

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 受容体の分布と機能 —AT1, AT2, ATRAP—

出島 徹 涌井広道 増田真一郎 田村功一
梅村 敏

はじめに

アンジオテンシン II (Ang II) は血行動態への作用と尿細管への作用を介して、腎臓の濾過機能調節に重要な役割を演じている。輸出入細動脈のいずれにおいても Ang II は AT1 受容体を介して収縮を引き起こし、AT2 受容体を介して収縮を減弱させるように働いている。しかしながら、AT1 受容体結合後の血管収縮機序や収縮を抑制する内因性制御機構は両細動脈、さらには皮質と髄質で全く異なっている。このような違いにより輸出入細動脈に対する Ang II の作用は均一でなくなるが、この不均一性が生理的・病態生理的に重要である。さらに興味深いことに、Ang II は近位尿細管においては AT1 受容体の数をアップレギュレーションし Na 再吸収を促進するが、血管系の AT1 受容体はダウンレギュレーションし、過度の血管収縮は起こらず腎循環は保たれることになる。このような精巧な制御を介して Ang II は Na バランスを保つように作動している。

本稿では、腎内 Ang II 受容体の分布と機能について概説し、さらに AT1 受容体に直接結合して、その機能を制御している可能性の高い新規因子、ATRAP(angiotensin II type 1 receptor-associated protein) に関して、その腎臓における働きについて述べる。

AT1 受容体

Ang II 受容体のクローニングは、アンジオテンシン研究者にとって長年の大きな課題であったが、1991 年になり、

The intrarenal distribution and functional role of AT1 receptor, AT2 receptor, and ATRAP

横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学

Inagami, Alexander らのグループにより、ウシ副腎、ラット平滑筋から発現クローニング法を用いて、AT1 受容体の cDNA が得られ、AT1 受容体が 7 回膜貫通型受容体であることが初めて明らかとなり^{1,2)}、この AT1 受容体のクローニングにより、アンジオテンシン研究がさらに活性化された。

マウス、ラットでは異なる遺伝子に由来する、よく似たアイソフォームが存在することが証明され、AT1a および AT1b 受容体と呼ばれている³⁾。両者の差異は、主に組織分布の差であり、AT1a 受容体は肺、血管平滑筋、腎臓、肝臓、脳などで多く発現され、AT1b 受容体は特に下垂体と副腎に多い。分子構造は、AT1a、AT1b 受容体は共に 359 個のアミノ酸で構成され、7 回膜貫通型受容体であり、主な差異は C 末端部の 18 個のアミノ酸の相違である。Ang II、各種アゴニスト、アンタゴニストに対する結合様式にも差異は認められない。AT1a 受容体欠損マウスでは傍糸球体細胞過形成、腎レニン発現亢進、収縮期血圧低下が認められるが、アンジオテンシンノーゲン欠損マウスのレベルまで血圧が低下せず^{4~6)}、興味深いことに、AT1b 受容体欠損マウスでの血圧は野生型と同じであるが⁷⁾、AT1a 受容体、AT1b 受容体のダブルノックアウトマウスでは、アンジオテンシンノーゲン欠損マウスのレベルまで血圧が低下し、Ang II による昇圧反応はみられなくなる⁸⁾。

腎臓における AT1 受容体は主に近位尿細管、ヘンレ係蹄の上行脚の太い部分、糸球体、動脈脈管系、直細動脈、弓状動脈、および傍糸球体細胞に局在している⁹⁾。齧歯動物においては、AT1a 受容体はすべてのネフロンセグメントに存在し、AT1b 受容体は糸球体でのみ AT1a 受容体より発現量が多い¹⁰⁾。成熟した腎臓では、AT1a 受容体はネフロンのいくつかのセグメントの管腔と側底膜に局在し、さら

に腎皮質と腎髄質の双方の微小血管, 輸入・輸出細動脈の平滑筋細胞, ヘンレの上行脚の上皮細胞, 近位尿細管の apical membrane(刷子縁膜側)と basolateral membrane(側基底膜側), メサンギウム細胞, 遠位尿細管, 集合管, および緻密斑細胞にも発現している^{11~13}。

以上のように, AT1 受容体は腎臓の尿細管, 糸球体, 動脈などに広く分布しているが, 尿細管における AT1 受容体は, 尿細管でのナトリウム再吸収の増加, 腎髄質血流の増加, および尿細管細胞の肥大などにかかわっている。

一方, 腎糸球体においては, AT1 受容体を介した刺激がポドサイトのスリット膜構成分子であるネフリン発現の低下, スリット膜のバリアー機能の低下を引き起こし, 蛋白尿の増加に寄与している¹⁴。また, 微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病ラットを用いた実験で, 腎内 Ang II がポドサイト異常やアルブミン尿の進行に関与しているとの報告がある¹⁵。

さらに, 機能ネフロンが減少すると残存ネフロンに過剰濾過が加わり, 糸球体高血圧になり, 蛋白濾過量増加, 内皮細胞障害, メサンギウム細胞増殖, メサンギウム基質増加が生じ, 糸球体硬化が進行する。

腎間質における線維芽細胞にも AT1 受容体は発現しており, 間質の線維化に関与する。また, Ang II の AT1 受容体を介した腎障害が, 血漿中の Ang II 濃度に依存せず, 腎間質中の Ang II 濃度に依存していることが確認されている¹⁶。

さらに, 腎臓における酸化ストレスに AT1 受容体が関与しているとの報告¹⁷や, Ang II の AT1 受容体を介した刺激が NADPH オキシダーゼを活性化し, 傍髄質ネフロンの太いヘンレ脚における $O_2^{\cdot -}$ 産生に寄与しているとの報告がある¹⁸。Wistar-Kyoto ラットの皮下に浸透圧ポンプを植え込み Ang II を負荷したところ, 腎皮質において NADPH オキシダーゼの細胞膜コンポーネントである p22phox の増加が認められた。これは, AT1 受容体活性化による NADPH オキシダーゼを介した活性酸素種の産生に関与しているものと考えられる。

AT2 受容体

AT2 受容体は 1993 年に一次構造が解明された 363 個のアミノ酸より構成される G 蛋白質共役型受容体(G protein coupled receptor: GPCR)であるが, AT1 受容体とのアミノ酸配列の相同性は膜貫通領域を除くと低く, 全体として 34%に過ぎない。AT2 受容体は, 胎生期には種々の組織で

高い発現を認めるが, 出生後急速に減少し, 成熟個体では脳, 子宮などに発現を認めるものの, 正常の心血管系組織での発現は少ない¹⁹。しかしながら, 組織障害やリモデリングなどの病的状態において再び発現が誘導されることが報告されており, 臓器障害の修復や再生に関与している可能性が考えられる²⁰。AT2 受容体の細胞内情報伝達機構については不明な点が多いが, AT1 受容体がさまざまな蛋白質リン酸化酵素を活性化するのに対して, AT2 受容体は mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) や SH2 domain-containing phosphatase-1 (SHP-1) などの蛋白質脱リン酸化酵素を G 蛋白質共役ないし非共役の機序で活性化して ERKs 活性を抑制する。また, 血管系の細胞において, AT2 受容体は Ang II 刺激による細胞内酸性化によりキニン産生酵素を活性化し, ブラジキニンや NO の産生を増加させ血管拡張をすることを考えられている。

生体の腎における AT2 受容体の発現については, 成体ラット腎による実験での報告には論議がある。当初, ラジオリガンド結合アッセイによる検討で, 成体ラット腎に AT2 受容体は存在しないといわれていたが, その後, 免疫組織染色法により, 少ないながらも糸球体および尿細管に発現していることが示された²¹。さらに, マイクロダイセクション法および RT-PCR 法により, 腎内に広範囲に発現していることが明らかにされ²², AT2 受容体選択的リガンドによるオートラジオグラフィによっても発現が確認された²³。ヒト正常腎皮質における *in situ* hybridization での検討では, AT2 受容体の mRNA レベルでの発現量は, AT1 受容体の 1/10~1/8 程度であり, 特に小葉間動脈で高発現であった²⁴。

腎での AT2 受容体の機能はほとんど解明されていないが, ラット腎における AT2 受容体の活性化が Ang II により惹起される NADPH オキシダーゼを軽減することや¹⁷, AT2 受容体遺伝子欠損マウスに 5/6 腎摘出術を施行した慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)モデルでの検討において, 野生種のマウスと比較して, 血圧や糸球体容積, AT1 受容体およびレニン発現量, 内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthase: eNOS)は同等であるにもかかわらず, AT2 受容体遺伝子欠損マウスでは, 腎機能の低下, 糸球体障害, 蛋白尿が高度であり, 死亡率も有意に高かったことなどが報告されている²⁵。これらのことは, 腎における AT2 受容体の活性化が, CKD の新たな治療標的となる可能性を示唆しており, 今後さらに研究が進むことが期待される。

また, AT2 受容体に結合する機能的蛋白質がいくつか同定

されている。その一つである ATIP(AT2 receptor-interacting protein)は、ミトコンドリアで発現し抗腫瘍作用をもつ MTUS1 (mitochondrial tumor suppressor gene 1), および AT2 受容体の細胞膜への移動を促進している ATBP50 (AT2 receptor binding protein of 50 kDa)と同分子で、AT2 受容体の細胞増殖抑制作用を増強すると考えられている²⁶⁾。ATIP は AT2 受容体の発現と異なり、種々の臓器で広く発現しているため、AT2 受容体依存性および非依存性の作用があると考えられるが、実際に、生体内の腎においてどのような機能を果たしているかは不明である。また、同じく AT2 受容体の C 末端に結合する蛋白として同定された転写因子 promyelocytic zinc finger protein(PLZF)は、Ang II 刺激により AT2 受容体と結合し、核内に移動して p85 α PI3K 発現を増加させ、心肥大を促進する可能性が指摘されている²⁷⁾。しかしながら、PLZF の発現は組織特異的であり、心、肝、大腸などで認められるが腎では認められない。

ATRAP

近年、レニン・アンジオテンシン系の新規活性制御因子の探索において、AT1 受容体に直接結合して、その機能を制御している可能性の高い新規因子が発見され、ATRAP (angiotensin II type 1 receptor-associated protein)と命名された。

ATRAP はマウス腎から作製された cDNA ライブラリを用いて、AT1 受容体 C 末端の細胞質内ドメインを bait とする yeast two-hybrid system による遺伝子クローニングによって、AT1 受容体に特異的に結合する因子として同定された。マウス ATRAP cDNA は 483 塩基対から成り、検索による有意な相同性が認められる遺伝子は存在しなかった²⁸⁾。

マウス ATRAP アミノ配列からのコンピュータによる立体構造予測では、N 末端には細胞外ドメインがあり、3 回膜を貫通した後、C 末端側に細胞質内ドメインを持つ珍しい構造であることが推測された。また、AT1 受容体と ATRAP の欠失変異体を用いての検討では、AT1 受容体の C 末端(339-359)と ATRAP の C 末端(110-120)細胞質内ドメインをそれぞれ欠損させた場合に結合能が失われたことより、C 末端側同士が ATRAP と AT1 受容体の結合に重要であることが示唆された。また、ATRAP は AT1 受容体に特異的に結合し、AT2 受容体、エンドセリン ETB 受容体、あるいはカテコールアミン β_2 受容体などに結合能を持たないことも示されている。

表 腎における ATRAP と AT1 受容体の局所発現

	ATRAP		AT1R
	mRNA	Protein	Protein
Glomerulus			
Podocyte	++	-	+
Mesangial cell	+	-	+
Renal tubule			
Bowman's capsule	++	++	+
PCT	+	+	+
PST	+	++	++
MTAL	++	+	+
DCT	++	++	++
CCD	++	++	++
OMCD	++	++	+
IMCD	+	±	+
Vasculature (arcuate artery, interlobular arteries, intralobular arteries, eff. and aff.)			
Vascular endothelial cell	±	-	-
Vascular smooth muscle cell	±	-	++
Interstitial cell	±	-	+

PCT : proximal convoluted tubule 近位曲尿細管

PST : proximal straight tubule 近位直尿細管

DCT : distal convoluted tubule 遠位曲尿細管

CCD : cortical collecting duct 皮質集合管

OMCD : outer medullary collecting duct 髄質外層集合管

IMCD : inner medullary collecting duct 髄質内層集合管

eff. : efferent arterioles 輸出細動脈

aff. : afferent arterioles 輸入細動脈

ATRAP 蛋白の検出のために作製されたポリクローナル抗マウス ATRAP 抗体による Western blot 法による検討では、*in vitro* transcribed/translated ATRAP 蛋白、培養細胞に遺伝子導入された ATRAP 蛋白、細胞・組織内に発現している内在性 ATRAP 蛋白について、約 18 kDa の単一バンドの同定と吸収試験による消失が確認され、ATRAP 蛋白に由来する特異的なバンドの検出が可能となった²⁹⁾。また、このポリクローナル抗マウス ATRAP 抗体による免疫染色法と *in situ* hybridization 法により、マウス腎臓における ATRAP mRNA 遺伝子発現が明らかとなり、ATRAP は AT1 受容体と同様に尿細管を中心として広範囲に分布していることが確認された(表)。一方で、ヒト腎臓における ATRAP の分布や機能についての検討は、現在も不明な点が多く、全腎における Northern blot 法による RNA の検出の報告にとどまっている³⁰⁾。

細胞レベルの実験では、内在性の ATRAP や遺伝子導入

された ATRAP は主に滑膜小胞体やゴルジ体などの核周囲小胞膜上に存在し、細胞内に移動してきた AT1 受容体を持続的に捕捉することにより、結果として AT1 受容体の internalization を促進する。ATRAP を過剰発現させた心血管系細胞での検討では、Ang II 刺激による AT1 受容体の細胞内伝達応答とされる c-fos プロモータ活性化、TGF- β 産生亢進などの心肥大、動脈硬化反応の抑制が観察された³¹⁻³³。また *in vivo* では、全身性に ATRAP を過剰発現させたトランスジェニックマウスにおいて、血管障害による動脈硬化病変が軽減されたことが報告されている³⁴。さらに、C57BL/6J マウスに対し塩分制限を 2 週間試みた *in vivo* 実験では、全腎における AT1 受容体の蛋白発現とともに ATRAP の蛋白発現が減少しており、尿細管における ATRAP 発現 Na 再吸収がかわりを持つ可能性が示唆され、現在、尿細管細胞での機能解析を行っている。

おわりに

腎内 Ang II 受容体の分布と機能、さらに AT1 受容体結合性機能制御因子 ATRAP の腎臓における機能について概説した。今後は、AT1 受容体および AT2 受容体への Ang II 受容体結合性機能制御因子の分子レベルでの作用機序および生体機能についての解析、さらには生体における AT1 受容体と AT2 受容体との相互作用における Ang II 受容体結合性機能制御因子の機能的役割、および病態生理学的意義の検討を含めた詳細な研究の進展も注目される。

文 献

- Sasaki K, Yamano Y, Bardhan S, Iwai N, Murray JJ, Hasegawa M, Matsuda Y, Inagami T. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature* 1991 ; 351 : 230-233.
- Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991 ; 351 : 233-236.
- de Gasparo M, Husain A, Alexander W, Catt KJ, Chiu AT, Drew M, Goodfriend T, Harding JW, Inagami T, Timmermans PB. Proposed update of angiotensin receptor nomenclature. *Hypertension* 1995 ; 25 : 924-927.
- Ito M, Oliverio MI, Mannon PJ, Best CF, Maeda N, Smithies O, Coffman TM. Regulation of blood pressure by the type 1A angiotensin II receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 3521-3525.
- Sugaya T, Nishimatsu S, Tanimoto K, Takimoto E, Yamagishi T, Imamura K, Goto S, Imaizumi K, Hisada Y, Otsuka A, Uchida H, Sugiura M, Fukuta K, Fukamizu A, Murakami K. Angiotensin II type 1a receptor-deficient mice with hypotension and hyperreninemia. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 18719-18722.
- Tanimoto K, Sugiyama F, Goto Y, Ishida J, Takimoto E, Yagami K, Fukamizu A, Murakami K. Angiotensinogen-deficient mice with hypotension. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 31334-31337.
- Chen X, Li W, Yoshida H, Tsuchida S, Nishimura H, Takemoto F, Okubo S, Fogo A, Matsusaka T, Ichikawa I. Targeting deletion of angiotensin type 1B receptor gene in the mouse. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : F299-304.
- Tsuchida S, Matsusaka T, Chen X, Okubo S, Niimura F, Nishimura H, Fogo A, Utsunomiya H, Inagami T, Ichikawa I. Murine double nullizygotes of the angiotensin type 1A and 1B receptor genes duplicate severe abnormal phenotypes of angiotensinogen nullizygotes. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 755-760.
- Tufro-McReddie A, Harrison JK, Everett AD, Gomez RA. Ontogeny of type 1 angiotensin II receptor gene expression in the rat. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 530-537.
- Bouby N, Hus-Citharel A, Marchetti J, Bankir L, Corvol P, Llorens-Cortes C. Expression of type 1 angiotensin II receptor subtypes and angiotensin II-induced calcium mobilization along the rat nephron. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1658-1667.
- Paxton WG, Runge M, Horaist C, Cohen C, Alexander RW, Bernstein KE. Immunohistochemical localization of rat angiotensin II AT1 receptor. *Am J Physiol* 1993 ; 264 : F989-F995.
- Harrison-Bernard LM, Navar LG, Ho MM, Vinson GP, el-Dahr SS. Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat kidney using a monoclonal antibody. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : F170-F177.
- Miyata N, Park F, Li XF, Cowley AW Jr. Distribution of angiotensin AT1 and AT2 receptor subtypes in the rat kidney. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : F437-F446.
- Suzuki K, Han GD, Miyauchi N, Hashimoto T, Nakatsue T, Fujioka Y, Koike H, Shimizu F, Kawachi H. Angiotensin II type 1 and type 2 receptors play opposite roles in regulating the barrier function of kidney glomerular capillary wall. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 1841-1853.
- 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.
- Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Angiotensin II type 1 receptor-mediated augmentation of renal interstitial fluid angiotensin II in angiotensin II-induced hypertension. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 1897-1903.
- Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, Wilcox CS. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD

- expression. *Am J Physiol* 2003 ; 285 : R117-R124.
18. Mori T, Cowley AW Jr. Angiotensin II-NAD (P) H oxidase-stimulated superoxide modifies tubulovascular nitric oxide cross-talk in renal outer medulla. *Hypertension* 2003 ; 42 : 588-593.
 19. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Cir Res* 1998 ; 83 : 1182-1191.
 20. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000 ; 52 : 415-472.
 21. Wang ZQ, Millatt LJ, Heiderstadt NT, Siragy HM, Johns RA, Carey RM. Differential regulation of renal angiotensin subtype AT1A and AT2 receptor protein in rats with angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension* 1999 ; 33 : 96-101.
 22. Miyata N, Park F, Li XF, Cowley AW Jr. Distribution of angiotensin AT (1) and AT (2) receptor subtypes in the rat kidney. *Am J Physiol* 1999 ; 46 : F437-F446.
 23. Cao Z, Kelly DJ, Cox A, Casley D, Forbes JM, Martinello P, Dean R, Gilbert RE, Cooper ME. Angiotensin type 2 receptor is expressed in the adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2437-2451.
 24. Matsubara H, Sugaya T, Murasawa S, Nozawa Y, Mori Y, Masaki H, Maruyama K, Tsutsumi Y, Shibasaki Y, Moriguchi Y, Tanaka Y, Iwasaka T, Inada M. Tissue-specific expression of human angiotensin II AT1 and AT2 receptors and cellular localization of subtype mRNAs in adult human renal cortex using *in situ* hybridization. *Nephron* 1998 ; 80 : 25-34.
 25. Benndorf RA, Krebs C, Hirsch-Hoffmann B, Schwedhelm E, Cieslar G, Schmidt-Haupt R, Steinmetz OM, Meyer-Schwesinger C, Thaiss F, Haddad M, Fehr S, Heilmann A, Helmchen U, Hein L, Ehmke H, Stahl RA, Böger RH, Wenzel UO. Angiotensin II type 2 receptor deficiency aggravates renal injury and reduces survival in chronic kidney disease in mice. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1039-1049.
 26. Li JM, Mogi M, Tsukuda K, Tomochika H, Iwanami J, Min LJ, Nahmias C, Iwai M, Horiuchi M. Angiotensin II-induced neural differentiation via angiotensin II type 2 (AT2) receptor MMS2 cascade involving interaction between AT2 receptor-interacting protein and Src homology 2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase 1. *Mol Endocrinol* 2007 ; 21 : 499-511.
 27. Senbonmatsu T, Saito T, Landon EJ, Watanabe O, Price E Jr, Roberts RL, Imboden H, Fitzgerald TG, Gaffney FA, Inagami T. A novel angiotensin II type 2 receptor signaling pathway. *EMBO J* 2003 ; 22 : 6471-6482.
 28. 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* 1999 ; 274 : 17058-17062.
 29. 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 AT1 receptor, ATRAP, is colocalized with AT1 receptor in the mouse renal tubules. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 488-494.
 30. Wang W, Huang Y, Zhou Z, Tang R, Zhao W, Zeng L, Xu M, Cheng C, Gu S, Ying K, Xie Y, Mao Y. Identification and characterization of AGTRAP, a human homolog of murine Angiotensin II Receptor-Associated Protein (Atrap). *Int J Biochem Cell Biol* 2002 ; 34 : 93-102.
 31. 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 (AT1R)-associated protein ATRAP downregulates AT1R and ameliorates cardiomyocyte hypertrophy. *FEBS Lett* 2005 ; 579 : 1579-1586.
 32. 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* 2007 ; 50 : 926-932.
 33. Tamura K, Tanaka Y, Tsurumi Y, Azuma K, Shigenaga A, Wakui H, Masuda S, Matsuda M. The role of angiotensin AT1 receptor-associated protein in renin-angiotensin system regulation and function. *Curr Hypertens Rep* 2007 ; 9 : 121-127.
 34. Oshita A, Iwai M, Chen R, Ide A, Okumura M, Fukunaga S, Yoshii T, Mogi M, Higaki J, Horiuchi M. Attenuation of inflammatory vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor-associated protein. *Hypertension* 2006 ; 48 : 671-676.