

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07786

研究課題名(和文) 老化関連脳心血管病における受容体結合因子の病態生理学的意義

研究課題名(英文) A pathophysiological significance of receptor-binding factor in aging-associated cerebral cardiovascular disease

研究代表者

涌井 広道 (WAKUI, Hiromichi)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：10587330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、受容体結合蛋白ATRAP (AT1 receptor-associated protein)について、アンジオテンシン受容体結合性機能選択的制御作用、及びアンジオテンシン受容体結合に依存しない可能性のある腎臓線維化抑制作用に着目して、老化モデル動物、ATRAP遺伝子改変動物などを用いて、ATRAPの発現・活性調節機構異常と老化関連脳心血管腎臓病との関連について多面的に検討し、ATRAPの老化関連脳心血管腎臓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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤誘導性腎老化モデルの確立に成功した。老化加速病態である糖尿病性腎臓病において、近位尿細管におけるATRAPの発現低下が尿細管間質のマクローファージの極性変化を介して糖尿病系球体障害を進展させる機序を明らかにした。すなわち、ATRAPは糖尿病性腎臓病の治療標的となり得る。さらに、ATRAPがトランスフェリン1受容体に結合して内在化を促進することで、酸化ストレスを抑制し、腎性老化・腎線維化を抑制する可能性を明らかにした。研究代表者らが開発した薬剤誘導性腎老化モデルは、今後、腎性老化研究に役立つ可能性がある。さらに、ATRAPに着目した糖尿病性腎臓病、腎性老化治療の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated ATRAP (AT1 receptor-associated protein), a receptor-binding protein, in aging model animals, focusing on its function-selective regulation of angiotensin receptor binding and its possible angiotensin receptor binding-independent suppression of kidney fibrosis. We investigated the relationship between dysregulation of ATRAP expression and activity and aging-related cerebrocardiovascular and kidney diseases using ATRAP gene-modified animals to elucidate the pathophysiological significance of ATRAP in aging-related cerebrocardiovascular and kidney diseases, and to develop novel molecular targeted therapies focusing on ATRAP. We also investigated the pathophysiological significance of ATRAP in aging-related cerebrocardiovascular and kidney diseases.

研究分野：慢性腎臓病、レニン-アンジオテンシン系、高血圧、老化

キーワード：慢性腎臓病 老化 レニン-アンジオテンシン系 高血圧 糖尿病

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って、動脈硬化などの老化に関連する脳心血管腎臓病が進展する機序が重要視されている (Düvel 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・炎症反応亢進とともに老化に関連する脳心血管腎臓病の病態を進展させる可能性が指摘されており (Ferder L, et al. *Curr Hypertens Rep* 8:191-198, 2006; Aroor AR, et al. *Metabolism* 62:1543-1552, 2013), 例えば AT1 受容体欠損マウスでは野生型マウスに比べて長寿化を認め、AT1 受容体系抑制による組織での酸化ストレス・老化の抑制がこの長寿化に関与している可能性が報告されている (Benigni A, et al. *J Clin Invest* 119:524-530, 2009; Conti S, et al. *Hypertens* 60:878-883, 2012). したがって、老化に関連した脳心血管腎臓病の発症・進展において、アンジオテンシン II (Ang II) = 老化関連臓器障害促進因子、AT1 受容体 = 老化関連臓器障害促進因子受容体としてとらえることもできる。

一方で、R-A 系自体は生体内の水・電解質代謝や循環系の恒常性維持、および臓器発生・分化にとっては重要な生理的調節系である。例えば、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の発生段階からの 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 (Paul M, et al. *Physiol Rev* 86: 747-803, 2006). したがって、臓器発生・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。

現在までの予備的研究結果から、ATRAP は、AT1 受容体の生理的情報伝達系には悪影響を与えずに、病的刺激の持続による AT1 受容体下流の臓器障害と関連した情報伝達系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という機能上の大きな利点をもつ可能性が高い (Tamura K, Wakui H, et al. *Curr Med Chem*, 22: 3210-6, 2015). さらに、研究代表者は、ATRAP が、受容体結合に依存しない直接的作用 (腎臓線維化抑制作用、抗加齢制御作用) を発揮する可能性を報告した (Uneda K, Wakui H, et al. *J Am Heart Assoc* 6:e006120, 2017). しかしながら、ATRAP が老化関連脳心血管腎臓病の病態関連基盤の鍵因子としてどのように機能しているか、は未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、受容体結合蛋白 ATRAP について、受容体結合性機能選択的制御作用、及び受容体結合に依存しない新規作用 (腎臓線維化抑制作用、抗加齢制御作用) の 2 つの独自作用を切り口に、老化モデル動物、ATRAP 遺伝子改変動物を用いて、ATRAP の発現・活性調節機構異常と老化にまつわる脳心血管腎臓病との関連について多面的に検討し、ATRAP の老化関連脳心血管腎臓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うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) アリストロキア酸腎症の腎老化モデルとしての検討

C57BL/6 マウス、8 週齢、オスを Vehicle 群とアリストロキア酸投与 (AA) 群の 2 群に振り分けた。1 週間の馴化期間を設けた後、AA を投与開始した。AA 投与方法は、AA (3mg/kg)、週 2 回、4 週間腹腔内投与した。リモデリングのために、投与後期間 4 週間を置いて解剖を行った。投与期間中に体重や血圧などの生理学的データを取得し、解剖時の標本で腎機能、腎病理所見に加え、腎臓における細胞老化、酸化ストレス蓄積、抗老化関連遺伝子発現について解析した。

(2) 糖尿病性腎臓病における尿細管 ATRAP の病態生理学的意義についての検討

野生型 C57BL/6 マウスおよび全身性 ATRAP ノックアウトマウスに対して streptozotocin (STZ) を 55mg/kg/day、5 日間連続で腹腔内投与することで糖尿病を惹起した。体重や血圧、血糖値などの生理学的データを取得するとともに、尿中アルブミン排泄量の測定を行った。STZ 投与 24 週後に解剖を行い、腎臓の病理所見に加え、腎臓におけるマクロファージの発現について解析した。また、全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群および野生型糖尿病群に対して抗炎症作用を有する M2 マクロファージ養子移植実験を行った。さらに、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスおよびコントロールマウスに対しても同様に糖尿病を惹起して解析を行った。

(3) ATRAP の新規結合蛋白の同定と腎線維化における機能的意義の検討

酸化ストレス制御に関わる ATRAP 結合タンパク質を同定するために、まず Flag タグ付きマウ

ス ATRAP (F-mATRAP) をドキシサイクリン依存的に発現誘導可能な HEK293 細胞を構築した。次に、F-mATRAP 複合体を免疫沈降し、その複合体について質量分析を施行した。その結果得られた複合体構成タンパク質候補のうち TfR1 に着目し、分子的相互作用を免疫沈降法、ウエスタンブロット解析により検証した。次に、ATRAP 発現誘導による TfR1 タンパク質および mRNA 発現量、細胞内局在をウエスタンブロット解析、RT-qPCR 解析、免疫蛍光染色解析を用いて解析した。また、ATRAP 発現誘導時が TfR1 の機能である鉄取り込みに影響するかを、細胞内鉄濃度を測定することで評価した。さらに、酸化ストレスシグナルへの影響を NRF2 タンパク質発現、その NRF2 が転写する HO-1 mRNA 発現の変化を解析することで評価した。

4. 研究成果

(1) Vehicle 群と比較し、AA 群では腎重量/体重比は有意に低下を認めた。さらに、AA 群では血漿クレアチニン濃度、血漿尿素窒素濃度、クレアチニンクリアランスは有意に低下し、AA 投与によって腎萎縮と腎機能低下を引き起こした。病理学所見として、AA 群では糸球体の萎縮と尿細管間質線維化を引き起こした。ただし、Vehicle 群と AA 群において、収縮期血圧や心拍数、心臓/体重比に明らかな差はなかった。また AA 群において、病理学的に動脈硬化病変や糸球体硬化所見は認められなかった。リアルタイム定量 RT-PCR 解析では AA 群で腎臓における p16、p53、p21 発現上昇があり、senescence-associated β -galactosidase 染色を行うと AA 群で陽性所見を広く認めた。透過型電子顕微鏡観察では、AA 群の近位尿細管細胞においてミトコンドリア異常と、それに付随するオートファジー亢進所見を認めた。また、ウエスタンブロット解析で AA 群において、4-hydroxy-2-nonenal レベルが上昇し、AA 投与による酸化ストレスレベル上昇を示した。最後に、抗老化遺伝子発現をウエスタンブロット解析したところ、腎臓における抗老化遺伝子発現のうち、Klotho は発現低下していたが、NAMPT や SIRT1 の発現変動は明らかでなかった。この AAN マウスモデルにおいて、腎機能の低下に加え、腎萎縮、尿細管間質線維化などの加齢腎の老化形質を一部惹起した。さらに、AA 投与による腎臓での細胞老化の惹起と、それに付随するミトコンドリア異常や酸化ストレスレベル上昇も見出した。また、腎臓における Klotho 発現低下から、この AAN マウスモデルで表出した老化表現型は Klotho と関連する可能性はあるが、今回の結果からは NAD⁺-SIRT 経路との関連性は明らかにされなかった。また、本研究の腎病変とこれら老化機序との因果関係については依然として十分に明らかにされていないため、加齢腎モデルとして十分な適性を検証するためには、さらなる介入実験などが必要と考えられる。それにも関わらず、この AAN マウスモデルでは簡便な操作で顕著な腎線維化、腎機能低下をはじめとした病理像を含めて腎老化病態を引き起こした。今回の研究結果はこの AAN マウスモデルが加齢腎モデルとして検討される端緒となることを示し、この研究結果に立脚した老化病態に対する新規治療の研究発展が期待される。

(2) 全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群は野生型糖尿病群と比較して、体重、血圧、血糖値は同等であった。それに対して、全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群は野生型糖尿病群と比較して、尿中アルブミン排泄量の増加を認めていた。腎臓の病理学所見として、全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群は野生型糖尿病群と比較して、糸球体の拡大や足細胞脱落といった著明な糸球体障害を認めた。その一方で、ATRAP が高発現している尿細管間質の障害は同程度であった。それに対して、全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群は野生型糖尿病群と比較して、尿細管間質において M2 マクロファージの発現の減少を認めた。M2 マクロファージ養子移植により、全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群は野生型糖尿病群と同程度まで糸球体障害が改善した。また、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウト糖尿病群はコントロール糖尿病群と比較して、尿細管間質の M2 マクロファージの発現が減少していた。全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群は野生型糖尿病群と比較して著明な糸球体障害を認めるものの、尿細管間質の障害は同程度であった。この機序としては、ATRAP が欠損することで尿細管の RAS、特に AT1 受容体の過剰活性化することで、臓器保護的に作用する M2 マクロファージが減少することによるものと考えられた。このことは、近位尿細管特異的 ATRAP ノックアウトマウスでも確認することができた。また、M2 マクロファージ養子移植を行うことで全身性 ATRAP ノックアウト糖尿病群は、野生型糖尿病群と同程度まで糸球体障害が改善した。これは、腎臓でのサイトカイン環境が変化し、炎症や酸化ストレスなどが改善することに伴うものと考えられた。以上のことから、尿細管 RAS 過剰活性化により尿細管間質での M2 マクロファージの発現が減少して糸球体障害の進展に関与する、尿細管-糸球体連関が明らかとなった。今後、尿細管に着目した ATRAP 活性化療法は糖尿病性腎症の新規治療戦略として期待される。

(3) ドキシサイクリン依存的に Flag タグ付き-マウス ATRAP (F-mATRAP) を発現誘導する HEK293 を樹立し、ドキシサイクリン依存的に適切に F-mATRAP 発現が誘導されることをウエスタンブロット解析、免疫蛍光染色で確認した。樹立した細胞を用いて F-mATRAP 複合体を精製し質量分析を行った結果、376 個の ATRAP 複合体構成タンパク質候補を同定した。そのタンパク質候補は細胞内輸送に関わる分子が多いことがわかり、また TfR1 を含む膜受容体が複数同定された。TfR1 は酸化ストレスを伴う腎線維化に関わるということが報告されているため、ATRAP と TfR1 の分子的相互作用を培養細胞やマウスの腎組織を用いて確認した。次に、ATRAP 発現の増強時により、細胞

全体での TfR1 の発現が変動しない一方、細胞膜における TfR1 発現が減少することを、生化学的な細胞膜分画法や蛍光染色法を用いて明らかとした。さらに ATRAP 発現誘導により、細胞内鉄量の低下と酸化ストレスシグナルの一つである NRF2, HO-1 発現の低下することを明らかにした。以上より、ATRAP が TfR1 と相互作用し、TfR1 の膜局在制御を介しその機能を抑制する事が明らかにされた。ATRAP は細胞内鉄濃度を抑制し、その結果、酸化ストレスシグナルを抑制している可能性がある。これらの結果は培養細胞を用いたものであり、酸化ストレスを誘導する動物モデルなどを用いた個体レベルでの ATRAP-TfR1 経路の生理的意義の解析が今後の課題である。具体的には、ATRAP と TfR1 の直接相互作用の解析や、相互作用部位の同定など、より詳細な検討が必要である。さらに今回、ATRAP 複合体構成因子として、TfR1 以外にも酸化ストレス制御に関わる膜分子が複数同定された。ATRAP 分子機構を解明することで ATRAP が酸化ストレス、ミトコンドリア障害をともなう加齢性腎線維化に関与するというこれまでの報告の分子メカニズムの解明につながると考える。また、これまでに Angiotensin II - AT1 受容体経路における酸化ストレス誘導を ATRAP 抑制していることも明らかにしている。このように、ATRAP による酸化ストレス制御の全容を明らかにし、腎性老化の発症のメカニズム解明につなげていく事が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kawai Yuki, Toya Yoshiyuki, Wakui Hiromichi, Fujikawa Tetsuya, Ueda Eiko, Azushima Kengo, Mitsuhashi Hiroshi, Kawano Tomoyuki, Kuji Tadashi, Yamaguchi Satoshi, Ohnishi Toshimasa, Tamura Kouichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Comparison of the effects of weekly and biweekly intravenous CERA administration on erythropoiesis: A randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Hypertension	6. 最初と最後の頁 870 ~ 878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jch.14171	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 Uneda Kazushi, Kawai Yuki, Yamada Takayuki, Kinguchi Sho, Azushima Kengo, Kanaoka Tomohiko, Toya Yoshiyuki, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Systematic review and meta-analysis for prevention of cardiovascular complications using GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in obese diabetic patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89620-7	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 Kawai Yuki, Toya Yoshiyuki, Wakui Hiromichi, Fujikawa Tetsuya, Ueda Eiko, Azushima Kengo, Kinguchi Sho, Mitsuhashi Hiroshi, Kawano Tomoyuki, Kuji Tadashi, Yamaguchi Satoshi, Ohnishi Toshimasa, Tamura Kouichi	4. 巻 147
2. 論文標題 Potential effective treatment of shortening continuous erythropoietin receptor activator treatment interval combined with iron supplementation in hemodialysis patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 118 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.05.010	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 Kawai Yuki, Sankoda Akiko, Waki Kayo, Miyake Kana, Hayashi Aki, Mieno Makiko, Wakui Hiromichi, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficacy of the Self-management Support System DialBetesPlus for Diabetic Kidney Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e31061 ~ e31061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/31061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto Shunichiro, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Yamaji Takahiro, Urate Shingo, Suzuki Toru, Abe Eriko, Tanaka Shohei, Taguchi Shinya, Yamada Takayuki, Kinguchi Sho, Kamimura Daisuke, Yamashita Akio, Sano Daisuke, Nakano Masayuki, Hashimoto Tatsuo, Tamura Kouichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Tissue-specific expression of the SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, in mouse models of chronic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96294-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

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

1. 著者名 Tsukamoto Shunichiro, Okami Naohito, Yamada Takayuki, Azushima Kengo, Yamaji Takahiro, Kinguchi Sho, Uneda Kazushi, Kanaoka Tomohiko, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 41
2. 論文標題 Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 911 ~ 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-021-05956-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara Akira, Ozawa Moe, Sumida Koichiro, Hirawa Nobuhito, Yatsu Keisuke, Ichihara Nao, Haze Tatsuya, Komiya Shiro, Ohki Yuki, Kobayashi Yusuke, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 LPIN1 is a new target gene for essential hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 536 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000003046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Yuki, Uneda Kazushi, Yamada Takayuki, Kinguchi Sho, Kobayashi Kazuo, Azushima Kengo, Kanaoka Tomohiko, Toya Yoshiyuki, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 183
2. 論文標題 Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 109146 ~ 109146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2021.109146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Urate Shingo, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Yamaji Takahiro, Suzuki Toru, Abe Eriko, Tanaka Shohei, Taguchi Shinya, Tsukamoto Shunichiro, Kinguchi Sho, Uneda Kazushi, Kanaoka Tomohiko, Atohe Yoshitoshi, Funakoshi Kengo, Yamashita Akio, Tamura Kouichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Aristolochic Acid Induces Renal Fibrosis and Senescence in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12432 ~ 12432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222212432	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 Ishigami Tomoaki, Nanki Toshihiro, Sugawara Takuya, Uchida Kotaro, Takeda Hiroyuki, Sawasaki Tatsuya, Chen Lin, Doi Hiroshi, Arakawa Kentaro, Saigo Sae, Yoshimi Ryusuke, Taguri Masataka, Kimura Kazuo, Hibi Kiyoshi, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Tamura Kouichi, on behalf of ORACLE Arthritis Investigators	4. 巻 4
2. 論文標題 Rationale and Design of the Orenia Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis Study (ORACLE Arthritis Study): Implications of Biologics against Rheumatoid Arthritis and the Vascular Complications, Subclinical Atherosclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods and Protocols	6. 最初と最後の頁 83 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mps4040083	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 Ueda Eiko, Fujikawa Tetsuya, Toya Yoshiyuki, Kuji Tadashi, Kakimoto Shino Midori, Kawai Yuki, Kawano Tomoyuki, Azushima Kengo, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Clinical significance of a novel reticulocyte based erythropoietin resistance index in HD patients: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13772	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 Taguchi Shinya, Azushima Kengo, Yamaji Takahiro, Urate Shingo, Suzuki Toru, Abe Eriko, Tanaka Shohei, Tsukamoto Shunichiro, Kamimura Daisuke, Kinguchi Sho, Yamashita Akio, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of tumor necrosis factor- inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02864-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saigo Sae, Kino Tabito, Uchida Kotaro, Sugawara Takuya, Chen Lin, Sugiyama Michiko, Azushima Kengo, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi, Ishigami Tomoaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Blood Pressure Elevation of Tubular Specific (P)RR Transgenic Mice and Lethal Tubular Degeneration due to Possible Intracellular Interactions between (P)RR and Alternative Renin Products	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 302 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haruhara Kotaro, Suzuki Toru, Wakui Hiromichi, Azushima Kengo, Kurotaki Daisuke, Kawase Wataru, Uneda Kazushi, Kobayashi Ryu, Ohki Kohji, Kinguchi Sho, Yamaji Takahiro, Kato Ikuma, Ohashi Kenichi, Yamashita Akio, Tamura Tomohiko, Tsuboi Nobuo, Yokoo Takashi, Tamura Kouichi	4. 巻 101
2. 論文標題 Deficiency of the kidney tubular angiotensin II type1 receptor?associated protein ATRAP exacerbates streptozotocin-induced diabetic glomerular injury via reducing protective macrophage polarization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 912 ~ 928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.01.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano Saori, Mikami Taro, Matsubara Shinobu, Maegawa Jiro, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi, Yoshimi Ryusuke	4. 巻 18
2. 論文標題 Preliminary Report: The Relevance of Tumor Necrosis Factor- in Acquired Primary Lymphedema?A Histopathological Investigation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lymphatic Research and Biology	6. 最初と最後の頁 232 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lrb.2019.0046	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 Motohashi Hiroaki, Tahara Yu, Whittaker Daniel S., Wang Huei-Bin, Yamaji Takahiro, Wakui Hiromichi, Haraguchi Atsushi, Yamazaki Mayu, Miyakawa Hiroki, Hama Koki, Sasaki Hiroyuki, Sakai Tomoko, Hirooka Rina, Takahashi Kengo, Takizawa Miku, Makino Saneyuki, Aoyama Shinya, Colwell Christopher S., Shibata Shigenobu	4. 巻 97
2. 論文標題 The circadian clock is disrupted in mice with adenine-induced tubulointerstitial nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 728 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.09.032	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 Wakui Hiromichi, Yamaji Takahiro, Azushima Kengo, Uneda Kazushi, Haruhara Kotaro, Nakamura Akiko, Ohki Kohji, Kinguchi Sho, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Rikkunshito treatment on renal fibrosis/inflammation and body weight reduction in a unilateral ureteral obstruction model in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58214-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Kouichi, Yamaji Takahiro, Azushima Kengo, Wakui Hiromichi	4. 巻 43
2. 論文標題 Mass clinical survey as a possible population strategy for the better control of hypertension in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 463 ~ 465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0381-9	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 Wakui Hiromichi	4. 巻 24
2. 論文標題 The pathophysiological role of angiotensin receptor-binding protein in hypertension and kidney diseases: Oshima Award Address 2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 289 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01861-4	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 Ueda Eiko, Toya Yoshiyuki, Wakui Hiromichi, Kawai Yuki, Azushima Kengo, Fujita Takayuki, Saigusa Yusuke, Yamanaka Takeharu, Yabuki Yuichiro, Mikami Taro, Goda Motohiko, Sugano Teruyasu, Tamura Kouichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Low density lipoprotein apheresis mediated endothelial activation therapy to severe peripheral artery disease study: Rationale and study design	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 524 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13546	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 Yamada Takayuki, Fujisaki Tomohiro, Chopra Nitin, Yamaji Takahiro, Azushima Kengo, Kobayashi Ryu, Kinguchi Sho, Urate Shingo, Suzuki Toru, Abe Eriko, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi, Steinberg Daniel	4. 巻 94
2. 論文標題 Effect of renin-angiotensin system blockers on contrast-induced acute kidney injury in patients with normal or mild-to-moderate reduced kidney function undergoing coronary angiography: A?systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Nephrology	6. 最初と最後の頁 227 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5414/CN110171	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 Ohki Kohji, Wakui Hiromichi, Uneda Kazushi, Azushima Kengo, Haruhara Kotaro, Kinguchi Sho, Urate Shingo, Yamada Takayuki, Yamaji Takahiro, Kobayashi Ryu, Kanaoka Tomohiko, Minegishi Shintaro, Ishigami Tomoaki, Fujikawa Tetsuya, Toya Yoshiyuki, Tamura Kouichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Effects of Erythropoietin-Stimulating Agents on Blood Pressure in Patients with Non-Dialysis CKD and Renal Anemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Diseases	6. 最初と最後の頁 299 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000507396	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 Yamada Takayuki, Ueyama Hiroki, Chopra Nitin, Yamaji Takahiro, Azushima Kengo, Kobayashi Ryu, Kinguchi Sho, Urate Shingo, Suzuki Toru, Abe Eriko, Saigusa Yusuke, Wakui Hiromichi, Partridge Paulina, Burger Alfred, Bravo Claudio A., Rodriguez Maria A., Ivey-Miranda Juan, Tamura Kouichi, Testani Jeffery, Coca Steven	4. 巻 5
2. 論文標題 Systematic Review of the Association Between Worsening Renal Function and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.06.031	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 Suzuki Toru, Kamimura Daisuke, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 44
2. 論文標題 May need more comprehensive approach to residual risks in well controlled hypertensive patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 253 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-00567-0	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 -

1. 著者名 Horigome Mari, Kobayashi Ryu, Hanaoka Masaaki, Kinguchi Sho, Kanaoka Tomohiko, Toya Yoshiyuki, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A case of minimal change nephrotic syndrome with pregnancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00568-5	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 Yamada Takayuki, Wakabayashi Mako, Bhalla Abhinav, Chopra Nitin, Miyashita Hirota, Mikami Takahisa, Ueyama Hiroki, Fujisaki Tomohiro, Saigusa Yusuke, Yamaji Takahiro, Azushima Kengo, Urate Shingo, Suzuki Toru, Abe Eriko, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-020-01197-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 -

1. 著者名 Kinguchi Sho, Wakui Hiromichi, Ito Yuzuru, Kondo Yoshinobu, Azushima Kengo, Osada Uru, Yamakawa Tadashi, Iwamoto Tamio, Yutoh Jun, Misumi Toshihiro, Yasuda Gen, Yoshii Taishi, Haruhara Kotaro, Kobayashi Yusuke, Yamanaka Takeharu, Terauchi Yasuo, Tamura Kouichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship between basal sodium intake and the effects of dapagliflozin in albuminuric diabetic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79687-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 -

1. 著者名 Ishii Takeo, Kumagae Tomohiro, Wakui Hiromichi, Urate Shingo, Tanaka Shohei, Abe Eriko, Suzuki Toru, Yamaji Takahiro, Kinguchi Sho, Kobayashi Ryu, Haruhara Kotaro, Nakamura Takashi, Kobayashi Shuzo, Tamura Kouichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Tissue xanthine oxidoreductase activity in a mouse model of aristolochic acid nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 507 ~ 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 涌井広道
2. 発表標題 受容体結合タンパク (ATRAP) による血圧と臓器障害制御 Up date
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 涌井広道
2. 発表標題 アンジオテンシン受容体結合因子を標的とした腎臓病治療
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 涌井広道
2. 発表標題 アンジオテンシン受容体結合因子を標的とした高血圧・脳心血管腎臓代謝内分泌病の病態連関制御
3. 学会等名 第44回日本高血圧学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

細胞内鉄濃度の新たな制御機構を解明
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2022/20221110abe.html>
腎尿管 - 糸球体連関における免疫細胞マクロファージのスイッチングの関与を解明
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2021/20220303wakui.html>
2型糖尿病患者の肥満やアルブミン尿に着目した ネットワークメタ解析
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2021/20211202wakui.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	山下 暁朗 (Yamashita Akio) (20405020)	横浜市立大学・医学研究科・客員教授 (22701)	
研究 分 担 者	田村 功一 (Tamura Kouichi) (40285143)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------