

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05788

研究課題名(和文)生活習慣病の高血圧/臓器障害における糖質・鉱質コルチコイドの役割と新規治療探索

研究課題名(英文)Development of a novel strategy for life style disease through exploration of the roles of mineral- and gluco-corticoids in hypertension and organ dysfunction

研究代表者

藤田 敏郎 (FUJITA, Toshiro)

東京大学・先端科学技術研究センター・名誉教授・先端研フェロー

研究者番号：10114125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体の体液恒常性維持に関わる鉱質及び糖質コルチコイドとその受容体であるMRやGRの機能異常が高食塩摂取や栄養不良などの環境要因により惹起されることを明らかにした。また、これらの受容体の異常活性化による高血圧・糖尿病の発症や心腎臓器障害の進展の過程にエピゲノム修飾が関与することを示した。その結果、高血圧をはじめとする生活習慣病の発症予防と治療法につながる新規分子基盤を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

致命的疾患である心不全や糖尿病性腎症におけるRac1-MR系の意義とMR拮抗薬の有用性を示した。また、腎間質細胞のPendrinの活性化にMRが関与することを示し、Na輸送体調節機構を明らかにした。食塩感受性高血圧の発症機序として、妊娠時母体低栄養による胎児血圧中枢のエピジェネティック制御を解明し(DOHaD説の証明)、また加齢に伴う高血圧発症の分子機序を明らかにし、妊娠時低栄養の警鐘と減塩の重要性を社会に発信した。糖尿病性腎症のエピジェネティック解析により、尿中バイオマーカーによる病期診断を可能にし、先制医療のツールを提示した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that aberrant activation of mineralo- (MR) and gluco-corticoid receptors (GR), which are involved in the maintenance of fluid homeostasis, is caused by environmental factors such as high salt intake and malnutrition, resulting in both the development of lifestyle-related disease such as hypertension and the progression of cardio-renal damage. With the epigenetic analysis, moreover, we discovered several novel molecular mechanisms of hypertension and organ damage, which may lead to the development of new maneuvers for disease prevention and therapy.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：ミネラルコルチコイド受容体 鉱質コルチコイド 糖質コルチコイド 環境因子 エピジェネティクス  
高血圧 腎臓病 アルドステロン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

私達はこれまで、生活習慣病に伴う臓器障害について様々な観点から研究を行ってきた。副腎ホルモンのアルドステロンとコルチゾールが過剰に分泌されると高血圧と腎障害を生じる。古典的にはホルモンの血中濃度に依存して固有の受容体が活性化することにより障害の程度を規定すると考えられてきたが、私達はその受容体のミネラルコルチコイドレセプター (MR) とグルココルチコイドレセプター (GR) の活性化がホルモンの血中濃度とは独立して活性化する機序を解明し、更に慢性腎臓病 (CKD) や高血圧、心機能障害の進展に重要な働きを果たしていることを認めた。すなわち、高食塩摂取により低分子量 G 蛋白 Rac1 が MR の活性化を介して (*Nat Med.* 2008;14:1370-6、*J Clin Invest.* 2011;121:3233-43)、またヒストン脱アセチル化酵素 8 の低下が GR の活性化を介して (*Nat Med.* 2011;17:573-80)、高血圧と腎障害の発症に関わることから、MR や GR がアゴニスト非依存性に、またエピジェネティック機序を介して制御を受けていることを示した。

## 2. 研究の目的

本研究では生活習慣病である高血圧や糖尿病の臓器障害において MR と GR の役割を検証し、さらに環境因子がこれら疾患を惹起する機序をエピジェネティックな視点も含めて解析することにより、新規分子を標的とする治療薬開発のための基盤的情報を獲得することを目的とし、以下の3点について進めた。(1) Rac1-MR 系の病態における役割解明を進める。腎臓の Rac1-MR 系の活性化による腎障害と高血圧の原因となる責任部位を明らかにする。また、心臓の拡張機能障害での Rac1-MR 系の役割についての解明を進める。(2) 新たな MR・GR 活性化機構と下流分子を解明する。(3) 高血圧と臓器障害発症に関わるエピジェネティック制御を解明する。

## 3. 研究の方法

以下の3点から研究を進めた。

### (1) Rac1-MR 系の病態における役割解明

Rac1 活性化が関与する病態解析について、部位特異的に Rac1 が欠損している遺伝子改変マウスを用いて行った。心不全モデルマウスにおいて Rac1-MR 系の関与を示した。一方、加齢に伴う高血圧では RhoA の関与を見出し、加齢マウスや抗加齢因子 Klotho ヘテロ KO マウスを用いて解析を行った。また、糖尿病性腎臓病 (DKD) の病態解析はヒト DKD と類似した病態を示すマウスモデルが確立されていないことがその進展を妨げていたことから、DKD モデルマウスを確立し Rac1-MR 系の関わりを検証した。

### (2) 新たな MR・GR 活性化機構と下流分子

MR 活性は MR リン酸化によって制御されていることから、その下流分子の Pendrin の活性化における MR の役割を検討し、血圧と電解質制御における MR リン酸化の役割を明らかにした。糖質コルチコイドを分解する *Hsd11b2* 遺伝子を腎臓特異的に欠損させたマウスを作成し、糖質コルチコイド過剰による食塩感受性高血圧の発症における MR の役割を検証した。

### (3) 高血圧と臓器障害発症に関わるエピジェネティック制御

母体低栄養による妊娠時ストレスが、後年胎児の高血圧発症の原因となるかを検討し、更に GR 活性化による血圧中枢のエピジェネティック異常に焦点をあてて解析した。また、進行性腎機能低下と相関する糖尿病性腎症の DNA メチル化異常を明らかにした。

## 4. 研究成果

### (1) Rac1 活性化と MR

#### 心不全における Rac1-MR 経路を介した障害形成機構の解明

心不全による死亡は本邦を含め世界各国で増加の一途をたどり大きな社会問題となっている。高血圧は最重要の因子であり慢性圧負荷から病的な心肥大・線維化・心機能障害へ至る。Rac1 が MR 活性化に寄与し心不全発症に関与するかどうか、マウス慢性圧負荷性心不全モデルを用いて検討したところ、病的な心肥大・左室収縮機能障害の進行に伴って、心臓では Rac1 の活性化と共に、MR 活性化の所見が認められた。そこで、Rac1 阻害薬、MR 拮抗薬および心筋特異的 Rac1 欠損マウスを用いて本モデルに介入を行ったところ、これらは MR 活性化を減じるとともに心不全の進行を有意に抑制し、心臓において Rac1-MR 経路が心不全形成に関わることを示された。さらに詳細な解析から、Rac1-MR 経路が Nox4 を介した酸化ストレス亢進により心不全発症に関与することを明らかとした (Ayuzawa N, et al. *Hypertension* 2016;67:99-106)。これら結果は、第 17 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会にて若手研究奨励賞、第 39 回国際アルドステロン会議にて若手研究者賞を受賞した。

#### Wnt5a-RhoA 系を介した加齢性高血圧発症機序の解明

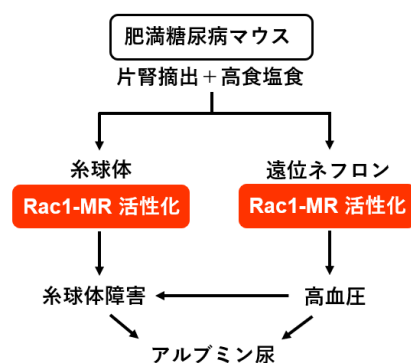
加齢に伴い高血圧罹患者が増加し、血圧の食塩感受性の増強が関わる事が疫学研究より示されていたが、原因は未解明のままであった。高齢マウスを用いた解析で、加齢により食塩感受性が亢進し、高食塩食により高血圧を生じることが分かったが、腎臓及び血管の解析で高齢マウスでは高食塩による MR 活性化は認められず、また Rac1 ではなく同じ低分子量 GTPase の RhoA が

活性化していることが分かった。そこで、加齢に伴う血中の抗加齢因子 Klotho の減少が起因となり、高食塩摂取時に血管の non-canonical Wnt5a-RhoA 経路を介した血管収縮が増強し、加齢性高血圧を生じることを明らかにし、Klotho 補充や Wnt 阻害薬及び Rho キナーゼ阻害薬が加齢性高血圧の抑制に有効であることを示した。また、血中 Klotho が低下した、Klotho ヘテロ欠損マウスや高齢マウスの腎動脈では Ang への感受性が増大しており、食塩摂取時に Wnt-RhoA 経路活性化による血管収縮性の増強が腎動脈で生じ、腎血流が低下して高血圧を発症する機序を証明し、Klotho 補充にて正常化することを示した。本研究により高齢者における食塩感受性増大を介した高血圧発症機序を明らかにするとともに、予防における減塩の重要性、新規治療法として Klotho 補充や Wnt 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬の可能性を提唱した (Kawarazaki W et al, *J Clin Invest* 2020;130:4152-4166)。

### 糖尿病性腎臓病 (DKD) における Rac1-MR 経路を介した障害形成機構の解明と新規治療戦略

これまで糖尿病性腎臓病 (DKD) に対する治療法開発を妨げていた要因の一つとして、ヒトの病態と類似するモデル動物の欠如があげられる。また、DKD における Rac1-MR 活性化の意義も未解明であった。そこで DKD の新たなモデルマウスとして肥満 2 型糖尿病モデルの db/db マウスに 4 週齢で片腎摘出を行い、10 週間高食塩食を投与して片腎-高食塩 db/db マウスを作製した。片腎-高食塩コントロールマウスでは高血圧を呈したがアルブミン尿は認められなかった。しかし、片腎-高食塩 db/db マウスでは、血圧上昇とともに顕著なアルブミン尿を認め、DKD に特徴とされる糸球体結節性病変を伴っていたため、ヒト DKD に近い病態を示していると考えられた。このマウスでは、糸球体細胞 (podocyte) での Rac1-MR 経路活性化が認められたことから、遠位ネフロンでの Rac1-MR 経路活性化によってもたらされる血圧上昇と協調して、podocyte injury が DKD の進行に重要な役割を果たしていることが明らかとなった (図)。また、非ステロイド性新規 MR 拮抗薬 finerenone、Rac1 阻害剤 NSC23766 が DKD の改善に有効であることが示された (Hirohama D et al. *Hypertension* 2021 in press)。

図) 糖尿病性腎臓病進行機序



### (2) 新たな MR・GR 活性化機構と下流分子

#### 食塩感受性高血圧における腎臓の重要性と MR 活性化を介した夜間高血圧の発症機序の解明

11 -HSD2 は、腎臓で糖質コルチコイド (コルチゾール) の分解を担い、この機構によりアルドステロンが正常に MR に結合し、適切なナトリウム再吸収調節が維持されている。食塩感受性高血圧における腎臓 11 -HSD2 の役割が不明であったため、腎臓特異的 *Hsd11b2* 遺伝子欠損マウスを作製したところ、高食塩摂取時に血圧が上昇し、食塩感受性高血圧の発症機序において腎臓が重要な働きを担っており、MR の活性化が中心的な役割を担うことが証明された。さらにこのマウスは、*Hsd11b2* 遺伝子に機能喪失変異をもつ患者 (Apparent Mineralocorticoid Excess; AME 症候群) と同様に低カリウム血症を来し、高カリウム食で治療すると血圧は正常化したことから、低カリウム血症が高血圧の重要な発症因子であることが示された。このマウスでは MR 活性化が腎臓の上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) の活性化を介して低カリウム血症を惹起し、生じた低カリウム血症が腎臓の Na-Cl 共輸送体 (NCC) の活性化を来して高血圧を発症させることが明らかになった。本研究により、AME 症候群の発症機序において腎臓の *Hsd11b2* 遺伝子異常が重要であることが示されただけでなく、また腎臓特異的 *Hsd11b2* 遺伝子欠損マウスは夜間高血圧の病型をとることから、11 -HSD2 依存性の MR 活性化が予後不良とされる夜間高血圧の発症解明にも関与することが示唆された (Ueda K et al, *Hypertension*. 2017;70:111-118)。

#### MR を介した新規血圧調節因子 Pendrin の調節機構の解明

遠位ネフロンは尿細管における NaCl 再吸収の最終調節部位であり発現する Na 再吸収因子の機能亢進は食塩感受性高血圧の発症に寄与する。昨今、接合尿細管・皮質集合管の間在細胞に発現する Pendrin が新規の NaCl 再吸収調節因子として報告された。Pendrin-KO マウスは食塩制限時に低血圧を示し、間在細胞特異的 Pendrin 過剰発現マウスは食塩感受性高血圧を示す。Pendrin は NCC と同様に Ang やアルドステロン刺激により活性化され、Pendrin 制御に MR が関与することが示唆されていた。間在細胞では MR が特異的なリン酸化機構による調節を受けており、定常状態では MR のリガンド結合部位にリン酸化を有しリガンド結合能が抑制されているが、Ang 刺激時や、アルドステロン過剰により低 K 血症が生じると脱リン酸化が起こりリガンド結合能が上昇して MR 活性化が生じることが報告された。私達は間在細胞特異的な MR リン酸化制御を担うキナーゼの検索を行い、mTORC 下流キナーゼである ULK1 の活性が Ang や K 濃度に応じて変化し、間在細胞 MR のリン酸化を制御していることを見出した (Shibata, et al. *Cell Rep*. 2018;24:569-576) 。また、Ang 投与時や生理的に Ang が上昇する低食塩食投与時に、MR 脱リン酸化とともに Pendrin 活性化が起こることを証明した。さらに、MR 脱リン酸化は Ang だけでも生じるが、Pendrin の活性化には Ang とアルドステロンの両方が必要である事が分かり、Ang により間在細胞 MR が脱リン酸化するとリガンド結合により MR が活性化し、これが Pendrin 活性化を起こす機序が示唆された。本成果は各学会に報告して受賞を受け、また論文として報告した (Hirohama, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:57-68) 。一方、間在細胞特異的 MR 欠損マウスを作成したところ Ang 投与や低食塩食投与を行っても Pendrin 活性化が生じなかった。

また、間在細胞特異的 MR 欠損マウスは低食塩食投与時に一過性の低血圧を示すが、著明に NCC が活性化して徐々に血圧が回復することから、Ang 刺激による間在細胞 MR 活性化により Pendrin 活性化が生じ、NCC と協調的に体液量・血圧維持に働くことが示された (Ayuzawa, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:748-764)。また、アルドステロン過剰時には主細胞の MR-ENaC 経路の活性化により低 K 血症と代謝性アルカローシスが起り、その結果 Pendrin 活性化を認めたことから (Xu, et al. *Hypertension*. 2017;69:855-862) 間在細胞 MR を介した Pendrin 活性化が生じることが想定された。しかし、間在細胞特異的 MR 欠損マウスを用いた実験によりアルドステロン過剰下では間在細胞 MR 非依存的に制御されていることが分かった。さらにアルカローシスが Pendrin 活性化を担うことが証明された。なお、アルドステロン過剰時にも NCC 活性化が生じ Pendrin と協調的かつ相補的に血圧上昇に働くことが示された。NCC 阻害薬であるサイアザイドは高血圧治療に広く使われるが、時にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の亢進や低 K 血症・アルカローシスを呈し、治療抵抗性を示す症例も見られる。私達の成果は、このサイアザイド治療抵抗性高血圧において、主細胞及び間在細胞の二つの MR を介した Pendrin 制御機構 ( AngII - 間在細胞 MR - Pendrin 経路、 アルドステロン - 主細胞 MR - 低 K 血症 - アルカローシス - Pendrin 経路 ) が関与することを示し、MR 拮抗薬を含めた本経路の遮断が新規治療戦略となることを示すものとなった。本研究成果は各学会に報告して受賞を受け、また論文として報告した (Ayuzawa, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:748-764)。また高アルドステロン血症による MR 活性化を介した血圧調節機構と食塩感受性高血圧及び腎臓病発症機序の統合的理解を総説として発表した (*J Am Soc Nephrol*. 2021;32:279-289)

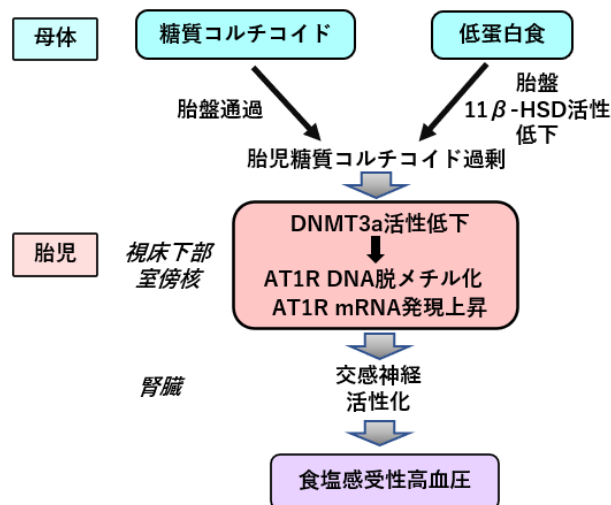
### 腎障害患者での塩分過剰摂取による MR 活性化の臨床的意義の解明

腎障害進行における食塩過剰摂取と MR 活性化の関係を明らかにするため、申請者が施行した非糖尿病性慢性腎臓病 (CKD) 高血圧患者を対象に MR 拮抗薬エプレレノンの有効性を検討したプラセボ二重盲検無作為化試験 EVALUATE study (*Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:944-53) のサブ解析を行った。エプレレノン投与時の血圧低下とアルブミン尿の減少率は投与前血清アルドステロン濃度との間に有意な相関が認められなかったことから、アルドステロン非依存性に MR が活性化していることが示唆された。そこで、レニン - アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬による治療を受けている非糖尿病性高血圧患者 304 例を、食塩摂取量 (24 時間尿中ナトリウム排泄量の推定値) に応じて Low/Mid/High 群に層別化し、52 週間後の尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) の低下率をベースラインと比較した。推計 1 日 Na 排泄量の三分位点は 189, 235mEq/日と世界的な平均 (約 160mEq/日) を大きく上回っていた。Na 排泄量が最も多い高分位群ではエプレレノン投与による UACR の低下率が著明に大きかったが、最下位群では有意ではなかったことから、高食塩摂取による MR 活性化が示唆された。収縮期血圧の変化も同様に観察された。コホート全体では、UACR の低下は収縮期血圧の低下と正の相関を示した ( $r^2 = 0.04$ ,  $p = 0.02$ )。これらの結果は、過剰な塩分摂取がアルドステロン非依存的に MR を活性化させ、その結果 RAS 阻害薬抵抗性を生じていることが示唆された。以上の結果、動物実験から得られた仮説をヒトで証明することができただけでなく、食塩摂取量の多い RAS 遮断薬抵抗性の CKD 患者に対して MR 拮抗薬が有効であることを示し、次回ガイドライン改定のための資料として提供したい (Nishimoto M et al, *Hypertens Res*. 42:514-521, 2019)。

### (3) 高血圧と臓器障害発症に関わるエピジェネティック制御

#### 母体低栄養ストレス下における糖質コルチコイドを介した胎児高血圧中枢のエピジェネティック修飾の影響

胎児期や生後直後の健康・栄養状態が、成人になってからの健康に影響を及ぼすことが知られている (DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease 仮説)。特に脳心血管病や、高血圧、糖尿病、癌においては、胎児期に種々のストレスが加わることにより、その後の疾患発症がプログラミングされると考えられてきたが (Baker 仮説) 詳細な機序は不明であった。私達は母体低栄養下の胎児において、妊娠後期の糖質コルチコイド過剰が、視床下部の血圧中枢遺伝子にエピジェネティック変化を引き起こし、それにより交感神経亢進が生じ高血圧を生じる可能性について検討した。母体低栄養下では、ストレスホルモンである糖質コルチコイド (コルチゾール) が分泌されるが、正常な状態であれば胎盤で 11 $\beta$ -HSD2 によって不活化されるところ、母体低栄養下では胎盤機能障害により 11 $\beta$ -HSD2 活性が低下するため、胎盤を通過したコルチゾールに胎児が暴露される。これにより血圧中枢である間脳視床下部にて DNA メチル化酵素 DNMT3a 遺伝子の発現と活性低下が生じ、アンジオテンシン 1 型受容体 (AT1R) 遺伝子の脱メチル化が生じて、AT1R の遺伝子発現が上昇し、これが記憶されて成人後に食塩感受性高血圧を発症することがラットの母体低栄養モデルを用いた本研究で明らかとなった。すなわち、



胎児期に母体低栄養により胎児の血圧中枢がエピジェネティック修飾を受けて成人後に高血圧を発症する機序が示された(図)。歴史的に、第二次世界大戦中の飢餓時の出生に関連する成人後生活習慣病の増加が知られ、現代においても妊娠時の母体低栄養による出生体重の低下が子の肥満などの生活習慣病をもたらすことが DOHaD 仮説として知られていたがこれを科学的に裏付ける初めての証拠となった(Kawakami-Mori F et al, *JCI Insight* 3 :e95625, 2018)。また、本例の様に食塩感受性高血圧は胎児、成人、高齢者とライフステージにより異なる個体環境因子に生活習慣が加わることで発症すると考えられ、一連の研究成果を総説に発表した(*Nat Rev Nephrol.* 2021;17:350-3630)。

### 糖尿病性腎症におけるエピゲノム異常と病態連関

透析導入原疾患として糖尿病性腎症は第一位であり、高血圧に伴う腎臓障害も年々割合を増加させている。本研究では MR・GR ならびにその下流遺伝子に生じたエピジェネティック異常が腎臓の性質を変化させ、生活習慣病にともなう腎臓障害を進行させる機序につき研究を進めた。

#### -1. 糸球体の異常メチル化

糖尿病腎症の進展には、MR 活性化に伴う糸球体メサンギウムでの線維化因子 TGF- $\beta$ 1 (Tgf1b) の増加が関与する。糖尿病マウス (db/db) の腎糸球体を単離して初代メサンギウム細胞を解析したところ、糖尿病で亢進する酸化的ストレスにより Tgf1b DNA の脱メチル化が誘導され Tgf1b 遺伝子の発現亢進が生じており、Tgf1b の発現に関わる転写因子の結合部位の脱メチル化が関与していると考えられた。糖尿病マウスでは Tgf1b 遺伝子プロモーター領域の USF1 結合部位が脱メチル化され、USF1 の結合が増加しており、DNA メチル化酵素 DNMT1 の結合が減少していた。db/db マウスにメチル基ドナーの葉酸や抗酸化剤 Tempol を与えると Tgf1bDNA の脱メチル化が減り Tgf1b 発現が低下、プロモーターへのリクルートは DNMT1 で増加し、USF1 では減少した。抗酸化薬 Tempol は db/db マウスのメサンギウム線維化を抑制すると共にアルブミン尿を抑制していた。以上のことから、糖尿病では活性酸素の過剰産生による Tgf1bDNA メチル化異常がメサンギウム細胞の線維化を亢進させ、糖尿病性腎症の進行に寄与していることが示された。糖尿病性腎症の新たな治療標的として酸化ストレスによるメサンギウム細胞の線維化経路の抑制が期待された (Oba S et al, *Sci Rep* 2018;8:16338)。

#### -2. 尿細管の異常メチル化

糖尿病性腎症の予後には糸球体病変と独立して、尿細管間質障害が重要な要素であることが最近報告されている。そこで、近位尿細管細胞を分取して異常メチル化が生じているかを調べた。その結果、糖尿病性腎症で生じる DNA メチル化異常を検討し、核内受容体 PXR に脱メチル化が生じ常時活性化していることが明らかになった。PXR は糖質コルチコイドにより刺激されるが、腎臓では線維化因子と糖新生を制御することが明らかになった。腎臓での PXR の局在・機能は不明であったが、近位尿細管特異的に DNA 脱メチル化を伴って発現していることを、マウスおよびヒトの組織で明らかにした。さらに、機能面でも PXR アゴニストにより線維化および代謝関連遺伝子の腎臓での発現が in vitro, in vivo で変化することがわかった。以上の検討から、腎臓で PXR がエピゲノムレベルで発現が増加し、糖尿病性腎症の不可逆性の進行を修飾している可能性が示唆され、新規治療標的候補であると考えられ報告した (Watanabe A et al, *Am J Physiol Renal Physiol.* 314:F551-F560, 2018)。さらに、ヒト腎生検組織の検討により、線維化遺伝子・酸化的ストレス関連遺伝子に DNA メチル化異常が生じていることを見出した (2020 年日本腎臓学会学術総会で発表、論文準備中)。

#### -3. 糖尿病性腎症患者の尿中細胞 DNA メチル化を利用した糖尿病性腎症の早期診断法の開発

現在、尿アルブミンが早期の腎症マーカーとして診断に用いられているが、尿蛋白がなくても腎機能が悪化する症例が多いことが指摘されている。こうした症例は eGFR が 60 未満の 2 型糖尿病患者の 40%前後にも達するため、この患者群を選別し、早期から適切な糖尿病治療を行うことにより大きな腎症抑制効果が期待できる。尿蛋白では診断できない潜在的に進む尿細管障害が、このサブグループでの eGFR 悪化の大きな要因と考えられる。また、DNA メチル化は臓器により異なるため、臓器や細胞種のマーカーとして利用することができる。MR 関連遺伝子の腎臓内での DNA メチル化状態を検討する過程で、尿細管に特異的な DNA メチル化パターンを見出した。近位尿細管細胞では SMTNL2 と G6PC のゲノム座が他の腎臓構成細胞と比べて選択的に脱メチル化していた。これらの遺伝子座のメチル化値は、尿中に排出される尿細管細胞の剥離を検出するためのマーカーとして利用できると予想され、糖尿病患者での腎尿細管損傷の検出を試みた。糖尿病患者の尿沈渣中の尿細管近位細胞特異的遺伝子座のメチル化レベルを決定し、臨床変数との相関を解析した。尿沈渣中の SMTNL2 と G6PC のメチル化レベルは、傷害により剥離した近位尿細管細胞の割合を反映していると考えられ、互いによく相関していた。尿中 SMTNL2 のメチル化レベルは、腎機能を示す推定糸球体濾過率の年間低下と有意な相関を示した。さらに、既知の危険因子を含むモデルに尿中 SMTNL2 のメチル化を追加すると、推定糸球体濾過率の低下が早い糖尿病患者が識別可能であった。本研究は、腎機能が継続的に低下している糖尿病患者を、エピジェネティックな尿検査によって特定の DNA メチル化パターンにより識別することができる事を示した。尿蛋白では診断できない潜在的に進む尿細管障害があり、腎機能が早期に低下すると考えられる患者群へ早期治療介入を行なうための診断法として有用である。成果を論文化し (Marumo T et al, *BMJ Open Diabetes Res Care* 8:e001501, 2020)、特許出願した (特願 2020-150726)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計96件（うち査読付論文 96件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 36件）

1. 著者名 Hirohama D, Nishimoto M, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Fujii W, Oba S, Shibata S, Marumo T, Fujita T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Activation of Rac1-mineralocorticoid receptor pathway contributes to renal injury in salt-loaded db/db mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17263.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawarazaki W, Fujita T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Rev Nephrol.	6. 最初と最後の頁 350-363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41581-021-00399-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawarazaki W, Fujita T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Role of Rho in Salt-Sensitive Hypertension.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2958
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22062958	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ayuzawa N, Fujita T.	4. 巻 32
2. 論文標題 The Mineralocorticoid Receptor in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 279-289
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1681/ASN.2020071041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Marumo T, Hoshino J, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Hirohama D, Yamanouchi M, Ubara Y, Okaneya T, Fujii T, Yuki K, Atsumi Y, Sato A, Arai E, Kanai Y, Shimosawa T, Fujita T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Methylation pattern of urinary DNA as a marker of kidney function decline in diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care.	6. 最初と最後の頁 e001501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001501.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawarazaki W, Mizuno R, Nishimoto M, Ayuzawa N, Hirohama D, Ueda K, Kawakami-Mori F, Oba S, Marumo T, Fujita T.	4. 巻 130
2. 論文標題 Salt causes aging-associated hypertension via vascular Wnt5a under Klotho deficiency,	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 4152-4166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI134431	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ayuzawa N, Nishimoto M, Ueda K, Hirohama D, Kawarazaki W, Shimosawa T, Marumo T, Fujita T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Two Mineralocorticoid Receptor-Mediated Mechanisms of Pendrin Activation in Distal Nephrons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 748-764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019080804	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang C, Kawakami-Mori F, Kang L, Ayuzawa N, Ogura S, Koid SS, Rehemani L, Yeerbolati A, Liu B, Yatomi Y, Chen X, Fujita T, Shimosawa T.	4. 巻 98
2. 論文標題 Low-dose L-NAME induces salt sensitivity associated with sustained increased blood volume and sodium-chloride cotransporter activity in rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 1242-1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.05.050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirohama D, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Marumo T, Shibata S, Fujita T.	4. 巻 21
2. 論文標題 PGI(2) Analog Attenuates Salt-Induced Renal Injury through the Inhibition of Inflammation and Rac1-MR Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 4433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21124433	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirohama D, Fujita T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 1848-1857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0332-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata S	4. 巻 32
2. 論文標題 Role of Pendrin in the Pathophysiology of Aldosterone-Induced Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Hypertens	6. 最初と最後の頁 607-613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpz054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oba S, Ayuzawa N, Nishimoto M, Kawarazaki W, Ueda K, Hirohama D, Kawakami-Mori F, Shimosawa T, Marumo T, Fujita T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Aberrant DNA methylation of Tgfb1 in diabetic kidney mesangial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34612-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Kawakami-Mori F, Nishimoto M, Reheman L, Kawarazaki W, Ayuzawa N, Ueda K, Hirohama D, Kohno D, Oba S, Shimosawa T, Marumo T, Fujita T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Aberrant DNA methylation of hypothalamic angiotensin receptor in prenatal programmed hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e95625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.95625.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimoto M, Ohtsu H, Marumo T, Kawarazaki W, Ayuzawa N, Ueda K, Hirohama D, Kawakami-Mori F, Shibata S, Nagase M, Isshiki M, Oba S, Shimosawa T, Fujita T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Mineralocorticoid receptor blockade suppresses dietary salt-induced ACEI/ARB-resistant albuminuria in non-diabetic hypertension: a sub-analysis of evaluate study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 514-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0201-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata S, Ishizawa K, Wang Q, Xu N, Fujita T, Uchida S, Lifton RP.	4. 巻 24
2. 論文標題 ULK1 Phosphorylates and Regulates Mineralocorticoid Receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 569-576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.06.072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimoto M, Mizuno R, Fujita T, Isshiki M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Stromal interaction molecule 1 modulates blood pressure via NO production in vascular endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 506-514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0045-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishizawa K, Wang Q, Li J, Xu N, Nemoto Y, Morimoto C, Fujii W, Tamura Y, Fujigaki Y, Tsukamoto K, Fujita T, Uchida S, Shibata S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Inhibition of Sodium Glucose Cotransporter 2 Attenuates the Dysregulation of Kelch-Like 3 and NaCl Cotransporter in Obese Diabetic Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 782-794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018070703	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki O, Ishizawa K, Hirohama D, Fujita T, Shibata S.	4. 巻 133
2. 論文標題 Electrolyte transport in the renal collecting duct and its regulation by the renin-angiotensin-aldosterone system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 75-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20180194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishizawa K, Wang Q, Li J, Yamazaki O, Tamura Y, Fujigaki Y, Uchida S, Lifton RP, Shibata S.	4. 巻 116
2. 論文標題 Calcineurin dephosphorylates Kelch-like 3, reversing phosphorylation by angiotensin II and regulating renal electrolyte handling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 3155-3160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1817281116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirohama D, Ayuzawa N, Ueda K, Nishimoto M, Kawarazaki W, Watanabe A, Shimosawa T, Marumo T, Shibata S, Fujita T	4. 巻 29
2. 論文標題 Aldosterone is essential for angiotensin II-induced upregulation of pendrin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol	6. 最初と最後の頁 57-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2017030243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe A, Marumo T, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Ueda K, Hirohama D, Tanaka T, Yagi S, Ota S, Nagae G, Aburatani H, Kumagai H, Fujita T	4. 巻 314
2. 論文標題 Aberrant DNA methylation of pregnane X receptor underlies metabolic gene alterations in the diabetic kidney	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol	6. 最初と最後の頁 F551-F560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00390.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimoto M, Mizuno R, Fujita T, Isshiki M	4. 巻 -
2. 論文標題 Stromal Interaction Molecule 1 modulates blood pressure via NO production in vascular endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res in press	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0332-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xu N, Hirohama D, Ishizawa K, Chang WX, Shimosawa T, Fujita T, Uchida S, Shibata S	4. 巻 69
2. 論文標題 Hypokalemia and pendrin induction by aldosterone	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 855-862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda K, Nishimoto M, Hirohama D, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Watanabe A, Shimosawa T, Loffing J, Zhang MZ, Marumo T, Fujita T	4. 巻 70
2. 論文標題 Renal dysfunction induced by kidney-specific gene deletion of Hsd11b2 as a primary cause of salt-dependent hypertension	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 111-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe S, Ogasawara T, Tamura Y, Saito T, Ikeda T, Suzuki N, Shimosawa T, Shibata S, Chung UI, Nangaku M, Uchida S	4. 巻 12
2. 論文標題 Targeting gene expression to specific cells of kidney tubules in vivo, using adenoviral promoter fragments	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0168638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0168638	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishizawa K, Xu N, Loffing J, Lifton RP, Fujita T, Uchida S, Shibata S	4. 巻 480
2. 論文標題 Potassium depletion stimulates Na-Cl cotransporter via phosphorylation and inactivation of the ubiquitin ligase Kelch-like 3	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 745-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.10.127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibata S	4. 巻 234
2. 論文標題 Mineralocorticoid receptor and NaCl transport mechanisms in the renal distal nephron	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 T35-T47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-16-0669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, Boesby L, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, van den Meiracker AH, Saklayen MG, Oveisi S, Jardine AG, Delles C, Preiss DJ, Mark PB	4. 巻 17
2. 論文標題 Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-016-0337-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nobuhiro Ayuzawa, Miki Nagase, Kohei Ueda, Mitsuhiro Nishimoto, Wakako Kawarazaki, Takeshi Marumo, Atsu Aiba, Takayuki Sakurai, Takayuki Shindo, Toshiro Fujita	4. 巻 67
2. 論文標題 Rac1-Mediated Activation of Mineralocorticoid Receptor in Pressure Overload-Induced Cardiac Injury	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 99-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawarazaki W, Fujita T.	4. 巻 29
2. 論文標題 The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Am J Hypertens	6. 最初と最後の頁 415-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpw003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Context-dependent mechanisms modulating aldosterone signaling in the kidney	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 663-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-016-1232-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita M, Fujita T.	4. 巻 18
2. 論文標題 The Role of CNS in the Effects of Salt on Blood Pressure	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Curr Hypertens Rep	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11906-015-0620-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno R, Isshiki M, Ono N, Nishimoto M, Fujita T.	4. 巻 13
2. 論文標題 A High-Salt Diet Differentially Modulates Mechanical Activity of Afferent and Efferent Collecting Lymphatics in Murine Iliac Lymph Nodes	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Lymphat Res Biol	6. 最初と最後の頁 85-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lrb.2014.0043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ayuzawa N, Fujita T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Activation of mineralocorticoid receptor in salt-sensitive hypertension	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Curr Hypertens Rep.	6. 最初と最後の頁 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11906-015-0552-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Marumo T, Yagi S, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Watanabe A, Ueda K, Hirahashi J, Hishikawa K, Sakurai H, Shiota K, Fujita T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Diabetes Induces Aberrant DNA Methylation in the Proximal Tubules of the Kidney	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 2388-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2014070665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計152件 (うち招待講演 97件 / うち国際学会 45件)

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Renal Mechanism of salt-sensitive hypertension
3. 学会等名 57th ERA-EDTA Congress (第57回欧州腎臓学会) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Homer W. Smith Award Lecture “Salt, hypertension and the kidneys”
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 MR activation by Rac1 in kidney disease
3. 学会等名 Aldosterone and ENaC in Health and Disease: The Kidney and Beyond Conference, American Society Physiology (APS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Aldosterone-independent mineralocorticoid receptor in salt-sensitive hypertension and glomerular diseases
3. 学会等名 International Symposium for Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Aberrant DNA methylation of hypothalamic angiotensin receptor in prenatal programmed salt-sensitive hypertension
3. 学会等名 International symposium on Epigenome 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Key note lecture, The RAAS: Emerging Interactions with the Microbiome, Immune and Nervous System,
3. 学会等名 Angiotensin Gordon Conferences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Aldosterone Is Essential for Angiotensin II-Induced Activation of Pendrin
3. 学会等名 2018 International Society of Hypertension (ISH) Satellite Symposium Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Activation of mineralocorticoid receptor in CKD and salt-sensitive hypertension
3. 学会等名 American Society of Nephrology Renal Week 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Renal mechanism of Salt-sensitive Hypertension
3. 学会等名 Third Guangzhou International Forum in Hypertension Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Aldosterone antagonists for the treatment of hypertensive nephropathy.
3. 学会等名 International Society of Hypertension, 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Role of aldosterone and aldosterone receptor in mediating salt sensitive hypertension.
3. 学会等名 International Society of Hypertension, 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Salt-induced activation of Rac1-MR pathway in salt-sensitive hypertension and chronic kidney disease.
3. 学会等名 RAAS symposium at the satellite symposium of ISH (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Mechanism of Salt-sensitive hypertension
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Mineralocorticoid receptor and salt-sensitive hypertension
3. 学会等名 International Symposium and Annual ADMIRE Cost Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Activation of mineralocorticoid receptor in the heart and the kidney
3. 学会等名 Chinese Academy of Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Activation of Mineralocorticoid Receptor in Salt-Sensitive Hypertension. From Bench to Clinic
3. 学会等名 Oriental Congress of Cardiology (OCC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 IMPORTANCE OF DIETARY SALT INTAKE IN ANTI-ALBUMINURIC EFFECT OF AN ALDOSTERONE BLOCKER
3. 学会等名 European Society of Hypertension (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 “Salt, Aldosterone and Hypertension” and “Potassium, Hypertension and Vascular disease”
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Hypertension (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Activation of Mineralocorticoid Receptor in Salt-Sensitive Hypertension-Bench to Clinic
3. 学会等名 HAKATA Cardiovascular Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toshiro Fujita
2. 発表標題 Aldosterone in DM: From heart failure to kidney disease
3. 学会等名 Cardio Care Summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 食塩、高血圧と私～Homer Smith Award受賞記念講演～
3. 学会等名 第9回臨床高血圧フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 食塩による高血圧発症のメカニズム ASN Homer W.Smith Award受賞記念講演
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 高血圧とエピジェネティクス～食塩と高血圧～
3. 学会等名 Research PlaNet 2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 高血圧とエピジェネティクス～食塩感受性高血圧～
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 食塩と高血圧研究の進歩～エピジェネティクス～
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田敏郎、丸茂丈史
2. 発表標題 エピゲノム情報に基づく新しい腎臓病治療
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 Residual albuminuria induced by salt-induced activation of mineralocorticoid receptor in CKD patients receiving RAS inhibitors
3. 学会等名 第79回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 Anti-albuminuric Effect of an Aldosterone Blocker in Non-diabetic Hypertensive Patients with Albuminuria:A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial
3. 学会等名 第79回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 日本医師会医学賞受賞講演「高血圧の発症の分子メカニズム」
3. 学会等名 日本医師会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 藤田敏郎
2. 発表標題 生活習慣病とエピジェネティクス
3. 学会等名 DOHAD研究会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 環境要因の記憶に関わるエピジェネティクスと尿診断への応用.
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 糖尿病性腎症に生じたメタボリックメモリー関連遺伝子のDNAメチル化異常
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Marumo
2. 発表標題 "Urinary kidney-specific DNA methylation signature correlates with renal function decline in diabetes"
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 慢性腎臓病に関わるエピジェネティクスと臨床応用への展望
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 エピジェネティック尿検査による糖尿病性腎症悪化の診断
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Marumo
2. 発表標題 Epigenetic mechanisms involved in chronic kidney disease and the anticipated clinical applications.
3. 学会等名 LSBM Symposium（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 糖尿病性腎症とエピゲノム あらたなバイオマーカーとなりうるか？
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 全ライフコースにおける高血圧と糖尿病性腎症に関わるエピジェネティクス機構
3. 学会等名 第13回Vascular Biology Innovationに関する研究助成第13回研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸茂丈史、下澤達雄、河原崎和歌子、西本光宏、鮎澤信宏、広浜大五郎、上田浩平、佐藤敦久、渥美義仁、星野純一、乳原善文、藤田敏郎
2. 発表標題 腎臓特異的DNAメチル化を尿中マーカーとした糖尿病性腎症の尿細管障害診断法
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 腎臓エピゲノム情報に基づく糖尿病性腎症に対する治療戦略
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸茂丈史、下澤達雄、河原崎和歌子、西本光宏、鮎澤信宏、広浜大五郎、上田浩平、渡邊篤史、星野純一、乳原善文、藤田敏郎
2. 発表標題 特異的DNAメチル化signatureを用いた糖尿病性腎症の尿細管障害診断
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 渡邊篤史 丸茂丈史 河原崎和歌子 西本光宏 鮎澤信宏 広浜大五郎 上田浩平 熊谷裕生 藤田敏郎
2. 発表標題 糖尿病性腎症でエピゲノム異常をきたす核内受容体PXRは腎糖新生を調整する
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸茂丈史, 藤田敏郎
2. 発表標題 腎臓エピゲノム情報に基づく生活習慣病に対する治療戦略
3. 学会等名 第39回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 丸茂丈史
2. 発表標題 糖尿病性腎症にみられるエピゲノム異常の意義
3. 学会等名 第11回 BRB Nephrology Conference (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Atsushi Watanabe, Takeshi Marumo, Wakako Kawarazaki, Mitsuhiro Nishimoto, Nobuhiro Ayuzawa, Daigoro Hirohama, Kohei Ueda, Hiroo Kumagai, Toshiro Fujita
2. 発表標題 Epigenetic abnormalities underlie increased expression of nuclear receptor PXR in diabetic kidney disease
3. 学会等名 Kidney Week 2015 ASN Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 河原崎和歌子
2. 発表標題 加齢に伴う高血圧発症機序の解明～食塩の関与
3. 学会等名 CVMW2020 心血管代謝週間（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原崎和歌子
2. 発表標題 加齢に伴う高血圧発症機序の解明～食塩の関与～
3. 学会等名 2020年度VBIC研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原崎和歌子
2. 発表標題 加齢に伴う食塩感受性高血圧発症における腎血管性機序の検討
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原崎和歌子
2. 発表標題 加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河原崎和歌子
2. 発表標題 加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河原崎和歌子
2. 発表標題 老化に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakako Kawarazaki
2. 発表標題 Vascular Rho Kinase and RAS in Ageing-Associated Salt-Sensitive Hypertension
3. 学会等名 Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原崎和歌子、水野理介、西本光宏、鮎澤信宏、広浜大五郎、上田浩平、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の検討
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原崎和歌子、水野理介、西本光宏、鮎澤信宏、広浜大五郎、森典子、大庭成喜、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 加齢に伴う食塩感受性高血圧発症におけるKlotho-Wnt-Rho pathwayの関与
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原崎和歌子、西本光宏、鮎澤信宏、広浜大五郎、上田浩平、渡邊篤史、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 抗加齢因子Klothoの発現低下は腎mTORC1の活性化を介して食塩感受性高血圧を惹起する
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河原崎和歌子
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド受容体活性化による食塩感受性高血圧と臓器障害発症機序の検討
3. 学会等名 第21回心血管内分泌代謝学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河原崎和歌子、水野理介、西本光宏、鮎澤信宏、広浜大五郎、上田浩平、渡邊篤史、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 加齢と食塩感受性高血圧～抗加齢因子Klothoの発現低下はRhoA活性化による血管収縮を惹起する～
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河原崎和歌子, 丸茂丈史, 西本光宏, 鮎澤信宏, 広浜大五郎, 上田浩平, 渡邊篤史, 藤田敏郎
2. 発表標題 抗加齢因子Klotho発現低下に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明
3. 学会等名 第59回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鮎澤信宏
2. 発表標題 アルドステロン過剰におけるアルカロース依存性のPendrin制御機構の解析
3. 学会等名 第15回Vascular Biology Innovationに関する研究助成 第15回研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鮎澤信宏
2. 発表標題 Pendrin制御と $\beta$ -ケトグルタル酸
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuhiro Ayuzawa
2. 発表標題 Two different mechanism of pendrin regulation by mineralocorticoid receptor in distal nephron.
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiro Ayuzawa
2. 発表標題 Two distinct regulations of pendrin by mineralocorticoid receptor in distal nephron
3. 学会等名 The 44th International Aldosterone Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鮎澤信宏
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド過剰における アルカロース依存性のPendrin制御機構
3. 学会等名 第14回Vascular Biology Innovationに関する研究助成 第14回研究発表会 (VBIC)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鮎澤信宏
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド過剰による食塩感受性高血圧におけるPendrin活性化機構
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiro Ayuzawa, Mitsuhiro Nishimoto, Daigoro Hirohama, Kohei Ueda, Wakako Kawarazaki, Tastuo Shimosawa, Takeshi Marumo, Toshiro Fujita
2. 発表標題 Mineralocorticoid receptor in renal intercalated cells mediates pendrin regulation by renin-angiotensin-aldosterone system to maintain fluid homeostasis
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuhiro Ayuzawa, Mitsuhiro Nishimoto, Daigoro Hirohama, Kohei Ueda, Wakako Kawarazaki, Tatsuhiro Shimosawa, Takeshi Marumo, Toshio Fujita.
2. 発表標題 Mineralocorticoid receptor in renal intercalated cells mediates RAAS-driven pendrin regulation to maintain fluid homeostasis
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鮎澤 信宏、上田 浩平、広浜 大五郎、西本 光宏、河原崎 和歌子、渡邊 篤史、丸茂 丈史、藤田 敏郎
2. 発表標題 腎間在細胞ミネラルコルチコイド受容体欠損マウスを用いたPendrin制御機構の解析
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鮎澤信宏、上田浩平、広浜大五郎、西本光宏、河原崎和歌子、渡邊篤史、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 間在細胞EGFP標識マウスを用いた間在細胞分取・解析法の確立
3. 学会等名 第59回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鮎澤 信宏、上田 浩平、広浜 大五郎、西本 光宏、河原崎 和歌子、渡邊 篤史、丸茂 丈史、藤田 敏郎
2. 発表標題 遠位ネフロン特異的Rac1欠損マウスを用いたRac1-ミネラルコルチコイド受容体(MR)経路の解析
3. 学会等名 第58回 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 西本光宏
2. 発表標題 妊娠時低栄養による食塩感受性高血圧のエピジェネティック機序
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西本光宏
2. 発表標題 高血圧治療におけるMR抑制の意義
3. 学会等名 第15回Vascular Biology Innovationに関する研究助成 第15回研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuhiro Nishimoto
2. 発表標題 Importance of dietary salt intake for the efficacy of mineralocorticoid receptor blockade against ACEI/ARB-resistant albuminuria: a sub-analysis of EVALUATE study.
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西本光宏
2. 発表標題 Stromal interaction molecule 1 modulates blood pressure via NO production in vascular endothelial cells
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 西本光宏
2. 発表標題 妊娠時ストレスによる食塩感受性高血圧発症機序の解明
3. 学会等名 第14回Vascular Biology Innovationに関する研究助成 第14回研究発表会 (VBIC)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西本光宏
2. 発表標題 食塩感受性高血圧の内分泌学的および腎生理学的検討
3. 学会等名 第6回高血圧フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西本光宏、上田浩平、河原崎和歌子、水野理介、森典子、渡邊篤史、広浜大五郎、鮎澤信宏、大庭成喜、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 食塩感受性高血圧の内分泌学的および腎生理学的検討
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西本光宏、大津洋、丸茂丈史、河原崎和歌子、鮎澤信宏、上田浩平、広浜大五郎、渡邊篤史、藤田敏郎
2. 発表標題 Eplerenoneは塩分過剰摂取によるRA系阻害抵抗性腎障害を抑制する EVALUATE試験サブ解析
3. 学会等名 第58回 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Daigoro Hirohama
2. 発表標題 Activation of Rac1-mineralocorticoid receptor pathway in podocyte contributes to the progression of diabetic kidney disease.
3. 学会等名 44th Meeting of the International Aldosterone Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 広浜大五郎
2. 発表標題 新たな糖尿病性腎臓病モデルの開発とミネラルコルチコイド受容体の関与の解明
3. 学会等名 第56回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 広浜大五郎
2. 発表標題 ポドサイトRac1-ミネラルコルチコイド受容体(MR)系活性化は糖尿病性腎臓病進展に寄与する
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daigoro Hirohama
2. 発表標題 "The mineralocorticoid receptor antagonist Finerenone limits podocyte injury in high-salt loaded db/db mice"
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 広浜大五郎
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド受容体経路を標的とした糖尿病性腎症の新規治療法開発
3. 学会等名 第14回Vascular Biology Innovationに関する研究助成 第14回研究発表会 (VBIC)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daigoro Hirohama, Nobuhiro Ayuzawa, Kohei Ueda, Mitsuhiro Nishimoto, Wakako Kawarazaki, Tatsuo Shimosawa, Takeshi Marumo, Shigeru Shibata, Toshiro Fujita
2. 発表標題 Aldosterone is essential for angiotensin II-induced upregulation of pendrin
3. 学会等名 International Aldosterone Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 広浜 大五郎, 鮎澤 信宏, 西本 光宏, 河原崎 和歌子, 下澤 達雄, 丸茂 丈史, 柴田 茂, 藤田 敏郎
2. 発表標題 Pendrinの血圧・電解質代謝調節作用に関する役割
3. 学会等名 第54回高血圧関連疾患学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 広浜 大五郎, 鮎澤 信宏, 上田 浩平, 西本 光宏, 河原崎 和歌子, 下澤 達雄, 丸茂 丈史, 柴田 茂, 藤田 敏郎
2. 発表標題 Pendrinの血圧・水電解質代謝調節作用に関する検討
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 広浜 大五郎, 鮎澤 信宏, 西本 光宏, 河原崎 和歌子, 下澤 達雄, 丸茂 丈史, 柴田 茂, 藤田 敏郎
2. 発表標題 Pendrinの血圧・電解質代謝調節作用に関する役割
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daigoro Hirohama, Nobuhiro Ayuzawa, Kohei Ueda, Mitsuhiro Nishimoto, Wakako Kawarazaki, Atsushi Watanabe, Tatsuo Shimosawa, Takeshi Marumo, Shigeru Shibata, Toshiro Fujita
2. 発表標題 Aldosterone is essential for angiotensin II-induced upregulation of pendrin
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 広浜 大五郎, 鮎澤 信宏, 上田 浩平, 西本 光宏, 河原崎 和歌子, 渡邊 篤史, 下澤 達雄, 丸茂 丈史, 柴田 茂, 藤田 敏郎
2. 発表標題 腎pendrinの発現機構と 血圧調節における役割の解明
3. 学会等名 第21回心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 広浜大五郎, 柴田茂, 上田浩平, 鮎澤信宏, 西本光宏, 河原崎和歌子, 渡邊篤史, 丸茂丈史, 藤田敏郎
2. 発表標題 PendrinとNCC発現調節におけるアンジオテンシンIIとアルドステロンの異なる役割
3. 学会等名 第59回 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kohei Ueda, Mitsuhiro Nishimoto, Daigoro Hirohama, Nobuhiro Ayuzawa, Wakako Kawarazaki, Atsushi Watanabe, Tatsuo Shimosawa, Johannes Loffing, Ming-Zhi Zhang, Takeshi Marumo, Toshiro Fujita
2. 発表標題 Systemic effect of renal 11beta-HSD2 deficiency on blood pressure regulation
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension American Society of Hypertension Joint Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田浩平、西本光宏、広浜大五郎、鮎澤信宏、河原崎和歌子、渡邊篤史、下澤達雄、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 腎臓特異的な11beta HSD2活性低下による高血圧発症機序の解析
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohei Ueda, Mitsuhiro Nishimoto, Wakako Kawarazaki, Nobuhiro Ayuzawa, Daigoro Hirohama, Atsushi Watanabe, Takeshi Marumo, Toshiro Fujita
2. 発表標題 The mechanism of blood pressure elevation in distal nephron-specific Hsd11b2 knockout mice
3. 学会等名 The 41st International Aldosterone Conference Aldosterone and Mineralocorticoids (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mori F, Nishimoto M, Reheman L, Shimosawa T, Fujita T.
2. 発表標題 The central neural mechanism of prenatal programming and salt-sensitive hypertension.
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森典子、西本光宏、藤田敏郎
2. 発表標題 高血圧とエピジェネティクス～妊娠時低栄養による食塩感受性高血圧発症の中樞神経機序の解明～
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森典子、下澤達雄、Latapati Rehemam、藤田敏郎
2. 発表標題 体内環境と生活習慣病（血圧とエピジェネシス）
3. 学会等名 第39回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大庭成喜、広浜大五郎、鮎澤信宏、西本光宏、河原崎和歌子、上田浩平、下澤達雄、丸茂丈史、藤田敏郎
2. 発表標題 糖尿病腎メサンギウム細胞のDNAメチル化異常によるTGF b 発現増加をRA系阻害薬は抑制する
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeru Shibata
2. 発表標題 MR and salt
3. 学会等名 ISARSH2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Shibata
2. 発表標題 Aldosterone paradox: role of pendrin and NCC
3. 学会等名 APCH Satellite Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Shibata
2. 発表標題 Aldosterone and Hypertension: MR-dependent and potassium-dependent effects,
3. 学会等名 AHA Hypertension (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeru Shibata
2. 発表標題 Aldosterone, hypertension, and the Kidney: Recent Advances
3. 学会等名 ISN frontiers
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenichi Ishizawa, Qin Wang, Jinping Li, Ning Xu, Yoshikazu Nemoto, Chikayuki Morimoto, Toshiro Fujita, Shunya Uchida, Shigeru Shibata
2. 発表標題 Dysregulation of the ubiquitin ligase component kelch-like 3 causes Na-Cl cotransporter activation and salt retention in obese diabetic mice
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Shibata
2. 発表標題 Uncovering pathways downstream of angiotensin II signaling in the distal nephron of the kidney
3. 学会等名 Angiotensin Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 高血圧の成因 Up date MR拮抗薬と高血圧関連疾患
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 ゼロから学ぶミネラルコルチコイド受容体(MR)
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会東部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド受容体と高血圧：最近の話題
3. 学会等名 第2回ミネラルコルチコイド受容体関連疾患研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 食塩・カリウム調節と原発性アルドステロン症
3. 学会等名 第13回ホルモン研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 腎臓におけるアルドステロンシグナルの修飾機構
3. 学会等名 第20回 腎セミナー（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 慢性腎臓病と尿酸
3. 学会等名 第52回日本痛風・核酸代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 尿細管の機能を統合的に理解する 基礎から最新の知見まで
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 高血圧成因の新しい話題(RAAS、自己免疫、酸化ストレス、塩分、バラクライン等) 翻訳後修飾による血圧制御と高血圧
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 CKD患者の心血管抑制に向けて～残された課題～
3. 学会等名 第64回日本透析医学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 血圧調節と腎臓
3. 学会等名 第12回熊本腎と電解質代謝を考える会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 食塩感受性高血圧における腎臓の役割:これまでの研究と最新の知見
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 腎と尿酸 高尿酸血症に関連した腎障害のメカニズム
3. 学会等名 第50回痛風・核酸代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 腎臓遠位ネフロンにおける鉱質コルチコイド受容体シグナルの制御機構
3. 学会等名 第24回日本ステロイドホルモン学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 腎臓におけるアルドステロンシグナルの修飾メカニズム
3. 学会等名 第17回日本内分泌学会関東甲信越支部（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレシス療法 バイオマーカの探索
3. 学会等名 第 37 回 日本アフェレシス学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 高血圧の原因としての腎臓の異常とは？ 腎臓からみた食生活習慣と高血圧
3. 学会等名 第 39 回 日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 学術賞受賞講演：腎臓における体液調節機構と食塩感受性高血圧の病態の研究 特にミネラルコルチコイド受容体の制御機構の解明
3. 学会等名 第 38 回 日本高血圧学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴田 茂
2. 発表標題 大島賞受賞講演：腎臓におけるミネラルコルチコイド受容体制御機構の解明
3. 学会等名 第 58 回 日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Tatsuo Shimosawa
2. 発表標題 Adaptations for Residential Program during COVID 19 pandemic from Japan
3. 学会等名 The 16th Asian Society for Clinical pathology and Laboratory Medicine Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuo Shimosawa
2. 発表標題 Hypertension and COVID-19 infection Nazarbayev ' s model-Kasakhstan ' s strategic response to the XXI century challenges.
3. 学会等名 Young scientist ' s online forum. ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuo Shimosawa
2. 発表標題 Salt ssensitive hypertension in ageing era.
3. 学会等名 Korean Society of Hypertension Annual Meeting. ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 血圧管理で苦勞する糖尿病患者をどうするか
3. 学会等名 第55回糖尿病学の進歩 ( 招待講演 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 みそ, 塩, 醤油の文化と日本人の血圧
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会東部学術大会 ( 招待講演 )
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 高血圧治療におけるMRBの役割
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 MR活性にかかわる因子基礎的検討から
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 普通のヒトってどんなヒト？ 正常ってどうやって決まるんだろう？
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 自律神経検査は循環器疾患患者を救うか？
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 長く続く生活習慣改善指導、服薬指導
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 ダメ親父の塩育
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 血圧計を使い切る
3. 学会等名 第7回臨床高血圧フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 高血圧とプレジジョンメディスン
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 CKDの発症ならびに進展予防のための検査
3. 学会等名 第24回日本未病システム学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 生活習慣改善を継続させるためには何が重要か？
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 循環調節因子のトランスレーション
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 検査の意義と結果
3. 学会等名 第6回臨床高血圧フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 脂質異常、耐糖能異常薬物療法の基本
3. 学会等名 第39回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下澤達雄，森典子，小倉彩世子
2. 発表標題 高血圧発症とエピゲノム調節
3. 学会等名 第39回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下澤達雄，丸茂丈史，宿谷賢一，小倉彩世子
2. 発表標題 食塩感受性と個別医療
3. 学会等名 第39回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 食塩と高血圧
3. 学会等名 第70回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 体内情報をつかさどる腎臓。センサーと効果器としての役割
3. 学会等名 第89回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 糖尿病患者の血圧コントロールのコツ
3. 学会等名 第30回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 降圧利尿薬はすべて一緒か？
3. 学会等名 第38回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 高血圧のエピゲノム医療
3. 学会等名 第38回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 下澤達雄, 平橋淳一, 穆勝宇
2. 発表標題 Inflammation in the Kidney and Hypertension.
3. 学会等名 第38回日本高血圧学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 下澤達雄
2. 発表標題 カテコラミン毒性、ステロイド毒性によるエピジェネティック変化と高血圧発症
3. 学会等名 第42回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Alimila Yeerbolati, Sayoko Ogura, Latapati Reheman, Conghui Wang, Beibei Liu, Ichiro Kuwahira, Mikiyasu Shirai, Tatsuo Shimosawa, Toshiro Fujita
2. 発表標題 The mechanism of Salt&shy;sensitive Hypertension in Intermittent Hypoxia
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reheman Latapati, 森典子, 広浜大五郎, 小倉彩世子, 王聡慧, Alimila Yeerbolati, Liu Beibei, 藤田敏郎, 矢富裕, 下澤達雄
2. 発表標題 High salt diet increases Prostaglandin E2 synthesis through oxidative stress
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wang C, Shimosawa T, Reheman L, Koid S S, Yeerbolati A, Liu B, Mori F, Fujita T
2. 発表標題 Oxidative stress causes salt sensitive hypertension via activation of Na <sup>+</sup> - Cl <sup>-</sup> - cotransporter (ncc)
3. 学会等名 Joint Hypertension Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reheman L, Hirohama D, Koid S S, Wang C, Mori F, Yeerbolati A, Liu B, Yatomi Y, Shimosawa T
2. 発表標題 Mineralcorticoid receptor responsible for salt induced COX2 expression in renal medulla
3. 学会等名 The 26th Scientific meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yeerbolati A, Ogura S, Reheman L, Wang C, Liu B, Kuwahira I, Shirai M, Shimosawa T, Fujita T
2. 発表標題 The mechanism of salt sensitive hypertension in intermittent hypoxia.
3. 学会等名 The 26th Scientific meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shibata S, Fujita T	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ELSEVIER	5. 総ページ数 230-241
3. 書名 Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 3rd Edition, Edited by George L. Bakris, Matthew Sorrentino Chapter 24 "Renin Angiotensin Aldosterone System Blockers"	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 腎機能の評価方法および糖尿病患者における腎機能が低下した患者の判別方法	発明者 丸茂丈史 藤田敏郎	権利者 国立大学法人 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-150726	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>1) 東京大学先端科学技術研究センター臨床エビジェネティクスホームページ  <a href="http://www.c-epi.rcast.u-tokyo.ac.jp/">http://www.c-epi.rcast.u-tokyo.ac.jp/</a>                  2) プレスリリース 高齢者高血圧の発症機序を解明 ~ 食塩の関与 ~  <a href="https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20200630.html">https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20200630.html</a>                  3) プレスリリース 高血圧とエビジェネティクス ~ 食塩と腎臓の役割 ~  <a href="https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/report/page_00040.html">https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/report/page_00040.html</a>                  4) プレスリリース アルドステロンと高血圧 ~ 腎尿細管ナトリウム輸送体の活性化機構 ~  <a href="https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/report/page_01218.html">https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/report/page_01218.html</a>                  5) プレスリリース 尿への食塩排泄量を調節するPendrinにより 治療抵抗性の高血圧が起こる仕組みを解明  <a href="https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20200208.html">https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20200208.html</a>                  6) プレスリリース 胎生期の悪環境が成人後に生活習慣病を発症させる記憶のメカニズムを解明  <a href="https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/201801102.html">https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/201801102.html</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	丸茂 丈史 (MARUMO Takeshi)  (70265817)	国際医療福祉大学・医学部・教授   (32206)	
研究分担者	河原崎 和歌子 (KAWARAZAKI Wakako)  (50424594)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授   (12601)	
研究分担者	西本 光宏 (NISHIMOTO Mitsuhiro)  (90646572)	国際医療福祉大学・国際医療福祉大学三田病院・准教授   (32206)	
研究分担者	鮎澤 信宏 (AYUZAWA Nobuhiro)  (50459517)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教   (12601)	
研究分担者	広浜 大五郎 (HIROHAMA Daigoro)  (20749353)	帝京大学・医学部・臨床助手   (32643)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柴田 茂  (SHIBATA Shigeru)  (60508068)	帝京大学・医学部・教授    (32643)	
研究分担者	下澤 達雄  (SHIMOSAWA Tatsuo)  (90231365)	国際医療福祉大学・医学部・主任教授    (32206)	
研究分担者	上田 浩平  (UEDA Kohei)  (80735697)	国際医療福祉大学・医学部・講師    (32206)	
研究分担者	大庭 成喜  (OBA Shigeyoshi)  (80361492)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任研究員    (12601)	削除：平成29年6月22日
研究分担者	森 典子  (MORI Fumiko)  (80431857)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任研究員    (12601)	削除：平成29年6月22日

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関