

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02735

研究課題名(和文) 受容体結合性機能選択的制御蛋白の新機能に着目した腎性老化の機序解明と制御治療開発

研究課題名(英文) Therapeutic Strategy against Renal Aging via Novel Dual Actions of Receptor-binding Molecule

研究代表者

田村 功一 (TAMURA, Kouichi)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：40285143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、研究代表者等がAT1受容体への特異的結合因子として単離同定ATRAPについて、これまでに明らかにしてきた受容体結合性機能選択的制御作用とは異なる、腎尿細管における新規な受容体結合非依存的な作用の可能性を切り口としたアプローチを試みた。そして、本研究の結果全身性ATRAP-KOマウスを用いての検討では未解明であった、近位尿細管と遠位尿細管の区分特異的なATRAPの腎尿細管機能制御作用の一端が明らかにされた。今後は近位尿細管ATRAPの機能やその発現・活性調節機序と老化形質との関連性にさら焦点を当てて、培養細胞系や動物実験系を含めての多面的な解析を推進していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、全身性ATRAP-KOマウスを用いての検討では未解明であった、近位尿細管と遠位尿細管の区分特異的なATRAPの腎尿細管機能制御作用の一端が明らかにされた。また、近位尿細管において、ATRAPがAng II-AT1受容体シグナル伝達経路と非依存的にSIRT1タンパク質の発現を調節していることが示唆された。SIRT1は加齢に伴う慢性腎臓病の病因に関与するKeyとなる分子である。今回の研究は、研究代表者らのこれまでの研究報告と合わせて、ATRAPがSIRT1タンパク質発現を調節し、加齢に伴う高血圧や慢性腎臓病の発症機序にどのように関与しているかのメカニズム解析の一助になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pathological activation of kidney AT1R signaling stimulates tubular sodium transporters, including epithelial sodium channels, to increase sodium reabsorption and blood pressure. During a search for a means to functionally and selectively modulate AT1R signaling, a molecule directly interacting with the carboxyl-terminal cytoplasmic domain of AT1R was identified and named AT1R-associated protein (ATRAP). We showed that ATRAP promotes constitutive AT1R internalization to inhibit pathological AT1R activation in response to certain stimuli. In the kidney, ATRAP is abundantly distributed in epithelial cells along the proximal and distal tubules. Results from genetically engineered mice with modified ATRAP expression show a pivotal role of ATRAP in pathological BP regulation and suggest that the function of kidney tubule ATRAP may be different between distal tubules and proximal tubules, implying that ATRAP is a target of interest in hypertension, aging, and several aging-related diseases.

研究分野：一般内科学、腎臓内科学、内分泌内科学

キーワード：情報伝達系 受容体 腎臓病・高血圧 病態解明 治療標的

1. 研究開始当初の背景

現在なお世界的に増加しつつある高血圧、慢性腎臓病、そして透析・移植が必要なまでに進行し、“不可逆的”とされる末期腎不全は、それ自体、および病態連関機序により引き起こされる高血圧増悪、脳心血管病と相まって、社会が求める健康寿命の延伸にとっての大きな障害である。特に慢性腎臓病・末期腎不全を克服する上での最大の問題は、腎臓の尿細管間質線維化が中核的病態を構成する、“不可逆的”に進行した慢性腎臓病を直接改善できる治療薬がないことであり、重要なアンメット・メディカル・ニーズとなっている。そして、この“不可逆的”段階に進行した慢性腎臓病の新規治療開発のためには、ヒトでの病態を反映する慢性腎臓病モデル動物が必要である。

一方、腎臓の老化過程を制御する機序は、個体寿命調節に關与する機序と共通の分子機構を有している可能性が指摘されている(柏原直樹、他. 日腎会誌、54:68-72、2012; Sato S、 et al. Nat Commun、6:7035、2015)。加齢による腎臓の組織学的変化は、“不可逆的”に進行した慢性腎臓病における組織学的変化と同じく腎臓の尿細管間質線維化であり、慢性腎臓病は「腎性老化」が加速する病態と捉えることもできる(Schmitt R、 et al. Kidney Int、92:569-79、2017; Shiels PG、 et al. Nat Rev Nephrol、13:471-82、2017)。このように、“不可逆的”な慢性腎臓病での腎機能低下と個体の老化促進・寿命短縮は密接に關連し、前者の治療開発は、「腎性老化」改善による抗加齢制御のための新規治療法につながる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

研究代表者は、生活習慣病誘発因子(angiotensin II; Ang II)受容体(AT1受容体)への新規結合蛋白(ATRAP)の単離・同定に成功し(Daviet L、 Tamura K、 et al. J Biol Chem、274:17058-62、1999) ATRAPに独自の機能として、細胞・組織表面に存在する受容体の細胞内取り込み(internalization)を促進し、受容体の生理的な情報伝達系活性には悪影響を与えない反面、臓器障害と關連した病的な情報伝達系過剰活性化に対して機能選択的な抑制作用を有することを明らかにしてきた(Tamura K、 et al. Curr Hypertens Rep、9:121-7、2007; Curr Pharm Des、19:3043-8、2013)。そして、腎臓尿細管、特に遠位尿細管のATRAPが遠位尿細管AT1受容体-ENaC(上皮型Na⁺ transporter)系を制御することにより尿細管でのPrimaryなNa⁺再吸収調節を介して循環血漿量を変化させることにより、慢性Ang II刺激、高食塩負荷、慢性腎臓病の病的刺激時の血圧調節に關与していることを示してきた(Tamura K、 et al. Curr Med Chem、22:3210-6、2015)。さらに、ATRAPが健常者の腎臓、特に尿細管細胞に高発現を呈するが、慢性腎臓病(IgA腎症)患者では腎機能障害の進行にともない腎臓近位尿細管ATRAP発現が低下すること(Masuda S、 Tamura K、 et al. Am J Physiol Renal Physiol、299:F720-31、2010) また全身性ATRAPノックアウトマウスでは加齢に伴い、腎臓の線維化がより亢進し、長寿遺伝子として知られるSIRT1の腎臓での発現量がAng II刺激非依存的に低下する(Uneda K、 Tamura K、 et al. J Am Heart Assoc、6:e006120、2017)ことなど、腎臓近位尿細管ATRAPの発現と慢性腎臓病の病態との關連を示唆する可能性も示してきた。

本研究では、現在までの予備的研究成果を基に、ATRAP活性化による食塩感受性高血圧および不可逆的慢性腎臓病の克服・腎臓起点の抗加齢制御のための革新的新規治療開発へ向けて、腎尿細管区分特異的なATRAPの二つの独自機能、すなわち、受容体結合性機能選択的制御作用、および受容体結合非依存的抗線維化・抗老化作用について基礎的検討を行った。

3. 研究の方法

まず、in vivoの実験系において、研究代表者らは慢性Ang II刺激性高血圧における腎近位尿細管ATRAPの機能的役割についての検討をおこなった。腎近位尿細管に発現特異性が高いと報告されているphosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)プロモーターによる発現制御を利用して、Cre/loxPシステムを用いて、近位尿細管特異的ATRAPノックアウトマウスを作成した。腎におけるATRAPの発現を、免疫染色およびレーザーマイクロダイセクション法を用いて、野生型マウスと近位尿細管特異的ATRAP-KOマウスとで比較検討を行った。次に、野生型マウスと近位尿細管特異的ATRAP-KOマウスに浸透圧ポンプを用いてAng II(1000 ng/kg/min)2週間にわたる慢性刺激実験を行い、テイルカフ法にて両群の血圧を測定した。さらに詳細な検討を行うため、Ang II投与による心肥大の程度(心体重比)の評価、Ang II投与中のテレメトリーシステムを用いた観血的な血圧測定および代謝ケージを用いたナトリウムバランスの評価を行った。また、野生型マウスと近位尿細管特異的ATRAP-KOマウスに浸透圧ポンプを用いて、より低用量のAng II(600 ng/kg/min)2週間にわたる慢性刺激実験を行い、両群の血圧をテイルカフ法で測定した。

また、in vitroの実験系において、ヒト近位尿細管細胞におけるATRAP発現量が、長寿遺伝子産物SIRT1の発現調節に与える影響を検討した。最初に、ヒト近位尿細管初代培養細胞にhTERTとCDKN2AをターゲットとしたshRNAを共発現させることによりimmortalized(i)RPTECを作成した。その後、限界希釈法にてクローン化を行い、クローン化不死化近位尿細管細胞株を12

種類取得した。得られた細胞株のうち、近位尿細管としての性質を、マーカーである SGLT2 と DPP4 の発現量を RT-qPCR 法により解析、さらに蛍光免疫染色することで行った。さらに、ATRAP と AT1 受容体の発現量についても RT-qPCR 法で解析した。SGLT2 及び DPP4 を発現し、かつ十分な AT1 受容体と ATRAP の発現を認めた細胞株を cloned (c) iRPTEC とし、その後の解析を行った。この ciRPTEC では、SGLT2 の発現量に対する遠位尿細管マーカーである Calbindin1 と AQP2 の発現量を比較し、遠位尿細管のマーカーの発現が極めて少ないことを確認した。この ciRPTEC をもちいて、Ang II 刺激や血清飢餓刺激を行い、ATRAP および SIRT1 発現量に与える影響を検討した。さらに、ATRAP 発現抑制 (siRNA によるノックダウン = KD) や欠損 (CRISPR-CAS9 によるノックアウト = KO) を加えて検討した。

4. 研究成果

・近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスの作製

Ang II 刺激性高血圧における近位尿細管の病態生理学的役割を検討するため、研究代表者らはまず、Pepck-Cre を用いて Cre/loxP システムにより、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスを作製した。この近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスの腎臓における ATRAP 蛋白の発現および分布を確認するため、抗 ATRAP 抗体と特異的なネフロンマーカーを使用して免疫組織化学染色を行った。特異的ネフロンマーカーとして、主に遠位尿細管に発現しているカルシウム結合蛋白であるカルビンディン D に対するモノクローナル抗体と、近位尿細管管腔側に特異的に発現しているメガリンに対するモノクローナル抗体を用いた。これらの抗体で連続切片を免疫染色したところ、野生型マウスと比較して近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスの腎近位尿細管において特異的に ATRAP の免疫染色の減衰を認めた。

・Ang II 刺激が近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスの非観血的血圧、心拍数、体重に及ぼす影響

Ang II 刺激性高血圧における近位尿細管 ATRAP の機能的役割について検証した。週齢を合わせた近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスを次の 4 つのグループに振り分けた。(1) 近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに vehicle を投与した群、(2) 近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに Ang II (1000 ng/kg/min) を投与した群、(3) 野生型マウスに vehicle を投与した群、(4) 野生型マウスに Ang II (1000 ng/kg/min) を投与した群。ベースラインにおける近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスの収縮期血圧は野生型マウスと同等であった (繰り返しのある 2 元配置分散分析法、 $F=0.2744$ 、 $P=0.6092$)。また、Ang II を 2 週間投与すると、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスで有意かつ同程度に収縮期血圧が増加した (近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに vehicle を投与した群 vs 近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに Ang II を投与した群、繰り返しのある 2 元配置分散分析法、 $F=4.845$ 、 $P=0.0450$; 野生型マウスに vehicle を投与した群 vs 野生型マウスに Ang II を投与した群、繰り返しのある 2 元配置分散分析法、 $F=5.945$ 、 $P=0.0299$; 近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに Ang II を投与した群 vs 野生型マウスに Ang II を投与した群、繰り返しのある 2 元配置分散分析法、 $F=0.1014$ 、 $P=0.7548$)。Ang II を投与した時の収縮期血圧の変化量も近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスで同等であった。その一方で、4 群間で心拍数に違いは認めなかった。Ang II を 2 週間投与すると、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスで同程度に投与期間中の体重増加が抑制された。

・低用量の Ang II 刺激が野生型マウスと近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスの血圧に及ぼす影響

Ang II 刺激性高血圧における近位尿細管 ATRAP の病態生理学的役割をさらに検証するため、低用量の Ang II (600 ng/kg/min) を用いて追加の実験を行った。研究代表者らは、Ang II (600 ng/kg/min) を投与した時の近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスの血圧をテイルカフ法で測定し、比較した。週齢を合わせた近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスを以下の 4 群に振り分けた。(1) 近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに vehicle を投与した群、(2) 近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに Ang II (600 ng/kg/min) を投与した群、(3) 野生型マウスに vehicle を投与した群、(4) 野生型マウスに Ang II (600 ng/kg/min) を投与した群、Ang II (600 ng/kg/min) を 2 週間投与すると近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスで有意かつ同程度に収縮期血圧が増加した。

・Ang II 刺激が近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスの心肥大に及ぼす影響

心肥大は血圧上昇と密接な関係にあるため、研究代表者らはさらに近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスの心体重比について検証をおこなった。Ang II (1000 ng/kg/min) を 2 週間投与すると、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで有意かつ同程度に心体重比が増加した。この結果は、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで Ang II を投与した時の血圧上昇が同程度であることを支持する結果である。

・Ang II 刺激が近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスの観血的血圧に及ぼす影響

研究代表者らは、テレメトリーシステムを用いて近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスにおける Ang II 投与の観血的な血圧に及ぼす影響を厳格に比較検討した。24 時間平均収縮期血圧は、Ang II (1000 ng/kg/min) を 2 週間投与すると、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで有意かつ同程度に増加した(近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに Ang II を投与した群 vs 野生型マウスに Ang II を投与した群、繰り返しのある 2 元配置分散分析法、 $F=0.04280$ 、 $P=0.8407$)。また、Ang II (1000 mg/kg/min) を 2 週間投与すると平均収縮期血圧は日中だけでなく、夜間も近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで有意かつ同程度に増加した。同様に、24 時間平均拡張期血圧は、Ang II (1000 ng/kg/min) を 2 週間投与すると、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで有意かつ同程度に増加した(近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスに Ang II を投与した群 vs 野生型マウスに Ang II を投与した群、繰り返しのある 2 元配置分散分析法、 $F=0.02541$ 、 $P=0.8769$)。また、Ang II (1000 mg/kg/min) を 2 週間投与すると平均拡張期血圧は日中だけでなく、夜間も近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで有意かつ同程度に増加した。

・Ang II 刺激が近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスのナトリウムバランスに及ぼす影響

さらに、研究代表者らは Ang II (1000 ng/kg/min) 投与中のナトリウムバランスを、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで比較した。Ang II を投与期間である 2 週間の積算ナトリウムバランスは、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスと野生型マウスとで同等であった(近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウス vs 野生型マウス、 153.3 ± 141 vs 194.7 ± 62.1 mmEq/day $_{1-13}$ 、 $P=0.9075$ 、対応のない t 検定)。

・不死化クローン化近位尿細管細胞の作製

ヒト近位尿細管細胞における ATRAP の機能を分析するために、不死化 RPTEC を作製した。次に、この不死化 RPTEC のクローン化を行い、得られた 12 クローンから mRNA を抽出して、近位尿細管マーカーである SGLT2 および DPP4 の発現量を RT-qPCR 法で評価した。得られた 12 のクローン細胞株のうち、1C-8、2B-1 および 2F-5 は、SGLT2 mRNA 発現が高かった。これら 3 つのクローン細胞株の中で、2B-1 が DPP4 は最も高い mRNA 発現を示した。次に、これらのクローン細胞株における ATRAP および AT1 受容体 mRNA 発現量を解析した。12 クローンすべてで ATRAP 発現を認め、2B-1 で最も高い内在性 AT1 受容体発現を認めた。次に近位尿細管マーカーに対する遠位尿細管マーカーの発現比を不死化前の RPTEC と 2B-1 のクローン化不死化細胞株で比較した。不死化前 RPTEC は腎臓近位秒細管マーカーの SGLT2 と遠位尿細管マーカーのカルビンディン 1 およびアクアポリン 2 の両方を発現し、遠位尿細管細胞が混入している可能性が示唆された。一方、2B-1 クローン化不死化細胞株では、SGLT2 と比較して、カルビンディン 1 およびアクアポリン 2 mRNA 発現量が極めて低いことを確認した。さらに 2B-1 クローン化不死化細胞株の Ang II 刺激に対する反応性も評価した。近位尿細管特異的な Na チャネル NHE3 mRNA 発現量が既報通り、Ang II 濃度依存的に上昇することを観察した。以上の結果から 2B-1 クローン化不死化細胞株を clonal immortalized RPTEC (ciRPTEC) としてこの先の実験系に用いた。

・不死化クローン化近位尿細管細胞の免疫蛍光染色

蛍光免疫染色により ciRPTEC の SGLT2 と DPP4 のタンパク質発現を確認した。さらに上皮細胞マーカーの ZO-1 の発現も観察した。また、位相差顕微鏡を用いて ciRPTEC の細胞形態を観察した。蛍光免疫染色に用いた SGLT2 および DPP4 の抗体を用いて、ciRPTEC のタンパク質発現についてもウエスタンブロット法で確認した。

・不死化クローン化近位尿細管細胞の病的刺激に対する反応性

ciRPTEC に対する Ang II 刺激が、ATRAP および SIRT1 mRNA 発現量にどのような影響を与えるか評価した。ciRPTEC では、Ang II 刺激により ATRAP mRNA 発現量が有意に低下した。一方で SIRT1 mRNA 発現量には変化を認めなかった。また、SIRT1 と ATRAP の発現量を上昇させる刺激として、血清飢餓刺激がこれまで報告されている (Shang L, et al. *J Cell Mol Med*, 13(10): 4176-84, 2009; Matsuda M, Tamura K, et al. *Physiol Genomics*, 43: 884-894, 2011)。そこで本研究でも ciRPTEC に対する血清飢餓刺激による、ATRAP および SIRT1 mRNA 発現量に与える影響について評価した。その結果、血清飢餓刺激により ATRAP および SIRT1 mRNA 発現量は有意に上昇した。

・ATRAP ノックダウンを行った際の不死化クローン化近位尿細管細胞における SIRT1 の発現量変動及び SIRT1 タンパクの半減期への影響

ciRPTEC において、siRNA を用いた ATRAP ノックダウンを行い、SIRT1 の発現量へ与える影響を評価した。ciRPTEC において ATRAP ノックダウンにより、ATRAP mRNA およびタンパク質発現量

は減少した。また、血清飢餓刺激により ATRAP mRNA 発現量が増加した。一方、ATRAP タンパク発現量については血清飢餓刺激で変化は認めなかった。SIRT1 については、ATRAP ノックダウンで mRNA 発現量は変動しなかったが、タンパク発現量は有意に減少した。ATRAP ノックダウンの有無に関わらず、血清飢餓刺激によって SIRT1 mRNA 発現量が増加した。しかし、SIRT1 mRNA の発現量増加に関わらず、タンパク発現量は変化を認めなかった。次に、ATRAP ノックダウンが SIRT1 タンパクの安定性に影響を与えるかどうかを評価するために、タンパク質合成阻害剤であるエメチンを使用して、ATRAP ノックダウン下での ciRPTEC における SIRT1 タンパク質の半減期を評価した。ATRAP のノックダウンは ciRPTEC の SIRT1 タンパクの安定性には影響を与えなかった。

・ ATRAP ノックアウトを行った際の不死化クローン化近位尿細管細胞における SIRT1 の発現量変動

ciRPTEC において、siRNA による ATRAP ノックダウンで、一定量の ATRAP mRNA を特に血清飢餓条件下で保持していた。そのため、CRISPR-CAS9 システムを用いて機能的な ATRAP をノックアウトした際に SIRT1 タンパクの発現量に与える影響を解析した。ATRAP ノックアウト ciRPTEC の作製には、CAS9 とピューロマイシン耐性遺伝子、およびヒト ATRAP 遺伝子の第 4 エクソンの 3' 側のスプライシング部位を標的とする sgRNA (single guide RNA) または非標的 sgRNA を発現するレンチウイルスを用いた。レンチウイルスをそれぞれ ciRPTEC に感染させ、ピューロマイシンによる薬剤選択を行い、ウエスタンブロット法で ciRPTEC の ATRAP タンパクの発現が消失したことを確認した。この際、ATRAP タンパクの欠損は、定常状態または血清飢餓刺激下のいずれにおいても SIRT1 mRNA 発現に影響を与えなかった。一方、SIRT1 タンパクの発現量は、ATRAP ノックアウト群において血清飢餓刺激により有意に減少したが、コントロール群では有意な減少は認めなかった。

以上の一連の研究結果のうち、in vivo の実験結果からは、腎近位尿細管特異的な ATRAP の局所的な発現低下は慢性 Ang II 刺激性高血圧を増悪させないことが明らかになった。研究代表者らは、これまでに全身性 ATRAP-KO マウスでは慢性 Ang II 刺激によってナトリウム再吸収が増加し、慢性 Ang II 刺激性高血圧が増悪することを報告している。一方で、腎尿細管 ATRAP 高発現マウスでは慢性 Ang II 刺激によるナトリウム再吸収の増加が抑制され、慢性 Ang II 刺激性高血圧が抑制されることも報告している。これらの報告において、慢性 Ang II 刺激下では上皮性ナトリウムチャンネル (epithelial sodium channel ; ENaC : 遠位尿細管系の主要なナトリウムチャンネル) の発現亢進が、全身性 ATRAP-KO マウスでは野生型マウスと比較して増強していた。反対に、腎尿細管 ATRAP 高発現マウスでは野生型マウスと比較して、Na⁺-Cl⁻-cotransporter (NCC) や ENaC といった遠位尿細管系の主要なナトリウムチャンネルの慢性 Ang II 刺激による発現亢進が抑制されていた。しかし、近位尿細管系の主要なナトリウムチャンネルである sodium-proton antiporter 3 (NHE3) の発現は、慢性 Ang II 刺激下において、全身性 ATRAP-KO マウスと野生型マウス、あるいは腎尿細管 ATRAP 高発現マウスと野生型マウスとで同等であった。今回の研究結果と研究代表者らのこれまでの知見から総合的に考察すると、慢性 Ang II 刺激性高血圧の病態形成において腎近位尿細管 ATRAP が果たす役割は小さく、腎 ATRAP は主に腎遠位尿細管 ATRAP を介したメカニズムにより慢性 Ang II 刺激性高血圧を抑制する作用を発揮すると考えられる。

また、in vitro の実験結果から、ciRPTEC における一過性の ATRAP 発現低下が Ang II 刺激なしに SIRT1 タンパク質の発現量を低下させることを明らかにした。すなわち、近位尿細管において、ATRAP が Ang II-AT1 受容体シグナル伝達経路と非依存的に SIRT1 タンパク質の発現を調節していることが示唆された。一方、ATRAP のノックダウンや欠損は SIRT1 mRNA の発現を変化させなかった。ciRPTEC において、SIRT1 タンパク質の発現は、SIRT1 mRNA の発現と必ずしも一致せず、血清飢餓によって SIRT1 mRNA 蓄積を誘導したとしても SIRT1 タンパク質の発現は変化しなかった。このことは、ciRPTEC における SIRT1 タンパク質の存在量が、主にタンパク質新規合成または安定性のレベルで調節され、mRNA 転写または安定性のレベルでは調節されないことを示すものであると考えられる。SIRT1 は、加齢に伴う慢性腎臓病の病因に関与する分子であり、様々な機序を介して腎臓をはじめ、臓器保護的に働くタンパクである。今回の研究は加齢に伴う腎臓の線維化に ATRAP の関与を示した我々の以前の報告と合わせて、ATRAP が SIRT1 タンパク質発現を調節し、加齢に伴う慢性腎臓病の発症機序にどのように関与しているかのメカニズム解析の一助になると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 31件）

1. 著者名 Kawai Y, Uneda K, Yamada T, Kinguchi S, Kobayashi K, Azushima K, Kanaoka T, Toya Y, Wakui H, Tamura K.	4. 巻 183
2. 論文標題 Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Pract.	6. 最初と最後の頁 109146 (1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2021.109146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kobayashi K, Chin K, Umezawa S, Ito S, Yamamoto H, Nakano S, Takada N, Hatori N, Tamura K.	4. 巻 45
2. 論文標題 Influence of stress induced by the first announced state of emergency due to coronavirus disease 2019 on outpatient blood pressure management in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 675-685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00832-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, Uneda K, Kanaoka T, Wakui H, Tamura K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 911-919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-021-05956-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakano M, Koga M, Hashimoto T, Matsushita N, Masukawa D, Mizuno Y, Uchimura H, Niiikura R, Miyazaki T, Nakamura F, Zou S, Shimizu T, Saito M, Tamura K, Goto T, Goshima Y.	4. 巻 148
2. 論文標題 Right ventricular overloading is attenuated in monocrotaline-induced pulmonary hypertension model rats with a disrupted Gpr143 gene, the gene that encodes the 3,4-l-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) receptor.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 214-220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Tamura K, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care.	6. 最初と最後の頁 2542-2551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc21-1081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Konishi M, Akiyama E, Matsuzawa Y, Sato R, Kikuchi S, Nakahashi H, Maejima N, Iwahashi N, Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Misumi T, von Haehling S, Anker SD, Tamura K, Kimura K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Prognostic impact of muscle and fat mass in patients with heart failure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle.	6. 最初と最後の頁 568-576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12702	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamura K, Azushima K, Kinguchi S, Wakui H, Yamaji T.	4. 巻 45
2. 論文標題 ATRAP, a receptor-interacting modulator of kidney physiology, as a novel player in blood pressure and beyond.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 32-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00776-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Taguchi S, Azushima K, Yamaji T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Tsukamoto S, Kamimura D, Kinguchi S, Yamashita A, Wakui H, Tamura K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of tumor necrosis factor- inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 23587(1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02864-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujiwara A, Ozawa M, Sumida K, Hirawa N, Yatsu K, Ichihara N, Haze T, Komiya S, Ohki Y, Kobayashi Y, Wakui H, Tamura K.	4. 巻 40
2. 論文標題 LPIN1 is a new target gene for essential hypertension.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hypertens.	6. 最初と最後の頁 536-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000003046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato R, Matsuzawa Y, Ogawa H, Tamura K, et al.	4. 巻 Jun 3
2. 論文標題 Chronic kidney disease and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 1-8 (E-Pub)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-022-02240-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naruse M, Katabami T, Shibata H, Tamura K, et al.	4. 巻 69
2. 論文標題 Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 327-359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto S, Urate S, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, Uneda K, Kanaoka T, Wakui H, Tamura K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparative Efficacy of Pharmacological Treatments for Adults With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 885457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.885457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saito K, Kurihara I, Itoh H, Tamura K, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Subtype-specific trends in the clinical picture of primary aldosteronism over a 13-year period.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hypertens.	6. 最初と最後の頁 2325-2332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haze T, Hirawa N, Yano Y, Tamura K, et al.	4. 巻 324
2. 論文標題 Association of aldosterone and blood pressure with the risk for cardiovascular events after treatments in primary aldosteronism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Atherosclerosis.	6. 最初と最後の頁 84-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.033.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Tamura K, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Age-stratified comparison of clinical outcomes between medical and surgical treatments in patients with unilateral primary aldosteronism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86290-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Tamura K, et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Sex Differences in Renal Outcomes After Medical Treatment for Bilateral Primary Aldosteronism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension.	6. 最初と最後の頁 537-545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haze T, Hatakeyama M, Komiya S, Tamura K, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Association of the ratio of visceral-to-subcutaneous fat volume with renal function among patients with primary aldosteronism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 1341-1351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00719-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura K, Kumagai T, Kobayashi K.	4. 巻 350
2. 論文標題 Possible clinical usefulness of polygenic risk scores among patients with established atherosclerotic cardiovascular disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Atherosclerosis.	6. 最初と最後の頁 100-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito S, Kobayashi K, Chin K, Umezawa S, Yamamoto H, Nakano S, Takada N, Hatori N, Tamura K.	4. 巻 Apr 18
2. 論文標題 Impact of the first announced state of emergency owing to coronavirus disease 2019 on stress and blood pressure levels among patients with type2 diabetes mellitus in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 1-11 (E-Pub)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haruhara K, Suzuki T, Wakui H, Tamura K, et al.	4. 巻 101
2. 論文標題 Deficiency of the kidney tubular angiotensin II type1 receptor-associated protein ATRAP exacerbates streptozotocin-induced diabetic glomerular injury via reducing protective macrophage polarization.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 912-928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.01.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaji T, Yamashita A, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Fujikawa Y, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Ishii T, Yamada T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Kamimura D, Ishigami T, Toya Y, Takahashi H, Tamura K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Angiotensin II type 1 receptor-associated protein deficiency attenuates sirtuin1 expression in an immortalised human renal proximal tubule cell line.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52566-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kato S, Fukui K, Saigusa Y, Kubota K, Kodama S, Asahina N, Hayakawa K, Iguchi K, Fukuoka M, Iwasawa T, Utsunomiya D, Kosuge M, Kimura K, Tamura K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Coronary Flow Reserve by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Diabetes Mellitus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 2579-2580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2019.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Narikawa M, Umemura M, Tanaka R, Hikichi M, Nagasako A, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Kimura K, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Doxorubicin induces trans-differentiation and MMP1 expression in cardiac fibroblasts via cell death-independent pathways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0221940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221940	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tamura K, Waki K, Kawai Y, Ueda E, Ishii T, Wakui H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Possible interesting link between dipping status and morning surge for subclinical target organ damage in hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Hypertens (Greenwich).	6. 最初と最後の頁 1295-1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jch.13637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinguchi S, Wakui H, Ito Y, Kondo Y, Azushima K, Osada U, Yamakawa T, Iwamoto T, Yutoh J, Misumi T, Aoki K, Yasuda G, Yoshii T, Yamada T, Ono S, Shibasaki-Kurita T, Hosokawa S, Orime K, Hanaoka M, Sasaki H, Inazumi K, Yamada T, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kobayashi Y, Yamanaka T, Terauchi Y, Tamura K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Improved home BP profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovasc Diabetol.	6. 最初と最後の頁 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-019-0912-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akasaka H, Yamamoto K, Rakugi H, Nagasawa M, Nakamaru R, Ichijo T, Takeda Y, Kurihara I, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Kamemura K, Yoshimoto T, Matsuda Y, Fujita M, Kobayashi H, Watanabe M, Tamura K, et al.	4. 巻 74
2. 論文標題 Sex Difference in the Association Between Subtype Distribution and Age at Diagnosis in Patients with Primary Aldosteronism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension.	6. 最初と最後の頁 368-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Azushima K, Uneda K, Wakui H, Ohki K, Haruhara K, Kobayashi R, Haku S, Kinguchi S, Yamaji T, Minegishi S, Ishigami T, Yamashita A, Tamura K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of rikkunshito on renal fibrosis and inflammation in angiotensin II-infused mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42657-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of ATRAP in Renal Proximal Tubules on Angiotensin-Dependent Hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e012395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.012395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzawa Y, Nakahashi H, Konishi M, Sato R, Kawashima C, Kikuchi S, Akiyama E, Iwahashi N, Maejima N, Okada K, Ebina T, Hibi K, Kosuge M, Ishigami T, Tamura K, Kimura K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Microbiota-derived Trimethylamine N-oxide Predicts Cardiovascular Risk After STEMI.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48246-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada N, Shibayama Y, Yoneda T, Katabami T, Kurihara I, Tsuiki M, Ichijo T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Yoshimoto T, Matsuda Y, Fujita M, Kobayashi H, Tamura K, Kamemura K, Otsuki M, Okamura S, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group.	4. 巻 3
2. 論文標題 Lateralizing Asymmetry of Adrenal Imaging and Adrenal Vein Sampling in Patients With Primary Aldosteronism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocr Soc.	6. 最初と最後の頁 1393-1402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2019-00131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita K, Hibi K, Okada K, Sakamaki K, Akiyama E, Kimura Y, Matsuzawa Y, Maejima N, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Fitzgerald PJ, Honda Y, Tamura K, Kimura K.	4. 巻 34
2. 論文標題 Comparison between instantaneous wave-free ratio versus morphometric assessments by intracoronary imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 926-935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1320-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Eiichi, Tamura Kouichi, et al, and on behalf of the GREAT (Global Research on Acute Conditions Team) Network	4. 巻 20
2. 論文標題 East Asia may have a better 1-year survival following an acute heart failure episode compared with Europe: results from an international observational cohort	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1071 ~ 1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejhf.1152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamura Kouichi, Haruhara Kotaro, Azushima Kengo, Iwamoto Tamio, Wakui Hiromichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Possible interesting link between Janus kinase 2 mutation and renovascular hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Hypertension	6. 最初と最後の頁 805 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jch.13274	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haruhara Kotaro, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Kurotaki Daisuke, Kawase Wataru, Uneda Kazushi, Haku Sona, Kobayashi Ryu, Ohki Kohji, Kinguchi Sho, Ohsawa Masato, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Matsuda Miyuki, Yamashita Akio, Nakajima Hideaki, Tamura Tomohiko, Tsuboi Nobuo, Yokoo Takashi, Tamura Kouichi	4. 巻 269
2. 論文標題 Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 236 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haku Sona, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Haruhara Kotaro, Kinguchi Sho, Ohki Kohji, Uneda Kazushi, Kobayashi Ryu, Matsuda Miyuki, Yamaji Takahiro, Yamada Takayuki, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Yamashita Akio, Ohashi Kenichi, Tamura Kouichi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Early Enhanced Leucine-Rich α -2-Glycoprotein-1 Expression in Glomerular Endothelial Cells of Type 2 Diabetic Nephropathy Model Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/2817045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohki Kohji, Wakui Hiromichi, Kishio Nozomu, Azushima Kengo, Uneda Kazushi, Haku Sona, Kobayashi Ryu, Haruhara Kotaro, Kinguchi Sho, Yamaji Takahiro, Yamada Takayuki, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Toya Yoshiyuki, Yamashita Akio, Imajo Kento, Nakajima Atsushi, Kato Ikuma, Ohashi Kenichi, Tamura Kouichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Angiotensin II Type 1 Receptor-associated Protein Inhibits Angiotensin II-induced Insulin Resistance with Suppression of Oxidative Stress in Skeletal Muscle Tissue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21270-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 田村功一
2. 発表標題 受容体結合性機能制御因子ATRAPと心血管腎臓病
3. 学会等名 会長特別企画： 第85回日本循環器学会学術集会(JCS2021)（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村功一
2. 発表標題 高血圧性緊急症の原因と管理： JSH2019ガイドラインから
3. 学会等名 日本脳卒中学会・日本高血圧学会 合同企画： 脳卒中急性期・慢性期の血圧管理． 第46回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村功一
2. 発表標題 COVID-19 とレニン・アンジオテンシン系阻害薬
3. 学会等名 会長特別企画 2： With CORONA, Post CORONA時代における新しい医療体系． 第43 回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村功一
2. 発表標題 Receptor Interacting Molecule ATRAP as Modulator of Renal Sodium Handling and Pathological Blood Pressure Response.
3. 学会等名 Parallel Oral Session 11A: RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM. The ESH-ISH 2021 ON-AIR Joint Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 功一
2. 発表標題 腎硬化症の臨床: 高血圧性腎硬化症の病態生理を考慮した血圧管理の重要性
3. 学会等名 日本腎臓学会合同企画: 加齢と高血圧に関連した腎障害 - 増え続ける腎硬化症にどう取り組むか. 第43回日本高血圧学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 功一
2. 発表標題 神奈川県内の当教室関連医療機関でのCOVID-19入院患者の検討と第二波に備えた透析患者向け神奈川モデル体制構築について
3. 学会等名 特別シンポジウム: COVID-19と腎臓病. 第63回日本腎臓学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村 功一
2. 発表標題 DKD合併高血圧: ガイドラインでのRAS阻害薬の位置付けとSGLT2阻害薬への期待-循環器・腎臓・高血圧専門医からの視点
3. 学会等名 シンポジウム2: 糖尿病患者における最適な高血圧治療を考える. 第54回糖尿病学の進歩(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaji T, Tamura K, et al.
2. 発表標題 Angiotensin II type 1 receptor-associated protein (ATRAP) deficiency attenuates sirtuin 1 expression in an immortalised human renal proximal tubule cell line.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019, 52nd Annual Meeting & Scientific Exposition of American Society of Nephrology (第52回米国腎臓学会総会)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamura K, et al.
2. 発表標題 Circadian BP Rhythm as a Possible Key Target of SGLT2 Inhibitors for DKD: Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese T2DM patients (Y-AIDA) study.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019, 52nd Annual Meeting & Scientific Exposition of American Society of Nephrology (第52回米国腎臓学会総会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamura K, et al.
2. 発表標題 Functional Impact of Proximal Tubule ATRAP in Blood Pressure Regulation.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019, 52nd Annual Meeting & Scientific Exposition of American Society of Nephrology (第52回米国腎臓学会総会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamura K
2. 発表標題 Potential novel approach via functionally selective modulation of angiotensin receptor signaling : Focus on angiotensin receptor-binding molecule ATRAP.
3. 学会等名 Seminar at Duke-NUS Medical School (Duke大学-シンガポール国立大学連携医学大学院(Duke-NUS Medical School) 医学部長(Dean)の Thomas M. Coffman教授からの要請に基づく招請講演) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kinguchi S, Tamura K, et al.
2. 発表標題 Effect of Dapagliflozin on Urinary Albumin Excretion and Home Blood Pressure Parameters in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Albuminuria: Y-AIDA study.
3. 学会等名 International Society of Nephrology (ISN) -The World Congress of Nephrology 2019 (WCN 2019) (国際腎臓学会議2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kouichi Tamura, Ryu Kobayashi, Kengo Azushima, Kazushi Uneda, Sona Haku, Kohji Ohki, Kotaro Haruhara, Sho Kinguchi, Masato Ohsawa, Shin-ichiro Masuda, Miyuki Matsuda, Akio Yamashita, Hiromichi Wakui.
2. 発表標題 Novel Receptor Binding Protein ATRAP in the Regulation of Renal Sodium Reabsorption and Blood Pressure Response.
3. 学会等名 Technical Session 1A: Salt and Cardiovascular Health. World Salt Symposium 2018: Salt of the Earth (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kouichi Tamura, Kohji Ohki, Kengo Azushima, Kazushi Uneda, Ryu Kobayashi, Sho Kinguchi, Kotaro Haruhara, Takahiro Yamaji, Takayuki Yamada, Hiromichi Wakui.
2. 発表標題 An emerging role of angiotensin receptor binding protein ATRAP as a possible novel player in pathophysiology of visceral obesity and metabolic disorders.
3. 学会等名 Symposium 73, WCP2018 Kyoto: New perspectives on the function and pharmacology of the renin-angiotensin system. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kouichi Tamura, Shingo Kato, Kenichi Matsushita.
2. 発表標題 Heart Failure and Hypertension
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Hypertension Beijing 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Yamaji, Kazushi Uneda, Shingo Urate, Takayuki Yamada, Sho Kinguchi, Sona Haku, Kotaro Haruhara, Kohji Ohki, Ryu Kobayashi, Kengo Azushima, Hiromichi Wakui, Yoshiyuki Toya, Akio Yamashita, Kouichi Tamura.
2. 発表標題 Proximal tubule Angiotensin II Type 1 Receptor-associated Protein Regulates Kidney Aging and Lifespan through Sirtuin1-mediated Pathway.
3. 学会等名 The 51th Annual Meeting & Scientific Exposition of American Society of Nephrology (ASN Kidney Week 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 成瀬光栄、方波見卓行、柴田洋孝、曾根正勝、田村功一 他、日本内分泌学会原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診療水準向上委員会編。	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社（東京）	5. 総ページ数 68
3. 書名 原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021	
1. 著者名 田村功一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店（東京）	5. 総ページ数 2572
3. 書名 本態性高血圧の成因. 9-2: 本態性高血圧. 第 巻: 循環器系 / 血圧 / 呼吸器系: 朝倉内科学 第12版 (総編集 矢崎義雄・小室一成)	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 寿命短縮化モデル非ヒト哺乳動物	発明者 田村功一、他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6587091号	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学教室 https://yokohama-medicine.org/classinfo/greeting.html 横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学教室 心血管腎臓病を制御し健康寿命の向上に貢献 https://k-ijishinpo.jp/article/202105yokohamashiritsudai/ 田村 功一（神奈川県の内科医）のプロフィール https://medicalnote.jp/doctors/220217-002-SL 腎疾患対策推進プロジェクト「患者・市民・地域が参画し、協働する腎疾患対策に向けて」 https://hgpi.org/research/ncd-20220511.html 腎尿細管 - 糸球体連関における免疫細胞マクロファージのスイッチングの関与を解明 https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2021/20220303wakui.html 田村功一主任教授らが、新規「腎性老化」モデルマウスの創出に成功し、特許を取得 http://www.yokohama-medicine.org/greeting/index.html 田村功一主任教授がDuke大学-シンガポール国立大学連携医学大学院において招請講演 https://yokohama-medicine.org/news/index.html#20190429125054 田村功一教授、第 60 回神奈川医学会総会・学術大会 における川口賞を受賞！ https://medical.jiji.com/topics/820</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	涌井 広道 (WAKUI Hiromichi) (10587330)	横浜市立大学・医学部・准教授 (22701)	
研究分担者	山下 暁朗 (YAMASHITA Akio) (20405020)	横浜市立大学・医学研究科・客員教授 (22701)	
研究分担者	小林 竜 (KOBAYASHI Ryu) (60805612)	横浜市立大学・医学研究科・客員研究員 (22701)	
研究分担者	畷田 一司 (UNEDA Kazushi) (90780370)	横浜市立大学・医学研究科・客員研究員 (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
オーストラリア	University of New South Wales		
シンガポール	Duke-NUS Medical School		
米国	University of Pittsburgh		