

心血管腎臓病の克服をめざして

田 村 功 一

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学,
横浜市立大学医学研究科 病態制御内科学

要 旨：私どもの「循環器・腎臓・高血圧内科学」教室が対峙している疾患は、我が国が挙げている優先的課題の一つである「健康長寿のさらなる延伸」にとって大きな障壁となっている。高血圧、脳心血管病、腎臓病の三大疾患である。これら三大疾患の病態は独立して別個に存在しているのではなく、かなりの部分が共通の病態基盤・機序を有している。それゆえ、これら三大疾患はまとめて“心血管腎臓病（病態連関病）”として捉え、臨床、教育、研究において一体的に対応していく戦略が極めて有効であると考え。当教室では、診療科としての循環器内科と腎臓・高血圧内科のそれぞれの所属にかかわらず、各々の教室員がまずは診療において、病態連関を念頭におきながら領域横断的・全人的な高度先進医療を遂行するために鋭意努力している。また、教育では、病態連関・臓器連関の重要性を示しつつ実臨床での有用性を重視している。さらに研究においても病態連関・臓器連関を踏まえての本質的な病態機序解明、革新的新規予防・治療開発をめざして日々奮闘している次第である。

Key words: 心血管腎臓病 (Cardiovascular and renal disease), 病態連関 (pathologic basis of disease), 動脈硬化 (atherosclerosis), 先進医療 (highly advanced medical technology), 血圧変動 (blood pressure variability), 受容体結合蛋白 (receptor binding protein)

I. 横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学教室（病態制御内科学）の主任教授就任にあたり

梅村 敏本学名誉教授の後任として、平成28年10月1日付にて横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学教室主任教授を拝命したので挨拶申し上げる。私は本学昭和63年卒業であり、医学生時代には、当時実家のあった蒲田から大学までの通学の往復の比較的揺れが大きい京急の電車内で“Harrison's Principles of Internal Medicine, 10th edition”を読破し学問としての内科学への探究心が膨らむのを強く感じ、また、浦舟の旧校舎（現在の南区総合庁舎）での医学祭実行委員長を担当して“社会的”経験を積むとともに、入学当初貧弱な体力に危機感を覚えたため、バドミントン部、ラグビー部で体を鍛えつつ“One for all, all for one”の重要性も学んだ。当時は英語の原書で勉強するというのがある意味“トレンドイー”で

もあったようで、解剖学は「Gray's Anatomy」、生理学は「Guyton Physiology」、生化学は「Stryer Biochemistry, Lehninger Principles of Biochemistry」、薬理学は「Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics」、病理学は「Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease」、外科学は「Sabiston Textbook of Surgery」、小児科学は「Nelson Textbook of Pediatrics」で勉強していたように記憶しているが、成績は大したことはなく結局は自己満足であったのかもしれない。しかしながら、将来内科学専攻を視野に入れている医学生には、是非医学生時代には心身ともに鍛え、かつ、The New England Journal of Medicineの“Case Records of MGH”, “Principles of Internal Medicine”, あるいは, “Goldman-Cecil Medicine”なども活用して勉強いただければと思うところではある。

さて、循環器・腎臓・高血圧内科学教室の前身である内科学第2講座（第2内科学教室）は1955年守一雄初代教授に始まり、1973年に就任の金子好宏第2代教授らが

田村功一, 横浜市金沢区福浦3-9 (〒236-0004) 横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学, E-mail tamukou@med.yokohama-cu.ac.jp
新任教授のご研究を紹介する総説です。

1978年に日本高血圧学会を創立し、1987年就任の石井當男第3代教授、1998年就任の梅村敏第4代教授へと高血圧をはじめとした循環器病・腎臓病の臨床と研究の発展が引き継がれ、前任の梅村敏名誉教授の在任中に循環器・腎臓内科学教室（病態制御内科学）となった。私の着任後、当教室が目標として掲げる「“心血管腎臓病（病態連関病）”に克つための臨床・教育・研究・地域貢献・行政連携」をより明確にするために、2017年7月からは、当教室名を、「循環器・腎臓内科学教室（病態制御内科学）」から、現在の『循環器・腎臓・高血圧内科学教室（病態制御内科学）』に改めるに至った。

私は、大学卒業後、浦舟町の横浜市立大学医学部病院の第二内科、第一外科（一般外科、心臓血管外科）、済生会横浜市南部病院循環器内科、横浜市立市民病院麻酔科で6ヶ月ずつ臨床研修を行ってから石井當男教授時代に当教室に入局して本学大学院に進学した。大学院入学後は、循環調節系レニン-アンジオテンシン系の分子生物学的研究の指導を受けるために筑波大学農学研究科村上和雄教授（後に学士院賞受賞）、深水昭吉講師（後に教授）の研究室へ特別研究学生として国内留学した。農学部の学生、農学研究科の修士課程・博士課程大学院生とともに、大腸菌、酵母、培養細胞、たまに実験動物（マウス、ラット）を用いて、循環調節系レニン-アンジオテンシン系の構成因子で当時単離・同定されたばかりのレニン遺伝子やアンジオテンシノーゲン遺伝子の転写調節機構の解析などの分子生物学領域の基礎研究に没頭した¹⁻⁴。大学院修了後も日本学術振興会特別研究員（PD）として筑波大学で習得した分子生物学的実験解析手法や循環系遺伝子発現改変マウス（アンジオテンシノーゲンノックアウトマウス）を当教室に導入し⁵⁻⁹、また循環調節系遺伝子発現調節及び受容体情報伝達系の基礎研究を続けた¹⁰⁻¹⁸。筑波大学では村上和雄先生から、研究を進める上での“From molecules to the whole body”の重要性を学ぶことができ、現在の研究を進める上でのモットーとなっている¹⁹。

その後日本学術振興会海外特別研究員として当時Harvard大学医学部循環器内科Victor Dzau教授（現在、米国医学アカデミー：National Academy of Medicine会長）の研究室に海外留学し、循環調節系遺伝子発現調節・受容体情報伝達系の解析²⁰⁻²³、動脈硬化症に対する遺伝子治療研究²⁴、およびアンジオテンシンII受容体結合因子（ATRAP）の単離・同定研究に従事した^{25, 26}。帰国後は藤沢市民病院での地域医療・救急医療に従事しながら常田康夫先生（藤沢市民病院副院長）に指導いただいて、現在の先進医療や臨床研究の端緒をつかむことができ^{27, 28}、大学に復帰後現在に至っている。

II. 循環器・腎臓・高血圧内科学教室（病態制御内科学）が対峙する疾患領域と一体的な対応（臨床・教育・研究・地域貢献・行政連携）の重要性

私どもの循環器・腎臓・高血圧内科学教室に関連する代表的な疾患は、高血圧、脳心血管病、腎臓病である。国内での高血圧の罹患患者数は4300万人で成人の2.5人に1人、また、脳心血管病による10万人当たり死亡数は約250人で悪性新生物の280人に匹敵し、さらに慢性腎臓病の罹患患者数も1330万人で成人の8人に1人になり、三大国民病に対峙していると言っても過言ではない。そして、高血圧、脳心血管病、腎臓病の三つの病態は、病態機序のレベルで互いに密接に関連し、また、同一の患者に併存する場合も多いことが特徴である。したがって、これら三つの病態は、一体的に“心血管腎臓病（病態連関病）”として捉えるべきであり、各病態に対する個別の対応とともに、“心血管腎臓病（病態連関病）”に対する包括的対応が極めて重要である（図1）。そこで、当教室が目標として掲げる「心血管腎臓病（病態連関病）に克つための臨床・教育・研究・地域貢献・行政連携」をより明確にするために、当教室名を、『循環器・腎臓・高血圧内科学教室（病態制御内科学）』とした次第である。

診療面では、当教室の特徴を最大限に生かすべく、特に附属病院では循環器内科と腎臓・高血圧内科との密接な連携診療による、“心血管腎臓病”に対する効率的な高度専門医療・先進医療の提供を心掛けている。また、附属病院においては、2017年2月から、循環器内科・心臓血管外科・小児循環器・MEセンター・心臓リハビリ部門など多職種が1つのチームとしてさまざまな循環器疾患の患者さんの診療にあたるシステムを特徴とする『循環器病センター』が稼動しており、虚血性心疾患・肺高血圧症・末梢動脈疾患に対する先進的カテーテル血管内治療（県内随一の最先端BPA治療を含む）、不整脈疾患に対する先端的アブレーション治療、重症心不全に対する両心室ペーシング（CRTD）・補助人工心臓（LVAD）治療、成人先天性心疾患治療などを積極的に担っている。そして、附属病院腎臓・高血圧内科／血液浄化センターでは、生活習慣病、急性腎障害・慢性腎臓病に対する包括的治療（緊急的透析療法、透析アクセス手術、血液透析・腹膜透析導入と合併症治療）、腎炎・ネフローゼ、血管炎・膠原病、治療抵抗性・二次性高血圧、重症疾患に対する血漿交換・吸着療法などに積極的に対応している。

研究面では、附属病院診療科の循環器内科／CCU（循環器病センター）、腎臓・高血圧内科／血液浄化センターに所属する複数の研究グループがあり、お互いに協力し合いながら、基礎研究では特定の遺伝子や機能分子に着目し、また、トランスレーショナル研究・臨床研究では

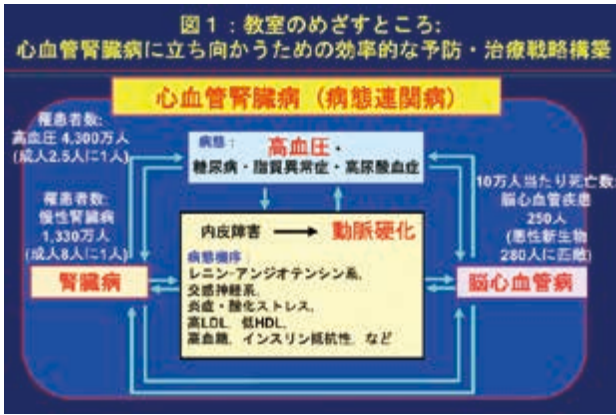


図1：教室をめざすところ：心血管腎臓病に立ち向かうための効率的な予防・治療戦略構築

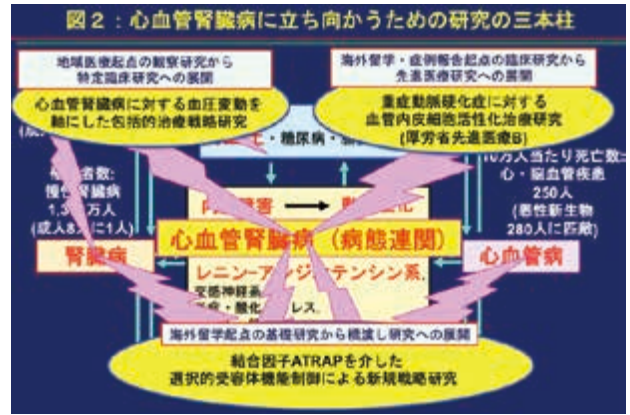


図2：心血管腎臓病に立ち向かうための研究の三本柱

先進医療や独自性の高い診断技術・治療法に取り組みながら、ともに“心血管腎臓病（病態連関病）すべてに克つ”ための独創性の高い研究を遂行しており、各研究グループからは数多くの英文学術雑誌、国内外の学会・研究会での研究成果発表実績がある。本稿では、現在主に私どもの研究グループ（GR）が進めている、心血管腎臓病に立ち向かうための研究の一端を紹介させていただきたい（図2）。

Ⅲ. 海外留学起点の基礎研究からの展開：受容体結合因子ATRAPを介した選択的受容体機能制御による新規戦略研究

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、心血管腎臓病（病態連関病）の発症・進展機序が注目されている^{29, 30}。特に病的刺激の持続による「組織局所における1型アンジオテンシンII受容体（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心血管腎臓病（病態連関病）を発症・増悪させ、重篤な脳心血管病・末期腎不全を引き起こす^{31, 32}。したがって、心血管腎臓病の発症・進展において、『AT1受容体＝心血管腎臓病の増悪受容体』として捉えることができる。実際、心血管腎臓病（病態連関病）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、これまでに私どもの教室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³³⁻³⁵。

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ている³⁶。したがって、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³⁷。

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受容体の意義が治療標的としての可能性を含めて報告されている³⁸。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開発の研究も行われており今後の展開が注目される³⁹。

当時Harvard大学医学部循環器内科のVictor Dzau教授の研究室における共同研究として単離・同定する幸運に恵まれた、AT1受容体のC末端に特異的に結合する受容体直接結合性低分子蛋白は、AT1 receptor-associated protein (ATRAP)とネーミングしたが、当時はATRAPの機能的役割や病態生理学的意義が大部分未解明であり、

当初は帰国後直ちにそれらの解明研究に注力する計画であった^{25, 26, 40}。しかし、当教室はあくまでも臨床分野の教室であり、私自身、心血管腎臓病克服のための地域医療・救急医療の重要性を実感していたため、Harvard大学留学から帰国後2年間は臨床研修医時代からの指導医である現在藤沢市民病院副院長の常田康夫先生にあらためて診療面での指導をお願いした。そのような経緯にてATRAP関連の基礎研究は一時期中断となった。

多忙を極めながらも非常に充実しており勉強になった地域医療・救急医療への2年間の従事後に大学に復帰してからは、当時の大学院生の酒井政司博士（国際親善総合病院腎臓内科部長）、田中 穰博士（湘南鎌倉総合病院循環器科部長）、池谷（鶴見）裕子博士（附属病院血液浄化センター診療医）、涌井広道講師、小豆島健護博士・本学客員研究員（Senior Research Fellow, Cardiovascular & Metabolic Disorders Programme, Duke-NUS Medical School）らここに記載しきれない多くの教室の若手とともに研究の展開に努め、ATRAPが『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⁴¹⁻⁴⁴。ATRAPは、細胞・組織表面に存在するAT1受容体の細胞内取り込み（internalization）を促進し、AT1受容体の生理的情報伝達系活性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新規分子である⁴³⁻⁴⁵。

現在私どもの研究グループ（GR）では、本学の基礎系教室・臨床系教室や学外機関の研究室の多くの先生方にご指導いただきながら、『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対する機能選択的な抑制調節機序を担う内在性新規受容体結合分子（ATRAP）』に着目した基礎研究からのアプローチ、血圧変動に着目した臨床研究からのアプローチ、後述の厚労省先進医療からのトランスレーショナルアプローチによって、心血管腎臓病克服をめざした研究を鋭意進めている^{41, 42, 46-76}（図2）。最近ではATRAPが直接結合するAT1受容体への機能制御作用とは別個の第2の新規作用機序の可能性についても検討も開始している⁷⁷。大学院生を含めた教室の若手による研究成果が日本高血圧学会や日本腎臓学会のYoung Investigator Award（YIA）を複数受賞するなど、多忙を極める診療、教育の合間を縫って、大学として極めて重要な研究活動を頑張ってくれている状況には本当に頭が下がる思いである。将来的に私どもの研究グループ（GR）の研究成果のみならず、教室全体の各研究グループによる研究成果が、心血管腎臓病の本質的病態解明や心血管腎臓病に対する抑止戦略上重要な新

規予防・治療の開発に結びつく可能性を提示できればと考えている次第である。

IV. 海外留学・症例報告起点の臨床研究から先進医療研究への展開

：重症動脈硬化症に対する血管内皮細胞活性化治療研究（厚労省先進医療B）

閉塞性動脈硬化症は、四肢の動脈が動脈硬化により狭窄・閉塞し、血行障害を起こす重篤な動脈硬化合併症の一つであり、50歳代以降に多くみられ、症状としては慢性動脈閉塞による下肢の虚血症状であり、ある程度歩行すると下肢の筋肉痛が出現する間欠性跛行が主体であるが、病期が進行すると安静時疼痛、潰瘍形成、壊死などが出現し、下肢切断術が必要となることも多い。本疾患による症状は四肢（特に下肢）に限局するが、全身の他の動脈にも動脈硬化病変が進行している可能性があり、特に脳動脈・頸動脈や冠動脈の動脈硬化病変による脳梗塞や虚血性心疾患などを合併している可能性が高いとされる。一般住民を対象としたコホート研究のメタ解析では閉塞性動脈硬化症に罹患している場合のその後の心血管合併症や死亡のリスクが有意に高くなることが明らかにされている^{78, 79}。

また、動脈硬化の促進要因としては、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病などがあるが、高血圧、慢性腎臓病や糖尿病などを複数合併しているような患者では多数の動脈硬化リスクファクターを持つために、これら合併症のない患者の場合に比べて冠動脈疾患や脳血管疾患など全身性の動脈硬化性疾患に罹患している可能性が高く、また、重症の閉塞性動脈硬化症が多いとされている。例えば透析患者では動脈硬化が進行しやすく、維持透析患者において閉塞性動脈硬化症を33%に認めたとの報告もあり、全身性動脈硬化症の一部症として慢性腎臓病患者や糖尿病患者における閉塞性動脈硬化症の合併頻度は高い^{78, 79}。

閉塞性動脈硬化症に対する治療として、リスクファクターの是正（糖尿病治療、降圧薬による血圧管理、スタチンなどの脂質異常症治療薬投与、抗血小板薬投与）が行われ、また、カテーテル血管内治療（endovascular therapy: EVT）、あるいは、バイパス術や血栓内膜摘除術などの血管外科的治療による血行再建が施行される。しかし、高血圧、慢性腎臓病や糖尿病などを複数合併しているなど多数の動脈硬化リスクファクターをもつ患者では重篤な病変が末梢レベルも含めて多発する傾向があり、治療抵抗性かつ重症の閉塞性動脈硬化症が多く、たとえ血管内治療、血管外科的治療による血行再建術が施行できたとしてもその後の再狭窄率も高いために、下肢切断術を施行せざるを得なくなり患者のQOLと予後が著しく阻害さ

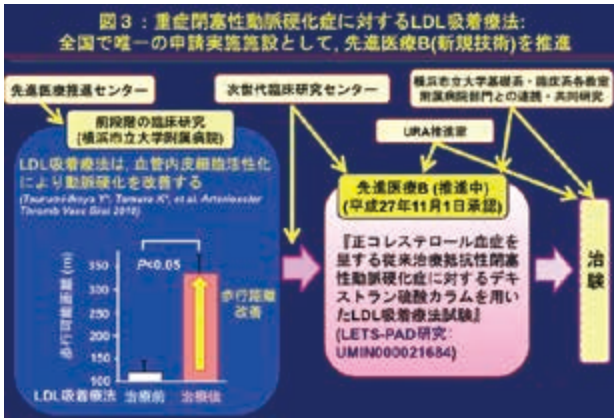


図3：重症閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシス療法(LDL吸着療法)：全国で唯一の申請実施施設として、先進医療B(新規技術)を推進

れることが少なくない。また、例えば動脈硬化リスクファクターが複数認められる透析患者では全身状態も不良であるため血管外科的治療後の死亡率も高く、血管外科的治療自体が困難であることも多い^{78, 79)}。

当教室の特徴を最大限に生かすべく、例えば附属病院では循環器内科と腎臓・高血圧内科との密接な連携診療による、“心血管腎臓病”に対する効率的な高度専門医療・先進医療の提供を心掛けているが、具体的な事例の一つが、平成27年11月に全国において横浜市立大学附属病院においてのみ厚生労働省先進医療Bとして実施することが正式に承認され官報に告示された『正コレステロール血症を呈する従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシス療法試験(LETS-PAD研究)』であり、現在附属病院血液浄化センターの戸谷義幸部長を中心に、虚血性心疾患・肺高血圧症・末梢動脈疾患に対する先進的カテーテル血管内治療を精力的に担当している循環器内科菅野晃靖教授らとともに適切に適応を判断しながら鋭意推進している⁸⁰⁾(図3)。

現在、治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症に対しては、高コレステロール血症を呈する場合に限定して、以下の条件をすべて満たす場合においてのみ、LDLアフェレシス療法を含む血漿交換療法の保険適応が認められている(既存の保険適応条件；次のいずれも該当する者に限り、当該療法の実施回数は、一連につき3ヶ月間に限って10回を限度として算定する(外来治療可)。満たすべき条件：1) Fontaine分類Ⅱ度以上の症状を呈する者、2) 薬物療法で血中総コレステロール値220 mg/dl又は、LDLコレステロール値140 mg/dl以下に下がらない高コレステロール血症の者、3) 膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等外科的治療が困難で、かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない者)。

一方、高血圧、慢性腎臓病や糖尿病などを複数合併しているような酸化ストレスの亢進した病態では酸化ストレス亢進により高コレステロール血症をとまわなくとも酸化LDLなど酸化型コレステロールの割合が高く全身性動脈硬化症の発症進展がみられ、一部分症として閉塞性動脈硬化症の合併頻度が高くQOLを著しく阻害するとともに重篤な心血管合併症や死亡のリスク増加をもたらす。従来のLDLアフェレシス療法は当初家族性高コレステロール血症に合併した虚血性心疾患患者に対して保険適応され、その後閉塞性動脈硬化症については高コレステロール血症をとまわ患者に限定して健康保険が適応されるようになったが、LDLアフェレシスの効果と治療効果の機序に関しては不明な点が多かった。

そこで、今回の先進医療BとしてのLETS-PAD研究に先立って、私どもは、まず、末期腎不全に合併した従来治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法が長期的な臨床上の改善効果をもたらすことを示した^{78, 81)}。その上で、治療前後の患者血清を用いた血管内皮細胞培養系での検討を行い、LDLアフェレシス療法による長期的持続性治療効果の機能的裏付けとなる分子機序として血管内皮特異的NO合成酵素の活性化を介した血管内皮細胞機能の改善が重要であることを明らかにし、本学(附属病院)先進医療推進センターの皆様、矢内久美子様をはじめ附属病院医事課の皆様、山中竹春教授をはじめ本学次世代臨床研究センター(Y-NEXT)の皆様から多大なるご支援・ご指導をいただき、数年間の経緯を経て、厚生労働省から先進医療Bとしての承認を得るに至り、先進医療Bとして実施中である^{78, 81)}。

私どもの先進医療B(LETS-PAD研究)では、閉塞性動脈硬化症と診断された20歳以上80歳未満の患者のうち、Fontaine分類ⅡB度以上の症状を有し、血中総コレステロール値220 mg/dL以下、かつLDLコレステロール値140 mg/dL以下の正コレステロール血症の者であって、膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等、カテーテル血管内治療、あるいは、バイパス術や血栓内膜摘除術などの血管外科的治療による血行再建による症状改善が困難であり、かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない従来治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症患者に限定して、デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法を行うものである⁸⁰⁾。

これまでの私どもや他の研究者の解析結果から、デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法により、従来治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症に対して、低侵襲でかつ酸化LDLの低下及び酸化ストレス除去と血管内皮細胞機能活性化による持続的な臨床症状の改善が得られることが報告されており、閉塞性動脈硬化症の治療成績向上の可能性が期待される^{78, 81)}。また、デキスト

ラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法では血液凝固因子 (fibrinogen), 炎症反応促進物質 (CRP) の低下作用もあり, 多面的な抗動脈硬化作用が期待できる^{78, 81)}. よって, 本先進医療の主要評価項目は, 足関節上腕血圧比 (ABI値) の変化とともに臨床症状の改善・効果を確認するためにも VasuQOL の変化とし, 副次評価項目は, 臨床的検査 (自覚症状, 血液検査, 遺伝子発現解析), 理学的検査, 下肢・足趾切断術の有無, Fontaine分類の変化としている. また, 既往症に由来する可能性が高い症状や病態の変化に対する他の治療手技介入が生じ, 本療法の正確な効果の判定に支障が生じる可能性があるため, 主要評価項目としての評価時期は, 本療法の直接的効果の正確な評価が可能と考えられる治療終了1ヶ月後に設定し, 副次的評価項目として, 治療終了後3ヶ月後にも評価を行っている⁸⁰⁾.

V. 今後の抱負

当教室運営にあたっては, 横浜市立大学および附属病院・センター病院の一体的な管理運営を心掛け, “One for all, all for one” の精神で, 『医学研究科 病態制御内科学』としての質の高い研究を一層推進し, かつ, 『循環器・腎臓・高血圧』の専門医として“心血管腎臓病すべてに克つ”ことを目標に掲げ, 横浜市, 神奈川県, そして日本の循環器・腎臓・高血圧内科学領域の診療と研究のさらなる向上・発展に貢献し, また, 地域貢献, 行政連携を心掛けるとともに, 国際化を推進し世界へ向けての情報発信を積極的に行っていく教室とすべく, 以前に筑波大学村上和雄名誉教授から頂いた, 研究を進める上での“From molecules to the whole body”の考え方をベースとして, 現在では“From molecules to the whole body, and to the society”として患者さん・社会への成果還元をめざして, これからも教職員一同一丸となって日々努力していく所存であり今後ともご指導頂ければ幸いである. また, 初期研修医や医学生の皆さんにはいつでも私どもの教室, あるいは教室のホームページを気軽に訪問いただき, 私どもの熱い想いに触れていただければ幸いである (<http://www.yokohama-medicine.org/index.html>). 最後に, 本稿を, 第二内科同門会の先生方, 同門会長の遠山慎一先生, 教室秘書の上田さん, 私に“獅子は我が子を千尋の谷に落とす”と言い続けた本学昭和32年卒で今は病床の父直吉, 亡き母庸子, 暖かく父を日々介護いただいている京子様と眼科医の妹めぐみ, そして最愛の家族に捧げる.

文 献

1) Tamura K, Tanimoto K, Murakami K, Fukamizu A: A combination of upstream and proximal elements is

required for efficient expression of the mouse renin promoter in cultured cells. *Nucleic Acids Res*, **20**: 3617 – 3623, 1992.

- 2) Tamura K, Tanimoto K, Ishii M, Murakami K, Fukamizu A: Proximal and core DNA elements are required for efficient angiotensinogen promoter activation during adipogenic differentiation. *J Biol Chem*, **268**: 15024 – 15032, 1993.
- 3) Tamura K, Umemura S, Yamaguchi S, Iwamoto T, Kobayashi S, Fukamizu A, Murakami K, Ishii M: Mechanism of cAMP regulation of renin gene transcription by proximal promoter. *J Clin Invest*, **94**: 1959 – 1967, 1994.
- 4) Tamura K, Umemura S, Ishii M, Tanimoto K, Murakami K, Fukamizu A: Molecular mechanism of transcriptional activation of angiotensinogen gene by proximal promoter. *J Clin Invest*, **93**: 1370 – 1379, 1994.
- 5) Kihara M, Umemura S, Sumida Y, Yokoyama N, Yabana M, Nyui N, Tamura K, Murakami K, Fukamizu A, Ishii M: Genetic deficiency of angiotensinogen produces an impaired urine concentrating ability in mice. *Kidney Int*, **53**: 548 – 555, 1998.
- 6) Kihara M, Umemura S, Yabana M, Sumida Y, Nyui N, Tamura K, Kadota T, Kishida R, Murakami K, Fukamizu A, Ishii M: Dietary salt loading decreases the expressions of neuronal-type nitric oxide synthase and renin in the juxtaglomerular apparatus of angiotensinogen gene-knockout mice. *J Am Soc Nephrol*, **9**: 355 – 362, 1998.
- 7) Kihara M, Umemura S, Sugaya T, Toya Y, Yabana M, Kobayashi S, Tamura K, Kadota T, Kishida R, Murakami K, Fukamizu A, Ishii M: Expression of neuronal type nitric oxide synthase and renin in the juxtaglomerular apparatus of angiotensin type-1a receptor gene-knockout mice. *Kidney Int*, **53**: 1585 – 1593, 1998.
- 8) Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T, Makita N, Iwanaga K, Zhu W, Kudoh S, Toko H, Tamura K, Kihara M, Nagai T, Fukamizu A, Umemura S, Iiri T, Fujita T, Komuro I: Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol*, **6**: 499 – 506, 2004.
- 9) Sato K, Kihara M, Hashimoto T, Matsushita K, Koide Y, Tamura K, Hirawa N, Toya Y, Fukamizu A, Umemura S: Alterations in renal endothelial nitric oxide synthase expression by salt diet in angiotensin type-1a receptor gene knockout mice. *J Am Soc Nephrol*, **15**: 1756 – 1763, 2004.
- 10) Tamura K, Umemura S, Nyui N, Yamakawa T, Yamaguchi S, Ishigami T, Tanaka S, Tanimoto K, Takagi N, Sekihara

- H, Murakami K, Ishii M: Tissue-specific regulation of angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, **27**: 1216 – 1223, 1996.
- 11) Tamura K, Umemura S, Yamakawa T, Nyui N, Hibi K, Watanabe Y, Ishigami T, Yabana M, Tanaka S, Sekihara H, Murakami K, Ishii M: Modulation of tissue angiotensinogen gene expression in genetically obese hypertensive rats. *Am J Physiol*, **272**: R1704 – 1711, 1997.
 - 12) Nyui N, Tamura K, Mizuno K, Ishigami T, Hibi K, Yabana M, Kihara M, Fukamizu A, Ochiai H, Umemura S, Murakami K, Ohno S, Ishii M: Stretch-induced MAP kinase activation in cardiomyocytes of angiotensinogen-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, **235**: 36 – 41, 1997.
 - 13) Tamura K, Umemura S, Nyui N, Yamaguchi S, Ishigami T, Hibi K, Yabana M, Kihara M, Fukamizu A, Murakami K, Ishii M: A novel proximal element mediates the regulation of mouse Ren-1C promoter by retinoblastoma protein in cultured cells. *J Biol Chem*, **272**: 16845 – 16851, 1997.
 - 14) Nyui N, Tamura K, Yamaguchi S, Nakamaru M, Ishigami T, Yabana M, Kihara M, Ochiai H, Miyazaki N, Umemura S, Ishii M: Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. *Hypertension*, **30**: 859 – 867, 1997.
 - 15) Nyui N, Tamura K, Mizuno K, Ishigami T, Kihara M, Ochiai H, Kimura K, Umemura S, Ohno S, Taga T, Ishii M: gp130 is involved in stretch-induced MAP kinase activation in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, **245**: 928 – 932, 1998.
 - 16) Tamura K, Umemura S, Nyui N, Yabana M, Toya Y, Fukamizu A, Murakami K, Ishii M: Possible role of c-Jun in transcription of the mouse renin gene. *Kidney Int*, **54**: 382 – 393, 1998.
 - 17) Tamura K, Umemura S, Sumida Y, Nyui N, Kobayashi S, Ishigami T, Kihara M, Sugaya T, Fukamizu A, Miyazaki H, Murakami K, Ishii M: Effect of genetic deficiency of angiotensinogen on the renin-angiotensin system. *Hypertension*, **32**: 223 – 227, 1998.
 - 18) Tamura K, Nyui N, Tamura N, Fujita T, Kihara M, Toya Y, Takasaki I, Takagi N, Ishii M, Oda K, Horiuchi M, Umemura S: Mechanism of angiotensin II-mediated regulation of fibronectin gene in rat vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, **273**: 26487 – 26496, 1998.
 - 19) Tamura K, Umemura S, Fukamizu A, Ishii M, Murakami K: Recent advances in the study of renin and angiotensinogen genes: from molecules to the whole body. *Hypertens Res*, **18**: 7 – 18, 1995.
 - 20) Horiuchi M, Hayashida W, Akishita M, Tamura K, Daviet L, Lehtonen JY, Dzau VJ: Stimulation of different subtypes of angiotensin II receptors, AT1 and AT2 receptors, regulates STAT activation by negative crosstalk. *Circ Res*, **84**: 876 – 882, 1999.
 - 21) Tamura K, Chen YE, Lopez-Illasaca M, Daviet L, Tamura N, Ishigami T, Akishita M, Takasaki I, Tokita Y, Pratt RE, Horiuchi M, Dzau VJ, Umemura S: Molecular mechanism of fibronectin gene activation by cyclic stretch in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, **275**: 34619 – 34627, 2000.
 - 22) Akishita M, Horiuchi M, Yamada H, Zhang L, Shirakami G, Tamura K, Ouchi Y, Dzau VJ: Inflammation influences vascular remodeling through AT2 receptor expression and signaling. *Physiol Genomics*, **2**: 13 – 20, 2000.
 - 23) Tamura K, Chen YE, Horiuchi M, Chen Q, Daviet L, Yang Z, Lopez-Illasaca M, Mu H, Pratt RE, Dzau VJ: LXR α functions as a cAMP-responsive transcriptional regulator of gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**: 8513 – 8518, 2000.
 - 24) Ehsan A, Mann MJ, Dell'Acqua G, Tamura K, Braun-Dullaeus R, Dzau VJ: Endothelial healing in vein grafts: proliferative burst unimpaired by genetic therapy of neointimal disease. *Circulation*, **105**: 1686 – 1692, 2002.
 - 25) Daviet L, Lehtonen JY, Tamura K, Griese DP, Horiuchi M, Dzau VJ: Cloning and characterization of ATRAP, a novel protein that interacts with the angiotensin II type 1 receptor. *J Biol Chem*, **274**: 17058 – 17062, 1999.
 - 26) Lopez-Illasaca M, Liu X, Tamura K, Dzau VJ: The angiotensin II type I receptor-associated protein, ATRAP, is a transmembrane protein and a modulator of angiotensin II signaling. *Mol Biol Cell*, **14**: 5038 – 5050, 2003.
 - 27) Tamura K, Umemura M, Yano H, Sakai M, Sakurai Y, Tsurumi Y, Koide Y, Usui T, Yabana M, Toya Y, Tokita Y, Umemura S: Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan. *Clin Exp Nephrol*, **7**: 67 – 71, 2003.
 - 28) Sakai M, Tamura K, Tanaka Y, Tsurumi Y, Okano Y, Koide Y, Endoh T, Matsushita K, Kihara M, Hirawa N, Toya Y, Tokita Y, Ohnishi T, Umemura S: Analysis of factors that affect short-term blood pressure variability in patients with chronic renal failure. *Clin Exp Hypertens*, **27**: 139 – 147, 2005.
 - 29) Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE,

- Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W: The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) . *Circulation*, **114**: 2850 – 2870, 2005.
- 30) Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nunez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E: NLRP 3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, **464**: 1357 – 1361, 2010.
- 31) Ferder L, Inserra F, Martinez-Maldonado M: Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. *Curr Hypertens Rep*, **8**: 191 – 198, 2006.
- 32) Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR: Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*, **62**: 1543 – 1552, 2013.
- 33) Nagata M, Tanimoto K, Fukamizu A, Kon Y, Sugiyama F, Yagami K, Murakami K, Watanabe T: Nephrogenesis and renovascular development in angiotensinogen-deficient mice. *Lab Invest*, **75**: 745 – 753, 1996.
- 34) Kihara M, Umemura S, Kadota T, Yabana M, Tamura K, Nyuui N, Ogawa N, Murakami K, Fukamizu A, Ishii M. The neuronal isoform of constitutive nitric oxide synthase is up-regulated in the macula densa of angiotensinogen gene-knockout mice. *Lab Invest*, **76**: 285 – 294, 1997.
- 35) Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R: Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*, **86**: 747 – 803, 2006.
- 36) Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, Investigators A: Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, **367**: 2204 – 2213, 2012.
- 37) Kamo T, Akazawa H, Komuro I: Pleiotropic Effects of Angiotensin II Receptor Signaling in Cardiovascular Homeostasis and Aging. *Int Heart J*, **56**: 249 – 254, 2015.
- 38) Ohshima K, Mogi M, Nakaoka H, Iwanami J, Min LJ, Kanno H, Tsukuda K, Chisaka T, Bai HY, Wang XL, Ogimoto A, Higaki J, Horiuchi M: Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin II type 2 receptor by angiotensin- (1 – 7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertension*, **63**: e53 – e59, 2014.
- 39) Violin JD, Crombie AL, Soergel DG, Lark MW: Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends Pharmacol Sci*, **35**: 308 – 316, 2014.
- 40) Cui T, Nakagami H, Iwai M, Takeda Y, Shiuchi T, Tamura K, Daviet L, Horiuchi M: ATRAP, novel AT 1 receptor associated protein, enhances internalization of AT 1 receptor and inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Biochem Biophys Res Commun*, **279**: 938 – 941, 2000.
- 41) Tanaka Y, Tamura K, Koide Y, Sakai M, Tsurumi Y, Noda Y, Umemura M, Ishigami T, Uchino K, Kimura K, Horiuchi M, Umemura S: The novel angiotensin II type 1 receptor (AT 1 R) -associated protein ATRAP downregulates AT 1 R and ameliorates cardiomyocyte hypertrophy. *FEBS Lett*, **579**: 1579 – 1586, 2005.
- 42) Tsurumi Y, Tamura K, Tanaka Y, Koide Y, Sakai M, Yabana M, Noda Y, Hashimoto T, Kihara M, Hirawa N, Toya Y, Kiuchi Y, Iwai M, Horiuchi M, Umemura S: Interacting molecule of AT 1 receptor, ATRAP, is colocalized with AT 1 receptor in the mouse renal tubules. *Kidney Int*, **69**: 488 – 494, 2006.
- 43) Tamura K, Tanaka Y, Tsurumi Y, Azuma K, Shigenaga A, Wakui H, Masuda S, Matsuda M: The role of angiotensin AT 1 receptor-associated protein in renin-angiotensin system regulation and function. *Curr Hypertens Rep*, **9**: 121 – 127, 2007.
- 44) Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Haku S, Uneda K, Masuda S, Azuma K, Shigenaga A, Koide Y, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Toya Y, Tokita Y, Yamashita A, Umemura S: The physiology and pathophysiology of a novel angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap. *Curr Pharm Des*, **19**: 3043 – 3048, 2013.
- 45) Mogi M, Iwai M, Horiuchi M: Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **27**: 2532 – 2539, 2007.
- 46) Koide Y, Tamura K, Suzuki A, Kitamura K, Yokoyama K, Hashimoto T, Hirawa N, Kihara M, Ohno S, Umemura S: Differential induction of protein kinase C isoforms at the cardiac hypertrophy stage and congestive heart failure stage in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res*, **26**: 421 – 426, 2003.
- 47) Azuma K, Tamura K, Shigenaga A, Wakui H, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y, Tanaka Y, Sakai M, Matsuda M, Hashimoto T, Ishigami T, Lopez-Illasaca M, Umemura S: Novel regulatory effect of angiotensin II type 1

- receptor-interacting molecule on vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, **50**: 926 – 932, 2007.
- 48) Sakai M, Tamura K, Tsurumi Y, Tanaka Y, Koide Y, Matsuda M, Ishigami T, Yabana M, Tokita Y, Hiroi Y, Komuro I, Umemura S: Expression of MAK-V/Hunk in renal distal tubules and its possible involvement in proliferative suppression. *Am J Physiol Renal Physiol*, **292**: F1526 – F1536, 2007.
- 49) Shigenaga A, Tamura K, Wakui H, Masuda S, Azuma K, Tsurumi-Ikeya Y, Ozawa M, Mogi M, Matsuda M, Uchino K, Kimura K, Horiuchi M, Umemura S: Effect of olmesartan on tissue expression balance between angiotensin II receptor and its inhibitory binding molecule. *Hypertension*, **52**: 672 – 678, 2008.
- 50) Masuda S, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Dejima T, Yanagi M, Azuma K, Umemura S: Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertens Res*, **32**: 950 – 955, 2009.
- 51) Mitsuhashi H, Tamura K, Yamauchi J, Ozawa M, Yanagi M, Dejima T, Wakui H, Masuda S, Azuma K, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Tsurumi-Ikeya Y, Okano Y, Ishigami T, Toya Y, Tokita Y, Ohnishi T, Umemura S: Effect of losartan on ambulatory short-term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis. *Atherosclerosis*, **207**: 186 – 190, 2009.
- 52) Ozawa M, Tamura K, Okano Y, Matsushita K, Ikeya Y, Masuda S, Wakui H, Dejima T, Shigenaga A, Azuma K, Ishigami T, Toya Y, Ishikawa T, Umemura S: Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*, **31**: 669 – 679, 2009.
- 53) Wakui H, Tamura K, Matsuda M, Bai Y, Dejima T, Shigenaga A, Masuda S, Azuma K, Maeda A, Hirose T, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, Minamisawa S, Umemura S: Intrarenal suppression of angiotensin II type 1 receptor binding molecule in angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, **299**: F991 – F1003, 2010.
- 54) Masuda S, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Hirose T, Toyoda M, Azuma K, Ohsawa M, Kanaoka T, Yanagi M, Yoshida S, Mitsuhashi H, Matsuda M, Ishigami T, Toya Y, Suzuki D, Nagashima Y, Umemura S: Expression of angiotensin II type 1 receptor-interacting molecule in normal human kidney and IgA nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, **299**: F720 – F731, 2010.
- 55) Wakui H, Tamura K, Tanaka Y, Matsuda M, Bai Y, Dejima T, Masuda S, Shigenaga A, Maeda A, Mogi M, Ichihara N, Kobayashi Y, Hirawa N, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, Horiuchi M, Minamisawa S, Umemura S: Cardiac-specific activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein completely suppresses cardiac hypertrophy in chronic angiotensin II-infused mice. *Hypertension*, **55**: 1157 – 1164, 2010.
- 56) Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Haku S, Azushima K, Yamasaki H, Saito D, Hirose T, Maeshima Y, Nagashima Y, Umemura S: Involvement of Runx 3 in the basal transcriptional activation of the mouse angiotensin II type 1 receptor-associated protein gene. *Physiol Genomics*, **43**: 884 – 894, 2011.
- 57) Dejima T, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Haku S, Kengo A, Masuda S, Shigenaga A, Azuma K, Matsuda M, Yabana M, Hirose T, Uchino K, Kimura K, Nagashima Y, Umemura S: Prepubertal angiotensin blockade exerts long-term therapeutic effect through sustained ATRAP activation in salt-sensitive hypertensive rats. *J Hypertens*, **29**: 1919 – 1929, 2011.
- 58) Kanaoka T, Tamura K, Ohsawa M, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Azushima K, Haku S, Mitsuhashi H, Yanagi M, Oshikawa J, Uneda K, Aoki K, Fujikawa T, Toya Y, Uchino K, Umemura S: Effects of aliskiren-based therapy on ambulatory blood pressure profile, central hemodynamics, and arterial stiffness in nondiabetic mild to moderate hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, **14**: 522 – 529, 2012.
- 59) Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Tsurumi-Ikeya Y, Toya Y, Maeshima Y, Yamashita A, Umemura S: Upstream stimulatory factors 1 and 2 mediate the transcription of angiotensin II binding and inhibitory protein. *J Biol Chem*, **288**: 19238 – 19249, 2013.
- 60) Azushima K, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Uneda K, Kobayashi R, Kanaoka T, Dejima T, Fujikawa T, Yamashita A, Toya Y, Umemura S: Bofu-tsu-shosan, an oriental herbal medicine, exerts a combinatorial favorable metabolic modulation including antihypertensive effect on a mouse model of human metabolic disorders with visceral obesity. *PLoS One*, **8**: e75560, 2013.
- 61) Kanaoka T, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Fujikawa T, Tsurumi-Ikeya Y, Maeda A, Yanagi M, Toya Y, Umemura S: L/N-type calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition improves ambulatory blood

- pressure profile and suppresses cardiac hypertrophy in hypertension with chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*, **14**: 16866 – 16881, 2013.
- 62) Maeda A, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Matsuda M, Yamashita A, Miyazaki N, Yatsu K, Hirawa N, Toya Y, Umemura S: Angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap inhibits metabolic dysfunction with visceral obesity. *J Am Heart Assoc*, **2**: e000312, 2013.
- 63) Wakui H, Tamura K, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y, Fujita M, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Matsuda M, Kitamura K, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nagahama K, Yamashita A, Umemura S: Enhanced angiotensin receptor-associated protein in renal tubule suppresses angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension*, **61**: 1203 – 1210, 2013.
- 64) Wakui H, Dejima T, Tamura K, Uneda K, Azuma K, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Kobayashi R, Matsuda M, Yamashita A, Umemura S: Activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein exerts an inhibitory effect on vascular hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II-mediated hypertension. *Cardiovasc Res*, **100**: 511 – 519, 2013.
- 65) Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Maeda A, Kobori H, Umemura S: The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res*, **36**: 262 – 269, 2013.
- 66) Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Tsurumi-Ikeya Y, Kobayashi R, Matsuda M, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nishiyama A, Yamashita A, Ishikawa Y, Umemura S: Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. *Kidney Int*, **86**: 570 – 581, 2014.
- 67) 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.R 2). *Atherosclerosis*, **240**: 297 – 304, 2015.
- 68) 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*, **14**: 161, 2015.
- 69) 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*, **4**: e001594, 2015.
- 70) 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*, **38**: 744 – 750, 2016.
- 71) 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*, **38**: 738 – 743, 2016.
- 72) 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*, **6**: e004488, 2017.
- 73) 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*, **39**: 665 – 671, 2017.
- 74) 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*, **91**: 1115 – 1125, 2017.
- 75) 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*, **18**: E676, 2017.
- 76) 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*, **5**: e13316, 2017.
- 77) 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*, **6**: e006120, 2017.
- 78) Tamura K, Tsurumi-Ikeya Y, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Haku S, Azuma K, Mitsuhashi H, Tamura N, Toya Y, Tokita Y, Kokuho T, Umemura S: Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*, **17**: 185–192, 2013.
- 79) 田村功一:慢性腎臓病と動脈硬化所見の特徴(特集:慢性腎臓病と心血管疾患). *日本内科学会雑誌*, **105**: 802–810, 2016.
- 80) 田村功一, 植田瑛子, 大澤正人, 菅野晃靖, 戸谷義幸:閉塞性動脈硬化症に対するLDL吸着療法:正コレステロール血症を呈する従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシス療法(先進医療B:LETS-PAD研究). *循環器内科*, **80**: 270–274, 2016.
- 81) Tsurumi-Ikeya Y, Tamura K, Azuma K, Mitsuhashi H, Wakui H, Nakazawa I, Sugano T, Mochida Y, Ebina T, Hirawa N, Toya Y, Uchino K, Umemura S: Sustained inhibition of oxidized low-density lipoprotein is involved in the long-term therapeutic effects of apheresis in dialysis patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **30**: 1058–1065, 2010.

Abstract

TOWARD DEVELOPMENT OF NOVEL THERAPEUTIC APPROACH VIA FUNCTIONALLY
SELECTIVE MODULATION OF ANGIOTENSIN RECEPTOR SIGNALING:
FOCUS ON ANGIOTENSIN RECEPTOR-BINDING PROTEIN ATRAP

Kouichi TAMURA, MD, PhD, FACP, FAHA, FJSIM, FJSH
*Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine,
Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Drug discovery targeting GPCRs is no longer limited to seeking agonists or antagonists to stimulate or block cellular responses associated with a particular receptor. GPCRs are now known to support a diversity of pharmacological profiles, a concept broadly referred to as functional selectivity. Therefore, if possible, functionally selective modulation of receptor signaling may be a safer, better tolerated, and more efficacious therapeutic strategy. Concerning the renin-angiotensin system, while exaggerated activation of its effector AT1R promotes organ damage by BP elevation and insulin resistance via enhancement of oxidative stress and chronic inflammation, genetic inactivation of the renin-angiotensin system components, such as angiotensinogen, renin and AT1R, reportedly results in significant hypotension and provokes renal morphological and functional alteration, even under baseline conditions from birth, indicating that baseline AT1R signaling activity is indispensable for the maintenance of cardiovascular and renal physiology. In the course of an investigational search for a fine means to regulate AT1R signaling at the local tissue sites, we have focused our analysis on the AT1R-associated protein (ATRAP), which is a molecule that directly binds to the carboxyl-terminal domain of AT1R. In contrast to the classical components of the renin-angiotensin system (i.e., angiotensinogen, renin and AT1R), changes in ATRAP expression exert no evident effects on baseline BP and renal morphology and function *in vivo*, such as in ATRAP-transgenic mice and ATRAP-deficient mice under physiological conditions. However, accumulating experimental results in these mice indicate that ATRAP exerts inhibitory effects on the exaggerated activation of tissue AT1R signaling in response to pathological stimuli, in order to protect cardiovascular and renal tissues under pathological conditions, despite the lack of influence of ATRAP on physiological AT1R signaling.