

腎疾患の基礎研究

河内 裕

はじめに

2008 年も腎臓学のさまざまな分野で多くの進歩がみられた。本稿では、疾患の発症、進行機序の基礎研究、将来の新規治療法開発に向けた基礎研究について、過去 1 年間のトピックについて紹介する(引用文献はすべて 2008 年に腎臓学分野の主要誌ならびに一般誌に掲載された論文である。)誌面の都合上、また筆者の浅学のため紹介する論文に偏りがあるがご容赦いただきたい。

糖尿病性腎症の発症・進行機序に関する研究

新規血液透析患者の原疾患の主要原因である糖尿病性腎症の発症・進行機序の解明、その進行を抑制する方策を検討することは、現在の腎臓学の最も重要な研究課題の一つである。糖尿病性腎症の進行を遅らせるための治療法の開発を進めるうえで重要と考える報告を紹介する。

糸球体硬化病変進展における plasminogen activator inhibitor (PAI) の重要性については従来から報告されてきたが、PAI 機能を競合的に阻害する変異型である PAI-R の投与で 2 型糖尿病モデルである db/db マウスの糸球体硬化の進展が抑制されることが示された。この報告は、糖尿病性腎症の進行を遅らせるための新たな治療法を提示した重要な報告である¹⁾。

高糖状態により誘導されるメサンギウム細胞の細胞間物質産生の機序について詳細な検討がなされ、高糖状態は RhoA/Rho-kinase 系を活性化させ、その下流の activator protein-1 を活性化させ、フィブロネクチンの産生を誘導することが確認された²⁾。この報告は、糖尿病性腎症に対する治療戦略として RhoA/Rho 系の抑制が有用であることを

示している。

糖尿病性腎症の発症・進行に MCP-1 が重要な役割を果たしていることが示された。これまで糖尿病性腎症における MCP-1 の役割を解析した研究は MCP-1 のケモカインとしての機能についての研究が主であったが、この報告では、高糖状態により誘導されるメサンギウム細胞の細胞間物質の産生に MCP-1 とその受容体である CCR2 が重要な役割を果たしていることが証明された³⁾。糖尿病性腎症マウスモデルを用いた解析で、病変進行に connective tissue growth factor (CTGF) がきわめて重要な役割を果たしていること、CTGF は bone morphogenic protein (BMP)-7 のシグナル伝達を阻害する作用があることが明らかにされた⁴⁾。糖尿病性腎症の進行にポドサイト障害が関与していることを示した興味深い報告⁵⁾などもあり、糖尿病性腎症の進行には多くの因子が関与していると考えられるが、今後、これらの因子の役割、治療のターゲットとしての有用性について更なる検討が待たれる。

メサンギウム病変の発症・進行機序に関する研究

IgA 腎症に代表されるメサンギウム増殖性腎炎の発症・進行機序の解明はきわめて重要な課題である。この分野においても 2008 年にいくつかの重要な論文が報告されている。IV型中間径フィラメントに分類される細胞骨格蛋白であるネスチンは、最近、多くの領域で注目されている分子であるが、メサンギウム増殖性腎炎のモデルである Thy1 腎炎で、メサンギウム細胞増殖がピークとなる病変誘導 5 日目のメサンギウム細胞でネスチンの発現が著明に増加していることが示された。また、siRNA によりネスチンを knock down した培養メサンギウム細胞は増殖能が低下しているのが観察され、ネスチンは細胞増殖を増強する働きがあることが示された。このモデルは、抗 Thy1 抗体を投与

後早期にメサンギウム細胞の融解が起こり、その後メサンギウム細胞が増殖し、メサンギウム領域が再構築されるという経過をとるが、このメサンギウム細胞の増殖にネスチンが重要な機能を担っていると考えられる⁶⁾。

BMP-7 が IgA 腎症の治療に有用であることを示した興味深い所見が報告された。培養メサンギウム細胞に IgA 腎症患者血清から生成したポリメリック IgA を添加すると、TNF- α 、IL-6、TGF- β などのサイトカインならびにフィブロネクチンの産生が増加するが、この増加は BMP-7 により抑制されることが示された。また、BMP-7 は PPAR- γ を活性化させることにより TNF- α の分泌を抑制することが確認されている⁷⁾。BMP は多くの領域で注目されている分子で、ポドサイト由来の BMP がネフロンの形成⁸⁾ や糸球体係蹄の形成⁹⁾ にきわめて重要な役割を果たしていることが証明されている。BMP 機能を増強することは、各種腎疾患の治療に有用であると考えられる。

アルドステロンが腎の線維化に関与していることは想定されてきたが、その作用機序は不明な点が多い。ラットの培養メサンギウム細胞を用いた解析で、アルドステロンは PAI-1 の発現を増強させ、細胞間物質を増加させること、このアルドステロンのメサンギウム細胞に対する効果は TGF- β を同時に作用させると増強されることが確認された¹⁰⁾。また、アルドステロンを投与したラットではメサンギウム細胞がアポトーシスを起こしているのが確認されている¹¹⁾。これらの報告から、アルドステロン作用を抑制することはメサンギウム細胞保護という観点からも重要であると考えられる。

IgA 腎症の発症にどのような細胞群が関与しているのか？これは IgA 腎症の病態を理解するうえできわめて重要な課題である。CD19⁺CD5⁺B cell が IgA 腎症の発症・進行に重要な役割を果たしていることを示した報告¹²⁾、IgA 腎症の初期に尿細管部に GMP-17 陽性 T 細胞がみられる症例は予後が悪いとする報告¹³⁾があった。これらの報告は、今後の新規治療法の開発に向け治療標的を絞る作業をするうえで重要である。

メサンギウム細胞自体の性状、病変進行における役割などを考えるうえできわめて重要と考えられる報告があった。Inagi, Nangaku らは、メサンギウム細胞の ER ストレスと病変進行との関わりを解析し、病変誘導前に ER ストレスを前誘導させておくとメサンギウム傷害が軽減したとする大変興味深い所見を報告している¹⁴⁾。また同じグループの Nishi らは、メサンギウム細胞がヘモグロビンを有しており、このヘモグロビンは酸化ストレスからメサンギウム

細胞を防御する機能を担っていることを示した¹⁵⁾。この報告は、メサンギウム細胞の性状を理解するうえできわめて重要な報告である。メサンギウムに発現しているヘモグロビンの性状、機能について更なる解析が待たれる。

ポドサイトの傷害機序に関する研究—巣状糸球体硬化症 (FSGS)、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の発症機序—

糸球体上皮細胞(ポドサイト)は、糸球体構築の維持にきわめて重要な役割を果たしており、ポドサイト傷害が FSGS, MCNS の発症・進行に直接関わっていると考えられている。2008 年にも FSGS などの病態におけるポドサイトの変化、ポドサイト機能維持の分子機構の解明など多くの重要な報告がなされている。そのなかのいくつかの重要な報告を紹介する。ウロキナーゼ受容体シグナルが $\alpha v \beta 3$ インテグリンを活性化させポドサイトの足突起の消失、蛋白尿を誘導することが示された。このポドサイトに対する傷害はインテグリンの阻害により抑制されることが確認されている。この観察はポドサイト保護のための治療戦略を考えるうえで重要な報告である¹⁶⁾。ポドサイトと糸球体基底膜との接着は糸球体の濾過機構を維持するうえできわめて重要で、この接着にインテグリンが重要な役割を果たしていると考えられているが、接着部の分子機構の詳細は不明な点が多い。ポドサイトは $\alpha v \beta 3$ インテグリンを介して糸球体基底膜 IV 型コラーゲンの NC1 ドメイン近傍に存在する KRGDS モチーフと結合していることが示された¹⁷⁾。KRGDS モチーフはリン酸化部位であるので、この $\alpha v \beta 3$ インテグリン-KRGD モチーフのインタラクションは、生理的状态においても病的状態においてもきわめて重要な役割を果たしていると考えられる。

ポドサイト傷害に関わっていると報告された分子をいくつか紹介する。advanced glycation endproducts 受容体 (RAGE) がポドサイト傷害に関わっていることが示された。FSGS モデルとして多用されているアドリアマイシン腎症での解析で、RAGE 発現のないマウスでは明らかに病変が軽度であること¹⁸⁾、RAGE 作用を競合的に阻害する RAGE の soluble form を投与するとポドサイト傷害が抑制されることが確認された。

注目される 2 番目の分子はオステオポンチンである。オステオポンチンは腎尿細管障害を含む各種病態に関与していると報告されてきた分子であるが、ネフローゼ症候群患者の腎組織、尿中のオステオポンチンが増加していること、

オステオポンチンのノックアウトマウスでは誘導される蛋白尿、メサンギウム病変が明らかに軽度であったことが確認された¹⁹⁾。オステオポンチンは、ポドサイト保護を企図した新しい治療法を開発するための有力な候補分子であると考えられる。ポドサイト傷害に関わる分子としてもう一つ紹介したいのは hemopexin である。小児の微小変化型ネフローゼ症候群の症例で活性化 hemopexin が増加していること、hemopexin をラットに投与すると一過性の蛋白尿が誘導されることが示された²⁰⁾。培養ポドサイトを用いた解析で hemopexin 処理によりアクチンの変化が起こることが示された。また大変興味深いことに、ネフリン欠損ポドサイトではこの変化が起こらないことが示された。この報告は、ネフリン分子の機能、スリット膜機能の制御機構を理解するうえで大変重要な報告である。

ネフリンはスリット膜を構成する重要な分子で、生後すぐに重篤なネフローゼ症候群を発症するフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子の遺伝子産物として同定された分子であるが、ネフリン分子の軽度の変異が生後半年以降に発症するステロイド抵抗性のネフローゼ症候群の発症に関わっていることが示された²¹⁾。この報告はネフリンの変異がより多くの病態に関わっていることを示唆する報告である。Shibata らは、ポドサイトの性状、FSGS の発症機序を理解するうえで大変重要な所見を報告している。彼らは Rho family GTPase の Rac1 はミネラルコルチコイド受容体によるシグナル伝達機構を活性化していることを明らかにした。また、高度の蛋白尿ならびに FSGS 様の組織病変を呈する Rho GDP-dissociation inhibitor α 欠損マウスを用いて検討を行い、このマウスでは活性化 Rac1、ミネラルコルチコイド受容体の発現が増加しており、Rac1 の阻害薬の投与で病変が改善することを明らかにしている²²⁾。この報告は Rac1 の阻害が今後の新規治療法として有用であることを示している。

カルシニューリン阻害による免疫抑制薬であるシクロスポリン A の蛋白尿に対する治療効果は、T cell に対する効果でなくポドサイトの細胞骨格を安定化させる作用によるものであることが示された²³⁾。シクロスポリンはカルシニューリンが関与するシナプトポディンの脱リン酸化を抑制することによりポドサイト保護に働くことが示された。これは、ポドサイトにおけるカルシニューリンシグナルの重要性を提示した報告で、今後のポドサイト保護、蛋白尿に対する治療戦略を考えるうえできわめて重要な報告である。

スリット膜の構造・機能の解析に関する研究

1998 年に Tryggvason らによりスリット膜の構成分子としてネフリンが同定されて以来、スリット膜は血漿蛋白が糸球体毛細血管壁を通過し原尿中に漏出するのを防ぐ最後のバリアーとしてきわめて重要な働きをしていると考えられている。2008 年にもスリット膜の分子構造について重要な報告があった。細胞極性に関与する分子である Par3, Par4, atypical protein kinase C がスリット膜に存在し nephrin-Neph1 complex と結合しており、ポドサイトの複雑な 3 次元構造の維持にきわめて重要な役割を果たしていることが示された²⁴⁾。スリット膜関連分子として新たに報告されたのは、tight junction 分子である claudin 6 である。claudin 6 は成熟途上、病的状態でのポドサイトの細胞間結合部に強く発現していることが確認された²⁵⁾。また、細胞骨格関連分子である dendrin がポドサイトの足突起部に発現しており、この分子もスリット膜関連分子であると報告されている²⁶⁾。

スリット膜関連分子のシグナル伝達機構についても興味深い報告があった。Uchida らは、正常ポドサイトでのネフリンは 1204 部、1288 部のチロシンがリン酸化されているが、病変時にはリン酸化されたネフリンが減少していることを確認し、リン酸化ネフリンがスリット膜機能を維持するうえで重要な機能を担っていると報告している²⁷⁾。カナダの Takano らのグループは、ネフリンは、phosphoinositide 5-kinase を介してアクチン細胞骨格の再構築に関与していることを示した²⁸⁾。Harita らは、Neph1 を介したシグナル伝達機構の解析を行い、Neph1 が Src family tyrosin kinase によりリン酸化されることを示した²⁹⁾。スリット膜の構造は長らく不明であったが、この 10 年間、多くのグループの研究により分子構造の解明が進んできた。しかし、この精巧なスリット膜の分子構造を形成し維持する機構については依然不明な部分が多い。今後更なる解明が期待される領域である。

間質の線維化の機序に関する研究

間質の線維化に関与する分子についての興味深い報告を紹介する。糖尿病性腎症、メサンギウム病変の発症・進行機序に関する研究の項でも紹介した BMP は、多くの領域で注目されている分子群であるが、BMP-2 が TGF- β 受容体を減少させ、その結果、間質の線維化を抑制することが報告された³⁰⁾。この報告は、間質の線維化に対する新規治

療の開発に向けた研究を進めるうえで重要な報告である。

Tissue transglutaminase-2 (TG-2) が間質の線維化に関わっていることが、同分子のノックアウトマウスを用いた検討で確認された³¹⁾。また、間質の線維化におけるアドレノメデュリンの役割についての詳細な検討が報告された。アドレノメデュリンを過剰発現させた動物では線維化の程度、尿細管、間質の細胞増殖が抑制されていることが明らかになった³²⁾。線維化の発症機序を理解するうえで興味深い報告として紹介したいのは Lin らの報告である。彼らは間質の線維化を引き起こす myofibroblast の主役をなすのは pericyte 由来の細胞であることを示した。この観察は、間質の線維化は尿細管上皮細胞の傷害としてよりむしろ、血管の傷害としての側面に注目すべきであると述べている³³⁾。これらの報告は、間質の線維化の進行機序の解明、治療法開発に向けた今後の研究の方向性を考えるうえで重要な研究である。

新規診断法の開発に向けた研究

尿材料を用いた新規診断法・予後判定法の開発は、これまで多くの腎臓学者が取り組んできた課題である。尿マーカーについての報告を紹介する。抗原提示細胞の表面に発現している分子である CD80 が MCNS 症例特異的に尿中に増加していることが報告された³⁴⁾。このことは、MCNS の鑑別に有用であるばかりでなく MCNS の発症機序を考える意味でも示唆的な所見である。Yamamoto, Hishida らのグループは 2007 年に尿中のアンジオテンシノゲンの測定法を確立したと報告しているが、同じグループの Ohashi らはラットの Thy1 モデルを用いた解析で、尿中のアンジオテンシノゲン量は腎局所でのアンジオテンシン活性を反映していることを示した³⁵⁾。また、糖尿病性腎症モデルである db/db マウスを用いた解析で、尿中の Smad1 はメサンギウム基質の増加を予知するマーカーとして有用であると報告された³⁶⁾。尿を用いた新規診断法の開発は急がれるべき課題である。

発症初期の腎生検材料を詳細に観察することにより病態を鑑別し、予後を判定する方策を確立することはきわめて重要な課題である。ポドサイトの足突起の消失はポドサイト傷害を示す一つの指標であるが、その程度が蛋白尿と相関があるのか、疾患特異性があるのか、という問題は古くからの課題であるが、最近の「Kidney Int」誌に興味深い報告がなされている。この報告で、足突起幅と蛋白尿の程度には相関がないが疾患特異性があることが示された。コント

ロール症例での足突起幅は 562 nm であったのに対し、突発性 FSGS では 3,236 nm、二次性の FSGS では 1,098 nm であったと報告している。このことから、足突起幅の定量により突発性、二次性の FSGS の鑑別が可能であると報告されている³⁷⁾。

われわれのグループの Otaki はラットモデル材料を免疫蛍光抗体法で詳細に観察し、持続性の蛋白尿を呈するアドリアマイシン腎症では、病変のきわめて初期から nephrin-Neph1 結合の乖離があることを確認している。興味深いことに、このモデルでは nephrin-podocin 結合の乖離はみられない。一方、一過性の蛋白尿を呈するピュロマイシン腎症では、nephrin-podocin 結合の乖離は著明であるが nephrin-Neph1 結合の乖離はみられないことを観察している³⁸⁾。スリット膜関連分子の発現、分子同士の位置関係を詳細に観察することは、病態を鑑別し予後を判定するための有用な方法であると考えられる。現在、腎生検材料を用いた検討を進めている。近い将来、臨床応用可能な診断法を確立したいと考えている。

おわりに

腎疾患の基礎研究について昨年(2008年)に報告された重要な報告のいくつかを紹介した。文献の紹介の羅列となり、研究の進歩について系統だった総括はできなかった。それは筆者の非力というのが主な理由ではあるが、昨年1年間という限定された短い期間の進歩の紹介という本稿の趣旨をご理解のうえ、ご容赦いただければとお願いする次第である。

文 献

- Huang Y, Border WA, Yu L, Zhang J, Lawrence DA, Noble NA. A PAI-1 mutant, PAI-1R, slows progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 329-338.
- Peng F, Wu D, Gao B, Ingram AJ, Zhang B, Chorneyko K, McKenzie R, Krepinsky JC. RhoA/Rho-kinase contribute to the pathogenesis of diabetic renal disease. *Diabetes* 2008; 57: 1683-1692.
- Park J, Ryu DR, Li JJ, Jung DS, Kwak SJ, Lee SH, Yoo TH, Han SH, Lee JE, Kim DK, Moon SJ, Kim K, Han DS, Kang SW. MCP-1/CCR2 system is involved in high glucose-induced fibronectin and type IV collagen expression in cultured mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: 749-757.
- Nguyen TQ, Roestenberg P, van Nieuwenhoven FA, Boven-schen N, Li Z, Xu L, Oliver N, Aten J, Joles JA, Vial C, Bran-

- dan E, Lyons KM, Goldschmeding R. CTGF inhibits BMP-7 signaling in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2098-2107.
5. Zheng S, Carlson EC, Yang L, Kralik PM, Huang Y, Epstein PN. Podocyte-specific overexpression of the antioxidant metallothionein reduces diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2077-2085.
6. Daniel C, Albrecht H, Lüdke A, Hugo C. Nestin expression in repopulating mesangial cells promotes their proliferation. *Lab Invest* 2008 ; 88 : 387-397.
7. Chan WL, Leung JC, Chan LY, Tam KY, Tang SC, Lai KN. BMP-7 protects mesangial cells from injury by polymeric IgA. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1026-1039.
8. Kazama I, Mahoney Z, Miner JH, Graf D, Economides AN, Kreidberg JA. Podocyte-derived BMP7 is critical for nephron development. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2181-2191.
9. Ueda H, Miyazaki Y, Matsusaka T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T, Ichikawa I. Bmp in podocytes is essential for normal glomerular capillary formation. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 685-694.
10. Huang W, Xu C, Kahng KW, Noble NA, Border WA, Huang Y. Aldosterone and TGF-beta 1 synergistically increase PAI-1 and decrease matrix degradation in rat renal mesangial and fibroblast cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F1287-F1295.
11. Mathew JT, Patni H, Chaudhary AN, Liang W, Gupta A, Chander PN, Ding G, Singhal PC. Aldosterone induces mesangial cell apoptosis both *in vivo* and *in vitro*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F73-F81.
12. Yuling H, Ruijing X, Xiang J, Yanping J, Lang C, Li L, Dingping Y, Xinti T, Jingyi L, Zhiqing T, Yongyi B, Bing X, Xinxing W, Youxin J, Fox DA, Lundy SK, Guohua D, Jinquan T. CD19⁺CD5⁺B cells in primary IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2130-2139.
13. van Es LA, de Heer E, Vleming LJ, van der Wal A, Mallat M, Bajema I, Bruijn JA, de Fijter JW. GMP-17-positive T-lymphocytes in renal tubules predict progression in early stages of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1426-1433.
14. Inagi R, Kumagai T, Nishi H, Kawakami T, Miyata T, Fujita T, Nangaku M. Preconditioning with endoplasmic reticulum stress ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 915-922.
15. Nishi H, Inagi R, Kato H, Tanemoto M, Kojima I, Son D, Fujita T, Nangaku M. Hemoglobin is expressed by mesangial cells and reduces oxidant stress. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1500-1508.
16. Wei C, Möller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, Xie L, Henger A, Schmid H, Rastaldi MP, Cowan P, Kretzler M, Parrilla R, Bendayan M, Gupta V, Nikolic B, Kalluri R, Carmeliet P, Mundel P, Reiser J. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008 ; 14 : 55-63.
17. Borza CM, Borza DB, Pedchenko V, Saleem MA, Mathieson PW, Sado Y, Hudson HM, Pozzi A, Saus J, Abrahamson DR, Zent R, Hudson BG. Human podocytes adhere to the KRGDS motif of the alpha3alpha4alpha5 collagen IV network. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 677-684.
18. Guo J, Ananthakrishnan R, Qu W, Lu Y, Reiniger N, Zeng S, Ma W, Rosario R, Yan SF, Ramasamy R, D'Agati V, Schmidt AM. RAGE mediates podocyte injury in adriamycin-induced glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 961-972.
19. Lorenzen J, Shah R, Biser A, Staicu SA, Niranjan T, Garcia AM, Gruenwald A, Thomas DB, Shatat IF, Supe K, Woroniecki RP, Susztak K. The role of osteopontin in the development of albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 884-890.
20. Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, Mathieson PW, Bakker WW, Saleem MA. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2140-2149.
21. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, Reklaityte D, Gribouval O, Tête MJ, Loirat C, Dantal J, Fischbach M, Pouteil-Noble C, Decramer S, Hoehne M, Benzing T, Charbit M, Niaudet P, Antignac C. Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1871-1878.
22. 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.
23. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 ; 14 : 931-938.
24. Hartleben B, Schweizer H, Lübben P, Bartram MP, Möller CC, Herr R, Wei C, Neumann-Haefelin E, Schermer B, Zentgraf H, Kerjaschki D, Reiser J, Walz G, Benzing T, Huber TB. Nephrin proteins bind the Par3-Par6-atypical protein kinase C (aPKC) complex to regulate podocyte cell polarity. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 23033-23038.
25. Zhao L, Yaoita E, Nameta M, Zhang Y, Cuellar LM, Fujinaka H, Xu B, Yoshida Y, Hatakeyama K, Yamamoto T. Claudin-6 localized in tight junctions of rat podocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 ; 294 : R1856-R1862.
26. Dunér F, Patrakka J, Xiao Z, Larsson J, Vlamis-Gardikas A, Pettersson E, Tryggvason K, Hulthenby K, Wernerson A. Dendrin expression in glomerulogenesis and in human minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2504-2511.
27. Uchida K, Suzuki K, Iwamoto M, Kawachi H, Ohno M, Horita S, Nitta K. Decreased tyrosine phosphorylation of nephrin in rat and human nephrosis. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 926-932.
28. Zhu J, Sun N, Aoudjit L, Li H, Kawachi H, Lemay S, Takano T. Nephrin mediates actin reorganization via phosphoinositide

- 3-kinase in podocytes. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 556-566.
29. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Hattori S. Neph1, a component of the kidney slit diaphragm, is tyrosine-phosphorylated by the Src family tyrosine kinase and modulates intracellular signaling by binding to Grb2. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 9177-9186.
 30. Yang YL, Liu YS, Chuang LY, Guh JY, Lee TC, Liao TN, Hung MY, Chiang TA. Bone morphogenetic protein-2 antagonizes renal interstitial fibrosis by promoting catabolism of type I TGF- β receptors. *Endocrinology* 2008 Oct 1. [Epub ahead of print]
 31. Shweke N, Boulous N, Jouanneau C, Vandermeersch S, Melino G, Dussaule JC, Chatziantoniou C, Ronco P, Boffa JJ. Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF- β activation and cell infiltration. *Am J Pathol* 2008 ; 173 : 631-642.
 32. Nagae T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Suganami T, Sawai K, Yoshioka T, Koshikawa M, Saito Y, Ogawa Y, Kuwabara T, Tanaka I, Sugawara A, Kuwahara T, Nakao K. Adrenomedullin inhibits connective tissue growth factor expression, extracellular signal-regulated kinase activation and renal fibrosis. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 70-80.
 33. Lin SL, Kisseleva T, Brenner DA, Duffield JS. Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney. *Am J Pathol* 2008 ; 173 : 1617-1627.
 34. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, Johnson RJ. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
 35. Ohashi N, Yamamoto T, Huang Y, Misaki T, Fukasawa H, Suzuki H, Togawa A, Suzuki S, Fujigaki Y, Nakagawa T, Nakamura Y, Suzuki F, Kitagawa M, Hishida A. Intrarenal RAS activity and urinary angiotensinogen excretion in anti-thymocyte serum nephritis rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F1512-F1518.
 36. Mima A, Arai H, Matsubara T, Abe H, Nagai K, Tamura Y, Torikoshi K, Araki M, Kanamori H, Takahashi T, Tominaga T, Matsuura M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T. Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2008 ; 57 : 1712-1722.
 37. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, Steenbergen EJ, van den Berg JG, Weening JJ, Wetzels JF. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1568-1576.
 38. Otaki Y, Miyauchi N, Higa M, Takada A, Kuroda T, Gejyo F, Shimizu F, Kawachi H. Dissociation of NEPH1 from nephrin is involved in development of a rat model of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F1376-F1387.