

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460906

研究課題名(和文) 老化促進受容体への結合因子に注目した老化関連心血管病の病態解明と病態制御の試み

研究課題名(英文) Receptor-based modulation of cardiovascular disease in the process of aging

研究代表者

金岡 知彦 (KANAOKA, Tomohiko)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：70551258

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)：老化にともなう心血管病の発症・進展において、アンジオテンシン II (Ang II) = 老化にともなう心血管病促進因子，そして，1型Ang II受容体(AT1受容体) = 老化にともなう心血管病促進因子受容体として捉えることができる。本研究では，AT1受容体結合性低分子蛋白(AT1 receptor-associated protein; ATRAP)の発現・活性調節機構異常と老化にともなう心血管病との関連について多面的に検討し，ATRAPの老化にともなう心血管病における病態生理学的意義の解明，およびATRAPに着目した新規分子標的治療法の開発に向けた検討を展開した。

研究成果の概要(英文)：In the course of an investigational search for a fine means to regulate AT1R signaling at the local tissue sites, we have focused our analysis on the AT1R-associated protein (ATRAP), which is a molecule that directly binds to the carboxyl terminal domain of AT1R. In contrast to the classical components of the renin-angiotensin system (i.e. angiotensinogen, renin and AT1R), alteration of ATRAP expression exerts no evident effects on baseline BP and renal morphology and function in vivo such as in ATRAP-transgenic mice and ATRAP-deficient mice in physiological condition. However, accumulating experimental results in these mice indicate that ATRAP exerts inhibitory effects on the exaggerated activation of tissue AT1R signaling in response to pathological stimuli, in order to protect cardiovascular and renal tissues under pathological conditions, in spite of no influence of ATRAP on physiological AT1R signaling.

研究分野：腎臓・高血圧内科学

キーワード：受容体 シグナル伝達 生理活性 循環器・高血圧 トランスレーショナルリサーチ 生体分子

1. 研究開始当初の背景

心血管系組織や腎組織における「1型アンジオテンシン II (Ang II) 受容体 (AT1 受容体) 機能活性化に対する内在性抑制機構」としては、従来からは AT2 受容体や ACE2, Ang-(1-7), mas 受容体が挙げられるが、研究分担者の田村らは、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 AT1 受容体結合性低分子蛋白(AT1 receptor-associated protein; ATRAP)の単離・同定に世界で初めて成功した(Daviet L, Tamura K, et al. J Biol Chem 274: 17058-17062, 1999; Cui T, Tamura K, et al. Biochem Biophys Res Commun 279: 938-941, 2000; Lopez-Illasaca M, Tamura K, et al. Mol Biol Cell 14: 5038-5050, 2003). ATRAP は、AT1 受容体と同様に、腎臓、心臓、血管壁、脂肪組織などの全身諸臓器に幅広く分布している (Tsurumi Y, Tamura K, Toya Y, et al. Kidney Int 69: 488-494, 2006). そして細胞や組織表面に存在する AT1 受容体の細胞内取り込み (internalization) を持続的に促進することにより、AT1 受容体情報伝達系に対して抑制的に作用していると考えられる (Tanaka Y, Tamura K, et al. FEBS Lett 579: 1579-1586; Tamura K, et al. Curr Hypertens Rep 9: 121-127, 2007; Horiuchi M, et al. Clin Sci 123: 193-203, 2012).

2. 研究の目的

組織局所でのレニン-アンジオテンシン系 (R-A 系) の AT1 受容体系の病的な過剰活性化は老化にともなう心血管病の発症・進展に深く関与している。よって、老化にともなう心血管病の発症・進展において、Ang II = 老化にともなう心血管病増悪因子、AT1 受容体 = 老化にともなう心血管病増悪因子受容体として捉えることができる。研究分担者の田村らが世界で初めて単離・同定に成功した 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病的刺激による過剰活性化に対する内在性抑制機構を担う受容体結合分子』として機能することにより、老化にともなう心血管病を改善できる可能性がある。本研究では、ATRAP の発現・活性調節機構異常と老化にともなう心血管病との関連について多面的に検討し、ATRAP の老化にともなう心血管病での病態生理学的意義の解明、ATRAP に着目した新規分子標的治療法の開発に向けた検討を行った。

3. 研究の方法

本研究では、老化関連心血管病の病態解明、新規治療開発のために、研究分担者の田村、戸谷とともに、『AT1 受容体情報伝達系の病的刺激による過剰活性化に対する内在性抑制機構を担う受容体結合分子』として機能している可能性がある ATRAP に着目して、以下の多面的な検討を行うこととした。

(1) ATRAP の発現・活性調節による老化関連遺伝子制御の検討。

(2) 老化の病態モデルにおける ATRAP 調節機序の検討。

(3) 発生工学的手法を用いた臓器特異的 ATRAP 過剰発現マウスおよび ATRAP 欠損マウスでの老化および老化にともなう心血管病の病態の検討と新たな老化関連病態モデル動物としての検討。

(4) ヒトでの老化にともなう心血管病の病態における組織局所での ATRAP 発現の検討。

4. 研究成果

(1) ATRAP の発現・活性調節による老化関連遺伝子制御の検討 (研究分担者 田村功一)。

培養細胞系での検討により ATRAP 遺伝子発現調節における基本転写制御機構の意義について検討した。我々は ATRAP 遺伝子が内在性に高発現している腎尿細管細胞の系において、ATRAP 遺伝子の発現調節に重要な複数のプロモーター領域を同定し、細胞・組織の分化に関連する Runx-3 などの転写調節因子の関与を明らかにした。また、蛋白レベルでの活性調節についての解析では、ATRAP のドメイン構造解析やリン酸化部位の同定による蛋白活性制御の検討をおこない、質量分析装置を用いて ATRAP 活性化因子の単離・同定を行った。そして、アデノベクターや siRNA を用いて培養細胞での ATRAP 発現を調節することにより、病的刺激下での寿命・老化関連因子発現、酸化ストレス産生、炎症関連因子産生を検討した。

(2) 老化の病態モデルにおける ATRAP 調節機序の検討 (研究分担者 戸谷義幸)。

老年病態モデル動物 (SAM マウス, Klotho マウス, SMP30/GNL 欠損マウス, KKAY 糖尿病マウス, db/db 糖尿病マウスなど) における ATRAP の組織特異的発現調節について検討した。老化高血圧モデル動物での ATRAP 遺伝子発現調節異常についての検討を進め、本態性高血圧のモデル動物である自然発症高血圧ラット (SHR) や Dahl 食塩感受性高血圧ラットでの組織特異的な ATRAP 発現抑制状態の存在と降圧薬による臓器障害の改善における組織特異的な内在性 ATRAP 発現回復効果の関与を明らかにした。

(3) 発生工学的手法を用いた臓器特異的 ATRAP 過剰発現マウス, ATRAP 欠損マウスでの老化および老化にともなう心血管病の病態の検討と新たな老化関連病態モデル動物としての検討 (研究分担者 田村功一)。

まず、gain-of-function strategy として、全身性 ATRAP 高発現マウス、各種臓器特異的 ATRAP 高発現マウスを用いた。また、loss-of-function strategy として、gene targeting 法を用いて ATRAP の機能上重要なエクソン 3, 4, 5 を欠失させることにより作製済みの全身性 ATRAP 欠損マウスを用いての検討を行った。これら発生工学的 ATRAP 発現制御マウスを用いて、Ang II 負

荷, 高食塩食負荷, 高脂肪食負荷などの老化亢進をともなう病的刺激を加え, 組織における寿命・老化関連因子発現 (SA-beta-gal, p53, p21, Nampt, sirtuin など), 酸化ストレス産生 (superoxide, NADPH oxidase, rac1 など), 炎症関連因子産生 (MCP-1, PAI-1 など) を解析するとともに, 老化にともなう心血管病の発症・進展および寿命に与える影響について解析を進めていった。これらの一連の実験結果では, ATRAP 高発現および欠損マウスとともに, 定常状態では野生型マウスとの間に血圧や腎機能等特に異常を認めないが, 病的刺激下においては心血管病の発症に関して興味深い知見が得られた。例えば, 心臓特異的 ATRAP 高発現マウスでの Ang II 刺激による心肥大の抑制, 腎遠位尿細管特異的 ATRAP 高発現マウスでの食塩感受性高血圧の抑制である。

(4) ヒトでの老化にともなう心血管病の病態における組織局所での ATRAP 発現の検討 (研究分担者 戸谷義幸)。

文書同意を得た患者の手術時あるいは残余検体として生検時に得られる老化にともなう心血管病のヒト組織検体を用いて, ヒト ATRAP 遺伝子の発現解析をおこない, ヒトでの老化にともなう心血管病の病態との関連性についての比較検討を進めた。具体的には, ヒト組織での ATRAP 発現の免疫組織化学検査および RT-PCR 検査発現解析をおこない, 各種臨床的・病理組織学的パラメータおよび予後との関連性について横断的および前向きに検討し, 組織 ATRAP 発現レベルと老化にともなう心血管病の重症度との関連性の検討, および組織 ATRAP 発現レベルを指標とした老化にともなう心血管病のリスク層別化を展開した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件)

1) Trovato GM, Tamura K. The lesson of ankle-brachial index for long-term clinical outcomes: Time is not a line, but a series of now-points. *Atherosclerosis*. 2016 May 6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.013. 査読有

2) 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. *Hypertens Res*. 2016 Jan 28. doi: 10.1038/hr.2016.1. 査読有

3) Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Toya Y, Umemura S. Effects of pitavastatin add-on therapy on chronic kidney disease with albuminuria and dyslipidemia. *Lipids Health Dis*. 2015 Dec 9;14:161. doi: 10.1186/s12944-015-0164-5. 査読有

4) Tamura K, Kanaoka T, Kobayashi R, Ohki K, Ohsawa M. TLR4 as a possible key regulator of pathological vascular remodeling by Ang II receptor activation. *Hypertens Res*. 2015 Oct;38(10):642-3. doi: 10.1038/hr.2015.65. 査読有

5) Tamura K, Uneda K, Azushima K, Wakui H, Haruhara K. Possible therapeutic impact of the iron chelation on renal fibrosis. *Hypertens Res*. 2015 Jul;38(7):455-6. doi: 10.1038/hr.2015.60. 査読有

6) Azushima K, Tamura K, Haku S, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Uneda K, Kobayashi R, Ohki K, Dejima T, Maeda A, Hashimoto T, Oshikawa J, Kobayashi Y, Nomura K, Azushima C, Takeshita Y, Fujino R, Uchida K, Shibuya K, Ando D, Tokita Y, Fujikawa T, Toya Y, Umemura S. Effects of the oriental herbal medicine Bofu-tsusho-san in obesity hypertension: a multicenter, randomized, parallel-group controlled trial. *Atherosclerosis*. 2015 May;240(1):297-304. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.025. 査読有

7) Kuji T, Toya Y, Fujikawa T, Kakimoto-Shino M, Nishihara M, Shibata K, Tamura K, Hirawa N, Satta H, Kawata S, Kouguchi N, Umemura S. Acceleration of iron utilization after intravenous iron administration during activated erythropoiesis in hemodialysis patients: a randomized study. *Ther Apher Dial*. 2015 Apr;19(2):131-7. doi: 10.1111/1744-9987.12237. 査読有

8) Wakui H, Uneda K, Tamura K, Ohsawa M, Azushima K, Kobayashi R, Ohki K, Dejima T, Kanaoka T, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Haruhara K, Nishiyama A, Yabana M, Fujikawa T, Yamashita A, Umemura S. Renal tubule angiotensin II type 1 receptor-associated protein promotes natriuresis and inhibits salt-sensitive blood pressure elevation. *J Am Heart Assoc*. 2015 Mar 19;4(3):e001594. doi: 10.1161/JAHA.114.001594. 査読有

9) Tamura K, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Yamashita A, Umemura S. Angiotensin II type 1 receptor binding molecule ATRAP as a possible modulator of renal sodium handling and blood pressure in pathophysiology. *Curr Med Chem*. 2015;22(28):3210-6. doi: 10.2174/0929867322666150821095036. 査読有

10) Tamura K, Ohki K, Kobayashi R, Uneda K, Azushima K, Ohsawa M, Wakui

- H, Sakai M, Tokita Y, Umemura S. Therapeutic impact of the single fixed-dose combination with a high-dose angiotensin-receptor blocker and a low-dose thiazide diuretic in the management of hypertension: awaiting further accumulation of clinical evidence. *Hypertens Res.* 2014 Dec;37(12):1032-4. doi: 10.1038/hr.2014.130. 査読有
- 11) Maeda A, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Kanaoka T, Kobayashi R, Ohki K, Matsuda M, Tsurumi-Ikeya Y, Yamashita A, Tokita Y, Umemura S. Effects of the Angiotensin receptor blocker olmesartan on adipocyte hypertrophy and function in mice with metabolic disorders. *Biomed Res Int.* 2014;2014:946492. doi: 10.1155/2014/946492. 査読有
- 12) Tamura K, Ohki K, Kobayashi R, Uneda K, Azushima K, Ohsawa M, Wakui H, Umemura S. Fetal programming by high-sucrose diet during pregnancy affects the vascular angiotensin II receptor-PKC-L-type Ca(2+) channels (Cav1.2) axis to enhance pressor responses. *Hypertens Res.* 2014 Sep;37(9):796-8. doi: 10.1038/hr.2014.105. 査読有
- 13) Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Tsurumi-Ikeya Y, Kobayashi R, Matsuda M, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nishiyama A, Yamashita A, Ishikawa Y, Umemura S. Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. *Kidney Int.* 2014 Sep;86(3):570-81. doi:10.1038/ki.2014.95. 査読有
- 14) Azushima K, Uneda K, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Kobayashi R, Dejima T, Kanaoka T, Maeda A, Toya Y, Umemura S. Effects of single pill-based combination therapy of amlodipine and atorvastatin on within-visit blood pressure variability and parameters of renal and vascular function in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Biomed Res Int.* 2014 Epub 2014 Apr 8;2014:437087. doi:10.1155/2014/437087. 査読有
- 15) Yokomatsu A, Fujikawa T, Toya Y, Shino-Kakimoto M, Itoh Y, Mitsuhashi H, Tamura K, Hirawa N, Yasuda G, Umemura S. Loss of amino acids into dialysate during hemodialysis using hydrophilic and nonhydrophilic polyester-polymer alloy and polyacrylonitrile membrane dialyzers. *Ther Apher Dial.* 2014 Aug;18(4):340-6. doi: 10.1111/1744-9987.12145. 査読有
- 16) Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Naruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S; Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res.* 2014 Apr;37(4):253-390. doi: 10.1038/hr.2014.20. 査読有
- 17) Maeda A, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Tsurumi-Ikeya Y, Kanaoka T, Dejima T, Ohki K, Haku S, Yamashita A, Umemura S. Effects of Ang II receptor blocker irbesartan on adipose tissue function in mice with metabolic disorders. *Int J Med Sci.* 2014 Apr 27;11(6):646-51. doi:10.7150/ijms.8577. 査読有
- 18) Wakui H, Dejima T, Tamura K, Uneda K, Azuma K, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Kobayashi R, Matsuda M, Yamashita A, Umemura S. Activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein exerts an inhibitory effect on vascular hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II-mediated hypertension. *Cardiovasc Res.* 2013 Dec 1;100(3):511-9. doi: 10.1093/cvr/cvt225. 査読有
- 19) Azushima K, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Uneda K, Kobayashi R, Kanaoka T, Dejima T, Fujikawa T, Yamashita A, Toya Y, Umemura S. Bofu-tsu-shosan, an oriental herbal medicine, exerts a combinatorial favorable metabolic modulation including antihypertensive effect on a mouse model of human metabolic disorders with visceral obesity. *PLoS One.* 2013 Oct 9;8(10):e75560. doi: 10.1371/journal.pone.0075560. 査読有
- 20) Kanaoka T, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Fujikawa T, Tsurumi-Ikeya Y, Maeda A, Yanagi M, Toya Y, Umemura S. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition improves ambulatory blood pressure profile and suppresses cardiac hypertrophy in hypertension with chronic

kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2013 Aug 16;14(8):16866-81.
doi: 10.3390/ijms140816866. 査読有
21) Maeda A, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Matsuda M, Yamashita A, Miyazaki N, Yatsu K, Hirawa N, Toya Y, Umemura S. Angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap inhibits metabolic dysfunction with visceral obesity. *J Am Heart Assoc.* 2013 Jul 31;2(4):e000312. doi: 10.1161/JAHA.113.000312. 査読有
22) Ohsawa M, Tamura K, Kanaoka T, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Tsurumi-Ikeya Y, Toya Y, Fujikawa T, Umemura S. Addition of aliskiren to ngiotensin receptor blocker improves ambulatory blood pressure profile and cardiorenal function better than addition of benazepril in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2013 Jul 24;14(8):15361-75. doi: 10.3390/ijms140815361. 査読有
23) Ishiguro H, Hashimoto T, Akata M, Suzuki S, Azushima K, Kobayashi Y, Kanaoka T, Yoshida S, Wakui H, Oshikawa J, Nagahama K, Inayama Y, Tamura K, Toya Y, Umemura S. Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Intern Med.* 2013;52(10):1079-83. doi: org/10.2169/internalmedicine.52.9325. 査読有
24) Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Tsurumi-Ikeya Y, Toya Y, Maeshima Y, Yamashita A, Umemura S. Upstream stimulatory factors 1 and 2 mediate the transcription of angiotensin II binding and inhibitory protein. *J Biol Chem.* 2013 Jun 28;288(26):19238-49. doi: 10.1074/jbc.M113.451054. 査読有
25) Wakui H, Tamura K, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y, Fujita M, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Matsuda M, Kitamura K, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nagahama K, Yamashita A, Umemura S. Enhanced angiotensin receptor-associated protein in renal tubule suppresses angiotensin -dependent hypertension. *Hypertension.* 2013 Jun;61(6):1203-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00572. 査読有
26) Tamura K, Tsurumi-Ikeya Y, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Haku S, Azuma K, Mitsuhashi H, Tamura N, Toya Y, Tokita Y,

Kokuho T, Umemura S. Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2013 Apr;17(2):185-92. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01149.x. 査読有
27) Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Haku S, Uneda K, Masuda S, Azuma K, Shigenaga A, Koide Y, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Toya Y, Tokita Y, Yamashita A, Umemura S. The physiology and pathophysiology of a novel angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap. *Curr Pharm Des.* 2013;19(17):3043-8. doi: 10.2174/1381612811319170010. 査読有
28) Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Maeda A, Kobori H, Umemura S. The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2013 Mar;36(3):262-9. doi: 10.1038/hr.2012.184. 査読有
29) Tamura K, Ohsawa M, Kanaoka T, Maeda A, Azushima K, Uneda K, Wakui H, Azuma K, Tsurumi-Ikeya Y, Umemura S. What can we expect from the binding characteristics of azilsartan, a newly available angiotensin II blocker, in hypertension? *Hypertens Res.* 2013 Feb;36(2):107-8. doi: 10.1038/hr.2012.166. 査読有
30) Yasuzaki H, Yoshida S, Hashimoto T, Shibata W, Inamori M, Toya Y, Tamura K, Maeda S, Umemura S. Involvement of the apelin receptor APJ in Fas-induced liver injury. *Liver Int.* 2013 Jan;33(1):118-26. doi: 10.1111/liv.12006. 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

1) Tamura K, Azushima K, Uneda K, Wakui H, Ohsawa M, Kobayashi R, Ohki K, Azuma K, Dejima T, Kanaoka T, Toya Y, Umemura S. Single pill-based combination therapy with amlodipine and atorvastatin improves renal and vascular function and clinic blood pressure variability in hypertension with chronic kidney disease. *American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2014 (Atlanta, USA), Nov 11-16, 2014.*
2) 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, 松田みゆき, 大友優太, 山下暁朗, 戸谷義幸, 梅村敏. SY1-2:受容体結合因子 ATRAP/Agtrap

を介した腎尿細管機能制御と血圧調節．シンポジウム 1(SY1): 『レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の研究・臨床の最先端』．第 37 回日本高血圧学会総会，パシフィコ横浜(神奈川県，横浜市)，2014 年 10 月 17-19 日．

3) 田村功一，小井手裕一．JS2-2: CKD の降圧治療 - 尿蛋白と糖尿病の有無による層別化．日本高血圧学会・日本腎臓学会・日本糖尿病学会合同シンポジウム 2(JS2): 『糖尿病，CKD 合併高血圧の降圧目標，第一選択薬』．第 37 回日本高血圧学会総会，パシフィコ横浜(神奈川県，横浜市)，2014 年 10 月 17-19 日

4) 田村功一．WES8: ARB，ACE 阻害薬，DRI の使い分け．教育講演『よくわかる教育シリーズ 8』．第 37 回日本高血圧学会総会，パシフィコ横浜(神奈川県，横浜市) 2014 年 10 月 17-19 日．

5) Tamura K. Updates of JSN/JSH-related Guidelines for the Management of Hypertension. Invited Lecture for the Topic: What's New in Hypertension Guidelines in 2013 The 2013 Annual Conference of Taiwan Hypertension Society (Taipei, Taiwan), Dec 15, 2013.

6) Tamura K, Ohsawa M, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Matsuda M, Toya Y, Umemura S. Gene-targeted deletion of the angiotensin II type 1 receptor-interacting and functionally modulating protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. Oral Abstract Session: What's New in Hypertension Research? American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2013 (Atlanta, USA), Nov 05-10, 2013.

7) Tamura K. What Anti-hypertensive drugs are recommended as preferred medication for the management of hypertension with CKD in JSN evidence-based clinical practice guideline for CKD (JSN-CKD GL 2013)? Invited Lecture as JSN Presenter. The 1st JSN/KDIGO Guideline Implementation Conference, Akio Suzuki Memorial Hall, M&D Tower, Tokyo Medical and Dental University, (Tokyo), Oct 6, 2013.

〔図書〕(計 6 件)

1) 島本和明，安東克之，石光俊彦，伊藤貞嘉，伊藤正明，伊藤裕，今井潤，今泉勉，岩尾洋，植田真一郎，内山聖，梅村敏，大屋祐輔，甲斐久史，柏原直樹，苅尾七臣，河野雄平，木村玄次郎，熊谷裕生，小原克彦，小室一成，齊藤郁夫，齋藤重幸，島田和幸，島本和明，下澤達雄，鈴木洋通，棚橋紀夫，田村功一，土橋卓也，成瀬光栄，野出孝一，檜垣實男，長谷部直幸，藤田敏郎，堀内正嗣，松浦秀夫，

三浦克之，光山勝慶，森下竜一，柴木宏実：日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会．高血圧治療ガイドライン 2014(JSH2014)．ライフサイエンス出版，p.1-p.248, 2014.

2) 畝田一司，田村功一．高血圧管理の考え方は？ II. 初期研修医でもこれだけは知っておきたい．患者を末期腎不全にしないための CKD 診療のコツ(今井圓裕編集)．文光堂，p.51-p.58, 2013.

3) 田村功一，前田晃延．慢性腎臓病と血圧変動．交感神経による血圧調節．自律神経による調節とその破綻(熊谷裕生編集)．別冊・医学のあゆみ．医歯薬出版，p.57-p.63, 2013.

4) 田村功一，涌井広道．血圧管理：成人．管理法各論．CKD 診療ガイド 2012 ガイドブック(今井圓裕編集)．別冊・医学のあゆみ．医歯薬出版，p.91-p.99, 2013.

5) 田村功一，金岡知彦．尿毒症性物質の管理．検査・薬剤投与のポイント．CKD 診療ガイド 2012 ガイドブック(今井圓裕編集)．別冊・医学のあゆみ．医歯薬出版，p.139-p.142, 2013.

6) 木村健二郎，岡田浩一，今井裕一，田村功一，西 慎一，和田隆志，福井次夫，日本腎臓学会エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 作成委員会．エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013．(日本腎臓学会編集)．東京医学社，p.1-p.259, 2013.

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.yokohama-medicine.org>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

金岡 知彦 (KANAOKA, Tomohiko)
横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・
客員研究員
研究者番号： 70551258

(2)研究分担者

戸谷 義幸 (TOYA, Yoshiyuki)
横浜市立大学・附属病院・准教授
研究者番号： 30237143

田村 功一 (TAMURA, Kouichi)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号： 40285143

(3)連携研究者

()
研究者番号：