

## 綜 説

## 最近の腎臓病学の進歩とあゆみ —Slit diaphragm と糸球体腎炎を中心に—

江 原 孝 史

信州大学医学部病理組織学講座

### Recent Advances in Nephrology : Slit Diaphragm and Glomerulonephritis

Takashi EHARA

Department of Histopathology, Shinshu University School of Medicine

---

**Key words** : slit diaphragm, glomerulus, glomerulonephritis, proteinuria

スリットダイアフラグム, 糸球体, 糸球体腎炎, 蛋白尿

## 序

近年は高齢化の進展, 糖尿病患者の増加もあり, 慢性腎不全患者の増加が著しい。2002年の全国データでは, 33,710人が新たに透析導入されていて, これは10年前のデータの16,543人と比較すると倍となっている<sup>1)</sup>。透析に至った原疾患は1990年のデータで慢性腎炎46.1%, 糖尿病性腎症26.2%と慢性腎炎が首位だったが, 1998年から糖尿病性腎症に首位を取って代わられその傾向は現在まで続いている。透析には年間1人あたり500万円以上の経費がかかり, 医療経済を圧迫している。一方, 移植を行うと, 移植時には透析とほぼ同じ経費がかかるものの, 以後はおよそ年間150万円程度に費用も抑えられるという試算もある。慢性腎不全問題はまさに焦眉の急といえる。

腎不全問題の解決のため, あるいは腎炎の原因を探るために多くの発見と研究の発展があった。腎臓病学は他の分野, 特に血液などと比較すると新しい知識が導入されるのが遅かった印象がある。しかし, 基礎研究の分野では, 2000年前後の年に足突起間の slit diaphragm (SD) に局在する分子あるいは関連分子がネフリンをはじめとして次々に発見され, それらの分子のノックアウトマウスの知見から, 足突起の形成や蛋白透過性に関わるこれらの分子の役割が明らかになってきた。臨床的には, 巣状糸球体硬化症においてこれ

らの基礎的な研究成果が最も反映されて新しい分類の試案も提唱されているが, 他にも肥満関連腎症の増加が明らかになり, IgA 腎症に関する知見も目を見張るものがある。ここでは, 最近のそんなトピックを中心にこの10年ほどの間の腎臓病学の進歩とあゆみについて, 糸球体上皮細胞研究と糸球体腎炎の話題を中心に眺めてゆくことにする。なお, 尿管, 間質, 血管については割愛した。

## I 糸球体基底膜

糸球体基底膜は, 緻密層とそれをはさむ内外透明層からなる三層構造を形成している。基底膜は陰性荷電を有して, いわゆるチャージバリアーならびにサイズバリアーを形成し物質の透過を規制していると考えられている。その陰性荷電の主役をなすのはヘパラン硫酸プロテオグリカンで, それが持つグリコサミノグリカン鎖を酵素消化によって除くと透過性の亢進が見られる<sup>2)</sup>。また, 実験腎炎でヘパラーゼのインヒビター投与で蛋白尿は減弱する<sup>3)</sup>。

## II 足突起と足細胞

糸球体上皮細胞(足細胞)は, 細胞体, 一次突起, 足突起からなり(図1), 足突起は糸球体係蹄を外側から被っている(図2)。細胞体と一次突起には微小管と中間径線維が分布し, 足突起は, アクチン, ミオシンII,  $\alpha$ アクチニン, ビンキュリンからなる収縮装置があり, アクチン線維は長軸方向に束状に走行している

別刷請求先: 江原 孝史 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部病理組織学

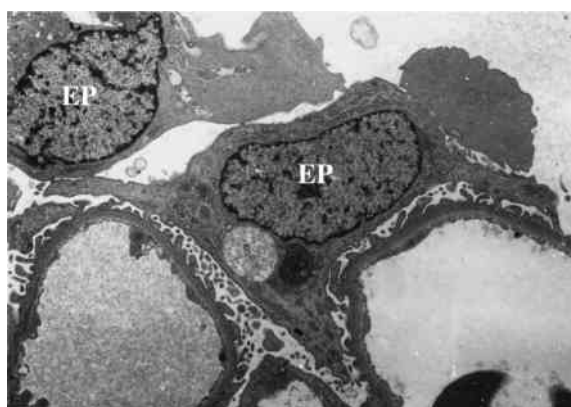


図1 糸球体上皮細胞 (EP) の透過型電顕像  
糸球体係蹄に突起を伸ばしている。×5,000

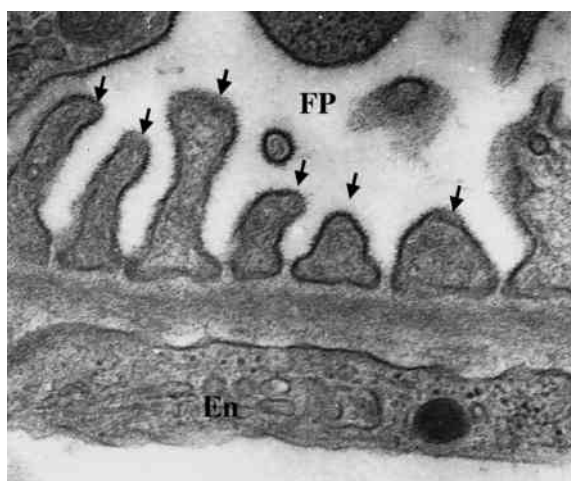


図2 足突起 (FP, 矢印) の透過型電顕像  
En, 内皮細胞 ×54,000

が, slit diaphragm (SD) より下には存在しない。

足突起は基底膜とは $\alpha 3 \beta 1$ -インテグリン<sup>4)</sup>と $\alpha$ - $\beta$ -ジストログリカン<sup>5)</sup>を介し基底膜に固定される。 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンのノックアウトマウスでは, 集合管の分枝の異常, 尿細管のライソゾームの異常とともに糸球体基底膜の構築が異常になり上皮細胞は足突起を作ることができず, 基底膜の異常と分枝形成の異常をきたし, 生後数時間で死亡してしまう<sup>6)</sup>。ジストログリカンは, 足突起の基底側に局限し, ジストログリカンの発現と実験的およびヒトの微小変化群の蛋白尿の程度とは負の相関がある<sup>5)</sup>。最近, インテグリン $\alpha 5$ <sup>7)</sup>と $\beta 4$ <sup>8)</sup>が足突起の基底膜側に見つかり, 表皮水泡症を合併したヒトの先天性の巣状糸球体硬化症の患児では $\beta 4$ のミューテーションが報告されている。

$\alpha$ アクチニン4はアクチニンファミリーの一員で, アクチンフィラメントを架橋する蛋白で, 糸球体では足細胞に特に多く発現している。足突起の扁平化は,

$\alpha$ アクチニン4の導入によりアクチン細胞骨格が再編成されてアクチンが凝集するのに伴って起こることが馬杉腎炎で明らかにされている<sup>9)10)</sup>。この遺伝子のミューテーションでは常染色体優性の遺伝性糸球体硬化症を引き起こし, *in vitro* ではミュータントの $\alpha$ アクチニン4は, 野生型アクチニンよりもアクチンフィラメントに強く結合することが報告された<sup>11)</sup>。 $\alpha$ アクチニン4の欠損したマウスでは週齢の増加とともに, 足突起の扁平化が高度になり進行性の蛋白尿と巣状糸球体硬化が起こるが, 変化は腎臓のみで他の臓器には影響がない<sup>12)</sup>。

ポドカリキシンは足細胞の尿腔側の細胞膜表面に存在し陰性荷電の主体であるが, これを欠損したマウスは足突起もSDも作られず生後すぐ死亡した<sup>13)</sup>。

シナプトポジンは足細胞特異的なアクチン結合蛋白で, これの欠損したマウスは足細胞の異常はなかったが, 腎摘や塩分負荷で蛋白尿が増加しプロタミン硫酸による足細胞の扁平化からの回復が障害された<sup>14)</sup>。

足細胞の障害には転写因子も関与していることが明らかになってきた。足細胞の障害に関与する転写因子として, *Pax2*, *WT1* (the Wilms tumor suppressor gene), *Pod1* (capsulin, epicardin), *kreisler*, *lmx1b*, *Mf2*などが知られている。

*WT1*はスプライシングの違いなどにより24種類の蛋白質を産生し, 転写因子などとして機能する。*WT1*遺伝子の部分的変異で糸球体硬化の起こるものにはFraiser症候群とDenys-Drash症候群がある。Denys-Drash症候群はウイルス腫瘍, 男性仮性半陰陽, 腎症を三徴とするまれな疾患であるが, 1991年にPelletierら<sup>15)</sup>はこの疾患の原因は*WT1*の突然変異が原因であると報告した。そして*WT1*の遺伝子異常をもった実験動物から足細胞, 糸球体係蹄の異常が見つかっている<sup>16)</sup>。

*Lmx1b*はnail-patella syndrome (常染色体優性, 膝外骨の低形成などの骨格の異常, 爪の形成不全による変型, 最初は腎症状はないが, 後に蛋白尿, ネフローゼを呈する)で欠失している遺伝子として同定された。*Lmx1b*のノックアウトでは基底膜のコラーゲンの発現低下と足細胞の分化の障害が起きる。ホモ欠損では, 生後24時間以内に死亡し, 糸球体と足細胞は未熟で足突起, SDもできなかった。このことは, 足突起はできるがSDのできないネフリン欠損マウスや, いったんできてから足突起の消失するCD2-associated protein (CD2-AP)欠損マウスなどよりも足細

胞発生の早い段階で異常が起きることを示している<sup>17)</sup>。さらに、*Lmx1b* は CD2-AP, NPHS2 (podocin) などの足細胞の分化と機能に重要な蛋白の調節もしている。

Rho small G 蛋白はアクチン細胞骨格の再構成の重要なメディエーターで、細胞形態、運動、接着の変化に関係する。Rho GDI $\alpha$  の欠損したマウスではネフローゼ症候群に似た蛋白尿をきたす<sup>18)</sup>。

Glomerular epithelial protein1 は足細胞特異的な receptor tyrosine phosphatase で足細胞の表面に存在し、そのノックアウトマウスでは足細胞のストレスに感受性があり、足突起はたこ足状でなくアメーバ様の形態を呈する<sup>19)</sup>。

巣状糸球体硬化症では、足細胞の異常のみならず蛋白の透過性を亢進する循環血中の因子が存在し、プロテインA に結合し50kdの分子量を持つ<sup>20)</sup>。

これらのデータなどを参考に足突起の障害の原因として5つの障害が現在考えられている (表1)。また、足細胞の障害の時期と程度をコントロールすることによって新しい糸球体硬化のモデルの開発が最近報告され、治療方法の開発の可能性がでてきた。Matsusaka ら<sup>21)</sup>は、ヒト CD25 (IL-2 レセプター) を足細胞のみに特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し、CD25 に対する immunotoxin を静注し足細胞障害を随時引き起こすことに成功した。

表1 足突起の障害のメカニズム

- 1) SD complex と脂肪 raft の形成障害
- 2) アクチン骨格の直接の障害
- 3) GBM の障害や GBM と足細胞との相互作用の障害
- 4) 足細胞の陰性荷電ないし GLEPP-1 の活性の障害
- 5) 循環血中のアルブミン関連の因子による足細胞障害

### III Slit diaphragm (SD)

SD は糸球体足細胞の足突起同士を橋渡しする膜構造で、基底膜に接している。電顕的には膜構造には見えませんが (図3)、接線方向からタンニン酸染色を使ってみると中心のフィラメントをはさむジッパー様の構造に見える<sup>22)</sup>。ネフローゼ症候群でもこの膜構造には超微形態的变化は認められない。以前から SD が蛋白透過の主要バリアーであるという報告があったが、1998年のネフリンの発見以降、SD に局在するかなしいしそれに関連した分子群が次々に発見された。SDにはネフリン、Neph1, FATなどが局在し、また CD2-AP, ZO-1, podocin などが SD 関連蛋白として存在し、これらの分子をノックアウトして生まれたマウスの知見からこれらの分子の役割が明らかにされ、さながら SD 時代の感を呈する。図3に SD 関連分子を発見年代順に並べた。

ZO-1 は225KD の tight junction に存在する蛋白で、junction の細胞質側に存在する。ZO-1 は糸球体では足突起の SD に接する部位に局在して、アクチン系の細胞骨格と相互作用し、おそらくチロシンのリン酸化

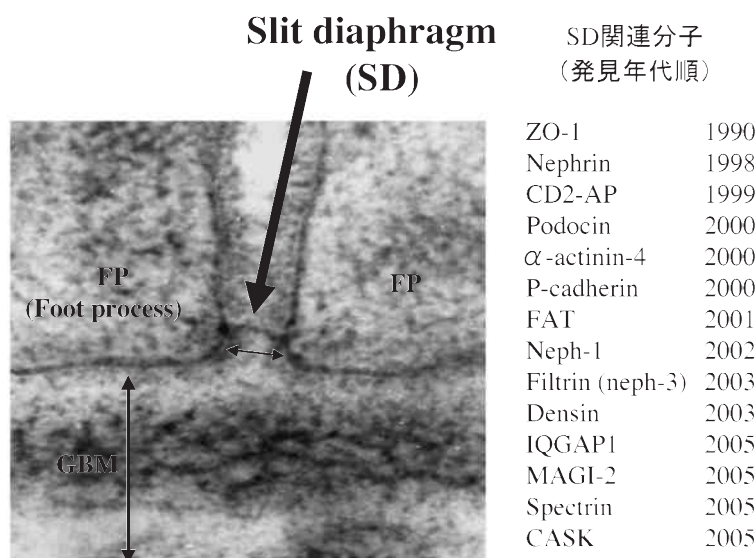


図3 Slit diaphragm (SD) の透過型電顕像とSD 関連蛋白 (発見順)  
SD は足突起を繋ぐ膜構造 (短矢印) として見える。  
FP (foot process), GBM; 糸球体基底膜 (長矢印)  $\times 80,000$

を通じて細胞シグナル伝達に関与している<sup>23)</sup>。ZO-1のPDZドメイン蛋白はNephファミリーメンバーのC末端に結合する。ミューニックウイスターフロメーターラットは正常の足細胞足突起とSDを持つが、ZO-1の分布が欠損していて、特発性の蛋白尿をきたす。これをアンギオテンシン変換酵素のインヒビターで治療すると蛋白尿が改善し、ZO-1の分布が正常に戻る<sup>24)</sup>。

ネフリンはSDに存在する膜貫通型糖蛋白で、フィンランド型の先天性ネフローゼ症候群の標的遺伝子であるNPHS1遺伝子の産物である<sup>25)26)</sup>。これは免疫グロブリンのスーパーファミリーに属し、ラット、マウス、ヒトで高度に保存されている。ヒトでは1241アミノ酸残基からなりN末端に8個の免疫グロブリンモジュール、1個のフィブロネクチン型のIII型モジュール、10個のN-glycosylation siteと単一の膜貫通部を持つ。細胞内ドメインは他のどの蛋白とも相同性がない<sup>27)</sup>。マウスのネフリンは1242アミノ酸残基からなり、ヒトのネフリンとは82%の相同性があり、ラットネフリンは1234アミノ酸残基からなり、ヒトと89%の相同性がある<sup>28)29)</sup>。細胞外ドメインの構造から判断するとネフリンは接着レセプターと考えられる。細胞内ドメインの欠失によって、フィンランド型の先天性ネフローゼ症候群を発症することから、ネフリンは糸球体係蹄の透過機能に役割を果たしていることは想像されるがその詳しい機能についてはまだよくわかっていない。実は、ネフリンがヒトでSDに見つかる前からすでに、ラットに蛋白尿を惹起させる糸球体成分に対するモノクローナル抗体が新潟大学のグループによって発見されていた<sup>30)</sup>。この抗体はラット糸球体のSDを認識することは当初からわかっていたが、抗体の認識するエピトープはしばらく不明だった。しかし、ネフリンの発見を通して、TophamとKawachiら<sup>31)</sup>は、このモノクローナル抗体がネフリンの細胞外ドメインに対する抗体であること証明した。抗ネフリン抗体は、1回の静注のみでラットに蛋白尿を惹起することができる。ネフリンのホモ欠損マウスは、多量の蛋白尿により生後すぐに死亡し、腎臓ではボウマン腔の拡張、足突起の退縮がありSDが形成されなかった<sup>32)</sup>。さらに最近のデータでは、CASK (calcium/calmodulin-dependent serine protease kinase), spectrinなどの細胞結合に関連する鑄型蛋白群とネフリンがコンプレックスを形成して、アクチンと繋がっていることが明らかになった<sup>33)</sup>。さらにelectron tomographyを使った研究で、

ネフリンがSDのpore構造の鑄型形成に直接関与して大きな分子を保持しているらしいことも明らかになってきている<sup>34)</sup>。

CD2-APはナチュラルキラー細胞の表面マーカーであるCD2に結合する蛋白として発見され、腎臓では足細胞に発現している。この蛋白のホモ欠損マウスは大量の蛋白尿で生後すぐに死んでしまう<sup>35)</sup>。このことはCD2-APの透過装置としての役割を示している。CD2-APのヘテロ欠損マウスは糸球体疾患になりやすく、multivesicular bodyの形成が欠損しているために細胞内の分解系が障害されている。CD2-APはネフリン、アクチン、ポドシンと直接associateしている。FSGS患者の中にもこの蛋白のヘテロ欠損が見つまっている<sup>36)</sup>。

NPHS2の遺伝子産物のポドシンはストマチンファミリーの新しいメンバーでSD近傍の足突起の膜に局在している<sup>37)</sup>。ポドシンはlipid raftの中でオリゴマーとなりCD2-APとネフリンとassociateしている<sup>38)</sup>。ポドシンはまたネフリンのシグナリングも促進する。ピューロマイシンアミノヌクレオシド腎症ではポドシンは新しくできたtight junctionに再分布する<sup>39)</sup>。ポドシンはまたSDの構造形成の鑄型として働く。NPHS2のミューテーションは常染色体劣性のステロイド抵抗性のネフローゼ症候群の原因となる<sup>37)</sup>。また孤発性の巣状糸球体硬化も起こすことがある。

P-cadherinはSDのコア蛋白として報告された<sup>40)</sup>。このことからSDはtight junctionの亜型でなく、adherens junctionの亜型として考えられている。しかし、P-cadherinの糸球体内での局在を同じ抗体で追試しても以前の報告と同じ結果が得られず、いまのところその存在は論争中である<sup>41)</sup>。

Fatは巨大なプロトカドヘリンで、SDのネフリンの部位に一致して局在している<sup>42)</sup>。また細胞質内ではZO-1とともに局在している。Fat1を欠損するマウスではSDがなく足突起の扁平化をきたし周産期に死亡してしまうこと<sup>43)</sup>、アミノヌクレオシド腎症では、その発現は増強し、未熟な腎の方が成熟した腎よりも*in situ hybridization* (ISH)でのFat1のシグナルは強いことなど<sup>44)</sup>から、Fat1は接着装置としてのSDの発達と機能に必要と考えられる。

Neph-1はネフリンと相同の分子でレトロウイルスによるmutagenesisによって発見された。マウスでNeph-1遺伝子を破壊すると足突起の扁平化、高度の蛋白尿、胎児期の死亡をもたらす<sup>45)</sup>。Neph-1も免疫

グロブリンのスーパーファミリーに属する膜貫通型蛋白で、ネフリンと Neph-1 は SD においてホモないしヘテロダイマーを形成している<sup>46)</sup>。さらにポドシン, ZO-1 とともに相互作用している<sup>47)48)</sup>。

デンシンはネフリンに関係する蛋白として糸球体可溶成分から抗ネフリン抗体により沈降, 同定されたが, 元来はラット脳のシナプス分画から精製され脳に特異的に存在する蛋白として知られていた。神経細胞の機能と形態を維持し  $\alpha$ アクチニン 4 と相互作用する性質などから, 他の分子とともにネフリンに associate して足細胞の機能維持に働いていると考えられている<sup>49)</sup>。

フィルトリンはネフリンに相同性の蛋白として発見された。抗体を使って調べるとヒトでは糸球体とともに近位尿細管, 遠位尿細管にも発現している<sup>50)</sup>。

#### IV メサンギウム

ラットにおいては, 胸腺に対する抗体を作成するとそれが糸球体のメサンギウムにも共通抗原性を持つため, メサンギウム細胞にも結合しいわゆるメサンギウム融解を引き起こし, 糸球体が風船状に膨らみバルーン化という状態になる。この修復過程で, メサンギウム細胞に増殖性変化が起きるが, この時メサンギウム細胞には通常では観察されない平滑筋アクチンの表出が観察され, メサンギウム細胞が形質転換された状態になる。この形質転換したメサンギウム細胞は糸球体のリモデリングに影響を与え, メサンギウム基質の量を変化させる。中等度の量のメサンギウム基質は糸球体の完全な修復を行い, 過剰なメサンギウム基質は糸球体のリモデリングを遅延させ結果的に糸球体硬化をきたすことが明らかになった<sup>51)</sup>。

メグシンは培養ヒトメサンギウム細胞の遺伝子的な解析で発見されたメサンギウム細胞特異的な分子で, ラットにも発現している<sup>52)</sup>。メグシンは serpin (serine protease inhibitor) スーパーファミリーに属し, これには squamous cell carcinoma antigen 1 (SCCA 1) や plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) など含まれる。Serpins はチキンの卵白アルブミンに高度に相同性がある。Megsin の名前は, mesangial cell-specific gene with homology to serpin の略である。メグシンはさらに ov-serpin というサブグループに属し, このグループは 18q21.3 と 6q25 の染色体上にあり蛋白分解酵素インヒビターとしての活性を持つが, 細胞内での局在, 生物学的機能などはさまざまである。

Serpins としての機能的特徴はマウスやラットの種をこえて保存されている<sup>53)</sup>。動物モデルでメグシンの up regulation が見られる。例えばラットの Thy-1 腎炎では, 腎炎惹起後 8 日目の細胞増殖の活発な時期にメグシンの mRNA 発現が亢進している<sup>54)</sup>。メグシンを高発現したトランスジェニックマウスではメサンギウムの拡大と細胞が増加した。ISH ではメグシンの mRNA はヒトの正常糸球体に選択的に発現しているが, 蛋白レベルでの発現はメサンギウムの他に, 糸球体上皮細胞の一部にも発現している。ヒトの腎炎で ISH を行って調べてみると, IgA nephropathy や diabetic nephropathy で, メグシンが高度に発現していた<sup>55)</sup>。In vitro ではプラスミンが標的の可能性があり, プラスミンに共有結合し, その蛋白分解酵素活性を抑制するらしい。メグシンはメサンギウム細胞の生物学的な機能を modulate する重要な役割を果たしている。

SD と比べると, メグシン以外ではメサンギウム細胞に特異的に発現する蛋白は少ないように思われる。前述の SD 関連の CD 2-AP ノックアウトマウスではメサンギウム細胞の増殖, 基質の増加が報告されている<sup>35)</sup>が, こうした足細胞関連の分子の異常とメサンギウム細胞やメサンギウム基質との関係がこれからの重要な研究テーマの 1 つになってくると思われる。

#### V 内皮細胞

ヒト糸球体内皮細胞の培養が 1992 年から可能になった<sup>56)</sup>。糸球体内皮細胞は MCP-1 などのさまざまな chemotactic factor, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  などのサイトカイン, ICAM-1, VCAM-1 などの接着因子やプロテオグリカン等も産生している<sup>57)</sup>。ピューロマイシンを用いたモデルでは, 足細胞とともに内皮細胞も障害されていることが, プロテオグリカンを調べてわかった<sup>58)</sup>。最近では, 腎間質の血管の内皮細胞の培養も可能になり, 糸球体内皮細胞とヒト臍帯血管細胞の比較検討によると, 腎間質血管の内皮細胞は, フォンウィルブランド因子, Flk-1 の発現などの違いから糸球体内皮よりも臍帯血管の内皮細胞に似ているということが明らかになり臍帯内皮が間質血管内皮細胞の代わりに研究に用いることができることが明らかになった<sup>59)</sup>。動物実験やヒトの例の研究を通して, 糸球体における蛋白の透過性には, 糸球体基底膜と SD が深く関わり, 内皮細胞は従来の電顕的観察では有窓性で (図 4), 物質が自由に透過できると考えられていた。

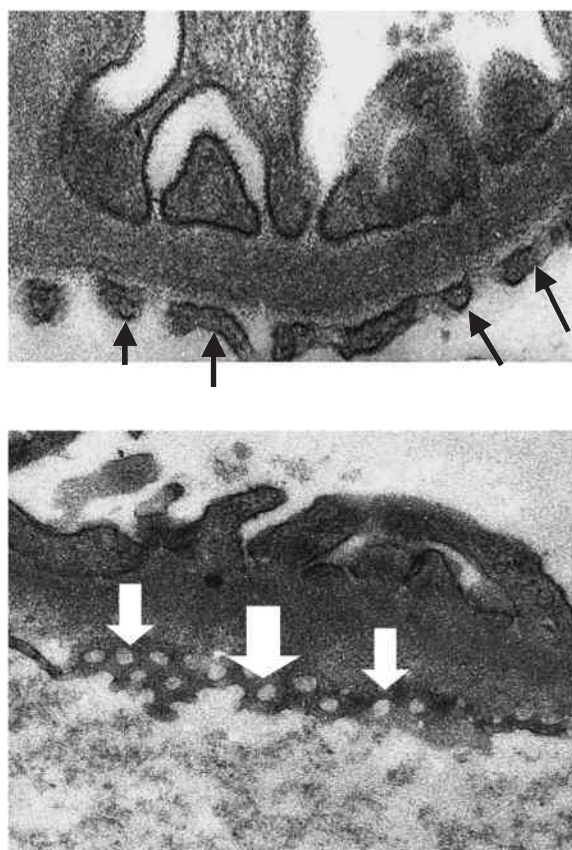


図4 糸球体内皮細胞の透過型電顕像  
 (上) 糸球体内皮細胞は電顕で見ると細胞質の間が空いている。  
 黒矢印、内皮細胞 ×4,000  
 (下) 内皮細胞を接線方向に切られた面で見ると丸く穴のあいた有窓性(白抜き矢印)の構造が明らかとなる。×4,000

しかし、RostgaardとQvortrup<sup>60)</sup>は、人工血液による還流固定で、糸球体内皮細胞のいわゆる窓の部分にも膜様のダイアフラグム構造がありフィラメント構造がそこから血管腔に突起の様にてていることを明らかにした。さらにそのフィラメント構造は、糸球体の内皮と傍尿管毛細血管の内皮とで異なることも明らかにした。最近の研究で、フィラメント部分はプロテオグリカン、グリコサミノグリカン鎖や血漿蛋白 (orosomucoid) 等によって高度に陰性に荷電して、蛋白透過の一翼を担っているらしいことが解明されつつあり<sup>61)</sup>、今後の研究の成果が待たれる。糸球体での物質の透過性にはおそらく、基底膜、SDに加えて内皮のダイアフラグムの三者が共同してそれぞれの役割を果たしているに違いない。

## VI 各種腎疾患のトピックス

### A 溶連菌感染後腎炎

Nephritis associated plasmin receptor (NAPlr) はA群溶連菌から分離されプラスミンに結合し、*in vitro* では補体を活性化する。溶連菌感染後急性糸球体腎炎患者から得られた NAPlr のアミノ酸配列を調べ、データベースでスクリーニングしたところ溶連菌の glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase と一致することがわかった。溶連菌感染後腎炎患者の生検組織を NAPlr 抗体を用いて調べると、NAPlr は病気の初期 (発症から2週間まで) に認められるが、C3やIgGとは共存しない。抗 NAPlr 抗体は感染後腎炎に罹患した多くの患者血清に存在しその抗体価も高値を示し、しかも10年もの間高いままであることが明らかになった<sup>62)</sup>。溶連菌感染後糸球体腎炎は近年、発症数が減少し軽症化しているといわれるが、軽症化に否定的な報告もある<sup>63)</sup>。いったんおさまった流行も衛生状態の悪化により再流行することは世界各地で常に起こっている<sup>64)</sup>。不顕性感染も多く存在し、原発性腎炎を除いた生検例を電顕で調べるとその10%程度 (57/543例) に感染後腎炎の証拠が見つかりそのうち40%に糖尿病性腎症が合併していたという<sup>65)</sup>。予後は、小児ではネフローゼ症候群や急性腎不全を合併しているも良好であるが<sup>66)</sup>、成人では、糖尿病や肝硬変の合併が多く必ずしも良好ではない。

### B 巣状糸球体硬化症 (Focal segmental sclerosis and hyalinosis)

足細胞の基礎研究と臨床的研究によってさまざまな原因で上皮細胞障害が起きることが明らかになってきた。これらの病因のデータをもとに、新しい巣状糸球体硬化症の分類試案が、D'Agatiら<sup>67)</sup>により発表されている (表2)。この分類では、巣状糸球体硬化症は一次性 (特発性) と二次性に大きく分類され、後者には近年明らかになった家族性ないし遺伝性の巣状糸球体硬化症として、 $\alpha$ アクチニン4、ポドシン、WT-1、 $\beta$ インテグリンの異常などが含まれる。また二次性には、膀胱尿管逆流、片腎 (先天性、手術によるものなど)、高血圧、チアノーゼ心疾患などが含まれる。薬物による巣状糸球体硬化はヘロイン、インターフェロン $\alpha$ 、リチウムなどによって起こり、ウイルスによるものでは、HIVが知られている。形態的分類では、非特異型型 (メサンギウムの分節性の増加による閉塞)、門部周囲型 (門部周囲に硝子化を伴う糸球体が少なくとも1つある) (図5)、細胞型型 (分節状の管内型細胞増殖)、糸球体尖型型 (近位尿管に近い部に分節性病変がある)、虚脱型型 (図6)、な

表2 FSGS の病因的分類

一次性 (特発性) 二次性
1 家族性, 遺伝性 足細胞関連分子の遺伝子変異 ( $\alpha$ アクチニン 4, ポドシン, WT-1, $\beta$ インテグリン)
2 ウイルス関連 HIV-1, Parvovirus B-19
3 薬物誘発性 Heroin, Interferon- $\alpha$ , Lithium, Pamidronate
4 構造的機能的適応
A ネフロン減少性 Oligomeganephronia 片側腎無形成 膀胱尿管逆流 外科的切除 進行性腎疾患によるネフロン減少 慢性拒絶腎
B 非ネフロン減少性 高血圧 肥満 急性血管閉塞疾患 (コレステロール塞栓等) チアノーゼ型心臓疾患など

どの5つの亜型に分かれる。病因論的な分類と、形態的分类とは今のところ対応関係はない。従来から巣状糸球体硬化症の診断は光顕、電顕でも難しい場合が少なくないが、形態的亜型が増えたのと、遺伝によるものも単一の原因でないことが次第に明らかになり、さらには亜型の中には cellular variant 等の巣状糸球体硬化という名前にふさわしくない変化も含まれているため生検例の診断、分類に苦慮する場合が以前にもまして多くなっているのが実情である。

### C ループス腎炎

ループス腎炎とは SLE に伴う腎病変で、その変化は多彩で分類のもっともやっかいな腎炎の1つである。そのため、過去に何度も分類の改訂が行われてきた(1960, 1976, 1982, 1995)。2003年にループス腎炎の病理分類が改訂された<sup>68)69)</sup>。その特徴は、従来からのI型からVI型までの分類の大枠はそのまま、病変の定義を明確にしたこと、メサンギウムの変化の有無に関わらずワイヤーループなどの内皮下沈着、管内増殖あるいは管外増殖性変化に注目してそれらの変化の割合、つまり全糸球体の50%以下か以上で、III型(巣状ループス腎炎)とIV型(びまん性ループス腎炎)を分類したことにある(表3)。つまりヒアリン血栓、壊死や管内ないし管外増殖が見られる糸球体が全糸球体

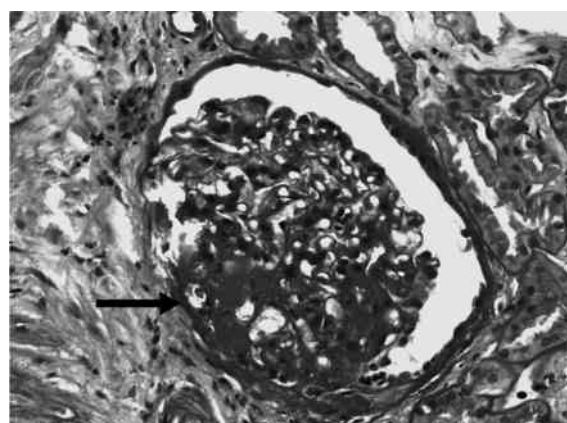


図5 巣状糸球体硬化症, perihillar variant (門部周囲型亜型)  
血管極周囲に硝子化(矢印)を認める。(PAS染色) ×350

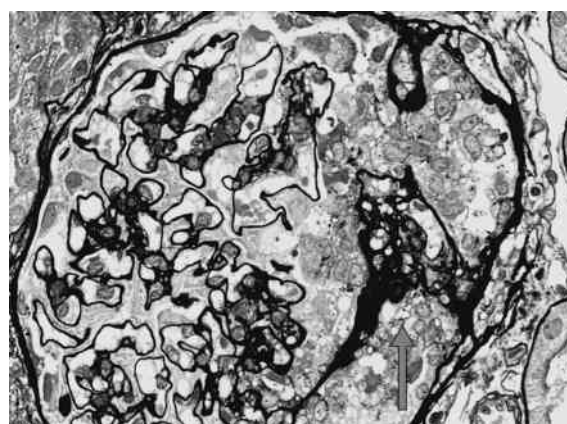


図6 巣状糸球体硬化症, collapsing variant (虚脱型亜型)  
係蹄の虚脱(矢印)と足細胞の肥大増殖を認めるのがこの亜型の特徴である。(PAM染色) ×400

の50%以下であればIII型, 以上がIV型に分類される。しかし新しい分類もまた問題点を残している。管内性病変とメサンギウム増殖の鑑別にはPAM染色などを丹念に見る必要がある。またIV型では活動性のあるなしとびまん性か分節性かによってさらに細分する作業がはいるため、さらに6つの亜型に細分類しなければならないのが面倒な作業で、臨床医が自分で生検の診断を行わねばならない場合は大変である。また糸球体以外の病変、血管、尿細管、間質については明確な規定がない点は将来の問題である。ループス腎炎は糸球体ごとに変化が異なるのが大きな特徴なので、50%という割合で線を引こうとする時にどの切片で判断して分類するかも常に問題になると思われる。

### D C1q nephropathy

C1qが優位に沈着する糸球体病変として報告された

表3 ループス腎炎分類 (ISN/RPS 2003)

I型	微小メサンギウムループス腎炎
II型	メサンギウム増殖性ループス腎炎
III型	巣状ループス腎炎
	III(A) 活動性
	III(A/C) 活動性および慢性
	III(C) 慢性非活動性
IV型	びまん性ループス腎炎
	IV-S(A) 活動性, びまん性分節増殖性
	IV-G(A) 活動性, びまん性全節増殖性
	IV-S(A/C) 活動性持続性, びまん性分節増殖性および硬化性
	IV-G(A/C) 活動性持続性, びまん性全節増殖性および硬化性
	IV-S(C) 瘢痕を伴う持続性非活動性, びまん性分節増殖性
	IV-G(C) 瘢痕を伴う持続性非活動性, びまん性全節増殖性
V型	膜性ループス腎炎
VI型	進行した硬化性ループス腎炎 (糸球体の90%以上が全節性硬化)

疾患で<sup>70)</sup>, 巣状糸球体硬化が病変の主体であるが, 微少変化の組織像を呈することもある。比較的若年者に発症するといわれている<sup>71)</sup>。診断のクライテリアは, C1qがメサンギウムに優位に沈着し (IgGが同等に光ることもある), 電顕で高電子密度沈着物を認め, かつ臨床的, 血清学的にSLEや低補体血症がないという点である。米国からの報告がほとんどで, 自験例の検討ではいまのところ確定的な症例は見つかっていないが, Kuwanoら<sup>72)</sup>の1例報告と久野らは20例をまとめて報告をしている (日本病理学会, 2005)。それによると日本人の場合微少変化が12例と多く, 次いでメサンギウム増殖性腎炎の像を呈したという。ステロイドに対する効果も一定せず, いまのところはっきりとした疾患概念, 疾患単位としてまとめられるような印象ではない。

### E IgA腎症

Koyamaら<sup>73)</sup>は, *staphylococcus aureus* のエンベロープ抗原に対するモノクローナル抗体を作成し, この細菌の抗原が, IgA腎症 (68%), MRSA腎症 (75%), 紫斑病腎炎 (60%) の糸球体に沈着しているIgAと共存していることを見出して, この抗原がIgA腎症を引き起こす可能性を指摘したことは注目される。IgA腎症患者では糸球体での平滑筋アクチンの発現が予後と相関することがKanekoら<sup>74)</sup>により報告されている。治療的には, 口蓋扁桃を摘出して, ステロイドを投与するとIgA腎症の治療に有効であるということがHotta<sup>75)</sup>により報告されているが, ステロイドの効果の方が大きく扁桃摘出の有効性を疑問視する意見もある。IgA腎症については, 日本腎臓学会による

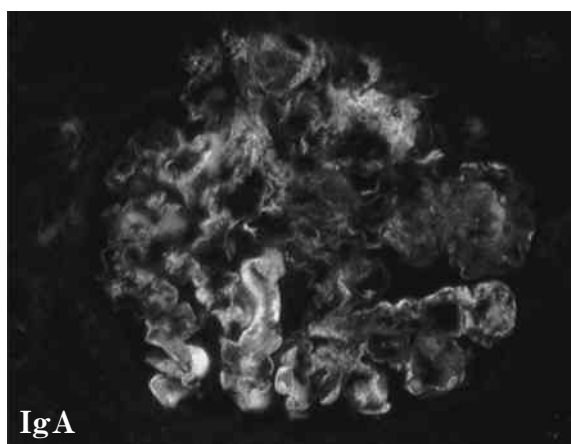
診療指針が発表され診断, 治療の統一化に向けた努力がなされている<sup>76)</sup>。さらに, 国際的な標準化についての取り組みも進行中である。

移植のドナーの腎を調べると, かなりの症例, およそ10パーセントくらいにIgAの沈着が見つかる<sup>77)</sup>。また, 家族性アミロイドーシス患者の生体肝移植前に行われる腎生検例を調べると, やはり1割くらいの症例にIgAの沈着が見つかるので (未発表データ), 日本人の場合IgAの沈着はかなり多いのではないかと考えられる。また, ネフローゼ症候群で発症し, 光顕的には微少変化の例で, 蛍光抗体でIgAの沈着を認める例が自験例を含め見つかっている<sup>78)</sup>。これらの例はもともとIgAの沈着があったところにいわゆるMCNS (minimal change nephrotic syndrome) を合併したと考えられる。ネフローゼ発症前には, 尿所見で異常のないことが多く, こういった症例を単なるIgAの沈着で病的意義はないと考えるか, それともIgA腎症に含めていいか解決すべき重要な課題を突きつけられている。

### F MRSA腎症

Koyamaら<sup>79)</sup>により1995年報告されたMRSAの感染後に起こる腎炎で, 当初はMRSAのエンテロトキシンが腎炎の発症過程でスーパー抗原として作用すると考え, super antigen 関連腎炎と呼ばれた。現在はMRSA腎症と呼ばれる。スーパー抗原はプロセシングを経ずにT細胞からの大量のサイトカイン産生を引き起こす。MRSA腎症は臨床的には比較的大量の蛋白尿を伴う急速進行性腎炎症候群として発症しポリクローナルな高ガンマグロブリン血症を呈する。組織学





IgA

図7 MRSA 腎症

蛍光抗体でIgAの高度の沈着がメサンギウム主体に認められる。×300

的には半月体形成を伴う管内増殖性ないしメサンギウム増殖性腎炎の像や時には溶血性尿毒症症候群に似た変化を呈することもある<sup>80)</sup>。蛍光抗体法ではIgA優位の沈着が見られる(図7)。患者は、一般のMRSA感染者と同じく高齢か重篤な基礎疾患を持つことが多い。この型の腎炎では、ステロイド投与により感染が悪化することがあり、感染症の治療を優先すべきという<sup>81)</sup>。

### G ANCA 関連腎炎

半月体形成性腎炎には、抗基底膜抗体腎炎(Good pasture 症候群)、免疫複合体型腎炎、抗好中球細胞質抗体腎炎(ANCA 関連腎炎)に大きく分かれる。ANCAはc-ANCAとp-ANCAに分かれるが、c-ANCAの標的抗原はproteinase-3(RP-3)で、p-ANCAの主な標的抗原はmyeloperoxidase(MPO)である。PR3-ANCAはウエーゲナー肉芽腫症の特徴的マーカーと考えられているが、その他、顕微鏡的血管炎や腎限局性のpauci-immune型半月体形成性腎炎の一部、心内膜炎に伴う半月体形成性腎炎などで陽性となる。我が国ではPR3-ANCA陽性例の急速進行性糸球体腎炎例は少なく、ANCA陽性の急速進行性糸球体腎炎例の10%未満がPR3であるにすぎない<sup>82)</sup>。しかし、外国ではPR3-ANCA陽性例は、ANCA陽性全体の30から62%を占めている<sup>82)</sup>。心内膜炎に伴う腎炎としては、従来から知られる免疫複合体型の半月体形成性腎炎の他に、上述のごとくPR3-ANCAが陽性の半月体形成性腎炎症例が知られてきた<sup>83)</sup>。また、ANCAと抗糸球体基底膜抗体がともに陽性を示す例も何例か観察され、抗糸球体基底膜抗体のみが単独に陽性の場合よりも合併例の方が、腎外症状が多彩で、

発症年齢が高くまた再発しやすいが、注目すべきは治療によく反応し予後がよいことが報告された<sup>84)</sup>。しかしそれに関しては否定的な報告が最近なされた<sup>85)</sup>。

### H 肥満関連腎症

1974年、肥満とネフローゼレベルの蛋白尿の例の報告がWeisingerら<sup>86)</sup>によりなされた。それ以後糸球体の腫大とFSGSの発生が肥満と関連させて考えられてきた。Kambhamら<sup>87)</sup>は71例の肥満関連腎症例を検討した結果、特発性の巣状糸球体硬化症と比較して、肥満関連腎症は潜在性に発症する傾向があり、コレステロール値が低く、巣状糸球体硬化やネフローゼ症候群の頻度、慢性腎不全に進行する率が特発性のFSGSより低く、糸球体の腫大は100%出現し、足突起の扁平化も軽度であり、さらに最近増加傾向にあること(emerging epidemic)などを報告した。糸球体の腫大の原因については、肥満による睡眠時無呼吸で低酸素状態が起こり、それが糸球体の血流動態に影響している可能性、あるいはインスリンのレニンアンジオテンシン系の影響、レプチンの効果などが推測されているが確かなことはわかっていない。前述の巣状糸球体硬化症の分類で、二次性の疾患に含まれる。日本でも近年報告が見られ、それによると肥満のみでは腎不全にならないが、高血圧や高脂血症などの合併があると腎不全のリスクが高くなるといわれている<sup>88)</sup>。

### I 腎移植

1980年代以降、シクロスポリン、タクロリムス等の免疫抑制薬の出現で臓器移植の成績は飛躍的に向上した。米国では腎移植の6割が献腎移植なのに比べ、我が国では年間約600例から750例の腎移植の大部分は生体腎移植で、献腎移植は2割程度にとどまる<sup>89)</sup>。ヨーロッパではユーロトランスプラント(オーストリア、ベルギー、ルクセンブルグ、オランダ、ドイツ、スロベニア)が最大規模の移植ネットワークで、年間3,000件の献腎移植を行っている。アジアの中でも、日本の腎移植数はきわめて少ないのが現状である。しかし、移植の成績では献腎の大部分が心停止後であるにも関わらず、欧米の脳死ドナーによる腎移植に匹敵する成績をおさめているのは特筆に値する。欧米でもドナー不足は深刻であるが、臓器提供施設内での移植を第一選択とするスペイン方式が、驚異的な臓器提供者の増加を示している。

腎移植の数が増えない原因として、末期腎不全の治療には、血液透析、腹膜透析、腎移植の3つの選択肢があることが患者にきちんと伝えられていないといっ

た情報提供に関しての問題が内在しているという報告がある<sup>90)</sup>。また脳死移植法が成立した結果、脳死でないと移植が受けられないとする考えがひろまってしまったため腎移植が影響をうけ、数が逆に減ってしまった。慢性腎不全患者は増加し続けるにも関わらず、移植が増えないという状況が生まれてしまった。

移植腎に現れる組織変化は拒絶反応から再発腎炎に至るまで多彩で、糸球体、尿細管間質、血管すべてがターゲットといえ生検組織の総合的な読みが要求される。移植腎に見られる拒絶反応の診断基準はバンフ分類が1991年から採用されているが、2003年に7回目がスコットランドのアーバインで開催された。拒絶反応は尿細管間質型と血管型に分けられていたが、この会議では抗ドナー抗体陽性でかつ免疫複合体の最終産物のC4dが傍尿細管毛細血管に沈着する抗体関連の拒絶の概念が、明確化され発表された<sup>91)</sup>。

### 1 抗体関連拒絶反応

ABO血液型不適合腎移植は、10年以上前には禁忌だったが、現在の日本の腎移植の10%以上を占める。その結果、従来の細胞性拒絶のほか、上に述べたように抗体が関与した液性免疫による抗体関連拒絶がクローズアップされてきた。抗体関連拒絶反応の診断には、MHCクラスIあるいはIIや血液型に対する抗体など抗ドナー抗体をflow cytometryで検出する必要がある。組織学的にはC4dか免疫グロブリンが傍尿細管毛細血管壁に沈着し、傍尿細管毛細血管などに好中球単核球の浸潤、集積があり内皮腫大、フィブリン血栓を伴う。間質浮腫、出血を伴い、重篤な場合は動脈にフィブリノイド壊死をきたす。ABO不適合例や最近では抗体関連の慢性拒絶反応としてもでてきている。

### 2 長期生着の問題

優れた免疫抑制薬の登場で、生体腎移植の5年生着率は95%に近づいている。しかし、シクロスポリンの導入により短期生着率は上がったが、長期になると従来のアザチオプリンとほぼ同じという結果になることがわかった。

慢性拒絶反応は長期生着例の腎機能が次第に機能低下する状態を意味し、主に径の大きい動脈の閉塞が原因と考えられるが、他にもドナーの年齢の問題（高齢者ドナーでは長期予後は最近の成績でもあまりよくない）、高血圧や高脂血症などの合併、慢性の抗体関連拒絶等もからんでくる。組織像では、移植後長期的になると細動脈の硝子硬化と巣状糸球体硬化の割合が多くなる。

い)、高血圧や高脂血症などの合併、慢性の抗体関連拒絶等もからんでくる。組織像では、移植後長期的になると細動脈の硝子硬化と巣状糸球体硬化の割合が多くなる。

### 3 異種移植

移植臓器不足の問題を解決するため、異種移植が研究されている。動物としては、ヒトに近く飼育しやすく霊長類と比べ倫理的問題もないブタが主に研究されている。しかし、ブタの血管内皮に存在する $\alpha$ Gal抗原とヒトに存在する抗 $\alpha$ Gal自然抗体によって、抗原抗体反応が起き、補体活性化も生じ超急性拒絶反応が惹起され凝固系の亢進、血栓形成、間質出血により移植臓器は移植直後に機能が廃絶してしまう。この超急性拒絶問題を解決するため、まずはじめ補体制御因子であるdecay accelerating factor (CD55)を導入したトランスジェニックブタが作成された<sup>92)</sup>。これによって移植直後の超急性拒絶反応は克服されたが、次に急性血管型拒絶反応の問題が残った。これには、 $\alpha$ Gal抗原を抑える必要があったが、そのためにはこの抗原を作り出す $\alpha$ 1,3-galactosyltransferase (GT)の活性を抑制しなければならない。マウスでは $\alpha$ 1,3-GTのノックアウトに成功したが、ブタでは $\alpha$ 1,3-Galは細胞の分化に必須で、ノックアウトは不可能と考えられた。しかし、クローン技術の発達により2002年には $\alpha$ 1,3-Galを抹消したブタの作成が報告された<sup>93)</sup>。このブタを使って移植実験が行われたが、いまのところは、臨床応用の段階にはない。

### ま と め

生検から見た最近の腎炎の傾向として、単一の病変でなく、複数の疾患、例えば糖尿病と他の原発性糸球体疾患による混合性の病変を呈する生検が増加傾向にある。

この数年間にSDに関連した分子をはじめとしてさまざまな発見があったが、それでもまだ未解決の問題は山積している。特発性FSGSの原因、膜性腎症の抗原、血尿の原因など。そしてなによりも、腎炎特異的ないし病因に基づく治療法の開発は緒に就いたばかりである。これまでの研究の土台をいかして、腎臓病治療の進歩発展が期待される。

### 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況. <http://www.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- 2) Kanwar YS, Farquhar MG: Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. Proc Natl Acad

- Sci USA 76 : 1303-1307, 1979
- 3) Levidiotis V, Freeman C, Punler M, Martinello P, Creese B, Ferro V, van der Vlag J, Berden JH, Parish CR, Power DA : A synthetic heparanase inhibitor reduces proteinuria in passive Heymann Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2882-2892, 2004
  - 4) Adler S : Characterization of glomerular epithelial cell matrix receptors. *Am J Pathol* 141 : 571-578, 1992
  - 5) Regele HM, Phillipovic E, Langer B, Poczewski H, Kraxberger I, Bittner RE, Kerjaschki D : Glomerular expression of dystroglycan is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 11 : 403-412, 2000
  - 6) Kreidberg JA, Donovan MJ, Goldstein SL, Rennke H, Shepherd K, Jones RC, Jaenisch R : Alpha 3 beta 1 integrin has a crucial role in kidney and lung organogenesis. *Development* 122 : 3537-3547, 1996
  - 7) Mayer G, Boileau G, Bendayan M : Furin interacts with proMT1-MMP and integrin alpha V at specialized domains of renal cell plasma membrane. *J Cell Sci* 116 : 1763-1773, 2003
  - 8) Kambham N, Tanji N, Seigle RL, Markowitz GS, Pulkkinen L, Uitto J, D'Agati VD : Congenital focal segmental glomerulosclerosis associated with beta 4 integrin mutation and epidermolysis bullosa. *Am J Kidney Dis* 36 : 190-196, 2000
  - 9) Shirato I, Sakai T, Kimura K, Tomino Y, Kriz W : Cytoskeletal changes in podocytes associated with foot process effacement in Masugi nephritis. *Am J Pathol* 148 : 1283-1296, 1996
  - 10) Smoyer WE, Mundel P, Gupta A, Welsh MJ : Podocyte alpha-actinin induction precedes foot process effacement in experimental nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 273 : F150-157, 1997
  - 11) Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, Mathis BJ, Roderiguez-Perez JC, Allen PG, Beggs AH, Pollak MR : Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 24 : 251-256, 2000
  - 12) Kos CH, Le TC, Sinha S, Henderson JM, Kim SH, Sugimoto H, Kalluri R, Gerszten RE, Pollak MR : Mice deficient in alpha-actinin-4 have severe glomerular disease. *J Clin Invest* 111 : 1683-1690, 2003
  - 13) Doyonnas R, Kershaw DB, Duhme C, Merckens H, Chelliah S, Graf T, McNagny KM : Anuria, omphalocele and perinatal lethality in mice lacking the CD34-related protein podocalyxin. *J Exp Med* 194 : 13-27, 2001
  - 14) Asanuma K, Kim K, Oh J, Giardino L, Chabanis S, Faul C, Reiser J, Mundel P : Synaptopodin regulates the actin-binding activity of alpha-actinin in an isoform-specific manner. *J Clin Invest* 115 : 1188-1198, 2005
  - 15) Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L, Fine RN, Silverman BL, Haber DA, Housman D : Germline mutation in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 67 : 437-447, 1991
  - 16) Hammes A, Guo JK, Lutsch G, Leheste JR, Landrock D, Ziegler U, Gubler MC, Schedl A : Two splice variants of the Wilms' tumor 1 gene have distinct functions during sex determination and nephron formation. *Cell* 106 : 319-329, 2001
  - 17) Chen H, Lun Y, Ovchinnikov D, Kokubo H, Oberg KC, Pepicelli CV, Gan L, Lee B, Johnson RL : Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome. *Nat Genet* 19 : 51-55, 1998
  - 18) Togawa A, Miyoshi J, Ishizaki H, Tanaka M, Takakura A, Nishioka H, Yoshida H, Doi T, Mizoguchi A, Matsuura N, Niho Y, Nishimune Y, Nishikawa S, Takai Y : Progressive impairment of kidneys and reproductive organs in mice lacking Rho GDIalpha. *Oncogene* 18 : 5373-5380, 1999
  - 19) Wharram BL, Goyal M, Gillespie PJ, Wiggins JE, Kershaw DB, Holzman LB, Dysko RC, Saunders TL, Samuelson LC, Wiggins RC : Altered podocyte structure in GLEPP1 (Ptpro)-deficient mice associated with hypertension and low glomerular filtration rate. *J Clin Invest* 106 : 1281-1290, 2000
  - 20) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F : Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334 : 878-883, 1996

- 21) Matsusaka T, Xin J, Niwa S, Kobayashi K, Akatsuka A, Hashizume H, Wang QC, Pastan I, Fogo AB, Ichikawa I: Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1013-1023, 2005
- 22) Rodewald R, Karnovsky MJ: Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. *J Cell Biol* 60 : 423-433, 1974
- 23) Schnabel E, Anderson M, Farquhar MG: The tight junction protein ZO-1 is concentrated along slit diaphragm of the glomerular epithelium. *J Cell Biol* 111 : 255-263, 1990
- 24) Macconi D, Ghilardi M, Bonassi ME, Mohamed EI, Abbate M, Colombi F, Remuzzi G, Remuzzi A: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats. *J Am Soc Nephrol* 11 : 477-489, 2000
- 25) Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1 : 575-582, 1998
- 26) Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestila M, Jalanko H, Holmberg C, Tryggvason K: Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 7962-7967, 1999
- 27) Tryggvason K: Unraveling the mechanism of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 10 : 2440-2445, 1999
- 28) Holzman LB, St.John PL, Kovari IA, Verma R, Holthofer H, Abrahamson DR: Nephrin localizes to the slit pore of the glomerular epithelial cell. *Kidney Int* 56 : 1481-1491, 1999
- 29) Ahola H, Wang SX, Luimula P, Solin ML, Holzman LB, Holthofer H: Cloning and expression of the rat nephrin homolog. *Am J Pathol* 155 : 907-913, 1999
- 30) Orikasa M, Matsui K, Oite T, Shimizu F: Massive proteinuria induced in rats by a single intravenous injection of a monoclonal antibody. *J Immunol* 141 : 807-814, 1988
- 31) Topham PS, Kawachi H, Haydar SA, Chugh S, Addona TA, Charron KB, Holzman LB, Shia M, Shimizu F, Salant DJ: Nephritogenic mAb 5-1-6 is directed at the extracellular domain of rat nephrin. *J Clin Invest* 104 : 1559-1566, 1999
- 32) Putaala H, Soininen R, Kilpelainen P, Wartiovaara J, Tryggvason K: The murine nephrin gene is specifically expressed in kidney, brain and pancreas: inactivation of the gene leads to massive proteinuria and neonatal death. *Hum Mol Genet* 10 : 1-8, 2001
- 33) Lehtonen S, Ryan JJ, Kudlicka K, Iino N, Zhou H, Farquhar MG: Cell junction-associated proteins IQGAP1, MAGI-2, CASK, spectrins, and  $\alpha$ -actinin are components of the nephrin multiprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 9814-9819, 2005
- 34) Wartiovaara J, Ofverstedt LG, Khoshnoodi J, Zhang J, Makela E, Sandin S, Ruotsalainen V, Cheng RH, Jalanko H, Skoglund U, Tryggvason K: Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. *J Clin Invest* 114 : 1475-1483, 2004
- 35) Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, Miner JH, Shaw AS: Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 286 : 312-315, 1999
- 36) Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, Miner JH, Unanue ER, Shaw AS: CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 300 : 1298-1300, 2003
- 37) Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C: NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 24 : 349-354, 2000
- 38) Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, Shaw AS, Holzman LB, Mundel P: Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2 AP and nephrin. *J Clin Invest* 108 : 1621-1629, 2001

- 39) Kawachi H, Koike H, Kurihara H, Sakai T, Shimizu F: Cloning of rat homologue of podocin: expression in proteinuric states and in developing glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 14: 46-56, 2003
- 40) Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P: The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 11: 1-8, 2000
- 41) Kawachi H, Shimizu F: Molecular composition and function of the slit diaphragm: nephrin, the molecule responsible for proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 4: 161-172, 2000
- 42) Inoue T, Yaoita E, Kurihara H, Shimizu F, Sakai T, Kobayashi T, Ohshiro K, Kawachi H, Okada H, Suzuki H, Kihara I, Yamamoto T: FAT is a component of glomerular slit diaphragms. *Kidney Int* 59: 1003-1012, 2001
- 43) Ciani L, Patel A, Allen ND, French-Constant C: Mice lacking the giant protocadherin mFAT1 exhibit renal slit junction abnormalities and a partially penetrant cyclopia and anophthalmia phenotype. *Mol Cell Biol* 23: 3575-3582, 2003
- 44) Yaoita E, Kurihara H, Yoshida Y, Inoue T, Matsuki A, Sakai T, Yamamoto T: Role of Fat1 in cell-cell contact formation of podocytes in puromycin aminonucleoside nephrosis and neonatal kidney. *Kidney Int* 68: 542-551, 2005
- 45) Donoviel DB, Freed DD, Vogel H, Potter DG, Hawkins E, Barrish JP, Mathur BN, Turner CA, Geske R, Montgomery CA, Starbuck M, Brandt M, Gupta A, Ramirez-Solis R, Zambrowicz BP, Powell DR: Proteinuria and perinatal lethality in mice lacking NEPH1, a novel protein with homology to NEPHRIN. *Mol Cell Biol* 21: 4829-4836, 2001
- 46) Gerke P, Huber TB, Sellin L, Benzing T, Walz G: Homodimerization and heterodimerization of the glomerular podocytes proteins nephrin and NEPH1. *J Am Soc Nephrol* 14: 918-926, 2003
- 47) Sellin L, Huber TB, Gerke P, Quack I, Pavenstadt H, Walz G: NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins. *FASEB J* 17: 115-117, 2003
- 48) Huber TB, Schmidts M, Gerke P, Schermer B, Zahn A, Hartleben B, Sellin L, Walz G, Benzing T: The carboxyl terminus of Neph family members binds to the PDZ domain protein zonula occludens-1. *J Biol Chem* 278: 13417-13421, 2003
- 49) Ahola H, Heikkila E, Astrom E, Inagaki M, Izawa I, Pavenstadt H, Kerjaschki D, Holthofer H: A novel protein, densin, expressed by glomerular podocytes. *J Am Soc Nephrol* 14: 1731-1737, 2003
- 50) Ihalmo P, Palmen T, Ahola H, Valtonen E, Holthofer H: Filtrin is a novel member of nephrin-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 300: 364-370, 2003
- 51) Zhang L, Aoyagi D, Nakazawa K, Otani M: Post-inflammatory glomerular remodeling is influenced by transformed mesangial cells. *Pathol Int* 55: 189-201, 2005
- 52) Wada T, Miyata T, Inagi R, Nangaku M, Wagatsuma M, Suzuki D, Wadzinski BE, Okubo K, Kurokawa K: Cloning and characterization of a novel subunit of protein serpine/threonine phosphatase 4 from mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 12: 2601-2608, 2001
- 53) Inagi R, Miyata T, Suzuki D, Toyoda M, Wada T, Ueda Y, Izuhara Y, Sakai H, Nangaku M, Kurokawa K: Specific tissue distribution of megsin, a novel serpin, in the glomerulus and its up-regulation in IgA nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 286: 1098-1106, 2001
- 54) Nangaku M, Miyata T, Suzuki D, Umezono T, Hashimoto T, Wada T, Yagi M, Nagano N, Inagi R, Kurokawa K: Cloning of rodent megsin revealed its up-regulation in mesangioproliferative nephritis. *Kidney Int* 60: 641-652, 2001
- 55) Miyata T, Nangaku M, Suzuki D, Inagi R, Urugami K, Sakai H, Okubo K, Kurokawa K: A mesangium-predominant gene, megsin, is a new serpin upregulated in IgA nephropathy. *J Clin Invest* 102: 828-836, 1998
- 56) Green DF, Hwang KH, Ryan US, Bourgoignie JJ: Culture of endothelial cells from baboon and human glomeruli. *Kidney Int* 41: 1506-1516, 1992
- 57) Park SK, Yang WS, Lee SK, Ahn H, Park JS, Hwang O, Lee JD: TGF- $\beta$  down-regulates inflammatory cytokine-induced VCAM-1 expression in cultured human glomerular endothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 15: 596-604, 2000

- 58) Bjornson A, Moses J, Ingemansson A, Haraldsson B, Sorensson J : Primary human glomerular endothelial cells produce proteoglycans, and puromycin affects their posttranslational modification. *Am J Physiol Renal Physiol* 288 : F748-756, 2005
- 59) McGinn S, Poronnik P, Gallery ED, Pollock CA : A method for the isolation of glomerular and tubulointerstitial endothelial cells and a comparison of characteristics with human umbilical vein endothelial cell model. *Nephrology (Carlton)* 9 : 229-237, 2004
- 60) Rostgaard J, Qvortrup K : Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res* 53 : 1-13, 1997
- 61) Sorensson J, Matejka GL, Ohlson M, Haraldsson B : Human endothelial cells produce orosomucoid, an important component of the capillary barrier. *Am J Physiol* 276 : H530-534, 1999
- 62) Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, Sugisaki T, Boyle MDP : Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis : Characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol* 15 : 1785-1793, 2004
- 63) 都留 徳, 小野郁子, 井手 健, 新居見和彦, 時枝啓子 : 溶連菌感染後急性糸球体腎炎—24年間 (1974-1997) に経験した115例の臨床的検討. *日小誌* 102 : 771-776, 1998
- 64) Sarkissian A, Papazian M, Azatian G, Arikiant N, Babloyan A, Leumann E : An epidemic of acute postinfectious glomerulonephritis in Armenia. *Arch Dis Child* 77 : 342-344, 1997
- 65) Haas M : Incidental healed postinfectious glomerulonephritis : A study of 1012 renal biopsy specimens examined by electron microscopy. *Hum Pathol* 34 : 3-10, 2003
- 66) 土屋正己, 林田真理, 柳原 剛, 吉田順子, 大橋隆治, 立麻典子, 宗像恵美子, 山本博章, 村上睦美, 福永慶隆 : 小児期に発症した溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) の長期予後に関する前方視的検討 (抄録). *日児誌* 104 : 166, 2001
- 67) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jenette JC : Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : A working proposal. *Am J Kidney Dis* 43 : 368-382, 2004
- 68) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M : The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65 : 521-530, 2004
- 69) 長田道夫, 槇野博史, 秋草文四郎, 今井裕一, 北村博司, 重松秀一, 杉崎徹三, 城 謙輔, 田口 尚, 中野正明, 中林公正, 横山 仁, 山口 裕 : ループス腎炎病理診断の新しい分類—ISN/RPS2003年改訂分類の要点と診断マニュアル—. *日腎会誌* 46 : 383-395, 2004
- 70) Jenette JC, Hipp CG : C1q nephropathy : a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 6 : 103-110, 1985
- 71) Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM, D'Agati VD : C1q nephropathy : a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 64 : 1232-1240, 2003
- 72) Kuwano M, Ito Y, Amamoto Y, Aida K : A case of congenital nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence. *Pediatr Nephrol* 7 : 452-454, 1993
- 73) Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, Shimizu Y, Hirayama K, Usui J, Nagata M, Yoh K, Yamagata K, Muro K, Kobayashi M, Ohtani K, Shimizu T, Shimizu T : Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int* 66 : 121-132, 2004
- 74) Kaneko Y, Nakazawa K, Higuchi M, Hora K, Shigematsu H : Glomerular expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin reflects disease activity of IgA nephropathy. *Pathol Int* 51 : 833-844, 2001
- 75) Hotta O : Use of corticosteroids, other immunosuppressive therapies, and tonsillectomy in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 24 : 244-255, 2004
- 76) 富野康日己 : IgA 腎症診療指針. *日腎会誌* 4 : 487-493, 2002
- 77) Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y : Incidence of latent mesangial IgA deposition

- in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 63 : 2286-2294, 2003
- 78) 塚田三佐緒, 本田一穂, 新田孝作, 湯村和子, 二瓶 宏: 微少変化型ネフローゼに合併する潜在性 IgA 沈着症の検討. *日腎会誌* 45 : 681-688, 2003
- 79) Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, Aoki Y, Sakurai H, Sakurayama N, Fukao K : Glomerulonephritis associated with MRSA infection ; a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 47 : 207-216, 1995
- 80) Kano M, Shimojo H, Shiozawa S, Komiyama Y, Oguchi T, Nakazawa K, Ehara T, Itoh N, Shigematsu H : Staphylococcus aureus-associated nephritis with histologic features resembling hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 1 : 56-61, 1997
- 81) Nagaba Y, Hiki Y, Aoyama T, Sano T, Matsuo T, Shimizu T, Tateno S, Sakamoto H, Kamata K, Shigematsu H, Higashihara M, Kobayashi Y : Effective antibiotic treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus-associated glomerulonephritis. *Nephron* 92 : 297-303, 2002
- 82) 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会 : 急速進行性腎炎症候群の治療指針. *日腎会誌* 44 : 55-82, 2002
- 83) Wagner J, Andrassy K, Ritz E : Is vasculitis in subacute bacterial endocarditis associated with ANCA? *Lancet* 337 : 799-800, 1991
- 84) Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD : An overlapping etiology of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 43 : 388-393, 2004
- 85) Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW : Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 46 : 253-262, 2005
- 86) Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge L, Swenson RS : The nephrotic syndrome : A complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 81 : 440-447, 1974
- 87) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD : Obesity-related glomerulopathy : an emerging epidemic. *Kidney Int* 59 : 1498-1509, 2001
- 88) Sasatomi Y, Tada M, Uesugi N, Hisano S, Takebayashi S : Obesity associated with hypertension or hyperlipidemia accelerates renal damage. *Pathobiology* 69 : 113-118, 2001
- 89) 斉藤和英, 高橋公太 : 腎移植 : わが国と世界の趨勢を比較して. *日腎誌* 46 : 2-11, 2004
- 90) 柴崎有吾 : 末期腎不全治療のオプション提示—特に腎移植の説明に関して. *日腎誌* 46 : 347-359, 2004
- 91) Racusen LC, Halloran PF, Solez K : Banff 2003 meeting report : new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* 4 : 1562-1566, 2004
- 92) Langford GA, Yannoutsos N, Cozzi E, Lancaster R, Elsome K, Chen P, Richards A, White DJ : Production of pigs transgenic for human decay accelerating factor. *Transplant Proc* 26 : 1400-1401, 1994
- 93) Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, Boone J, Wells KD, Chen SH, Ball S, Specht SM, Polejaeva IA, Monahan JA, Jobst PM, Sharma SB, Lamborn AE, Garst AS, Moore M, Demetris AJ, Rudert WA, Bottino R, Bertera S, Trucco M, Starzl TE, Dai Y, Ayares DL : Production of  $\alpha$ 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* 299 : 411-414, 2003

(H 17. 9. 6 受稿)