

食事性カルシウムとマグネシウムのインスリン抵抗性に対する改善効果に関する研究

東京大学大学院医学系研究科教授 腎臓・内分泌内科

藤田敏郎

要約

食事性カルシウム (Ca) は食塩感受性高血圧に対して特異的な降圧効果を示すが、そのメカニズムの一端として抗酸化作用に基づくインスリン抵抗性改善作用がある可能性について食塩負荷Dahl食塩感受性 (S) ラットを用いて検討した。Dahl Sラットは食塩負荷を行なうと、血圧上昇に伴い、酸化ストレス亢進を伴うインスリン抵抗性増強を認めた。食事性Ca補充は食塩負荷Dahl Sラットの血圧を下げ、インスリン抵抗性や酸化ストレスを抑制する傾向を認めた。食事性マグネシウム (Mg) 補充も同様の傾向を認めた。このことから、食事性のCaやMgの補給は弱いながらも抗酸化作用を有し、そのためにインスリン抵抗性を改善する可能性があると思われた。

キーワード：カルシウム、マグネシウム、インスリン抵抗性、酸化ストレス、食塩感受性高血圧、Dahl食塩感受性ラット、Tempol

緒言

カルシウム (Ca) は生体における種々の機能に重要な役割を果たしており、とくに心臓や血管の機能には細胞内Ca濃度の変化が重要である。また、食事性Ca摂取は高血圧の発症との関連がいわれている。すなわち、McCarronらがScience誌に発表した疫学研究¹⁾においてCa摂取量が増えれば増えるほど血圧値が低下することが示されて以来、疫学研究や臨床ならびに基礎実験で検討が行われてきた。しかし、実際に食事性Caの摂取量を増加させて血圧への影響を見た臨床研究では、報告によって反応が異なり、さらに、高血圧患者個人個人によっても食事性Ca負荷の血圧への影響は異なっていることが知られている。経口Ca負荷の血圧への影響を見た臨床成績をGrobbéeらがまとめたメタアナリシス²⁾では3分の1の研究で降圧を認めず、患者背景の違いが大きく影響しているということが推測された。患者背景の中でもとくに血圧の食塩感受性は重要で、経口Caの降圧効果はとくに食塩過剰摂取に基づく高血圧に有効であることがヒトや動物の成績で示されている。たとえば、われわれは食塩感受性高血圧モデルであるアンジオテンシン II (Ang II) 食塩高血圧ラット³⁾や幼若高血圧自然発症ラット (SHR)⁴⁾でCaの降圧効果が著明であることを指摘した。すなわち、ラットではAng IIそれ自体が慢性投与により高血圧を生じる原因となるが、さらにそれに食塩過剰摂取を組み合わせることにより2週間で平均血圧161mmHgという急激な速度で著明な高血圧を呈したが、

このAng II-食塩負荷の処置にさらにCa補充を追加することにより食塩負荷に基づく血圧上昇が打ち消され、Ang II単独とAng II-食塩+Caの血圧レベルは同程度になった³⁾。幼若SHRにおいても同様に食塩負荷による血圧上昇の促進が抑制されたのである⁴⁾。このほかにも他の研究施設からDahl食塩感受性(S)ラットやデオキシコルチコステロン酢酸(DOCA)食塩ラットなどの他の食塩感受性高血圧モデル動物で食事性Caの顕著な降圧効果が報告されている。

ここで、高血圧・糖尿病・脂質代謝異常(高中性脂肪血症、低HDL[高比重リポ蛋白]コレステロール血症)・腹部肥満の共通の背景因子としてインスリン抵抗性が知られており、このような病態を合併した状態をメタボリックシンドロームと呼んでいる。メタボリックシンドロームは肥満が社会的問題となっている欧米のみならず、男性で肥満者が増加してきているわが国においても重要な生活習慣病として位置づけられている。最近のわれわれの研究によると、食塩とインスリン抵抗性の密接な関連が示唆されている。すなわち、Dahl Sラットに対して食塩を負荷すると、著明な血圧上昇に伴いインスリン抵抗性が亢進したのである(高インスリン正常血糖クランプと単離骨格筋のインスリン刺激時の糖取り込みで測定)⁵⁾。さらに、この現象は高血圧の発症の結果ではないようで、正常動物であるSprague-Dawleyラットに食塩を負荷した場合においてもわずかな血圧上昇にも関わらずインスリン抵抗性の指標がDahl Sラットと同程度に亢進を認めたのである⁶⁾。このことから、食塩過剰摂取は何らかの機序でインスリン抵抗性を上げる可能性が推測され、食塩高血圧を特異的に抑制する食事性Caはインスリン抵抗性抑制効果もあることが期待される。

ここで、インスリン抵抗性亢進に基づく血圧上昇機序として腎ナトリウム(Na)排泄減少や交感神経機能亢進が提唱されているが、これらは食塩高血圧の発症において重要な役割を果たしていることが示唆されている。食事性Ca補充はAng II-食塩高血圧における血漿カテコラミン濃度の上昇を抑制し³⁾、食塩負荷幼若SHRにおける交感神経節遮断薬ヘキサメソニウムによる降圧効果を軽減した⁴⁾。さらに、食塩負荷幼若SHRにおいて食事性Caは腎交感神経活性の絶対値を低下させ、圧受容器反射の異常を改善するとともに、交感神経活動の亢進を示唆するパワースペクトラム解析におけるlow frequency powerの比率を減少せしめたのである。したがって、食塩感受性高血圧の背景因子としてインスリン抵抗性が存在し、食事性Caがこのインスリン抵抗性を改善することが、食塩高血圧における食事性Caの降圧メカニズムの一端を担っている可能性が推測される。このことは食事性Caが心血管リスク軽減に有用であるという古典的な疫学研究の成績を説明する一つの根拠であると考えられる。

ここで、われわれは高血圧モデルにおけるインスリン抵抗性メカニズムを検討し、酸化ストレスが重要な役割を果たしている可能性を示唆する所見を得ている⁷⁾。すなわち、Ang II-高血圧ラット(Ang IIの酸化ストレス亢進作用はよく知られている事実である)⁸⁾や食塩負荷Dahl Sラット⁵⁾などの高血圧モデル動物ではインスリン抵抗性亢進を呈するが、これらの動物では酸化ストレスが亢進しており、スーパーオキシドデスムターゼ(SOD)よりも細胞親和性の高いSOD様物質であるTempol(4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl piperidinoxyl)により酸化ストレスの改善とともにインスリ

ン抵抗性も正常化したのである。また、われわれはアドレノメデュリン（AM）ノックアウトマウスを作成したがこれは酸化ストレスの亢進しやすいモデル動物であった⁹⁾。すなわち、AMIは酸化ストレスによって増加し、抗酸化作用を発揮するが、最近、この機序として一酸化窒素（NO）-cGMP系を介したNAD（P）Hオキシダーゼの抑制が関与しているということが報告されている¹⁰⁾。興味深いことにこの内因性抗酸化物質であるAMを欠損したマウスではAng II負荷¹¹⁾や加齢¹²⁾といった酸化ストレス亢進刺激で、野生型より顕著なインスリン抵抗性の亢進を示した。また、カリウム（K）は抗酸化作用が報告されているが、Dahl Sラットにおいて、食塩負荷時のインスリン抵抗性を改善するという成績も得ている⁵⁾。このように、酸化ストレスはインスリン抵抗性を生じ、AMやKなどの抗酸化物質はこれを防ぐことが基礎実験レベルでは証明されている。

以上のことから、「食事性Caは酸化ストレスの抑制を介してインスリン抵抗性を抑制する」というわれわれの作業仮説を検討した。なお、食事性マグネシウム（Mg）も食事性Caと類似の機序により降圧を来すことが推測されているので同様の検討を行った。

方 法

4週齢のDahl Sラットを静岡実験動物センターより購入した。このラットに対してそれぞれ普通食（A群）、高（8.0%）食塩食（B群）、高食塩+Ca負荷（4.0%Ca）食（C群）、高食塩+Mg負荷（4.0%Mg）食（D群）を4週間投与した。高食塩食群の一部のラットはTempol（1mmol/L）を飲水で投与した（E群）。ラットは一定の温度（ 23 ± 1 ）、湿度（ $60 \pm 5\%$ ）、明暗サイクル（6時～18時に点灯）のもとで飼育し、食餌および飲水は自由に摂取させた。すべての実験プロトコールは東京大学の動物実験ガイドラインに準拠し、動物実験倫理委員会の承認を得て行った。

治療4週間後に体重測定を行い、収縮期血圧をテールカフ法（BP-98A;ソフトロン）で測定した⁵⁾。血糖をグルコースオキシダーゼ法で測定し、血漿インスリンをラジオイムノアッセイで測定した。酸化ストレスの指標として尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（8-OHdG）と血漿8-イソプロスタンの測定を行った。測定はいずれも市販のアッセイキットを用いて行った。

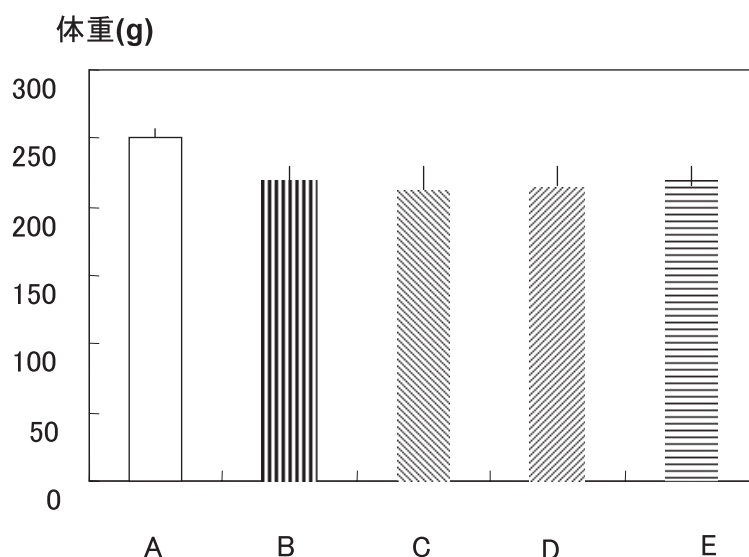
インスリン抵抗性は単離骨格筋のインスリン刺激時の糖取り込みによって検討した⁵⁾。すなわち、ラットをペントバルビタール腹腔内投与と麻酔下にヒラメ筋を取り出し、20～40mgの小片にカットした。骨格筋小片は8mmol/Lグルコース、32mmol/Lマニトール、および0.1%子牛血清アルブミン（BSA）を添加した2.0mlのKrebs-Henseleit炭酸（KHB）バッファーに入れて、35℃の恒温水槽で60分間インキュベートした。実験を行っている間、KHBバッファーは95%O₂・5%CO₂でバブリングした。その後、骨格筋小片の一部に2mU/ml（このインスリン濃度はヒラメ筋で最大の糖輸送を引き起こしうる濃度であることを確認している）のインスリンを添加し（残りはインスリンを添加しないまま）さらに20分間インキュベートした。骨格筋小片を40mmol/Lマニトールと0.1%BSAを添加した2mlのKHBバッファー（29℃）で10分間リンスし8mmol/Lの2-deoxy-D- [1,2-³H（N）] glucose

(2.25 μ Ci/mL)、32mmol/Lの [14 C] mannitol (0.3 μ Ci/mL)、2 mmol/Lピルビン酸ナトリウム、および0.1%BSAを添加した1.5mlのKHBバッファー (29) で20分間インキュベートした。インキュベーション後、骨格筋小片を取り出し、重量測定して、1 mlのSoluene 350 (パッカー社) で可溶化した。放射活性は液体シンチレーションを用いて測定した。2-deoxy- [3 H] glucoseの取り込みは [14 C] mannitolのカウントで補正した。

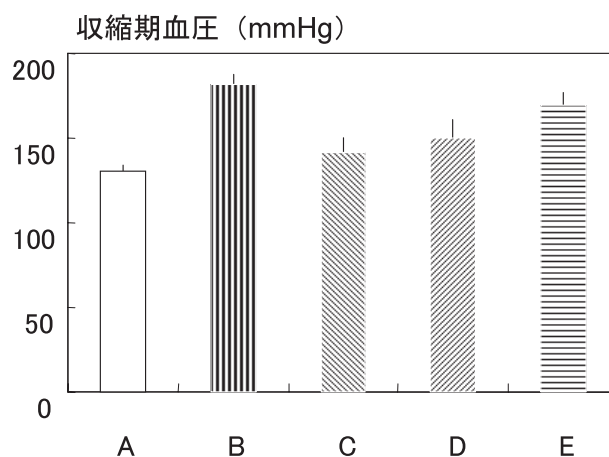
結果は平均値 \pm 標準誤差で示し、検定はANOVAで解析し、個々の値の比較はTukey法で行った。

結果

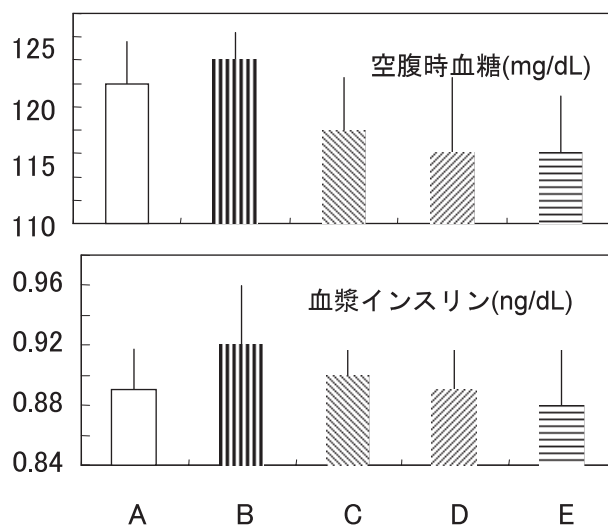
体重：体重は普通食 (A群) に比べて食塩負荷 (B群) で低下傾向にあった。しかし、B群に比べてCa (C群) やMg (D群) で有意の影響はなく、Tempol投与 (E群) においても変化を示さなかった。



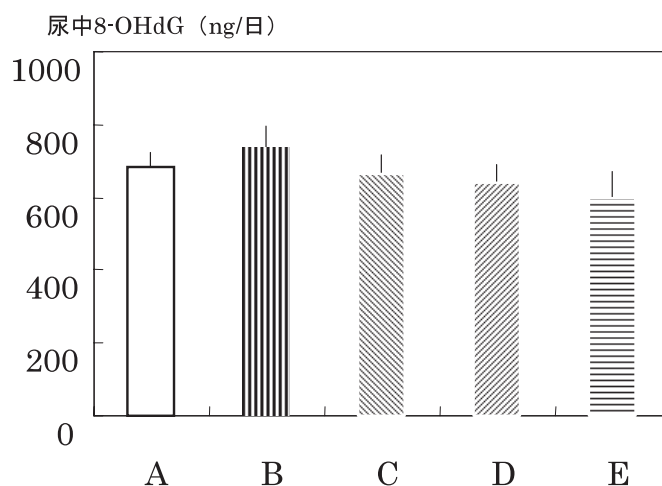
血圧：血圧は普通食 (A群) に比較して、食塩負荷により著明な血圧上昇を示した (B群 : $p < 0.01$)。しかし、Ca補充 (C群) とMg補充 (D群) は血圧を正常ないしその近くまで低下させた (それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。一方、Tempol投与 (E群) は血圧低下傾向を示したものの有意の影響はなかった。



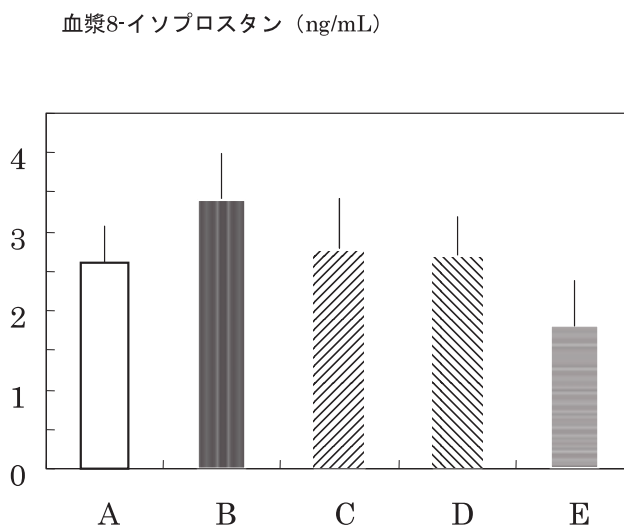
血糖・血漿インスリン：血糖の採血は一晩空腹にした後おこなった。血糖ならびに血漿インスリンの値は群間で差はなかった。



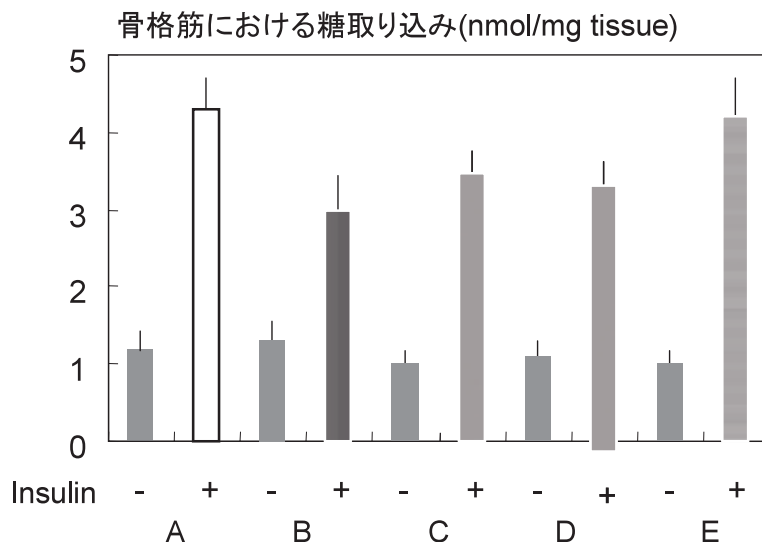
尿中 8-OHdG：酸化ストレスのマーカーである尿中 8-OHdGは食塩負荷で上昇傾向を示した（B群）。Ca補充（C群） Mg補充（D群） Tempol投与（E群）いずれも低下ないしはその傾向を示した。



血漿 8-イソプロスタン：血漿 8-イソプロスタンも食塩負荷で増加の傾向にあったが（B群）、Ca補充（C群） Mg補充（D群） Tempol投与（E群）のいずれにおいても低下傾向を認めた。



骨格筋のインスリン刺激時の糖取り込み：単離ヒラメ筋のインスリン刺激時の糖取り込みを見ると普通食（A群）に比較して、食塩負荷で有意の抑制を認めた（B群）。これに対して、Ca補充（C群）またはMg補充（D群）を行なうと、骨格筋の糖取り込みは回復傾向を示した。また、Tempol投与（E群）のいずれにおいても骨格筋の糖取り込みは正常化した。



考 察

本研究では食塩感受性高血圧モデル動物であるDahl Sラットに食塩負荷を行なうと血圧上昇に伴い、酸化ストレス亢進・インスリン抵抗性の亢進を認め、抗酸化薬Tempolの投与によりこのインスリン抵抗性亢進は改善した。これはわれわれの研究を含めた従来の成績と一致するものである。さらに、食事性にCaを補充すると降圧とともに、インスリン抵抗性が改善傾向を示し、これは酸化ストレス抑制傾向を伴っていた。このことは食事性Caが抗酸化作用によってインスリン抵抗性を改善する可能性を示唆しており、同様の降圧メカニズムが推測されている食事性Mgも抗酸化作用によるインスリン抵抗性改善作用の可能性を示唆する所見を得た。

実際、食事性Caには減量や体脂肪減少効果が指摘されており¹³⁾、そのインスリン抵抗性改善効果と矛盾しない。すなわち、SHRやZucker肥満ラットで食事性Caを増加すると体脂肪減少や体重増加の抑制をきたすという古典的な報告があったが、最近の若年女性を対象とした研究¹⁴⁾、食事性Ca摂取量は体重や体脂肪の変化と負の相関を示すが、これはlean body massとの関係では説明ができないという。また、カロリー摂取量を反映している訳でもなかった。さらに、若年成人を対象としたCARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) 研究においてCaを多く含む乳製品の摂取量を増やすと肥満、耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常といったメタボリックシンドロームのコンポーネントがとくにBMI25以上の肥満者において著明に改善するということが報告された¹⁵⁾。加えて、食事性Caの脂質代謝改善作用についても多くの報告がある¹⁶⁾。また、Ca拮抗薬¹⁷⁾、Caキレート剤¹⁸⁾などCaの代謝に影響する物質でもインスリン抵抗性は改善するという報告があ

る。これらの成績は、間接的に食事性Caがインスリン抵抗性を改善する可能性を示唆しており、本研究と矛盾しない。

さらに、本研究では食事性Caには抗酸化作用がある可能性を示唆する所見を得た。Ca欠乏は細胞内Ca濃度を増加させるが、この結果、酸化ストレスが亢進することが報告されている。たとえば、骨格筋において活性酸素種の産生修飾因子であるフォスホリパーゼA2の活性はCa依存性であることが知られている¹⁹⁾。また、逆に、酸化ストレスは細胞内Caの増加をきたすという報告もあり、両者の密接な関連が推測されている。最近の報告では、Ca欠乏状態では酸化ストレス亢進に伴い抗酸化作用を有する酵素活性の増強をきたすが、さらに運動のような酸化ストレス亢進状態が並存するところの酵素活性のみでは酸化ストレスを抑えきれずに、骨格筋に障害を来す可能性があることが指摘されている²⁰⁾。以上のことは、われわれの成績に矛盾せず、食事性のCaが抗酸化作用に基づきインスリン抵抗性を改善するという仮説を支持するものである。

本研究では、食事性のMgも同様の機序でインスリン抵抗性を改善する可能性が示唆された。Mgは天然のCa拮抗薬といわれ、Ca代謝との密接な関連が示唆されている。また、Mg欠乏においてはSODやカタラーゼなどの抗酸化酵素の活性が低下するということが指摘されており²¹⁾、脳卒中易発症性SHRに対してMg欠乏処置を行なうと血圧がさらに上昇するが、この現象には酸化ストレスが関与しているという報告がある²²⁾。これらの成績も本研究の結果に一致している。

以上より、インスリン抵抗性と酸化ストレスという生活習慣病ならびに心血管病の基本的背景因子の改善における食事性Ca（ならびにMg）の有用性が示唆された。したがって、食事性Caの降圧、抗肥満、脂質代謝改善作用に共通するメカニズムとしてインスリン抵抗性改善作用が推測された。しかし、これは非常に大量の食事性Caを摂取した動物の成績であり、また、成績としても十分な有意性が証明できていない。したがって、肥満を伴う高血圧モデルなど対象動物の選択などを行ないさらに追求してゆく必要がある。また、この方面の仕事はまだ少ないので、この成績が臨床的に応用しうるほど、実地臨床においても有用であるか否かについては今後の検討を待たねばならぬであろう。

文 献

- 1) McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*. 1984; 224: 1392-8.
- 2) Grobbee DE, Waal-Manning HJ. The role of calcium supplementation in the treatment of hypertension. Current evidence. *Drugs*. 1990; 39: 7-18.
- 3) Ando K, Sato Y, Ono A, Takahashi K, Shimosawa T, Ogata E, Fujita T: Antihypertensive effect of dietary calcium loading in angiotensin II-salt rats. *Am J Physiol*. 1991; 261: R1070-4.
- 4) Ono A, Kuwaki T, Cao WH, Kumada M, Fujita T. High calcium diet prevents baroreflex

- impairment in salt-loaded spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1994; 24: 83-90.
- 5) Ogihara T, Asano T, Ando K, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Fujita T: High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2002; 40: 83-89.
 - 6) Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sekine N, Sakoda H, Anai M, Onishi Y, Fujishiro M, Ono H, Shojima N, Inukai K, Fukushima Y, Kikuchi M, Fujita T: Insulin resistance with enhanced insulin-signaling in high-salt-diet-fed rats. *Diabetes* 2001; 50: 573-83.
 - 7) Ogihara T, Asano T, Fujita T. Contribution of salt intake to insulin resistance associated with hypertension. *Life Sci*. 2003; 73: 509-23.
 - 8) Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, Katagiri H, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Komuro I, Fujita T: Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with increased oxidative stress and enhanced insulin-signaling. *Hypertension* 2002; 40: 872-9.
 - 9) Shimosawa T, Sibagki Y, Ishibashi K, Kitamura K, Kangawa K, Kato S, Ando K, Fujita T: Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation* 2002; 105: 106-11.
 - 10) Kato K, Yin H, Agata J, Yoshida H, Chao L, Chao J. Adrenomedullin gene transfer attenuates myocardial infarction and apoptosis after ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 2003; 285: H1506-H1514.
 - 11) Xing G, Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, Itakura K, Xu Q, Asano T, Ando K, Fujita T: Angiotensin II-induced insulin resistance is enhanced in adrenomedullin deficient mice. *Endocrinology* 2004; 145: 3647-51.
 - 12) Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, Asano T, Ando K, Fujita T: Deficiency of adrenomedullin induces insulin resistance by increasing oxidative stress. *Hypertension* 2003; 41: 1080-5.
 - 13) Teegarden D. Calcium intake and reduction in weight or fat mass. *J Nutr* 2003; 133: 249S-51S.
 - 14) Lin Y-C, Lyle RM, McCabe GP, Weaver CM, Teegarden D. Calcium intake effects on two year changes in body composition in young women. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 754-60.
 - 15) Rereira MA, Jacob DR Jr, Horn LV, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dietary composition, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. *JAMA* 2002; 287: 2081-9.
 - 16) Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Biochem*. 2003; 14: 492-506.
 - 17) Koyama Y, Kodama K, Suzuki M, Harano Y. Improvement of insulin sensitivity by a long-acting nifedipine preparation (nifedipine-CR) in patients with essential hypertension *Am J*

Hypertens. 2002; 15: 927-31.

- 18) Jang YJ, Ryu HJ, Choi YO, Kim C, Leem CH, Park CS. Improvement of insulin sensitivity by chelation of intracellular Ca²⁺ in high-fat[ndash]fed rats. *Metabolism*. 2002; 51: 912-8.
- 19) Nethery D, Stofan D, Callahan L, DiMacro A, Supinski G. Formation of reactive oxygen species by the contracting diaphragm is PLA₂ dependent. *J Appl Physiol*. 1999; 87: 792-800.
- 20) Itoh M, Oh-ishi S, Hatao H, Leeuwenburgh C, Selman C, Ohno H, Kizaki T, Nakamura H, Matsuoka T. Effects of dietary calcium restriction and acute exercise on the antioxidant enzyme system and oxidative stress in rat diaphragm. *Am J Physiol*. 2004; 287: R33-8.
- 21) Kumar BP, Shivakumar K. Depressed antioxidant defense in rat heart in experimental magnesium deficiency. Implications for the pathogenesis of myocardial lesions. *Biol Trace Elem Res* 1997; 60: 139-44.
- 22) Touyz RM, Pu Q, He G, Chen X, Yao G, Neves MF, Viel E. Effects of low dietary magnesium intake on development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: role of reactive oxygen species. *J Hypertens* 2002; 20: 2221-32.

研究責任者の研究業績目録（2005年度）

- 1 . Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T: Magnesium inhibits norepinephrine overflow by blocking calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* 2004; 44: 897-902.
- 2 . Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T: Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113: 561-568.
- 3 . Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T, Makita N, Inagawa K, Zhu W, Kudoh S, Toko H, Tamura K, Kihara M, Nagai T, Fukamizu A, Umemura S, Iiri T, Fujita T, Komuro I: Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nature Cell Biology* 2004; 6: 499-506.
- 4 . Tanaka T, Nangaku M, Miyata T, Inagi r, Ohse T, Ingelfinger J R, Fujita T: Blockade of calcium influx through L-type calcium channels attenuates mitochondrial injury and apoptosis in hypoxic renal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2320-2333.
- 5 . Ando K, Fujita T: Role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in the development of hypertensive organ damage. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 178-182.
- 6 . Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Okazaki H, Nakamura K, Nakahara K, Fukumoto S, Fujita T: Venous sampling for fibroblast growth

- factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 3979-82
- 7 . Kawai J, Ando K, Tojo A, Shimosawa T, Takahashi K, Onozato ML, Yamasaki M, Ogita T, Nakaoka T, Fujita T: Endogenous adrenomedullin protects against vascular response to injury in mice. *Circulation* 2004; 109: 1147-53.
 - 8 . Hishikawa K, Miura S, Marumo T, Yoshioka H, Mori Y, Takato T, Fujita T: Gene expression profile of human mesenchymal stem cells during osteogenesis in three-dimensional thermoreversible gelation polymer. *Bioch Biophys Res Commun* 2004; 317: 1103-7.
 - 9 . Satonaka H, Suzuki E, Nishimatsu H, Oba S, Takeda R, Goto A, Omata M, Fujita T, Nagai R, Hirata Y: Calcineurin promotes the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in vascular myocytes and mediates vascular inflammation. *Circ Res* 2004; 94: 693-700.
 - 10 . Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, Ohse T, Miyata T, Inagi R, Kurokawa K, Fujita T, Nangaku M: Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1277-88.
 - 11 . Fujita T, Ando K: Salt, blood pressure, and kidney. *Contributions to Nephrology* 2004; 143:16-31.
 - 12 . Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, Ohse T, Inagi R, Miyata T, Kurokawa K, Fujita T, Ingelfinger JR, Nangaku M: Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia. *Kidney International* 2004; 65: 871-80.
 - 13 . Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T: Radical scavenging effect of gliclazide in diabetic rats fed with a high cholesterol diet. *Kidney International* 2004; 65: 951-60.
 - 14 . Ando K, Shimosawa T, Fujita T: Adrenomedullin in vascular diseases. *Current Hypertens Reports* 2004; 6: 55-9.
 - 15 . Ohse T, Ota T, Kieran N, Godson C, Yamada K, Tanaka T, Fujita T, Nangaku M: Modulation of interferon-induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 919-27.
 - 16 . Matsui H, Shimosawa T, Itakura K, Guanqun X, Ando K, Fujita T: Adrenomedullin can protect against pulmonary vascular remodeling induced by hypoxia. *Circulation* 2004; 109: 2246-51.
 - 17 . Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E: Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney International* 2004; 65: 1714-23.
 - 18 . Ogihara T, Asano T, Katagiri H, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Fujishiro M, Kushiyama A, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Gotoh Y, Komuro I,

- Fujita T: Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor-kappa B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 2004; 47: 794-805.
- 19 . 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. *Pflugers Archiv* 2004; 448:438-44.
 - 20 . Matsumoto M, Tanaka T, Yamamoto T, Noiri E, Miyata T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M: Hypoperfusion of peritubular capillaries induces chronic hypoxia before progression of tubulointerstitial injury in a progressive model of rat glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1574-81.
 - 21 . Suzuki E, Satonaka H, Nishimatsu H, Oba S, Takeda R, Omata M, Fujita T, Nagai R, Hirata Y: Myocyte enhancer factor 2 mediates vascular inflammation via the p38-dependent pathway. *Circ Res* 2004; 95: 42-9.
 - 22 . Xing G, Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, Itakura K, Qingyou X, Asano T, Ando K, Fujita T: Angiotensin II-induced insulin resistance is enhanced in adrenomedullin-deficient mice. *Endocrinology* 2004; 145: 3647-51.
 - 23 . Isshiki M, Mutoh A, Fujita T: Subcortical Ca²⁺ waves sneaking under the plasma membrane in endothelial cells. *Circ Res* 2004; 95:e11-21.