

機関番号：11301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21790698
 研究課題名（和文） 新規炎症関連蛋白サイクロフィリンの肺高血圧促進機構
 研究課題名（英文） Cyclophilin A Mediates Pulmonary Vascular Remodeling by Rho-kinase Activation in Patients with Pulmonary Hypertension
 研究代表者
 佐藤 公雄（SATOH KIMIO）
 東北大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：80436120

研究成果の概要（和文）：サイクロフィリン A の肺高血圧における意義に関して、基礎から臨床まで実際の治療を視野にいれた詳細な研究を行い、サイクロフィリン A が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する可能性が示唆された。分泌された細胞外サイクロフィリン A は炎症細胞の遊走を促すと同時に、血管平滑筋細胞の増殖や遊走能を高め、肺高血圧の病態に重要である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We tested the hypothesis that CyPA contributes to pulmonary vascular remodeling in PAH patients. Our results provide the direct evidence that the CyPA/Rho-kinase pathway plays an important role in the pathogenesis of PAH in humans.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：(1)酸化ストレス (2)肺高血圧 (3)血管平滑筋細胞 (4)低酸素

1. 研究開始当初の背景

申請者は、肺動脈リモデリングの病理学的解析を継続的に行ってきた。

(1) 肺血管局所の内皮機能と骨髄由来血管内皮前駆細胞の双方が肺動脈リモデリ

ング抑制に相補的な働きを有することを、骨髄置換キメラマウスを用いて明らかにした (Satoh K, et al. *Circulation* 2006;113:1442-1450.)。

(2) ヒト由来の平滑筋前駆細胞は、動脈硬

化病変安定化にも寄与していることを報告した(Satoh K, et al. *Cardiovasc Res.* 2008;77:445-447.)。

(3) 循環する骨髄由来細胞中には血管病変へ影響する多くの細胞が含まれ、中でも血管平滑筋前駆細胞は、肺動脈リモデリングを促進することを報告した (Satoh K, et al. *Cardiovasc Res.* 81:226-234, 2009.)。

(4) サイクロフィリンAが血管平滑筋細胞に非常に強く発現し、酸化ストレスがその細胞外への分泌を促進し、血管リモデリングを促進することを報告した (Satoh K, et al. *Circulation* 117:3088-3098, 2008.)

肺の微小血管病とも言える肺高血圧症の進行には血管の酸化ストレスが重要な働きをしていることが分かっているが、どのように肺血管リモデリングへ影響しているのか、詳細なメカニズムは全く不明である。

2. 研究の目的

酸化ストレス増幅に関わる細胞外サイクロフィリンAの肺高血圧症進行(肺動脈リモデリング進行)における意義について、基礎的・臨床的研究を行う。

3. 研究の方法

サイクロフィリンAの肺高血圧における意義に関して基礎から臨床まで実際の治療を視野にいたした詳細な研究を行った。研究方法としては、正常マウスおよび我々独自の遺伝子改変マウスを用いた病態生理の解析に加え、サイクロフィリンAの細胞外への分泌を抑制するRho-kinase阻害薬の慢性投与実験を行った。また、各研究において、その臨床的意義を確認するために、肺高血圧患者由来の肺動脈・肺組織・肺動脈由来平滑筋細胞を用いた。

4. 研究成果

本研究は、サイクロフィリンAの肺高血圧における意義に関して、基礎から臨床まで実際の治療を視野にいたした詳細な研究を行った。

(1) サイクロフィリンAが血管平滑筋細胞

に非常に強く発現することを確認した。

(2) 酸化ストレスが血管平滑筋細胞外への分泌を促進することを確認した。

(3) 細胞外サイクロフィリンAが血管平滑筋において酸化ストレスを誘導することを確認した。

(4) サイクロフィリンA分泌がRho-kinase依存性であることを確認した。

すなわち、サイクロフィリンAが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する可能性が示唆された。分泌された細胞外サイクロフィリンAは炎症細胞の遊走を促すと同時に、血管平滑筋細胞の増殖や遊走能を高め、肺高血圧の病態に重要であることを確認した。細胞外サイクロフィリンAは肺高血圧を促進すると考えられ、酸化ストレス増幅機構に着目した新たな治療法開発の可能性が示唆された。

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11件)

- 1) **Satoh K**, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 (in press).
- 2) **Satoh K**, Berk BC, Shimokawa H. Vascular-derived reactive oxygen species for homeostasis and diseases. *Nitric Oxide* 2011 (in press).
- 3) **Satoh K**, Fukumoto Y, Nakano M, Kagaya Y, Shimokawa H. Emergence of the Erythropoietin/Erythropoietin Receptor System as a Novel Cardiovascular Therapeutic Target. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2011 (in press).
- 4) Nigro P, * **Satoh K**, * O'Dell MR, Soe NN, Cui Z, Mohan A, Abe J, Alexis J, Sparks JD, Berk BC. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Journal of Experimental Medicine.* 208:53-66, 2011. (*equal contribution)

- 5) **Satoh K**, Nigro P, Zeidan A, Soe NN, Jaffré F, Oikawa M, O'Dell MR, Cui Z, Menon P, Lu Y, Mohan A, Yan C, Blaxall BC, Berk BC. Cyclophilin A promotes cardiac hypertrophy in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31:1116-1123, 2011.
- 6) **Satoh K**, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: a promising new target in cardiovascular therapy. *Circulation J* 74:2249-2256, 2010 (review).
- 7) **Satoh K**, Nigro P, Berk BC. Oxidative stress and vascular smooth muscle cell growth: A mechanistic linkage by cyclophilin A. *Antioxidants & Redox Signaling* 12:675-682, 2010.
- 8) **Satoh K**, Nigro P, Matoba T, O'Dell MR, Mohan A, Yan C, Illig KA, Berk BC. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms. *Nature Medicine* 15:649-656, 2009.
- 9) **Satoh K**, Fukumoto Y, Nakano M, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovascular Research* 81:226-234, 2009.

[学会発表] (計 19 件)

- 1) **佐藤公雄** 「新しい心血管疾患バイオマーカー」 Cyclophilin A Is a Novel Biomarker for Aortic Aneurysms and Atherosclerotic Plaque Instability. 日本循環器学会・シンポジウム 2011 年 8 月 3 日、横浜
- 2) **佐藤公雄** Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis. Young Investigator's Award. アジア血管生物学学会・受賞講演 2010 年 11 月 21 日、香港
- 3) **佐藤公雄** Emerging Importance of the Erythropoietin/Erythropoietin Receptor System and Cyclophilin A as Novel Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. 4th Scientific Meeting of Asian Society for Vascular Biology 招待講演 2010 年 11 月 20 日、香港

- 4) **佐藤公雄** Cyclophilin A: a potential molecular marker of instability of atherosclerotic plaque and abdominal aortic aneurysm. Visiting AstraZeneca Mölndal R&D, Sweden 招待講演 2010 年 9 月 2 日、ストックホルム
- 5) **佐藤公雄** Cyclophilin A mediates endothelial damage and promotes recruitment of inflammatory cells and atherosclerosis. 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Young Investigator's Award 最優秀賞 国際 Nitric Oxide 学会賞・受賞講演 2010 年 6 月 14 日、京都
- 6) **佐藤公雄** Emerging Importance of the Erythropoietin/Erythropoietin Receptor System and Cyclophilin A as Novel Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. Young Investigator's Award. 日本循環器学会賞・受賞講演 2010 年 3 月 5 日、京都
- 7) **佐藤公雄** 【アメリカ心臓協会学会賞・受賞講演、2009 年 11 月 15 日、米国オーランド】 Cyclophilin A Augments ROS production and Angiotensin II-induced Cardiac Hypertrophy in Mice. American Heart Association, Melvin L. Marcus Young Investigator's Award.
- 8) **佐藤公雄** 【日本血管生物医学学会・受賞講演、2009 年 10 月 9 日、東京】 Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms. Young Investigator Award 最優秀賞

[図書] (計 2 件)

- 1) **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.
- 2) **佐藤公雄**, 下川宏明. 『病態把握と治療戦略にバイオマーカーを活かす』エリスロポエチンと酸化ストレス応答性サイクロフィリンA 先端医学社 *Vascular Medicine* 35-40, 2010.

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)
- 名称: 物
- 発明者:
- 権利者:

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔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

佐藤 公雄 (SATO KIMIO)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：80436120

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし