

令和元年5月29日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16091

研究課題名(和文)腎障害に対する腎尿細管受容体結合因子の病態生理学的検討

研究課題名(英文)Pathophysiological Investigations of ATRAP in Renal Tubules on Kidney Injury

研究代表者

畝田 一司 (Uneda, Kazushi)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：90780370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Cre-loxPシステムを用いて近位尿細管特異的ATRAP欠損マウスを作製し、2週間のアンジオテンシンII投与による高血圧および腎障害の発症・進展を検討した。作製したマウスの近位尿細管におけるATRAP mRNA発現量は、野生型マウスの2割程度に減少していた。一方、アンジオテンシンIIの慢性投与下における近位尿細管特異的ATRAP欠損マウスの血圧上昇、尿中Na排泄量、腎障害の程度は野生型マウスと有意差を認めなかった。以上の結果より、近位尿細管におけるATRAPがアンジオテンシンII依存性高血圧・腎障害の病態に及ぼす影響は少ないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討により、近位尿細管特異的ATRAP欠損マウスではアンジオテンシンII依存性高血圧・腎障害の増悪を認めないことが明らかとなった。尿細管のATRAPに関する既報と今回の結果を総合すると、近位尿細管におけるATRAPがアンジオテンシンII依存性高血圧・腎障害の病態に及ぼす影響は少なく、むしろ遠位尿細管に存在するATRAPが重要である可能性が想起された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we generated proximal tubule-specific ATRAP KO mice. Detailed analysis of renal ATRAP expression revealed that ATRAP mRNA expression was decreased by nearly 80% in proximal regions of the nephron in proximal tubule-specific ATRAP KO mice compared with wild-type mice. There were no significant differences in blood pressure, urinary sodium retention and kidney damages between proximal tubule-specific ATRAP KO mice and wild-type mice under conditions of chronic angiotensin II stimulation. These results indicate that renal proximal tubule ATRAP has a minor role in angiotensin-mediated hypertension or kidney injury.

研究分野：腎臓

キーワード：レニン・アンジオテンシン系 腎内レニン・アンジオテンシン系 ATRAP 高血圧 慢性腎臓病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

レニン・アンジオテンシン系 (RA 系) は高血圧や慢性腎臓病の病態生理において重要な役割を担う。特に、組織局所における 1 型アンジオテンシン II (Ang II) 受容体 (AT1 受容体) とその情報伝達系の活性化は、細胞や組織の酸化ストレスの増加・炎症反応の亢進をもたらし、臓器障害の発症・増悪を引き起こす。心血管系組織や腎組織における「AT1 受容体機能活性化に対する内在性抑制機構」としては、従来 AT2 受容体や ACE2, Ang-(1-7), mas 受容体などの因子が報告されているが、近年 AT1 受容体への直接結合因子として、同受容体の C 末端に特異的に結合する低分子蛋白 ATRAP (AT1 receptor-associated protein) が単離・同定された (Daviet L, et al. *J Biol Chem.* 274: 17058-17062, 1999; Cui T, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 279: 938-941, 2000; Lopez-Illasaca M, et al. *Mol Biol Cell.* 14: 5038-5050, 2003). ATRAP は細胞や組織表面に存在する AT1 受容体の細胞内取り込みを持続的に促進し、AT1 受容体情報伝達系の過剰な活性化を抑制する (Tamura K, et al. *Curr Med Chem.* 22: 3210-3216, 2015). ATRAP は生体組織に広く分布するが、特に腎尿細管に発現が多い (Tsurumi Y, et al. *Kidney Int.* 69: 488-94, 2006). 研究代表者らは、腎尿細管における ATRAP 発現の変化は通常状態では血圧や腎機能には影響を与えないものの、Ang II 慢性投与下における高血圧の病態生理に深く関与することを明らかにした (Wakui H, et al. *Hypertension.* 61: 1203-1210, 2013; Ohsawa M, et al. *Kidney Int.* 86:570-581, 2014). また、研究代表者らは本邦における慢性腎臓病の代表的な原因疾患である IgA 腎症のヒト腎生検組織検体を用いた検討において、尿細管における ATRAP 発現低下が腎機能低下に関係することを報告した (Masuda S, et al. *Am J Physiol Renal Physiol.* 299: F720-F731, 2010).

以上のように、腎尿細管における ATRAP は高血圧や腎障害の病態形成に重要な意義を有すると考えられるが、尿細管の局所的な機能については依然として不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、発生工学的手法を用いて尿細管特異的 ATRAP 欠損マウスを作製し、尿細管における ATRAP の高血圧・腎障害に対する病態生理学的意義を検討した。

3. 研究の方法

尿細管細胞における ATRAP 発現を Cre-loxP システムを用いて特異的に欠損させたマウスモデルの作製を行った。ATRAP-loxP マウスと Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)-Cre マウスの交配により、近位尿細管特異的 ATRAP 欠損マウス (PT-KO) を作製した。その上で、9 - 12 週齢の PT-KO に対して Ang II (600, 1000 ng/kg/min) を 2 週間持続投与し、野生型マウス (WT) に比べて高血圧および腎障害の発症・進展が増悪するか否かを検討した。

4. 研究成果

作製した PT-KO の尿細管における ATRAP 発現を免疫組織化学染色によって評価したところ、ATRAP の発現はカルピン陽性域 (遠位尿細管に相当) では WT と差を認めなかったのに対し、メガリン陽性域 (近位尿細管の相当) では著明な低下を認めた。さらにレーザーマイクロダイセクション法を用いて近位尿細管、遠位尿細管の細胞サンプルを回収し、RT-PCR 法で ATRAP の mRNA 発現量を評価したところ、PT-KO の近位尿細管における ATRAP mRNA 発現量は WT の 2 割程度に低下していた。対して、遠位尿細管における発現量は WT と同等であった。以上より、PT-KO は近位尿細管における ATRAP の機能解析モデルとして適正と判断された。

次に PT-KO, WT に Ang II (600 または 1000 ng/kg/min) を 2 週間持続投与し、テイルカフ法およびテレメトリー法で血圧を測定したところ、PT-KO の血圧は通常条件下において WT と同等であり、Ang II 投与後の血圧上昇も WT と有意差を認めなかった。また、代謝ケージを用いて畜尿を行い、Ang II 投与中の尿中 Na 排泄量 (Na バランス) を解析したところ、両群で同等であった。さらに、PT-KO, WT に Ang II (1000 ng/kg/min) を 2 週間持続投与し、両群の腎障害について検討した。通常状態において、PT-KO の腎臓には解剖学的異常を認めず、Ang II 投与後の腎臓における Kim-1 (近位尿細管障害マーカー) の mRNA 発現量は両群で同等だった。腎臓の病理組織解析 (糸球体硬化、尿細管間質線維化) についても、PT-KO と WT で有意差を認めなかった。

腎臓局所の AT1 受容体を中心とした RA 系による尿細管トランスポーターに対する直接支配の機序が報告されている。特に、Ang II - AT1 受容体系は近位尿細管の sodium-proton antiporter 3 (NHE3) や、遠位尿細管の epithelial sodium channel (ENaC) もしくは sodium chloride cotransporter (NCC) などの主要なナトリウムチャネルを直接的に制御することが知られている (Castaneda-Bueno M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109:7929-7934, 2012; He P, et al. *J Biol Chem.* 285:27869-27878, 2010; Mamenko M, et al. *Hypertension.* 62:1111-1122, 2013). 内在性 ATRAP は尿細管の中で特に近位において高発現を認める (Tsurumi Y, et al. *Kidney Int.* 69: 488-94, 2006) ため、これまでは近位尿細管 ATRAP が Ang II 依存性高血圧・腎障害の病態形成に及ぼす影響の重要性が予想されていた。しかし今回の我々の検討結果から、PT-KO は WT と比較して、Ang II 依存性高血圧の増悪を示さないことが明らかとなった。過去の検討において、全身性 ATRAP 欠損マウスでは、Ang II 依存性高血圧の増悪と遠位尿細管における ENaC 活性の亢進、その結果による尿中 Na 排泄量の減少 (Na バランスの悪化) を示すことが

知られている (Ohsawa M, et al. *Kidney Int.* 86:570-581, 2014). 一方, マイクロインジェクション法で作製した尿細管 ATRAP 高発現マウスでは, Ang II 依存性高血圧の改善と遠位尿細管における NCC・ENaC 活性の低下, その結果による尿中 Na 排泄量の増加 (Na バランスの改善) を示すことが明らかとなっている (Wakui H, et al. *Hypertension.* 61: 1203-1210, 2013). しかし, どちらのモデルも Ang II の慢性投与下において, 近位尿細管における NHE3 の発現量は WT と比較して変動を示さなかった. この事実と今回の検討結果を総合すると, 近位尿細管における ATRAP は Ang II 依存性高血圧の病態形成に与える影響は少なく, むしろ遠位尿細管における ATRAP が主体的な役割を担う可能性が想起された. この点に関する今後の課題として, 遠位尿細管・集合管における ATRAP の局在的な機能の解析のため, Ksp-Cre マウスおよび aquaporin-2 (AQP2)-Cre マウスを用いて遠位尿細管特異的 ATRAP 欠損マウス, 集合管特異的 ATRAP 欠損マウスを作製し, Ang II 慢性投与下における血圧, Na バランスと尿細管トランスポーターの解析が必要と考える.

過去の検討では, 通常条件下で長期飼育された全身性 ATRAP 欠損マウスにおいて, 血圧非依存的な腎障害の増悪と寿命の短縮が観察されている (Uneda K, et al. *J Am Heart Assoc.* 27: e006120, 2017). しかし今回の検討では, PT-KO は Ang II 依存性腎障害の増悪を示さなかった. PT-KO, WT はともに C57BL/6 を遺伝的背景として持つが, C57BL/6 は Ang II による腎障害に耐性を示すことが指摘されており (Kitayama H, et al. *Am J Hypertens.* 19:718-727, 2006), 今回の実験結果に影響した可能性がある. この点に関する今後の課題として, 尿細管における ATRAP と腎機能・腎障害との関連について, 異なる腎障害モデル (2 週間以上の Ang II 慢性投与, 5/6 腎摘, 片側尿管結紮術 (UUO) など) を用いた更なる検討が必要と考える.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

Kinguchi S, Wakui H, Azushima K, Haruhara K, Koguchi T, Ohki K, Uneda K, Matsuda M, Haku S, Yamaji T, Yamada T, Kobayashi R, Minegishi S, Ishigami T, Yamashita A, Fujikawa T, Tamura K. Effects of ATRAP in Renal Proximal Tubules on Angiotensin-Dependent Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2019, 8(8), e012395. [査読あり]

Ohki K, Wakui H, Kishio N, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Yamaji T, Yamada T, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Yamashita A, Imajo K, Nakajima A, Kato I, Ohashi K, Tamura K. Angiotensin II Type 1 Receptor-associated Protein Inhibits Angiotensin II-induced Insulin Resistance with Suppression of Oxidative Stress in Skeletal Muscle Tissue. *Scientific reports.* 2018, 8(1), 2846. [査読あり]

Haruhara K, Wakui H, Azushima K, Kurotaki D, Kawase W, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Kinguchi S, Ohsawa M, Minegishi S, Ishigami T, Matsuda M, Yamashita A, Nakajima H, Tamura T, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K. Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile. *Atherosclerosis.* 2018, 269, 236. [査読あり]

Haku S, Wakui H, Azushima K, Haruhara K, Kinguchi S, Ohki K, Uneda K, Kobayashi R, Matsuda M, Yamaji T, Yamada T, Minegishi S, Ishigami T, Yamashita A, Ohashi K, Tamura K. Early Enhanced Leucine-Rich -2-Glycoprotein-1 Expression in Glomerular Endothelial Cells of Type 2 Diabetic Nephropathy Model Mice. *BioMed research international.* 2018, 2018, 2817045. [査読あり]

Uneda K, Wakui H, Maeda A, Azushima K, Kobayashi R, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Atobe Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Regulates Kidney Aging and Lifespan Independent of Angiotensin. *Journal of the American Heart Association.* 2017, 6(8), e006120. [査読あり]

Wakui H, Sumida K, Fujita M, Ohtomo Y, Ohsawa M, Kobayashi R, Uneda K, Azushima K, Haruhara K, Yatsu K, Hirawa N, Minegishi S, Ishigami T, Umemura S, Tamura K. Enhancement of intrarenal plasma membrane calcium pump isoform 1 expression in chronic angiotensin II-infused mice. *Physiological reports.* 2017, 5(11), e13316. [査読あり]

Kobayashi R, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Toya Y, Nishiyama A, Yamashita A, Tanabe K, Maeshima Y, Umemura S, Tamura K. An angiotensin II type 1 receptor binding molecule has a critical role in hypertension in a chronic kidney disease model. *Kidney international.* 2017, 91(5), 1115. [査読あり]

Ohki K, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Maeda A, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. ATRAP Expression in Brown Adipose Tissue Does Not Influence the Development of Diet-Induced Metabolic Disorders in Mice. *International journal of molecular sciences*. 2017, 18(3), E676. [査読あり]

Azushima K, Ohki K, Wakui H, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Maeda A, Toya Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. Adipocyte-Specific Enhancement of Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Ameliorates Diet-Induced Visceral Obesity and Insulin Resistance. *Journal of the American Heart Association*. 2017, 6(3), e004488. [査読あり]

Azushima K, Wakui H, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Kinguchi S, Haruhara K, Fujikawa T, Toya Y, Umemura S, Tamura K. Within-visit blood pressure variability and cardiovascular risk factors in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Clinical and experimental hypertension*. 2017, 39(7), 665. [査読あり]

Tamura K, Kishio N, Haruhara K, Uneda K, Azushima K, Wakui H. Potential beneficial impact of angiotensin receptor blockers on arterial stiffness in hypertension. *Journal of thoracic disease*. 2016, 8(7), E564. [査読あり]

Tamura K, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Umemura S. Circadian blood pressure rhythm as a possible key target of SGLT2 inhibitors used for the treatment of Type 2 diabetes. *Hypertension research*. 2016, 39(6), 396. [査読あり]

Kobayashi R, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Haku S, Uneda K, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Umemura S. Effect of single-pill irbesartan/amlodipine combination-based therapy on clinic and home blood pressure profiles in hypertension with chronic kidney diseases. *Clinical and experimental hypertension*. 2016, 38(8), 744. [査読あり]

Uneda K, Tamura K, Wakui H, Azushima K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Ohsawa M, Fujikawa T, Umemura S. Comparison of direct renin inhibitor and angiotensin II receptor blocker on clinic and ambulatory blood pressure profiles in hypertension with chronic kidney disease. *Clinical and experimental hypertension*. 2016, 38(8), 738. [査読あり]

[学会発表](計25件)

金口翔, 涌井広道, 山田貴之, 山地孝弘, 春原浩太郎, 大城光二, 白善雅, 小林竜, 畝田一司, 浦手進吾, 戸谷義幸, 田村功一: 中枢性血圧調節における ATRAP の機能的意義. 第 41 回日本高血圧学会総会, 旭川, 2018 年 9 月.

Uneda K, Wakui H, Maeda A, Azushima K, Kobayashi R, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Yamada T, Yamaji T, Toya Y, Atobe Y, Yamashita A, Tamura K: Deletion of Angiotensin II Type 1 Receptor-associated Protein Exacerbates Kidney Aging and Lifespan. *International Society of Nephrology Frontiers Meetings 2018, Tokyo, 2018, February*.

畝田一司, 涌井広道, 前田晃延, 小豆島健護, 小林竜, 白善雅, 大城光二, 春原浩太郎, 金口翔, 山地孝弘, 山田貴之, 跡部好敏, 山下暁朗, 田村功一: アンジオテンシン II 受容体結合蛋白 ATRAP の腎性老化における意義の検討: アンジオテンシン II 受容体非依存性の機序による腎性老化と個体寿命の制御の可能性. 第 8 回腎不全研究会, 東京, 2017, 12 月.

高口 知之, 金口 翔, 山田 貴之, 山地 孝弘, 春原 浩太郎, 大城 光二, 白 善雅, 小林 竜, 畝田 一司, 小豆島 健護, 涌井 広道, 戸谷 義幸, 田村 功一. 近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスの作製とアンジオテンシン依存性高血圧への影響. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山, 2017 年 10 月.

金口翔, 山田貴之, 山地孝弘, 春原浩太郎, 大城光二, 白善雅, 小林竜, 畝田一司, 小豆島健護, 涌井広道, 戸谷義幸, 田村功一: アンジオテンシン依存性高血圧における中枢神経系での ATRAP の病態生理学的意義. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山, 2017 年 10 月.

涌井広道, 畝田一司, 出島徹, 田村功一: 食塩感受性血圧調節におけるアンジオテンシン受容体結合蛋白の病態生理学的意義. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山, 2017 年 10 月.

大城光二, 涌井広道, 大澤正人, 小豆島健護, 白善雅, 畝田一司, 小林竜, 春原浩太郎, 金口翔, 山田貴之, 山地孝弘, 岸尾望, 田村功一: アディポネクチンプロモーター制御下1型アンジオテンシンII受容体結合因子(ATRAP)高発現マウスにおける慢性アンジオテンシンII刺激によるインスリン抵抗性の検討. 第40回日本高血圧学会総会, 松山, 2017年10月.

畝田一司, 菅野晃靖, 田村功一: SSY14 高血圧の原因となる血管疾患-その診断と治療 腎血管性高血圧の診断. 第40回日本高血圧学会総会, 松山, 2017年, 10月.

鈴木華織, 畝田一司, 山崎孝明, 大上尚仁, 春原須美玲, 毛利史将, 川井有紀, 小林竜, 山内淳司, 谷津圭介, 涌井広道, 戸谷義幸, 田村功一: 腰椎圧迫骨折に対するデノスマブ投与により急激な低Ca血症を認めた一例. 第47回日本腎臓学会東部学術大会, 横浜, 2017年10月.

吉村勇人, 畝田一司, 春原須美玲, 川井有紀, 松本賛良, 中森悠, 小林竜, 山内淳司, 谷津圭介, 橋本達夫, 涌井広道, 戸谷義幸, 田村功一: 腎生検によりループス腎炎と鑑別し得たMPO-ANCA関連腎炎の一例. 第47回日本腎臓学会西部学術大会, 岡山, 2017年10月.

出原薫, 畝田一司, 武藤須美玲, 松本賛良, 鈴木将太, 小豆島健護, 山内淳司, 涌井広道, 谷津圭介, 橋本達夫, 戸谷義幸, 田村功一: 芍薬甘草湯により著明な低カリウム血症をきたした偽性アルドステロン症の1例. 第6回臨床高血圧フォーラム, 岡山, 2017年5月.

畝田一司, 涌井広道, 前田晃延, 小豆島健護, 白善雅, 小林竜, 大城光二, 金口翔, 山下暁朗, 田村功一: ATRAPはアンジオテンシンII1型受容体非依存性の機序により腎老化および寿命を制御する. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月.

小林竜, 涌井広道, 小豆島健護, 畝田一司, 白善雅, 大城光二, 春原浩太郎, 金口翔, 梅村敏, 田村功一: アンジオテンシンII1型受容体直接結合因子ATRAPは慢性腎臓病における高血圧発症に決定的な役割を示す. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月.

Uneda K, Wakui H, Azushima K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Ohsawa M, Fujikawa T, Toya Y, Tamura K. Effect of Direct Renin Inhibitor Aliskiren Compared with Angiotensin II Receptor Blockers on Clinic and Ambulatory Blood Pressure Profiles in Hypertensive Chronic Kidney Disease Patients: American Society of Nephrology Kidney Week 2016, Chicago, 2016, November.

畝田一司, 涌井広道, 前田晃延, 小豆島健護, 白善雅, 小林竜, 大城光二, 春原浩太郎, 金口翔, 戸谷義幸, 跡部好敏, 山下暁朗, 田村功一: アンジオテンシン受容体結合因子ATRAPが加齢に伴う臓器障害に及ぼす影響についての検討. 第39回日本高血圧学会総会, 仙台, 2016年10月.

岸尾望, 涌井広道, 大澤正人, 小豆島健護, 白善雅, 畝田一司, 小林竜, 大城光二, 金口翔, 前田晃延, 梅村敏, 田村功一: C57BL/6野生型マウスにおけるアンジオテンシンII刺激によるインスリン抵抗性の検討および1型アンジオテンシンII受容体結合因子(ATRAP)の脂肪組織特異的高発現マウスの作成. 第39回日本高血圧学会総会, 仙台, 2016年10月.

金口翔, 涌井広道, 小豆島健護, 畝田一司, 白善雅, 小林竜, 春原浩太郎, 大城光二, 梅村敏, 田村功一: 中枢神経におけるATRAP/AT1R発現比の低下は本態性高血圧の発症・進展にかかわる. 第39回日本高血圧学会総会, 仙台, 2016年10月.

小豆島健護, 涌井広道, 畝田一司, 白善雅, 小林竜, 大城光二, 春原浩太郎, 金口翔, 戸谷義幸, 山下暁朗, 田村功一: 脂肪組織におけるアンジオテンシン受容体結合因子(ATRAP/Agt rap)の高発現は食餌性肥満およびインスリン抵抗性の増悪を抑制する. 第39回日本高血圧学会総会, 仙台, 2016年10月.

大城光二, 涌井広道, 小豆島健護, 白善雅, 畝田一司, 小林竜, 春原浩太郎, 金口翔, 大澤正人, 前田晃延, 梅村敏, 田村功一: 脂肪組織における1型アンジオテンシンII受容体結合因子(ATRAP/Agt rap)の機能的意義の検討. 第39回日本高血圧学会総会, 仙台, 2016年10月.

畝田一司. 加齢性腎障害におけるアンジオテンシン受容体結合因子ATRAPの病態生理学的意義: 第13回Atherosclerosis & Cardiovascular Research Conference, 東京, 2016年6月.

畝田一司, 田村功一, 涌井広道, 前田晃延, 小豆島健護, 白善雅, 小林竜, 大城光二, 金口翔, 跡部好敏, 山下暁朗, 梅村敏: アンジオテンシンII受容体結合因子ATRAPの欠損は加齢に伴う

腎障害を増悪させる. 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2016 年 6 月.

春原浩太郎, 田村功一, 涌井広道, 大澤正人, 小豆島健護, 畝田一司, 小林竜, 大城光二, 金口翔, 坪井伸夫, 横尾隆, 梅村敏: AT1 受容体直接結合因子 ATRAP のヒト白血球における発現と臨床指標との関連. 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2016 年 6 月.

小豆島健護, 田村功一, 涌井広道, 大澤正人, 畝田一司, 白善雅, 小林竜, 大城光二, 金口翔, 春原浩太郎, 藤川哲也, 戸谷義幸, 梅村敏: 保存期慢性腎臓病(CKD)患者における診察室内血圧変動性の意義. 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2016 年 6 月.

小林竜, 田村功一, 涌井広道, 小豆島健護, 白善雅, 畝田一司, 春原浩太郎, 大城光二, 金口翔, 梅村敏: AT1 受容体結合因子 ATRAP の欠損は, 慢性腎臓病下で高血圧を悪化させる. 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2016 年 6 月.

Uneda K. Deletion of Angiotensin Receptor-Binding Molecule Exacerbates Aging-Related Renal Injury: Hypertension Summit 2016, Kyoto, 2016, May.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

教室ホームページ <https://yokohama-medicine.org/>

6. 研究組織

(2) 研究協力者

田村 功一 Kouichi Tamura
涌井 広道 Hiromichi Wakui
金口 翔 Sho Kinguchi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。