

特集：腎臓学 この一年の進歩

# 腎生理学

西山 成\* 小堀浩幸\*<sup>2</sup>

## はじめに

腎臓は体液の恒常性を維持するうえで最も重要な働きをしている臓器である。腎臓の機能は進化の過程において獲得されてきたものであるが、驚くほど多彩な調節機構によって制御されている。腎機能の制御機構については1960年代より1990年代にかけてさまざまな実験モデルが駆使され、多くのメカニズムや生理的役割が明らかとなってきた。しかし、本誌の他稿で述べられる「腎疾患の基礎研究」、「腎と高血圧」や「尿細管機能(水電解質代謝)」などを除いて、シンプルに「腎生理学」という観点で最近の研究動向をみてみると、いわゆる腎循環の生理学的調節機構などの基礎的研究はあまり進んでいないように見受けられる(もちろん、臨床的にはイヌリンクリアランス法などの応用も進み、今後ヒトにおける腎生理学の進歩が大いに期待される)。例えば動物実験をみてみると、最近の腎機能についての生理学的研究手法は、過去に報告された調節因子の発現をノックアウトしたマウスで確認したり、いかにそれらが病態(腎障害や高血圧)で変化して腎障害の進行に関与しているのかについて検討しているものが圧倒的に多い。また、腎細胞の検討にしても、病態に応じた刺激や薬剤を加えて評価しているものがほとんどで、生理的な機能調節をターゲットとしているものはきわめて少ない。このように、最近の基礎研究の流れから、「腎生理」を「腎病態生理」と切り離して論じることは非常に難しい。そのような研究背景のなかで、筆者自身に近い「シンプルな意味での腎生理学」領域のホットトピック2つについて簡単に紹介したい。

## Multi-photon microscopy を使用した新たな腎生理学の展開

2001年に行われた Renal Hemodynamic セクションの FASEB Summer Research Conference にて聴衆のどよめきをもって注目された発表が2つあった。1つは川崎医科大学・名古屋大学山本らの CCD カメラを用いた糸球体血行動態の評価であり<sup>1,2)</sup>、もう1つはアラバマ大学・南カリフォルニア大学 Peti-Peterdi らの Two-photon microscopy を使用したマクラデンサの可視化と機能評価であった<sup>3)</sup>。ともに腎機能をマイクロレベルで可視化しながら評価したということが認められ、Young Investigator Award が授与された。これら手法は、東北大学の伊藤らによって行われていた一連の灌流単離糸球体を使用した輸出入細動脈の機能評価<sup>4~6)</sup>に続くものとして、腎生理学領域では大きく期待されている。本稿ではこのうち Multi-photon microscopy を使用して明らかになった最近の知見について簡単に述べる。

先にも述べたように、Peti-Peterdi らはアラバマ大学で2001年頃より、通常の Confocal Microscopy に加え、Two-photon microscopy も含めた Multi-photon microscopy を駆使して尿細管・糸球体機能を評価する方法を開発してきた<sup>3,7~9)</sup>。最初は単離したウサギの糸球体と尿細管を同時に灌流し、輸出入細動脈の収縮・拡張やマクラデンサの膨化を可視化するのみならず、リアルタイムに輸出入細動脈、糸球体メサングウム細胞、マクラデンサ細胞のさまざまな細胞内イオンの動態までも可視化して、尿細管糸球体フィードバックメカニズムの調節機構を証明してきた<sup>10~16)</sup>。以前より尿細管糸球体フィードバックメカニズムのメディエーター候補物質としてアデノシンと ATP が疑われ、これに関してはわれわれも含めた一部のグループでいまだ激しい論争が続いている<sup>17~20)</sup>。このうち Peti-Peterdi らによる一連の検討の結果では、マクラデンサ細胞から放出される ATP が尿細管糸球体フィードバックメカ

### Hot topics in renal physiology

\* 香川大学医学部薬理学 \*<sup>2</sup> Tulane 大学医学部ヘルスサイエンスセンター生理学

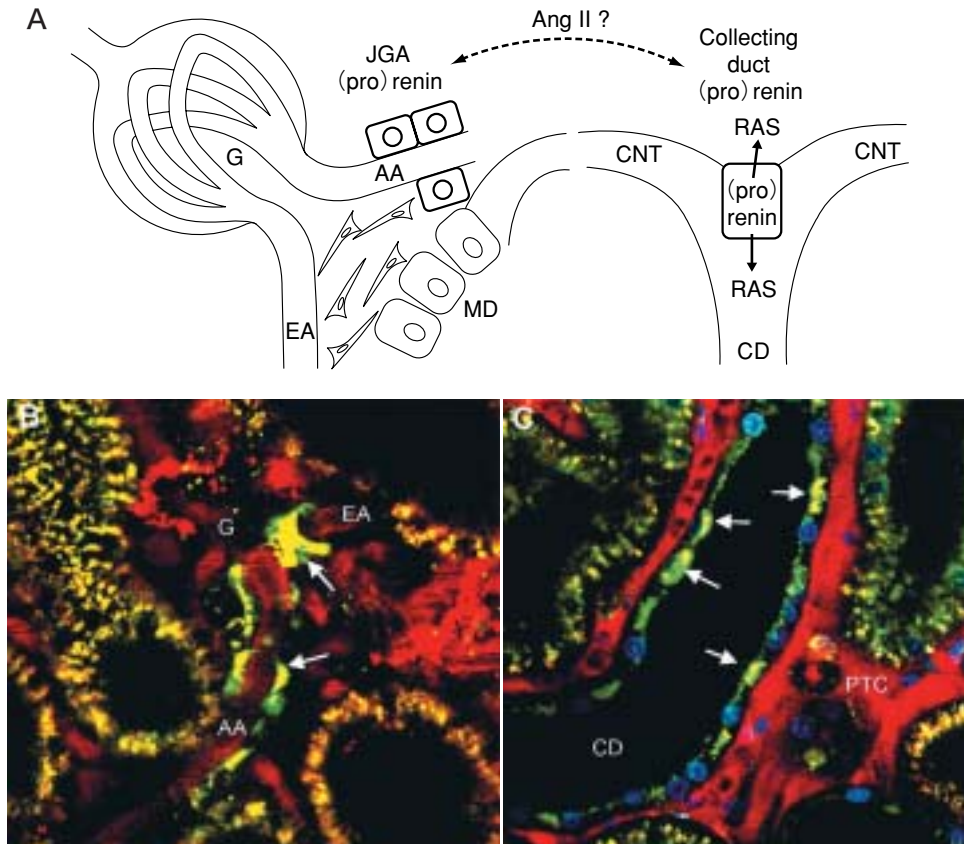


図 1 *In vivo* において可視化された傍糸球体細胞(JGA)と集合管(CD)での(プロ)レニンの産生

A: 模式図

B, C: それぞれ正常ラットと1型糖尿病ラットで得られた Multi-photon microscopy によるリアルタイムイメージ

赤色で示されているのは Dextran-rhodamine B conjugate(70kDa) でラベルされているのは血管スペース, 緑色で示されているのは quinacrine でラベルされているレニン顆粒, 青色で示されているのは Hoechst 33342 でラベルされている核である。レニン顆粒は(矢印で示されている)正常ラットでは傍糸球体細胞に見られるが(B), 1型糖尿病ラットでは集合管の主細胞にも多く見られる(C)。

MD: マクラデンサ細胞, AA: 輸入細動脈, EA: 輸出細動脈, CNT: 結合尿細管, PTC: 傍尿細管血管床, G: 糸球体  
(文献 31 より引用)

リズムを調節していることが強く示唆されている<sup>10,12,14</sup>。

一方, Peti-Peterdi らは南カリフォルニア大学に移動後, 2004年頃より単離した灌流糸球体, 尿細管においてレニンに対する蛍光抗体を応用し, 傍糸球体細胞からのレニン遊離のリアルタイムイメージングに成功した<sup>21,22</sup>。2006年頃からは動物での実験に切り替え, 実際の生体での傍糸球体細胞, 集合管からの(プロ)レニン遊離<sup>23~25</sup>のリアルタイムイメージングに成功したのみならず, それらのいくつかの分子生物学的調節機構についても明らかにしている(図1)。生体における本実験の応用は, さまざまな物質に対して蛍光抗体を使用することによって, 多くの腎機能が評価

できるメリットがある。例えば, アルブミンに近い分子量の物質に蛍光プローブを付けて投与し, その糸球体内動態を観察すれば糸球体からの蛋白のリーク, さらには近位尿細管細胞での再吸収が数値化できる。また, 赤血球, あるいはイヌリンやクレアチニンに蛍光プローブを付けて投与すれば, 輸出入細動脈での血流や単一ネフロン糸球体濾過量を可視化しながら測定できるのである<sup>9,24</sup>。現在ではわが国でも川崎医科大学柏原らのグループが同様の技術を駆使してさまざまな病態モデルで腎機能の変化を検討しており, 今後の大きな研究展開が期待されている<sup>26</sup>。

このようなイメージング技術で得られた「目で見えるエ

腎臓においてAT<sub>1</sub>受容体拮抗薬は、

- 1) 近位尿細管細胞における、AT<sub>1</sub>受容体を介したアンジオテンシノーゲンの up-regulation を阻害する。
- 2) 近位尿細管細胞における、AT<sub>1</sub>受容体を介したAng IIの取り込み (receptor-mediated internalization)、および間質への分泌を阻害する。

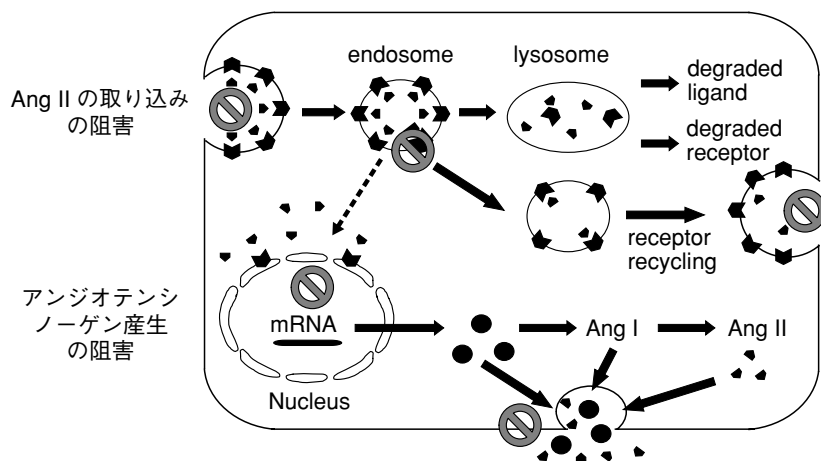


図 2 近位尿細管細胞でのアンジオテンシン II (Ang II) 産生と取り込み

高い濃度で腎内 Ang II が存在しているメカニズムとして、近位尿細管細胞における、1) AT<sub>1</sub>受容体を介したアンジオテンシノーゲンの発現亢進による Ang II 産生と、2) AT<sub>1</sub>受容体を介した Ang II の細胞内への取り込み (receptor-mediated internalization)、の 2 つを想定している。AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬はこれらの経路を阻害して、腎組織 Ang II 濃度を減少させる。

ビデンス」により、いくつかの腎生理に関する新しいコンセプトも生まれてきた。例えば、さまざまな刺激で血中レニン活性は著しく上昇することから、傍糸球体細胞からのレニンは血管内にほとんど放出されているのではないかと考えられていたが、実際に観察すると間質内にも放出されていることが明らかとなった<sup>22)</sup>。これらの事実は腎間質内に非常に高いレニン・アンジオテンシン活性が存在している事実と合致する<sup>27,28)</sup>。また、集合管に多くの(プロ)レニンが存在していること<sup>25)</sup>や、多くのアルブミンが実際に近位尿細管細胞で再吸収されていること<sup>9,24)</sup>など、これまでは想像でしかなかった現象が事実として証明されている。さらに、レニン分泌機構に対する新しい分子メカニズムも報告されている<sup>29~31)</sup>。一方、Peti-Peterdi らのイメージング技術は、今まで知られていなかった腎臓の構造と機能調節への関わりについても明らかにしている<sup>32,33)</sup>。例えば、これまで糸球体毛細管壁の構造は、内皮細胞層、基底膜、上皮足突起細胞層から構成されるとされてきたが、Multi-photon microscopy による詳細な解析により、解剖学的に糸球体上皮細胞の細胞体と足突起の間に Subpodocyte space が存在しており、糸球体毛細管壁の 50%以上もの濾過面積を占め、機能的にも糸球体における透過性に重要な役割を果たしていることが新たに発見された<sup>33)</sup>。このように、微小構造を生体で観察しつつ、リアルタイムな機能的な評価を同時に行っていくことにより、今後は糸球体のみならず、腎臓全体の新しい生理学的調節機構が次々と明らかになることが期待される。

### 腎内レニン・アンジオテンシン系の調節機構の解明とヒトにおける応用

腎循環・機能を制御する因子として、腎臓内で産生されたアンジオテンシン II が重要な働きをしている。さらに、腎内アンジオテンシン II はさまざまな病態で腎障害や高血圧などの病態の発症・進展にも密接に関与している<sup>27)</sup>。そのため、腎臓内局所でのアンジオテンシン II 産生動態を正確に把握することは非常に重要である。アンジオテンシン II は腎臓組織において独立して制御されており、血漿中よりも高いレベルで存在しているが、解釈を困難にしているのは腎内の部位によってもアンジオテンシン II 濃度が一律ではないことである。これに関しては Tulane 大学 Navar らの一連の研究によって、アンジオテンシン II が腎内局所で分極化(コンパートメンタライゼーション)されていることが明らかにされている<sup>27,28,34~36)</sup>。また、アンジオテンシン II は近位尿細管細胞において局所でアンジオテンシノーゲン発現を上昇させることから、いったんアンジオテンシン II 産生が刺激されるとポジティブフィードバックのように、さらにアンジオテンシン II が産生されるといった悪循環が形成される<sup>27,37,38)</sup>。さらに、アンジオテンシン II は近位尿細管細胞内へ活発に取り込まれ、高い腎臓組織アンジオテンシン II 濃度レベルの維持に寄与していることが示唆されている<sup>27,39)</sup>。これらはいずれもアンジオテンシン II の AT<sub>1</sub>受容体を介していることから、それらを AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬でブロックすると、腎臓組織のアンジオテンシン II レ

ベルは著明に減少することが1990年代を中心に証明されてきた(図2)。

一方で最近、全く新しい腎臓内でのアンジオテンシンII産生機構が次々と発見されている。腎集合管におけるレニンの存在<sup>25,40,41)</sup>、あるいはキマーゼ<sup>42)</sup>や(プロ)レニン受容体<sup>43,44)</sup>を介した腎局所アンジオテンシンIIの産生などである。詳細は他著に譲るが、これら新しい腎内アンジオテンシンII産生機構がどのように腎臓の病態に関わっているのかについて、今後のより詳細な検討が望まれる。

上記の腎内アンジオテンシンII産生をターゲットとして尿中アンジオテンシノーゲンを評価する臨床研究が最近進んでいる<sup>27,45~47)</sup>。循環レニン・アンジオテンシン系の調節機構とは全く異なり、腎内局所におけるアンジオテンシンIIの産生においては、レニンではなく腎内で発現しているアンジオテンシノーゲンが律速となっているのではないかと以前より示唆されていた<sup>27)</sup>。これに対して Tulane 大学小堀らは、腎臓で発現するアンジオテンシノーゲンが腎内アンジオテンシンIIレベルを規定していること<sup>27,37,48)</sup>、さらには尿中アンジオテンシノーゲン排泄量が腎臓で発現しているアンジオテンシノーゲンを正確に反映させること<sup>49,50)</sup>などを動物実験で証明してきた。さらに小堀らは、ヒト尿中アンジオテンシノーゲンを直接測定可能なELISAキットを独自に開発し、臨床応用を目指している<sup>45)</sup>。一方で浜松医科大学山本らは、試験管内で産生されるアンジオテンシンIの測定によって間接的にアンジオテンシノーゲンを評価し、CKDの病態と尿中アンジオテンシノーゲンが高く相関することを証明した<sup>47)</sup>。また、小堀らと山本らの両者の共同研究により、新たに開発されたELISAキットを用いて直接尿中アンジオテンシノーゲンを測定しても同様の結果が得られることが証明された<sup>46)</sup>。さらに最近では、大阪市総合医療センター今西らとの共同研究により、IgA腎症・微小変化群などの患者において、尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比と腎組織アンジオテンシノーゲン遺伝子発現やアンジオテンシンIIレベルとが実際に高い相関を示すことを証明している<sup>51)</sup>。このように、今後は尿中アンジオテンシノーゲンを測定することによって、ヒトにおける腎内レニン・アンジオテンシン系の調節機構が解明されることが強く期待されている。

## おわりに

本稿では、筆者が個人的にエキサイトしている最近の「腎生理」関連の話題2つについて概説した。腎病態を把握す

るうえで解明せねばならない腎臓の生理的な調節機構はまだ多い。しかし、2007年の本誌<sup>52)</sup>で指摘されているように、今後は腎臓疾患の全体像を見据えたうえで、生じてくる生理学的な疑問点を一つ一つ解決していく研究プロセスがより重要になってくるであろう。そういった基礎的・臨床的な病態生理の解析のなかから新しい腎臓の生理的調節機構が明らかになり、それが腎関連病態に対する決定的な治療戦略につながっていくことを期待したい。

## 文献

1. Yamamoto T, Tomura Y, Tanaka H, Kajiya F. *In vivo* visualization of characteristics of renal microcirculation in hypertensive and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F571-F577.
2. Yamamoto T, Hayashi K, Matsuda H, Tomura Y, Ogasawara Y, Hashimoto R, Tada T, Tanaka H, Kajiya F. Direct *in vivo* visualization of glomerular microcirculation by intravital pencil lens-probe CCD videomicroscopy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 23: 103-108.
3. Peti-Peterdi J, Morishima S, Bell PD, Okada Y. Two-photon excitation fluorescence imaging of the living juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F197-F201.
4. Ito S, Johnson CS, Carretero OA. Modulation of angiotensin II-induced vasoconstriction by endothelium-derived relaxing factor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest* 1991; 87: 1656-1663.
5. Ito S, Arima S, Ren YL, Juncos LA, Carretero OA. Endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. *J Clin Invest* 1993; 91: 2012-2019.
6. Arima S, Endo Y, Yaoita H, Omata K, Ogawa S, Tsunoda K, Abe M, Takeuchi K, Abe K, Ito S. Possible role of P-450 metabolite of arachidonic acid in vasodilator mechanism of angiotensin II type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest* 1997; 100: 2816-2823.
7. Peti-Peterdi J, Bell PD. Confocal and two-photon microscopy. *Methods Mol Med* 2003; 86: 129-138.
8. Peti-Peterdi J. Multiphoton imaging of renal tissues *in vitro*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F1079-F1083.
9. Sipos A, Toma I, Kang JJ, Rosivall L, Peti-Peterdi J. Advances in renal (patho)physiology using multiphoton microscopy. *Kidney Int* 2007; 72: 1188-1191.
10. Liu R, Bell PD, Peti-Peterdi J, Kovacs G, Johansson A, Persson AE. Purinergic receptor signaling at the basolateral membrane of macula densa cells. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1145-1151.
11. Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. *Ann Rev Physiol* 2003; 65: 481-500.

12. Bell PD, Lapointe JY, Sabirov R, Hayashi S, Peti-Peterdi J, Manabe K, Kovacs G, Okada Y. Macula densa cell signaling involves ATP release through a maxi anion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 4322-4327.
13. Peti-Peterdi J, Komlosi P, Fuson AL, Guan Y, Schneider A, Qi Z, Redha R, Rosivall L, Breyer MD, Bell PD. Luminal NaCl delivery regulates basolateral PGE2 release from macula densa cells. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 76-82.
14. Komlosi P, Peti-Peterdi J, Fuson AL, Fintha A, Rosivall L, Bell PD. Macula densa basolateral ATP release is regulated by luminal [NaCl] and dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 ; 286 : F1054-F1058.
15. Komlosi P, Frische S, Fuson AL, Fintha A, Zsembergy A, Peti-Peterdi J, Bell PD. Characterization of basolateral chloride/bicarbonate exchange in macula densa cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 288 : F380-F386.
16. Peti-Peterdi J. Calcium wave of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 291 : F473-F480.
17. Nishiyama A, Majid DS, Taher KA, Miyatake A, Navar LG. Relation between renal interstitial ATP concentrations and autoregulation-mediated changes in renal vascular resistance. *Circ Res* 2000 ; 86 : 656-662.
18. Nishiyama A, Navar LG. ATP mediates tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002 ; 283 : R273-R275 ; discussion R278-R279.
19. Sun D, Samuelson LC, Yang T, Huang Y, Paliege A, Saunders T, Briggs J, Schnermann J. Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine : evidence from mice lacking adenosine 1 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 9983-9988.
20. Kawabata M, Ogawa T, Takabatake T. Control of rat glomerular microcirculation by juxtaglomerular adenosine A1 receptors. *Kidney Int* 1998 ; 67 (Suppl) : S228-S230.
21. Peti-Peterdi J, Fintha A, Fuson AL, Tousson A, Chow RH. Real-time imaging of renin release *in vitro*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 ; 287 : F329-F335.
22. Peti-Peterdi J. Confocal imaging and function of the juxtaglomerular apparatus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005 ; 14 : 53-57.
23. Toma I, Kang JJ, Peti-Peterdi J. Imaging renin content and release in the living kidney. *Nephron Physiol* 2006 ; 103 : 71-74.
24. Kang JJ, Toma I, Sipos A, McCulloch F, Peti-Peterdi J. Quantitative imaging of basic functions in renal (patho) physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 291 : F495-F502.
25. Kang JJ, Toma I, Sipos A, Meer EJ, Vargas SL, Peti-Peterdi J. The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes. *Hypertension* 2008 ; 51 : 1597-1604.
26. Satoh M, Fujimoto S, Arakawa S, Yada T, Namikoshi T, Haruna Y, Horike H, Sasaki T, Kashihara N. Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates uncoupled endothelial nitric oxide synthase in rats with experimental diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3806-3813.
27. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system : from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007 ; 59 : 251-287.
28. Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension* 2002 ; 39 : 129-134.
29. Hanner F, Chambrey R, Bourgeois S, Meer E, Mucci I, Rosivall L, Shull GE, Lorenz JN, Eladari D, Peti-Peterdi J. Increased renal renin content in mice lacking the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F937-F944.
30. Toma I, Kang JJ, Sipos A, Vargas S, Bansal E, Hanner F, Meer E, Peti-Peterdi J. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2526-2534.
31. Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes--new concepts. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3047-3049.
32. Rosivall L, Mirzahosseini S, Toma I, Sipos A, Peti-Peterdi J. Fluid flow in the juxtaglomerular interstitium visualized *in vivo*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 291 : F1241-F1247.
33. Salmon AH, Toma I, Sipos A, Muston PR, Harper SJ, Bates DO, Neal CR, Peti-Peterdi J. Evidence for restriction of fluid and solute movement across the glomerular capillary wall by the subpodocyte space. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293 : F1777-F1786.
34. Navar LG, Nishiyama A. Why are angiotensin concentrations so high in the kidney? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004 ; 13 : 107-115.
35. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002 ; 39 : 316-322.
36. Ichihara A, Kobori H, Nishiyama A, Navar LG. Renal renin-angiotensin system. *Contrib Nephrol* 2004 ; 143 : 117-130.
37. Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, Prieto-Carrasquero MC, Nishiyama A, Shoji T, Cohen EP, Navar LG. Young Scholars Award Lecture : Intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases. *Am J Hypertens* 2006 ; 19 : 541-550.
38. Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, Navar LG. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2004 ; 43 : 1126-1132.
39. Zhuo JL, Imig JD, Hammond TG, Orengo S, Benes E, Navar LG. Ang II accumulation in rat renal endosomes during Ang II-induced hypertension : role of AT(1) receptor. *Hypertension* 2002 ; 39 : 116-121.
40. Prieto-Carrasquero MC, Harrison-Bernard LM, Kobori H, Ozawa Y, Hering-Smith KS, Hamm LL, Navar LG. Enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Hypertension* 2004 ; 44 : 223-229.

41. Prieto-Carrasquero MC, Botros FT, Pagan J, Kobori H, Seth DM, Casarini DE, Navar LG. Collecting duct renin is upregulated in both kidneys of 2-kidney, 1-clip goldblatt hypertensive rats. *Hypertension* 2008 ; 51 : 1590-1596.
42. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy : implications for an alternative pathway of angiotensin II -mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1738-1747.
43. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, Koura Y, Nishiyama A, Okada H, Uddin MN, Nabi AH, Ishida Y, Inagami T, Saruta T. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1128-1135.
44. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nakagawa T, Nishiyama A, Kawachi H, Shimizu F, Inagami T. Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli to hypertensive renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2495-2503.
45. Kobori H, Katsurada A, Miyata K, Ohashi N, Satou R, Saito T, Hagiwara Y, Miyashita K, Navar LG. Determination of plasma and urinary angiotensinogen levels in rodents by newly developed ELISA. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F1257-F1263.
46. Kobori H, Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, Yamamoto T. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens* 2008 ; 2 : 349-354.
47. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, Kato A, Nakamura Y, Suzuki F, Hishida A. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1558-1565.
48. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Enhancement of angiotensinogen expression in angiotensin II -dependent hypertension. *Hypertension* 2001 ; 37 : 1329-1335.
49. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 579-585.
50. Kobori H, Nishiyama A, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Urinary angiotensinogen as an indicator of intrarenal angiotensin status in hypertension. *Hypertension* 2003 ; 41 : 42-49.
51. 小西啓夫, 西山 成, 森川 貴, 岸田真嗣, 前田一石, 岡田範之, 奥村道昭, 大橋 温, 小堀浩幸, 今西政仁. IgA腎症患者における尿中アンジオテンシノーゲンの増加 アンジオテンシンII受容体拮抗薬投与による効果. *日腎会誌* 2007 ; 50 : 303.
52. 山本 格. 腎疾患の基礎研究. *日腎会誌* 2007 ; 49 : 14-18.