

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

## 腎とアルドステロン，ミネラルコルチコイド受容体

長瀬美樹 藤田敏郎

### はじめに

ミネラルコルチコイド受容体(MR)刺激が心臓，腎臓に線維化をもたらすことは，すでに1940年代に，最初の合成ステロイド DOCA(デオキシコルチコステロンアセテート)を用いたハンス・セリエらの研究などから知られていた。半世紀後の1990年頃，心臓の線維化の原因として血行力学的要因と神経体液性因子のいずれが寄与するかという議論が繰り広げられ，後者，とりわけアルドステロン/MR系の重要性が再認識された。こうした背景のもと，RALES・EPHESUS臨床試験でMR拮抗薬の少量追加投与により心不全患者の予後が劇的に改善することが示され，臓器障害のメディエーターとしてのアルドステロンの役割がにわかに注目されるようになった。

MRは全身のさまざまな細胞に発現しており，アルドステロンはこれら細胞に直接作用して，ゲノム作用，あるいは非ゲノム作用により，血管周囲の炎症，線維化，内皮機能異常，酸化ストレスの増大など多彩なメカニズムで臓器障害を進展させる。われわれは糸球体上皮細胞(足細胞，ポドサイト)がアルドステロンの新たな標的で，足細胞障害を介して蛋白尿，慢性腎臓病(CKD)の進展に深くかかわることを見出した。本稿では，足細胞についてレビューした後，CKD進展過程におけるアルドステロン/MR系活性化の役割とその新たな活性化機構について，われわれの知見を交えて概説したい。

### 足細胞：糸球体における濾過バリアの要

われわれの腎臓には約200万個の糸球体があり，血液を濾過して1日に140Lもの原尿を作っている。この血液濾

過装置は糸球体内皮細胞，基底膜，足細胞より構成され，濾過機能を担うとともに，蛋白漏出を防ぐバリアとしても重要な働きをしている。蛋白濾過バリア，特に最外側に位置する足細胞の障害は蛋白尿の重要な原因となる<sup>1,2)</sup>。

足細胞研究の歴史を紐解くと，まだ光学顕微鏡しかない1915年に，スイスの解剖学者ツィーママンはゴルジ染色を施した足細胞がタコのような複雑な細胞形態を呈することを記載した。しかし足細胞を光学顕微鏡で捉えるのは難しく，足細胞研究が本格化したのは電子顕微鏡が普及してからであった。

足細胞は，細胞体から多数の一次突起を伸ばし，さらにそこから足突起を出し，基底膜をボウマン腔側より覆っている。隣り合う足細胞は左右の手指を交互にからめるように足突起をからめており，自分の足突起と隣の細胞の足突起が交互に規則的に配列している。足突起間には「スリット膜」という特殊な細胞間接着装置が存在し，サイズバリア機能を担っている。足細胞が障害されると，足突起の消失(foot process effacement)，偽嚢胞，微絨毛性変化，細胞内沈着物の増加，ネクロシス/アポトーシス/剥離による細胞数の減少といった所見がみられる。「足突起の消失」は，指をからめていた手を引き離し，指の隙間を閉じた状態と捉えると理解しやすい。「足突起の癒合」と表現している教科書もあるが，決して(別の細胞由来の)足突起同士が「融合」するわけではない。足突起の構造変化はアクチン細胞骨格が関係するダイナミックな可逆的な変化で，障害から回復するとまた足突起を形成しうる。

1998年のネフリンの発見を契機に，足細胞やそのスリット膜に特異的に発現する分子(ポドシン，NEPH1，CD2AP，TRPC6，PLC $\epsilon$ 1など)が続々とクローニングされ，これら遺伝子の変異で蛋白尿や糸球体硬化が生じることが示され，蛋白透過の主要バリアとしての足細胞の重要性が確立した。培養足細胞を用いた研究も可能になり，足細胞研究は飛躍的な発展を遂げた。足細胞障害が糖尿病や高血圧，

*Chronic kidney disease and the aldosterone/mineralocorticoid receptor system*

東京大学医学部腎臓・内分泌内科

肥満に伴う蛋白尿の発症基盤となっていることがわかり、蛋白尿治療標的として注目されている。足細胞機能はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系をはじめとする血管作動性物質や機械的刺激、酸化ストレス、核内受容体リガンドなどにより調節されている。われわれ<sup>3)</sup>は、スタチンの足細胞保護機序の解析を通じて、足細胞障害時のアクチン細胞骨格の異常に RhoA の過剰活性化が関与すること、スタチンは RhoA を抑制することにより足細胞保護的に作用することを明らかにした。

最近のトピックとして、特発性膜性腎症患者の主要抗原として、足細胞に発現する M 型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>受容体が同定された<sup>4)</sup>。足細胞特異的ノックアウトマウス、ゼブラフィッシュを用いた足細胞研究など、発生工学的研究も盛んに行われている。面白いことに、無脊椎動物である昆虫にもネフロサイトという、足細胞と類縁の濾過細胞が存在することが発見された<sup>5)</sup>。ネフロサイトにはネフロサイト膜というスリット膜様の構造物があり、ネフリン、NEPH1, CD2AP, ポドシンに相当する分子も発現しているという。また、ネフリンがシグナル分子としても重要であること<sup>6)</sup>、終末分化細胞と考えられてきた足細胞がある種の病態では増殖すること<sup>7)</sup>、ボウマン嚢内腔に前駆細胞が存在し足細胞に分化しうることなど、興味深い報告が相次いでいる。

## アルドステロンと蛋白尿

従来の大規模臨床試験で、ACE 阻害薬やアンジオテンシン(Ang) II タイプ 1 受容体拮抗薬(ARB)の抗蛋白尿・長期的腎予後改善効果が実証され、現在、腎保護薬として広く用いられている。そのメカニズムは一般に Ang II 作用の阻害によるとされるが、アルドステロン作用の抑制に帰する部分もあることがわかってきた。例えば、5/6 腎摘ラットの蛋白尿は ACE 阻害薬と ARB による治療で改善するが、このとき、本モデルの高アルドステロン血症も改善した。そこにアルドステロンを外因性に投与すると病態が再現し、逆に副腎摘出かつグルココルチコイド補充によりアルドステロンを排除すると蛋白尿が軽減したことから、アルドステロンこそが本腎障害の主因と考えられた<sup>8)</sup>。Ang II/食塩モデルの蛋白尿も MR 拮抗薬やアルドステロン合成阻害薬、副腎摘出により軽減する<sup>9)</sup>。さらに、アルドステロン/食塩/片腎摘ラットや DOCA/食塩/片腎摘ラットなど鉍質コルチコイド過剰モデルでは、血漿レニン活性や血漿 Ang II 濃度が低いにもかかわらず蛋白尿、糸球体硬化が

生じやすい<sup>10)</sup>ことから、アルドステロンの腎障害作用が直接的に示された。また、MR のエフェクターである Sgk1 のノックアウトマウスではアルドステロン/食塩による腎障害が生じにくいことから、Sgk1 が介在するものと考えられた。

臨床的には、血中アルドステロン濃度が高い原発性アルドステロン症や後述するアルドステロンブレイクスルー症例では尿蛋白が多く、MR 拮抗薬が有用である。Quinkler ら<sup>11)</sup>は、腎生検サンプルを用いた解析で、高度蛋白尿患者の腎臓で蛋白尿の程度と相関して、MR や Sgk1 など MR シグナリングの増強ならびにマクロファージ浸潤など炎症マーカーの亢進が認められることを示した。

## アルドステロンブレイクスルー

ACE 阻害薬や ARB を服用すると血中アルドステロン濃度は低下するが、長期服用し続けると当初低下していたアルドステロンが再上昇する、アルドステロンブレイクスルー現象が 30~50%の症例で見られる<sup>12)</sup>。副腎でのアルドステロン産生が Ang II 以外の因子によっても調節されることが関与しているのではないかと考えられている。

Sato ら<sup>13)</sup>は、糖尿病早期腎症患者において、ACE 阻害薬 40 週間投与後にアルドステロンブレイクスルーが 40%の症例で認められ、ブレイクスルーなしの患者に比し蛋白尿改善効果が鈍いこと、ブレイクスルー患者に MR 拮抗薬を少量追加投与(add on)することで蛋白尿が改善することを報告した。Bianchi ら<sup>14)</sup>は、ACE 阻害薬かつ/または ARB にて治療中の非糖尿病性 CKD 患者において、血漿アルドステロン濃度と蛋白尿の間に正の相関がみられ、アルドステロンが高い患者ほど MR 拮抗薬 add on の抗蛋白尿効果が大きいことを示した。

こうしたアルドステロンブレイクスルー患者の知見からも、アルドステロン/MR 系が積極的に蛋白尿、CKD の病態に関与していること、ACE 阻害薬や ARB のみで効果不十分な場合、MR 拮抗薬の併用で更なる改善を期待しうることが示された。

## MR 拮抗薬の抗蛋白尿効果

高血圧や糖尿病、CKD を対象とした臨床研究やモデル動物の解析で、MR 拮抗薬が抗蛋白尿作用に優れていることが示されている。

例えば、微量アルブミン尿を有するステージ 1, 2 の高

hypertension患者において、MR拮抗薬エプレレノンとACE阻害薬エナラプリルの効果を比較したところ、治療開始6カ月後、降圧の程度は同等であったがアルブミン尿抑制効果はMR拮抗薬群で有意に大きかった(-61.5 vs. -25.7%)<sup>15)</sup>。最大用量のACE阻害薬で治療中の高血圧を有する糖尿病患者において、プラセボやARBの追加に比べて、MR拮抗薬の追加投与群でより顕著な蛋白尿抑制効果が認められた<sup>16)</sup>。最近のメタ解析では、ACE阻害薬、ARBの単独または併用療法中の蛋白尿を呈するCKDステージ1~4の患者において、少量のMR拮抗薬のadd onにより、24時間蛋白尿や血圧が有意に改善することが実証された<sup>17)</sup>。

ただし、2年以上にわたる長期追跡により血清Cr値の倍化、透析導入、死亡率などのアウトカムを検証したデータがないこと、高カリウム血症の懸念があることには留意すべきであり、今後の更なるエビデンスの蓄積が待たれる。

### アルドステロンは足細胞障害を惹起する

アルドステロンが蛋白尿のメディエーターであり、足細胞が蛋白尿の原因として重要なことから、われわれ<sup>10)</sup>は、アルドステロンは足細胞機能に影響を与えるのではないかと考え、アルドステロン/食塩/片腎摘ラットにおいて蛋白尿が生じる際の足細胞マーカーの変化を解析した。その結果、正常足細胞のマーカーであるネフリン、ポドシンの発現は蛋白尿発症早期より激減しており、逆に足細胞障害マーカーであるデスミンの発現は増強し、電顕所見からも足突起の消失など足細胞障害の存在が確認された。

このラットの足細胞障害はMR拮抗薬で改善したが、非特異的降圧薬ヒドララジンを投与して血圧を正常化させても改善しなかった。つまり、高血圧による二次的障害というより、アルドステロン自体が関与している可能性が示唆された。足細胞にはMRが発現しており、培養足細胞にアルドステロンを添加するとMRの核移行、Sgk1の発現誘導、活性酸素種の増加、アポトーシスなどが生じたことから、少なくとも一部は足細胞に対するアルドステロンの直接作用によるものと考えられた。また、この過程に酸化ストレスが関与することが示された。

### メタボリックシンドローム (MetS) は蛋白尿、CKDの危険因子である

昨今、CKDが末期腎不全の予備軍として、さらに日本人の死因の上位を占める心血管病や脳血管障害のハイリスク

群として重要な病態であることが判明した。そしてこうした疾病対策の新戦略として、CKDの克服が医療の最重要課題の一つに掲げられている。

近年の過食、運動不足、ストレス過多といったライフスタイルの変遷により、メタボリックシンドローム (MetS) 患者の急増が社会問題化している。このMetSがCKD発症リスクを高める要因として重要であることが最近の疫学研究で明らかにされた<sup>18,19)</sup>。しかし、そのメカニズムや有効な治療法は十分に解明されていない。高血圧、耐糖能異常といった個々の構成危険因子の作用の単なる総和では説明できず、複合的な要因の関与が示唆されてきた。

### MetSラットにおける腎障害とアルドステロン依存性MR活性化

われわれ<sup>20)</sup>は、MetSがCKDを進展させる過程における内因性アルドステロン/MR系の関与を検討した(図1)。MetSのモデルとして用いたSHR肥満ラットでは、肥満のないSHRに比べ早期より蛋白尿、足細胞障害が認められた。SHR肥満ラットでは血中アルドステロン濃度が高く、アルドステロンのエフェクターであるSgk1の腎での発現も増加しており、アルドステロン作用の亢進が示唆された。そこでMR拮抗薬を投与したところ、尿蛋白、足細胞障害はいずれも改善した。すなわち、本ラットではアルドステロン過剰がMR活性化をもたらす、足細胞障害、蛋白尿が惹起されたものと考えられた。

このMetSラットを高食塩食で飼育すると蛋白尿、足細胞障害はさらに著しく増悪した<sup>21)</sup>。この食塩感受性の腎障害はMR拮抗薬でほぼ完全に回復し、やはりアルドステロン/MR系が関与することが示唆された。実際、高食塩食により血中アルドステロン濃度は若干低下したが、腎臓におけるMRシグナリングは亢進し、確かに食塩がMR活性化を増強するものと考えられた。

進化論的には、脊椎動物の海から陸への上陸に伴いアルドステロンが出現し、腎臓でのNa再吸収を司り、塩分の少ない環境で生き延びる手段として重要な役割を果たしてきたが、現代の肥満、高塩食社会ではアルドステロン/MR系が不適切に活性化されることになり、CKDはじめ種々の疾病を生み出すことになったと考えられる(図2)。

### 新たなMR活性化機構とCKDにおける意義

一般に、アルドステロンが過剰な病態では臓器障害が生

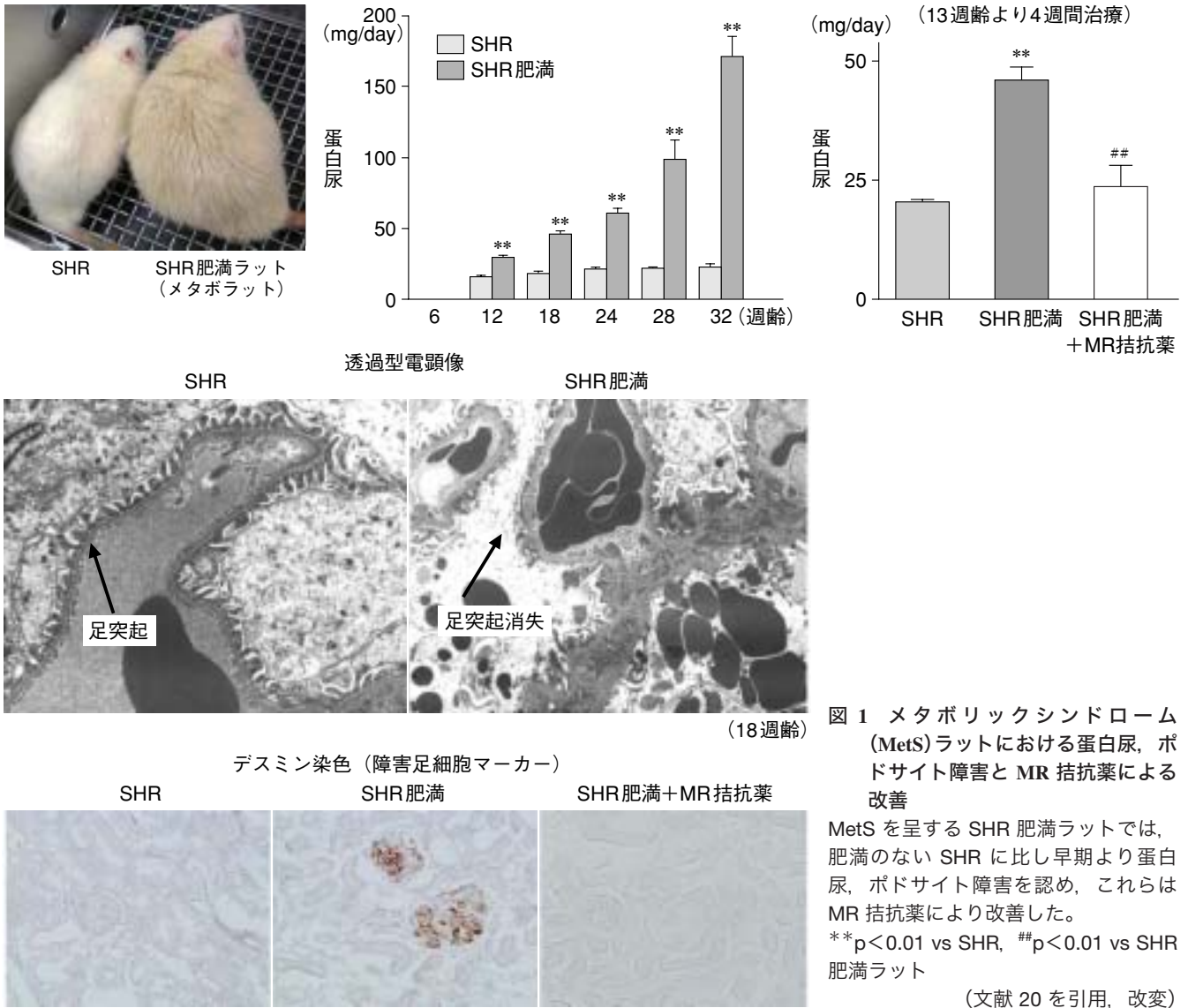


図1 メタボリックシンドローム (MetS)ラットにおける蛋白尿, ポドサイト障害とMR拮抗薬による改善

MetSを呈するSHR肥満ラットでは、肥満のないSHRに比し早期より蛋白尿、ポドサイト障害を認め、これらはMR拮抗薬により改善した。  
\*\*p<0.01 vs SHR, ##p<0.01 vs SHR肥満ラット

(文献20を引用, 改変)

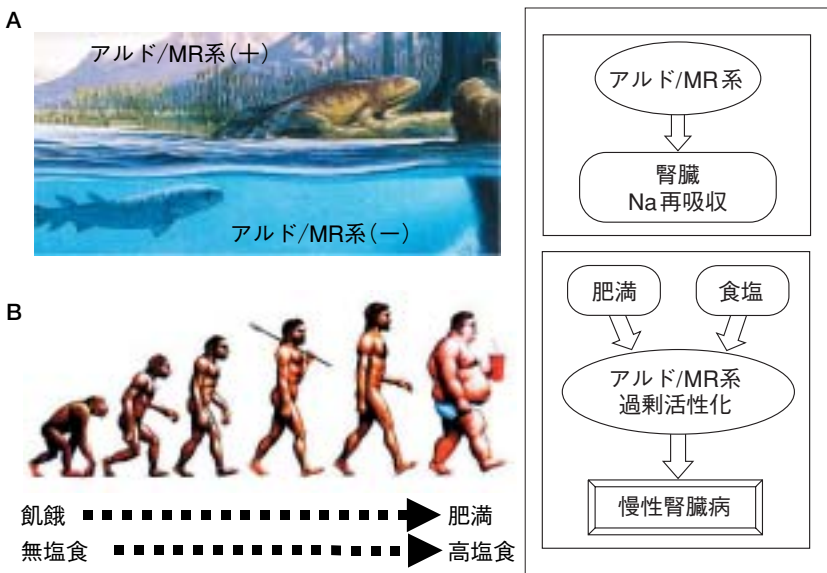


図2 アルドステロン/MR系の進化的意義  
A: 脊椎動物が進化の過程で海から陸へ上がる際にアルドステロン/MR系を獲得し、塩分の少ない環境で生き延びる手段として重要な役割を果たした。  
B: 現代になり肥満、高塩食社会が突如として到来し、アルドステロン/MR系が不適切に活性化され、慢性腎臓病はじめ種々の疾病を生み出した。

(A. Science Photo Library /PPS 通信社 B. 「The Economist」2003年12/13日号表紙より引用, 改変)

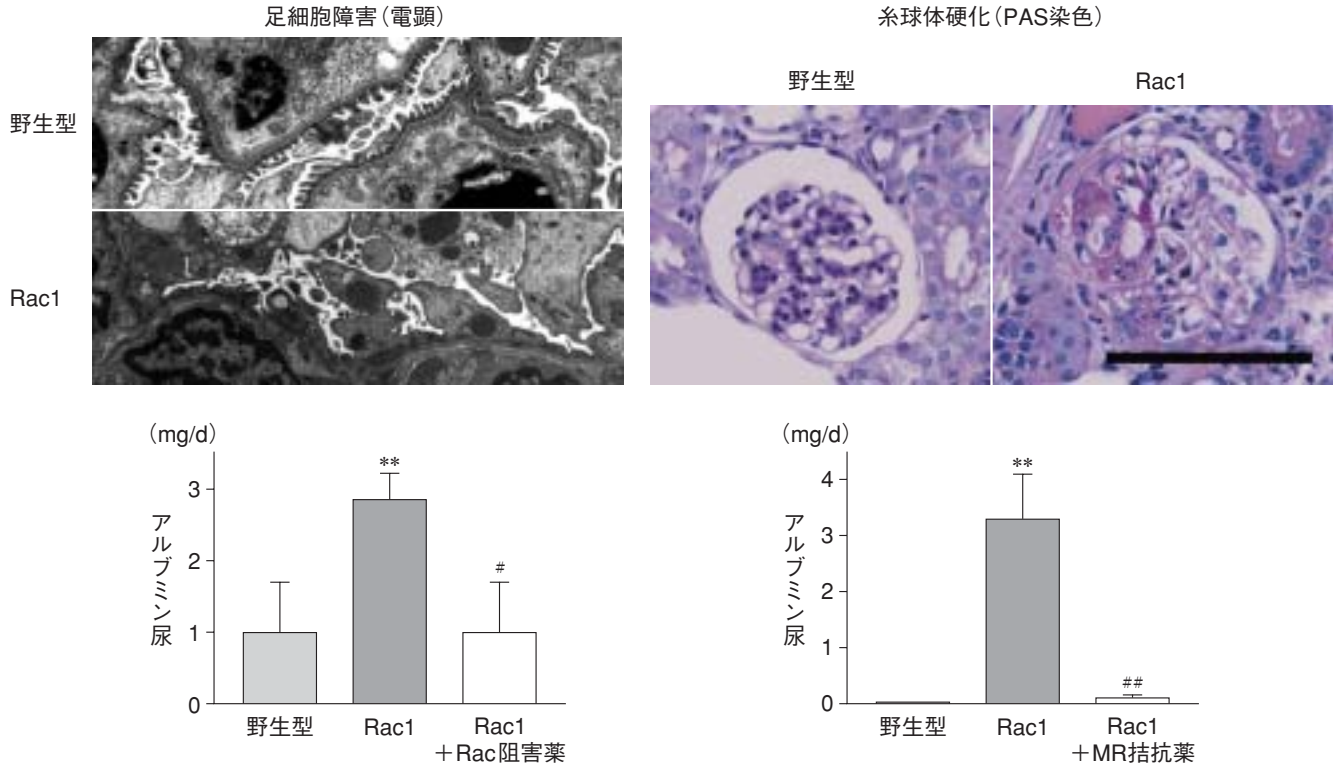


図 3 Rac1 過剰活性化マウスにおけるアルブミン尿，ポドサイト障害，糸球体硬化と Rac 阻害薬，MR 拮抗薬による改善  
 Rac1：Rac1 過剰活性化マウス (RhoGDI $\alpha$  ノックアウトマウス)  
 \*\*p<0.01 vs 野生型 #p<0.05, ##p<0.01 vs Rac1 過剰活性化マウス

(文献 25 を引用，改変)

じやすく，MR 拮抗薬が有効である。さまざまな CKD モデル動物 (*db/db* マウス，食餌性肥満モデル，L-NAME 投与ラット，ネフローゼモデルなど) で血漿ないし尿中アルドステロン濃度が高いこともわかってきた<sup>22)</sup>。

一方，血中アルドステロン濃度が高くなっても標的臓器の MR が活性化され，臓器障害が惹起される場合もあることがわかってきた<sup>23)</sup>。そのような場合，MR 活性化を引き起こす要因として，血中アルドステロン以外のリガンド，リガンド以外の活性化因子が考えられる。

血中アルドステロン以外のリガンドとしては，まず局所で産生されるアルドステロンがあげられる。実際，局所アルドステロンの関与を示す論文もある<sup>24)</sup>が，われわれのモデルを含め，腎臓でアルドステロンやその合成酵素 CYP11B2 は検出されないとする報告も多く，コンセンサスが得られていない。一方，11 $\beta$  水酸化ステロイド脱水素酵素は MR に結合可能な活性型グルコルチコイドを結合できない不活性型に変換し，グルコルチコイドが MR を活性化するのを防いでいる。この酵素活性が低下するような病態では，血中グルコルチコイドが MR を活性化するようになる。

リガンド以外の活性化因子については従来あまり注目されてこなかったが，一般に，核内受容体の活性はリガンドレベルのみならず，受容体発現量，核移行，クロマチン・ヒストン修飾，ホルモン応答配列への結合性，転写共役因子，他の転写因子系やシグナル伝達物質とのクロストークなどさまざまなメカニズムで制御されうる。われわれ<sup>25)</sup>は，リガンド非依存性に MR 活性化を引き起こす因子として低分子量 G 蛋白 Rac1 を同定した (図 3)。

まず培養 HEK293 細胞を用いた検討で，恒常活性化型 Rac1 を遺伝子導入すると MR の核移行や MR 依存性転写活性が増強されることが示された。培養糸球体足細胞においても Rac1 による MR 活性化が認められた。一方，恒常活性化型 RhoA や Cdc42 ではこのような MR 活性化は生じなかった。

さらにこの『Rac1 による MR 活性化』が実際の腎障害にも関与することを Rac1 依存性腎障害モデルである RhoGDI $\alpha$  欠損マウスを用いて証明した。この腎臓特異的 Rac1 活性化マウスは，多量のアルブミン尿や足細胞障害，糸球体硬化を呈し，これらは Rac 特異的阻害薬により改善した。本マウスではアルドステロン増加を伴わない腎 MR 活

活性化が生じており, Rac 阻害薬はこの MR 活性増強を抑制した。実際に MR 拮抗薬によっても腎障害は改善した。以上より, 本モデルの腎障害において Rac1 による MR 活性化が中心的役割を果たしているものと考えられた。本知見は Rac1 が CKD の新たな治療標的になりうることを示すものとして, 今後の創薬の可能性が期待される。

## おわりに

以上, 腎障害におけるアルドステロン/MR 系活性化とそのメカニズムについて概説した。MetS では足細胞障害, 腎障害が生じやすく, 特に食塩過剰摂取時に著明で, 腎では MR 活性化が生じており MR 拮抗薬により著効する。アルドステロンが高くない場合にも, 例えば Rac1 が MR を活性化して腎障害が進展することがある。

現在, トランスレーショナルリサーチとして新たな Rac 阻害薬の開発, 臓器 MR 活性化の簡便な診断法を開発を手がけるとともに, 腎生検サンプルを用いて Rac1/MR 系が関与する臨床病態の特定を図っている。

MR 拮抗薬は高血圧症, 糖尿病に伴う蛋白尿を減少させることが報告されており, われわれの動物実験の知見より, MetS, 食塩摂取量の多い者への効果も期待される。しかしながら, 現状ではエプレレノンが高カリウム血症に対する懸念から, クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満の CKD 患者や微量アルブミンまたは蛋白尿を呈する糖尿病患者に対して使用禁忌となっており, 腎臓専門医にとっては適応が限られている。今後, 長期的な有効性や安全性に関するエビデンスの蓄積により, かつての ACE 阻害薬のときのように適応が拡大されることを期待したい。

## 文 献

1. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003 ; 83 : 253-307.
2. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1387-1401.
3. Shibata S, Nagase M, Fujita T. Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 754-764.
4. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
5. Weavers H, Prieto-Sanchez S, Grawe F, Garcia-Lopez A, Artero R, Wilsch-Brauninger M, Ruiz-Gomez M, Skaer H, Denholm B. The insect nephrocyte is a podocyte-like cell with a filtration slit diaphragm. *Nature* 2009 ; 457 : 322-326.
6. Jones N, Blasutig IM, Eremina V, Ruston JM, Bladt F, Li H, Huang H, Larose L, Li SS, Takano T, Quaggin SE, Pawson T. Nck adaptor proteins link nephrin to the actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature* 2006 ; 440 : 818-823.
7. Ding M, Cui S, Li C, Jothy S, Haase V, Steer BM, Marsden PA, Pippin J, Shankland S, Rastaldi MP, Cohen CD, Kretzler M, Quaggin SE. Loss of the tumor suppressor Vhlh leads to upregulation of Cxcr4 and rapidly progressive glomerulonephritis in mice. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1081-1087.
8. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1063-1068.
9. Lea WB, Kwak ES, Luther JM, Fowler SM, Wang Z, Ma J, Fogo AB, Brown NJ. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 936-944.
10. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone : roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007 ; 49 : 355-364.
11. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, Lepenies J, Howie AJ, Hughes SV, Cockwell P, Hewison M, Stewart PM. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation* 2005 ; 112 : 1435-1443.
12. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 ; 3 : 486-492.
13. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003 ; 41 : 64-68.
14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 2116-2123.
15. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, Roniker B, Patrick JL, Krause SL. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 990-996.
16. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2641-2650.
17. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 542-551.
18. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 167-174.

19. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2134-2140.
20. 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.
21. Nagase M, Matsui H, Shibata S, Gotoda T, Fujita T. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypertensive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor : role of oxidative stress. *Hypertension* 2007 ; 50 : 877-883.
22. Nagase M, Fujita T. Mineralocorticoid receptor activation in obesity hypertension. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 649-657.
23. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006 ; 47 : 1084-1093.
24. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005 ; 46 : 584-590.
25. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase : implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1370-1376.