

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

腎内アンジオテンシン II 産生機構

小堀 浩幸

はじめに

高血圧を放置すると、腎臓に構造的・機能的な変化が生じ、最終的には末期腎不全に陥る^{1,2)}。適切な血圧管理は、腎機能障害の進行を遅らせ、高血圧性血管障害の発生率および死亡率を軽減させることが臨床的に確認されている^{3~5)}。レニン・アンジオテンシン系(RAS)は血圧調節および水電解質調節に関して重要な制御機構の一つである⁶⁾。

アンジオテンシノーゲンから作られる生物学的活性ペプチドには、アンジオテンシン II (Ang II) や Ang (1-7) が含まれる^{7,8)}。Ang II の形成は、アンジオテンシノーゲンや Ang I といった基質の量と、レニン、各種セリンプロテアーゼ、アンジオテンシン変換酵素(ACE), ACE2 や、トニン、カテプシン G, トリプシン, カリクレインといった ACE に依存しない酵素を含む酵素活性と、両者によって規定される⁹⁾。アンジオテンシン II 1 型(AT1)受容体を介した Ang II の血管収縮作用は、アンジオテンシン II 2 型(AT2)受容体を介した Ang II の血管拡張作用¹⁰⁾, あるいは G 蛋白質結合受容体(Mas)を介した Ang (1-7) の血管拡張作用¹¹⁾ と拮抗する。

近年, RAS にかかわる関心は、局所 RAS あるいは組織 RAS に向かっている¹²⁾。数多くの知見が、脳¹³⁾, 心臓¹⁴⁾, 副腎¹⁵⁾, 血管^{16,17)}, そして腎臓¹⁸⁾における組織 RAS の重要性を証明している。特に腎臓は、一組織内にすべてのコンポーネントを有し、局所内で完結する可能性を有する点において、きわめて興味深い(図)¹⁹⁾。In situ hybridization および RT-PCR によって、アンジオテンシノーゲン遺伝子が腎臓の近位尿細管に発現していることが示されている^{20,21)}。また免疫組織化学法によって、蛋白質レベルでもアンジオ

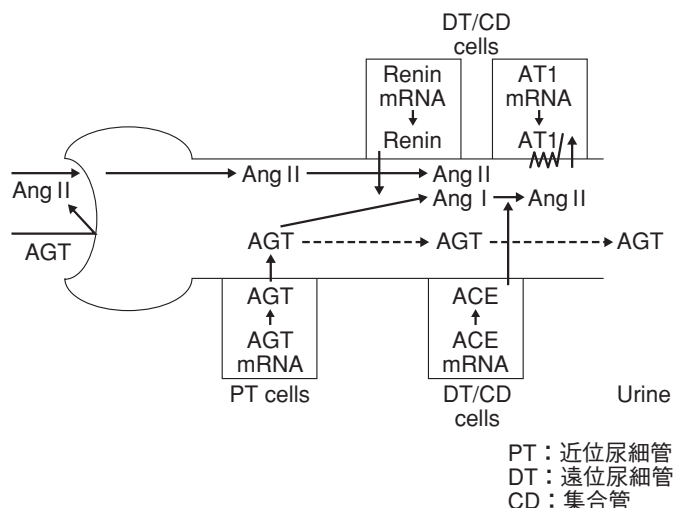


図 腎臓内 RAS のコンポーネントと、腎臓内 RAS のマーカーとしての尿中アンジオテンシノーゲン

テンシノーゲンは腎臓の近位尿細管に発現していることが示されている^{22~25)}。レニンあるいはレニン様活性を持つ蛋白質が近位尿細管培養細胞中で確認されている^{26~28)}。さらには、少量ながらも測定可能な濃度のレニン蛋白質がラットの近位尿細管液中で観察されることが報告されている²⁹⁾。ヒトの腎臓の近位尿細管の刷子縁には、豊富な量の ACE が mRNA レベル³⁰⁾, 蛋白レベル³¹⁾で報告されている。ACE は遠位尿細管液でも測定可能であるが、近位尿細管液においてのほうが濃度が高いようである³²⁾。このようにして、腎臓内で作られたアンジオテンシノーゲンの一部が尿細管腔内に分泌され、Ang I, そして Ang II になる条件が揃ったことになる³³⁾。以下で、腎臓内 RAS の各コンポーネントについて概説する。

アンジオテンシノーゲン

アンジオテンシノーゲンは、RAS における酵素レニンに

対する唯一知られている基質である^{34,35})。RASにおける律速段階はレニンの酵素反応であるものの、アンジオテンシノーゲンの血中濃度はレニンに対する Michaelis-Menten 定数に近いので、レニンの濃度同様に、アンジオテンシノーゲンの濃度も RAS の活性を左右することになる^{34,35})。したがって、アンジオテンシノーゲンの増加は Ang II の濃度を増加させ、血圧を上昇させる³⁶)。実験動物モデルや遺伝子導入マウスにおける実験で、RAS の賦活化および高血圧の発症に関するアンジオテンシノーゲンの関与が繰り返示されている^{37~45})。遺伝子操作によってアンジオテンシノーゲン遺伝子を過剰発現させると高血圧を引き起こすことが一貫して示されてきた^{46,47})。ヒト遺伝子の研究において、アンジオテンシノーゲン遺伝子と高血圧との間の相関関係が確立されている^{48~51})。

一方、アンジオテンシノーゲンの mRNA レベルあるいは蛋白レベルの増加は、Ang II 依存型高血圧モデル^{25,52~59})、ダール食塩感受性高血圧モデル^{60~62})、高血圧自然発症ラットモデル⁶³)といった高血圧モデルのみならず、糖尿病^{64~72})や慢性腎炎^{73~77})など腎障害モデルでも認められている。このようにして、アンジオテンシノーゲンは高血圧および腎障害の発症と進展に関して重要な役割を果たしている⁷⁸)。

アンジオテンシノーゲンの尿中排泄量が、Ang II 依存型高血圧ラットにおいて腎内組織 RAS の活性の指標になる可能性が提唱されてきた(図)^{25,53~56})。最近、ヒトのアンジオテンシノーゲンの ELISA による測定系が開発された⁷⁹)。この測定系を用いて、尿中アンジオテンシノーゲンが腎臓内 RAS 活性のバイオマーカーとなる可能性について、慢性腎障害^{80,81})、高血圧⁸²)、糖尿病性腎症^{83,84})において臨床データが相次いで報告されている。今後の臨床データの蓄積が待たれる。

レニン、プロレニン、(プロ)レニン受容体

輸入細動脈周囲の傍糸球体装置のレニン分泌顆粒に加えて、近年、集合管の主細胞においてもレニンが合成・分泌されていることが明らかになってきた^{85~88})。したがって、近位尿細管で合成され、管腔内に分泌されたアンジオテンシノーゲンが、遠位尿細管においてレニンと反応して Ang I となり、さらには集合管などの管腔側に存在する ACE によって Ang II となる^{86,87,89~92})。

最近発見された(プロ)レニン受容体も、腎臓内の血管系および尿細管に豊富に発現している。(プロ)レニン受容体は、レニンよりも高い親和性を持ってプロレニンと結合し、

アンジオテンシノーゲンから Ang I への酵素反応の触媒効率を著しく高める。さらには、(プロ)レニン受容体の活性化は、細胞外シグナル調節キナーゼを活性化し、細胞内シグナル伝達系を賦活化する⁹³)。(プロ)レニン受容体がメサンギウム領域にも存在することから、糸球体内の Ang I の生成およびその先にある腎障害に寄与している可能性が示唆されている。(プロ)レニン受容体が遠位尿細管や集合管の管腔側に存在することから、(プロ)レニン受容体が主細胞から分泌されたプロレニンのアンカーとして機能し、近位尿細管由来のアンジオテンシノーゲンから Ang I を生成する効率を高めることが示唆されている⁹⁴)。

(プロ)レニン受容体が糖尿病性腎症において重要な役割を果たしている可能性が相次いで報告されている^{95,96})。プロレニンの(プロ)レニン受容体に対する結合を抑制するようなデコイペプチドを用いたところ、db/db 糖尿病マウスにおける糸球体硬化が減弱したという⁹⁷)。関連して、腎臓内の Ang I と Ang II のレベルも減少した⁹⁸)。しかしながら、AT1a 受容体をノックアウトしたマウスに糖尿病を誘発したモデルにおいて、糖尿病性腎症におけるアンジオテンシン非依存型の(プロ)レニン受容体の活性化の直接的な役割も指摘されている。これらのマウスにおいて、(プロ)レニン受容体を抑制すると、分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼの活性化と腎障害を抑制できたが、ACE 阻害薬はこれらを抑制できなかったという⁹⁹)。プロレニンの増加は、糖尿病患者¹⁰⁰)および糖尿病動物モデル⁸⁵)で示されているので、糖尿病性腎症において(プロ)レニン受容体の活性化が非常に重要な役割を果たしているのは間違いないであろう。

ACE, ACE2

ACE は、亜鉛依存性メタロプロテアーゼの一つであり、10 アミノ酸から成る Ang I から C 末端の 2 アミノ酸を切断し、強力な昇圧作用を持つ 8 アミノ酸から成る Ang II を生成する^{101,102})。RAS の新しいコンポーネントの一つである ACE2 は 2000 年に発見された^{103,104})。ACE2 は X 染色体上に存在し、ACE と 42% の相同性を示す。ACE2 は 1 つの触媒領域を有し、ACE 阻害薬では阻害を受けない。ACE2 は Ang I から Ang(1-9)を、Ang II から Ang(1-7)を生成する^{105~108})。Ang(1-7)は血管拡張作用や抗増殖作用を有するペプチドである^{109,110})。ACE2 の触媒効率は Ang II を基質としたほうが Ang I を基質としたときよりも 400 倍高い¹¹¹)。ACE2 蛋白は、主に冠動脈の内皮や腎臓内の血管、尿管細

胞において発現している^{103,106,108})。ACE2の臓器特異的・細胞特異的発現は心臓や腎臓における組織RASの調整に重要な役割を果たしていることを示唆している¹⁰⁴)。

ACE2を改変したマウスは1年ほどで糸球体硬化症を呈する¹¹²)。さらには、ACE2遺伝子をノックアウトしたアキタマウスでは糖尿病性腎症が促進する¹¹³)。これらのことから、ACE2は腎保護作用を有することが想定される。ストレプトゾトシン誘導糖尿病性腎症モデルにおいて、腎臓皮質のACE蛋白は減少しているもののACE2蛋白は増加していた¹¹⁴)。さらには同じモデルにおいて、近位尿細管のACEは減少していたもののACE2は増加していた¹¹⁵)。若い雌のdb/db糖尿病マウスでも、腎臓皮質のACE蛋白の発現は減少していたもののACE2の発現は増加していた¹¹⁶)。さらには雄のdb/db糖尿病マウスにおいても、腎臓皮質のACE酵素活性は減少していたもののACE2酵素活性は増加していた⁷¹)。増加したACE2蛋白の発現はACEにより生成されたAngIIを分解し減らすこと、AngIIからAng(1-7)を生成すること、両者を介して腎臓保護作用を有すると考えられている^{110,116})。

ACE2は、AngIからC末端の1アミノ酸を切断しAng(1-9)を生成するものの、Ang(1-9)からC末端の1アミノ酸を切断しAngIIを生成することはない^{103,105~108})。したがって、ACE2がAngIの別の分解経路を促進することで、AngIとACEによるAngII生成量を調整している可能性がある¹¹⁷)。ACE2はまた、AngIIを直接Ang(1-7)へと転換する^{105~108})。そして、Ang(1-7)はMas受容体を活性化する¹¹)。Mas受容体をノックアウトしたマウスの腎臓では、Ang(1-7)の結合が消失する¹¹)。Mas受容体を介したAng(1-7)の作用は、AngII受容体を介したAngIIの作用と拮抗すると考えられているので^{105~109,118})、ACE2は腎臓内のAngIIの合成と分解のバランスを考えるうえでとても重要なものとなってきた^{119~122})。

ACE以外の酵素によるAngII産生機構

ACEやAT1受容体を抑制する薬剤は、糖尿病をはじめとする腎障害を抑制するので、このような腎障害におけるRASの重要性は明らかである⁹²)。しかしながら、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を用いても、腎障害の進展を完全に食い止められるものではない。ACE阻害薬単剤治療と比較して、ACE阻害薬とARBとの併用治療が、より血圧を下げ^{123,124})、より良い腎保護作用を呈する^{125,126})ことが示されており、ACE阻害薬単剤によるRAS

の抑制では不十分であることが強く示唆されている。実際に、慢性腎障害の患者において、ACE阻害薬単剤治療と比較して、ACE阻害薬とARBとの併用治療が蛋白尿を減らすことが示された¹²⁷)。これらの知見は、ACE以外の酵素によるAngII産生および分解機構が存在することを強く示している。

トニン、カテプシンG、カリクレインなどもアンジオテンシノーゲンを基質とし、AngIあるいは直接AngIIを生成する¹²⁸)。心血管系においては、キマーゼにより、AngIからAngIIが作られる経路が重要な役割を果たしているという報告が数多くなされている^{129~131})。キマーゼは、キモトリプシン様のセリンプロテアーゼであり、多くは肥満細胞の分泌顆粒内に存在する^{129,130})。肥満細胞由来のキマーゼによるAngIからAngIIが作られる経路は、イヌ、サル、ハムスター、ヒトで確認されているが、ラットやマウスではあまり顕著ではない^{129,130})。キマーゼは、至適pHは7~9であり、pH5.5前後の顆粒内では酵素活性を示さない¹³²)。しかしながら、組織障害や炎症反応により肥満細胞がいったん活性化すると、キマーゼは細胞外基質(pH7.4)中に放出され、即座に活性化する^{133,134})。重要なことに、強力なキマーゼ阻害効果を持つセリンプロテアーゼ阻害物質が血中に豊富に存在している^{129~131})。したがって、キマーゼが血中に放出されても直ちに酵素活性が不活化されるので、キマーゼの酵素活性は組織内においてのみ発揮されると考えられる。

ACEノックアウトマウスでは、キマーゼ活性は14倍に増加し、腎臓内AngII量は変わらなかったため、このような状況下では、腎臓内AngIIの産生にはキマーゼが重要な役割を果たしているようだ¹³⁵)。[Pro¹¹, D-Ala¹²]-AngIという合成基質は、元々は生体内活性を持たないが、ACEには反応しないもののキマーゼによる消化を受け、AngIIを生成し、生体内活性を発揮する。この[Pro¹¹, D-Ala¹²]-AngIをイヌの動脈内に投与したところ、腎臓において血管収縮作用を示した¹³⁶)。この実験において、イヌの腎臓皮質内におけるAngIIは、その20%がキマーゼによって作られていることも示された¹³⁶)。さらには、キマーゼ非特異的阻害薬であるケモスタチンを動脈内に投与すると、虚血腎臓におけるAngII量が減少した¹³⁷)。2腎1クリップモデルラットの虚血側や5/6腎摘モデルラットでは、キマーゼの酵素量および酵素活性が増加した¹³⁸)。キマーゼの酵素量あるいは酵素活性の増加は、臨床的にも不適合移植腎¹³⁹)、腎血管性高血圧¹⁴⁰)、糖尿病性腎症^{141,142})でも認められている。このように、腎障害という病態下においては、キマーゼによ

る腎臓内 Ang II の産生は重要な役割を果たしている^{33,143)}。

おわりに

高血圧や糖尿病といった慢性腎障害における活性化した腎臓内組織 RAS の複雑で多面的な役割については、今後も引き続いて数多くの知見が蓄積されるであろう。明らかに、ARB や ACE 阻害薬は、これまで以上に、これらの患者の治療薬として使用されるであろう。高血圧や腎障害の発症と進展において RAS は中心的な役割を果たしているため、RAS の各ステップを抑制する薬剤が、発生率および死亡率の改善に役立つことに大きな期待が寄せられている。

文献

1. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2413-2446.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003 ; 42 : 1206-1252.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure : Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-838.
4. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997.
5. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2998-3007.
6. Mitchell KD, Navar LG. Intrarenal actions of angiotensin II in the pathogenesis of experimental hypertension. In : Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension : Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. NY : Raven Press, 1995 : 1437-1450.
7. Navar LG, Mitchell KD, Harrison-Bernard LM, Kobori H, Nishiyama A. Intrarenal angiotensin II levels in normal and hypertensive states. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001 ; 2 : S176-S184.
8. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006 ; 86 : 747-803.
9. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002 ; 39 : 316-322.
10. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab* 2003 ; 14 : 274-281.
11. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walther T. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 8258-8263.
12. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* 1994 ; 89 : 493-498.
13. Baltatu O, Silva JA Jr, Ganten D, Bader M. The brain renin-angiotensin system modulates angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2000 ; 35 : 409-412.
14. Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, Wei CC, Palmer R, Hageman GR, Durand J, Hanks GH, Oparil S. Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 253-258.
15. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Markowska A, Albertin G, Nussdorfer GG. Role of adrenal renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion in sodium-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 ; 278 : E1027-1030.
16. Danser AH, Admiraal PJ, Derckx FH, Schalekamp MA. Angiotensin I-to-II conversion in the human renal vascular bed. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 2051-2056.
17. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994 ; 74 : 1141-1148.
18. Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M. Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003 ; 5 : 135-143.
19. Navar LG, Prieto-Carrasquero MC, Kobori H. Chapter 1 : Molecular aspects of the renal renin-angiotensin system. In : Re RN, DiPette DJ, Schiffrin EL, Sowers JR (eds) *Molecular mechanisms in hypertension*. 1st ed. Oxfordshire : Taylor & Francis Medical, 2006 : 3-14.
20. Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ. *In situ* hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 417-423.
21. Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H, Marumo F. PCR localization of angiotensin II receptor and angiotensinogen mRNAs in rat kidney. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1251-1259.
22. Richoux JP, Cordonnier JL, Bouhnik J, Clauser E, Corvol P,

- Menard J, Grignon G. Immunocytochemical localization of angiotensinogen in rat liver and kidney. *Cell Tissue Res* 1983 ; 233 : 439-451.
23. Darby IA, Congiu M, Fernley RT, Sernia C, Coghlan JP. Cellular and ultrastructural location of angiotensinogen in rat and sheep kidney. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1557-1560.
 24. Darby IA, Sernia C. *In situ* hybridization and immunohistochemistry of renal angiotensinogen in neonatal and adult rat kidneys. *Cell Tissue Res* 1995 ; 281 : 197-206.
 25. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Expression of angiotensinogen mRNA and protein in angiotensin II-dependent hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 431-439.
 26. Yanagawa N, Capparelli AW, Jo OD, Friedal A, Barrett JD, Eggena P. Production of angiotensinogen and renin-like activity by rabbit proximal tubular cells in culture. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 938-941.
 27. Moe OW, Ujiié K, Star RA, Miller RT, Widell J, Alpern RJ, Henrich WL. Renin expression in renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 774-779.
 28. Henrich WL, McAllister EA, Eskue A, Miller T, Moe OW. Renin regulation in cultured proximal tubular cells. *Hypertension* 1996 ; 27 : 1337-1340.
 29. Leyssac PP. Changes in single nephron renin release are mediated by tubular fluid flow rate. *Kidney Int* 1986 ; 30 : 332-339.
 30. Sibony M, Gasc JM, Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Gene expression and tissue localization of the two isoforms of angiotensin I converting enzyme. *Hypertension* 1993 ; 21 : 827-835.
 31. Schulz WW, Hagler HK, Buja LM, Erdos EG. Ultrastructural localization of angiotensin I-converting enzyme (EC 3.4.15.1) and neutral metalloendopeptidase (EC 3.4.24.11) in the proximal tubule of the human kidney. *Lab Invest* 1988 ; 59 : 789-797.
 32. Casarini DE, Boim MA, Stella RC, Krieger-Azzolini MH, Krieger JE, Schor N. Angiotensin I-converting enzyme activity in tubular fluid along the rat nephron. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : F405-409.
 33. 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.
 34. Gould AB, Green D. Kinetics of the human renin and human substrate reaction. *Cardiovasc Res* 1971 ; 5 : 86-89.
 35. Brasier AR, Li J. Mechanisms for inducible control of angiotensinogen gene transcription. *Hypertension* 1996 ; 27 : 465-475.
 36. Navar LG, Prieto-Carrasquero MC, Kobori H. Chapter 170 : Renal renin-angiotensin system. In : Kastin AJ (ed) *Handbook of biologically active peptides*. 1st ed. Burlington : Elsevier, 2006 : 1235-1242.
 37. Kimura S, Mullins JJ, Bunnemann B, Metzger R, Hilgenfeldt U, Zimmermann F, Jacob H, Fuxe K, Ganten D, Kaling M. High blood pressure in transgenic mice carrying the rat angiotensinogen gene. *EMBO J* 1992 ; 11 : 821-827.
 38. Fukamizu A, Sugimura K, Takimoto E, Sugiyama F, Seo MS, Takahashi S, Hatae T, Kajiwara N, Yagami K, Murakami K. Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood pressure of transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 11617-11621.
 39. Merrill DC, Thompson MW, Carney CL, Granwehr BP, Schlager G, Robillard JE, Sigmund CD. Chronic hypertension and altered baroreflex responses in transgenic mice containing the human renin and human angiotensinogen genes. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1047-1055.
 40. Ding Y, Davisson RL, Hardy DO, Zhu LJ, Merrill DC, Catterall JF, Sigmund CD. The kidney androgen-regulated protein promoter confers renal proximal tubule cell-specific and highly androgen-responsive expression on the human angiotensinogen gene in transgenic mice. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 28142-28148.
 41. Smithies O. Theodore cooper memorial lecture. A mouse view of hypertension. *Hypertension* 1997 ; 30 : 1318-1324.
 42. Bohlender J, Menard J, Ganten D, Luft FC. Angiotensinogen concentrations and renin clearance : Implications for blood pressure regulation. *Hypertension* 2000 ; 35 : 780-786.
 43. Lavoie JL, Lake-Bruse KD, Sigmund CD. Increased blood pressure in transgenic mice expressing both human renin and angiotensinogen in the renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 ; 286 : F965-971.
 44. Sachetelli S, Liu Q, Zhang SL, Liu F, Hsieh TJ, Brezniceanu ML, Guo DF, Filep JG, Ingelfinger JR, Sigmund CD, Hamet P, Chan JS. RAS blockade decreases blood pressure and proteinuria in transgenic mice overexpressing rat angiotensinogen gene in the kidney. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1016-1023.
 45. Kobori H, Ozawa Y, Satou R, Katsurada A, Miyata K, Ohashi N, Hase N, Suzuki Y, Sigmund CD, Navar LG. Kidney-specific enhancement of ANG II stimulates endogenous intrarenal angiotensinogen in gene-targeted mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293 : F938-F945.
 46. Smithies O, Kim HS. Targeted gene duplication and disruption for analyzing quantitative genetic traits in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 3612-3615.
 47. Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, Hagaman JR, Hodgins JB, Best CF, Jennette JC, Coffman TM, Maeda N, Smithies O. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 2735-2739.
 48. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, Cheng T, Ludwig EH, Sharma AM, Hata A, Jeunemaitre X, Lalouel JM. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription *in vitro*. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1786-1797.

49. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM. Molecular basis of human hypertension : Role of angiotensinogen. *Cell* 1992 ; 71 : 169-180.
50. Zhao YY, Zhou J, Narayanan CS, Cui Y, Kumar A. Role of C/A polymorphism at-20 on the expression of human angiotensinogen gene. *Hypertension* 1999 ; 33 : 108-115.
51. Ishigami T, Umemura S, Tamura K, Hibi K, Nyui N, Kihara M, Yabana M, Watanabe Y, Sumida Y, Nagahara T, Ochiai H, Ishii M. Essential hypertension and 5'upstream core promoter region of human angiotensinogen gene. *Hypertension* 1997 ; 30 : 1325-1330.
52. Schunkert H, Ingelfinger JR, Jacob H, Jackson B, Bouyounes B, Dzau VJ. Reciprocal feedback regulation of kidney angiotensinogen and renin mRNA expressions by angiotensin II. *Am J Physiol* 1992 ; 263 : E863-E869.
53. 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.
54. 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.
55. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 579-585.
56. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Enhancement of angiotensinogen expression in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2001 ; 37 : 1329-1335.
57. Gonzalez-Villalobos RA, Seth DM, Satou R, Horton H, Ohashi N, Miyata K, Katsurada A, Tran DV, Kobori H, Navar LG. Intrarenal angiotensin II and angiotensinogen augmentation in chronic angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F772-F779.
58. Gonzalez-Villalobos RA, Satou R, Seth DM, Semprun-Prieto LC, Katsurada A, Kobori H, Navar LG. Angiotensin-converting enzyme-derived angiotensin II formation during angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2009 ; 53 : 351-355.
59. Gonzalez-Villalobos RA, Satou R, Ohashi N, Semprun-Prieto LC, Katsurada A, Kim C, Upchurch GM, Prieto MC, Kobori H, Navar LG. Intrarenal mouse renin-angiotensin system during Ang II-induced hypertension and ACE inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; doi : 10.1152/ajprenal.00477.02009.
60. Kobori H, Nishiyama A, Abe Y, Navar LG. Enhancement of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats on high salt diet. *Hypertension* 2003 ; 41 : 592-597.
61. Kobori H, Nishiyama A. Effects of tempol on renal angiotensinogen production in Dahl salt-sensitive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 315 : 746-750.
62. Yanes LL, Sartori-Valinotti JC, Iliescu R, Romero DG, Racusen LC, Zhang H, Reckelhoff JF. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 296 : F771-779.
63. Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, Nishiyama A. Enhanced intrarenal angiotensinogen contributes to early renal injury in spontaneously hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2073-2080.
64. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes : Functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993 ; 265 : F477-486.
65. Nagai Y, Yao L, Kobori H, Miyata K, Ozawa Y, Miyatake A, Yukimura T, Shokoji T, Kimura S, Kiyomoto H, Kohno M, Abe Y, Nishiyama A. Temporary angiotensin II blockade at the prediabetic stage attenuates the development of renal injury in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 703-711.
66. Singh R, Singh AK, Leehey DJ. A novel mechanism for angiotensin II formation in streptozotocin-diabetic rat glomeruli. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 288 : F1183-1190.
67. Suzaki Y, Ozawa Y, Kobori H. Intrarenal oxidative stress and augmented angiotensinogen are precedent to renal injury in Zucker diabetic fatty rats. *Int J Biol Sci* 2007 ; 3 : 40-46.
68. Miyata K, Ohashi N, Suzaki Y, Katsurada A, Kobori H. Sequential activation of the reactive oxygen species/angiotensinogen/renin-angiotensin system axis in renal injury of type 2 diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008 ; 35 : 922-927.
69. Leehey DJ, Singh AK, Bast JP, Sethupathi P, Singh R. Glomerular renin angiotensin system in streptozotocin diabetic and Zucker diabetic fatty rats. *Transl Res* 2008 ; 151 : 208-216.
70. Nishiyama A, Kobori H, Konishi Y, Morikawa T, Maeda I, Okumura M, Kishida M, Hamada M, Nagai Y, Nakagawa T, Ohashi N, Nakano D, Hitomi H, Imanishi M. Mineralocorticoid receptor blockade enhances the anti-proteinuric effect of an angiotensin II blocker through inhibiting podocyte injury in type 2 diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2009 ; doi : 10.1124/jpet.1109.158113.
71. Park S, Bivona BJ, Kobori H, Seth DM, Chappell MC, Lazarigues E, Harrison-Bernard LM. Major role for ACE-independent intrarenal ANG II formation in type II diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 298 : F37-F48.
72. Nishiyama A, Nakagawa T, Kobori H, Nagai Y, Okada N, Konishi Y, Morikawa T, Okumura M, Meda I, Kiyomoto H, Hosomi N, Mori T, Ito S, Imanishi M. Strict angiotensin blockade prevents the augmentation of intrarenal angiotensin II and podocyte abnormalities in type 2 diabetic rats with microalbuminuria. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 1849-1859.
73. Kobori H, Katsurada A, Ozawa Y, Satou R, Miyata K, Hase N, Suzaki Y, Shoji T. Enhanced intrarenal oxidative stress

- and angiotensinogen in IgA nephropathy patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 358 : 156-163.
74. Takamatsu M, Urushihara M, Kondo S, Shimizu M, Morioka T, Oite T, Kobori H, Kagami S. Glomerular angiotensinogen protein is enhanced in pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1257-1267.
 75. Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, Urushihara M, Kobori H. Role of activated intrarenal reactive oxygen species and renin-angiotensin system in IgA nephropathy model mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009 ; 36 : 750-755.
 76. Ohashi N, Urushihara M, Kobori H. Activated intrarenal reactive oxygen species and renin angiotensin system in IgA nephropathy. *Minerva Urol Nefrol* 2009 ; 61 : 55-66.
 77. Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, Urushihara M, Kobori H. Activation of reactive oxygen species and the renin-angiotensin system in IgA nephropathy model mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009 ; 36 : 509-515.
 78. 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.
 79. Katsurada A, Hagiwara Y, Miyashita K, Satou R, Miyata K, Ohashi N, Navar LG, Kobori H. Novel sandwich ELISA for human angiotensinogen. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293 : F956-F960.
 80. 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.
 81. 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.
 82. Kobori H, Alper AB, Shenava R, Katsurada A, Saito T, Ohashi N, Urushihara M, Miyata K, Satou R, Hamm LL, Navar LG. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertension* 2009 ; 53 : 344-350.
 83. Ogawa S, Kobori H, Ohashi N, Urushihara M, Nishiyama A, Mori T, Ishizuka T, Nako K, Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary angiotensinogen excretion and the levels of urinary markers of oxidative stress and inflammation in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Biomark Insights* 2009 ; 4 : 97-102.
 84. Saito T, Urushihara M, Kotani Y, Kagami S, Kobori H. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes. *Am J Med Sci* 2009 ; 338 : 478-480.
 85. 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.
 86. 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.
 87. Prieto-Carrasquero MC, Kobori H, Ozawa Y, Gutierrez A, Seth D, Navar LG. AT1 receptor-mediated enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 289 : F632-637.
 88. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, Zhao L, Callaway CW, Hillas E, Zhang S, Cheng T, Inagami T, Ward K, Terreros DA, Lalouel JM. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999 ; 34 : 1265-1274.
 89. Navar LG, Prieto-Carrasquero MC, Kobori H. Chapter 5 : Regulation of renin in JGA and tubules in hypertension. In : Frohlich ED, Re RN (eds). *The local cardiac renin angiotensin-aldosterone system*. 1st ed. NY : Springer, 2008 : 45-59.
 90. Prieto-Carrasquero MC, Botros FT, Kobori H, Navar LG. Collecting duct renin : A major player in angiotensin II-dependent hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2009 ; 3 : 96-104.
 91. 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.
 92. Prieto-Carrasquero MC, Kobori H, Navar LG. Chapter 1 : The intrarenal renin-angiotensin system. In : Carey RM (ed). *Hypertension and hormone mechanisms*. 1st ed. Totowa, NJ : Humana Press, 2007 : 3-22.
 93. 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.
 94. Advani A, Kelly DJ, Cox AJ, White KE, Advani SL, Thai K, Connelly KA, Yuen D, Trogadis J, Herzenberg AM, Kuliszewski MA, Leong-Poi H, Gilbert RE. The (pro) renin receptor : Site-specific and functional linkage to the vacuolar H⁺-ATPase in the kidney. *Hypertension* 2009 ; 54 : 261-269.
 95. 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.
 96. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, Mueller DN, Feldt S, Cumin F, Maniara W, Persohn E, Schuetz H, Jan Danser AH, Nguyen G. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro) renin receptor expression in diabetic TG (mREN-2) 27 rats. *Hypertension* 2008 ; 52 : 130-136.

97. Takahashi H, Ichihara A, Kaneshiro Y, Inomata K, Sakoda M, Takemitsu T, Nishiyama A, Itoh H. Regression of nephropathy developed in diabetes by (pro)renin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2054-2061.
98. Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Nishiyama A, Itoh H. Involvement of receptor-bound prorenin in development of nephropathy in diabetic db/db mice. *J Am Soc Hypertens* 2008 ; 2 : 332-340.
99. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nabi AH, Nishiyama A, Sugaya T, Hayashi M, Inagami T. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1950-1961.
100. Batenburg WW, Jan Danser AH. The (pro)renin receptor : A new addition to the renin-angiotensin system? *Eur J Pharmacol* 2008 ; 585 : 320-324.
101. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med* 1956 ; 103 : 295-299.
102. Ichihara A, Kobori H, Nishiyama A, Navar LG. Renal renin-angiotensin system. *Contrib Nephrol* 2004 ; 143 : 117-130.
103. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000 ; 87 : E1-9.
104. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, Scholey J, Ferrario CM, Manoukian AS, Chappell MC, Backx PH, Yagil Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002 ; 417 : 822-828.
105. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004 ; 15 : 166-169.
106. Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res* 2006 ; 98 : 463-471.
107. Danilczyk U, Eriksson U, Oudit GY, Penninger JM. Physiological roles of angiotensin-converting enzyme 2. *Cell Mol Life Sci* 2004 ; 61 : 2714-2719.
108. Shaltout HA, Westwood B, Averill DB, Ferrario CM, Figueroa J, Diz DI, Rose JC, Chappell MC. Angiotensin metabolism in renal proximal tubules, urine and serum of sheep : Evidence for ACE2-dependent processing of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 292 : F82-91.
109. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997 ; 30 : 535-541.
110. Lazartigues E, Feng Y, Lavoie JL. The two faces of the tissue renin-angiotensin systems : Implication in cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des* 2007 ; 13 : 1231-1245.
111. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, Godbout K, Parsons T, Baronas E, Hsieh F, Acton S, Patane M, Nichols A, Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 14838-14843.
112. Oudit GY, Herzenberg AM, Kassiri Z, Wong D, Reich H, Khokha R, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM, Scholey JW. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2006 ; 168 : 1808-1820.
113. Wong DW, Oudit GY, Reich H, Kassiri Z, Zhou J, Liu QC, Backx PH, Penninger JM, Herzenberg AM, Scholey JW. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 438-451.
114. Wysocki J, Ye M, Soler MJ, Gurley SB, Xiao HD, Bernstein KE, Coffman TM, Chen S, Battle D. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes* 2006 ; 55 : 2132-2139.
115. Soler MJ, Wysocki J, Ye M, Lloveras J, Kanwar Y, Battle D. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin-induced diabetic mice. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 614-623.
116. Ye M, Wysocki J, Naaz P, Salabat MR, LaPointe MS, Battle D. Increased ACE 2 and decreased ACE protein in renal tubules from diabetic mice : A renoprotective combination? *Hypertension* 2004 ; 43 : 1120-1125.
117. Suzuki Y, Prieto-Carrasquero MC, Kobori H. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2006 ; 2 : 151-157.
118. Stegbauer J, Vonend O, Oberhauser V, Rump LC. Effects of angiotensin-(1-7) and other bioactive components of the renin-angiotensin system on vascular resistance and norepinephrine release in rat kidney. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 1391-1399.
119. Modrall JG, Sadjadi J, Brosnihan KB, Gallagher PE, Yu CH, Kramer GL, Bernstein KE, Chappell MC. Depletion of tissue angiotensin-converting enzyme differentially influences the intrarenal and urinary expression of angiotensin peptides. *Hypertension* 2004 ; 43 : 849-853.
120. Zhong JC, Huang DY, Yang YM, Li YF, Liu GF, Song XH, Du K. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 by all-trans retinoic acid in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004 ; 44 : 907-912.
121. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J, Cooper ME. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003 ; 41 : 392-397.
122. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease : Pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 799-812.
123. Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, Murieta-Geoffroy D, Menard J. Additive effects of combined angiotensin-convert-

- ing enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995 ; 92 : 825-834.
124. Menard J, Campbell DJ, Azizi M, Gonzales MF. Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight, and renin in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1997 ; 96 : 3072-3078.
125. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1874-1880.
126. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : The candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000 ; 321 : 1440-1444.
127. Cohen DL, Townsend RR. Is there added value to adding ARB to ACE inhibitors in the management of CKD? *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1666-1668.
128. Belova LA. Angiotensin II-generating enzymes. *Biochemistry (Moscow)* 2000 ; 65 : 1337-1345.
129. Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 1269-1281.
130. Miyazaki M, Takai S. Local angiotensin II-generating system in vascular tissues : The roles of chymase. *Hypertens Res* 2001 ; 24 : 189-193.
131. Miyazaki M, Takai S. Role of chymase on vascular proliferation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000 ; 1 : 23-26.
132. McEuen AR, Sharma B, Walls AF. Regulation of the activity of human chymase during storage and release from mast cells : The contributions of inorganic cations, pH, heparin and histamine. *Biochim Biophys Acta* 1995 ; 1267 : 115-121.
133. Takai S, Shiota N, Yamamoto D, Okunishi H, Miyazaki M. Purification and characterization of angiotensin II-generating chymase from hamster cheek pouch. *Life Sci* 1996 ; 58 : 591-597.
134. Nakano K, Takaishi K, Kodama A, Mammoto A, Shiozaki H, Monden M, Takai Y. Distinct actions and cooperative roles of ROCK and mdia in Rho small G protein-induced reorganization of the actin cytoskeleton in madin-darby canine kidney cells. *Mol Biol Cell* 1999 ; 10 : 2481-2491.
135. Wei CC, Tian B, Perry G, Meng QC, Chen YF, Oparil S, Dell'Italia LJ. Differential ANG II generation in plasma and tissue of mice with decreased expression of the ACE gene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 ; 282 : H2254-2258.
136. Murakami M, Matsuda H, Kubota E, Wakino S, Honda M, Hayashi K, Saruta T. Role of angiotensin II generated by angiotensin converting enzyme-independent pathways in canine kidney. *Kidney Int* 1997 ; 63 (Suppl) : S132-135.
137. Tokuyama H, Hayashi K, Matsuda H, Kubota E, Honda M, Okubo K, Takamatsu I, Tatematsu S, Ozawa Y, Wakino S, Saruta T. Differential regulation of elevated renal angiotensin II in chronic renal ischemia. *Hypertension* 2002 ; 40 : 34-40.
138. Sadjadi J, Kramer GL, Yu CH, Burrell Welborn M 3rd, Chappell MC, Gregory Modrall J. Angiotensin converting enzyme-independent angiotensin ii production by chymase is up-regulated in the ischemic kidney in renovascular hypertension. *J Surg Res* 2005 ; 127 : 65-69.
139. Yamada M, Ueda M, Naruko T, Tanabe S, Han YS, Ikura Y, Ogami M, Takai S, Miyazaki M. Mast cell chymase expression and mast cell phenotypes in human rejected kidneys. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1374-1381.
140. Morikawa T, Imanishi M, Suzuki H, Okada N, Okumura M, Konishi Y, Yoshioka K, Takai S, Miyazaki M. Mast cell chymase in the ischemic kidney of severe unilateral renovascular hypertension. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : e45-50.
141. 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.
142. Koka V, Wang W, Huang XR, Kim-Mitsuyama S, Truong LD, Lan HY. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications. *Circulation* 2006 ; 113 : 1353-1360.
143. Ritz E. Chymase : A potential culprit in diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1952-1954.