

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09293

研究課題名(和文) 受容体結合因子を介した選択的受容体機能調節による慢性腎臓病での高血圧・腎障害制御

研究課題名(英文) New therapeutic strategy of hypertension in chronic kidney disease by functionally selective modulation of inflammatory signaling via 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：強力な生理活性物質アンジオテンシンII受容体に直接結合する新規分子ATRAP (Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein) を発見した研究代表者らは、本研究において全身性ATRAP遺伝子特異的欠損マウス(ATRAP-KOマウス)を作成し、ATRAPの慢性腎臓病病態における電解質代謝系や血圧調節系における意義について検討した。その結果、ATRAP欠損が、慢性腎臓病における腎尿細管アンジオテンシンII受容体の病的活性化と炎症系亢進を介してナトリウム再吸収を促進し循環血液量を増大させて慢性腎臓病合併高血圧を発症させることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We provided evidence that renal ATRAP plays a critical role in suppressing hypertension in a mouse remnant kidney model of chronic kidney disease (CKD). While 129/Sv mice with a remnant kidney showed decreased renal ATRAP expression and developed hypertension, C57BL/6 mice exhibited increased renal ATRAP expression and resistance to progressive hypertension. Consequently, we hypothesized that down-regulation of renal ATRAP expression is involved in pathogenesis of hypertension in CKD. Interestingly, 5/6 nephrectomy in ATRAP-knockout mice on hypertension-resistant C57BL/6 background caused hypertension with increased plasma volume. Moreover, in knockout compared to wild-type C57BL/6 mice after 5/6 nephrectomy, renal expression of the epithelial sodium channel and tumor necrosis factor- $\alpha$  was significantly enhanced. Thus, renal ATRAP down-regulation is involved in the onset and progression of BP elevation in CKD, and it implicates ATRAP as a therapeutic target for hypertension in CKD.

研究分野：循環器・腎臓・高血圧内科学

キーワード：慢性腎臓病 高血圧 受容体結合因子 上皮性ナトリウムチャネル 炎症性サイトカイン 分子機序

## 1. 研究開始当初の背景

種々の病的刺激の持続に対する生体の反応過程における内在性の要因による組織局所での慢性的な酸化ストレス増加や炎症反応亢進とそれらに伴う代謝系への悪影響による、高血圧・慢性腎臓病の発症・進展機序が重要視されている (Duewelle P, et al. *Nature* 464: 1357-1361, 2010). 特に病的刺激の持続による「組織局所における AT1 受容体情報伝達系の過剰活性化」がもたらす組織レニン-アンジオテンシン系 (R-A 系) の異常亢進状態は、慢性的な細胞・組織の酸化ストレス増加・炎症反応亢進・線維化進行を介して高血圧・慢性腎臓病を発症・増悪させ、重篤な心血管病・腎不全を引き起こす (Ferder L, et al. *Curr Hypertens Rep* 8: 191-198, 2006; Benigni A, et al. *J Clin Invest* 119: 524-530, 2009; Aroor AR, et al. *Metabolism* 62: 1543-1552, 2013). したがって、高血圧・慢性腎臓病の発症・進展において、『AT1 受容体 = 高血圧・慢性腎臓病の増悪受容体』として捉えることができる。実際、高血圧・慢性腎臓病の治療において、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) といった R-A 系阻害薬が有効であることが多くの大規模臨床試験で証明されている。

同時に、R-A 系自体は生物の進化の過程で獲得されたように生体内の水・電解質代謝や循環系の恒常性維持、および腎などの臓器発生・分化にとっては重要な生理的調節系であることが再認識されている。例えば、これまでに研究代表者からを含めて報告された全身性アンジオテンシノーゲン欠損マウス、レニン欠損マウス、AT1 受容体欠損マウスなどにおいては、発生段階からの R-A 系欠損マウスでは生下時からの異常な低血圧と腎などの器官形成異常、臓器機能異常が報告されている (Kihara M, Tamura K, et al. *J Am Soc Nephrol* 9:355-362, 1998; Tamura K, et al. *Hypertension* 32: 223-227, 1998; Paul M, et al. *Physiol Rev* 86: 747-803, 2006)。

また、最近の心血管高リスク患者や蛋白尿合併 2 型糖尿病・慢性腎臓病患者を対象とした複数の大規模臨床試験では、ARB と ACE 阻害薬の併用治療や、ARB あるいは ACE 阻害薬とレニン阻害薬との併用治療など、強力な R-A 系阻害が心血管病や腎機能障害などの予後改善には無効であり逆に腎障害、高 K 血症、低血圧などの有害事象を増加させることが報告された (Parving HH, et al. *N Engl J Med* 367: 2204-2213, 2012; Fried LF, et al. *N Engl J Med* 369: 1892-1903, 2013)。

したがって、臓器の発生・形態形成や恒常的生理機能維持を担う AT1 受容体系の生理的情報伝達系活性への遮断を回避し、同受容体系の病的な過剰活性化のみを選択的に効率的かつ安全に抑制することも重要と考えられる。

一方、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、以前から AT2 受容体や ACE2, Ang-(1-7), mas 受容体の治療標的としての意義を含めて報告されている (Ohshima K, et al. *Hypertension* 63: e53-e59, 2014)。さらに、最近では AT1 受容体を含めた複数の G 蛋白共役型受容体下流の情報伝達系ネットワークに対する機能選択的な活性調節機序を介した受容体機能の選択的制御による新規治療法の開発の研究が行われ、その意義が注目されている (Violin JD, et al. *Trends Pharmacol Sci* 35: 308-316, 2014)。

研究代表者は日本学術振興会海外特別研究員として Harvard 大学にて共同研究を行い、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) の単離・同定に成功し、『慢性的な病的刺激の持続による AT1 受容体系の過剰活性化に対する機能選択的な受容体情報伝達系の内在性抑制的調節機序を担う新規受容体結合分子』として機能している可能性を報告してきた (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-Ilasaca M, Tamura K, et al. *Mol Biol Cell* 14: 5038-5050, 2003; Tsurumi Y, Tamura K, et al. *Kidney Int* 69: 488-494, 2006; Tanaka Y, Tamura K, et al. *FEBS Lett* 579: 1579-1586, 2005; Tamura K, et al. *Curr Hypertens Rep* 9: 121-127, 2007; Tamura K, et al. *Curr Pharm Des* 19: 3043-3048, 2013)。

## 2. 研究の目的

慢性的な病的刺激の持続は、組織 R-A 系の AT1 受容体の過剰活性化をもたらし、組織での酸化ストレス・炎症・線維化亢進、インスリン抵抗性、心肥大・血管障害促進、腎尿細管 Na<sup>+</sup> 再吸収 channel 活性化の継続的な亢進を介して高血圧・慢性腎臓病の発症・増悪、および心腎連関機序による心血管系動脈硬化合併症の病態生理に深く関与している (図 1)。研究代表者らが発見した、この高血圧・慢性腎臓病の増悪受容体 (=AT1 受容体) への直接結合型機能制御因子 (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の促進機序を介し、臓器の発生・形態形成や恒常的生理機能維持を担う AT1 受容体系の生理的情報伝達系活性には悪影響を与えず、慢性的な病的刺激による AT1 受容体系の組織局所での過剰活性化に対してのみ機能選択的な抑制作用を発揮できる特徴を有する (図 2)。そこで、本研究では、この受容体結合因子に着目した機能選択的な受容体情報伝達系への調節作用を介した病態制御を目指して、慢性腎臓病での血圧調節異常、腎機能障害増悪における ATRAP の病態生理学的意義を明らかにする。また、組

織局所での ATRAP 制御による直接的作用あるいは臓器連関機序を介した、慢性腎臓病での食塩感受性血圧・腎機能制御における新規分子標的治療開発に向けた多面的な基礎的知見を得ることを目指す。

### 3. 研究の方法

(1) マウス系統(C57BL/6, 129/Sv)に依存した、慢性腎臓病の病態(5/6 腎摘, RK: Remnant kidney model)における高血圧発症の有無と腎 ATRAP 発現との関連性検討。

C57BL/6 マウス, 129/Sv マウスに対して 5/6 腎摘(RK)及び Sham 手術を行い検討した。

(2) 慢性腎臓病の病態での高血圧抵抗性 C57BL/6 系統における組織 ATRAP 発現低下が慢性腎臓病の病態での高血圧発症に与える影響と機序検討 [C57BL/6 系統全身性 ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)を用いた検討]。

発生光学的手法を用いて、相同時遺伝子組み換え法により、ATRAP 遺伝子特異的欠損マウス[ ATRAP ノックアウト(KO)マウス ]を作製し、5/6 腎摘(RK)にともなう血圧変動や腎機能、水電解質代謝の変化について検討した(図4)。そして 5/6 腎摘(RK)に伴う慢性腎臓病病態における腎でのナトリウム代謝系や血圧調節系の異常の状態、および内在性 ATRAP の病態生理学的意義について検討を加えた。そして、5/6 腎摘(RK)に伴う慢性腎臓病病態における腎でのナトリウム代謝系や血圧調節系の異常の状態、および内在性 ATRAP の病態生理学的意義について検討を加えた。

### 4. 研究成果

(1) マウス系統(C57BL/6, 129/Sv)に依存した、慢性腎臓病の病態(5/6 腎摘, RK: Remnant kidney model)における高血圧発症の有無と腎 ATRAP 発現との関連性検討。

C57BL/6 及び 129/Sv マウスにおける 5/6 腎摘(RK)の検討では、腎障害に抵抗性を示す C57BL/6 と比較して、129/Sv マウスは血圧上昇ならびに腎障害を呈しやすい系統であることが報告されている。本研究では、5/6 腎摘(RK)の術後 4 週後に評価したところ、C57BL/6 及び 129/Sv マウスともに、Sham 手術群と比較して 5/6 腎摘(RK)では、クレアチニン・クリアランスの低下を認めしたが、C57BL/6 マウスでは 5/6 腎摘後に血圧上昇を認めないもの、129/Sv マウスでは 5/6 腎摘(RK)群において有意な血圧上昇を認めた。

C57BL/6 及び 129/Sv マウスでの 5/6 腎摘における血圧調節の相違の機序の検討のために腎での mRNA 発現解析では、5/6 腎摘により、C57BL/6 では腎 ATRAP 発現増加を示し、一方、129/Sv では腎 ATRAP 発現減少がみられた。腎組織での免疫組織学的検討においても、同様に、5/6 腎摘により、C57BL/6 では腎 ATRAP 発現増加を示し、一方、129/Sv では腎 ATRAP 発現減少が認められた。

(2) 慢性腎臓病の病態での高血圧抵抗性

C57BL/6 系統における組織 ATRAP 発現低下が慢性腎臓病の病態での高血圧発症に与える影響と機序検討 [C57BL/6 系統全身性 ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)を用いた検討]。

5/6 腎摘により、野生型 C57BL/6 (WT) マウスでは血圧に明らかな変化が見られなかったが、一方、ATRAP-KO マウスでは有意な血圧上昇が認められ、慢性腎臓病合併高血圧を発症したと考えられた。次に、ATRAP-KO マウスにおいて有意な血圧上昇が認められた 5/6 腎摘(RK)術後 4 週の時点で解析したところ、クレアチニン・クリアランスで評価された腎機能障害の程度は、野生型 C57BL/6 (WT) マウスと ATRAP-KO マウスは同等であったが、Evans blue 法にて測定した循環血漿量測定したところ、5/6 腎摘を行った ATRAP-KO マウスにおいて有意な循環血漿量の増加を認め、慢性腎臓病合併高血圧の機序と考えられた。よって、腎機能障害だけでは循環血漿量の増加をきたさず、ATRAP が欠損することで初めて循環血漿量が増加することが示された。

5/6 腎摘(RK)における両群マウス間での循環血漿量の相違をもたらす機序について検討するために、腎における Na<sup>+</sup>トランスポーター発現を解析したところ、ATRAP-KO マウスでは、5/6 腎摘による腎での NHE3 (Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger)、NKCC2 (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter)、リン酸化活性化型 NCC(p-Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter)の発現は、野生型 WT マウスと比較して同等であった。一方、腎での ENaC (上皮型 Na<sup>+</sup> transporter)については、5/6 腎摘を行った ATRAP-KO マウスにおいて有意な ENaC (サブユニット)の発現増強が認められた。

このような 5/6 腎摘を行った ATRAP-KO マウスでの有意な ENaC (サブユニット)の発現増強における免疫・炎症系の関与について検討したところ、野生型 WT マウスと比較して ATRAP-KO マウスでは、5/6 腎摘による腎での TNF- $\alpha$  発現増加の増強が認められた。そこで、5/6 腎摘(RK)群の ATRAP-KO マウス(KO-RK)に対して、TNF- $\alpha$  阻害分子標的薬エタネルセプト(ETN)及び vehicle の生理食塩水の腹腔内投与を行い検討した。その結果、5/6 腎摘(RK)術後 4 週の時点で TNF- $\alpha$  阻害分子標的薬エタネルセプト(ETN)は、5/6 腎摘による ATRAP-KO マウスでの高血圧発症を抑制し、これは腎での ENaC 発現増加の抑制をともなっていた。

本研究において通常飼育下におけるベスラインの状態において ATRAP-KO マウスの血圧には有意な変化がみられなかった。しかし、ATRAP-KO マウスでは、野生型 WT マウスと比べて、5/6 腎摘(RK)術後には循環血液量が増加しており、それにともなって 5/6 腎摘(RK)による CKD 合併高血圧が認められた。ATRAP-KO マウスでの慢性腎臓病合併高血圧に關与する機序については、5/6

腎摘により腎機能低下が引き起こされた場合、野生型 C57BL/6 マウスでは、腎 ATRAP の代償的発現増加が生じるが、ATRAP-KO マウスでは、ATRAP 低下による腎での AT1 受容体活性が上昇し ENaC の活性化による Na<sup>+</sup>再吸収促進が引き起こされると考えられる。また、同時に腎での TNF- $\alpha$  経路活性化を介して ENaC の活性化による Na<sup>+</sup>再吸収促進をもたらしていると考えられる。このように、慢性腎臓病病態において腎での ATRAP が低下することで、AT1 受容体-TNF- $\alpha$  - ENaC を介した経路の活性化が起こり、循環血漿量の増加による高血圧を引き起こすと考えられる。以上から、本研究結果からは、慢性腎臓病の病態における、循環血漿量の増加は、腎機能 (GFR) 低下の程度に依存しているというよりも、むしろ、腎 ATRAP 発現の減少による、尿細管での Primary な Na<sup>+</sup>再吸収亢進がその本質である可能性が示された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 34 件)

1: Nakamori H, Yoshida SI, Ishiguro H, Suzuki S, Yasuzaki H, Hashimoto T, Ishigami T, Hirawa N, Toya Y, Umemura S, Tamura K. Arterial wall hypertrophy is ameliorated by  $\alpha$ 2-adrenergic receptor antagonist or aliskiren in kidneys of angiotensinogen-knockout mice. **Clin Exp Nephrol**. 2017 Dec 11. doi: 10.1007/s10157-017-1520-8. 査読有

2: Kato S, Saito N, Nakachi T, Fukui K, Iwasawa T, Taguri M, Kosuge M, Kimura K, Tamura K. Reply: Importance of Resting Coronary Blood Flow as the Main Determinant of Coronary Flow Reserve. **J Am Coll Cardiol**. 2017 Dec 5;70(22):2839-2840. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1109. 査読有

3: Arakawa K, Ohno M, Horii M, Ishigami T, Kimura K, Tamura K. Impact of flow-mediated dilatation and coronary calcification in providing complementary information on the severity of coronary artery disease. **Atherosclerosis**. 2017 Dec;267:146-152. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.003. 査読有

4: Ishii T, Taguri M, Tamura K, Oyama K. Evaluation of the Effectiveness of Xanthine Oxidoreductase Inhibitors on Haemodialysis Patients using a Marginal Structural Model. **Sci Rep**. 2017 Oct 25;7(1):14004. doi: 10.1038/s41598-017-13970-4. 査読有

5: Masukawa D, Koga M, Sezaki A, Nakao Y, Kamikubo Y, Hashimoto T, Okuyama-Oki Y, Aladeokin AC, Nakamura

F, Yokoyama U, Wakui H, Ichinose H, Sakurai T, Umemura S, Tamura K, Ishikawa Y, Goshima Y. L-DOPA sensitizes vasomotor tone by modulating the vascular  $\alpha$ 1-adrenergic receptor. **JCI Insight**. 2017 Sep 21;2(18). pii: 90903. doi: 10.1172/jci.insight.90903. 査読有

6: Tamura K, Haruhara K, Azushima K, Tokita Y, Wakui H. Possible impact of electronegative LDL on atherosclerosis in type 2 diabetes. **Atherosclerosis**. 2017 Oct;265:253-255. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.018. 査読有

7: Gohbara M, Hayakawa A, Akazawa Y, Furihata S, Kondo A, Fukushima Y, Tomari S, Endo T, Kimura K, Tamura K. Association Between Acidosis Soon After Reperfusion and Contrast-Induced Nephropathy in Patients With a First-Time ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **J Am Heart Assoc**. 2017 Aug 23;6(8). pii: e006380. doi: 10.1161/JAHA.117.006380. 査読有

8: 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. **J Am Heart Assoc**. 2017 Jul 27;6(8). pii: e006120. doi: 10.1161/JAHA.117.006120. 査読有

9: Kawashima C, Matsuzawa Y, Akiyama E, Konishi M, Suzuki H, Hashiba K, Ebina T, Kosuge M, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Maejima N, Sakamaki K, Umemura S, Kimura K, Tamura K. Prolonged Fever After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Long-Term Cardiac Outcomes. **J Am Heart Assoc**. 2017 Jul 22;6(7). pii: e005463. doi: 10.1161/JAHA.116.005463. 査読有

10: 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. **Clin Exp Hypertens**. 2017;39(7):665-671. 査読有

11: Minegishi S, Ishigami T, Kawamura H, Kino T, Chen L, Nakashima-Sasaki R, Doi H, Azushima K, Wakui H, Chiba Y, Tamura K. An Isoform of Nedd4-2 Plays a Pivotal Role in Electrophysiological Cardiac

- Abnormalities. **Int J Mol Sci.** 2017 Jun 14;18(6). pii: E1268. doi: 10.3390/ijms18061268. 査読有
- 12: 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. **Physiol Rep.** 2017 Jun;5(11). pii: e13316. doi: 10.14814/phy2.13316. 査読有
- 13: Kino T, Ishigami T, Murata T, Doi H, Nakashima-Sasaki R, Chen L, Sugiyama M, Azushima K, Wakui H, Minegishi S, Tamura K. Eplerenone-Resistant Salt-Sensitive Hypertension in Nedd4-2 C2 KO Mice. **Int J Mol Sci.** 2017 Jun 11;18(6). pii: E1250. doi: 10.3390/ijms18061250. 査読有
- 14: Kosuge M, Kimura K, Uchida K, Masuda M, Tamura K. Clinical Implications of Electrocardiograms for Patients With Type A Acute Aortic Dissection. **Circ J.** 2017 Aug 25;81(9):1254-1260. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0309. 査読有
- 15: Hosoda J, Ishikawa T, Matsumoto K, Iguchi K, Matsushita H, Ogino Y, Taguchi Y, Sugano T, Ishigami T, Kimura K, Tamura K. Significance of change in serum bilirubin in predicting left ventricular reverse remodeling and outcomes in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. **J Cardiol.** 2017 Nov;70(5):416-419. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.04.001. 査読有
- 16: Tamura K, Dejima T, Morita Y, Hirade S, Wakui H. Possible combinatorial effects of current smoking and alcohol intake on chronic kidney disease in a Japanese nationwide cross-sectional survey. **Hypertens Res.** 2017 Aug;40(8):730-731. doi: 10.1038/hr.2017.62. 査読有
- 17: 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. **Int J Mol Sci.** 2017 Mar 21;18(3). pii: E676. doi: 10.3390/ijms18030676. 査読有
- 18: 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. **J Am Heart Assoc.** 2017 Mar 6;6(3). pii: e004488. doi: 10.1161/JAHA.116.004488. 査読有
- 19: Nakachi T, Kato S, Kirigaya H, Iinuma N, Fukui K, Saito N, Iwasawa T, Kosuge M, Kimura K, Tamura K. Prediction of functional recovery after percutaneous coronary revascularization for chronic total occlusion using late gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. **J Cardiol.** 2017 Jun;69(6):836-842. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.01.002. 査読有
- 20: Katsumata M, Hirawa N, Sumida K, Kagimoto M, Ehara Y, Okuyama Y, Fujita M, Fujiwara A, Kobayashi M, Kobayashi Y, Yamamoto Y, Saka S, Yatsu K, Fujikawa T, Toya Y, Yasuda G, Tamura K, Umemura S. Effects of tolvaptan in patients with chronic kidney disease and chronic heart failure. **Clin Exp Nephrol.** 2017 Oct;21(5):858-865. doi: 10.1007/s10157-016-1379-0. 査読有
- 21: 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 Int.** 2017 May;91(5):1115-1125. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.035. 査読有
- 22: 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. **Clin Exp Hypertens.** 2016;38(8):744-750. doi: 10.1080/10641963.2016.1200063. 査読有
- 23: 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. **Clin Exp Hypertens.** 2016;38(8):738-743. doi: 10.1080/10641963.2016.1200064. 査読有
- 24: Tamura K, Kishio N, Haruhara K, Uneda K, Azushima K, Wakui H. Potential beneficial impact of angiotensin receptor blockers on arterial stiffness in hypertension. **J Thorac Dis.** 2016

Jul:8(7):E564-6. doi:  
10.21037/jtd.2016.05.10. 査読有  
25: Tamura K, Kobayashi R, Haku S,  
Azushima K, Wakui H. Dual inhibitory  
action on aldosterone by combined  
angiotensin receptor antagonism and  
neprilysin inhibition. **Hypertens Res.** 2016  
Nov;39(11):753-755. doi:  
10.1038/hr.2016.71. 査読有  
26: 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  
Jul;250:186-8. doi:  
10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.013. 査  
読有  
27: 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  
Jun;39(6):396-8. doi: 10.1038/hr.2016.1. 査  
読有  
28: 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  
29: 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. 査読有  
30: 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  
31: 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  
32: 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 (ATH-D-14-01021.R2).

**Atherosclerosis.** 2015 May;240(1):297-304.  
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.025.  
査読有

33: 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

34: 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

〔その他〕

ホームページ等:

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

1: 慢性腎臓病悪化の主役である高血圧発症  
の鍵となるメカニズムを解明!

[http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/new  
s/2017011\\_wakui.html](http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/2017011_wakui.html)

2: 日本腎臓学会平成 29 年度若手研究者賞  
(YIA) を受賞しました

[https://www.jsn.or.jp/topics/notice/\\_32  
69.php](https://www.jsn.or.jp/topics/notice/_3269.php)

3: 日本高血圧学会総会(松山)において,  
YIA 優秀賞を受賞し表彰されました

<http://www.congre.co.jp/40jsh/>

6 . 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

(3)連携研究者

(4)研究協力者