

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 7 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2009～2013

課題番号：21229012

研究課題名(和文)生活習慣病の病態におけるアルドステロン/鉱質コルチコイド受容体活性化機構の解明

研究課題名(英文)The mechanism for activation of aldosterone/mineralocorticoid receptor in life style-related diseases

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・特任研究員、名誉教授

研究者番号：10114125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,900,000円、(間接経費) 49,770,000円

研究成果の概要(和文)：私達はアルドステロンがRac1を介して直接受容体(MR)を活性化することを報告した(Nat Med 2008)。本研究でRac1-MR活性化が腎系球体足細胞で糸球体障害、腎尿管細胞で食塩感受性高血圧の原因となり(JCI 2011)、メタボリックシンドロームの臓器障害に関わることを示した。

一方、糖質コルチコイド受容体は交感神経亢進からWnk4-NCC系を介し食塩感受性高血圧を発症させることを発見した(Nat Med 2011)。この過程にエピジェネティクスが関わっていた。

食塩感受性高血圧及び臓器障害発症の新機序を確立し、心腎連関形成でのエピジェネティクス研究へと発展させることが出来た。

研究成果の概要(英文)：We previously reported the novel mechanism of mineralocorticoid receptor (MR) activation by Rac1 (Nat Med 2008). In this project, we found that activation of Rac1-MR pathway, induced by reactive oxygen species, causes injury of the heart, kidney and brain. Rac1-MR activation in glomerular podocytes and renal tubular cells causes glomerular damage and salt-sensitive hypertension (JCI 2011), respectively.

We also found that activation of glucocorticoid receptor (GR), another nuclear receptor, stimulates renal sympathetic activity resulting in activation of GR-WNK4-NCC pathway by changing histone modulation (Nat Med 2011). It suggests that epigenetic modulation is intimately involved in the MR and GR activation with sodium reabsorption in the different tubular sites.

Taken together, we identified the two novel pathways of MR- and GR-activation for the development of salt-sensitive hypertension, leading to the clue of epigenetic regulation of organ damage in metabolic syndrome.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内分泌学

キーワード：アルドステロン 食塩感受性高血圧 エピジェネティクス 交感神経 核内受容体

1. 研究開始当初の背景

アルドステロン / MR は腎臓の塩分の再吸収を司る系で、塩分の少ない環境で生命を維持する手段として重要な役割を果たしてきた。ところが近年、塩分の取り過ぎや過食といった生活環境の変化に伴い、アルドステロン / MR 系の過剰な活性化による高血圧や心血管病、慢性腎臓病(CKD)が問題視されるようになった。我々はメタボリックシンドロームモデル動物を用いて、脂肪細胞より分泌される未知の因子がアルドステロン放出刺激因子(ARF)としてアルドステロン過剰分泌に寄与し、標的臓器で MR 活性化を介して臓器障害を来すことを示し(Nagase M et al, *J Am Soc Nephrol.* 2006)、さらに肥満に塩分過剰が加わると MR 活性化が増強し、心腎障害も著しく悪化することを報告してきた(Nagase M et al, *Hypertension.* 2007, Matsui H et al, *Hypertension.*2008)。また、新たな MR 活性化因子として低分子量 G 蛋白質 Rac1 を同定し、Rac1 がアルドステロン非依存性に MR を活性化し腎障害を引き起こすこと、Rac1 阻害薬に腎保護作用があることを世界に先駆けて報告した(Shibata S et al, *Nat Med.*2008)。これらの結果は肥満やメタボリックシンドローム、高血圧及び心血管病、慢性腎臓病など、広く生活習慣病の臓器障害発症に Rac1-MR 系活性化が関与していることを示唆しており、この制御がこれら疾患の新規治療法として有望であり、その機序解明が大きく貢献すると考えられた。

2. 研究の目的

(1)Rac1 による MR の活性化機構は未解明である。「Rac1 と MR のクロストーク」に注目し、分子細胞生物学的・発生工学的手法など多角的アプローチで Rac1-MR 系の活性機序解明を行う。(2)高血圧症・慢性腎臓病・メタボリックシンドローム等の生活習慣病の臓器障害において Rac1 によらない新たな MR 活性化機構とその病態への関与について検討を行い、生活習慣病臓器障害発症機序の原因究明を目標とする。(3)微量アルブミン尿陽性患者における臨床研究を通して、ヒトでの Rac1-MR 系制御の検討や新規治療法の開発等のトランスレーショナルリサーチを促進する。

3. 研究の方法

(1) 肥満・糖尿病・高血圧・メタボリックシンドロームなど生活習慣病関連腎障害モデルを作製し、『Rac1-MR 活性化』の関与を検討する。当該モデル動物において、Rac 阻害薬や MR 拮抗薬、副腎摘出等を用いて Rac1-MR の活性化制御を行い、各臓器障害への影響について血圧や心腎臓器障害をアウトカム指標として評価する。更に、心腎臓器障害パラメーターと各臓器における Rac1 活性、MR 活性との関係を検討する。

(2) 培養細胞系における Rac1 活性化刺激の

探索を行う。培養足細胞やメサンギウム細胞、心筋細胞、神経細胞に高血糖、酸化ストレス、アンジオテンシン(Ang) II、アルドステロン、サイトカイン、伸展刺激等の各種刺激を負荷し、Rac1 及び MR 活性への影響を解析する。また、Rac1 活性化に関わる GEF やメディエーターを探索する。

(3) 細胞特異的遺伝子改変マウスの作成により、Rac1-MR 系の活性化に関わる責任細胞を特定する。例えば腎構成細胞は糸球体(足細胞など)や尿細管(遠位尿細管など)など多種にわたる。これにより臓器特異的、細胞特異的 Rac1-MR 活性化による障害カスケードを明らかにする。

(4) Rac1 以外の MR 活性制御因子の探索を行う。MR の核移行や転写活性の制御に関わる新たなシグナル分子の探求を行う。

(5)微量アルブミン尿陽性高血圧患者に対して選択的 MR 拮抗薬エプレレノン投与の抗アルブミン尿作用を検討した臨床研究 EVALUATE 試験を遂行する。更にヒト腎生検材料を用いて腎 Rac1-MR 活性を解析し、簡便な評価法の確立を試みる。

4. 研究成果

(1) Rac1 活性化因子の同定

Rac1-MR 系活性化のトリガーとなる Rac1 活性化因子 ~ を新たに同定した。

食塩

我々は食塩が Rac1 の活性化因子であり Rac1-MR 系活性化を介して食塩感受性高血圧を来すこと、すなわち Rac1 が食塩感受性の規定因子となっていることを報告した(Shibata S. et al, *J Clin Invest.* 2011)。食塩感受性高血圧モデルの Dahl-S ラットでは食塩負荷により血圧が上昇するのに対し、食塩非感受性 Dahl-R ラットでは血圧は変わらなかった。両ラットとも高食塩により血中アルドステロン濃度は低下したが、前者では腎で Rac1 活性とそれに伴う MR 活性化が生じたのに対し、後者では Rac1 活性、MR シグナリングは抑制されていた。そして食塩負荷 Dahl-S ラットに Rac1 阻害薬や MR 拮抗薬を投与することにより、高食塩による MR 活性化と血圧上昇が抑制された。また生体においては Rac1-MR 系の活性化にはアルドステロンが、協調的に作用していることも明らかになった。不活性型 Rac1 から活性型 Rac1 に転換酵素 GEFs の一つである TIAMI の活性が食塩負荷にて増加していたが、TIAMI 活性を抑制することによって MR 活性化および高血圧を改善させることが出来た。以上より、Rac1 の活性調節機構の異常が食塩感受性高血圧の発症原因である事を明らかにした。食塩が Rac1 活性化因子であることは AngII 誘導高血圧/腎障害モデル(Kawarazaki W. et al, *J Am Soc Nephrol.* 2012、片腎摘出幼若期ラット高血圧/腎障害モデル(Kawarazaki H. et al, *J Hypertens.* 2012)など他の食塩感受性高血圧モデル動物においても

証明された。

AngII

AngII 過剰状態では食塩投与により腎 Rac1 が活性化し、その結果 MR 活性化を介して慢性腎障害発症に關与することを明らかにした(Kawarazaki W. et al, *J Am Soc Nephrol* 2012)。すなわち、Ang II を恒常的に過剰産生している高血圧マウス(THM)では食塩を過剰摂取させると、Rac1-MR 系の活性化により著明な高血圧と腎障害が出現したが、Rac 阻害薬や MR 拮抗薬を投与することにより、腎障害が著明に改善したことより、腎 Rac1-MR 系の關与を明らかにした。一方、厳しい無塩下で飼育すると、Ang II が過剰に存在するにもかかわらず Rac1-MR 系の活性化は見られず、高血圧や腎障害を発症しなかったことから、Ang II による Rac1-MR 活性化に食塩が必須であることが分かった。

高血糖

我々は高血糖が Rac1 活性化因子であり、2 型糖尿病性腎症モデルマウスの KKAY において腎 Rac1-MR 活性化を介して腎障害が生じることを見出している(Yoshida S., et al, *Nephron* 2014, in press)。培養メサングウム細胞に高血糖刺激を与えると Rac1 が活性化し、MR 依存性遺伝子転写活性が増加するが、変異 Rac1 遺伝子導入下では高血糖刺激による MR 転写活性は抑制された。また KKAY マウスにおいて腎 Rac1-MR 活性化と共に著明なアルブミン尿を呈したが、Rac 阻害薬や MR 拮抗薬の介入により、著明な改善が見られた。本研究は糖尿病性腎症における Rac1-MR 系制御の有用性を立証した点で意義が大きい。

ROS

心筋細胞において ROS が Rac1 活性化を引き起こし、MR 活性化を生じることを新たに報告した(Nagase M., et al. *Hypertension* 2012)。心筋細胞に ROS 誘発因子として buthionine sulfoximine (BSO)を負荷すると、Rac1 が活性化し、MR 依存性遺伝子転写活性が亢進した。Rac1 阻害薬は MR 転写活性を著明に抑制したことから、ROS による MR 活性化に Rac1 が介在することが示された。

また、脳組織においてメタボリックシンドロームモデルラットや食塩感受性高血圧ラットでは視床下部の ROS 過剰産生が中枢-交感神経活動の亢進を介して高血圧を生じることを報告し(Nagae A., et al. *Circulation* 2009, Fujita M., et al. *Hypertension* 2012)、その機序として神経細胞において脳内 ROS が Rac1-MR 活性を亢進させることを見出した(Kawakami-Mori F. et al, *Am J Physiol Endoc Metab*. 2012)。

機械的伸展刺激

培養心筋細胞の機械的伸展刺激が Rac1 を活性化することから、in vivo 圧負荷心不全モデルとしてマウス胸部大動脈狭窄(TAC)の実験を行った。その結果、TAC 処置心不全マウスの心臓では活性型 Rac1 の増加、また MR の核移行と MR 関連遺伝子の発現増加がみられ

た。Rac1 阻害薬や MR 拮抗薬の投与はこれらを改善させ、心機能の改善が見られた。更に心筋特異的 Rac1-KO マウスでは TAC による Rac1-MR 活性化と心不全が軽減したことから、TAC による心不全の発症に Rac1-MR 系の關与が示唆された。

(2) 慢性腎臓病における Rac1-MR 系活性化の關与を細胞特異的に解明

足細胞における Rac1-MR 系

全身 Rho-GDI 欠損マウスでは腎臓 Rac1 活性亢進を生じ、その結果 MR 活性化による糸球体足細胞障害、蛋白尿の出現(Shibata S. et al. *Nat Med* 2008) と食塩感受性高血圧(Shibata et al. *J Clin Invest* 2011) を来たすことを報告した。しかし、糸球体障害の発症は高血圧の結果である可能性が否定できないので、足細胞特異的遺伝子改変マウスを作製した。その結果、全身 KO と同様に著明な蛋白尿が認められ、MR 拮抗薬にて消失したことから、足細胞における Rac1-MR 系の活性化が慢性腎臓病発症に關与することを示すことが出来た(Nagase M. et al, 2013 年米国腎臓学会発表)。最近 Rho-GDI 遺伝子異常が遺伝性ネフローゼ症候群の原因となることが米国とカナダの 2 グループから報告されたことにより(*J Clin Invest*. 2013) 申請者が発見した Rac1-MR 活性化機構がヒトにおいても存在することが証明された。

マクロファージにおける Rac1-MR 系

腎細胞における Rac1-MR 系の活性化が腎障害の発症に重要であることを示してきたが、マクロファージの Rac1 が腎障害刺激に応答し、マクロファージの腎浸潤や炎症性サイトカイン放出制御を介して腎症に影響する結果を得ている。現在マクロファージ特異的 MR-KO マウスを用いて腎障害時のマクロファージの Rac1-MR 系の關与について実験を進めている(Ishizawa K. et al., 2012 年米国腎臓学会発表)

③心筋細胞における ROS-Rac1-MR 系の発見

腎細胞の Rac1-MR 系の活性化が食塩感受性高血圧や腎障害発症の原因となることを報告してきたが、心筋細胞においても Rac1-MR 系が存在し、ROS 刺激により活性化が生じ心筋細胞障害を招くことを報告した(Nagase M., et al. *Hypertension* 2012)。更に、前述の如く、圧負荷心不全モデルマウスの病態に心筋細胞の Rac1-MR 活性化が關与し、Rac1 阻害薬や MR 拮抗薬が圧負荷による病態を改善する事を認めている。心疾患における Rac1-MR 系制御が、心保護薬として有望である可能性がある。

(3) 新規食塩感受性高血圧発症機序の解明

腎臓 Rac1-MR 系の発見

我々は Dahl 感受性ラットや AngII 過剰ラット、片腎摘出幼若期ラットなどを用いて、腎臓における Rac1-MR 系の活性化が食塩感受性高血圧発症において重要な役割をしているこ

とを報告してきた。更に、Rho-GDI 欠損マウスが食塩感受性高血圧を呈していたことから (Shibata S. et al, *J Clin Invest.* 2011)、腎尿細管の Rac1-MR 活性化によりナトリウム再吸収が亢進する結果、血圧が上昇することが考えられた。しかし、全身 Rho-GDI 欠損マウスでは同時に腎障害を呈していたことから、腎障害の血圧への影響を否定できなかった。そこで、腎尿細管特異的 Rho-GDI 欠損マウスを作製を試みている。

中枢 ROS-Rac1-MR 系の発見

メタボリックシンドロームモデルラットや食塩感受性高血圧ラットでは視床下部の ROS 過剰が中枢-交感神経活動の亢進を介して食塩感受性高血圧を生じることを明らかにし (Nagae A., et al. *Circulation* 2009, Fujita M., et al. *Hypertension* 2012)、その際脳内 ROS が Rac1-MR 系を活性化することも見出している (Kawakami-Mori F. et al, *Am J Physiol Endoc Metab.* 2012)。上記モデルラットでは、MR 拮抗薬の脳内投与により交感神経活性および血圧の改善の予備的実験結果を得ており、脳内 Rac1-MR 活性化と交感神経活性との関係について詳細な検討を進めている。

(4) GR が関与する新たな食塩感受性高血圧発症機序の発見

我々は食塩感受性高血圧発症機序の一つとして、Rac1-MR 系活性化を見出した。MR 研究の過程において、同じ核内受容体である糖質コルチコイド受容体 GR が関与する新たな系を発見している。すなわち、食塩過剰摂取が腎臓の交感神経異常活性化を惹起し、GR を介して腎 WNK4 遺伝子の転写活性が抑制される結果、Na-Cl 共輸送体 (NCC) が活性化し遠位尿細管ナトリウム再吸収を介して高血圧を生じることを世界に先駆けて報告した (Mu S et al, *Nat Med* 2011)。更に、刺激による GR を介した WNK4 転写活性抑制の過程にヒストンアセチル化が関与することを示した。

本研究は食塩感受性高血圧発症の機序解明だけでなく、血圧上昇ホルモンであるカテコールアミンが Na 貯留作用をきたす分子メカニズムを解明した点が画期的である。また、肥満やメタボリックシンドロームで血圧の食塩感受性が高いことが知られているが、本研究は食塩や肥満などの環境因子が塩分排泄性遺伝子の転写活性を抑制して、疾病 (高血圧) を惹起する “エピジェネティクス” の関与を解明した点がユニークである。

以上、私達が見つけた食塩感受性高血圧の発症の 2 経路 (Rac1-MR 系, GR-WNK4-NCC 系) では、腎尿細管の異なる部位 (集合管、遠位尿細管) においてナトリウム再吸収が亢進していたことから、MR、GR 関連遺伝子のエピジェネティック制御の関与が示唆され、現在 MR、GR の各尿細管特異的欠損マウスを作製して、詳細に検討している (Fujita T. *J Am Soc Nephrol* 2014)。将来エピジェネティック

制御による新規高血圧治療薬開発を視野に入れて研究を進めている。

(5) Rac1 を介さない新たな MR 活性化機構 ~ FoxO1 の関与 ~

申請者は最近、心筋細胞を用いた *in vitro* 実験にて、転写因子 FoxO1 が関与する新たな MR 活性化機構を見出している (現在進行中)。ROS 過剰が転写因子 FoxO1 の核内移行を促進し、その結果 FoxO1 と MR が complex を形成して MR 関連遺伝子の転写促進を生じることが示唆される実験結果を得ている。現在 FOXO1-KO マウスを作製し検討中である。古くからメタボリックシンドロームや CKD に見られる心腎連関の中心的因子として、ROS が想定されてきたが、ROS による臓器障害のメカニズムの詳細は明らかでなかった。本研究によって ROS によって誘発される新たな MR 活性化の分子機序を明らかにし、新規の腎保護薬、心不全発症抑制薬の開発のための基盤を提供する。

(6) 二重盲検プラセボ臨床試験 Eplerenone combination Versus conventional Agents to Lower blood pressure on Urinary Antialbuminuric Treatment Effect (EVALUATE) 試験で証明されたアルブミン尿を伴う高血圧患者に対する選択的 MR 拮抗薬の抗アルブミン尿効果

アルブミン尿を伴う高血圧患者を対象とした二重盲検プラセボ臨床試験 EVALUATE 試験ではプラセボ群に比べて MR 拮抗薬エプレレノン群において、有意なアルブミン減少効果が認められた (Fujita T et al. 2013 年米国腎臓学会で発表)。本研究は私達が動物実験において示してきた “MR 活性化による腎障害” をヒトにおいて証明することが出来ただけでなく、MR 拮抗薬が腎疾患治療に有用であることを示唆している。更にヒト腎生検サンプルを用いて、腎臓における Rac1 および MR 活性化と食塩感受性や慢性腎臓病との関連を検討する研究計画を立ち上げ、現在進行中である。ヒト腎臓における Rac1 活性化や MR 活性化評価が簡便に行える検査法が開発されれば、個々人でより有効な降圧薬や腎臓病治療が選択できるテーラーメイド治療が可能になる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 177 件)

1. Fujita T. Mechanism of Salt-Sensitive Hypertension: Focus on Adrenal and Sympathetic Nervous Systems. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(6):1148-55. 査読有り

2. Nagase M, Fujita T. Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(2):86-98, 査読あり

3. Fujita M, Ando K, Kawarazaki H, Kawarasaki C, Muraoka K, Ohtsu H, Shimizu H, Fujita T. Sympathoexcitation by brain oxidative stress mediates arterial pressure elevation in salt-induced chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;59(1):105-12. 査読あり

4. Kawarazaki W, Nagase M, Yoshida S, Takeuchi M, Ishizawa K, Ayuzawa N, Ueda K, Fujita T. Angiotensin II- and salt-induced kidney injury through Rac1-mediated mineralocorticoid receptor activation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):997-1007 査読あり

5. Nagase M, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Ishizawa K, Ueda K, Yoshida S, Fujita T. Oxidative stress causes mineralocorticoid receptor activation in rat cardiomyocytes: role of small GTPase Rac1. *Hypertension*. 2012;59(2):500-6 査読あり

6. Kawakami-Mori F, Shimosawa T, Mu S, Wang H, Ogura S, Yatomi Y, Fujita T. NADPH oxidase-mediated Rac1 GTP activity is necessary for non-genomic actions of the mineralocorticoid receptor in the CA1 region of the rat hippocampus. *Am J Physiol Endoc Metab*. 2012;302: E425-32 査読あり

7. Shibata S, Fujita T. Mineralocorticoid receptors in the pathophysiology of chronic kidney diseases and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):273-80. 545.

8. Shimizu H, Fujita T. New short interfering RNA-based therapies for glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:407-415. 査読あり

9. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F, Marumo T, Yatomi Y, Geller DS, Tanaka H, Fujita T. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med*. 2011;17:573-580 査読あり

10. Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, Muraoka K, Ishizawa K, Yoshida S, Kawarazaki W, Takeuchi M, Ayuzawa N, Miyoshi J, Takai Y, Ishikawa A, Shimosawa T, Ando K, Nagase M, Fujita T. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway. *J Clin Invest*. 2011;121:3233-3243 査読あり

11. Okamoto K, Tokunaga K, Doi K, Fujita T, Suzuki H, Katoh T, Watanabe T, Nishida N, Mabuchi A, Takahashi A, Kubo M, Maeda S, Nakamura Y, Noiri E. Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2011;43(5):459-63. 査読あり

12. Endo Y, Suzuki M, Yamada H, Horita S, Kunimi M, Yamazaki O, Shirai A, Nakamura M, Iso-O N, Li Y, Hara M, Tsukamoto K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Kume H, Enomoto Y, Homma Y, Seki G, Fujita T. Thiazolidinediones Enhance Sodium-Coupled Bicarbonate Absorption from

Renal Proximal Tubules via PPAR γ -Dependent Nongenomic Signaling. *Cell Metab* 2011;13(5):550-61. 査読あり

13. Shimizu H, Hori Y, Kaname S, Yamada K, Nishiyama N, Matsumoto S, Miyata K, Oba M, Yamada A, Kataoka K, Fujita T. siRNA-based therapy for glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):622-33. 査読あり

14. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension* 2010;55(4):813-8. 査読あり

15. Nagae A, Fujita M, Kawarazaki H, Matsui H, Ando K, Fujita T. Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in obesity-induced hypertension. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7): 978-86, 査読有り

〔学会発表〕(主なもの9件他多数)

1. Fujita T, "The Mechanism for Activation of Mineralocorticoid Receptor in the Heart and Kidney" **Gordon Research Conference** "The Renin-Angiotensin System Beyond Angiotensin II", 2014 (Keynote Lecture)

2. Fujita T, Epigenetic mechanism on hypertension-The vascular road to heart failure at 2013 **HFA Winter Research meeting ESH** on translational Research, Jan 2013, Les Diablerets, Switzerland (Invited Lecture)

3. Fujita T, "Salt, obesity and hypertension" at **The 5th Pulse of Asia**, Apr 2013 (Plenary Lecture)

4. Fujita T, "The kidney and hypertension: The pathogenesis of Salt-Sensitive Hypertension", **World Congress of Nephrology**, Hong Kong, Jun 2013 (Plenary Lecture)

5. Fujita T, "Mineralocorticoid Receptor" at Cardiovascular Seminar "Fundamental Mechanisms of Hypertension", **American Heart association (AHA)**, Nov 2013, Dallas, USA (Invited Lecture)

6. Fujita T, "Activation of Rac1-MR pathway in Salt-Sensitive Hypertension" **American Society of Nephrology (ASN)**, San Diego Nov 2012 (Plenary Lecture)

7. Fujita T, "The Pathogenesis of Salt-Sensitive Hypertension" **International Society of Hypertension (ISH)**, 2012, Sydney (Plenary lecture)

8. Ayuzawa N, Nagase M, Fujita T, et al, "Rac1-mediated Activation of Mineralocorticoid Receptor in Pressure Overloaded Heart", **39th Meeting of the International Aldosterone Conference**, June 2013, San Francisco, CA, USA (**Young Investigator Award(YIA)**)

9. Nagase M, Fujita T, et al, Oxidative stress causes mineralocorticoid receptor activation in rat cardiomyocytes: role of small GTPase Rac1. **High Blood Pressure Research**, Sep 2011,

Florida, USA (oral)

〔受賞〕(計7件)

1. Fujita T, "Mechanisms of Salt-Sensitive Hypertension", International Society of Hypertension (ISH), 2014, Athens (**Franz Volhard Award**)
2. Fujita T, "The pathogenesis of Salt-sensitive hypertension", European Society of Hypertension (ESH), 2013, Milan (**ESH Honorary Membership Award**)
3. 藤田敏郎, "食塩感受性高血圧の分子機序" **第27回 岡本国際賞** (2013年度)
4. 藤田敏郎 "食塩感受性高血圧の分子機序" **第一回日本高血圧学会栄誉賞**(2011年度)
5. 長瀬美樹, "高血圧・メタボリックシンドロームにおける腎障害機序の解明" 第52回日本腎臓学会学術総会 (**日本腎臓学会大島賞受賞**)(2009年度)
6. Fujita T, "Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome" **Arthur C. Corcoran Memorial Lecture Award**. 63rd High Blood pressure Conference, AHA (2009年度).
7. 藤田敏郎 "食塩感受性高血圧の発症機序に関する内分泌学的研究" **第12回高峰譲吉賞**(2008年度) 日本心血管内分泌学会

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.c-epi.rcast.u-tokyo.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤田 敏郎 (FUJITA TOSHIRO)

東京大学名誉教授 / 東京大学先端科学技術研究センター・特任研究員、名誉教授

研究者番号：10114125

(2)研究分担者

・長瀬 美樹(NAGASE MIKI)

順天堂大学医学部解剖学・准教授

研究者番号：60302733

・安東 克之(ANDO KATSUYUKI)

東京大学医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：60184313

(3)連携研究者

田中 廣壽(TANAKA HIROTOSHI)

東京大学医科学研究所・教授

研究者番号：00171794