

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 致死性疾患肺高血圧症の全く新しい病因蛋白に着目した治療薬開発
(英語) Drug discovery focusing on a new pathogenic protein of pulmonary hypertension
- 研究開発担当者 (日本語) 東北大学 高度教養教育・学生支援機構 准教授 佐藤 公雄
(併任) 東北大学病院 循環器内科 准教授
(併任) 大学院医学系研究科 病態生理情報学分野 准教授
(併任) 大学院情報科学研究科 准教授
- 所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University, Institute for Excellence in Higher Education
Associate professor, Kimio Satoh
(Department of Cardiovascular Medicine, Associate Professor)
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 致死性疾患肺高血圧症の全く新しい病因蛋白に着目した治療薬開発
開発課題名： (英語) Drug discovery focusing on a new pathogenic protein of pulmonary hypertension
- 研究開発分担者 (日本語) 東北大学 医学系研究科 循環器内科学 教授 下川 宏明
(東北大学病院 臨床研究推進センター センター長)
- 所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine,
Department of Cardiovascular Medicine, Professor, Hiroaki Shimokawa
(Clinical Research Innovation and Education Center, Director)
- 研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授 池田 浩治
(東北大学病院 臨床研究推進センター 開発推進部門長)
- 所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Hospital, Clinical Research Innovation and Education Center
Department of Development Promotion, Deputy Director/Professor, Koji Ikeda

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 加齢医学研究所 呼吸器外科学分野 教授 岡田 克典
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University, Professor, Yoshinori Okada

研究開発分担者 (日本語) 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器外科学講座 教授 星川 康
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Thoracic Surgery, Fujita Health University School of Medicine
Professor, Yasushi Hoshikawa

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 薬学研究科 教授 青木 淳賢
所属 役職 氏名 : (英語) Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Professor, Junken Aoki

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 薬学研究科 教授 土井 隆行
所属 役職 氏名 : (英語) Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Professor, Takayuki Doi

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 薬学研究科 教授 大島 吉輝
所属 役職 氏名 : (英語) Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Professor, Yoshiteru Oshima

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 薬学研究科 教授 徳山 英利
所属 役職 氏名 : (英語) Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Professor, Hidetoshi Tokuyama

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 医学系研究科 循環器 EBM 開発学 准教授 宮田 敏
所属 役職 氏名 : (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine,
Department of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, Associate Professor,
Satoshi Miyata

II. 成果の概要（総括研究報告）

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary arterial hypertension, PAH）は希少疾患であり、「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、特発性 PAH の患者数は 2,587 名（2013 年度）と報告されている。また、若年患者が多く、重篤かつ致死的な疾患であり、肺血管拡張薬を駆使しても依然として予後は悪く、全く新しい作用機序を有する治療薬の開発が待ち望まれている。

東北大学病院は、肺高血圧症・肺移植の専門施設としての実績を有し、長年、肺高血圧症の基礎研究およびその臨床応用研究を行ってきた。現在使用可能な肺血管拡張作用を標的とした治療薬の多剤併用療法でも十分な治療効果を発揮できない重症患者も多く、早期診断技術開発のための新規病因タンパク質の探索とそれに基づいた創薬研究を進めている。PAH の血管平滑筋細胞は、癌細胞のように増殖性が高く、それが微小肺動脈壁の肥厚と狭小化を来す。そこで、その細胞増殖抑制作用に着目した治療薬スクリーニングを進めた。東北大学創薬ライブラリー 5562 種からのハイスループット・スクリーニング（HTS）により細胞増殖を抑制し、肺高血圧モデルマウスで有効性の確認された薬剤 2 種類を同定し、2 件の特許出願を行った。引き続き、東京大学ライブラリー 4452 種からの HTS を進め、肺高血圧モデルマウスで有効性の確認された薬剤を同定し、3 件の特許出願を行った。このように、創薬機構と東北大学薬学系研究科の技術的支援を受け、細胞増殖抑制作用に基づく全く新しい肺高血圧症の治療薬開発を進めている。基礎研究・臨床研究・薬学研究の横断的研究ネットワーク構築による PAH 治療薬の臨床応用を進めている。

平成 28 年度に予定していた候補化合物の肺高血圧症モデルでの検証が、当初の予定よりも早期に、しかも多くのシーズを得ることが出来た。その中でも、化合物 E の有効性は際立っており、しかも既に臨床の現場で使用されていた化合物であることが分かった。また、肺高血圧症モデル動物での有効性を発揮する投与量が、かつての臨床での投与量よりも 1/10 以下の低用量であることが分かった。このことから、化合物 E については、他の低分子化合物の動物レベルでの検証とは独立して、早期の臨床治験への移行を目指して臨床応用研究を加速し、ヒトでの低濃度投与による副次的な症状出現の有無について検証を開始することが可能であると考えている。また、特許出願済みのシーズについては、日本循環器学会および日本心臓病学会、アメリカ心臓協会（AHA）、ヨーロッパ心臓学会（ESC）における発表を行い、関連論文報告準備を進めた。

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease, and according to a survey by "Research team on respiratory failure in Japan", the number of patients with idiopathic PAH is reported to be 2,587 (FY 2013). In addition, many young patients with PAH are serious and fatal, even with the use of pulmonary vasodilators. Thus, the prognosis is still poor and the development of therapeutic drugs with a completely novel mechanism of action is expected.

Tohoku University Hospital has a track record as a specialized facility for pulmonary hypertension & lung transplantation, and has undergone basic research on pulmonary hypertension and its clinical application research for many years. Many critically severe patients are not able to exert sufficient therapeutic effects even with the multi-drug combination of therapeutic agents targeted only on pulmonary vasodilatation. Thus, we have been searching for new pathogenic proteins for the development of early diagnostic technology and drug discoveries. Pulmonary artery smooth muscle cells from patients with PAH (PAH-PASMCs) are highly proliferative like cancer cells, which leads to thickening and narrowing of the vascular walls of distal pulmonary arteries. Thus, we have performed a screening of therapeutic drugs focusing on the inhibition of PAH-PASMC proliferation. By high-throughput screening (HTS) of 5,562 low-molecular compounds in the Tohoku University Drug Discovery Library, we identified two compounds, which inhibited PAH-PASMC proliferation, whose efficacy was confirmed by using pulmonary hypertension model in mice, and carried out two types of patent applications. Subsequently, by HTS of 4,452 low-molecular compounds in the University of Tokyo, we identified compounds which inhibited PAH-PASMC proliferation, whose efficacy was confirmed by using pulmonary hypertension model in mice, and carried out three types of patent applications. By using these methods and protocols, with the technical support of the drug discovery mechanism and the Graduate School of Pharmaceutical Sciences in Tohoku University, we are developing a completely new treatment option for pulmonary hypertension based on the inhibitory action of PAH-PASMC proliferation. We are promoting the clinical application of PAH therapeutic drugs by establishing a cross-sectional research network of basic research, clinical research, and pharmaceutical research.

Validation of the candidate compounds planned during the FY2016 in pulmonary hypertension model was able to provide more seeds earlier than originally planned. Among them, the effectiveness of the compound E was remarkable, and it turned out to be a compound which has long been used in the clinical field. In addition, it was also found that the effectiveness dose for pulmonary hypertension model in mice was very low, which was 1/10 or less than that compared with those of clinical dose in the past. Based on these data, with regard to Compound E, we will accelerate clinical application research aiming at transition to early clinical trials independently of verification of other low molecular compounds at the animal level. It is now possible to start verification on the presence or absence of secondary effects of Compound E. Additionally, as for the other patent-applied seeds, we have made presentations at the annual meetings of Japan Cardiovascular Society, Japan Society of Cardiology, American Heart Association (AHA), and European Cardiology Society (ESC), and have started manuscript preparations for publications in scientific journals, especially in the fields of translational medicine.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌2件、国際誌20件）

1. **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
2. 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
3. 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
4. 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
5. **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.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koza 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. **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.
22. **佐藤 公雄**. 南江堂「循環器専門医」(2016 年) 「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) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

Scientific Session 2016 of the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology/ Peripheral Vascular Disease Council (May 5-7, 2016, Nashville, USA) (口頭)

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-

2016年5月20日～22日, The 9th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide/ The 16th Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan (Sendai, Japan)

<Symposium 7: NO and pulmonary circulation> (口頭)

Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh H, Kozu K, **Satoh K**, Shimokawa H. Importance of acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in optimization of heart failure treatment in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease.

<Oral presentations> (口頭)

Satake Y, **Satoh K**, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in β -adrenoceptor-mediated bladder relaxation in mice.

第162回日本循環器学会東北地方会(2016年6月4日、盛岡) (口頭)

建部俊介、杉村宏一郎、青木竜男、三浦正暢、山本沙織、矢尾板信裕、鈴木秀明、佐藤 遥、神津克也、**佐藤公雄**、下川宏明、小山耕太郎、中西宣文、森崎裕子、岡田克展、安達 理、齋木佳克：
BMPR2 遺伝子変異が診断された ASD 合併肺動脈性高血圧症の1例

矢尾板信裕、杉村宏一郎、建部俊介、青木竜男、三浦正暢、山本沙織、鈴木秀明、**佐藤公雄**、下川宏明：急速に進行した強皮症に伴う肺高血圧症の1例

青木竜男、杉村宏一郎、鈴木秀明、三浦正暢、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤 遥、神津克也、**佐藤公雄**、下川宏明：慢性血栓性肺高血圧症と統合失調症についての検討

神津克也、青木竜男、杉村宏一郎、三浦正暢、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、鈴木秀明、佐藤 遥、**佐藤公雄**、下川宏明：末梢型慢性血栓性肺高血圧症の病変形態—OFDI による検討—

ESC Congress 2016 (2016年8月27～8月31日, Roma, Italy) (ポスター)

<Poster session 1: Heart failure LV dysfunction>

Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, **Satoh K**, Shimokawa H. Importance of acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in optimization of heart failure treatment in patients with pulmonary hypertension owing to left heart disease.

<Biological insights in myocardial remodelling> (口頭)

Suzuki K, **Satoh K**, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Satoh T, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K,

Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice.

第 64 回日本心臓病学会学術集会 (2016 年 9 月 23～25 日、東京)

<特別企画 1 残存リスク減少のための新たなバイオマーカー探し> (口頭)

佐藤公雄 : LDL-C に依存しない全く新しい新規病因蛋白とバイオマーカーの臨床応用

<シンポジウム 13 二次性心筋症の診断の進歩～イメージングとバイオマーカー～> (口頭)

山本 沙織、杉村 宏一郎、鈴木 秀明、青木 竜男、建部 俊介、三浦 正暢、矢尾板 信裕、佐藤 遥、神津 克也、佐藤 公雄、高浪 健太郎、下川 宏明 : Fabry 病患者における画像診断とバイオマーカー

<シンポジウム 15 日本から発信する肺高血圧診療> (口頭)

佐藤 公雄、杉村 宏一郎、建部 俊介、青木 竜男、矢尾板 信裕、大村 淳一、菊地 順裕、佐藤 大樹、黒澤 亮、野木 正道、砂村 慎一郎、神津 克也、下川 宏明 : 肺高血圧症の全く新しい病因蛋白に着目した早期診断と治療薬開発の可能性

<山口徹と学ぶ循環器病の最近の治療 Part III 肺高血圧> (口頭)

佐藤 公雄、矢尾板 信裕、大村 淳一、菊地 順裕、佐藤 大樹、黒澤 亮、山本 沙織、青木 竜男、建部 俊介、杉村 宏一郎、下川 宏明 : 肺高血圧症の最新の薬物治療と今後の治療薬開発

<一般演題 長期予後予測因子> (口頭)

大槻 知広、佐藤 公雄、杉村 宏一郎、青木 竜男、建部 俊介、三浦 正暢、山本 沙織、矢尾板 信裕、鈴木 秀明、佐藤 遥、神津 克也、二瓶 太郎、高橋 潤、宮田 敏、下川 宏明 : 血漿中 Cyclophilin A による冠動脈疾患の長期予後予測

<一般演題 長期予後予測因子> (口頭)

大槻 知広、佐藤 公雄、杉村 宏一郎、青木 竜男、建部 俊介、三浦 正暢、山本 沙織、矢尾板 信裕、鈴木 秀明、佐藤 遥、神津 克也、二瓶 太郎、高橋 潤、宮田 敏、下川 宏明 : 血漿中 Adipsin 濃度による冠動脈疾患の長期予後予測

<一般演題 ポスター 症例報告 心内膜炎>

矢尾板 信裕、杉村 宏一郎、青木 竜男、建部 俊介、三浦 正暢、山本 沙織、鈴木 秀明、佐藤 公雄、下川 宏明 : Bartonella quintana 感染に伴う感染性心内膜炎の一例

<一般演題 ポスター CTPEH・肺血栓>

建部 俊介、杉村 宏一郎、青木 竜男、三浦 正暢、山本 沙織、矢尾板 信裕、鈴木 秀明、佐藤 遥、神津 克也、佐藤 公雄、下川 宏明 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術の長期予後改善効果

第 1 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (2016 年 10 月 1～2 日、東京) (口頭)

<YIA セッション>

大村 淳一、佐藤 公雄、菊地 順裕、佐藤 大樹、黒澤 亮、青木 竜男、建部 俊介、杉村 宏一郎、星川 康、岡田 克典、下川 宏明：AMPK の肺高血圧症発症に対する抑制機構の解明（優秀賞受賞）

<シンポジウム 6 PH に対する最新基礎研究の成果>

佐藤 公雄、菊地 順裕、大村 淳一、佐藤 大樹、黒澤 亮、建部 俊介、杉村 宏一郎、星川 康、岡田 克典、下川 宏明：肺動脈性肺高血圧症の新規病因蛋白発見と新規治療薬探索

<シンポジウム 7 肺動脈形成のすべて>

杉村 宏一郎、青木 竜男、建部 俊介、山本 沙織、矢尾板 信裕、鈴木 秀明、神津 克也、佐藤 遥、佐藤 公雄、下川 宏明：OCT guided BPA

<一般演題 3 臨床研究 1>

青木 竜男、杉村 宏一郎、建部 俊介、山本 沙織、矢尾板 信裕、神津 克也、佐藤 公雄、秋山 正年、川本 俊輔、齋木 佳克、下川 宏明：植え込み型補助人工心臓装着患者における肺高血圧症に関する検討

<一般演題 5 肺高血圧・肺循環の基礎>

黒澤 亮、佐藤 公雄、菊地 順裕、大村 淳一、佐藤 大樹、Mohammad Abdul Hai Siddique、Md. Elias Al-Mamun、建部 俊介、青木 竜男、杉村 宏一郎、下川 宏明：化合物スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬の開発

菊地 順裕、佐藤 公雄、大村 淳一、佐藤 大樹、黒澤 亮、野木 正道、建部 俊介、青木 竜男、杉村 宏一郎、下川 宏明：新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構

佐藤 大樹、佐藤 公雄、矢尾板 信裕、菊地 順裕、大村 淳一、黒澤 亮、Md. Elias Al-Mamun、Mohammad Abdul Hai Siddique、杉村 宏一郎、下川 宏明：新規病因蛋白 TAFI による慢性血栓性肺高血圧症の発症機構

<一般演題 9 肺高血圧症と薬剤>

紺野 亮、青木 竜男、杉村 宏一郎、建部 俊介、山本 沙織、矢尾板 信裕、佐藤 遥、神津 克也、佐藤 公雄、下川 宏明：当院におけるトレプロステニルの使用経験

<一般演題 10 症例報告 2>

矢尾板 信裕、杉村 宏一郎、青木 竜男、三浦 正暢、建部 俊介、山本 沙織、佐藤 公雄、下川 宏明：前毛細血管性肺高血圧症から後毛細血管性肺高血圧症となった 1 例

<一般演題 11 慢性肺血栓性肺高血圧症>

神津 克也、佐藤 公雄、杉村 宏一郎、青木 竜男、建部 俊介、三浦 正暢、山本 沙織、矢尾板 信裕、鈴木 秀明、宮田 敏、下川 宏明：CTEPH のバイオマーカーとしての血漿 Cyclophilin A 濃度の有用性

青木 竜男、杉村 宏一郎、建部 俊介、後岡 広太朗、山本 沙織、矢尾板 信裕、佐藤 遥、神津 克也、佐藤 公雄、下川 宏明：非手術適応の CTEPH 症例に対する BPA の長期予後と周術期合併症

第 20 回日本心不全学会（2016 年 10 月 7～9 日、札幌）（口頭）

<シンポジウム 14 心不全のバイオマーカー>

佐藤 公雄：心不全の新しいバイオマーカー: Cyclophilin A と Basigin -基礎研究の臨床応用-

<一般口演>

大槻知広、佐藤 公雄、下川 宏明：血漿中サイクロフィリン A による心不全患者の長期予後予測

砂村 慎一郎、佐藤 公雄、下川 宏明：マウスの圧負荷心不全モデルにおける ROCK1 による心機能維持機構

第 57 回 日本脈管学会総会（2016 年 10 月 13～15 日、奈良）

<一般演題 口述>

青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、三浦正暢、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤遥、神津克也、佐藤公雄、下川宏明：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する BPA の合併症と予後の検討

American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (2016年11月12～16日, New Orleans, USA)

<Oral presentation>（口頭）

Kikuchi N, Satoh K, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Otsuki T, Numano K, Yaoita N, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K Shimokawa H. Selenoprotein P Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Pulmonary Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target-

Aoki T, Sugimura K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Satoh K, Shimokawa H. Safety of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension -Detail Analyses of Procedure Related Complications-

Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Ohtsuki T, Kozu K, Numano K, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Suzuki K, Yaoita N, Shimokawa H. A Disintegrin and Metalloproteinase With Thrombospondin Motifs 8 Downregulates AMP-activated Protein Kinase and Promotes Matrix Metalloproteinases Activation and Pulmonary Hypertension (Travel Award受賞、Cardiopulmonary Best Abstract Award受賞)

Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Otsuki T, Numano K, Elias-Al-Mamun M, Mohammad Abdul Hai Siddique, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, John Morser and Shimokawa H. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor Promotes Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target- (Travel Award受賞)

<Poster presentations>（ポスター）

Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Kozu K, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Long-

term Efficacy of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

Nogi M, **Satoh K**, Kudo S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Sunamura S, Kurosawa R, Ohtsuki T, Numano K, Suzuki K, Shimokawa H. Protective Roles of Small GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulator Against Angiotensin II-induced Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture in Mice -a Possible Novel Therapeutic Target- (Travel Award受賞)

Kurosawa R, **Satoh K**, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Numano K, Suzuki K, Mohammad Abdul Hai Siddique, Elias-Al-Mamun M, Shimokawa H. Celastramycin Inhibits Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Ameliorates Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension in Mice. (Travel Award受賞)

Sunamura S, **Satoh K**, Suzuki K, Kudo S, Ikeda S, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Shimizu T, Shimokawa H. Crucial Role of ROCK1 to Maintain Contractile Cardiac Function in Response to Chronic Pressure-Overload in Mice.

Mohammad Abdul Hai Siddique, **Satoh K**, Kurosawa R, Elias-Al-Mamun M, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Shimokawa H. Identification of Emetine as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Hypertension in Rats -High-throughput Screening of 5,562 Compounds- (Travel Award受賞)

第 163 回日本循環器学会東北地方会 (2016 年 12 月 3 日、仙台) (口頭)

<一般演題>

佐藤遥、杉村宏一郎、青木竜男、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、神津克也、紺野亮、**佐藤公雄**、下川宏明：大動脈弁二尖弁による大動脈弁閉鎖不全症と左室緻密化障害が合併した一例

神津克也、青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤遥、後岡広太郎、**佐藤公雄**、下川宏明：留置から 1 年を経て IVC filter を抜去した 1 例

青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤遥、神津克也、後岡広太郎、**佐藤公雄**、下川宏明、秋山正年、川本俊輔、齋木佳克：植え込み型補助人工心臓装着患者における肺高血圧症に関する検討

迫田みく、青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、神津克也、佐藤遥、後岡広太郎、**佐藤公雄**、下川宏明：再発性感染性心内膜炎の一例

神津克也、青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤遥、**佐藤公雄**、下川宏明：バルーン肺動脈形成術を安全に施行できたハイリスク中枢型慢性血栓性肺高血圧症の一例

第 10 回日本性差医学・医療学会学術集会 (1 月 28 日～29 日、2017 年、名古屋市) (口頭)

<優秀演題候補>

神津克也、杉村宏一郎、青木竜男、建部俊介、山本沙織、佐藤 遙、後岡広太郎、佐藤公雄、宮田敏：単一施設における肺高血圧症全臨床分類の長期予後の検討。

第 22 回星陵循環器懇話会（12 月 10 日、2016 年、仙台市）（口頭）

迫田みく、青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤 遙、神津克也、後岡広太郎、佐藤公雄、下川宏明：再発性感染性心内膜炎の一例。

第 81 回日本循環器学会学術集会（3 月 17 日～19 日、2017 年、金沢市）（口頭）

<Plenary Session>

(PL03-3:Late Complications after Repair in Adult Congenital Heart Disease)Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Kouzu K, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Clinical Importance of Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease after Cardiac Surgery.

<Symposium>

(SY02-1:Vascular Biology as Interactive Science of Cardiovascular Disease)Satoh K, Sunamura S, Nogi M, Kurosawa R, Kudo S, Omura J, Kikuchi N, Sato T, Otsuki T, Suzuki K, Miura M, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Sakata Y, Shimokawa H. Novel Therapeutic Targets for Cardiovascular Diseases —Rho-kinase, Cyclophilin A and Its Receptor, Basigin—

(SY12-3: Understanding the Mechanism of Pulmonary Hypertension)Sato T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Otsuki T, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Plays a Crucial Role in The Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension—A Possible Novel Therapeutic Target—

(SY19-2: 心臓移植成績向上のための取り組み)Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Kouzu K, Satoh K, Akiyama M, Kawamoto S, Saiki Y, Shimokawa H. Pulmonary Hypertension in Potential Heart Transplant Recipients with Implantable Ventricular Assist Device.

<Late Breaking Cohort Studies>

(LBCS1-2:Heart Failure: Multi-organ Interaction and Treatment)Tatebe S, Sakata Y, Sugimura K, Satoh K, Shiroto T, Konno R, Adachi O, Kimura M, Tateno S, Nakajima H, Oyama K, Saiki Y, Shimokawa H. Clinical Characteristics of Adult Congenital Heart Disease in a Prospective Multicenter Cohort Study —An Initial Report from the CHART-2 Study—

(LBCS6-6:Advanced Vascular Interventions: Techniques and Outcomes)Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Kouzu K, Sato H, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Long-term Beneficial Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty on Hemodynamics and Prognosis in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

<Late Breaking Cohort Studies-poster>

(LBCSP1-3:Risk Factor Analysis for Cardiovascular Events)Kozu K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Nochioka K, **Satoh K**, Miyata S, Shimokawa H. Long-term Prognosis of Patients with Pulmonary Hypertension for All Subtypes —A Single Center Experience—

< Japan Heart Foundation Satoh Memorial Award Lecture >

Satoh K. Development of Novel Therapies for Cardiovascular Diseases by Clinical Application of Basic Research.

< Young Investigator's Award Finalists Lectures (Basic Research) >

Kikuchi N, **Satoh K**, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Otsuki T, Numano K, Yaoita N, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Selenoprotein P Promotes Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Pulmonary Arterial Hypertension.

< Young Investigator's Award for International Students Finalists Lectures >

Mohammad Abdul Hai Siddique, **Satoh K**, Kurosawa R, Md. Elias-Al Mamun, Kikuchi N, Omura J, Sato T, Nogi M, Sunamura S, Shimokawa H. Identification of Emetine as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Hypertension in Rats—Highthroughput Screening of 5,562 Compounds—

< Oral Presentation (English) >

(OE-141:Heart Failure (Laboratory/Biomarkers)1)Otsuki T, **Satoh K**, Omura J, Kikuchi N, Sato T, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Miyata S, Shimokawa H. Plasma Levels of Cyclophilin A are Associated with Increased Mortality in Patients with Heart Failure.

(OE-205:Heart Failure (Basic))Sunamura S, **Satoh K**, Suzuki K, Kudo S, Ikeda S, Omura J, Kikuchi N, Sato T, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Shimizu T, Shimokawa H. Crucial Role of ROCK1 to Maintain Cardiac Contractile Function in Response to Chronic Pressure-Overload in Mice.

(OE-259:Pulmonary Circulation)Omura J, **Satoh K**, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Ohtsuki T, Kozu K, Suzuki K, Yaoita N, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Shimokawa H. A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 8 (ADAMTS8) Promotes Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension in Mice.

(OE-295:Vascular Biology)Nogi M, **Satoh K**, Kudo S, Omura J, Kikuchi N, Sato T, Sunamura S, Kurosawa R, Otsuki T, Suzuki K, Shimokawa H. Protective Roles of Small GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulator (SmgGDS) against Angiotensin II-induced Thoracic Aortic Dissection and Rupture in Mice.

< Oral Presentation (Japanese) >

(OJ-053:Cardiomyopathy/Hypertrophy (Clinical))Yamamoto S, Sugimura K, Suzuki H, Tatebe S, Aoki T, Yaoita N, Sato H, Kozu K, Ota H, Takanami K, Takase K, **Satoh K**, Shimokawa H. Novel Diagnostic Strategy for Cardiac Involvement in Patients with Anderson-Fabry Disease.

< Featured Research Session >

(FRS-106:Pulmonary Circulation)Kurosawa R, **Satoh K**, Kikuchi N, Omura J, Sato T, Nogi M, Sunamura S, Suzuki K, Hai Siddique Mohammad Abdul, Shimokawa H. Cellastramycin Inhibits Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Ameliorates Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension.

<Excellent Case Presentation by Young Careers in English>

(PE-786:Pulmonary Circulation 2)Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Kouzu K, Nochioka K, **Satoh K**, Shimokawa H. Effectiveness and Safety of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

<Poster Session (Japanese)>

(PJ-284:Pulmonary Circulation)Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Kozu K, **Satoh K**, Shimokawa H. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

第46回日本心脈管作動物質学会 (2月10日~11日、2017年、那覇市)

<シンポジウム：心脈管作動物質の橋渡し研究> (口頭)

佐藤公雄、下川宏明：肺高血圧症の新規病因蛋白に着目した早期診断法と新規治療薬開発の可能性

<YIAセッション> (口頭)

黒澤 亮、**佐藤公雄**、下川宏明：新規肺高血圧症治療薬セラストラマイシンの発見

<一般演題：ポスター>

野木正道、**佐藤公雄**、工藤 俊、大村淳一、菊地順裕、佐藤大樹、砂村 慎一郎、黒澤 亮、大槻知広、沼野和彦、鈴木康太、下川宏明：アンジオテンシン2刺激でのマウスの胸部大動脈解離および胸部大動脈瘤モデルにおける Small GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulator の保護的な役割

砂村 慎一郎、**佐藤公雄**、鈴木康太、工藤 俊、大村淳一、菊地順裕、佐藤大樹、黒澤 亮、野木正道、大槻知広、沼野和彦、下川宏明：マウスの圧負荷心不全モデルにおける ROCK1 による心機能維持機構

佐藤大樹、**佐藤公雄**、矢尾板 信裕、菊地順裕、大村淳一、黒澤 亮、Md. Elias Al-Mamun、Mohammad Abdul Hai Siddique、杉村 宏一郎、下川宏明：慢性血栓塞栓性肺高血圧症における新規病因蛋白 TAFI の機能解析

大村淳一、**佐藤公雄**、菊地順裕、佐藤大樹、黒澤 亮、沼野和彦、神津克也、青木竜男、建部俊介、杉村 宏一郎、下川宏明：ADAMTS8 は肺高血圧における肺血管リモデリングと右心不全を増悪させる

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 第64回日本心臓病学会学術集会シンポジウム“日本から発信する肺高血圧診療” 佐藤 公雄、下川宏明. 肺高血圧症の全く新しい病因蛋白に着目した早期診断と治療薬開発の可能性 (2016年9月25日、東京)
2. 第64回日本心臓病学会学術集会“山口徹と学ぶ循環器病の最近の治療 3.肺高血圧” 佐藤 公雄、下川宏明. 肺高血圧症の最新の薬物治療と今後の治療薬開発 (2016年9月24日、東京)
3. 第64回日本心臓病学会学術集会特別企画 “残余リスク減少のための新たなバイオマーカー探し” 佐藤 公雄、下川宏明. LDL-Cに依存しない全く新しい新規病因蛋白とバイオマーカーの臨床応用 (2016年9月23日、東京)
4. 第27回日本緑内障学会学術集会シンポジウム(開拓！眼血流研究の未来) 佐藤 公雄、下川宏明. 心血管疾患発症の分子機構における Rho-kinase の役割 (2016年9月19日、横浜)

(4) 特許出願

5件の特許出願を行った。