

特集：腎病理の進歩

腎疾患理解のための動物実験モデル

追手 巍

はじめに

ヒト疾患病因・病態解明のために動物実験モデルを利用する場合、大きく2つのタイプに分けることができる。1つは疾病の病因、発症機序に着目し、人為的操作を加えてヒト疾患と類似した病態を実験動物に作り出そうとするものである。他の1つは病理学的、特に病理形態学的にヒト疾患とごく類似した病変を“自然に”呈してくる実験動物を見出し、病因・病態解析をしていくやり方である。しかし、その区別は明確ではなく、近年では遺伝子改変動物、遺伝子、siRNA 導入動物などにより、より積極的に病因・病態に関与する因子を外部から操作することも可能になってきている。重要なことは、何を解析するのか目的を明確にして、それに適した動物実験モデルを選択することであり、その解析手法にも考慮が必要となってくる。

病変が形成される場合、傷害が生じる最初の解剖学的部位がその後の組織病変の質を決める大きな要因となる。本稿ではこの発症部位に注目し、糸球体疾患を中心にした各種腎疾患動物実験モデルの特徴について概説したい。

機能解剖学的特徴

腎は循環器系と泌尿器系(ネフロン)が合体した臓器であり、生体内部環境の維持に不可欠な存在である。糸球体を例にとれば、図1に示すように、糸球体基底膜により管内(endocapillary)、管外(extracapillary)領域に分けられる。前者は本来の微小血管領域にあたり、ネフロンの起始部であるボウマン嚢を形成する腹側上皮(たこ足細胞)と壁側上皮から成る後者から分離されている。管内領域は血管極で糸球体外の傍糸球体領域と連結していて腎抵抗血管(輸入細動

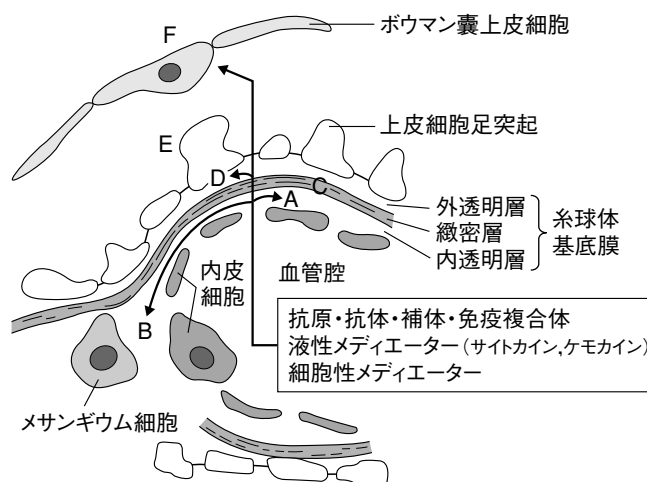


図1 糸球体傷害が生じる“場”を示すシェーマ

A: 内皮細胞—内皮下, B: メサンギウム, C: 糸球体基底膜, D: 上皮—上皮細胞, E: ボウマン腔, F: 糸球体周囲および尿管間質

脈, 糸球体毛細血管, 輸出細動脈)の調節に関与している。管外領域は限外濾過圧(動脈圧—膠質浸透圧)により生理機能的にも管内領域から分離されている。この解剖学的部位に準じて発症する具体的な実験モデルとそのアナログとなるヒト腎症について述べる。

血管内発症モデル

血管内皮細胞表面、あるいはそのごく近傍で抗原抗体反応が生じる場合、血管内での炎症反応が誘導される。レクチンである concanavalin A (ConA) は糖蛋白のマンノース基、グルコース基と特異的に結合する。ラットの腎動脈より ConA を灌流し、15分後にウサギ抗 ConA 抗体を静注すると、ConA, 抗体, 補体が糸球体係蹄壁に沈着し、白血球の浸潤を中心にした著明な管内性増殖病変を示すが、惹起される蛋白尿の程度は軽い¹⁾。糸球体血管内皮細胞に対するポリクローナル抗体(ヤギ抗体)を腎灌流しても、10分後

には糸球体係蹄を含む微小血管に血小板、フィブリン沈着を伴う microangiopathy を生じる²⁾。この病態と類したヒト腎症としては、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome), ANCA 関連腎症, 抗体依存性急性移植拒絶反応があげられる。

内皮下—メサンギウムモデル

糸球体や直血管の一部の血管内皮細胞は有窓性であり、血流圧により血中成分は内皮下—メサンギウム領域に容易に到達すると考えられる。起炎性の高い(例えば補体活性の高い)免疫複合体, 抗体, サイトカイン, 代謝障害を引き起こす脂質成分, 高血糖, advanced glycation endproducts (AGEs), 凝固線溶関連物質, さらには炎症細胞である血小板, 白血球, リンパ球, 単球が入り込んで病的状態をセットする。

古典的な実験モデルとしては血清病型腎炎が知られている。実験動物(マウス, ラット, ウサギ)に異種蛋白(ウシ血清アルブミン, ウマフェリチン, ヒト IgG など)を静脈注射, 腹腔投与して腎炎を作製する^{3,4)}。抗原感作後, 抗原投与初期には抗体過剰の免疫複合体が形成され, 内皮下—メサンギウムに沈着する。この病態と類したヒト腎症としては, 溶連菌感染後糸球体腎炎, ループス腎炎があげられる。

ループス腎炎の実験モデルとしては, マウス自然発症腎炎が古くから知られている。この腎炎の内因性惹起抗原としては gp70(ほとんどすべての系のマウスに存在する血清蛋白で, 内因性 mouse retrovirus の膜表面糖蛋白と密接な関連のある分子量 70,000 Da の糖蛋白), DNA, histone が証明されている。

近年, メサンギウム障害性腎炎モデルとして抗 Thy-1 抗体腎炎が広く利用されている。ラットの糸球体メサンギウム細胞は細胞膜にマウス胸腺細胞のアロ分化抗原である Thy-1.1 を表出している⁵⁾。この抗原に対するポリクローナル, あるいはモノクローナル抗体をラットに静脈注射するとメサンギウム溶解, 次いでメサンギウム増殖性病変を惹起する⁶⁾。腎病変は一過性で蛋白尿のピークは3日目, メサンギウム増殖も2週目を経過するとおさまってくる。モノクローナル抗体でも反応するエピトープにより腎炎惹起性が異なる^{7,8)}。市販されている OX-7 はメサンギウム細胞表面だけでなく, メサンギウム基質とも反応し, 1-22-3 はメサンギウム細胞と内皮細胞の接触部位と優位に結合する⁹⁾。ヒトではメサンギウム細胞に対する自己抗体が関与する腎炎は知られていないが, メサンギウム溶解, メサン

ギウム細胞増殖を呈する糸球体病変は各種糸球体疾患でしばしば認められる。

糸球体基底膜—上皮モデル

糸球体基底膜はIV型コラーゲン, ラミニン, フィブロンectin, エンタクチン, ヘパラン硫酸プロテオグリカン, シアル酸を含む糖蛋白から構成されていてバリア機能を果たしている。これら基底膜成分に対する液性抗体は腎傷害をきたしうるが, 問題はそれほど単純ではない。ある型のコラーゲン, ラミニンに対する異種抗体は糸球体への結合性を持つが蛋白尿を惹起する活性は低い。同じラットでも系統差により腎炎の程度が大きく異なる。歴史的には腎粥を異種動物に感作して得た抗血清(ネフロトキシン)を注射して惹起する馬杉腎炎¹⁰⁾に遡る。ウサギ, アヒルで作製した抗腎抗体をラットに静注すると, 前者は抗体が基底膜に結合直後(第I相, heterologous phase)から多形核白血球の浸潤, そして蛋白尿を誘導するが, 後者は, 糸球体基底膜に結合した異種抗血清に対するラットの抗体が結合してくる約1週間後(第II相, autologous phase)から蛋白尿が出現する。この蛋白尿出現の遅れは鳥類の抗体が哺乳類の補体を活性化しないことによる。第II相を強調するために抗血清と同種の免疫グロブリンを前免疫しておくことで激しい腎病変を惹起することができ, 加速型馬杉腎炎と呼ばれている。

ヒツジやヤギを同種, 異種の糸球体基底膜でアジュバンとともに免疫すると, 抗基底膜自己抗体による激しい腎病変が惹起され, Steblay 腎炎¹¹⁾と呼ばれている。

ヒトの抗糸球体基底膜抗体型腎炎としては Goodpasture 症候群が知られている。患者血清中にIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖 NC1 領域に対する抗体が検出されることから, 腎炎惹起抗原部位はこの部位にあると考えられている^{12,13)}。IV型コラーゲン各成分と抗基底膜抗体型腎炎発症との関連については詳しい総説¹⁴⁾を参照いただきたい。

糸球体基底膜はシアル酸を含む糖蛋白, ヘパラン硫酸プロテオグリカンをコートしていることから, 陰性に荷電していてチャージバリアとして機能している。陽性に荷電した蛋白(塩基性蛋白)は静電的な結合により糸球体基底膜への親和性が強い。塩基性フェリチンを静注しない腎動脈より投与すると糸球体基底膜内皮側の陰性荷電部位に結合し, 受身投与された抗フェリチン抗体の標的抗原となる¹⁵⁾。内皮側で形成された免疫複合体は基底膜緻密層を通過して最終的には上皮下に集積してくる。抗原を塩基性ヒト IgG に替えた実験でも, 抗ヒト IgG 抗体を後投与した直後では

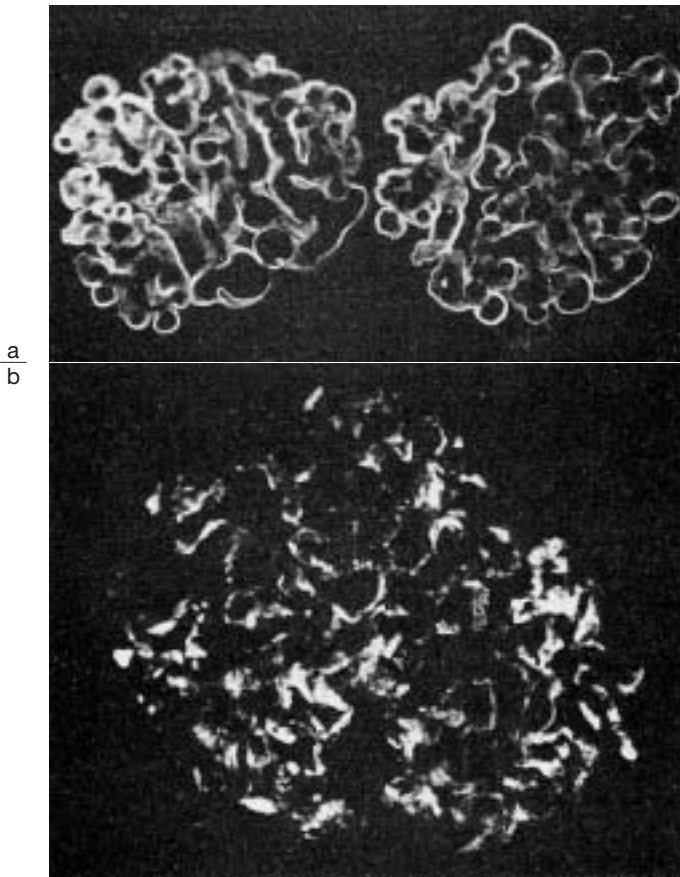


図 2 糸球体蛍光抗体法所見のパターン変化

塩基性ヒト IgG を左腎動脈より投与して 1 時間後にウサギ抗ヒト IgG 抗体を静注したラットの左腎の蛍光抗体法所見である。

- a : 1 日後のヒト IgG の局在。糸球体係蹄壁に沿い、線状のパターンで染色された。受身投与したウサギ抗体も同様のパターンで局在している。
- b : 10 日後の受身投与されたウサギ抗体 (IgG) の局在。糸球体係蹄壁に沿い、粗大顆粒状の沈着像を示す。電子顕微鏡での観察から、上皮下の dense deposit に相当する沈着像である。(文献 16 より引用)

免疫複合体は係蹄壁に沿い線状の沈着パターンをとるが、3 日以降、顆粒状の所見に変化する (図 2)。この結果は、蛍光抗体法所見で免疫反応物が係蹄壁に沿い線状の沈着をする場合は抗糸球体基底膜抗体、顆粒状沈着像を示す場合は循環免疫複合体が関与する腎炎だと断定するわけにはいかないことを示している¹⁶⁾。また、放射性標識した塩基性抗原、抗体を用いた実験から¹⁶⁾、腎に沈着した免疫複合体の抗体は量的に変化しないが、抗原は比較的速やかに消失していくことも明らかとなり、腎炎惹起抗原の検出は発症早期でないことが推測される。

ヒト膜性腎症では上皮下に免疫複合体沈着が認められるが、その病因抗原の多くは不明と言ってよい。ただ、ラッ

トのモデル、Heymann 腎炎がきわめて類似の上皮下沈着物を呈し、蛋白尿を誘導できることから、ヒト膜性腎症のアナログとして従来からよく研究されてきた。このモデルには、ラットの近位尿細管刷子縁蛋白をアジュバントとともに正常ラットに投与する能動的モデルと、ラットの近位尿細管刷子縁蛋白を異種動物に免疫して得られた抗体を正常ラットに投与する受動的モデルがある。病因抗原分子として megalin¹⁷⁾、dipeptidyl peptidase IV¹⁸⁾、aminopeptidase A¹⁹⁾ などが報告されている。megalin はそれに付加される糖鎖を加えると分子量約 600 kDa の巨大な糖蛋白で、LDL 受容体遺伝子ファミリーに属している。糸球体上皮細胞、肺胞 II 型上皮、甲状腺上皮、小腸などの上皮細胞の管腔側の clathrin-coated pit に主に存在しており、リガンドとしての多様な蛋白や薬剤などのエンドサイトーシスに関与している。megalin の 4 つの細胞外ドメインに対する抗体を投与すると糸球体上皮免疫複合体沈着が生じるが、糸球体上皮細胞膜に存在する megalin 関連蛋白と抗体が *in situ* で免疫複合体を形成し、上皮へ shedding して沈着物を形成すると考えられている。近年、糸球体および近位尿細管上皮細胞に存在する neutral neuropeptidase に対する抗体を持つ母親から母胎移入された抗体が乳児に膜性腎症を発症させた例が報告され^{20,21)}、Heymann 腎炎との類似性から興味を持たれるところである。

上皮モデル

糸球体上皮細胞を直接障害する薬剤として puromycin aminonucleoside (PAN), adriamycin, daunomycin が知られている。PAN をラットの皮下に連続注射すると minimal change nephrotic syndrome にきわめて類似して糸球体所見にほとんど変化が認められないが、著明な蛋白尿を誘導できる²²⁾。PAN を静脈注射ないし腹腔投与によっても同様の腎症を誘導しうる²³⁾。adriamycin は悪性腫瘍に対する治療薬として用いられるが、ラットに静注すると 5 日目頃から蛋白尿が出現し、蛋白尿は 4~5 週目がピークとなる²⁴⁾。投与後 2 週目で糸球体上皮細胞の著しい空胞化が生じ、経過に伴いメサンギウム基質の増加が認められる²⁵⁾。PAN, adriamycin とともに、活性酸素産生異常による糸球体細胞障害機序が想定されている。

Tryggvason らがフィンランド型先天性ネフローゼ症候群において nephrin 遺伝子の異常があることを発見²⁶⁾し、nephrin が糸球体上皮細胞スリット膜に発現することを明らかにしたことは、podocytology という用語を生み出した

ように、糸球体上皮細胞障害機構、蛋白尿惹起機構を知るうえで大きな突破口となった。以前より Shimizu らは、ラット糸球体に対するモノクローナル抗体のうち上皮細胞スリット膜と反応し一過性の蛋白尿を誘導する抗体(5-1-6と命名)を報告²⁷⁾していたが、前述の論文の後、この抗体の反応抗原がラットの nephrin homolog であることが確認²⁸⁾され、この抗体投与が糸球体上皮細胞スリット膜障害のラット実験モデルであることが実証された。

遺伝子改変動物を用いた上皮細胞障害モデルも Matsuzaka らの研究から明らかとなってきた。糸球体上皮細胞に特異的にヒト CD25 を発現するトランスジェニックマウスを作製し、このマウスに抗ヒト CD25 抗体と *pseudomonas exotoxin* の変異型を結合した recombinant immunotoxin を投与して糸球体上皮細胞特異的障害モデル²⁹⁾を確立した。このモデルの糸球体障害は上述の immunotoxin 投与量に依存し、大量では2週以内に死亡し、少量で4週以上生存している群では focal segmental glomerulosclerosis が惹起される。

後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)はヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)の感染により発症してくるが、しばしば腎症を伴い、HIV-associated nephropathy (HIVAN)と総称している³⁰⁾。初期には空胞化し、著しい蛋白再吸収滴を含む糸球体上皮細胞が特徴で、糸球体係蹄壁も屈折、虚脱性変化を伴う。経過とともに糸球体硬化、尿管変性、間質細胞浸潤・線維化を呈してくる。Matsuzaka らは HIVAN の実験モデルとして、podocyte-specific nephrin 遺伝子のプロモーター部位に HIV 関連遺伝子を連結した遺伝子を導入し、各種 HIV transgenic mice を作製した。そして、このマウスを使い、HIV 関連遺伝子と惹起される腎病変との関係を詳細に解析した³¹⁾。

半月体形成腎炎モデル

図1で予想されるように、管内領域に immune reactants が存在する場合は炎症性細胞浸潤を伴う増殖性病変が誘導される場合が多く、糸球体上皮下での免疫複合体沈着に伴う病変は炎症性所見に乏しいのが一般的である。糸球体基底膜の傷害が激しい場合、管外領域に血漿成分、さらには血液細胞自身が浸潤して、フィブリンなどの沈着により炎症性細胞、固有の糸球体上皮細胞、ボウマン嚢上皮細胞の細胞増殖が起こり半月体病変を形成する。さらにボウマン嚢上皮細胞の基底膜の断裂を伴ってくると、糸球体周囲間

質からの炎症性細胞、線維芽細胞の浸潤も起こってくる。

実験的には上述の加速型馬杉腎炎(ラット, ウサギ), Wistar Kyoto rat を用いた馬杉腎炎³²⁾, ヒト IgG で前免疫した塩基性ヒト IgG による *in situ* immune complex 腎炎(ラット)³³⁾があげられる。ヒト半月体形成性糸球体腎炎は多くは急速進行性糸球体腎炎の臨床経過をたどり、血清中に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA)あるいは抗糸球体基底膜抗体陽性の症例が多い。後者は前述の馬杉腎炎のアナログとして理解できる。ANCA 陽性(本邦では myeloperoxidase: MPO ANCA 陽性患者が多い)半月体形成性腎炎では immunoreactants (抗体, 補体)の糸球体沈着が認められない pauci-immune 型が多い。MPO は塩基性(陽性荷電)蛋白であり糸球体内皮細胞を含めた糸球体係蹄に結合しやすく、係蹄壁の傷害により半月体形成が生じると考えられ³⁴⁾, 病因は異なるものの前述の塩基性ヒト IgG による *in situ* immune complex 腎炎(ラット)³³⁾と類似の病態, すなわち好中球など組織傷害の強い炎症性細胞が集中する条件が整えば惹起されると推測される。

間質尿管モデルおよび他の実験モデル

腎間質, 尿管を場とした実験モデルも多く知られている。また, IgA 腎症, 糖尿病性腎症, 薬剤障害性腎症などヒトの腎症と病態, あるいは腎病変が類似の動物実験モデルも多く報告されているが, 誌面の都合でここでは省略する。優れた特集(腎疾患モデル, 腎と透析 1991; 31: 343-347. 腎疾患 state of arts 2003-2005 別冊 医学のあゆみ 浅野 泰, 小山哲夫編集, 東京: 医歯薬出版, 2003. など)があるので参照くだされば幸いである。

おわりに

近年, 慢性腎臓病(chronic kidney disease)という概念が登場し, 腎臓学の分野だけでなく, 心・循環器, 脳神経系分野からも慢性に経過し腎機能低下, 腎不全に至る病態解析が注目されている。一方, 慢性腎不全に至るヒト糖尿病性腎症, 慢性腎炎(IgA 腎症を含め)の動物実験モデルは多くの試みがなされてきたが, 部分的な病態の類似性はあるものの満足できるものは少ない。最も利用されてきた5/6腎摘モデルの研究から, 糸球体過剰濾過, 糸球体高血圧, 糸球体肥大が重要な病因として指摘されてきたが³⁵⁾, われわれも抗 Thy-1 抗体投与+片腎摘出(不可逆性モデル)によ

り進行性糸球体硬化症をきたすことを紹介してきた^{36,37)}。そして、片腎摘をしない可逆性モデルとの比較から、不可逆的進行への分岐点は腎炎惹起後から7~14日の間であり、傷害後の腎糸球体血管再生不全、糸球体血流動態不全が原因であることを示してきた^{36,38)}。しかも、この時期に骨髓細胞を移入、あるいはangiotensin II receptor blockerを投与すると片腎モデルの腎不全への進行に明らかな改善効果が認められた^{39,40)}。このことは、慢性腎臓病の早期の段階に進行の危険因子に対する治療手段を施すなら、その進行を明らかに遅延させたり、治癒の方向に向けさせることが可能であることを示している⁴¹⁾。今後、慢性腎臓病の初期に認められる微量アルブミン尿の発症機構、各種腎保護作用が明らかに示されている薬剤、あるいは進行阻止可能な新規薬剤の効果機構などを細胞・分子・遺伝子レベルで検討するためには、生体内微小循環動態画像解析法などの新しい解析法の開発とともに、これまで提示されてきた動物実験モデルが大きく貢献するものと確信している。

文 献

- Golbus SM, Wilson CB. Experimental glomerulonephritis induced by *in situ* formation of immune complexes in glomerular capillary wall. *Kidney Int* 1979; 16: 148-157.
- Nangaku M, Alpers CE, Pippin J, Shankland SJ, Adler S, Kurokawa K, Couser WG, Johnson RJ. A new model of renal microvascular endothelial injury. *Kidney Int* 1997; 52: 182-194.
- Germuth FJ Jr, Rodriguez E. Immunopathology of the Renal Glomerulus. *Immune Complex Deposits and Antibasement Membrane Disease*, Boston: Little Brown and Company, 1973: 1-222.
- 追手 巍. 腎炎. 右田俊介, 紺田 進, 本庶 佑, 濱岡利之(編)免疫実験操作法, 東京: 南江堂, 1995: 1181-1184.
- Ishizaki M, Sato S, Sano J, Fukuda Y, Sugisaki Y, Yamanaka N, Masugi Y. The presence of Thy-1.1 antigen in rat mesangial cells. *Biomed Res* 1980; 206: 459-460.
- 山本 格. 抗 Thy-1 糸球体腎炎, 腎疾患モデル. *腎と透析* 1991; 31: 343-347.
- Nakayama H, Oite T, Kawachi H, Morioka T, Kobayashi H, Orikasa M, Arakawa M, Shimizu F. Comparative nephritogenicity of two monoclonal antibodies against rat Thy-1.1 molecule. *Nephron* 1998; 78: 453-463.
- Morioka T, Yao J, Suzuki Y, Oite T. The characterization of a specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells. *Kidney Int* 2004; 66: 2214-2223.
- Oite T, Saito M, Suzuki Y, Arii T, Morioka T, Shimizu F. A specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells. *Exp Nephrol* 1996; 4: 350-360.
- 馬杉復三, 富塚八十一. 抗臓器血清による臓器の特異的変化の本態に就いて (附) 糸球体腎炎及び子癩肝の病理発生に就いて. *千葉医学会誌* 1931; 9: 1142-1150.
- Stebly RW, Rudofsky UH. Experimental autoimmune glomerulonephritis induced by anti-glomerular basement membrane antibody. II. Effects of injecting heterologous, homologous, or autologous glomerular basement membranes and complete Freund's adjuvant into sheep. *Am J Pathol* 1983; 113: 125-133.
- Wieslander J, Bygren P, Heinegard D. Isolation of the specific glomerular basement membrane antigen involved in Goodpasture syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 1544-1548.
- Butkowski RJ, Wieslander J, Wisdom RJ, et al. Properties of the globular domain of type IV collagen and its relationship to the Goodpasture antigen. *J Biol Chem* 1985; 260: 3739-3747.
- 佐渡義一. 抗 GBM 抗体腎炎, 腎と透析 2004; 57: 725-731.
- Vogt A, Rohrbach R, Shimizu F, Takamiya H, Batsford SR. Interaction of cationized antigen with rat glomerular basement membrane: *In situ* immune complex formation. *Kidney Int* 1982; 22: 27-35.
- Oite T, Batsford SR, Mihatsch MJ, Takamiya H, Vogt A. Quantitative studies of *in situ* immune complex glomerulonephritis in the rat induced by planted, cationized antigen. *J Exp Med* 1982; 155: 460-474.
- Kerjaschki D, Farquhar MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in the glomerular cells of normal Lewis rats. *J Exp Med* 1983; 157: 667-686.
- Natori Y, Hayakawa I, Shibata S. Role of dipeptidyl peptidase IV (gp108) in passive Heymann nephritis. *Am J Pathol* 1989; 134: 405-410.
- Assmann KJM, van Son JPHF, Dijkman HBPM, Koene RAP. A nephritogenic rat monoclonal antibody to mouse aminopeptidase A: Induction of massive albuminuria after a single intravenous injection. *J Exp Med* 1992; 175: 623-635.
- Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346: 2053-2060.
- Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Haymann JP, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis with vascular injury induced by anti-neutral endopeptidase antibodies: toward new concepts in the pathogenesis of glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S27-S32.
- Frenk S, Antonwicz I, Craig JM, Metcalf J. Experimental nephrotic syndrome induced in rats by aminonucleoside. Renal lesion and body electrolyte composition. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955; 89: 424.
- 東 徹, 田辺達雄. Puromycin aminonucleoside ネフローゼ腎疾患モデル. *腎と透析* 1991; 31: 264-268.
- Bertani T, Andreina P, Pozzoni R, et al. Adriamycin-induced

- nephrotic syndrome in rats. *Lab Invest* 1982 ; 46 : 16.
25. 長瀬光昌, 角田幸子, 霜村昌彦. Adriamycin 腎症 腎疾患モデル. *腎と透析* 1991 ; 31 : 269-276.
 26. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, et al. Positionally cloned gene of a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998 ; 1 : 575-582.
 27. Orikasa M, Matsui K, Oite T, Shimizu F. Massive proteinuria induced in rats by a single intravenous injection of a monoclonal antibody. *J Immunol* 1988 ; 141 : 807-814.
 28. Kawachi H, Koike H, Kurihara H, Yaoita E, Orikasa M, Shia MA, Sakai T, Yamamoto T, Salant DJ, Shimizu F. Cloning of rat nephrin : expression in developing glomeruli and in proteinuric states. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1949-1961.
 29. Matsusaka T, Xin J, Niwa S, Kobayashi K, Akatsuka A, Hashizume H, Wang Q, 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* 2005 ; 16 : 1013-1023.
 30. Cohen AH, Nast CC. Renal injury associated with human immunodeficiency virus infection. Jennette JJ, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed, Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2007 : 398-422.
 31. Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, Ma J, Ma L, Hanna Z, Jolicœur P, Fogo AB, Ichikawa I. HIV-1 genes *vpr* and *nef* synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2832-2843.
 32. Kawasaki K, Yaoita E, Yamamoto T, Tamatani T, Miyasaka M, Kihara I. Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function associated antigen-1 prevent glomerular injury in rat experimental crescentic glomerulonephritis. *J Immunol* 1993 ; 150 : 1074-1083.
 33. Oite T, Shimizu F, Kihara I, Batsford SR, Vogt A. An active model of immune complex glomerulonephritis in the rat employing cationized antigen. *Am J Pathol* 1983 ; 112 : 185-194.
 34. 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原 堅. ANCA 関連腎炎と RPGN. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 88-93.
 35. Fogo AB, Kon V. Pathophysiology of progressive renal disease. In : Neilson EG, Couser WG (eds) *Immunologic renal diseases*. Philadelphia PA : Lippincott-Raven, 1997 : 683-726.
 36. Wada Y, Morioka T, Oyanagi-Tanaka Y, Yao J, Suzuki Y, Gejyo F, Arakawa M, Oite T. Impairment of vascular regeneration proceeds progressive glomerulosclerosis in anti-Thy 1 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 432-443.
 37. Ikarashi K, Li B, Suwa M, Kawamura K, Morioka T, Yao J, Khan F, Uchiyama M, Oite T. Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1925-1933.
 38. Kawamura K, Okada S, Li B, Suwa M, Yao J, Morioka T, Gejyo F, Oite T. Turbulence of glomerular hemodynamics involved in progressive glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1792-1798.
 39. Li B, Morioka T, Uchiyama M, Oite T. Bone marrow cell infusion ameliorates progressive glomerulosclerosis in an experimental rat model. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 323-330.
 40. Mahmood J, Khan F, Okada S, Kumagai N, Morioka T, Oite T. Local delivery of angiotensin receptor blocker into the kidney ameliorates progression of experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1591-1598.
 41. Oite T, Yao J. Disturbance of glomerular hemodynamics : a risk factor determining progression of glomerular diseases? *J Nephrol* 2009 ; 22 : 196-202.