

201208001B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

大動脈瘤治療薬開発を目指した基礎的・臨床的基盤研究

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 佐藤 公雄

平成25年（2013）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
大動脈瘤治療薬開発を目指した基礎的・臨床的基盤研究	3
佐藤公雄	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
III. 研究成果の刊行物・別刷	33

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)

総合研究報告書

大動脈瘤治療薬開発を目指した基礎的・臨床的基盤研究

研究代表者 佐藤 公雄 東北大学病院・循環器内科

東北大学・高等教育開発推進センター・准教授

研究要旨

【目的】動脈硬化や大動脈瘤は血管内皮機能、血管平滑筋細胞活性化、炎症細胞浸潤などが複雑に相互作用して進展し、最終的に破綻する。進展や破綻には、慢性炎症が重要因子として働いていると考えられているが、そのメカニズムは不明な点が多い。我々はこれまで Rho-kinase が心血管疾患を促進する重要なシグナル伝達系であることを証明してきた。一方我々は、酸化ストレス下で血管平滑筋細胞より分泌される 18kDa の炎症促進蛋白 サイクロフィリン A (CyPA) を同定し、心血管疾患促進の重要因子であることを証明した。さらに近年、酸化ストレスによる CyPA の分泌は Rho-kinase 依存性であり、両者が密接に絡み合っ**て相加・相乗効果を生む酸化ストレス増幅系を形成することを発見した**。すなわち、新規炎症蛋白 CyPA と Rho-kinase との相互作用は、「酸化ストレス増幅機構」の基盤を担い、大動脈瘤を初めとするあらゆる心血管疾患の発症機構の根幹に関わる可能性がある。本研究では、大動脈瘤の進行における Rho-kinase/ CyPA 系に**焦点し、その制御・破綻機構の解明およびバイオマーカーとしての可能性を探る**。

【方法】研究方法としては、各種の心血管疾患(冠動脈疾患や大動脈瘤患者)由来の手術病変サンプルや血漿を用い、血清濃度測定法(ELISA)の開発、病変重症度の評価法の開発を行った。既に開発済みである当科独自の臓器特異的 Rho-kinase 遺伝子欠損マウス、臓器特異的 Rho-kinase 遺伝子過剰発現マウス、CyPA 遺伝子欠損マウス、CyPA 受容体遺伝子欠損マウス(ApoE 欠損背景)を駆使した動物モデルの検討に加えて、当科が保有するヒト冠動脈硬化病変検体、心疾患ごとにライブラリー化を進めている患者血清を用いて、臨床的意義も平行して検討する。

【結果】CyPAの大動脈瘤や冠動脈疾患等の動脈硬化性疾患における臨床的意義に関して、詳細な研究を行った。サイクロフィリンAが患者由来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し、平滑筋増殖を促進することを確認した。また、血漿中CyPAが動脈硬化性疾患患者の重症度と相関し、予後予測のためのバイオマーカーとして有効であることを確認した。以上の研究成果を、国内外の学会やシンポジウムで報告した(日本循環器学会総会シンポジウム、米国心臓病学会議、欧州心臓学会議)。以上の知見に基づき、新しい診断薬としての可能性につき特許申請を行った。「サイクロフィリンAによる心血管疾患の検査方法」(2012年10月30日)。

【今後の展望】サイクロフィリンAは、まさに心臓や血管の生理的恒常性を失わせる、酸化ストレス増幅の重要蛋白であることが、臨床研究で証明された。この知見をヒトの医療に応用する必要がある。サイクロフィリンAは大動脈瘤発症・動脈硬化破綻の必須蛋白であり、血漿サイクロフィリンA濃度はその早期発見や活動性評価に有効である可能性が高い。また、サイクロフィリンAと免疫抑制薬シクロスポリンとの結合性に着目した分子修飾薬開発により、体内での部位診断も可能である。仮に、血漿サイクロフィリンA濃度が心筋梗塞や大動脈瘤破裂の発症前予測に少しでも情報を与えてくれるならば、急増するメ

タボ症例（脳梗塞・心筋梗塞・大動脈瘤予備軍）の中から、積極的治療介入すべき患者をより効率的に発見することができる。そして、医師不足の現実、膨らみ続ける医療費、そして経済的メリットの全ての目的を達成できる可能性がある。サイクロフィリン A の分泌抑制もしくは細胞外受容体阻害に着目した治療薬の開発も期待でき、**日本発の新規動脈性疾患治療薬開発**に繋がる可能性がある。

本研究助成により、特許申請を行った。さらに最近、複数の企業からの共同開発の提案申し込みがあった。そこで、今後は、医師主導治験（臨床性能試験）とさらなる海外展開を目指した研究開発を進めていく。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科・教授
福本 義弘

東北大学大学院医学系研究科・准教授
高橋 潤

東北大学病院・講師

A. 研究目的

我が国では、生活の欧米化により動脈硬化性疾患が増加しており、特に心筋梗塞や大動脈瘤の患者数が年々増加している。また、その予備軍とも言えるメタボリック症候群の患者数が激増しており、経済的・効率的にそうした患者を早期発見・重症度評価する方法の開発が待ち望まれている。

血管内皮・血管平滑筋と炎症細胞の相互作用が血管の恒常性維持に重要であり、酸化ストレスはその恒常性の破綻に重要であることが注目され始めているが、その詳細なメカニズムは未解明であった。我々は最近、酸化ストレス下で血管平滑筋細胞より分泌される20kDaの新規蛋白サイクロフィリンAを同定し、これが血管内皮障害・血管平滑筋細胞増殖・サイトカイン分泌・炎症細胞活性化・MMP活性化の全てを制御する重要因子であり、大動脈瘤破裂に必須であることを報告した。

これらの発見を踏まえて、本研究では実際の臨床応用を目指したトランスレーショナルリサーチを開始することを

目的としている。具体的には、サイクロフィリンAをターゲットとした活動性大動脈瘤の早期発見、活動性評価、およびその内科的治療法の開発を目指している。ひいては、我が国の活力のある社会の実現に大きく貢献することを目指す。

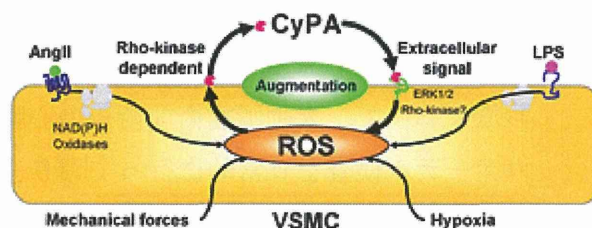
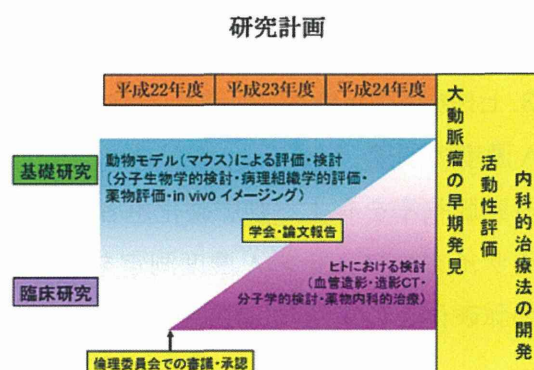


図1. 血管平滑筋への酸化ストレス刺激と細胞外サイクロフィリンAによる増幅回路の形成 (Sato K, Shimokawa H, et al. *Circ J* 2010).

B. 研究方法

本研究は新しい大動脈瘤治療法を目指した基礎研究と臨床研究から成る(図2)。

図2. 本研究のスケジュール



本研究は、サイクロフィリンAをターゲットとした活動性大動脈瘤の評価法開発および活動性制御を目指した詳細な研究を行う。研究方法としては、大動脈瘤手

術病変サンプルを用いた解析に加え、サイクロフィリンA測定法(ELISA)の開発、*in vivo* イメージング(マウス)、PET(ヒト)による病変部位検出法の開発を行う。

1. 末梢血サイクロフィリンA濃度の測定法開発

実際の大動脈瘤患者由来血漿を用いてサイクロフィリンA濃度を測定する。日常診療において、大動脈瘤術前術後の心臓カテーテル検査を日常的に行っており、手術前後のサイクロフィリンA血中濃度測定を行う。

2. 大動脈瘤発症・進展の制御機構の解明

動脈硬化の進行は喫煙・脂質異常症・糖尿病など酸化ストレス促進因子との密接な関係があり、腹部大動脈瘤発症の基盤となることが分かっている。当科が保有する遺伝子改変マウスを用いた詳細な解析を行う。

3. ヒト動脈硬化病変と血清サイクロフィリンA濃度の関連

冠動脈狭窄を有する動脈硬化患者での血清サイクロフィリンA濃度測定を追加し、動脈硬化との相関関係を評価する。

4. 血管平滑筋におけるサイクロフィリンA受容体の網羅的探索

サイクロフィリンAが大動脈瘤発症に必須であり、細胞外サイクロフィリンAによって細胞内シグナル伝達機構が活性化

されることや酸化ストレス産生が増幅されることを報告したが、その特異的受容体の発見には至っていない。そこで、大動脈瘤手術サンプルを用いたサイクロフィリンA受容体の網羅的探索を行う。

5. サイクロフィリンA特異的センサー分子の開発

サイクロフィリンAと結合する新規トレーサー分子を開発する。この新規トレーサーを用いれば、サイクロフィリンAの発現が活性化している活動性大動脈瘤の検出に用いることができ、さらには動脈硬化不安定プラークの検出にも応用できる可能性がある。

6. サイクロフィリンA特異的センサー分子による活動性大動脈瘤 *In vivo*イメージング

サイクロフィリンA特異的センサー分子を用いて*in vivo*での大動脈瘤への集積を確認する。我々が開発したマウス大動脈瘤モデルを用いて、病変検出能の評価を行う。

(倫理面での配慮)

本課題で現在進行中の臨床研究については、いずれも、既に東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上で行っている。また、臨床研究の実施に際しては、十分な説明の上、全例から書面で同意を得ている。

現在進行中の動物実験については、いずれも、既に東北大学動物実験専門委員

会の承認を得た上で、実験動物に対する十分な動物愛護上の配慮の下、実験を行っている。

C. 研究結果

1. 末梢血サイクロフィリン A 濃度の測定法開発

当科で心臓カテーテル検査を施行する患者の血清サンプルのライブラリー化を進めた。基礎心疾患ごとにサンプル集積が順調に進み、約1000サンプルを得ることができた。これらの血漿サイクロフィリンA濃度をELISA法で測定し、疾患ごとに評価した。これまで、66名の腹部大動脈瘤症例の測定を行った。健常者に比して上昇していることが示唆された(図3)。ヒト血清中の濃度測定が可能であることが確認できた。

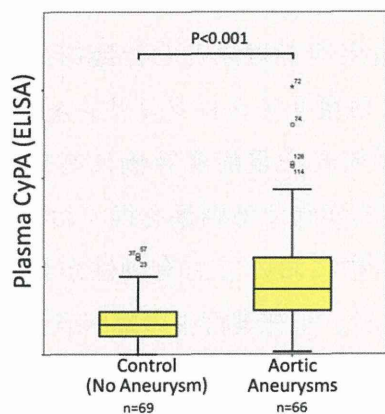


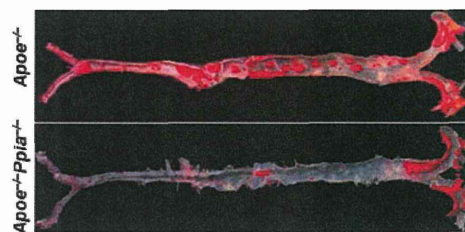
図3. 腹部大動脈瘤患者の末梢血における血漿サイクロフィリンA濃度

初期の解析結果をまとめて循環器学会総会(シンポジウム)で発表した(Satoh

K, Shimokawa H, et al. *Circ J.* 2011, 2013 suppl.) (図3)。さらに症例数を増やし、血清サイクロフィリンA濃度の動脈瘤患者における意義について検証していく。

2. 大動脈瘤発症・進展の制御機構の解明

動脈硬化は酸化ストレス促進因子との密接な関係があり、腹部大動脈瘤発症の基盤となる。高脂肪食負荷12週間による動脈硬化モデルを用いた基礎検討により、サイクロフィリンA欠損マウス(*ApoE-/-Ppia-/-*)では対照マウス(*ApoE-/-*)



に比して、著明な動脈硬化抑制効果を認めた(Nigro P, Satoh K, *J Exp Med.* 2011)。

図4. 高脂肪食負荷による動脈硬化(サイクロフィリンA欠損マウスで-65%の抑制効果)

3. ヒト動脈硬化病変と血清サイクロフィリンA濃度の関連

上記の結果を踏まえ、冠動脈狭窄を有する動脈硬化患者における血清サイクロフィリンA濃度測定を行った。冠動脈造影検査を施行した連続320症例において検討を行った結果、冠動脈狭窄を有する症例では著しい上昇を確認した(図5 Satoh K, Shimokawa H, et al. *Circ J.* 2013)。

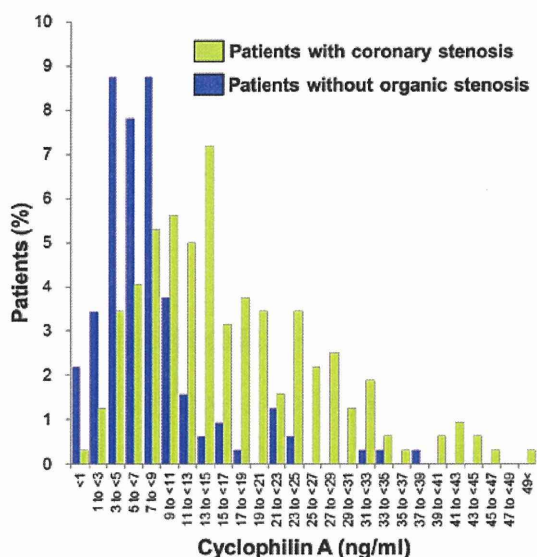


図5. 冠動脈疾患患者では血漿中サイクロフィリンA濃度が著しく上昇していた。

4. 血管平滑筋におけるサイクロフィリンA受容体の網羅的探索

細胞外サイクロフィリンAによって血管平滑筋細胞内シグナル伝達機構が活性化することをマウス由来平滑筋細胞を用いて検討してきた。受容体探索に当たり、まずはヒト由来平滑筋細胞を用いて実際にシグナルが入るかどうかの検討を行った。リコンビナント・ヒト・サイクロフィリンA蛋白で刺激すると、ヒト平滑筋細胞のシグナル伝達が活性化することが確認され、アメリカ心臓協会(AHA)年次集会で発表した (*Circulation* 2011, Orlando)。現在、受容体候補蛋白の遺伝子欠損マウスを用いて、詳細な検討を行っている。

5. サイクロフィリンA特異的センサー分子

の開発

サイクロフィリンAと結合する新規トレーサー分子を開発する為に、準備を進めてきた。しかし、2011年3月11日の東日本大震災で東北大学アイソトープセンターが壊滅的被害を受けた。復旧に向けた準備が開始されたところである。

6. サイクロフィリンA特異的センサー分子による活動性大動脈瘤 In vivoイメージング

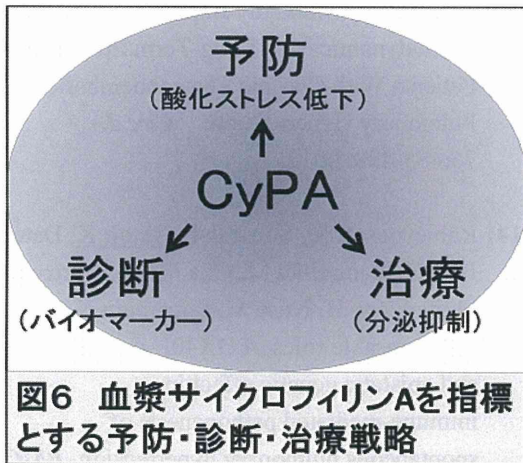
上記に記載したが、想定外の震災の影響で、計画に遅れが生じる。サイクロフィリンA特異的センサー分子を用いてin vivoでの大動脈瘤への集積を確認する予定にしていたが、計画通りの病変検出能の評価は上記の理由により、できなかった。

D. 考察

大動脈瘤症例を対象とした臨床研究において、血漿サイクロフィリンA濃度測定が早期発見や重症度評価に有効である可能性を示唆する結果を得ており、虚血性心疾患においても有効性が期待できる。今後、現在進行中の臨床研究においてはさらなる解析を追加する。また、基礎研究を加速することにより、サイクロフィリンAに着目した画期的な新規治療法の開発を目指す(図6)。

現在、特許申請中であり、企業との共同研究の実施協定が交わされた。今後の実用化に向けたトランスレーシ

ヨナル・リサーチを加速していく。



E. 結論

心筋梗塞や大動脈瘤の患者数が年々増加しており、その予備軍とも言えるメタボリック症候群の患者数は激増している。そうした患者を早期発見・重症度評価する方法の開発は、医療経済的にも待ち望まれている。大動脈瘤や虚血性心疾患症例を対象とした初期の評価において、有効性を示唆する結果を得ており、今後、幅広い心血管疾患への応用が期待される。安全で負担のない検査法の開発は、患者の肉体的・精神的負担の軽減や医療費の大幅な削減、我が国の活力のある社会の実現に大きく貢献することが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究助成期間の研究発表

1. 論文発表 28件 (研究代表者)

- 1) **Satoh K.** Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circ J.* 77:1156-1157, 2013 (editorial).
- 2) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, **Satoh K.**, Shimokawa H. Optical Coherence Tomography Is Superior to Intravascular Ultrasound for Diagnosis of Distal-Type Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 77:1081-1083, 2013.
- 3) **Satoh K.**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J.* 77:447-455, 2013.
- 4) Kagaya Y, Asaumi Y, Wang W, Takeda M, Nakano M, **Satoh K.**, Fukumoto Y, Shimokawa H. Current perspectives on protective roles of erythropoietin in cardiovascular system: erythropoietin receptor as a novel therapeutic target. *Tohoku J Exp Med.* 227:83-91, 2012.
- 5) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, **Satoh K.**, Shimokawa H. Clinical Significance of Reactive Post-Capillary Pulmonary Hypertension in Patients With Left Heart Disease. *Circ J.* 76:1235-44, 2012.
- 6) Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K.**, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic

- Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 76:485-488, 2012.
- 7) **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.
 - 8) 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. *J Exp Med*. 208:53-66, 2011. (*equal contribution)
 - 9) **Satoh K**, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol*. 301:H287-296, 2011 (review).
 - 10) **Satoh K**, Berk BC, Shimokawa H. Vascular-derived reactive oxygen species for homeostasis and diseases. *Nitric Oxide* 25:211-215, 2011 (review).
 - 11) **Satoh K**, Fukumoto Y, Nakano M, Kagaya Y, Shimokawa H. Emergence of the Erythropoietin /Erythropoietin Receptor System as a Novel Cardiovascular Therapeutic Target. *J Cardiovasc Pharmacol*. 58:570-574, 2012 (review).
 - 12) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, **Satoh K**, Shimokawa H. Clinical Significance of Reactive Post-Capillary Pulmonary Hypertension in Patients With Left Heart Disease. *Circ J*. 76:1235-44, 2012.
 - 13) Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 76:485-488, 2012.
 - 14) Rabieyousefi M, Soroosh P, **Satoh K**, Date F, Ishii N, Yamashita M, Oka M, McMurtry IF, Shimokawa H, Nose M, Sugamura K, Ono M. Indispensable roles of OX40L-derived signal and epistatic genetic effect in immune-mediated pathogenesis of spontaneous pulmonary hypertension. *BMC Immunol*. 12:67-73, 2011.
 - 15) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, **Satoh K**, Miura Y, Tatebe S, Nochioka K, Aoki T, Do E Z, Shimokawa H. Intensive Immunosuppressive Therapy Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circ J*. 75:2668-2674, 2011.
 - 16) Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, **Satoh K**, Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic Impact of Myocardial Interstitial Fibrosis in Non-Ischemic Heart Failure. *Circ J*. 75:2605-2613, 2011.
 - 17) **Satoh K**, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: a promising new target in cardiovascular therapy. *Circ J* 74:2249-2256, 2010 (review).
 - 18) Nakano M, Fukumoto Y, **Satoh K**, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. OX40 ligand plays an important role in the development of atherosclerosis through vasa vasorum neovascularization. *Cardiovasc Res*. 79: 212-220, 2010.

- 19) **Satoh K**, Nigro P, Berk BC. Oxidative stress and vascular smooth muscle cell growth: A mechanistic linkage by cyclophilin A. *Antioxid Redox Signal*. 12:675-682, 2010.
- 20) Nigro P, Abe JI, Woo CH, **Satoh K**, McClain C, O'Dell MR, Fujiwara K, and Berk BC. PKC ζ decreases eNOS protein stability via inhibitory phosphorylation of ERK5. *Blood* 116:1971-1979, 2010.
- 21) Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Tatebe S, **Satoh K**, Shimokawa H. Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J* 74:1965-1971, 2010.
- 22) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Miyamichi S, **Satoh K**, Oikawa M, Shimokawa H. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 74:1742-1744, 2010.
- 23) **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 Med*. 15:649-656, 2009.
- 24) **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. *Cardiovasc Res*. 81:226-234, 2009.
- 25) 佐藤 公雄、下川 宏明. BIO Clinica 『血管新生の医学』 エリスロポエチンの血管内皮保護作用と血管恒常性維持機構
- 26) 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: 2011.
- 27) 佐藤公雄, 下川宏明. 血管内皮機能検査 先端医学社 『血压』 2011. 12月号
- 28) 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* 2010.

論文発表 76件 (研究分担者)

- 1) Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, **Shimokawa H**. Trends in acute myocardial infarction and mortality over 30 years in Japan: Report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J*. 74:93-100,2010. (2010年度 *Circulation Journal* 優秀論文賞)
- 2) Yasuda S, **Shimokawa H**. Potential usefulness of fish oil in the primary prevention of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 31:15-16,2010. (Editorial)
- 3) Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, **Shimokawa H**. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart & Vessels*. 25:144-149,2010.
- 4) Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, **Shimokawa H**. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*. 74:589-591,2010.
- 5) Hosoya M, Ohashi J, Sawada A, Takaki A, **Shimokawa H**. Combination therapy with olmesartan and azelnidipine improves EDHF-mediated responses in diabetic

- Apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J.* 74:798-806,2010.
- 6) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Miyamichi S, Satoh K, Oikawa M, Shimokawa H. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 74:1742-1744,2010.
 - 7) Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Yi GJ, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coronary Art Dis.* 21:304-311,2010.
 - 8) Sugimura K, Fukumoto Y, Nawata J, Wang H, Onoue N, Tada T, Shirato K, Shimokawa H. Hypertension promotes phosphorylation of focal adhesion kinase and proline-rich tyrosine kinase 2 in rats: Implication for the pathogenesis of hypertensive vascular disease. *Tohoku J Exp Med.* 222:201-210,2010.
 - 9) Morisada N, Nomura M, Nishii H, Furuno Y, Sakanashi M, Sabanai K, Toyohira Y, Ueno S, Watanabe S, Masahito Tamura M, Matsumoto T, Tanimoto A, Sasaguri Y, Shimokawa H, Kusahara K, Yanagihara N, Shirahata A, Tsutsui M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal lesion formation following unilateral ureteral obstruction in mice in vivo. *J Pharmacol Sci.* 114:379-389,2010.
 - 10) Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H, Minatoguchi S. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina. *Circ J.* 74:1943-1950,2010.
 - 11) Miura Y, Fukumoto Y, Shiba N, Miura T, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Matsusaka H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Asakura M, Okamatsu S, Tsutsui H, Daida H, Matsuzaki M, Tomoike H, Shimokawa H. Prevalence and clinical implication of metabolic syndrome in chronic heart failure. *Circ J.* 74:2612-2621,2010.
 - 12) Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Yamazaki F, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circ J.* 74:2681-2692,2010.
 - 13) Yatera Y, Shibata K, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Toyohira Y, Wang KY, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Severe dyslipidemia, atherosclerosis, and sudden death in mice lacking all NO synthases fed a high-fat diet. *Cardiovasc Res.* 87:675-682,2010.
 - 14) Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sigamura K, Shimokawa H. OX40 ligand plays an important role in the development of atherosclerosis through vasa vasorum neovascularization. *Cardiovasc Res.* 88:539-546,2010.
 - 15) Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Satoh M, Kashihara N, Takaki A, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Erythropoietin enhances hydrogen peroxide-mediated dilatation of canine coronary collateral arterioles during myocardial ischemia in dogs in vivo. *Am J Physiol.* 299:H1928-H1935,2010.

- 16) Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Miura M, Shimokawa H. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure. –Implications from the CHART Study- *J Cardiac Failure*. 16:880-887,2010.
- 17) Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metabolism*. 13:294-307,2011.
- 18) Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest. – Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Circulation Arrhythmia & Electrophysiology*. 4:295-302,2011.
- 19) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kouno H, Shimokawa H. Trend for westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. –First report from the CHART-2 Registry- *Circ J*. 75:823-833,2011.
- 20) Nakayama M, Osaki S, Shimokawa H. Validation of the mortality risk stratification models for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 108:391-396,2011.
- 21) Miura M, Hirose M, Endoh H, Wakayama Y, Sugai Y, Nakano M, Fukuda K, Shindoh C, Shirato K, Shimokawa H. Acceleration of Ca²⁺ waves in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ J*. 75:1343-1349,2011.
- 22) Gao JY, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Shiroto T, Hao K, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo –Involvement of Rho-kinase pathway inhibition- *Circ J*. 75:1843-1851,2011.
- 23) Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina –Possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment- *J Am Coll Cardiol*. 58:1231-1237,2011.
- 24) Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Gao JY, Ito K, Shimokawa H. Eicosapentaenoic acid reduces ischemic ventricular fibrillation via altering monophasic action potential in pigs. *J Mol Cell Cardiol*. 51:329-336,2011.
- 25) Fukuda K, Watanabe J, Yagi T, Wakayama Y, Nakano M, Kondoh M, Kumagai K, Miura M, Shirato K, Shimokawa H. A sodium blocker, pilsicainide, produces arterial post-repolarization refractoriness through the reduction of sodium channel availability. *Tohoku J Exp Med*. 225:35-42,2011.
- 26) Wang W, Kagaya Y, Asaumi Y, Fukui S, Takeda M, Shimokawa H. Protective effects of recombinant human erythropoietin against pressureoverload-induced left ventricular remodeling and premature death in mice. *Tohoku J Exp Med*.

225:131-143,2011.

- 27) Pineda AAM, Minohara M, Kawamura N, Matsushita T, Yamasaki R, Sun X, Piao H, [Shimokawa H](#), Kira J. Preventive and therapeutic effects of the selective Rho-kinase inhibitor fasudil on experimental autoimmune neuritis. *J Neurol Sci.* 306:115-120,2011.
- 28) Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Nakayama M, [Shimokawa H](#). Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure –Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure- *Circ J.* 75:2605-2613,2011.
- 29) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura U, Tatebe S, Nochioka K, Aoki T, Do.e Zhulanqiqige, [Shimokawa H](#). Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J.* 75:2668-2674,2011.
- 30) Furuno Y, Morishita T, Toyohira Y, Yamada S, Ueno S, Morisada N, Sugita K, Noguchi K, Sakanashi M, Miyata H, Tanimoto A, Sasaguri Y, [Shimokawa H](#), Otsuji Y, Yanagihara N, Tamura M, Tsutsui M. Crucial vasculoprotective role of the whole nitric oxide synthase system in vascular lesion formation in mice: Involvement of bone marrow-derived cells. *Nitric Oxide.* 25:350-359,2011.
- 31) Rabieyousefi M, Soroosh P, Satoh K, Date I, Ishii N, Yamashita M, Oka M, McMurtry IF, [Shimokawa H](#), Nose M, Sugamura K, Ono M. Indispensable roles of OX40L-derived signal and epistatic genetic effect in immune-mediated pathogenesis of spontaneous pulmonary hypertension. *BMC Immunology.* 12:67-79,2011.
- 32) Tsuburaya R, Yasuda S, Shioto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, [Shimokawa H](#). Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs *in vivo*: Possible involvement of Rho-kinase pathway- *Eur Heart J.* 33:791-799,2012.
- 33) Suzuki H, Hirose M, Watanabe S, Fukuda K, Fukudo S, Kawashima R, [Shimokawa H](#). Brain responses to cardiac electrical stimulation: A new EEG method for evaluating cardiac sensation. *Tohoku J Exp Med.* 226:3-10,2012.
- 34) Sumiyoshi A, Suzuki H, Ogawa T, J Riera J, [Shimokawa H](#), Kawashima R. Coupling between gamma oscillation and fMRI signal in the rat somatosensory cortex: its dependence on systemic physiological parameters. *NeuroImage.* 60:738-746,2012.
- 35) Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, [Shimokawa H](#). Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76:485-488,2012.
- 36) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, [Shimokawa H](#), on behalf of the CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction –An interim analysis of the CHART-2 Study- *Eur J Heart Fail.* 14:367-376,2012.
- 37) Hao K, Yasuda S, Takii T, Ito Y, Takahashi J,

- Ito K, Nakayama M, Shiba N, Fukumoto Y, Shimokawa H. Urbanization, life-style changes and incidence and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Japan –Report from the MIYAGI-AMI Registry- *Circ J*. 76:1136-1144,2012.
- 38) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circ J*. 76:1235-1244,2012.
- 39) Nakano M, Kondo M, Wakayama Y, Kawana A, Hasebe Y, Shafee MA, Fukuda K, Shimokawa H. Increased incidence of tachyarrhythmias and heart failure hospitalization in patients implanted with cardiac devices after the Great East Japan Earthquake Disaster. *Circ J*. 76:1283-1285,2012.
- 40) Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J*. 76:1486-1493,2012.
- 41) Ohashi J, Sawada A, Nakajima S, Noda K, Takaki A, Shimokawa H. The mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J*. 76:1768-1779,2012.
- 42) Nochioka K, Tanaka S, Miura M, Zhulanqigige DE, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. *Circ J*. 76:2023-2030,2012.
- 43) Benkhoff S, Loot AE, Pierson I, Sturza A, Kohlstedt K, Fleming I, Shimokawa H, Grisk O, Brandes RP, Schroder K. Leptin potentiates endothelium-dependent relaxation by inducing endothelial expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS). *Arteriscler, Thromb, Vasc Biol*. 32:1605-1612,2012.
- 44) Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Essential role of the bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res*. 111:87-96, 2012.
- 45) Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Circ J*. 76:2552-2560,2012.
- 46) Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Kawana A, Shimokawa H. Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is a poor prognostic factor in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol*. 60:448-453,2012.
- 47) Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J, Miyata S, Tsuji I, Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 33:2796-2803,2012.
- 48) Satoh S, Kawasaki K, Ikegaki I, Asano T, Shimokawa H. Evidence of a direct protective effect of Rho-kinase inhibitors on endothelin-induced cardiac myocyte hypertrophy. *Biochem Biophys Res*

- Commun.* 424:338-340,2012.
- 49) Noda K, Hosoya M, Nakajima S, Ohashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Anti-atherogenic effects of the combination therapy with olmesartan and azelnidipine in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice. *Tohoku J Exp Med.* 228:305-315,2012.
- 50) Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Takagi Y, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the Great East Japan Earthquake. *Circ J.* 2012;76:2892-2894.
- 51) Sumiyoshi A, Suzuki H, Shimokawa H, Kawashima R. Neurovascular uncoupling under mild hypoxic hypoxia: an EEG-fMRI study in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 32:1853-1858,2012.
- 52) Dai Z, Aoki, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol.* 60:416-421, 2012.
- 53) Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications and prognostic impact -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Eur Heart J.* 34:258-267,2013.
- 54) Aoki T, Takahashi J, Fukumoto Y, Yasuda S, Ito K, Miyata S, Shinozaki T, Inoue K, Yagi T, Komaru T, Katahira Y, Obata A, Hiramoto T, Sukegawa H, Ogata K, Shimokawa H. Effect of the Great East Japan Earthquake Disaster on cardiovascular diseases –A report from the 10 hospitals in the Disaster area- *Circ J.* 77:490-493, 2013.
- 55) Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J.* 77:447-455,2013.
- 56) Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association- *Circ J.* (in press)
- 57) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* (in press)
- 58) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyata S, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J.* (in press)
- 59) Suzuki H, Sumiyoshi A, Kawashima R, Shimokawa H. Diffrent brain activation under left and right ventricular stimulation: An fMRI study in anesthetized rats. *PLoS One* (in press)

- 60) Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H, for the SUPPORT Trial Investigators. Supplemental benefit of angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial: rationale and design. *J Cardiol.* (in press)
- 61) Obukuro K, Nobunaga M, Takigawa M, Morioka H, Hisatsune A, Isohama Y, Shimokawa H, Tsutsui M, Hiroshi Katsuki H. Nitric oxide mediates selective degeneration of hypothalamic orexin neurons through dysfunction of protein disulfide isomerase. *J Neurosci.* (in press)
- 62) Kondo M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Hasebe Y, Shimokawa H. Usefulness of the non-contact mapping system to elucidate the conduction property for the treatment of common atrial flutter. *PACE.* (in press)
- 63) Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 459:915-922,2010.
- 64) Shimokawa H, Tsutsui M. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 459:959-967,2010.
- 65) Ito K, Kagaya Y, Shimokawa H. Thyroid hormone and chronically unloaded hearts. *Vasc Pharmacol.* 52:138-141,2010.
- 66) Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Pathophysiological relevance of NO signaling in cardiovascular system: Novel insight from mice lacking all NO synthases. *Pharmacology & Therapeutics.* 128:499-508,2010.
- 67) Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure –Bidirectional close link and common therapeutic goal- *J Cardiol.* 57:8-17,2011.
- 68) Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 11:295-302,2011.
- 69) Satoh K, Shimokawa H. Vascular-derived reactive oxygen species for homeostasis and diseases. *Nitric Oxide.* 25:211-215,2011.
- 70) Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: Important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol.* 301:H287-296,2011.
- 71) Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J.* 75:1801-1810,2011.
- 72) Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J.* 33:436-443,2012.
- 73) Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Kagaya Y, Shimokawa H. Emergence of the erythropoietin/erythropoietin receptor system as a novel cardiovascular target. *J Cardiovasc Pharmacol.* 58:570-574, 2012.
- 74) Kagaya Y, Asaumi Y, Wang W, Takeda M, Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Current perspectives on protective roles of erythropoietin in cardiovascular system – Erythropoietin receptor as a novel therapeutic target – *Tohoku J Exp Med.* 227:83-91,2012.
- 75) Shiba N, Shimokawa H. Prospective care of heart failure in Japan: Lessons from CHART Studies. *EPMA.* 2:425-438,2012.

2. 学会発表 136件

(1) 国内

第77回日本循環器学会学術集会(3月15 ~17日、2013年、横浜)

<Symposiums>

(SY10: New Biomarkers for Cardiovascular Disease Prevention)

- 1) **Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for oxidative stress and coronary artery disease. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-139,2013.

(SY14: Establishment of Caring Facilities in Adults with Congenital Heart Disease)

- 2) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamaoto S, Satoh K, Shimokawa H. Current status of chronic heart failure with adult congenital heart disease in Japan. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-162,2013.

(SY17: Recent Progress in Pulmonary Hypertension)

- 3) Fukumoto Y, Sugimura K, Shimizu T, Qiqige Z, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, Miura Y, Satoh K, Shimokawa H. Recent research progress on the role of Rho-kinase pathway in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension -From Bench to Bedside- *Circ J*. 77(Suppl. I):I-180,2013.

<Young Investigator's Award for International Students>

- 4) Ellawindy A, **Satoh K**, Tanaka S, Ikeda S, Shimizu T, Noda K, Fukumoto Y, Kobayashi K, Nakayama K, Shimokawa H. Spontaneous development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice overexpressing dominant-negative Rho-kinase in cardiovascular system. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-568,2013.

<Featured Research Sessions>

(FRS10: Angina pectoris)

- 5) **Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y,

Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A level is a novel biomarker of vasospastic angina. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-636,2013.

(FRS18: Pulmonary Circulation)

- 6) **Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Ito H, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A as a novel biomarker for pulmonary hypertension in humans. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-686,2013.

<Poster presentations>

- 7) Al-Mamun E, **Satoh K**, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-1766,2013.

- 8) Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Satoh K, Shimokawa H. Impact of positive myocardial biopsy on ventricular function and prognosis in patients with cardiac sarcoidosis. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-2547,2013.

- 9) Qiqige Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Satoh K, Nergui S, Kondoh M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with heart failure. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-1424,2013.

- 10) Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ J*. 77(Suppl. I):I-2276,2013.

- 11) 第76回日本循環器学会学術集会(3月16~18日、2012年、福岡)

Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa

- H. Plasma cyclophilin A level is a novel biomarker of coronary artery disease. *Circ J.* 76(Suppl I):I-763,2012.
- 12) **Satoh K**, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Itoh H, Shimokawa H. Cyclophilin A plays an important role in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in humans –involvement of rho-kinase pathway-. *Circ J.* 76(Suppl I):I-1368,2012.
- 13) Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Effects of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76(Suppl I):I-100,2012.
<Symposium>Recent Progress in the Treatment of Pulmonary Hypertension
- 14) Fukumoto Y, Sugimura K, Zhulan Qiqige, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, Miura Y, **Satoh K**, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76(Suppl I):I-266,2012.
<Symposium>Diagnosis of Heart Failure Using Genetic Biomarker
- 15) Zhulan Qiqige, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, **Satoh K**, Shimokawa H. Rho-kinase activity in circulating leukocytes as a novel biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 76(Suppl I):I-199,2012.
- 16) Shimizu T, Tanaka S, **Satoh K**, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ J.* 76(Suppl I):I-641,2012.
- 17) Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76(Suppl I):I-644,2012.
- 18) Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Shimokawa H. Usefulness of optical coherence tomography in diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension -comparison with intravascular ultrasound-. *Circ J.* 76(Suppl I):I-625,2012.
- 19) Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Increased incidence of heart failure in the East Japan Earthquake Disaster. *Circ J.* 76(Suppl I):I-907,2012.
- 20) Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Increased incidence of infectious endocarditis in the East Japan Earthquake Disaster. *Circ J.* 76(Suppl I):I-2312,2012.
- 21) Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, **Satoh K**, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Current status of the management of cardiac sarcoidosis with a special reference to corticosteroid therapy. *Circ J.* 76(Suppl I):I-2231,2012.
- 22) Sugimura K, Fukumoto Y, **Satoh K**, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Optical coherence tomography is useful for evaluation for percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 76(Suppl I):I-1841,2012.
- 第 154 回日本循環器学会東北地方会（6月2日、2012年、盛岡）
<YIA 症例発表部門>
- 23) 後岡広太郎、福本義弘、杉村宏一郎、佐藤公雄、三浦 裕、青木竜男、建部俊介、山本沙織、下川宏明、熊谷紀一郎、齋木佳克、山本譲司、福原規子、石澤賢一、張替秀郎：心タンポナーデで発症し、外科的切除と術後化学療法により長期生存中の心臓原発悪性リンパ腫の1例。