

これまでの基礎研究を基盤とした臨床応用研究

佐藤公雄

東北大学病院循環器内科 臨床医学開発室

【研究の背景】

研究代表者はこれまで、酸化ストレス刺激によって血管平滑筋細胞や活性化マクロファージ、活性化血小板、心線維芽細胞から分泌されるサイクロフィリン A (CyPA) およびその受容体 basigin (Bsg) の心血管疾患発症の機序の解明を行ってきた。

【目 的】

本研究の目的は、循環器疾患発症における酸化ストレス分泌蛋白サイクロフィリン A (CyPA) およびその受容体 Basigin (Bsg) の基礎研究成果を臨床応用すべく診断薬や治療薬開発を行うことにある。CyPA および Bsg の双方の遺伝子発現を抑制することを指標に網羅的ハイスループット・スクリーニングを行い、複数の低分子化合物に着目して循環器疾患モデル動物での有効性を確認する。さらに臨床応用を見据え、各種の循環器疾患モデル動物での毒性評価を進める。また、血漿中 CyPA 濃度及び可溶性 Bsg に着目し、循環器疾患診断や癌発症予測の診断薬開発を進める。

【方 法】

研究方法としては、CyPA と Bsg の双方を同時に抑制する低分子化合物のスクリーニングと各種循環器疾患モデル(心不全・動脈硬化・大動脈瘤・肺高血圧症)での有効性を検証し、さらに毒性評価を実施することで臨床応用を目指す。各計画研究において、その臨床的意義を確認するために、当科で得られた患者由来組織や樹立細胞・血漿サンプルを用いて、ヒト組織における反応性や発現変動の解析を行う。簡便かつ高い確度をもってその存在を発症前もしくは早期に診断可能な検査試薬の開発が期待されている。従って我々は、血漿中 CyPA のみならず可溶性 Bsg の測定により、循環器疾患に加えて癌患者の早期診断が可能なバイオマーカー開発を行う。このように、CyPA および Bsg に焦点した循環器疾患の治療薬と診断薬開発を推進する。

【結 果】

CyPA と Bsg を同時に抑制する新しい循環器疾患および癌治療薬の臨床応用

CyPA とその受容体 Bsg は循環器疾患のみならず癌の発症に重要な役割を果たしており、予後を規定する。そこで、CyPA と Bsg の双方の発現を抑制し、細胞増殖抑制作用を指標としたハイスループット・スクリーニングを進め、セラストロールを発見した。また、セラストロールの投与により心不全に伴う肺高血圧動物モデルでの心機能および肺高血圧症の改善効果を確認し、論文報告を行った (*Proc Natl Acad Sci U S A*. 115:E7129-E7138, 2018.)。

【考 察】

我々が同定し解析を精力的に進めている CyPA-Bsg 系の報告を受け、世界中で多くの研究者がその機能に注目し研究が開始された状況であるが、ヒトでの臨床応用研究・創薬・バイオマーカー開発は申請者が独走・先行しており、本研究の独

自性は極めて高い。これまで、循環器疾患モデル動物を用いた基礎研究に加えて、発症前診断技術の実用化を目指した臨床応用研究を進め、ヒト血漿中 CyPA 濃度の測定法開発と特許取得に成功した。冠動脈狭窄・大動脈瘤・肺高血圧・心肥大・心不全を有する循環器疾患患者の血漿中 CyPA 濃度測定を行い、重症度に応じて上昇し、薬剤による加療によって低下することを報告した。このように、これまで基礎研究および臨床研究により明らかにした、循環器疾患の共通基盤形成に重要な CyPA-Bsg 系の制御により、全く新しい切り口の早期診断薬や治療薬開発が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、これまでの基礎研究を基盤としてヒトでの臨床応用を目指すものであり、臨床への貢献度は極めて高い。創薬スクリーニング技術やバイオマーカー開発については、これまで多くの先行研究を実施してきた。一連の研究によって、計 8 件の関連特許の出願を行った。本提案についても、これまでの遺伝子改変マウスを用いた基礎研究の発展形としてのアカデミア創薬のスクリーニングの成果であり、今後も臨床応用を目指した研究を継続していきたい。

【参考・引用文献】

1. Omura J, **Satoh K**, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Ohtsuki T, Al-Mamun ME, Siddique MAH, Yaoita N, Sunamura S, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. ADAMTS8 promotes the development of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure –A possible novel therapeutic target. *Circ Res*. 125:884–906, 2019. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315398.
2. Kurosawa R, **Satoh K**, Kikuchi N, Kikuchi H, Saigusa D, Al-Mamun EA, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Sunamura S, Nogi M, Numano K, Miyata S, Urano A, Kano K, Matsumoto Y, Doi T, Aoki J, Oshima Y, Yamamoto M, Shimokawa H. Identification of celastrol as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension–High-throughput screening of 5,562 compounds. *Circ Res*. 125:309–327, 2019. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315229
3. Kikuchi N, **Satoh K**, Saito Y, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension: A possible novel therapeutic target. (Author’s reply) *Circulation* 139:724–725, 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038479.
4. **Satoh K**, Kikuchi N, Kurosawa R, Shimokawa H. Checkpoint kinase 1 promotes the development of pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1504–1506. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312969
5. **Satoh K**, Shimokawa H. Sirtuin 5 promotes ischemia/reperfusion-induced blood–brain barrier damage after stroke. *Int J Cardiol*. 284:77–78, 2019. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.019
6. **Satoh K**, Satoh T, Yaoita N, Shimokawa H. Recent advances in the understanding of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 39:e159–e165, 2019. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312003
7. Kikuchi N, **Satoh K**, Satoh T, Yaoita N, Siddique MAH, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Misu H, Saito Y, Shimokawa H. Diagnostic and prognostic significance of serum levels of Selenoprotein P in patients with pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 39:2553–2562, 2019. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313267.
8. Siddique MAH, **Satoh K**, Kurosawa R, Kikuchi N, Kikuchi H, Al-Mamun EA, Omura J, Satoh T, Sunamura S, Nogi M, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H, Shimokawa H. Identification of emetine as a therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension–Novel effects of an old drug– *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 39:2367–2385, 2019. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313309.
9. Ohtsuki T, **Satoh K**, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Yaoita N, Omura J, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Identification of adiponectin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013716. doi: 10.1161/JAHA.119.013716.
10. Kozu K, **Satoh K**, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Shimizu T, Sato H, Konno R, Terui Y, Nochioka K, Kikuchi N, Satoh T, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiol*. 2019 Oct 12. pii: S0914-5087(19)30300-4. doi: 10.1016/j.jicc.2019.09.010
11. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, **Satoh K**, Aoki T, Miura M, Suzuki H, Yamamoto S, Sato H, Terui Y, Miyata S, Adachi

- O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. Prognostic value of the model for end-stage liver disease excluding INR score (MELD-XI) in patients with adult congenital heart disease. *PLoS One*. 14:e0225403, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0225403.
12. Sato H, Sugimura K, Miura M, Konno R, Kozu K, Yaoita N, Shimizu T, Yamamoto S, Aoki T, Tatebe S, **Satoh K**, Shimokawa H. Beneficial effects of imatinib in a patient with suspected pulmonary veno-occlusive disease. *Tohoku J Exp Med*. 247:69-73, 2019. doi: 10.1620/tjem.247.69.
 13. Yamamoto S, Nagasawa T, Sugimura K, Kanno A, Tatebe S, Aoki T, Sato H, Kozu K, Konno R, Nochioka K, **Satoh K**, Shimokawa H. Clinical diversity in patients with Anderson-Fabry Disease with the R301Q mutation. *Intern Med*. 58:603-607, 2019. doi: 10.2169/internalmedicine.0959-18
 14. Sakota M, Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Sato H, Kikuchi N, Konno R, Terui Y, **Satoh K**, Tezuka Y, Morimoto R, Saito M, Kuniyoshi S, Shimokawa H. Successful management of acute congestive heart failure by emergent caesarean section followed by adrenalectomy in a pregnant woman with Cushing's syndrome-induced cardiomyopathy. *Intern Med*. 2019 Jun 27. doi: 10.2169/internalmedicine.2427-18.
 15. Ito A, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Kajitani S, **Satoh K**, Shimokawa H. Important roles of endothelial caveolin-1 in endothelium-dependent hyperpolarization and ischemic angiogenesis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 316:H900-H910, 2019. doi: 10.1152/ajpheart.00589.2018.
 16. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, **Satoh K**, Shimokawa H, Kohzuki M. Usefulness of ventilatory gas analysis for the non-invasive evaluation of the severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 296:149-154, 2019. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.018
 17. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, **Satoh K**, Shimokawa H, Kohzuki M. Non-invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2019 Jul 1. doi: 10.1111/resp.13618.
 18. Nogi, M, **Satoh K**, Sunamura S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Omura J, Elias-Al-Mamun M, Siddique MAH, Numano K, Kudo S, Miyata S, Akiyama M, Kumagai K, Kawamoto S, Saiki Y, Shimokawa H. SmgGDS prevents thoracic aortic aneurysm formation and rupture by phenotypic preservation of aortic smooth muscle cells. *Circulation* 138:2413-2433, 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035648
 19. Kikuchi N, **Satoh K**, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Saito Y, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes vascular smooth muscle cell proliferation and pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target- *Circulation* 138:600-623, 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113
 20. Sunamura S, **Satoh K**, Kurosawa R, Ohtsuki T, Kikuchi N, Elias-Al-Mamun M, Shimizu T, Ikeda S, Suzuki K, Satoh T, Omura J, Nogi M, Numano K, Siddique MAH, Miyata S, Miura M, Shimokawa H. Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and post-capillary pulmonary hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115:E7129-E7138, 2018. doi: 10.1073/pnas.1721298115
 21. **Satoh K**, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Sunamura S, Siddique MAH, Omura J, Yaoita N, Shimokawa H. Identification of novel therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 19(12), 2018. doi: 10.3390/ijms19124081. Review.
 22. **Satoh K**, Shimokawa H. Recent advances in the development of cardiovascular biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 38:e61-e70, 2018. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310226