

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20K08612
研究課題名（和文）腎臓線維化の（プロ）レニン受容体による制御機構の解明

研究課題名（英文）(Pro)renin receptor and renal fibrosis

研究代表者
廣瀬 卓男（Hirose, Takuo）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20599302
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）：（プロ）レニン受容体[(P)RR]はレニン・アンジオテンシン系の新規構成因子として同定され、これまでヒトの多く疾患に関与していることが明らかになっている。(P)RRの腎臓線維化における病態生理学的役割を解明するため、ヒト及び動物実験、培養細胞を用いた検討を行った。(P)RRは腎臓線維化において、V-ATPaseの機能に寄与することでフィブロネクチンやコラーゲン等の線維化タンパク質の細胞外への輸送を制御し、腎臓線維化の進行に関与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究のヒト及び動物実験、培養細胞を用いた検討により、腎臓線維化における(P)RRの病態生理学的役割が明らかとなった。腎臓線維化において、(P)RRは線維化タンパク質の細胞外への輸送をV-ATPaseを介して制御していた。これまで(P)RRを標的する薬剤は開発されておらず、本研究成果が腎臓線維化に対する新たな予防・治療戦略の基盤となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The (pro)renin receptor [(P)RR] is identified as a component of the renin-angiotensin system and this has been shown to be involved in many human diseases. To elucidate the pathophysiological role of (P)RR in renal fibrosis, we performed experiments in human, animals, and cultured cells. (P)RR contributes to renal fibrosis by regulating V-ATPase function and the transport of fibrotic proteins such as fibronectin and collagen to the extracellular space.

研究分野：分子生物学

キーワード：（プロ）レニン受容体 線維化 腎臓 レニン・アンジオテンシン系 形質転換 尿細管障害 周皮細胞

1. 研究開始当初の背景

組織線維化は脳を除くほぼ全身の主要な臓器に生じ、線維化を起こした臓器は最終的に機能不全に陥る。一度生じた線維化は不可逆的であり、腎臓で線維化が進行すると腎機能が低下し、透析や腎移植などの腎代替療法を迫られる。腎代替療法を必要とする患者数は増加の一途を辿っており、本邦における慢性透析患者数は2017年末時点で約33万人であり、患者や家族の大きな負担を強いるのみならず、医療経済・健康保険財政上、国民全体に負担を強いている。したがって、腎臓線維化における治療標的を明らかにし、腎機能の低下を抑制もしくは回復を可能とする治療薬開発へつなげることは、腎臓を対象とした研究の成果として望まれるものの1つと考えられる。しかし、腎臓は他臓器に比べ、尿細管細胞、メサンギウム細胞、細胞外基質産生細胞、血管内皮細胞、血管周皮細胞といった多様な細胞で構成されており、加えてエリスロポエチン産生細胞などの腎臓特有の細胞も存在するため、線維化を引き起こす機序は複雑で不明な部分が多い。

これまで急性腎障害や慢性腎臓病などの患者を対象とした観察研究や、虚血再灌流や片側尿管結紮術(UUO)、糖尿病性腎症といった腎臓線維化に関わる動物実験モデルを用いた検討が行われ、腎臓線維化の原因として、レニン・アンジオテンシン系(RAS)、上皮間葉移行(EMT)、Wntシグナル系、慢性腎臓病に伴う炎症、腎性貧血や尿毒症などが関与していることが明らかとなっている。この内、RASは生体内の主要な血圧調節系であり、組織障害・線維化に深く関わっているホルモン系である。数多くの臨床研究により、RASの阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)が腎臓保護作用を有することが明らかにされている。加えて、動物モデルにおいてもRASの病的な活性化がTGF- β 等のサイトカインの誘導や血行動態の変化等を介して腎臓線維化の進行に関与していることが明らかとなっている。

(プロ)レニン受容体[(P)RR]はレニン・プロレニンに対する受容体であり、RASの新たな構成因子として同定された(1)。(P)RRはATP6AP2とも呼ばれ、RASを介して機能する他に、全長型(P)RRから酵素切断的に可溶型(P)RRと膜貫通型(P)RRが産生され、血中・尿中に可溶型(P)RRが存在し(2,3)、腎臓障害を有する患者で血中可溶型(P)RR濃度が上昇すること(4,5)、液胞系の多彩なオルガネラ内部の酸性化に関与するH⁺ポンプ(V-ATPase)に付随し、その集合体形成や機能維持に必須のタンパク質であること(6,7)、Wntシグナル系を介し組織の発生・再生・癌化に関与すること(8)などが報告されている。即ち、(P)RRには全長型、可溶型、膜貫通型の3種の形態が存在し、この3形態の発現量が細胞種、環境、病態等により変化することにより(P)RRがRASの調節、細胞線維化、細胞内酸性化、発達調節などといった複数の機能を発揮・相互干渉させて生命維持や組織障害に関与していると予想される。加えて、我々はエクソン4が欠失した(P)RRがV-ATPaseの機能調節を介してヒト病態に関与していることを報告している(7)。しかしながら、これまで腎臓線維化に対して(P)RRがどのように関与しているかの詳細なメカニズムは明らかになっていない。

2. 研究の目的

上記背景より、(P)RRの腎臓線維化への関与とその作用機序をヒト及び動物実験、培養細胞を用いて

- (1) 酵素免疫測定法(ELISA)によるヒト血中・尿中可溶型(P)RR濃度の測定
- (2) 組織特異的ノックアウトモデル及び動物疾患モデルを用いたインターベンション実験
- (3) (P)RRノックアウト細胞を用いた(P)RRの機能解析を行うことにより相補的・網羅的に解明する。以上により、腎臓線維化における(P)RRの病態生理学的役割を解明し、(P)RRによる臓器障害という観点に立脚した新しい予防・治療戦略の基盤を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 酵素免疫測定法(ELISA)によるヒト血中・尿中可溶型(P)RR濃度の測定
大迫研究の保存血液、尿検体を用いて可溶型(P)RR濃度を定量し、可溶型(P)RRが腎臓線維化の病態を表現する新たな診断マーカーとなるかを検証した。特に、腎機能(推定糸球体濾過量)や血圧値、遺伝子多型など腎臓障害に関わる表現型や血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度といった他のRASのマーカーとの横断的な解析を行った。横断的な解析を基に、1997年以降の22年間における慢性腎臓病・総死亡等のリスクとの関連について縦断的分析を行った。

- (2) 組織特異的ノックアウトモデル及び動物疾患モデルを用いたインターベンション実験
Nguyen博士らが作製した(P)RR floxed マウス(7)と腎尿管特異的に誘導性Creを発現するマウス(tam-KspCad-CreERT2)を交配した。この(P)RRノックアウトマウスにおいて、(P)RRとRAS構成因子やV-ATPase、Wnt/ β カテニンとの関連を検討し、RAS阻害薬等の腎臓線維化の進展抑制効果を検討した。加えて、腎臓線維化が進行するUUOモデルや腎うっ血モデル(9)等を用いて

同様の検討を行った。

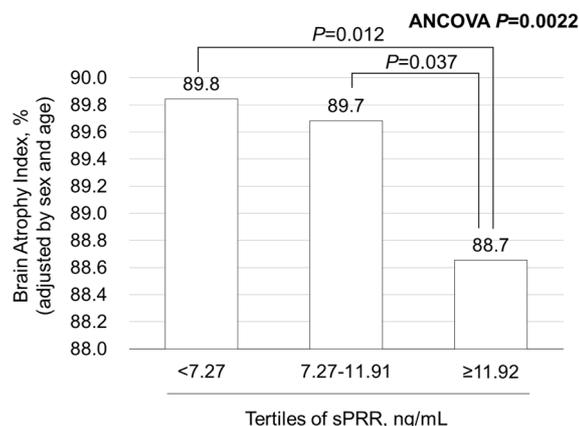
(3) (P)RR ノックアウト細胞を用いた(P)RR の機能解析

(P)RR flox マウスから尿細管細胞やペリサイト(血管周皮細胞)をフローサイトメトリーにより単離し、発現ベクターを用いて(P)RR の 3 形態(全長型、可溶型、膜貫通型)、ヒト病態に関わることを我々が明らかにしているエクソン 4 欠失(P)RR (7)を導入した後、TAT-cre を感染させ flox マウス由来(P)RR をノックアウトして、発現ベクター由来(P)RR のみを単一に発現する初代培養細胞を作製した。この細胞の表現型の観察や遺伝子発現の変化、細胞内情報伝達系の変化の検討を行った。加えて、細胞表面に存在するカドヘリン、リソソーム膜上に存在する Lamp1、細胞小胞に存在する Rab ファミリー等との二重染色により、(P)RR の各形態の細胞内の局在を検討した。また、RAS 阻害薬の投与や低酸素や酸化ストレスなどの刺激を加え、それぞれの形態の機能を解析した。

4. 研究成果

(1) 酵素免疫測定法(ELISA)によるヒト血中・尿中可溶型(P)RR 濃度の測定

大迫研究の保存血清・尿検体にて可溶型(P)RR 濃度を ELISA により測定した。血清可溶型(P)RR 濃度の平均値は 9.9 ± 5.0 ng/mL であった。横断解析、縦断解析ともに、腎機能(推定糸球体濾過量)や血圧値、遺伝子多型など腎臓障害に関連する臨床表現型や、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度といった他の RAS の血液マーカーとの関連は認められなかった。一方、脳萎縮の指標の一つである BAI [brain-atrophy index, brain parenchymal area / intracranial area * 100 (%)] と血清可溶型(P)RR 濃度に負の関連が認められ、血清可溶型(P)RR 濃度が高いほど脳萎縮が進行していた。この関連は、性、年齢、BMI、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病既往、降圧薬服用、収縮期血圧で補正後も有意であった(図)。



図：大迫一般地域住民における血清可溶型(P)RR 濃度と脳萎縮の関連。血清可溶型(P)RR 濃度高値で有意な脳萎縮が認められた。

(2) 組織特異的ノックアウトモデル及び動物疾患モデルを用いたインターベンション実験

(P)RR floxed マウスと腎尿細管特異的に誘導性 Cre を発現するマウス(tam-KspCad-CreERT2)を交配させたところ、この腎尿細管組織特異的(P)RR ノックアウトマウスは生後 7 日目に水腎症・Unilateral Ureteral Obstruction (UUO)様の線維化した腎臓が得られた。qPCR およびウエスタンブロットにより、この腎尿細管組織特異的(P)RR ノックアウトマウスより得られた水腎症様の腎臓では、フィブロネクチンや α SMA といった線維化マーカー、KIM1 やオステオポンチンといった腎障害マーカーが有意に上昇していることが明らかとなった。一方、他のレニン・アンジオテンシン系の構成因子の発現は変化しないか、減少していた。また、(P)RR が機能調節を担っている液胞型 V-ATPase の構成因子のタンパク質発現は減少していた。

動物疾患モデルを用いたインターベンション実験では、各種疾患モデルにおける(P)RR およびレニン・アンジオテンシン系や V-ATPase、Wnt/ β カテニン系に関連する遺伝子・タンパク質の発現を検討した。食塩感受性高血圧モデルである Dahl S ラットに高食塩負荷を行うと、特に近位尿細管にて(P)RR と V-ATPase 構成因子の発現が上昇していた。一方、左右腎静脈間の中心静脈を完全結紮して作製する腎うっ血モデル(9)や腎結石形成モデル(10)の腎臓においては、線維化マーカーの発現亢進が認められたが、(P)RR と V-ATPase 構成因子の発現が遺伝子、タンパク質ともに減少していた。

(3) (P)RR ノックアウト細胞を用いた(P)RR の機能解析

ペリサイトにて発現ベクター由来(P)RR のみを単一に発現させた後、TGF- β 誘導性に線維化を促進した。全長型(P)RR を発現させた細胞に比べ、可溶型(P)RR や膜貫通型(P)RR のみ、酵素切断配列変異型(P)RR を発現させた細胞では、フィブロネクチンやコラーゲン等の線維化タンパク質の細胞外への輸送が低下し、これら線維化タンパク質が細胞内に蓄積していた。加えて、細胞表面に存在するカドヘリン、リソソーム膜上に存在する Lamp1、細胞小胞に存在する Rab ファミリー等と(P)RR の二重染色を行った。(P)RR は Lamp1、Rab7 等と共同在しており、細胞内オルガネラの膜上に発現していることが明らかとなった。

また、ヒト腎近位尿細管細胞(HK2 細胞)やマウス腎集合管細胞(M1 細胞)においても(P)RR の 3 形態(全長型、可溶型、膜貫通型)および、酵素切断配列変異型(P)RR のそれぞれを発現させた。全長型では細胞生存能に変化は無かったが、可溶型(P)RR や膜貫通型(P)RR のみ、酵素切断配列変異型(P)RR を発現させた細胞では細胞生存能が低下した。加えて、(P)RR のタンパク質の発現

制御には、AKT/mTOR 系が関与していた。

以上の結果より、(P)RR は腎臓線維化において、V-ATPase の機能に寄与することでフィブロネクチンやコラーゲン等の線維化タンパク質の細胞外への輸送を制御することで、その進行関与していると考えられた。

< 引用文献 >

1. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002;109:1417-1427.
2. Cousin C, Bracquart D, Contrepas A, Corvol P, Muller L, Nguyen G. Soluble form of the (pro)renin receptor generated by intracellular cleavage by furin is secreted in plasma. *Hypertension.* 2009;53:1077-1082.
3. Nguyen G, Blanchard A, Curis E, Bergerot D, Chambon Y, Hirose T, Caumont-Prim A, Tabard SB, Baron S, Frank M, Totsune K, Azizi M. Plasma soluble (pro)renin receptor is independent of plasma renin, prorenin, and aldosterone concentrations but is affected by ethnicity. *Hypertension.* 2014;63:297-302.
4. Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Horino T, Fujimoto S, Ohguro T, Yoshimoto Y, Ikebe M, Yuasa K, Hoshino E, Iiyama T, Ichihara A, Terada Y. Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:848-856.
5. Narumi K, Sato E, Hirose T, Yamamoto T, Nakamichi T, Miyazaki M, Sato H, Ito S. (Pro)renin receptor is involved in mesangial fibrosis and matrix expansion. *Sci Rep.* 2018;8:16.
6. Kinouchi K, Ichihara A, Sano M, Sun-Wada GH, Wada Y, Kurauchi-Mito A, Bokuda K, Narita T, Oshima Y, Sakoda M, Tamami Y, Sato H, Fukuda K, Itoh H. The (pro)renin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H⁺-ATPase assembly in murine cardiomyocytes. *Circ Res.* 2010;107:30-34.
7. Hirose T, Cabrera-Socorro A, Chitayat D, Lemonnier T, Féraud O, Cifuentes-Diaz C, Gervasi N, Mombereau C, Ghosh T, Stoica L, Bacha JDA, Yamada H, Lauterbach MA, Guillon M, Kaneko K, Norris JW, Siriwardena K, Blasér S, Teillon J, Mendoza-Londono R, Russeau M, Hadoux J, Ito S, Corvol P, Matheus MG, Holden KR, Takei K, Emiliani V, Bennaceur-Griscelli A, Schwartz CE, Nguyen G, Groszer M. ATP6AP2 variant impairs CNS development and neuronal survival to cause fulminant neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2019;129(5):2145-2162.
8. Shibayama Y, Fujimori T, Nguyen G, Hirose T, Totsune K, Ichihara A, Kitada K, Nakano D, Kobori H, Kohno M, Masaki T, Suzuki Y, Yachida S, Nishiyama A. (Pro)renin receptor is crucial for Wnt/ β -catenin-dependent genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2015;5:8854.
9. Shimada S, Hirose T, Takahashi C, Sato E, Kinugasa S, Ohsaki Y, Kisu K, Sato H, Ito S, Mori T. Pathophysiological and molecular mechanisms involved in renal congestion in a novel rat mode. *Sci Rep.* 2018;8(1):16808.
10. Anan G, Hirose T, Kikuchi D, Takahashi C, Endo A, Ito H, Sato S, Nakayama S, Hashimoto H, Ishiyama K, Kimura T, Takahashi K, Sato M, Mori T. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation. *Pharmacol Res.* 2022;186:106524.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Laouari Denise, Vergnaud Paul, Hirose Takuo, Zaidan Mohamad, Rabant Marion, Nguyen Clement, Burtin Martine, Legendre Christophe, Codogno Patrice, Friedlander Gerard, Anglicheau Dany, Terzi Fabiola	4. 巻 102
2. 論文標題 The sexual dimorphism of kidney growth in mice and humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 78 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.02.027	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 Muroya Tomoko, Satoh Michihiro, Murakami Takahisa, Nakayama Shingo, Asayama Kei, Hirose Takuo, Tatsumi Yukako, Inoue Ryusuke, Tsubota-Utsugi Megumi, Hara Azusa, Kogure Mana, Nakaya Naoki, Nomura Kyoko, Kikuya Masahiro, Metoki Hirohito, Imai Yutaka, Hozawa Atsushi, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Association between urinary sodium-to-potassium ratio and home blood pressure and ambulatory blood pressure: the Ohasama study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 862 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000003087	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 Namba Masumi, Kobayashi Tomoe, Kohno Mayumi, Koyano Takayuki, Hirose Takuo, Fukushima Masaki, Matsuyama Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Creation of X-linked Alport syndrome rat model with Col4a5 deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00354-y	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 Kashio-Yokota Yurina, Sato Shigemitsu, Hirose Takuo, Watanabe Tomoki, Endo Akari, Watanabe Fumihiko, Endo Moe, Ohba Koji, Mori Takefumi, Takahashi Kazuhiro	4. 巻 255
2. 論文標題 Elevated (Pro)renin Receptor Expression by Anti-Cancer Drugs, Carboplatin and Paclitaxel, in Cultured Cancer Cells: Possible Involvement of Apoptosis and Autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 91 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.255.91	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 Nakayama Shingo, Satoh Michihiro, Tatsumi Yukako, Murakami Takahisa, Muroya Tomoko, Hirose Takuo, Ohkubo Takayoshi, Mori Takefumi, Hozawa Atsushi, Metoki Hirohito	4. 巻 330
2. 論文標題 Detailed association between serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease stratified by sex in middle-aged adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 107 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.908	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 Nakayama Shingo, Satoh Michihiro, Metoki Hirohito, Murakami Takahisa, Asayama Kei, Hara Azusa, Hirose Takuo, Kanno Atsuhiko, Inoue Ryusuke, Tsubota-Utsugi Megumi, Kikuya Masahiro, Mori Takefumi, Hozawa Atsushi, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Lifetime risk of stroke stratified by chronic kidney disease and hypertension in the general Asian population: the Ohasama study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 866 ~ 873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00635-z	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 Sato Yoichi, Qiu Jiahe, Hirose Takuo, Miura Takahiro, Sato Yasunori, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 320
2. 論文標題 Metformin slows liver cyst formation and fibrosis in experimental model of polycystic liver disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G464 ~ G473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00120.2020	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 -

1. 著者名 Ohba K, Endo E, Sato S, Kashio-Yokota Y, Hirose T, Takahashi K	4. 巻 25
2. 論文標題 (Pro)renin receptor/ATP6AP2 is required for autophagy and regulates proliferation in lung adenocarcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 782 ~ 795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12812	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 Sato M, Hirose T, Nakayama S, Murakami T, Takabatake K, Asayama K, Imai Y, Ohkubo T, Mori T, Metoki H	4. 巻 9
2. 論文標題 Blood pressure and chronic kidney disease stratified by gender and the use of antihypertensive drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e015592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.015592	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 Yamakoshi S, Ito O, Rong R, Ohsaki Y, Nakamura T, Hirose T, Takahashi K, Mori T, Totsune K, Kohzuki M	4. 巻 75
2. 論文標題 High salt intake-increased (pro)renin receptor expression is exaggerated in the kidney of Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1447 ~ 1454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13905	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 Anan Go, Hirose Takuo, Kikuchi Daisuke, Takahashi Chika, Endo Akari, Ito Hiroki, Sato Shigemitsu, Nakayama Shingo, Hashimoto Hideaki, Ishiyama Katsuya, Kimura Tomoyoshi, Takahashi Kazuhiro, Sato Makoto, Mori Takefumi	4. 巻 186
2. 論文標題 Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 106524 ~ 106524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2022.106524	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 Sato Shigemitsu, Hirose Takuo, Ohba Koji, Watanabe Fumihiko, Watanabe Tomoki, Minato Kazuya, Endo Akari, Ito Hiroki, Mori Takefumi, Takahashi Kazuhiro	4. 巻 172
2. 論文標題 (Pro)renin receptor and insulin signalling regulate cell proliferation in MCF-7 breast cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 355 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac072	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 Matsuki Takuma, Hirose Takuo, Ohsaki Yusuke, Shimada Satoshi, Endo Akari, Ito Hiroki, Takahashi Chika, Yamakoshi Seiko, Oba-Yabana Ikuko, Anan Go, Kato Toshiko, Tajima Ryo, Nakayama Shingo, Kimura Tomoyoshi, Nakamura Hannah, Tani Junichi, Takahashi Kazuhiro, Kure Shigeo, Mori Takefumi	4. 巻 40
2. 論文標題 Inhibition of platelet-derived growth factor pathway suppresses tubulointerstitial injury in renal congestion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1935 ~ 1949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000003191	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 Satoh Michihiro, Hirose Takuo, Satoh Hironori, Nakayama Shingo, Obara Taku, Murakami Takahisa, Muroya Tomoko, Asayama Kei, Kikuya Masahiro, Mori Takefumi, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi, Metoki Hirohito	4. 巻 40
2. 論文標題 Actual impact of angiotensin II receptor blocker or calcium channel blocker monotherapy on renal function in real-world patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000003186	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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Takefumi Mori, Akari Endo, Takuo Hirose, Hiroki Ito, Chika Takahashi, Seiko Yamakoshi, Ikuko Oba-Yabana, Kazuhiro Takahashi
2. 発表標題 Inhibition of Sodium-Glucose Cotransporters Ameliorates Renal Cortical Interstitial Fibrosis after Renal Venous Congestion
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣瀬卓男、伊藤大樹、遠藤明里、高橋知香、山越聖子、矢花郁子、佐藤重光、木村朋由、高橋和広、森建文
2. 発表標題 ラット腎うっ血モデルにおけるマイオカイン誘導による腎保護効果の検討
3. 学会等名 第12回日本腎臓リハビリテーション学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿南剛、廣瀬卓男、菊池大輔、高橋知香、山越聖子、遠藤明里、佐藤信、森建文
2. 発表標題 SGLT2阻害薬は腎結石形成を抑制する-新規尿路結石治療薬の候補-
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤明里、廣瀬卓男、伊藤大樹、高橋知香、山越聖子、矢花郁子、阿南剛、中山晋吾、田島亮、加藤季子、橋本英明、石山勝也、木村朋由、高橋和広、森建文
2. 発表標題 腎うっ血に伴う腎間質線維化に対するSGLT2阻害薬の効果
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤重光、廣瀬卓男、渡部智記、湊和也、大場浩史、森建文、高橋和広
2. 発表標題 Effect of insulin on cell proliferation and the involvement of (pro) renin receptor in breast cancer cells
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣瀬卓男、遠藤明里、伊藤大、高橋知香、佐藤重光、渡邊智記、湊和也、山越聖子、矢花郁子、森建文、高橋和広
2. 発表標題 (プロ)レニン受容体の腎うっ血モデルラットにおける発現
3. 学会等名 第39回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣瀬卓男、遠藤明里、高橋知香、矢花郁子、佐藤重光、渡邊智記、阿南剛、星野賢人、三宅由桂、福永継実、中山晋吾、田島亮、加藤季子、関敬之、中村はな、谷淳一、高橋和広、森建文
2. 発表標題 ラット腎うっ血モデルにおけるトホグリフロジンの効果
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirose T, Matsuki T, Takahashi C, Yamakoshi S, Oba-Yabana I, Endo A, Anan G, Kato T, Tajima R, Seki T, Nakayama S, Nakamura H, Tani J, Mori T
2. 発表標題 Renoprotective effect of SGLT1/2 inhibitor in rat renal congestion model
3. 学会等名 Council on Hypertension Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣瀬卓男, Alfredo Cabrera-Socorro, 高橋知香, 森建文, 高橋和広, Genevieve Nguyen, Matthias Groszer
2. 発表標題 中枢神経における(プロ)レニン受容体の機能解析
3. 学会等名 日仏生物学会 第193回例会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松木琢磨, 廣瀬卓男, 島田佐登志, 高橋知香, 森建文
2. 発表標題 腎うっ血における腎障害と血小板由来成長因子受容体との関連
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 山越聖子, 伊藤修, 大崎雄介, 中村貴裕, 廣瀬卓男, 高橋和広, 森建文, 戸恒和人, 戎栄, 上月正博
2. 発表標題 Dahl食塩感受性高血圧ラットにおける高食塩食摂取による(プロ)レニン受容体腎内発現と腎間質線維化
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 廣瀬卓男, 松木琢磨, 高橋知香, 矢花郁子, 遠藤明里, 阿南剛, 田島亮, 三宅由桂, 加藤季子, 遠山真弥, 中山晋吾, 関敬之, 中村はな, 衣笠哲史, 谷淳一, 森建文
2. 発表標題 ラット腎うっ血モデルにおける腎障害に対するSGLT阻害の効果
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 伊藤大樹, 廣瀬卓男, 山越聖子, 遠藤明里, 松本啓而, 鎌田綾佳, 中山晋吾, 橋本英明, 阿南剛, 石山勝也, 矢花郁子, 木村朋由, 中村はな, 谷淳一, 高橋和広, 森建文
2. 発表標題 Dahl食塩感受性高血圧ラットにおける尿細管間質線維化と直血管ペリサイトはく離
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 廣瀬卓男, 伊藤大樹, 佐藤重光, 遠藤明里, 加藤季子, 高橋知香, 矢花郁子, 中村はな, 高橋和広, 森建文
2. 発表標題 ラット腎うっ血モデルにおけるアンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬の効果
3. 学会等名 第40回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 遠藤明里、廣瀬卓男、伊藤大樹、佐藤重光、矢花郁子、中山晋吾、加藤季子、中村はな、高橋和広、森建文
2. 発表標題 ラット腎うっ血モデルの腎間質線維化に対するSGLT2阻害薬の効果
3. 学会等名 第26回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ito H, Hirose T, Sato S, Endo A, Oba-Yabana I, Takahashi K, Mori T.
2. 発表標題 The relation between pericyte detachment and interstitial fibrosis in Dahl salt-sensitive hypertensive (DahlS) rats.
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ito H, Hirose T, Sato S, Takahashi K, Mori T.
2. 発表標題 Pericyte detachment and interstitial fibrosis in Dahl salt-sensitive hypertensive (DahlS) rats.
3. 学会等名 Kidney week 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	森 建文 (Mori Takefumi)		

6. 研究組織（つづき）

	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	高橋 和広 (Takahashi Kazuhiro)		

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