

特集：腎臓学この一年の進歩

腎生理学

河原克雅

はじめに

腎臓は、細胞外液の量・電解質組成・浸透圧・pHなどを調節し、至適な生存環境を維持できる唯一の臓器である。腎臓における水・電解質代謝異常が、高血圧や心不全などの心血管系異常の主たる原因であるとの認識は古い。Liddleによる若年性Na⁺感受性高血圧(Liddle症候群)の報告は1963年であり¹⁾、水銀利尿薬の開発は1920年である²⁾。一方、腎遠位部尿細管(集合管を含む)におけるアルドステロン調節性Na⁺輸送の分子実体である上皮型Na⁺チャネル(ENaC)の分子構造(α , β , γ サブユニットの4量体)が明らかにされてから、まだ10余年である³⁾。昨年は国際高血圧学会が福岡で開催され(2006年10月15~19日)、日本の3都市で「腎と高血圧」をテーマとするサテライトシンポジウムが開催された：「Salt, Other Minerals and Hypertension」(名古屋, 10月19~20日), 「The Kidney and Hypertension」(仙台, 10月20~21日), 「Aldosterone and Hypertension」(東京, 10月21~22日)。本稿では各シンポジウムの中心テーマを念頭において、尿細管のNa⁺輸送とその調節に関する研究領域の進展を紹介する。

肥満と高血圧

メタボリックシンドロームが中年以降の疾病の諸悪の根源のように喧伝された1年であったが、塩とともに肥満は高血圧の増悪因子の一つである。肥満と塩分感受性高血圧にMelanocortin-4受容体の関与が明らかにされた^{4,5)}。塩分摂取がインスリン抵抗性糖尿病を増悪させるように⁶⁾、肥満がアルドステロン誘発臓器障害を直接悪化させる可能性を示唆した⁷⁾。

血圧とNa⁺利尿

長期の平均動脈血圧(MABP)は、細胞外液量(ECFV)すなわち体内総Na⁺量で決定される。体内外Na⁺バランスを考えるうえで、腎臓からのNa⁺排出は重要である(Guytonの腎-体液フィードバック仮説)。体液量/圧利尿曲線は、神経系と内分泌系(特にrenin-angiotensin system: RAS)で修飾される⁸⁾。一方、すべての高血圧型は圧利尿曲線の異常型として分類可能である⁹⁾。Kimuraらは、高血圧症予防と腎機能悪化の早期診断のために塩分摂取制限の重要性をアピールし¹⁰⁾、新しい糸球体血行動態評価法の開発を進めている¹¹⁾。本態性高血圧症は血圧調節の日内リズムが破綻すると悪化する^{12,13)}。

Na⁺輸送体異常

最近の分子生物学的実験法の進歩により、メンデルの法則に従う高血圧症は、腎臓のNa⁺輸送に直接・間接的にかかわる遺伝子の特別変異が原因であることが明らかになってきた¹⁴⁾。ネフロン各セグメントに発現するNa⁺輸送と溶液輸送に関連する輸送体を図1に示す。

1. 近位尿細管

Na⁺/H⁺交換輸送体(NHE3)は、Na⁺依存性グルコース輸送体(SGLT)とともに、近位尿細管における重要なNa⁺再吸収路である。しかし、NHE3ノックアウト(KO)動物においても、尿細管糸球体フィードバック(TGF)機構の代償作用(GFRを低下させNa⁺喪失を最小限にすること)により、軽度の低容量性低血圧しか観察されなかった^{15,16)}。最近、遠位尿細管の代償性NHE2発現亢進が、尿中Na⁺排泄率低下に貢献していることが明らかにされた¹⁷⁾。さらに、NHE3 KOマウスの小腸上皮細胞にNHE3遺伝子を局所発現するように改変したトランスジェニック(Tg)マウスは、下痢が治り消化管におけるNa⁺吸収が増

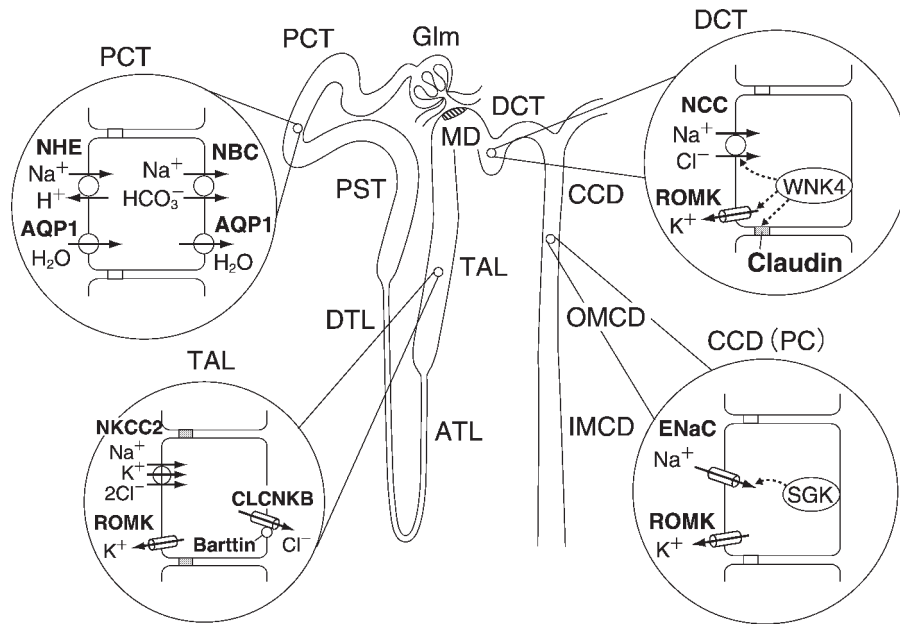


図 1 ネフロン主要セグメントにおける Na⁺ 輸送機構

Glm: 糸球体, PCT: 近位曲尿細管, PST: 近位直尿細管, DTL: 細い下行脚, ATL: 細い上行脚, TAL: 太い上行脚, MD: マクラデンサ, DCT: 遠位曲尿細管, CCD(PC): 皮質集合管(主細胞), OMCD: 髄質外層集合管, IMCD: 髄質内層集合管。

図中の輸送体, 膜蛋白および酵素(省略形)は本文を参照していただきたい。

加した結果, 低容量性低血圧が軽快した¹⁸⁾。水チャネル AQP1 は腎臓内では近位尿細管, 細い下行脚, 直血管に発現している。AQP1 Tg マウス(近位尿細管型)は TGF による GFR 低下で代償されるが, AQP1 Tg マウス(細い下行脚・直血管型)は対向流増幅系が機能せず, バゾプレッシン(AVP)に応答して尿を濃縮することができなかった^{19,20)}。

尿細管細胞の塩基輸送体は H⁺ 輸送体(NHE, H⁺ポンプ)に比べて種類が多い。Na⁺-非依存性アニオン輸送を主とする SLC26 と 3 種類の輸送様式(① Na⁺-非依存性 Cl⁻/HCO₃⁻ 交換輸送, ② Na⁺-HCO₃⁻ 輸送, ③ Na⁺-依存性 Cl⁻/HCO₃⁻ 交換輸送)を持つ SLC4 がある^{21,22)}。Igarashi らは, SLC4A4 遺伝子変異により発症する近位型 RTA (pRTA)の家系を見つけた²³⁾。さらに, pRTA は腎臓型 Na⁺/HCO₃⁻ (kNBC1) 異常によることと, 緑内障, 骨障害が合併することを報告した^{24,25)}。最近 Seki らは, 膵臓型 Na⁺/HCO₃⁻ 共輸送体(pNBC1)に結合し活性化する蛋白質を見つけた²⁶⁾。近位尿細管におけるインスリン誘導 HCO₃⁻ 吸収との関連性の一部が明らかにされた²⁷⁾。

SLC4 と SLC26 は, 進化上全く異なる遺伝子ファミリーに属する。電氣的に中性なアニオン輸送体(AE:

Cl⁻/HCO₃⁻)は, 細胞内 pH 調節だけではなく細胞容積調節や膜電位維持に寄与する。AE1 の変異は遠位型 RTA (dRTA) を呈する²⁸⁾。

2. TAL

太い Henle の上行脚における Na⁺ 輸送体および関連分子異常(Bartter 症候群)は, 多尿, 低 K⁺血症, アルカローシス, 低血圧を呈する。異常分子の種類により, I 型: NKCC2 異常, II 型: ROMK 異常, III 型: CLCNKB 異常, IV 型: Barttin 異常に分類される²⁹⁾。NKCC2 ホモ KO マウスは体液量が保持できず生後 2 週間で死ぬが(ヘテロは無症候), インドメタシン(非特異的 COX 阻害薬)を投与すると塩類喪失は緩和し, 水腎症になるが生き延びる。

3. DCT

遠位曲尿細管管腔膜に発現する NaCl 輸送体(NCC)の遺伝子変異(Gitelman 症候群)は, Bartter 症候群類似の症状に加えて, Ca²⁺再吸収亢進のため低 Ca²⁺尿症を呈する。NCC 欠損マウスは, Gitelman 症候群類似の病態を示すが, Na⁺を十分補給すれば生存上問題はない。一方, 偽性低アルドステロン症(II型)(Gordon 症候群: NCC 蛋白の発現増加)は, 低レニン, 低(正常低値~正常高値)アルドステロン, 高 K⁺血症, アシドーシス, 高血圧を呈する。

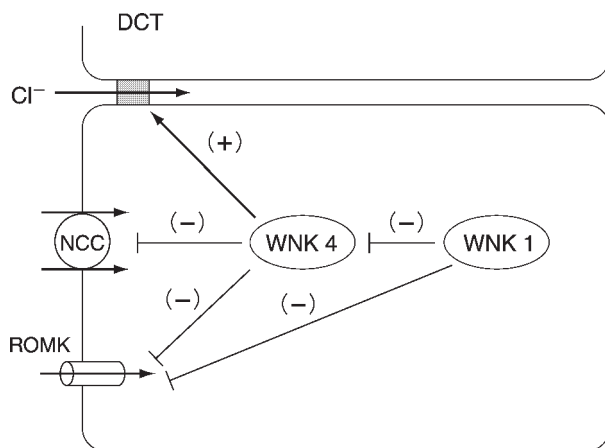


図2 WNKによる遠位曲尿細管細胞のNaCl, KCl 輸送調節：(+), (-)は促進と抑制

これらの病態はNCC遺伝子発現亢進を示唆するが、予想に反しそのような証拠は得られなかった³⁰⁾。しかし、serine-threonine kinaseファミリーのなかのWNK4³¹⁾とWNK1³²⁾に異常が見つかった(図2)。この結果、管腔膜にNCCが過剰発現しNa⁺輸送を亢進するとともに³³⁾、細胞間隙のCl⁻輸送量が増加することが明らかにされた³⁴⁾。Uchidaらは、細胞間隙のCl⁻輸送の亢進はClaudinの過剰リン酸化によることを明らかにした³⁵⁾。Gordon症候群で観察される高K⁺血症の原因は、ROMKのエンドサイトーシス増加(K⁺分泌路の欠如)のためである³⁶⁾。ある種の遺伝性高血圧と高K⁺血症はWNK3の異常であることがわかった³⁷⁾。これに対しYamauchiらは、Cl⁻チャネル(CLCNKB)プロモーター下流に変異型WNK4を発現するTgマウスを作製し、ROMKの膜発現に影響しないことを示した³⁸⁾。最近の調査研究によると、WNK1は遺伝性悪性高血圧症(英国)に直接関係する遺伝子かもしれない^{32,39,40)}。

4. 集合管

常染色体劣性のヒト偽性低アルドステロン症(I型)は、上皮型Na⁺チャネル(ENaC)サブユニット(α , β , γ)のいずれかの異常で起こる全身性のNa⁺喪失症として位置づけられる。大量のNa⁺喪失と高K⁺血症のため、生後まもなく死亡する^{41,42)}。しかし、集合管に発現する α -ENaCのみのKO動物は、Na⁺, K⁺バランスに問題がない⁴³⁾。さらに、血漿アルドステロン高値Tgマウスを作製し長期に観察すると、低NaCl食で飼育した場合心筋の線維化は観察されなかった⁴⁴⁾。

一方、Liddle症候群¹⁾はENaCの β または γ サブユニットのP-Yモチーフ変異で起こる。若年性高血圧、低

K⁺血症、アルカローシスが特徴的で、血漿レニン活性やアルドステロン値は低い。P-Yモチーフ変異のためユビキチン化(膜から細胞質への取り込みと処理)が正常に行われないので、集合管管腔膜上のENaC発現量は過剰になりNa⁺輸送量が増加する^{45,46)}。

Tomitaらの一連の研究により、管腔膜ENaCの活性化因子として重要視されているプロスタシン⁴⁷⁾の作用に、TGF- β_1 (transforming growth factor- β_1)⁴⁸⁾やPN-1(protease nexin-1)⁴⁹⁾の発現が関与することが明らかになった。

アルドステロンとNa⁺輸送

副腎皮質で産生され分泌されるアルドステロンは、細胞外液量を調節する重要なステロイドホルモンであり⁵⁰⁾、細胞内調節因子(serum- and glucocorticoid-inducible kinase: SGK1)を介して腎機能や血圧調節に深く関わっている⁵¹⁾。アルドステロン-MR複合体によるENaC発現調節にかかわる細胞内因子異常と高血圧/低血圧の関係を図で示した(図3)。インスリン誘発水分貯留にSGK1が関与していることが明らかになった⁵²⁾。

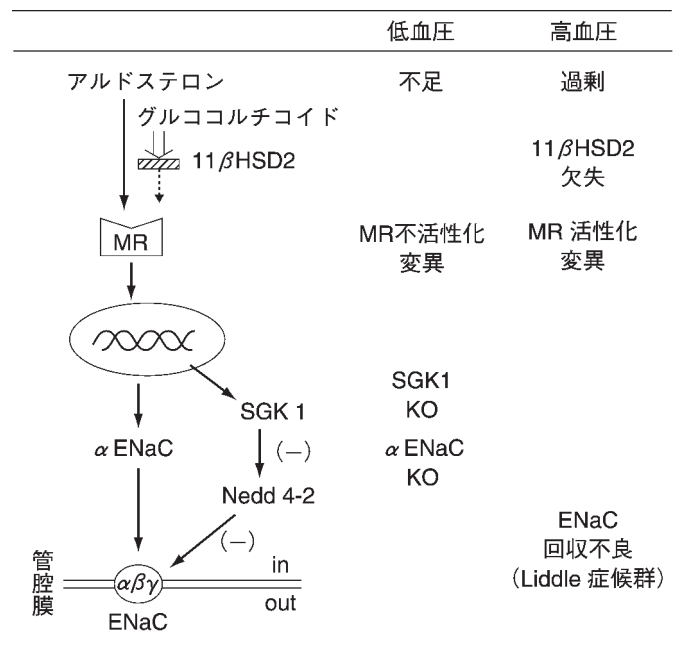


図3 アルドステロンの作用と血圧

Nedd 4-2: ユビキチン リガーゼ。SGK: serum- and glucocorticoid-inducible kinase, 11 β HSD2: 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase, MR: mineralocorticoid receptor, KO: knock-out

アルドステロンと臓器障害

虚血などの病態時には、局所アルドステロンは心筋をはじめとするさまざまな臓器障害を引き起こす。その細胞内シグナル系として、腎障害に Rho キナーゼや TGF- β が⁵³⁾、心筋線維化に adrenomedullin⁵⁴⁾ が深く関与する。さらにメサングウム細胞においては、アルドステロンが受容体を介して活性酸素の産生⁵⁵⁾ や細胞増殖誘導を行い形態変化を引き起こす⁵⁶⁾。

おわりに

アルドステロンは体液量を保持する重要なホルモンである反面、虚血や高血圧などの病態時には臓器障害因子(増悪因子)としての側面を持つ。一方、Bartter 症候群などの Na⁺喪失症においては、血漿アルドステロン値が高くても高血圧にはならない。アルドステロンの生理作用と病態生理作用の乖離(アルドステロンパラドックス)が近い将来解決されることを期待する。

文 献

- Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS Jr. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Amer Assoc Phys* 1963 ; 76 : 199-213.
- Saxl P, Heilig R. Ueber die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. *Wie Klin Wochenschr* 1920 ; 42 : 943-944.
- Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994 ; 367 : 463-467.
- Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Liu J, Hall JE. Does obesity induce resistance to the long-term cardiovascular and metabolic actions of melanocortin 3/4 receptor activation? *Hypertension* 2006 ; 47 : 259-264.
- Tallam LS, Stec DE, Willis MA, da Silva AA, Hall JE. Melanocortin-4 receptor-deficient mice are not hypertensive or salt-sensitive despite obesity, hyperinsulinemia, and hyperleptinemia. *Hypertension* 2005 ; 46 : 326-332.
- Ogihara T, Asano T, Fujita T. Contribution of salt intake to insulin resistance associated with hypertension. *Life Sci* 2003 ; 73 : 509-523.
- Nagase M, Yoshida S, Shibata S, Nagase T, Gotoda T, Ando K, Fujita T. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome : possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3438-3446.
- Bie P, Wamberg S, Kjolby M. Volume natriuresis vs. pressure natriuresis. *Acta Physiol Scand* 2004 ; 181 : 495-503.
- Hall JE, Guyton AC, Brands MW. Pressure-volume regulation in hypertension. *Kidney Int(Suppl)* 1996 ; 55 : S35-S41.
- Akita S, Sacks FM, Svetkey LP, Conlin PR, Kimura G ; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on the pressure-natriuresis relationship. *Hypertension* 2003 ; 42 : 8-13.
- Kimura G. Glomerular function reserve and sodium sensitivity. *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 102-113.
- Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1627-1632.
- Fukuda M, Goto N, Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. *Med Hypotheses* 2006 ; 67 : 802-806.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001 ; 104 : 545-556.
- Schultheis PJ, Clarke LL, Meneton P, Miller ML, Soleimani M, Gawenis LR, Riddle TM, Duffy JJ, Doetschman T, Wang T, Giebisch G, Aronson PS, Lorenz JN, Shull GE. Renal and intestinal absorptive defects in mice lacking the NHE3 Na⁺/H⁺ exchanger. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 282-285.
- Wang T, Yang CL, Abbiati T, Schultheis PJ, Shull GE, Giebisch G, Aronson PS. Mechanism of proximal tubule bicarbonate absorption in NHE3 null mice. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : F298-F302.
- Bailey MA, Giebisch G, Abbiati T, Aronson PS, Gawenis LR, Shull GE, Wang T. NHE2-mediated bicarbonate reabsorption in the distal tubule of NHE3 null mice. *J Physiol (Lond)* 2004 ; 561 : 765-775.
- Noonan WT, Woo AL, Nieman ML, Prasad V, Schultheis PJ, Shull GE, Lorenz JN. Blood pressure maintenance in NHE3-deficient mice with transgenic expression of NHE3 in small intestine. *Am J Physiol* 2005 ; 288 : R685-R691.
- Verkman AS. Physiological importance of aquaporins : lessons from knockout mice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000 ; 9 : 517-522.
- Hashimoto S, Huang Y, Mizel D, Briggs J, Schnermann J. Compensation of proximal tubule malabsorption in AQP1-deficient mice without TGF-mediated reduction of GFR. *Acta Physiol Scand* 2004 ; 181 : 455-462.
- Alper SL. Molecular physiology of SLC4 anion exchangers. *Exp Physiol* 2006 ; 91 : 153-161. Erratum in : *Exp Physiol* 2006 ; 91 : 481.
- Romero MF. Molecular pathophysiology of SLC4 bicarbonate transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005 ;

- 14 : 495-501.
23. Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, Cha SH, Kanai Y, Kunimi M, Tsukamoto K, Satoh H, Shimadzu M, Tozawa F, Mori T, Shiobara M, Seki G, Endou H. Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 264-266.
 24. Inatomi J, Horita S, Braverman N, Sekine T, Yamada H, Suzuki Y, Kawahara K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Shimadzu M, Endou H, Fujita T, Seki G, Igarashi T. Mutational and functional analysis of SLC4A4 in a patient with proximal renal tubular acidosis. *Pflügers Arch* 2004 ; 448 : 438-444.
 25. Horita S, Yamada H, Inatomi J, Moriyama N, Sekine T, Igarashi T, Endo Y, Dasouki M, Ekim M, Al-Gazali L, Shimadzu M, Seki G, Fujita T. Functional analysis of NBC1 mutants associated with proximal renal tubular acidosis and ocular abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2270-2278.
 26. Shirakabe K, Priori G, Yamada H, Ando H, Horita S, Fujita T, Fujimoto I, Mizutani A, Seki G, Mikoshiba K. IRBIT, an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-binding protein, specifically binds to and activates pancreas-type Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter 1 (pNBC1). *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2006 ; 103 : 9542-9547.
 27. Zheng Y, Yamada H, Sakamoto K, Horita S, Kunimi M, Endo Y, Li Y, Tobe K, Terauchi Y, Kadowaki T, Seki G, Fujita T. Roles of insulin receptor substrates in insulin-induced stimulation of renal proximal bicarbonate absorption. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2288-2295.
 28. Cheidde L, Vieira TC, Lima PR, Saad ST, Heilberg IP. A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 1361-1367.
 29. Hebert SC. Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003 ; 12 : 527-532.
 30. Gamba G. WNK lies upstream of kinases involved in regulation of ion transporters. *Biochem J* 2005 ; 391 : e1-e3.
 31. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001 ; 293 : 1107-1112.
 32. Newhouse SJ, Wallace C, Dobson R, Mein C, Pembroke J, Farrall M, Clayton D, Brown M, Samani N, Dominiczak A, Connell JM, Webster J, Lathrop GM, Caulfield M, Munroe PB. Haplotypes of the WNK1 gene associate with blood pressure variation in a severely hypertensive population from the British Genetics of Hypertension study. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 1805-1814.
 33. Wilson FH, Kahle KT, Sabath E, Lalioti MD, Rapson AK, Hoover RS, Hebert SC, Gamba G, Lifton RP. Molecular pathogenesis of inherited hypertension with hyperkalemia : the Na-Cl cotransporter is inhibited by wild-type but not mutant WNK4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 680-684.
 34. Kahle KT, Macgregor GG, Wilson FH, Van Hoek AN, Brown D, Ardito T, Kashgarian M, Giebisch G, Hebert SC, Boulpaep EL, Lifton RP. Paracellular Cl⁻ permeability is regulated by WNK4 kinase : insight into normal physiology and hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 14877-14882.
 35. Ohta A, Yang SS, Rai T, Chiga M, Sasaki S, Uchida S. Overexpression of human WNK1 increases paracellular chloride permeability and phosphorylation of claudin-4 in MDCKII cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 ; 349 : 804-808.
 36. Kahle KT, Wilson FH, Leng Q, Lalioti MD, O'Connell AD, Dong K, Rapson AK, MacGregor GG, Giebisch G, Hebert SC, Lifton RP. WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K⁺ secretion. *Nat Genet* 2003 ; 35 : 372-376.
 37. Leng Q, Kahle KT, Rinehart J, MacGregor GG, Wilson FH, Canessa CM, Lifton RP, Hebert SC. WNK3, a kinase related to genes mutated in hereditary hypertension with hyperkalaemia, regulates the K⁺ channel ROMK1 (Kir1.1). *J Physiol* 2006 ; 571 : 275-286.
 38. Yamauchi K, Yang SS, Ohta A, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Apical localization of renal K channel was not altered in mutant WNK4 transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 332 : 750-755.
 39. Munroe PB, Wallace C, Xue MZ, Marcano AC, Dobson RJ, Onipinla AK, Burke B, Gungadoo J, Newhouse SJ, Pembroke J, Brown M, Dominiczak AF, Samani NJ, Lathrop M, Connell J, Webster J, Clayton D, Farrall M, Mein CA, Caulfield M ; Medical Research Council British Genetics of Hypertension Study. Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study. *Hypertension* 2006 ; 48 : 105-111.
 40. Wallace C, Xue MZ, Newhouse SJ, Marcano AC, Onipinla AK, Burke B, Gungadoo J, Dobson RJ, Brown M, Connell JM, Dominiczak A, Lathrop GM, Webster J, Farrall M, Mein C, Samani NJ, Caulfield MJ, Clayton DG, Munroe PB. Linkage analysis using co-phenotypes in the BRIGHT study reveals novel potential susceptibility loci for hypertension. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 : 323-331.
 41. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 248-253.
 42. Strautnieks SS, Thompson RJ, Gardiner RM, Chung E. A

- novel splice-site mutation in the gamma subunit of the epithelial sodium channel gene in three pseudohypoaldosteronism type 1 families. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 248-250.
43. Rubera I, Loffing J, Palmer LG, Frindt G, Fowler-Jaeger N, Sauter D, Carroll T, McMahon A, Hummler E, Rossier BC. Collecting duct-specific gene inactivation of alpha-ENaC in the mouse kidney does not impair sodium and potassium balance. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 554-565.
 44. Wang Q, Clement S, Gabbiani G, Horisberger JD, Burnier M, Rossier BC, Hummler E. Chronic hyperaldosteronism in a transgenic mouse model fails to induce cardiac remodeling and fibrosis under a normal-salt diet. *Am J Physiol* 2004 ; 286 : F1178-F1184.
 45. Bogusz AM, Brickley DR, Pew T, Conzen SD. A novel N-terminal hydrophobic motif mediates constitutive degradation of serum- and glucocorticoid-induced kinase-1 by the ubiquitin-proteasome pathway. *FEBS J* 2006 ; 273 : 2913-2928.
 46. Knight KK, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Liddle's syndrome mutations increase Na⁺transport through dual effects on epithelial Na⁺channel surface expression and proteolytic cleavage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 2805-2808.
 47. Iwashita K, Kitamura K, Narikiyo T, Adachi M, Shiraishi N, Miyoshi T, Nagano J, Tuyen DG, Nonoguchi H, Tomita K. Inhibition of prostatic secretion by serine protease inhibitors in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 11-16.
 48. Tuyen DG, Kitamura K, Adachi M, Miyoshi T, Wakida N, Nagano J, Nonoguchi H, Tomita K. Inhibition of prostatic expression by TGF-beta1 in renal epithelial cells. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 193-200.
 49. Wakida N, Kitamura K, Tuyen DG, Maekawa A, Miyoshi T, Adachi M, Shiraishi N, Ko T, Ha V, Nonoguchi H, Tomita K. Inhibition of prostatic-induced ENaC activities by PN-1 and regulation of PN-1 expression by TGF-beta1 and aldosterone. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1432-1438.
 50. Vallon V, Wulff P, Huang DY, Loffing J, Volkl H, Kuhl D, Lang F. Role of Sgk1 in salt and potassium homeostasis. *Am J Physiol* 2005 ; 288 : R4-R10.
 51. Vallon V, Lang F. New insights into the role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the regulation of renal function and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005 ; 14 : 59-66.
 52. Huang DY, Boini KM, Friedrich B, Metzger M, Just L, Osswald H, Wulff P, Kuhl D, Vallon V, Lang F. Blunted hypertensive effect of combined fructose and high-salt diet in gene-targeted mice lacking functional serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1. *Am J Physiol* 2006 ; 290 : R935-R944.
 53. Sun GP, Kohno M, Guo P, Nagai Y, Miyata K, Fan YY, Kimura S, Kiyomoto H, Ohmori K, Li DT, Abe Y, Nishiyama A. Involvements of Rho-kinase and TGF-beta pathways in aldosterone-induced renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2193-2201.
 54. Rahman M, Nishiyama A, Guo P, Nagai Y, Zhang GX, Fujisawa Y, Fan YY, Kimura S, Hosomi N, Omori K, Abe Y, Kohno M. Effects of adrenomedullin on cardiac oxidative stress and collagen accumulation in aldosterone-dependent malignant hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 318 : 1323-1329.
 55. Miyata K, Rahman M, Shokoji T, Nagai Y, Zhang GX, Sun GP, Kimura S, Yukimura T, Kiyomoto H, Kohno M, Abe Y, Nishiyama A. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2906-2912.
 56. Nishiyama A, Yao L, Fan Y, Kyaw M, Kataoka N, Hashimoto K, Nagai Y, Nakamura E, Yoshizumi M, Shokoji T, Kimura S, Kiyomoto H, Tsujioka K, Kohno M, Tamaki T, Kajiya F, Abe Y. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability. *Hypertension* 2005 ; 45 : 710-716.