嶋康浩、網谷英介、小西正則、小松田敦、難波大夫、駒形嘉紀、岡崎貴裕、田中良哉、渥美達也、竹内 勤、針谷正祥、種本和雄、有村義宏、磯部光章、JPVAS
2. 発表標題 高安静脈炎の治療の現状について 日本全国後ろ向き観察研究より
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 肺高血圧症病態形成における炎症性シグナルの重要性
3. 学会等名 第6回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 新しい肺高血圧症モデル動物の開発と病態解明
3. 学会等名 第6回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakaoka Y
2. 発表標題 Vascular Imaging in Patients with Refractory Takayasu Arteritis Treated with Tocilizumab: Analysis From A Randomized Controlled Trial.
3. 学会等名 EULAR 2021 Virtual Congress Poster Tours Vasculitis-Large vessel vasculitis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症の病態形成における炎症性シグナルの役割の解明
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 高安動脈炎の病態形成機構と治療戦略
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakaoka Y
2. 発表標題 The role of aryl hydrocarbon receptor and gut microbiome in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣薫克、浅野遼太郎、三井麻利江、石橋知彦、岡澤慎、大郷剛、中岡良和
2. 発表標題 Anti-interleukin-21 aptamer treatment improves pathology in a rodent models of pulmonary hypertension.
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakaoka Y
2. 発表標題 Role of IL-6 Inhibitors in Large Vessel Vasculitis.
3. 学会等名 MID-Year e-RHECON 2021 in India (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 膠原病性肺高血圧症病態における化学物質曝露の役割と芳香族炭化水素受容体
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症病態におけるアリルヒドロカーボン受容体の役割
3. 学会等名 第94回日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 大型血管炎の診断・治療のUp-to-date.
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 Development of novel therapeutic strategies for intractable vascular diseases via regulation of inflammatory signaling.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣薫克、石橋知彦、岡澤慎、正木豪、真鍋侑資、浅野遼太郎、大郷剛、中岡良和
2. 発表標題 肺高血圧症におけるIL-6の重要性：遺伝子改変ラットを用いた検討
3. 学会等名 第29回 日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 炎症性シグナルによる肺高血圧症病態形成の分子機構
3. 学会等名 CVMW2021・第29回日本血管生物医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症病態におけるアリルヒドロカーボン受容体の役割
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 Vascular imaging analysis of the patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab in the TAKT trial.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 The significance of IL-6 signaling in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakaoka Y
2. 発表標題 Regnase-1 prevents pulmonary arterial hypertension via mRNA degradation of IL-6 and PDGF in alveolar macrophages.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshikazu Nakaoka
2. 発表標題 Recent Advances in targeted therapy including Biologics in Takayasu arteritis
3. 学会等名 インドリウマチ学会Webinar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 炎症性シグナルを介した肺動脈性肺高血圧症の発症機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 炎症による肺高血圧症の病態形成を考える
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 The role of inflammatory signals in the pathogenesis of pulmonary hypertension
3. 学会等名 第4回日本循環器学会基礎研究フォーラム (BCVR2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 炎症性シグナルを標的としたPAHに対する新規治療法の開発
3. 学会等名 第5回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 特別教育講演2
3. 学会等名 日本血管生物医学会若手の会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 炎症性シグナルによる肺動脈性の病態形成機構を俯瞰する
3. 学会等名 日本循環薬理学会スポンサードシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中岡良和
2. 発表標題 An Emerging Treatment with anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody Tocilizumab for Takayasu Arteritis. Frontiers in Diagnosis and Treatment of Specific Aortic Diseases.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

## 〔図書〕 計4件

1. 著者名 日本食品免疫学会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 492
3. 書名 食品免疫学事典	

1. 著者名 中岡良和	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 129
3. 書名 実験医学2021年3月号	

1. 著者名 中岡良和	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Open	5. 総ページ数 405
3. 書名 Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension	

1. 著者名 中岡良和	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 848
3. 書名 臨床循環器学	

## 〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 重症肺高血圧症、治療抵抗性肺高血圧症、又は薬剤性肺高血圧症の予防又は治療薬	発明者 中岡良和、岡澤慎、 正木豪、大郷剛、浅 野遼太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/000285	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 重症肺高血圧症、治療抵抗性肺高血圧症、又は薬剤性肺高血圧症の予防又は治療薬	発明者 中岡良和	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-002453	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 肺高血圧症のマーカー	発明者 中岡良和	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/000736	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部 <a href="https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/vascular_physiology/">https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/vascular_physiology/</a>
--

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	小迫 英尊  (Kosako Hidetaka)  (10291171)	徳島大学・先端酵素学研究所・教授   (16101)	

	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 協力者	岡澤 慎  (Okazawa Makoto)  (40414130)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター   (84404)	
研究 協力者	稲垣 薫克  (Inagaki Tadakatsu)  (20638366)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター   (84404)	

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
研究協力者	石橋 知彦  (Ishibashi Tomohiko)  (30722285)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター    (84404)	

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