

平成 2 6 年 4 月 1 8 日現在

機関番号 : 1 7 6 0 1

研究種目 : 基盤研究(B)

研究期間 : 2010 ~ 2013

課題番号 : 2 2 3 9 0 1 7 0

研究課題名 (和文) レニン非依存性アンジオテンシンペプチドの単離同定と病態生理学的役割解明

研究課題名 (英文) Identification and pathophysiological role of angiotensin-related peptides produced via a renin-independent pathway

研究代表者

加藤 丈司 (Kato, Johji)

宮崎大学・フロンティア科学実験総合センター・教授

研究者番号 : 2 0 2 7 4 7 8 0

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 14,200,000 円、(間接経費) 4,260,000 円

研究成果の概要 (和文) : プロアンジオテンシン-12は、ラット組織RA系の因子であると推測されている。本研究の目的は、プロアンジオテンシン-12関連ペプチドを単離同定して、レニン非依存性アンジオテンシンペプチド産生経路を明確し、その病態生理学的意義を解明することである。本研究では、動物モデルを用いた研究により、プロアンジオテンシン-12は、血中RA系非依存性の組織RA系の因子であることを示す知見がえられた。また、薬理学的実験により、プロアンジオテンシン-12がアンジオテンシン変換酵素の作用により、アンジオテンシンIIとなり、AT1受容体を介して昇圧、心肥大、アルドステロン分泌促進作用を発揮することが明確になった。

研究成果の概要 (英文) : Proangiotensin-12 is assumed to be a factor of the tissue renin-angiotensin (RA) system in rats. The aims of the present study are identification of proangiotensin-12-related peptides and clarification of the pathophysiological role of angiotensin-related peptides produced via a renin-independent pathway. In the present study, we carried out a number of animal experiments, showing that proangiotensin-12 is a tissue angiotensin-related peptide produced by the mechanism independent of the systemic RA system in rats. Pharmacological studies revealed that proangiotensin-12 induced blood pressure elevation, cardiac hypertrophy, and increased aldosterone secretion following conversion to angiotensin II by angiotensin converting enzyme (ACE). To clarify the renin-independent angiotensin production in humans will further expand our understanding of the tissue RA system.

研究分野 : 内科系臨床医学

科研費の分科・細目 : 腎臓内科学

キーワード : レニン・アンジオテンシン (RA) 系 組織RA系 プロアンジオテンシン-12 レニン アンジオテンシンII
アンジオテンシンII

1. 研究開始当初の背景

レニン・アンジオテンシン系(RA系)は、重要な血圧体液量調節機構の1つである。血中では、レニンによりアンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン I(Ang I)が産生され、アンジオテンシン変換酵素(ACE)により Ang II に変換されて RA 系の主要な作用が発揮される。一方、心臓、血管、腎臓および脳組織には、レニンやアンジオテンシノーゲンが発現しており、血中 RA 系非依存性の独自の RA 系が存在する可能性が指摘されてきた。しかし、組織 RA 系のアンジオテンシンペプチド産生経路や病態生理学的意義について未解明な点が残されている。RA 系の阻害薬である ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)は、高血圧、心不全、心筋梗塞、腎不全等の循環器および腎臓疾患の治療薬として広く用いられている。RA 系阻害薬の効果を考察するうえで、血中 RA 系のみでなく組織 RA 系への薬剤の効果も考慮する必要がある。

プロアンジオテンシン-12 は、ラット小腸より単離同定されたペプチドであり、Ang I の C 末に Leu と Tyr の 2 個のアミノ酸が付加している。プロアンジオテンシン-12 の臓器や組織分布に関して、当初明らかになった特徴的所見は、Ang I や Ang II の血中および組織中濃度との相違である。Ang I や Ang II と比較して、プロアンジオテンシン-12 の血中濃度は低値であったが、腎臓、心臓、脳等の組織中プロアンジオテンシン-12 濃度が比較的高値であった。これらの臓器では、組織 RA 系の重要性が指摘されていることから、プロアンジオテンシン-12 が組織 RA 系の因子である可能性が推測されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、プロアンジオテンシン-12 および関連ペプチドを単離同定して、これらのペプチドを介する新たなレニン非依存性アンジオテンシンペプチド産生経路を明確にすることである。そのうえで、同ペプチド産生経路の病態生理学的意義を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 組織 RA 系因子としてのプロアンジオテンシン-12

RA 系因子としてのプロアンジオテンシン-12 の役割解明を目的として、正常血圧のウイスター系ラットを、低塩食(食塩 0.3%)または高塩食(食塩 8%)で 14 日間飼育した。RA 系が活性化(低塩)または抑制(高塩)された際の血中と組織中プロアンジオテンシン-12、Ang I、Ang II 濃度をラジオイムノアッセイ(RIA)にて測定して、正塩食(食塩 0.7%)飼育群と比較した。

(2) RA 系阻害薬のプロアンジオテンシン-12 の血中および組織中濃度に及ぼす影響

プロアンジオテンシン-12 の病態生理学的

意義の解明を目的として、15 週齢の高血圧自然発症ラット(SHR)およびウイスターキョウトラット(WKY)に ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)を投与して、血中と組織中プロアンジオテンシン-12、Ang I、Ang II 濃度を測定した。

(3) 組織レニン発現増加モデルにおける病態生理学的意義

腎臓組織におけるプロアンジオテンシン-12 の病態生理学的役割の解明を目的として、組織レニン発現が増加している高血圧モデルである mRen2.Lewis ラットに、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)バルサルタンおよびレニン阻害薬アリスキレンを投与して、腎臓におけるプロアンジオテンシン-12 の濃度を測定した。

(4) プロアンジオテンシン-12 のプロセッシングと作用

当初の実験により、プロアンジオテンシン-12 は摘出ラット大動脈を収縮させることが判明し、麻酔下ラットの静脈内に単回投与されたプロアンジオテンシン-12 が昇圧作用を発揮した。これらの作用は、ACE 阻害薬カプトプリルや ARB の CV-11974 の前投与により阻害されたことから、プロアンジオテンシン-12 が Ang II に変換されて、血管収縮作用や昇圧作用を発揮することが想定された。一方、プロアンジオテンシン-12 の Ang II への変換へは、ACE ではなくキマーゼが関与するとの報告もある。そこで、長時間持続的に投与されたプロアンジオテンシン-12 の作用を明確にすることを目的に、プロアンジオテンシン-12 または Ang II (240 pmol/kg/分)をラットに 14 日間持続的に皮下投与して、血圧経過、心肥大、血中アルドステロン濃度に及ぼす影響を観察した。そのうえで、ARB ロサルタンの経口投与(30 mg/kg/day)および ACE 阻害薬ペリンドプリルの経口投与(4 mg/kg/day)の効果を観察した。

4. 研究成果

(1) 組織 RA 系因子としてのプロアンジオテンシン-12

低塩食または高塩食飼育により、血中 RA 系が活性化または抑制されていることが、血漿レニン活性とアルドステロン濃度により確認された。血中の Ang I や Ang II 濃度は、低塩食または高塩食飼育によりそれぞれ上昇または低下し、腎臓組織中における濃度も同様の増減を示した。すなわち、血中や腎臓組織中の Ang I と Ang II 濃度が、血中 RA 系の活性化または抑制と類似の増減を示した。一方、血中や腎臓組織中のプロアンジオテンシン-12 の濃度には、低塩食または高塩食飼育に伴う変化が観察されなかった。また、腎臓以外の主要な組織中のプロアンジオテンシン-12 濃度にも 3 群間で明確な差は観察されなかった。これらの結果は、プロアンジオテンシン-12 の濃度が、Ang I と Ang II と異なり、血中 RA 系非依存性に調節されてい

る可能性を示唆している。組織中濃度が比較的高値であることも考慮して、プロアンジオテンシン-12 が、ラットにおける組織 RA 系の因子であるとの研究代表者らの仮説を支持する結果と考えられる。

(2) RA 系阻害薬のプロアンジオテンシン-12 の血中および組織中濃度に及ぼす影響

ACE 阻害薬および ARB 投与により、SHR および WKY の血中 Ang I は顕著に増加したが、血中プロアンジオテンシン-12 濃度には明確な変化はなかった。一方、心室と腎臓の組織中 Ang II とプロアンジオテンシン-12 の濃度は、SHR および WKY とともに低下または低下傾向を示した。すなわち、組織中のプロアンジオテンシン-12 濃度は、血中 RA 系とは異なる機序により調節されている可能性が示唆された。本実験においても、プロアンジオテンシン-12 が、血中 RA 系非依存性アンジオテンシンペプチドであるという仮説に合致する結果が得られた。

(3) 組織レニン発現増加モデルにおける病態生理学的意義

高血圧モデル mRen2.Lewis ラット無治療群に比較して、ARB とレニン阻害薬の併用投与群では、腎臓プロアンジオテンシン-12 の濃度が有意に上昇していた。また、ARB とレニン阻害薬の併用投与により蛋白尿は減少したが、腎臓の糸球体および尿細管周囲の線維化が悪化していた。すなわち、高血圧モデル mRen2.Lewis ラットにおける ARB とレニン阻害薬の併用投与による腎障害に、腎臓におけるプロアンジオテンシン-12 の濃度の上昇が関与している可能性が想定された。

(4) プロアンジオテンシン-12 のプロセッシングと作用

プロアンジオテンシン-12 投与により血圧が徐々に上昇し、Ang II と同様の昇圧作用が観察された (図 1)。Ang II の昇圧作用は、ロサルタンにより抑制されたが、ペリンドプリルでは抑制されなかった (図 1B)。一方、プロアンジオテンシン-12 による昇圧は、ロサルタンおよびペリンドプリルの双方により抑制された (図 1A)。プロアンジオテンシン-12 や Ang II の投与により心重量の増加が観察され、プロアンジオテンシン-12 の作用は、ロサルタンまたはペリンドプリルにより抑制された。図 2 に示すように、投与 14 日目の血漿アルドステロン濃度は、プロアンジオテンシン-12 や Ang II により顕著に上昇し、Ang II による上昇は、ロサルタンで抑制されたがペリンドプリルでは抑制されなかった。一方、プロアンジオテンシン-12 による上昇は、ロサルタンやペリンドプリルで抑制された。すなわち、昇圧、心肥大、アルドステロン増加のいずれにおいても、長時間持続的に投与されたプロアンジオテンシン-12 の作用は、ACE および AT1 受容体依存性であった。

一方、プロアンジオテンシン-12 の長期間持続投与により心拍数は低下傾向になり、Ang II の持続投与では増加傾向を示した。両

者で解離した結果が得られ、プロアンジオテンシン-12 による心拍数低下は、テレメトリシステムでも確認され、Ang II とは異なる作用機序が存在する可能性も示唆された。

(5) 考察

本研究により明らかになった点は以下の 3 点である。1) プロアンジオテンシン-12 は組織 RA 系因子として機能している、2) プロアンジオテンシン-12 が RA 系による組織障害の因子である可能性がある、3) プロアンジオテンシン-12 が、ACE 依存性に Ang II に変換されて作用を発揮する。

Ferrario らは、ラット心筋組織におけるプロアンジオテンシン-12 の産生を明らかにするために、両側腎摘により腎由来レニンが消失したラットの血中および心筋組織中のア

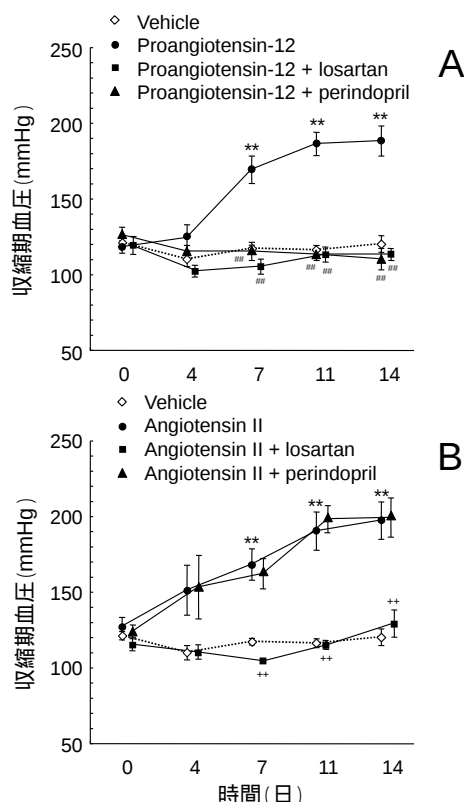


図1. プロアンジオテンシン-12(A)またはアンジオテンシンII(B)持続投与による血圧上昇とロサルタンまたはペリンドプリルの効果。平均±標準誤差。** $P<0.01$ vs. vehicle; ### $P<0.01$ vs. プロアンジオテンシン-12; ++ $P<0.01$ vs. アンジオテンシンII。

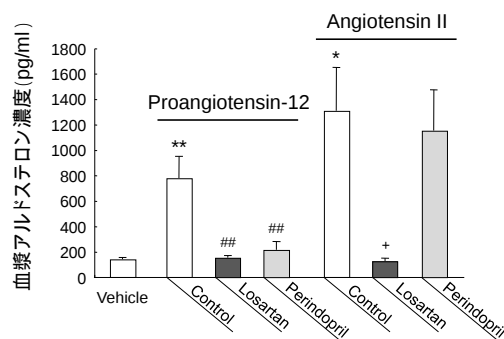


図2. プロアンジオテンシン-12またはアンジオテンシンII持続投与による血漿アルドステロン濃度上昇。平均±標準誤差。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. vehicle; ### $P<0.01$ vs. プロアンジオテンシン-12; + $P<0.05$ vs. アンジオテンシンII。

ンジオテンシンペプチドを定量評価した (*Am J Physiol* 2009)。腎由来レニンの消失により、血中 Ang I と Ang II の濃度が大きく低下したが、心筋組織中のプロアンジオテンシン-12、Ang I および Ang II の濃度は逆に増加していた。これらの結果は、血中 RA 系に依存しないプロアンジオテンシン-12 を介した Ang I と Ang II の産生経路が、心筋組織に存在することを示している。本研究の結果は、プロアンジオテンシン-12 が血中 RA 系非依存性の因子であるという点で、Ferrario らの報告と合致する。

プロアンジオテンシン-12 から Ang I やその他のアンジオテンシンペプチドへの変換にレニンが関与するか否かについて、Westwood らと Trask らの報告がある。Westwood らは、ラット腎臓皮質の膜分画中では、プロアンジオテンシン-12 から主に Ang-(1-7) と Ang-(1-4) が産生され、NEP 阻害薬 SCH39373 により産生が抑制されると報告した (*Peptides* 2012)。また、Trask によると、灌流ラット心臓におけるプロアンジオテンシン-12 から Ang I または Ang II への変換は、ラットレニンの特異的阻害薬では抑制されなかった (*Am J Physiol* 2008)。これらの知見および本研究結果より、特別な条件下 (後述) を除き、ラットにおいては、プロアンジオテンシン-12 が ACE 依存性に Ang II に変換されて作用を発揮すると考えられる。ACE が比較的特異性の低いカルボキシジペプチダーゼであることを考慮すると、プロアンジオテンシン-12 の C 末の 2 個のアミノ酸 (Leu-Tyr) が切断されて Ang I となり、次に Ang I の C 末の 2 個のアミノ酸が切断されて Ang II に変換されると想定される。

Prosser らは、虚血再灌流摘出ラット心臓におけるプロアンジオテンシン-12 から Ang II への変換は、カプトプリルでは抑制されずにキモスタチンで抑制され、同変換へのキマーゼの関与を指摘している (*Cardiovasc Res* 2009)。Ahmad らも、高血圧自然発症ラット (SHR) の新生児心臓より得られた培養心筋細胞では、プロアンジオテンシン-12 のプロセッシングにキマーゼが関与している可能性を指摘している (*PLoS One* 2011)。このような条件下では、キマーゼを含む ACE 以外の酵素がプロアンジオテンシン-12 から Ang II への変換に関与している可能性がある。

本研究の課題である「レニン非依存性アンジオテンシンペプチドの病態生理学的役割」は、プロアンジオテンシン-12 に関する最も重要な研究テーマの 1 つである。少なくとも血中においては、アンジオテンシノーゲンからレニンの作用により Ang I が産生され ACE によって Ang II に変換される経路が主要な Ang II 産生経路であり、レニン非依存性のアンジオテンシン産生経路の意義は、小さいかも知れない。一方、組織においては、血中 RA 系に依存しない独自の RA 系の存在が指摘されてきたが、Ang I や Ang II の産生カスケ

ドは明確にされていない。最近、ヒト尿中より新たなアンジオテンシンペプチドであるビッグアンジオテンシン-25 が単離同定され、同ペプチドがヒトにおける組織 RA の因子である可能性がある。レニン存在下では、ビッグアンジオテンシン-25 から Ang I への変換は殆ど起こらないが、キマーゼ存在下では Ang II が産生されることが判明した (*BBRC* 2013)。

ヒトや齧歯類の Ang I と Ang II のアミノ酸配列は完全に一致しているが、11、12 番目のアミノ酸はヒトと齧歯類で異なっており、13 番目以降の C 末端側のアンジオテンシノーゲンのアミノ酸配列にも、ヒト、ラット、マウスの間で相違がある。すなわち、アンジオテンシノーゲンからレニン非依存性に Ang I や Ang II が産生される経路には種差が存在する可能性がある。さらに種差のみでなく、各組織や臓器におけるレニン非依存性アンジオテンシン産生経路については、組織や臓器間で相違がある可能性がある。すなわち、「レニン非依存性アンジオテンシンペプチドの病態生理学的役割」を明らかにするためには、種差および組織や臓器による差を考慮しつつ研究を進める必要がある。アンジオテンシノーゲンからプロアンジオテンシン-12 やビッグアンジオテンシン-25 が産生されるカスケードやプロセッシングに関与する酵素が同定され、産生調節機序が解明されることにより、組織 RA 系の病態生理学的意義がより明確になることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 23 件)

- 1) Komura H, Nomura I, Kitamura K, Kuwasako K, Kato J. Gender difference in relationship between body mass index and development of chronic kidney disease. *BMC Res Notes* 2013; 6: 463, DOI:10.1186/1756-0500-6-463
- 2) Yamaguchi M, Tsuruda T, Watanabe Y, Onitsuka H, Furukawa K, Ideguchi T, Kawagoe J, Ishikawa T, Kato J, Takenaga M, Kitamura K. Reduced fractional shortening of right ventricular outflow tract is associated with adverse outcomes in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound* 2013; 11: 19, URL:www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681625/
- 3) Nagata S, Hatakeyama K, Asami M, Tokashiki M, Hibino H, Nishiuchi Y, Kuwasako K, Kato J, Asada Y, Kitamura K. Big angiotensin-25: A novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine.

- Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441: 757-762, DOI:10.1016/j.bbrc.2013.10.124
- 4) Moniwa N, Varagic J, Ahmad S, VonCannon JL, Simington SW, Wang H, Groban L, Brosnihan KB, Nagata S, Kato J, Kitamura K, Gomez RA, Lopez ML, Ferrario CM. Hemodynamic and hormonal changes to dual renin-angiotensin system inhibition in experimental hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 417-724, DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201889
 - 5) Kamide K, Asayama K, Katsuya T, Ohkubo T, Hirose T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Obara T, Hanada H, Thijs L, Kuznetsova T, Noguchi Y, Sugimoto K, Ohishi M, Morimoto S, Nakahashi T, Takiuchi S, Ishimitsu T, Tsuchihashi T, Soma M, Higaki J, Matsuura H, Shinagawa T, Sasaguri T, Miki T, Takeda K, Shimamoto K, Ueno M, Hosomi N, Kato J, Komai N, Kojima S, Sase K, Miyata T, Tomoike H, Kawano Y, Ogihara T, Rakugi H, Staessen JA, Imai Y; GEANE study group; HOMED-BP study group. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1709-1721, DOI:10.2217/pgs.13.161
 - 6) Kato J. Obesity paradox in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 2013; 229: 509-510, DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.004
 - 7) Kuwasako K, Hay DL, Nagata S, Murakami M, Kitamura K, Kato J. Functions of third extracellular loop and helix 8 of family B GPCRs complexed with RAMPs and characteristics of their receptor trafficking. *Curr Protein Pept Sci* 2013; 14: 416-428, DOI:10.2174/13892037113149990058
 - 8) Komatsu Y, Kida N, Nozaki N, Kuwasako K, Nagata S, Kitamura K, Kato J. Effects of proangiotensin-12 infused continuously over 14days in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2012; 683: 186-189, DOI:10.1016/j.ejphar.2012.02.037
 - 9) Kuwasako K, Hay DL, Nagata S, Hikosaka T, Kitamura K, Kato J. The third extracellular loop of the human calcitonin receptor-like receptor is crucial for the activation of adrenomedullin signalling. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 137-150, DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01803.x
 - 10) Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Nozaki N, Kato J. Characterization of the single transmembrane domain of human receptor activity-modifying protein 3 in adrenomedullin receptor internalization. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 420: 582-587, DOI:10.1016/j.bbrc.2012.03.037
 - 11) Nagata S, Kato J, Kuwasako K, Asami M, Kitamura K. Plasma and tissue concentrations of proangiotensin-12 in rats treated with inhibitors of the renin-angiotensin system. *Hypertens Res* 2012; 35: 234-238, DOI:10.1038/hr.2011.165
 - 12) Kato J, Yokota N, Tamaki N, Kariya S, Kita T, Ayabe T, Eto T, Kitamura K. Differential blood pressure reductions by angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker or diuretic in elderly hypertension with or without obesity. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 393-398, DOI: 10.1016/j.jash.2012.09.001
 - 13) Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Sano H, Kume K, Ozaki M, Hiraguchi T, Shiotani H, Terajima S, Nakamura Y, Mori K, Yoshida M, Kato J, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Kojima M. Isolation of the bioactive peptides CCHamide-1 and CCHamide-2 from *Drosophila* and their putative role in appetite regulation as ligands for G protein-coupled receptors. *Front Endocrinol* 2012; 3: 177, DOI:10.3389/fendo.2012.00177
 - 14) Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takei Y, Kato J. Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors. *Peptides* 2011; 32: 1540-1550, DOI:10.1016/j.peptides.2011.05.022
 - 15) Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Kato J, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Kojima M. Identification of the endogenous cysteine-rich peptide trissin, a ligand for an orphan G protein-coupled receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 414: 44-48, DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.018
 - 16) Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Kato J.

- Structure-function analysis of helix 8 of human calcitonin receptor-like receptor within the adrenomedullin 1 receptor. *Peptides* 2011; 32: 144-149, DOI: 10.1016/j.peptides.2010.10.005
- 17) Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Ozaki M, Hiraguchi T, Maeda T, Shiotani H, Terajima S, Sano H, Mori K, Yoshida M, Miyazato M, Kato J, Murakami N, Kangawa K, Kojima M. Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 410: 872-877, DOI:10.1016/j.bbrc.2011.06.081
- 18) Kato J, Yokota N, Tamaki N, Kariya S, Kita T, Ayabe T, Eto T, Kitamura K. Comparison of combination therapies, including the angiotensin receptor blocker olmesartan and either a calcium channel blocker or a thiazide diuretic, in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34: 331-335, DOI: 10.1038/hr.2010.233
- 19) Kato J, Kuwasako K, Kitamura K. Adrenomedullin in hypertension and obesity. *Curr Hypertens Rev* 2011; 7: 257-267, DOI: 10.2174/157340211799304770
- 20) Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Kato J. Molecular basis of adrenomedullin 1 receptor function and its roles in the cardiovascular system. *Curr Hypertens Rev* 2011; 7: 207-216, DOI:10.2174/157340211799304743
- 21) Nagata S, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K. Plasma and tissue levels of proangiotensin-12 and components of the renin-angiotensin system (RAS) following low- or high-salt feeding in rats. *Peptides* 2010; 31: 889-892, DOI:10.1016/j.peptides.2010.02.008
- 22) Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Kato J. Function of the cytoplasmic tail of human calcitonin receptor-like receptor in complex with receptor activity-modifying protein 2. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 380-385, DOI:10.1016/j.bbrc.2010.01.030
- 23) Kita T, Yokota N, Ichiki Y, Ayabe T, Etoh T, Tamaki N, Kato J, Eto T, Kitamura K. One-year effectiveness and safety of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Japanese patients with hypertension

uncontrolled with ARBs or ACE inhibitors. *Hypertens Res* 2010; 33: 320-325, DOI: 10.1038/hr.2009.230

〔図書〕(計 1 件)

- 1) Kato J, Kitamura K: Adrenomedullin Peptides. In: Kastin AJ, ed. *Handbook of Biologically Active Peptides*, Academic Press, San Diego, 2013, p. 1361-1368

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称：急性腎障害に起因する多臓器不全の予防又は治療薬
 発明者：池田正浩、園田紘子、北村和雄、加藤文司
 権利者：国立大学法人宮崎大学
 種類：特許
 番号：特願 2014-036815
 出願年月日：2014 年 2 月 27 日
 国内外の別：国内

名称：長時間作用型アドレノメデュリン誘導体
 発明者：北村和雄、加藤文司、久保恵是、桑迫健二、久保茂、熊谷久美子
 権利者：国立大学法人宮崎大学
 種類：特許
 番号：特願 2014-058225
 出願年月日：2014 年 3 月 20 日
 国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/peptides/katou/jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

加藤文司 (KATO, Johji)
 宮崎大学・フロンティア科学実験総合センター・教授
 研究者番号：20274780

(2)研究分担者

桑迫健二 (KUWASAKO, Kenji)
 宮崎大学・フロンティア科学実験総合センター・准教授
 研究者番号：20381098

北村和雄 (KITAMURA, Kazuo)
 宮崎大学・医学部・教授
 研究者番号：20274780

永田さやか (NAGATA, Sayaka)
 宮崎大学・医学部・助教
 研究者番号：00452920