

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09313

研究課題名(和文) 老化にともなう心血管病における受容体結合型心血管保護分子の病態生理学的意義の検討

研究課題名(英文) The pathophysiological significance of receptor-binding cardiovascular protective molecule in aging-associated cardiovascular diseases

研究代表者

涌井 広道 (Wakui, Hiromichi)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：10587330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：AT1受容体結合性低分子蛋白(AT1 receptor-associated protein; ATRAP)は、『慢性的な病的刺激の持続によるAT1受容体情報伝達系の過剰活性化に拮抗する内在性抑制分子』である可能性がある。本研究では、ATRAPの発現・活性調節機構異常と老化に伴う心血管病との関連について多面的に検討し、ATRAPの老化関連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行った。その結果、ATRAPは腎老化・個体寿命に対して保護的に作用し、その機序はアンジオテンシン非依存性でSirt1を介している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ATRAPが、AT1受容体結合性機能選択的制御作用とは異なる、腎臓近位尿細管細胞に及ぼす新規機能として、腎臓線維化抑制作用、抗加齢制御作用を発揮する可能性が高いことを明らかにした。ATRAPは腎老化および個体寿命に対して保護的に作用し、その機序はアンジオテンシン非依存性でSirt1を介している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The AT1 receptor (AT1R)-associated protein (ATRAP) is a molecule specifically interacting with the carboxyl-terminal domain of AT1R. The results of in-vitro studies showed that ATRAP suppresses Ang II-mediated pathological responses in cardiovascular cells by promoting AT1R internalization. With respect to the tissue distribution and regulation of ATRAP expression in vivo, ATRAP is broadly expressed in many tissues as is AT1R. Accumulating evidence indicates that a tissue-specific regulatory balancing of ATRAP and AT1R expression may be involved in the modulation of AT1R pathological signaling at local tissue sites and also in the pathophysiology of aging-associated cardiovascular diseases.

We herein report that ATRAP plays an important role in inhibiting kidney aging, possibly through sirtuin1-mediated mechanism independent of blocking AT1R signaling, and further protecting normal life span.

研究分野：老年医学

キーワード：心血管病 老化 レニンアンジオテンシン系 腎線維化 サーチュイン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

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、腎尿細管 Na<sup>+</sup> 再吸収 channel 活性化の継続的な亢進などを介して動脈硬化などの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。老化にともなう心血管病促進因子受容体 (=AT1 受容体) への直接結合型機能制御因子である 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・形態形成や恒常の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

### 2. 研究の目的

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、老化にともなう心血管病の発症・進展における ATRAP の病態生理学的意義を検討した。

### 3. 研究の方法

(1) 全身性 ATRAP 欠損マウス (KO マウス) と対照の C57BL/6 マウス (WT マウス) を通常飼育条件下で長期飼育し、発育、外見、血圧、摂餌量、糖脂質代謝を評価した。さらに、両群のマウスにおいて、若年 (3-4 ヶ月齢) と高齢 (22-25 ヶ月齢) の時点での心臓、大動脈、腎の臓器障害を検討し、同時に寿命を評価した。

(2) クローン化不死化近位尿細管を樹立し、ATRAP 発現抑制 (siRNA によるノックダウン = KD) による長寿遺伝子産物 Sirtuin-1 (SIRT1) への発現に与える影響を検討した。

### 4. 研究成果

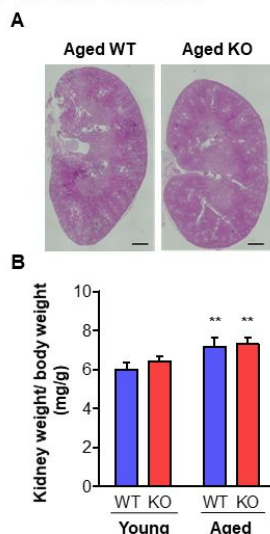
(1) 血圧、摂餌量、糖脂質代謝指標、加齢に伴う心臓、大動脈の臓器障害は、高齢 KO マウスと高齢 WT マウスで同等であった。しなしながら、高齢 KO マウスでは、高齢 WT マウスに比べて、腎尿細管間質における線維化および腎機能が増悪し、尿細管におけるミトコンドリアの形態・機能的異常と酸化ストレスの増加を認めた。さらに、KO マウスの腎では、加齢に伴い腎 SIRT1 の発現が低下していた。一方、野生型マウスへの慢性持続アンジオテンシン II 刺激は腎 Nampt, SIRT3 発現は低下させたが、腎 SIRT1 発現に影響を与えなかった。さらに、KO マウスの寿命は WT マウスに比べて約 22 週短縮していた。ATRAP ノックアウトマウスの寿命短縮化は約 18% であるが、日本人の平均寿命の推移に当てはめると 15-17 年の短縮化に相当するとも考えられ (厚生労働省: 平成 28 年簡易生命表の概況から計算)、新たな老化モデル動物として有用である可能性を明らかにした。



## 高齢 ATRAP 欠損マウスでは腎尿細管間質における線維化が増悪

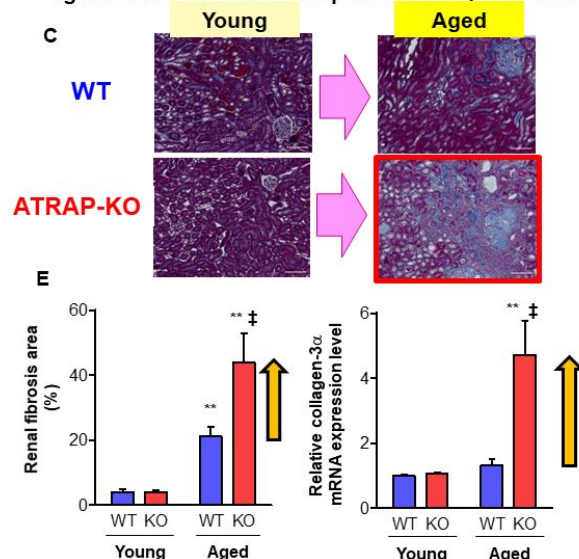
(A) HE stained sections of the kidneys of aged ATRAP-KO and WT mice.

(B) Kidney weight was comparable in the aged ATRAP-KO and WT mice.



(C) Masson's trichrome stained section of the kidneys of the aged ATRAP-KO and WT mice.

(E) Renal fibrotic area was significantly increased in aged ATRAP-KO mice compared with aged WT mice.

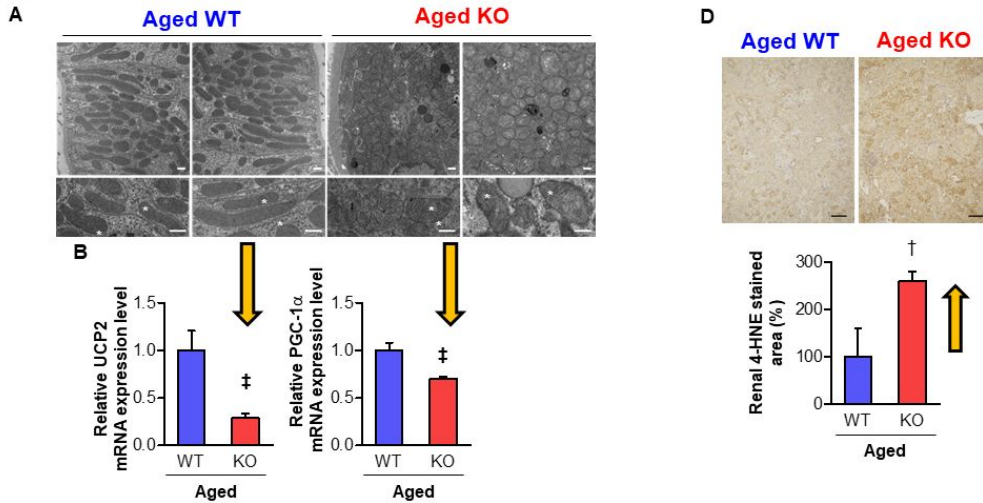




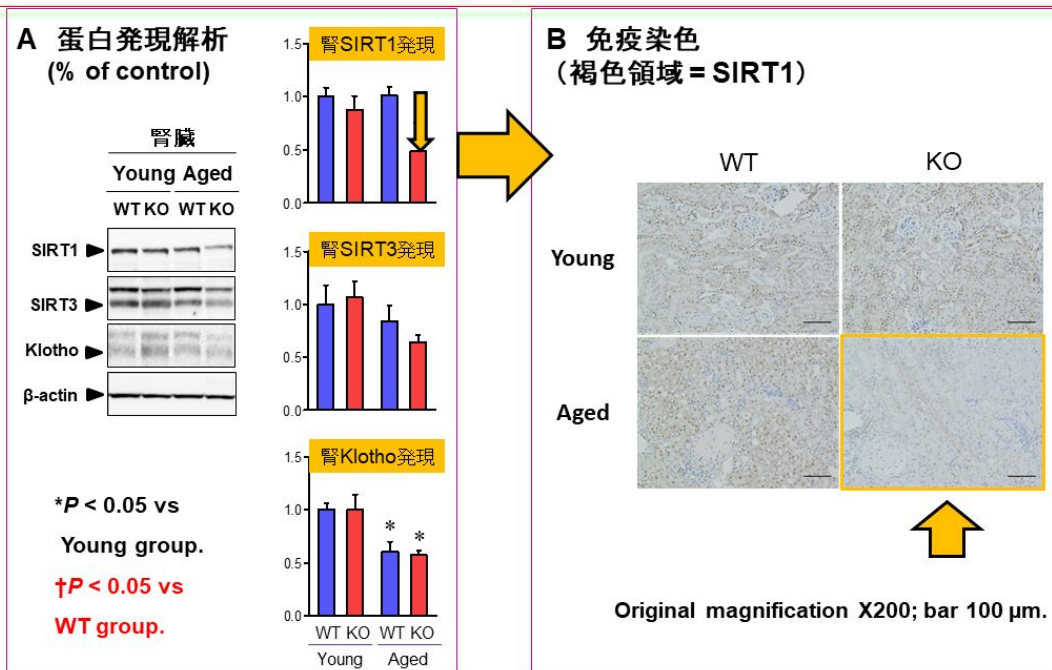
## 高齢ATRAP欠損マウスでは、 近位尿細管ミトコンドリア機能障害と酸化ストレスの増加

(A) Representative EM images of the renal PT in aged ATRAP-KO and WT mice.  
(B) Renal mRNA expression of mitochondrial function-associated factors UCP2 and PGC-1 $\alpha$  in aged ATRAP-KO and WT mice.

(D) immunohistochemistry for 4-HNE (top) and quantitative analysis (bottom) in kidney sections from the aged ATRAP-KO and WT mice.



## 高齢ATRAP欠損マウスの腎尿細管では、Sirtuin1(SIRT1)発現が減少



(2) 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。近位尿細管としての性質は、そのマーカーである 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。また、この ciRPTEC を用い、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。さらに、ciRPTEC はアンジオテンシン II (Ang II) や血清飢餓といった刺激に対して正常に反応することを確認した。この新規に樹立した ciRPTEC にを用い、SIRT1 で報告されている血清飢餓刺激依存的発現量の変動について、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) が与える影響を解析した。

#### **ciRPTEC の刺激に対する ATRAP、SIRT1 の発現量変動の評価**

取得された ciRPTEC に対して, Ang II 刺激を行った。その結果, ATRAP の mRNA 発現量は低下し, NHE3 の mRNA 発現量は Ang II 濃度依存的に上昇した。また, 血清飢餓刺激により, ATRAP, SIRT1 の mRNA 発現量は有意に上昇した。これら結果は, マウスの検討結果と同様であり, ciRPTEC が in vitro モデルとして適当であると考えられた。

#### **ATRAP に対する siRNA を用いた ATRAP-KD 細胞における SIRT1 の発現量変動の検討**

次に, ciRPTEC において, siRNA を用いた ATRAP の一過性な KD を行い, SIRT1 発現に与える影響を解析した。その結果, ATRAP-KD により定常状態で SIRT1 のタンパク質発現量が有意に低下した。一方, SIRT1 mRNA の発現量に変化は認められなかった。さらに, 血清飢餓刺激について検討を行った。その結果, SIRT1 mRNA 発現量は血清飢餓刺激依存的に有意に上昇した。ATRAP-KD はこの SIRT1 mRNA 発現上昇に影響を与えなかった。同様に血清飢餓刺激は SIRT1 タンパク質の発現に影響を与えなかった。つまり ATRAP-KD により減少した SIRT1 タンパク質の発現量は血清飢餓刺激前後で変化を認めなかった。

#### **ATRAP の Target site に対する CRISPR-CAS9 システムを用いた ATRAP-KO 細胞を用いた SIRT1 の刺激に対する発現量変動の検討**

ATRAP-KD では 10% 程度の ATRAP の mRNA の残存が認められたため, ATRAP を定常状態で欠損させた細胞 (ATRAP-KO 細胞) を作成し, SIRT1 タンパク質発現を解析した。その結果, ATRAP-KO 細胞では非刺激下ではコントロール細胞と SIRT1 タンパク質の発現量に差を認めなかった。一方で, ATRAP-KO 細胞では血清飢餓刺激依存的にタンパク質の発現が有意に低下した。この SIRT1 タンパク質発現低下はコントロール細胞では有意には認められなかった。

以上より, 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 タンパク質発現を調節していることが示唆された。すなわち, ATRAP は腎老化および個体寿命に対して保護的に作用し, その機序はアンジオテンシン非依存性で SIRT1 を介している可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kinguchi Sho, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Haruhara Kotaro, Koguchi Tomoyuki, Ohki Kohji, Uneda Kazushi, Matsuda Miyuki, Haku Sona, Yamaji Takahiro, Yamada Takayuki, Kobayashi Ryu, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Yamashita Akio, Fujikawa Tetsuya, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>8             |
| 2. 論文標題<br>Effects of ATRAP in Renal Proximal Tubules on Angiotensin Dependent Hypertension   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of the American Heart Association   | 6. 最初と最後の頁<br>e012395 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/JAHA.119.012395   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Azushima Kengo, Uneda Kazushi, Wakui Hiromichi, Ohki Kohji, Haruhara Kotaro, Kobayashi Ryu, Haku Sona, Kinguchi Sho, Yamaji Takahiro, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Yamashita Akio, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>9          |
| 2. 論文標題<br>Effects of rikkunshito on renal fibrosis and inflammation in angiotensin II-infused mice  | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>6201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-019-42657-1   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Tamura Kouichi, Waki Kayo, Kawai Yuki, Ueda Eiko, Ishii Takeo, Wakui Hiromichi  | 4. 巻<br>21                |
| 2. 論文標題<br>Possible interesting link between dipping status and morning surge for subclinical target organ damage in hypertension | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Clinical Hypertension  | 6. 最初と最後の頁<br>1295 ~ 1297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jch.13637   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Kinguchi Sho, Wakui Hiromichi, Ito Yuzuru, Kondo Yoshinobu, Azushima Kengo, Osada Uru, et al   | 4. 巻<br>18        |
| 2. 論文標題<br>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<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Cardiovascular Diabetology   | 6. 最初と最後の頁<br>110 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12933-019-0912-3  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Minegishi Shintaro, Kato Shingo, Takase-Minegishi Kaoru, Horita Nobuyuki, Azushima Kengo, Wakui Hiromichi, Ishigami Tomoaki, Kosuge Masami, Kimura Kazuo, Tamura Kouichi                              | 4. 巻<br>25                    |
| 2. 論文標題<br>Native T1 time and extracellular volume fraction in differentiation of normal myocardium from non-ischemic dilated and hypertrophic cardiomyopathy myocardium: A systematic review and meta-analysis | 5. 発行年<br>2019年               |
| 3. 雑誌名<br>IJC Heart & Vasculature   | 6. 最初と最後の頁<br>100422 ~ 100422 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ijcha.2019.100422   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Yamaji Takahiro, Yamashita Akio, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Uneda Kazushi, et al  | 4. 巻<br>9           |
| 2. 論文標題<br>Angiotensin II type 1 receptor-associated protein deficiency attenuates sirtuin1 expression in an immortalised human renal proximal tubule cell line | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>16550 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-019-52566-y  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Asano Saori, Mikami Taro, Matsubara Shinobu, Maegawa Jiro, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi, Yoshimi Ryusuke                   | 4. 巻<br>in press       |
| 2. 論文標題<br>Preliminary Report: The Relevance of Tumor Necrosis Factor- in Acquired Primary Lymphedema?A Histopathological Investigation | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Lymphatic Research and Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1089/lrb.2019.0046   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Wakui Hiromichi, Yamaji Takahiro, Azushima Kengo, Uneda Kazushi, et al  | 4. 巻<br>10         |
| 2. 論文標題<br>Effects of Rikkunshito treatment on renal fibrosis/inflammation and body weight reduction in a unilateral ureteral obstruction model in mice | 5. 発行年<br>2020年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>1782 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-020-58214-0  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>2018      |
| 2. 論文標題<br>Early Enhanced Leucine-Rich -2-Glycoprotein-1 Expression in Glomerular Endothelial Cells of Type 2 Diabetic Nephropathy Model Mice   | 5. 発行年<br>2018年   |
| 3. 雑誌名<br>BioMed Research International   | 6. 最初と最後の頁<br>1~9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1155/2018/2817045  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Tamura Kouichi, Yamaji Takahiro, Yamada Takayuki, Ohsawa Masato, Wakui Hiromichi   | 4. 巻<br>41              |
| 2. 論文標題<br>An interesting cross-talk between the glucagon-like peptide-1 receptor axis and angiotensin receptor pathway for modulation of renal sodium handling in obesity | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Hypertension Research  | 6. 最初と最後の頁<br>784 ~ 786 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41440-018-0085-6  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

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

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>8          |
| 2. 論文標題<br>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<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>2846 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-21270-8  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>269             |
| 2. 論文標題<br>Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Atherosclerosis   | 6. 最初と最後の頁<br>236 ~ 244 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.013   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobayashi Ryu, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Uneda Kazushi, Haku Sona, Ohki Kohji, Haruhara Kotaro, Kinguchi Sho, Matsuda Miyuki, Ohsawa Masato, Toya Yoshiyuki, Nishiyama Akira, Yamashita Akio, Tanabe Katsuyuki, Maeshima Yohei, Umemura Satoshi, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>91                |
| 2. 論文標題<br>An angiotensin II type 1 receptor binding molecule has a critical role in hypertension in a chronic kidney disease model  | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Kidney International   | 6. 最初と最後の頁<br>1115 ~ 1125 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.kint.2016.10.035   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Azushima Kengo, Ohki Kohji, Wakui Hiromichi, Uneda Kazushi, Haku Sona, Kobayashi Ryu, Haruhara Kotaro, Kinguchi Sho, Matsuda Miyuki, Maeda Akinobu, Toya Yoshiyuki, Yamashita Akio, Umemura Satoshi, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>6                       |
| 2. 論文標題<br>Adipocyte Specific Enhancement of Angiotensin II Type 1 Receptor Associated Protein Ameliorates Diet Induced Visceral Obesity and Insulin Resistance   | 5. 発行年<br>2017年                 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of the American Heart Association   | 6. 最初と最後の頁<br>e004488 ~ e004488 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/JAHA.116.004488   | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>-                       |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ohki Kohji, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Uneda Kazushi, Haku Sona, Kobayashi Ryu, Haruhara Kotaro, Kinguchi Sho, Matsuda Miyuki, Ohsawa Masato, Maeda Akinobu, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Toya Yoshiyuki, Yamashita Akio, Umemura Satoshi, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>18              |
| 2. 論文標題<br>ATRAP Expression in Brown Adipose Tissue Does Not Influence the Development of Diet-Induced Metabolic Disorders in Mice   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>676 ~ 676 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms18030676   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |



|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Tamura Kouichi, Dejima Toru, Morita Yukiko, Hirade Satoshi, Wakui Hiromichi   | 4. 巻<br>40              |
| 2. 論文標題<br>Possible combinatorial effects of current smoking and alcohol intake on chronic kidney disease in a Japanese nationwide cross-sectional survey | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Hypertension Research   | 6. 最初と最後の頁<br>730 ~ 731 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hr.2017.62  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kino Tabito, Ishigami Tomoaki, Murata Tsumugi, Doi Hiroshi, Nakashima-Sasaki Rie, Chen Lin, Sugiyama Michiko, Azushima Kengo, Wakui Hiromichi, Minegishi Shintaro, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>18                |
| 2. 論文標題<br>Eplerenone-Resistant Salt-Sensitive Hypertension in Nedd4-2 C2 KO Mice   | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>1250 ~ 1250 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms18061250  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Wakui Hiromichi, Sumida Koichiro, Fujita Megumi, Ohtomo Yuta, Ohsawa Masato, Kobayashi Ryu, Uneda Kazushi, Azushima Kengo, Haruhara Kotaro, Yatsu Keisuke, Hirawa Nobuhito, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Umemura Satoshi, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>5                     |
| 2. 論文標題<br>Enhancement of intrarenal plasma membrane calcium pump isoform 1 expression in chronic angiotensin II-infused mice   | 5. 発行年<br>2017年               |
| 3. 雑誌名<br>Physiological Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>e13316 ~ e13316 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.14814/phy2.13316   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Kawamura Hisho, Kino Tabito, Chen Lin, Nakashima-Sasaki Rie, Doi Hiroshi, Azushima Kengo, Wakui Hiromichi, Chiba Yumi, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>18                |
| 2. 論文標題<br>An Isoform of Nedd4-2 Plays a Pivotal Role in Electrophysiological Cardiac Abnormalities   | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>1268 ~ 1268 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms18061268  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Azushima Kengo, Wakui Hiromichi, Uneda Kazushi, Haku Sona, Kobayashi Ryu, Ohki Kohji, Kinguchi Sho, Haruhara Kotaro, Fujikawa Tetsuya, Toya Yoshiyuki, Umemura Satoshi, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>39              |
| 2. 論文標題<br>Within-visit blood pressure variability and cardiovascular risk factors in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical and Experimental Hypertension   | 6. 最初と最後の頁<br>665 ~ 671 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/10641963.2017.1313850  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Uneda Kazushi, Wakui Hiromichi, Maeda Akinobu, Azushima Kengo, Kobayashi Ryu, Haku Sona, Ohki Kohji, Haruhara Kotaro, Kinguchi Sho, Matsuda Miyuki, Ohsawa Masato, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Toya Yoshiyuki, Atobe Yoshitoshi, Yamashita Akio, Umemura Satoshi, Tamura Kouichi | 4. 巻<br>6                       |
| 2. 論文標題<br>Angiotensin II Type 1 Receptor Associated Protein Regulates Kidney Aging and Lifespan Independent of Angiotensin  | 5. 発行年<br>2017年                 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of the American Heart Association  | 6. 最初と最後の頁<br>e006120 ~ e006120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/JAHA.117.006120  | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>-                       |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Tamura Kouichi, Haruhara Kotaro, Azushima Kengo, Tokita Yasuo, Wakui Hiromichi | 4. 巻<br>265             |
| 2. 論文標題<br>Possible impact of electronegative LDL on atherosclerosis in type 2 diabetes  | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Atherosclerosis  | 6. 最初と最後の頁<br>253 ~ 255 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.018                        | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Masukawa Daiki, Koga Motokazu, Sezaki Anna, Nakao Yuka, Kamikubo Yuji, Hashimoto Tatsuo, Okuyama-Oki Yuki, Aladeokin Aderemi Caleb, Nakamura Fumio, Yokoyama Utako, Wakui Hiromichi, Ichinose Hiroshi, Sakurai Takashi, Umemura Satoshi, Tamura Koichi, Ishikawa Yoshihiro, Goshima Yoshio | 4. 巻<br>2              |
| 2. 論文標題<br>L-DOPA sensitizes vasomotor tone by modulating the vascular alpha1-adrenergic receptor  | 5. 発行年<br>2017年        |
| 3. 雑誌名<br>JCI Insight  | 6. 最初と最後の頁<br>pii90903 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1172/jci.insight.90903  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>269             |
| 2. 論文標題<br>Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Atherosclerosis   | 6. 最初と最後の頁<br>236 ~ 244 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.013   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>8          |
| 2. 論文標題<br>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<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>2846 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-21270-8  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

〔学会発表〕 計14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Wakui Hiromichi   |
| 2. 発表標題<br>Intrarenal Enhancement of Leucine-Rich -2-Glycoprotein-1 in the Early Stage of Diabetic Nephropathy |
| 3. 学会等名<br>ASN kidney week 2019 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>涌井広道、浦手進吾、田村功一                      |
| 2. 発表標題<br>腎臓病に対する新しい治療ターゲット 糖尿病性腎臓病併高血圧のトピックス |
| 3. 学会等名<br>脳心血管抗加齢研究会2019                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Wakui Hiromichi  |
| 2. 発表標題<br>The pathophysiological role of angiotensin receptor-binding protein in hypertension and kidney disease |
| 3. 学会等名<br>第62回日本腎臓学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Wakui H, Kinguchi S, Yamaji T, Uneda K, Urata S, Yamada T, Haku S, Haruhara K, Ohki K, Kobayashi R, Azushima K, Toya Y, Tamura T |
| 2. 発表標題<br>Proximal Tubule Angiotensin II Type 1 Receptor-associated Protein Does Not Influence Angiotensin-Dependent Hypertension          |
| 3. 学会等名<br>ASN kidney week 2018 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小林 竜, 涌井 広道, 小豆島 健護, 畝田 一司, 白 善雅, 大城 光二, 春原 浩太郎, 金口 翔, 梅村 敏, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>アンジオテンシンII1型受容体直接結合因子ATRAPは慢性腎臓病における高血圧発症に決定的な役割を示す                |
| 3. 学会等名<br>第60回日本腎臓学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>春原 浩太郎, 涌井 広道, 小豆島 健護, 小林 竜, 大城 光二, 金口 翔, 坪井 伸夫, 横尾 隆, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>ストレプトゾトシン誘発糖尿病腎症モデルマウスにおけるAT1受容体直接結合因子ATRAPの意義               |
| 3. 学会等名<br>第60回日本腎臓学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>畝田 一司, 涌井 広道, 前田 晃延, 小豆島 健護, 白 善雅, 小林 竜, 大城 光二, 春原 浩太郎, 金口 翔, 山下 暁朗, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>ATRAPはアンジオテンシンII型受容体非依存性の機序により腎老化および寿命を制御する                                |
| 3. 学会等名<br>第60回日本腎臓学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>涌井 広道, 小林 竜, 大澤 正人, 小豆島 健護, 畝田 一司, 大城 光二, 春原 浩太郎, 金口 翔, 山地 孝弘, 山田 貴之, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>局所RAAS活性化はどのようにして高血圧を引き起こすのか? 慢性腎臓病での高血圧における尿細管ATRAPの役割                     |
| 3. 学会等名<br>第40回日本高血圧学会総会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大城 光二, 涌井 広道, 大澤 正人, 小豆島 健護, 白 善雅, 畝田 一司, 小林 竜, 春原 浩太郎, 金口 翔, 山田 貴之, 山地 孝弘, 岸尾 望, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>アディポネクチンプロモーター制御下1型アンジオテンシンII受容体結合因子(ATRAP)高発現マウスにおける慢性アンジオテンシンII刺激によるインスリン抵抗性の検討       |
| 3. 学会等名<br>第40回日本高血圧学会総会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>春原 須美玲, 小豆島 健護, 大上 尚仁, 毛利 史將, 川井 有紀, 畝田 一司, 小林 竜, 山内 淳司, 谷津 圭介, 涌井 広道, 戸谷 義幸, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>原発性アルドステロン症における24時間自由行動下血圧測定を含めた臨床的特徴の検討  |
| 3. 学会等名<br>第40回日本高血圧学会総会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>近位尿細管特異的ATRAPノックアウトマウスの作製とアンジオテンシン依存性高血圧への影響   |
| 2. 発表標題<br>高口 知之, 金口 翔, 山田 貴之, 山地 孝弘, 春原 浩太郎, 大城 光二, 白 善雅, 小林 竜, 畝田 一司, 小豆島 健護, 涌井 広道, 戸谷 義幸, 田村 功一 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本高血圧学会総会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>金口 翔, 山田 貴之, 山地 孝弘, 春原 浩太郎, 大城 光二, 白 善雅, 小林 竜, 畝田 一司, 小豆島 健護, 涌井 広道, 戸谷 義幸, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>アンジオテンシン依存性高血圧における中枢神経系でのATRAPの病態生理学的意義   |
| 3. 学会等名<br>第40回日本高血圧学会総会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高山 純佳, 鈴木 将太, 中野 雅友樹, 山田 貴之, 山地 孝弘, 金口 翔, 大城 光二, 春原 浩太郎, 小林 竜, 畝田 一司, 小豆島 健護, 橋本 達夫, 涌井 広道, 戸谷 義幸, 田村 功一 |
| 2. 発表標題<br>六君子湯のグレリン活性化作用に着目した腎保護効果の検討  |
| 3. 学会等名<br>第40回日本高血圧学会総会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>涌井 広道, 畝田 一司, 出島 徹, 田村 功一                         |
| 2. 発表標題<br>食塩感受性の成因に迫る 食塩感受性血圧調節におけるアンジオテンシン受容体結合蛋白の病態生理学的意義 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本高血圧学会総会                                     |
| 4. 発表年<br>2017年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

慢性腎臓病における高血圧発症のメカニズムを解明～疾患克服のための新たな高血圧治療の可能性～  
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/d0md7n0000000569-att/wakui20170110a.pdf>  
やせ型インスリン抵抗性と骨格筋との関わりを解明～糖尿病発症抑制の新たな可能性～  
[https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/d0md7n0000002fpk-att/20180214\\_Wakui.pdf](https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/d0md7n0000002fpk-att/20180214_Wakui.pdf)  
漢方薬『六君子湯』が慢性腎臓病による体重減少を抑制することを発見～慢性腎臓病治療の新たな一助となる可能性～  
[https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/d0md7n00000081if-att/20200203pressrelease\\_wakui\\_tsumura.pdf](https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/d0md7n00000081if-att/20200203pressrelease_wakui_tsumura.pdf)

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)              | 備考 |
|-------|---|------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 山下 暁朗<br><br>(Yamashita Akio)<br><br>(20405020) | 横浜市立大学・医学部・准教授<br><br><br>(22701)  |    |
| 研究分担者 | 田村 功一<br><br>(Tamura Kouichi)<br><br>(40285143) | 横浜市立大学・医学研究科・教授<br><br><br>(22701) |    |