

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03191

研究課題名(和文)腎臓が引き起こす生体老化の機序解明とその制御

研究課題名(英文)Kidney-mediated aging process

研究代表者

西山 成(Nishiyama, Akira)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：10325334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腎機能の低下が、直接臓器の代謝に影響を与えて個体老化を生じる病態を解明することを目的とした。研究の結果、慢性腎臓病で腎濃縮能が低下して多尿を生じる5/6腎摘出ラット、あるいはdiethylnitrosamine投与による肝不全ラットでは、体液維持のため腎臓で水分を再吸収することが必要となり、カタボリズムを生じて尿素が産生されて腎臓に蓄積すること、その破綻による代謝異常が皮膚の機能変化を介して高血圧を生じることが明らかとなった。今後、本メカニズムの全貌を明らかとし、その制御法を開発することができれば、ヒトでも体調をコントロール可能となることが想定される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体は環境の変化やストレスに適応する能力を持つが、徐々にその力は減衰し、老いとともに様々な病気が発症する。しかし、これまでの研究すべてが機能低下の「原因・要因」に着目するものばかりであり、個体の機能低下を防ぐための生体の「環境適応能力(防御反応)」に着目したものが皆無であったことが、根本的な解決が見つからない最大の問題であると考えられる。本基盤研究をきっかけとし、「夏眠様反応」という生体防御機構の全容が解明されれば、全く新しい学術領域の創出となり、QOLの向上や健康増進プロモーション、ならびに疾患横断的な治療法開発のブレイクスルーにつながるものであると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the pathophysiology of the deterioration of renal function, which directly affects the metabolism of organs and causes individual aging. The study revealed that in 5/6 nephrectomized rats with chronic kidney disease, which causes polyuria due to reduced renal concentrating ability, or in rats with liver failure due to administration of diethylnitrosamine, reabsorption of water by the kidneys is necessary to maintain body fluid, and that urea is produced and accumulated in the kidneys through catabolism, and that the metabolic derangement caused by the breakdown of urea production and accumulation in the kidneys leads to hypertension via functional changes in the skin. If we can clarify the whole picture of this mechanism and develop a method to control it in the future, it is assumed that it will be possible to control physical condition in humans.

研究分野：薬理学

キーワード：生体適応能力 生体防御反応 老化 腎臓病 異化反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体は環境の変化やストレスに適応する能力を持つが、その力は老いとともに徐々に減衰し、様々な加齢性疾患が発症する。これに対し、個々の病態に対して治療薬の開発が進んでいるものの、そのいずれもが単なる対症療法に過ぎず、根本的な解決にはつながっていない。その理由として、これまでの研究すべてが機能低下の「原因・要因」に着目するものばかりであり、これを防ぐための生体が備え持つ「環境適応能力(防御反応)」に着目したものが皆無であったことが、最大の問題であったのではないかと考えられ、新しい視点の病態生理学の展開が求められている。

我々には感染を生じた際の免疫反応など、カラダを守る様々な力がある。例えば、生物が水中から陸上へ移動した進化の際、水の少ない乾燥環境に適応するために「夏眠」して体液を保持する防御能力を獲得したとされている。肺魚は乾季に土中潜り、数ヶ月から数年の間、「夏眠」して水を全く飲まずに雨を待つ。この乾燥に対する「夏眠」と呼ばれる生体の反応は、尿素などの浸透圧物質を産生し、その浸透圧の力によって水分を保持することによる「適応現象」として知られている。これに対して我々は最近、この「体液を保持するために生じる夏眠」という適応能力の一部が、陸上高等動物である哺乳類のマウスやヒトにも潜在していることを世界で初めて発見し、「夏眠様反応(aestivation-like response)」と名づけた。

これらの発見に基づき、現在申請者らは生体の適応能力「夏眠様反応」の全容の解明し、将来的にはその適切なコントロールによる老化や病態の制御を目指している。一方で最近の予備実験により、腎機能が軽度低下するだけで肝臓や骨格筋などの代謝が劇的に変化し、「夏眠様反応」でみられる生体のカタボリズム(異化)が生じていることが見出された。しかし、その現象が生体において何の役割を果たしているのか、あるいはどのようなメカニズムでそのような現象が生じているのかについては全くの不明である。

2. 研究の目的

本研究は、腎機能の低下が全身の代謝に影響を与え、最終的には個体の老化につながるメカニズムを明らかとすることを目的とするものである。特に、「夏眠様反応」の役割に着目するため、本研究期間中に「夏眠様反応」の制御メカニズムの探究として、肝臓の尿素産生量とアルギナーゼの活性を指標として「夏眠様反応」をモニタリングしながら、交感神経活性の役割を検証した。一方、腎機能の低下の病態として5/6腎臓摘出(Nx)による腎不全ラットを使用し、「夏眠様反応」による全身代謝の変化を検証した。併せて、高血圧の病態としてダール食塩感受性高血圧ラットにおいて、肝機能障害の病態としてdiethylnitrosamine投与による肝不全ラットにおける「夏眠様反応」の役割を検証した。

3. 研究の方法

本研究では以下の2つの研究課題に対し、期間内に以下の実験を実施した。

1) 「夏眠様反応」の制御メカニズムの探究

申請者らは齧歯類に「夏眠」と似た「夏眠様反応」を誘導する実験的手法をすでに確立している。そこで「夏眠様反応」に伴って生じる生体の変化を特定し、特に交感神経の役割を明らかにする事を目的に以下を実施した。実験は、雄性Sprague-Dawley(SD)ラットに対して高食塩負荷(4%NaCl含有餌+0.9%食塩水)による脱水ストレスを与え、体液変化として皮膚、骨格筋、骨の水分とナトリウムイオンの含有量を、「夏眠様反応」の指標として肝臓の尿素産生量とアルギナーゼをそれぞれ測定した。一方、同じ週齢のSDラットに対してイソフルラン麻酔下に腎交感神経に電極を設置してテレメトリー装置に接続し、覚醒下に交感神経活性を持続的にモニタリングすることによって、体液量変化・夏眠様反応との関連について検討した。身体データは食塩を負荷しない群と比較した(各群n=6-10)。さらに、両側の腎交感神経切除が「夏眠様反応」に与える影響について検討した。実験は雄性C57BL/6マウスを用い、両側の腎臓交感神経の外科的切除術、あるいは偽手術を実施し、「夏眠様反応」の指標として肝臓の尿素産生量とアルギナーゼ活性を測定した(各群n=7-9)。

2) 病態における「夏眠様反応」の役割の検証

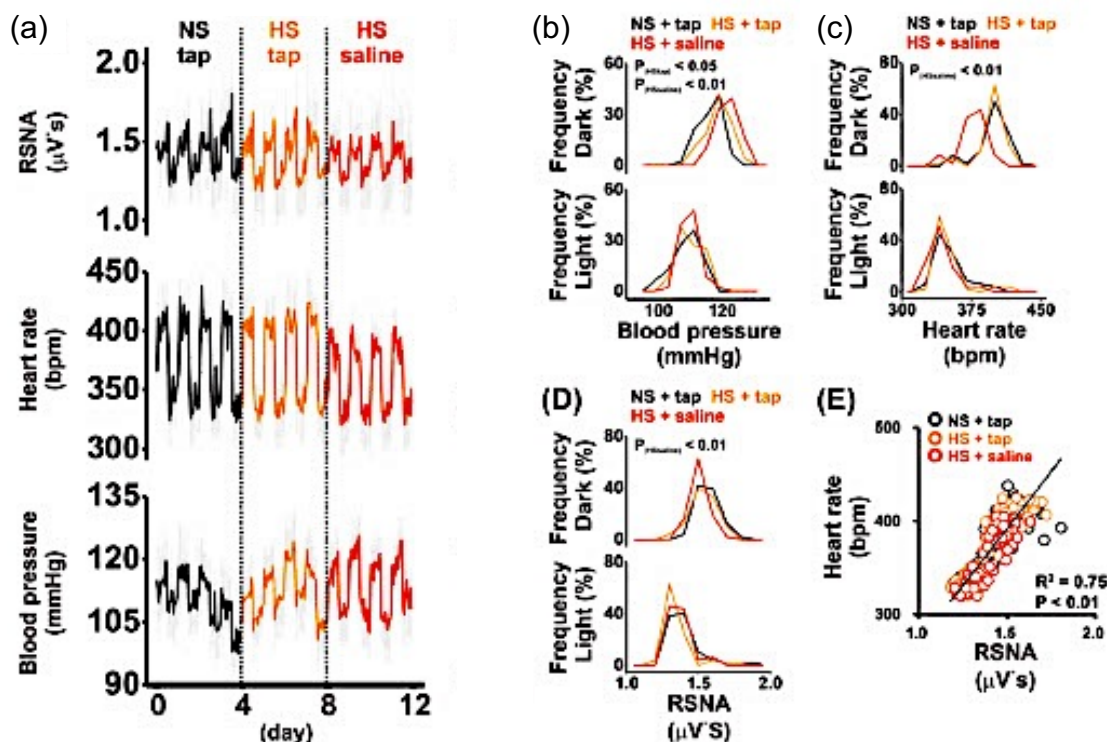
本研究項目では、食塩感受性高血圧と腎不全と肝不全の病態モデルにおける「夏眠様反応」の役割、ならびに宇宙空間で飼育したマウスの体液変化を検証した。ダール食塩感受性高血圧ラットはアルギナーゼに関連する遺伝子の先天性異常があり、正常な尿素サイクル制御ができない。これが「夏眠様反応」を正常に制御できないことにつながり、病態の発症・進展に関与している可能性について検証した。雄性ダール食塩感受性高血圧ラットに対して高食塩負荷(4%NaCl含有餌+0.9%食塩水)による脱水ストレスを与え、体液の変化として皮膚、骨格筋、骨の水分とナトリウムイオンの含有量を測定し、テレメトリー法にて動脈圧と心拍数を経時的にモニタリングした。データは食塩を負荷しない群と比較した(各群n=7-9)。次いで、腎臓を5/6摘出(Nx)した腎不全SDラット(雄性)とdiethylnitrosamine投与による肝不全SDラット(雄性)にお

いて、体液バランスと「夏眠様反応」の役割を検証した。

4. 研究成果

1) 夏眠様反応」の制御メカニズムの探究

雄性 SD ラットに対して脱水ストレスを与えたところ、肝臓の尿素産生量とアルギナーゼ活性を増加し、皮膚、骨格筋、骨の水分とナトリウムイオンの含有量は一定に維持されていた。すなわち、脱水にて尿素サイクルが活性化され、産生された尿素が体液を保持に関与していることが示唆された。一方、別のラットにテレメトリーを装着して循環動態を覚醒下に持続的にモニタリングしたところ、脱水刺激で血圧には変化がなかったものの、有意に交感神経活動と心拍数を減少させることが明らかとなった。すなわち、脱水に対抗して体液保持のために発動される夏眠様反応は交感神経活動の抑制を伴い、心臓のエネルギー代謝などを減少させていることが示唆された（下図：引用文献 1）。



覚醒ラットにおける高食塩負荷による脱水ストレスの腎交感神経活動（RSNA）、心拍数、平均血圧に及ぼす影響（ $n=3$ ）

a) 0.2%NaCl 食+水道水 (NS + tap)、4%NaCl 食 + 水道水 (NS + tap)、4%NaCl 食 + 生理食塩水 (HS + saline)、4%NaCl 食 + 生理食塩水 (HS + saline) を与えた際の経時的な各パラメーターの平均データ

b) それぞれの群の平均血圧分布

c) それぞれの群の心拍数分布

d) それぞれの群の RSNA 分布

e) a)で示した全時間平均データ（ $n=288$ ）の心拍数 (bpm) と RSNA ($\mu V \cdot s$) の関係

一方、C57BL/6 マウスに対して両側の腎交感神経切除を施行し、肝臓の尿素産生とアルギナーゼ活性を偽手術群と比較したところ、脱水刺激による尿素産生とアルギナーゼ活性化が腎交感神経切除によって減弱していることが示された。これらのデータより、腎交感神経が夏眠様反応の制御に対して関与しているものと考えられた。

2) 病態における「夏眠様反応」の役割の検証

雄性ダール食塩感受性高血圧ラットに対して脱水ストレスを与えたところ、予想通り肝臓での尿素産生とアルギナーゼの活性化は生じなかった。一方、テレメトリー法にて動脈圧と心拍数を経時的にモニタリングしたところ、正常 SD ラットとは異なり、高食塩負荷による脱水ストレスによって、交感神経の増加を伴った血圧の上昇を生じた。これらの結果より、夏眠様反応の先天的な欠如が食塩感受性高血圧の病態に一部関与しているものと考えられた。

次いで、腎不全ラットと体液バランスと夏眠様反応の役割を検証したところ、腎不全ラットでは多尿による脱水が生じ、これに対抗して肝臓での尿素産生とアルギナーゼ活性化が生じて

おり、皮膚、骨格筋、骨の水分とナトリウムイオンの含有量と水分量が維持されていた（引用文献 2）。一方、肝不全ラットでは、このような生体反応が減弱していた。以上の結果より、腎不全多尿期には夏眠様反応が発動され、体液を維持されていることが示唆された。しかし、肝不全の病態では、肝臓の尿素産生が障害されているので、このような適応反応が生じないものと示唆された（引用文献 3）。

<引用文献>

- 1) Morisawa N, Kitada K, Fujisawa Y, Nakano D, Yamazaki D, Kobuchi S, Li L, Zhang Y, Morikawa T, Konishi Y, Yokoo T, Luft FC, Titze J, Nishiyama A. Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt. *Hypertens Res.* 2020 Jun;43(6):482-491. doi: 10.1038/s41440-019-0389-1.
- 2) Kovarik JJ, Morisawa N, Wild J, Marton A, Takase-Minegishi K, Minegishi S, Daub S, Sands JM, Klein JD, Bailey JL, Kovalik JP, Rauh M, Karbach S, Hilgers KF, Luft F, Nishiyama A, Nakano D, Kitada K, Titze J. Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure. *Acta Physiol (Oxf).* 2021 May;232(1):e13629. doi: 10.1111/apha.13629.
- 3) Kidoguchi S, Kitada K, Nakajima K, Nakano D, Ohsaki H, Kittikulsuth W, Kobara H, Masaki T, Yokoo T, Takahashi K, Titze J, Nishiyama A. Hepatocellular carcinoma induces body mass loss in parallel with osmolyte and water retention in rats. *Life Sci.* 2022 Jan 15;289:120192. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120192.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計42件（うち査読付論文 42件 / うち国際共著 28件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kittikuluth Wararat, Nakano Daisuke, Kitada Kento, Suzuki Norio, Yamamoto Masayuki, Nishiyama Akira	4. 巻 321
2. 論文標題 Renal NG2-expressing cells have a macrophage-like phenotype and facilitate renal recovery after ischemic injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F170 ~ F178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00011.2021	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 Godoy-Lugo Jose A., Thorwald Max A., Hui David Y., Nishiyama Akira, Nakano Daisuke, So?anez-Organis Jose G., Ortiz Rudy M.	4. 巻 75
2. 論文標題 Chronic angiotensin receptor activation promotes hepatic triacylglycerol accumulation during an acute glucose challenge in obese-insulin-resistant OLETF rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine	6. 最初と最後の頁 92 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12020-021-02834-7	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 Zhang Anqi, Nakano Daisuke, Kittikuluth Wararat, Yamashita Yuka, Nishiyama Akira	4. 巻 22
2. 論文標題 Luseogliflozin, a SGLT2 Inhibitor, Does Not Affect Glucose Uptake Kinetics in Renal Proximal Tubules of Live Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8169 ~ 8169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158169	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 Kitada Kento, Kidoguchi Satoshi, Nakano Daisuke, Nishiyama Akira	4. 巻 147
2. 論文標題 Sodium/glucose cotransporter 2 and renoprotection: From the perspective of energy regulation and water conservation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 245 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.07.006	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 Rodriguez Ruben, Lee Andrew Y., Godoy-Lugo Jose A., Martinez Bridget, Ohsaki Hiroyuki, Nakano Daisuke, Parkes David G., Nishiyama Akira, V?zquez-Medina Jos? Pablo, Ortiz Rudy M.	4. 巻 321
2. 論文標題 Chronic AT₁ blockade improves hyperglycemia by decreasing adipocyte inflammation and decreasing hepatic PCK1 and G6PC1 expression in obese rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E714 ~ E727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00584.2020	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 Cornejo Manuel A., Dhillon Jaapna, Nishiyama Akira, Nakano Daisuke, Ortiz Rudy M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Mass recovery following caloric restriction reverses lipolysis and proteolysis, but not gluconeogenesis, in insulin resistant OLETF rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0252360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0252360	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 Kidoguchi Satoshi, Kitada Kento, Nakajima Kazuki, Nakano Daisuke, Ohsaki Hiroyuki, Kittikuluth Wararat, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Yokoo Takashi, Takahashi Kazuo, Titze Jens, Nishiyama Akira	4. 巻 289
2. 論文標題 Hepatocellular carcinoma induces body mass loss in parallel with osmolyte and water retention in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120192 ~ 120192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.120192	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 Guan Yu, Nakano Daisuke, Li Lei, Zheng Haofeng, Nishiyama Akira, Tian Ye, Zhang Lei	4. 巻 2021
2. 論文標題 Protease-Activated Receptor 1 Contributes to Microcirculation Failure and Tubular Damage in Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/6665714	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 Rahman Asadur, Sawano Tatsuya, Sen Anupoma, Hossain Akram, Jahan Nourin, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Kosaka Shinji, Kitada Kento, Nakano Daisuke, Imamura Takeshi, Ohsaki Hiroyuki, Nishiyama Akira	4. 巻 22
2. 論文標題 Cardioprotective Effects of a Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Blocker, Esaxerenone, in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2069 ~ 2069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22042069	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 Kovarik Johannes J., Morisawa Norihiko, Wild Johannes, Marton Adriana, Takase Minegishi Kaoru, Minegishi Shintaro, Daub Steffen, Sands Jeff M., Klein Janet D., Bailey James L., Kovalik Jean Paul, Rauh Manfred, Karbach Susanne, Hilgers Karl F., Luft Friedrich, Nishiyama Akira, Nakano Daisuke, Kitada Kento, Titze Jens	4. 巻 Feb 16
2. 論文標題 Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13629	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 Shibayama Yuki, Takahashi K, Yamaguchi H, Yasuda J, Yamazaki D, Rahman, Fujimori, Fujisawa Y, Takai S, Furukawa T, Nakagawa T, Ohsaki H, Kobara H, Wong JH, Masaki T, Yuzawa Y, Kiyomoto H, Yachida S, Fujimoto A, Nishiyama Akira	4. 巻 3
2. 論文標題 Aberrant (pro)renin receptor expression induces genomic instability in pancreatic ductal adenocarcinoma through upregulation of SMARCA5/SNF2H	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01434-x	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 Kidoguchi Satoshi, Sugano Naoki, Tokudome Gorou, Yokoo Takashi, Yano Yuichiro, Hatake Kiyohiko, Nishiyama Akira	4. 巻 77
2. 論文標題 New Concept of Onco-Hypertension and Future Perspectives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 16 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16044	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 Li Lei, Nakano Daisuke, Zhang Anqi, Kittikuluth Wararat, Morisawa Norihiko, Ohsaki Hiroyuki, Suzuki Norio, Yamamoto Masayuki, Nishiyama Akira	4. 巻 144
2. 論文標題 Effects of post-renal anemia treatment with the HIF-PHD inhibitor molidustat on adenine-induced renal anemia and kidney disease in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 229 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.09.004	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 Marton Adriana, Kaneko Tatsuroh, Kovalik Jean-Paul, Yasui Atsutaka, Nishiyama Akira, Kitada Kento, Titze Jens	4. 巻 17
2. 論文標題 Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Reviews Nephrology	6. 最初と最後の頁 65 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-020-00350-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 該当する

1. 著者名 Rahman Asadur, Matsuyama Makoto, Ebihara Akio, Shibayama Yuki, Hasan Arif Ul, Nakagami Hironori, Suzuki Fumiaki, Sun Jiao, Kobayashi Tomoe, Hayashi Hiroki, Nakano Daisuke, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Nishiyama Akira	4. 巻 19
2. 論文標題 Antiproliferative Effects of Monoclonal Antibodies against (Pro)Renin Receptor in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1844 ~ 1855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0228	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 Wan Ningning, Rahman Asadur, Nishiyama Akira	4. 巻 35
2. 論文標題 Esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker (MRB) in hypertension and chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Hypertension	6. 最初と最後の頁 148 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41371-020-0377-6	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 Cornejo Manuel A., Nguyen Julie, Cazares Joshua, Escobedo Benny, Nishiyama Akira, Nakano Daisuke, Ortiz Rudy M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Partial Body Mass Recovery After Caloric Restriction Abolishes Improved Glucose Tolerance in Obese, Insulin Resistant Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00363	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 Daisuke, Kitada Kento, Wan Ningning, Zhang Yahua, Wiig Helge, Wararat Kittikuluth, Yanagita Motoko, Lee Syann, Jia Lin, Titze Jens M., Nishiyama Akira	4. 巻 97
2. 論文標題 Lipopolysaccharide induces filtrate leakage from renal tubular lumina into the interstitial space via a proximal tubular Toll-like receptor 4-dependent pathway and limits sensitivity to fluid therapy in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 904 ~ 912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.11.024	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 Morisawa Norihiko, Kitada Kento, Fujisawa Yoshihide, Nakano Daisuke, Yamazaki Daisuke, Kobuchi Shuhei, Li Lei, Zhang Yifan, Morikawa Takashi, Konishi Yoshio, Yokoo Takashi, Luft Friedrich C., Titze Jens, Nishiyama Akira	4. 巻 43
2. 論文標題 Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 482 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0389-1	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 Sufiun Abu, Rahman Asadur, Rafiq Kazi, Fujisawa Yoshihide, Nakano Daisuke, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Nishiyama Akira	4. 巻 21
2. 論文標題 Association of a Disrupted Dipping Pattern of Blood Pressure with Progression of Renal Injury during the Development of Salt-Dependent Hypertension in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2248 ~ 2248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21062248	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 Nakano Daisuke, Kitada Kento, Wan Ningning, Zhang Yahua, Wiig Helge, Wararat Kittikuluth, Yanagita Motoko, Lee Syann, Jia Lin, Titze Jens M., Nishiyama Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Lipopolysaccharide induces filtrate leakage from renal tubular lumina into the interstitial space via a proximal tubular Toll-like receptor 4-dependent pathway and limits sensitivity to fluid therapy in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.11.024	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 Wan Ningning, Fujisawa Yoshihide, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Nakano Daisuke, Rahman Asadur, Nishiyama Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of an SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in a nondiabetic rat model of chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0410-8	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 Morisawa Norihiko, Kitada Kento, Fujisawa Yoshihide, Nakano Daisuke, Yamazaki Daisuke, Kobuchi Shuhei, Li Lei, Zhang Yifan, Morikawa Takashi, Konishi Yoshio, Yokoo Takashi, Luft Friedrich C., Titze Jens, Nishiyama Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0389-1	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 Bhuiyan Abdus Sattar, Rafiq Kazi, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Nakano Daisuke, Nishiyama Akira	4. 巻 42
2. 論文標題 Effect of a novel nonsteroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist, esaxerenone (CS-3150), on blood pressure and renal injury in high salt-treated type 2 diabetic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 892 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0211-0	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 Ansary Tuba M., Nakano Daisuke, Nishiyama Akira	4. 巻 20
2. 論文標題 Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 629 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20030629	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 Li Lei, Guan Yu, Kobori Hiroyuki, Morishita Asahiro, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Nakano Daisuke, Nishiyama Akira	4. 巻 42
2. 論文標題 Effects of the novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker, esaxerenone (CS-3150), on blood pressure and urinary angiotensinogen in low-renin Dahl salt-sensitive hypertensive rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 769 ~ 778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0187-1	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 -

1. 著者名 Guan Yu, Nakano Daisuke, Zhang Yifan, Li Lei, Tian Ye, Nishiyama Akira	4. 巻 9
2. 論文標題 A mouse model of renal fibrosis to overcome the technical variability in ischaemia/reperfusion injury among operators	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46994-z	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 Rahman Asadur, Sherajee Shamsad J., Rafiq Kazi, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Nakano Daisuke, Morikawa Takashi, Konishi Yoshio, Imanishi Masahito, Nishiyama Akira	4. 巻 142
2. 論文標題 The angiotensin II receptor-nepriylisin inhibitor LCZ696 attenuates the progression of proteinuria in type 2 diabetic rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 124 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.09.014	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 Rodriguez Ruben, Escobedo Benny, Lee Andrew Y., Thorwald Max, Godoy Lugo Jose A., Nakano Daisuke, Nishiyama Akira, Parkes David G., Ortiz Rudy M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Simultaneous angiotensin receptor blockade and glucagon like peptide 1 receptor activation ameliorate albuminuria in obese insulin resistant rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 422 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13206	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 Ansary Tuba M., Nakano Daisuke, Nishiyama Akira	4. 巻 20
2. 論文標題 Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 629 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20030629	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 Ansary Tuba M., Urushihara Maki, Fujisawa Yoshihide, Nagata Sayaka, Urata Hidenori, Nakano Daisuke, Hirofumi Hitomi, Kitamura Kazuo, Kagami Shoji, Nishiyama Akira	4. 巻 103
2. 論文標題 Effects of the selective chymase inhibitor TEI-F00806 on the intrarenal renin-angiotensin system in salt-treated angiotensin I-infused hypertensive mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 1524 ~ 1531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP087209	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 Wan Ningning, Rahman Asadur, Hitomi Hirofumi, Nishiyama Akira	4. 巻 9
2. 論文標題 The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2018.00421	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 Nishiyama Akira	4. 巻 42
2. 論文標題 Pathophysiological mechanisms of mineralocorticoid receptor-dependent cardiovascular and chronic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 293 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0158-6	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 Thorwald Max A., Godoy-Lugo Jose A., Rodriguez Gema J., Rodriguez Marco Antonio, Jamal Mostofa, Kinoshita Hiroshi, Nakano Daisuke, Nishiyama Akira, Forman Henry J., Ortiz Rudy M.	4. 巻 130
2. 論文標題 Nrf2-related gene expression is impaired during a glucose challenge in type II diabetic rat hearts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 306 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.405	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 Zhang Yifan, Nakano Daisuke, Guan Yu, Hitomi Hirofumi, Uemura Akiyoshi, Masaki Tsutomu, Kobara Hideki, Sugaya Takeshi, Nishiyama Akira	4. 巻 94
2. 論文標題 A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor?dependent pathway after renal injury in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 524 ~ 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.05.002	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 Rodriguez Ruben, Moreno Meagan, Lee Andrew Y., Godoy-Lugo Jose A., Nakano Daisuke, Nishiyama Akira, Parkes David, Awayda Mouhamed S., Ortiz Rudy M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Simultaneous GLP-1 receptor activation and angiotensin receptor blockade increase natriuresis independent of altered arterial pressure in obese OLETF rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 798 ~ 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0070-0	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 Rodriguez Ruben, Lee Andrew, Mathis Keisa W., Broome Hanna J., Thorwald Max, Martinez Bridget, Nakano Daisuke, Nishiyama Akira, Ryan Michael J., Ortiz Rudy M.	4. 巻 315
2. 論文標題 Angiotensin receptor and tumor necrosis factor- activation contributes to glucose intolerance independent of systolic blood pressure in obese rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F1081 ~ F1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00156.2018	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 Li Lei, Konishi Yoshio, Morikawa Takashi, Zhang Yifan, Kitabayashi Chizuko, Kobara Hideki, Masaki Tsutomu, Nakano Daisuke, Hitomi Hirofumi, Kobori Hiroyuki, Nishiyama Akira	4. 巻 137
2. 論文標題 Effect of a SGLT2 inhibitor on the systemic and intrarenal renin?angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 220 ~ 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.10.006	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 Rodriguez Ruben, Minas Jacqueline N, Vazquez-Medina Jose Pablo, Nakano Daisuke, Parkes David G, Nishiyama Akira, Ortiz Rudy M	4. 巻 237
2. 論文標題 Chronic AT1 blockade improves glucose homeostasis in obese OLETF rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 271 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-17-0678	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 Kitamura Hiroaki, Nakano Daisuke, Sawanobori Yoshiharu, Asaga Takehiko, Yokoi Hideki, Yanagita Motoko, Mukoyama Masashi, Tokudome Takeshi, Kangawa Kenji, Shirakami Gotaro, Nishiyama Akira	4. 巻 129
2. 論文標題 Guanylyl Cyclase A in Both Renal Proximal Tubular and Vascular Endothelial Cells Protects the Kidney against Acute Injury in Rodent Experimental Endotoxemia Models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 296 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000002214	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 Nishiyama Akira, Kobori Hiroyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Independent regulation of renin?angiotensin?aldosterone system in the kidney	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1231 ~ 1239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1567-1	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 Rahman Asadur, Yamazaki Daisuke, Sufiun Abu, Kitada Kento, Hitomi Hirofumi, Nakano Daisuke, Nishiyama Akira	4. 巻 13
2. 論文標題 A novel approach to adenine-induced chronic kidney disease associated anemia in rodents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0192531 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0192531	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

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Akira Nishiyama
2. 発表標題 New concept of salt and water balance
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 (プロ) レニン受容体をターゲットとした癌に対する新規診断治療法の開発
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会東部学術大会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 皮膚におけるナトリウム貯留と電解質調節
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 塩と病態生理・MR阻害薬
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 DKD治療におけるRAS阻害剤とMR拮抗薬への期待
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の腎保護作用のメカニズム
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishiyama A, Nakako D, Kobori H, Li L.
2. 発表標題 Effects of the novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker, esaxerenone(CS-3150), on blood pressure and urinary angiotensinogen in low-renin dahl satl-sensitive hypertensive rats
3. 学会等名 World Congress of Nephrology. 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki D, Kitada K, Morisawa N, Fujisawa Y, Nakano D, Hltomi H, Titze J, Nishiyama A.
2. 発表標題 Renal denervation attenuates a catabolic state in mice fed high salt
3. 学会等名 Hypertension 2019 Scientific Sessions. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rahman A, Matsuyama M, Shibayama Y, Ebihara A, Nishiyama A.
2. 発表標題 Antiproliferative effects of monoclonal antibodies against (pro)renin receptor in pancreatic ductal adenocarcinoma.
3. 学会等名 Hypertension 2019 Scientific Sessions. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakano D, Nishiyama A.
2. 発表標題 Anemia Disrupts Renal Compensatory Responses After Uninephrectomy in Mice.
3. 学会等名 Annual Meetings of American Society of Nephrology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishiyama A.
2. 発表標題 Renoprotective effects of nonsteroidal MR blockers.
3. 学会等名 Asian Pacific Congress of Hypertension 2019. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 食塩過剰摂取で生じるカタボリズム
3. 学会等名 第19回日本NO学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山 成
2. 発表標題 食塩感受性高血圧の新しい機序
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakano D, Yifan Z, Nishiyama A
2. 発表標題 Effects of a SGLT2 inhibitor on blood pressure and sympathetic nervous activity in salt-treated CKD rats.
3. 学会等名 Pulse of Asia 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morisawa N, Kitada K, Yamazaki D, Nakano D, Fujisawa Y, Nishiyama A.
2. 発表標題 High Salt Intake Induces Catabolism Accompanied By Hepatic Urea Osmolyte Production And Decreases Renal Sympathetic Nerve Activity
3. 学会等名 AHA Joint Hypertension 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishiyama A, Shibayama Y, Wang J.
2. 発表標題 (Pro)renin Receptor Promotes Colorectal Cancer through the Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway despite Constitutive Pathway Component Mutations.
3. 学会等名 AHA Joint Hypertension 2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 金井好克、安西尚彦、安藤 仁、浅井 聡	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 303
3. 書名 エース薬理学	

1. 著者名 石井邦明、西山 成	4. 発行年 2018年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 588
3. 書名 カラー 新しい薬理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>香川大学医学部薬理学ホームページ・業績欄 http://www.kms.ac.jp/%7Eyakuri/4-4_paperMISC.html 香川大学医学部薬理学ホームページ http://www.kms.ac.jp/%7Eyakuri/index.html 香川大学医学部薬理学ホームページ http://www.kms.ac.jp/~yakuri/</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
研究協力者	北田 研人 (Kento Kitada) (30882493)	香川大学・医学部薬理学 (16201)	

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
---------	---------