

腎病理学の最近の進歩

Recent progress in renal pathology

神崎 剛 清水 章

Go KANZAKI and Akira SHIMIZU

はじめに

“腎臓学この一年の進歩”のシリーズに「腎病理」がテーマとして取り上げられるのは初めてと思われる。近年、さまざまな基礎研究や臨床研究により腎臓学の発展も目覚ましい。腎病理学の分野も病理形態学を中心に大いに変動してきている。腎病理組織像から得られる形態学的情報は、疾患の診断、治療の方針、予後の推定に有用であるばかりではなく、病因や発症機序を推定し、病態を視覚的に捉えることを可能にしてきた。最近では、多くの糸球体疾患の病理形態分類が発表され、疾患の発症機序を考慮した病理診断も提唱されてきた。分子生物学的手法を応用して病因や病態を解析する手法も報告されている。高度なイメージング技術の進歩により、新たな顕微鏡による病理形態像も提示された。

本稿では、現在までに報告されてきた研究も含めながら、2013年の腎病理学の進歩について概説する。

病理形態分類の現状とその問題点

ここ10年で、新しく病理形態分類が次々と提唱された。IgA腎症、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、ループス腎炎、ANCA関連腎炎、糖尿病性腎症などである。最近も改訂が続く移植腎のBanff分類もある。いずれも治療反応性や予後など臨床所見との関連性が認められてはいるものの、依然、さまざまな問題点も指摘されている¹⁾。

IgA腎症では、2009年にOxford分類として、病変の定義と再現性の高い予後を規定する4つの組織病変がMESTとして発表された。Mがメサンギウム増殖、Eが管

内増殖、Sが糸球体分節性硬化、Tが尿細管萎縮/間質線維化である。国際的コンセンサスが得られたこの分類も、より臨床所見との関連性が求められ、改正が望まれている。Lvらが報告したメタアナリシス研究では、管内増殖性病変は腎機能障害と関連性を認めなかったことが示唆されている²⁾。Katafuchiらは、管外性増殖が腎予後に影響を及ぼすことを報告した³⁾。しかしLeeらにより、半月体病変は臨床背景などを加味すると腎予後に影響しない因子であったことも報告されている⁴⁾。このように、増殖性病変や半月体形成が腎予後にどの程度影響するかはいまだ定かな見解は得られていない。わが国においては、2011年に「IgA腎症診療指針-第3版-」として、組織学的重症度と臨床的重症度を組み合わせた予後分類が提唱された。組織病変の定義はOxford分類と同一にして、第2版における予後判定基準で用いられた糸球体病変を参考に、エビデンスに基づいて作成された。その結果、予後と関連する糸球体病変は、急性病変としての細胞性半月体と線維細胞性半月体、および慢性病変としての全節性硬化、分節性硬化と線維性半月体であることが示された。Kawamuraらは、これらの糸球体病変を頻度別に分類したHistological gradeが末期腎障害への予測因子となることを報告した⁵⁾。しかし、この予後関連病変とOxford分類で抽出された病変が異なっている点は、今後さらに検討すべき課題と思われる。

FSGSでは、2004年にColumbia分類が提唱された。この分類は、FSGSを糸球体虚脱が強くボウマン嚢腔内に上皮細胞増生を強く伴うcollapsing variant、尿細管極に硬化もしくは管内細胞増多の分節性病変を認めるtip variant、泡沫細胞などを伴う管内細胞増多を特徴とするcellular variant、血管門部周囲に硝子化を伴う硬化病変を認めるperihilar variant、それ以外の古典的なFSGSであるnot otherwise specified(NOS)の5つの亜型に分類している。しかし、その

病理形態分類は必ずしも病因を反映しているとは言えず、治療法の選択のために直接使用されることも少なかった。D'Agati らは、Columbia 分類を臨床所見とともに再評価し、その variant はステロイド治療の反応性や予後を予測することを報告した⁶⁾。3年の経過における腎不全発症率として、NOS が 20%、tip variant が 7%、collapsing variant が 47%といった結果を示しているが、更なる長期観察が必要と思われる。病因、治療法の選択、治療反応、予後の予測に直接関連する病理形態分類が望まれる。

ループス腎炎はさまざまな組織形態像を示すことで知られている。1995年に提唱されたWHO分類では、組織病変の詳細な定義については言及されておらず、観察者間による評価のばらつきが問題視されていた。そこで、2003年にISN/RPSによる改訂分類が発表され、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、IV型：びまん性ループス腎炎(IV-S型：びまん性分節性ループス腎炎、IV-G型：びまん性全節性ループス腎炎)、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、の6つに分類された。この分類により病変の定義が明確にされたことで、病変の評価や病理診断の再現性が得られ、病理診断の精度が向上した。しかし、間質性病変や血管病変における評価や予後因子については検討されていないままである⁷⁾。以前、ループス腎炎における尿細管病変は独立した予後因子であると報告した研究グループが、血管病変についても報告しており、血管壁の抗体沈着所見や thrombotic microangiopathy (TMA) 所見が腎予後と相関することを示している⁸⁾。今後も病理所見と臨床像の関連性を再検討していく必要がある。

2012年に血管炎のChapel Hill分類が改訂された⁹⁾。新しい疾患が分類に加わり、疾患の名称も変更された。ANCA関連血管炎は毛細血管、細動脈および小動脈を中心とした小型の壊死性血管炎として、ANCA陰性例もANCA-negative ANCA関連血管炎として含まれるなど、ANCA関連血管炎の定義が拡大された¹⁰⁾。Chapel Hillの血管炎の分類とは別に、ANCA関連腎炎の予後と関連する新しい病理形態分類も提唱された。半月体形成率や糸球体硬化率から、Focal, Crescentic, Mixed病変に分類されている。しかしその一方では、以前から報告されている残存する正常糸球体率の重要性も再確認されている¹¹⁾。

糖尿病性腎症の病理所見としては、糸球体基底膜の肥厚やメサンギウム拡大をはじめとするdiffuse lesionと、Kimmelstielが70年以上前に報告した結節性病変が典型的な

所見として確立されている。しかし、国際的にコンセンサスが得られた組織分類はいまだ提唱されていない。2010年にTervaertらは糸球体病変に注目して、class I：糸球体基底膜肥厚、class II：メサンギウム拡大(IIa中等度/IIb高度)、class III：結節性硬化、class IV：進行性硬化の4つに分類しているが、まだ臨床との関連性が不十分である。

移植腎のBanff分類は1991年のBanff会議に始まり1993年に発表された。今日までさまざまな改訂がなされてきた。現在のBanff分類は1997年の改訂分類を基に、2009年の改訂が加わったものが基本になっている。この分類の優れた点は、移植腎障害を免疫学的機序と非免疫学的機序に区別したことと、拒絶反応をその機序を考慮して、抗体関連型拒絶反応(antibody-mediated rejection)とT細胞関連型拒絶反応(T cell-mediated rejection)とに大別し、それぞれを病理所見により急性と慢性に分類したことにある。また、補体の活性化の証拠を組織学的にC4dの沈着により同定することが可能になったため、Banff分類では、C4dの沈着を傍尿細管毛細血管(peritubular capillary：PTC)に認めることが抗体関連型拒絶反応の診断に必須になっている。しかし最近、慢性抗体関連型拒絶反応で典型的なtransplant glomerulopathyがあり、オーミクス(OMICS)で内皮細胞の活性化を反映するデータが確認されたものの、C4dが陰性の症例が報告され¹²⁾、C4d陰性の抗体関連型拒絶反応が想像以上に存在することが示されている。この機序として、補体非依存性抗体関連型拒絶反応の存在が考えられている。*in vitro*の研究では、抗ドナー抗体が直接内皮細胞の形質を変化させ、炎症性サイトカイン、成長因子や接着分子の発現を増加させることによる抗体関連型拒絶反応の存在が示唆されている¹³⁾。C4dの診断価値に対する疑問も投げかけられ、C4dの沈着にかかわらず組織学的なmicrocirculation inflammation (glomerulitis [g] や peritubular capillaritis [ptc]) スコアに重きをおく診断も提唱されている¹⁴⁾。また、慢性抗体関連型拒絶反応を呈した移植腎の糸球体内やPTC内にCD56陽性NK細胞の浸潤を認め¹⁵⁾、慢性抗体関連型拒絶反応の発症は補体を介さずNK細胞に依存することを示した実験報告もあり¹⁶⁾、C4d陰性の抗体関連型拒絶反応の主因の一つにNK細胞の関与が浮上している。

以上のように、臨床との関連性が認められている病理形態分類もいまだ改善する余地があると思われる。また、エビデンスの補充、病因や病態を反映した更なる新しい分類も期待される。

疾患の発生機序を考慮した病理診断

膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の発症機序を考慮した新分類が2011年に提唱された。当初は特発性MPGNのなかに、糸球体に免疫グロブリンの沈着を伴わないC3のみの沈着を認める症例があり、MPGNの発症機序を明確にする目的で、C3 glomerulopathyの疾患概念が提唱された。補体のalternative pathwayの制御異常による病因が考えられた。その後さまざまな検討がなされ、2013年に発表されたコンセンサスでは、glomerulonephritis(GN) with dominant C3の下位にpost-infectious GNと並列して疾患分類され、II型MPGN(DDD)とC3(GN)に構成されるよう改訂された¹⁷⁾。そのため、C3 glomerulopathyはMPGN様形態像の有無にかかわらず大きな疾患概念となり、コンセンサスでは全例にC3 nephritic factor, H因子, パラプロテイン, CFHR5遺伝子のスクリーニング検査を勧めている。確かにC3 glomerulopathyは疾患の発症機序を考慮した魅力的な疾患概念である。DDDが疾患を集めてみると、病理形態像が多岐にわたることが確認され¹⁸⁾、疾患の発症機序からの病理形態分類の再編が望まれる。しかし、C3 glomerulopathyにおいても、発症機序の確定には自己抗体や補体制御因子の詳細な検討が勧められてはいるものの、これらの検査は一般化されていない。検査の普及や費用を含め医療面における問題点も抱えている。同様に補体異常に関する疾患として、2013年に日本腎臓学会で診断基準が提示されたatypical HUS(aHUS)がある。その約半数以上の症例で補体系因子の異常が報告されており、わが国においても遺伝的・免疫学的検索がなされている¹⁹⁾。その腎病理組織像は内皮細胞障害を反映した血栓性微小血管症(TMA)の所見である。C3 glomerulopathy, post-infectious GN, aHUSには補体のalternative pathwayの異常といった共通の基盤があるにもかかわらず、病理形態像の差異も認められており、補体異常だけではなく別の因子の関与も含め、更なる検討が必要である。

一方Nasrらは、MPGN様病変を呈した非血液腫瘍合併症例にモノクローナルIgG(主にIgG3 κ)が沈着している症例があることを報告し、proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits(PGNMID)という新しい疾患概念を提唱した。IgG3のモノクローナルな沈着については、B細胞のモノクローナルな増殖を基に、IgG3の陽性荷電、大きな分子量、Fc-Fc部分の重合が基底膜にトラップされやすいなどの機序が考えられている²⁰⁾。わが国からも多くの症例が報告されるようになってきた^{21~23)}。また、移植

腎症例や骨髄性疾患、パルボウイルス、C型肝炎ウイルスなどの二次性PGNMIDも報告されている^{24~27)}。PGNMIDをモノクローナルなIgGの沈着だけに限定するのではなく、IgA型やIgM型も稀ではあるものの存在していることも報告されている^{28,29)}。PGNMIDの疾患概念が拡大する可能性もあり、今後は、モノクローナルIgGの沈着する機序、形態学的特徴や、沈着した免疫グロブリンの種類と臨床所見との相関を検討する必要がある。鑑別疾患としては、monoclonal immunoglobulin deposition disease(MIDD)、クリオグロブリン腎症、immunotactoid腎症、fibrillary腎炎があげられる。特に典型的なnodular lesionを示さないMIDDなどとは鑑別が難しく、モノクローナル免疫グロブリンの沈着する病態やPGNMIDの疾患概念を明白にしていく必要がある。

IgG4関連腎臓病がわが国から提唱されて以来、さまざまな症例報告が相次いでいる。特に膜性腎症との合併例が多く認められ、膜性腎症の発症に自己抗体の関与が示唆されている。AlexanderらはIgG4関連疾患に合併した膜性腎症9例を報告しており、間質病変を認めない症例の存在や合併した膜性腎症はPLA2受容体抗体がほぼ全例で陰性であることから、「IgG4関連膜性腎症」の疾患概念の存在を提唱している³⁰⁾。

分子生物学的手法の腎病理への応用

近年、腎障害のバイオマーカー検索として尿検体を対象としたプロテオミクス解析研究が数多く報告されている。腎組織検体を対象としたものも報告されてきている³¹⁾。Nakataniらは、糖尿病性腎症を合併した剖検腎検体を使用してプロテオミクス解析をしたところ、糸球体硬化性病変とnephronectinの関連性が認められたことを報告した³²⁾。またSethiらも、C3 glomerulopathyにおいて、alternative pathwayを構成する補体因子、CFHR-1,5, vitronectin, apolipoprotein E, clustinなどが糸球体病変のなかに豊富に認められたことを報告した³³⁾。最近では、マイクロダイセクションで組織からアミロイドのみを抽出し、質量分析を行いアミロイドの構成蛋白や沈着物質を同定する研究が報告されており、apolipoprotein Eやleukocyte cell-derived chemotaxin 2のような新規構成蛋白も発見されている³⁴⁾。このような診断方法の開発により、免疫染色では診断困難であったアミロイドの同定が可能となり診断力が向上している³⁵⁾。また、腎臓学領域では稀ではあるAH/AHLアミロイドーシスの同定もより正確になり、ALアミロイドーシ

スとの比較研究もされるようになってきた³⁶⁾。

移植腎に関しても遺伝子解析を応用した研究がなされ始めており、抗体関連型拒絶反応と T 細胞関連型拒絶反応のそれぞれで発現している遺伝子を網羅的に解析した結果が病理組織診断と相関することが報告されている^{37,38)}。

今後、ゲノミクスやプロテオミクスなどの分子生物学的手法も取り入れた腎病理学を展開することにより、正確な診断、新しい分類の提唱、病因や病態の更なる解明が期待される。

移植腎の血管病変

移植腎領域では、移植腎機能の長期予後を左右する抗体関連型拒絶反応の早期診断が問題になっている。また、C4d-negative-AMR の概念も提唱され、その確立、確定診断や病態解析も必要である。移植腎の血管病変も isolated v-lesion³⁹⁾や transplant arteriopathy としての accelerated arteriosclerosis⁴⁰⁾の臨床病理学的意味についても再検討していく必要がある。

Lefaucheur らは移植腎における血管病変に着目し、拒絶反応の新たなグループを「抗体関連型血管性拒絶反応 (antibody-mediated vascular rejection : ABMR/V+)」⁴¹⁾としてまとめた。この拒絶タイプは全体の約 2 割を占め、移植片喪失リスクが既知のタイプの拒絶反応に比べて高いことを示した⁴¹⁾。また de Kort らも、glomerulitis (g) スコアと peritubular capillaritis (ptc) スコアを合計した MI スコアで評価したところ、移植腎の 4 年生着率が MI0 では 96.1 %, MI1 と MI2 を併せた群が 76.1 %, MI3 以上では 17.1 %であったことを報告している⁴²⁾。いずれも急性抗体関連型拒絶反応の新たな病理診断基準を作成するうえで 1 つの重要な指標になると思われる。

イメージング技術の発展と腎病理

近年のイメージング技術の進歩には著しいものがある。光学顕微鏡の歴史は 1950 年のヤンセンによる発明から始まり、1980 年代には共焦点レーザー顕微鏡や二光子レーザー顕微鏡などが登場し普及した。この約半世紀で顕微鏡はより解像度を増したばかりではなく、三次元構築や組織内部観察などが可能となり、空間分解能も飛躍的に向上している。さらに最近では、*in vivo* 光イメージング技術により、実際に生体内における個々の細胞や分子が時間的・空間的にどのような機能動態をとるかを視覚的に把握できる

ようになってきた。

Devi らは、多光子共焦点顕微鏡を使用し糸球体毛細血管内の白血球動態を調べたところ、通常の糸球体においても白血球は糸球体血管内に保持されており、糸球体腎炎の発症時には遊走白血球の保持時間が増加し、糸球体傷害が引き起こされることを報告した⁴³⁾。この報告は、ANCA 関連血管炎の糸球体で白血球浸潤がみられないことが多いとする病理組織学的見解と異なり非常に興味深い。Chaudhary らは、IV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖 NC1 ドメインに対するモノクローナル抗体を使用して *in vivo* で糸球体腎炎での糸球体基底膜障害を同定した⁴⁴⁾。Hall らは、虚血モデルやゲンタマイシン腎障害モデルにおいてミトコンドリア膜機能を反映する tetramethyl rhodamine methyl ester (TMRM) の取り込み低下を近位尿細管に認め、近位尿細管傷害を *in vivo* で確認した⁴⁵⁾。また、MRI の領域も進歩を遂げており、カチオン化したフェリチンを使用した、ネフロンナンバーの計測や FSGS モデルにおける巣状病変の評価も報告されている⁴⁶⁾。

In vivo イメージング技術は、実験動物だけではなくヒトへの応用の可能性も示唆されている。ただし、抗体や蛍光蛋白質の使用による副作用などまだ懸念すべき点も多く、自家蛍光の応用やプローブの開発などが望まれる。

おわりに

近年、「バーチャル顕微鏡」という病理組織標本をデジタル情報化して取り込んだ画像(バーチャルスライド)を PC のディスプレイ上で観察する新しいツールが導入されている。当初は遠隔医療のために開発されたものであるが、標本の保存、情報の共有化、学生教育、病理研究会など幅広く利用されている⁴⁷⁾。欧米では早くもネフローゼ症候群におけるデジタル腎病理ネットワークの確立 NEPTUNE (Nephrotic syndrome study network) を掲げている⁴⁸⁾。日本腎臓学会で行っている腎臓病総合レジストリー (J-KDR) や腎生検レジストリー (J-RBR) の登録に加えて、わが国でも大規模な腎病理組織データベースを構築し、腎病理組織診断の標準化や今後の腎臓学研究に役立てていくべきであると考えられる。

本稿では、最近の腎病理学の進歩について概説した。現在も目覚ましい進歩が続いているものの、依然として確定診断が病理形態診断で行われている腎疾患も多い。腎疾患の発症機序が解明され、その発症機序からの病理形態分類の再編がなされる時を待ち望んでいる。更なる進歩と発展

が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Haas M, Rastaldi MP, Fervenza FC. Histologic classification of glomerular diseases : clinicopathologic correlations, limitations exposed by validation studies, and suggestions for modification. *Kidney Int* 2013[Epub ahead of print]
- Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, Wang H. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 891-899.
- Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsui K, Hirakata H. Validation study of Oxford classification of IgA nephropathy : the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2806-2813.
- Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Ko KI, Koo HM, Kim CH, Doh FM, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Lim BJ, Jeong HJ, Han SH. Clinical implication of crescentic lesions in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013 [Epub ahead of print]
- Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y ; Study Group Special IgA Nephropathy. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis : emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 2013 ; 26 : 350-357.
- D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, Cohen AH, Gipson DS, Gassman JJ, Radeva MK, Moxey-Mims MM, Friedman AL, Kaskel FJ, Trachtman H, Alpers CE, Fogo AB, Greene TH, Nast CC. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 399-406.
- Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis : is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 138-145.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1-11.
- Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, Liu G, Zhao MH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 715-723.
- Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis : recent developments. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 244-249.
- Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P, van Paassen P, Cohen Tervaert JW ; Limburg Renal Registry. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1371-1375.
- Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with allo-antibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 2312-2323.
- Zhang X, Reed EF. Effect of antibodies on endothelium. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 2459-2465.
- Sis B, Jhangri GS, Riopel J, Chang J, de Freitas DG, Hidalgo L, Mengel M, Matas A, Halloran PF. A new diagnostic algorithm for antibody-mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 1168-1179.
- Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, Campbell PM, Mengel M, Einecke G, Chang J, Halloran PF. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies : evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 1812-1822.
- Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P, Sebastian D, Alessandrini A, Madsen JC, Russell PS, Colvin RB. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 313-321.
- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodríguez de Córdoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Hurman JM, Zavros M, Cook HT. C3 glomerulopathy : consensus report. *Kidney Int* 2013[Epub ahead of print]
- Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007 ; 20(6) : 605-616.
- Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013 ; 54 : 238-246.
- Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2055-2064.
- Komatsuda A, Masai R, Ohtani H, Togashi M, Maki N, Sawada K, Wakui H. Monoclonal immunoglobulin deposition

- disease associated with membranous features. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3888-3894.
22. Masai R, Wakui H, Komatsuda A, Togashi M, Maki N, Ohtani H, Oyama Y, Sawada K. Characteristics of proliferative glomerulo-nephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. *Clin Nephrol* 2009 ; 72 : 46-54.
 23. Ohashi R, Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Masuda Y, Murasawa T, Sato N, Shimizu A. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG2 κ deposit successfully treated with steroids : a case report and review of the literature. *CEN Case Rep* DOI 10.1007/s13730-013-0064-3
 24. Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Boelkins M, Fervenza FC, Cosio FG, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 122-132.
 25. Guiard E, Karras A, Plaisier E, Duong Van Huyen JP, Fakhouri F, Rougier JP, Noel LH, Callard P, Delahousse M, Ronco P. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits : correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1609-1616.
 26. Fujita E, Shimizu A, Kaneko T, Masuda Y, Ishihara C, Mii A, Higo S, Kajimoto Y, Kanzaki G, Nagasaka S, Iino Y, Katayama Y, Fukuda Y. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G3 κ deposits in association with parvovirus B19 infection. *Hum Pathol* 2012 ; 43 : 2326-2333.
 27. Yamada T, Arakawa Y, Mii A, Kashiwagi T, Kaneko T, Utsumi K, Masuda Y, Shimizu A, Iino Y, Katayama Y. A case of monoclonal immunoglobulin G1-lambda deposition associated with membranous feature in a patient with hepatitis C viral infection. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 468-472.
 28. Kaneko S, Usui J, Narimatsu Y, Ito H, Narimatsu H, Hagiwara M, Tsuruoka S, Nagata M, Yamagata K. Renal involvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with an unusual monoclonal immunoglobulin A glycan profile. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 389-395.
 29. Yahata M, Nakaya I, Takahashi S, Sakuma T, Sato H, Soma J. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgM deposits without Waldenström's macroglobulinemia : case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2012 ; 77 : 254-260.
 30. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, Nasr SH, Sethi S, Fidler ME, Raissian Y, Takahashi N, Chari S, Smyrk TC, Cornell LD. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 455-462.
 31. Bonomini M, Sirolli V, Magni F, Urbani A. Proteomics and nephrology. *J Nephrol* 2012 ; 25 : 865-871.
 32. Nakatani S, Wei M, Ishimura E, Kakehashi A, Mori K, Nishizawa Y, Inaba M, Wanibuchi H. Proteome analysis of laser microdissected glomeruli from formalin-fixed paraffin-embedded kidneys of autopsies of diabetic patients : nephronectin is associated with the development of diabetic glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1889-1897.
 33. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, Theis JD, Dogan A, Smith RJ. C3 glomerulonephritis : clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 465-473.
 34. Sethi S, Theis JD, Vrana JA, Fervenza FC, Sethi A, Qian Q, Quint P, Leung N, Dogan A, Nasr SH. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 915-921.
 35. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, Herrera Hernandez L, Vrana JA, Theis JD, Quint PS, Dogan A, Nasr SH. Renal amyloidosis : origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1515-1523.
 36. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi FK, Vrana JA, Theis JD, Dogan A, Leung N. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 463-470.
 37. Sellarés J, Reeve J, Loupy A, Mengel M, Sis B, Skene A, de Freitas DG, Krepala C, Hidalgo LG, Famulski KS, Halloran PF. Molecular diagnosis of antibody-mediated rejection in human kidney transplants. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 971-983.
 38. Reeve J, Sellarés J, Mengel M, Sis B, Skene A, Hidalgo L, de Freitas DG, Famulski KS, Halloran PF. Molecular diagnosis of T cell-mediated rejection in human kidney transplant biopsies. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 645-655.
 39. Shimizu T, Tanabe T, Shirakawa H, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Acute vascular rejection after renal transplantation and isolated v-lesion. *Clin Transplant* 2012 ; 26 : 2-8.
 40. Hill GS, Nochy D, Loupy A. Accelerated arteriosclerosis : a form of transplant arteriopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2010 ; 15 : 11-15.
 41. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Vérine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, Jouven X. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts : a population-based study. *Lancet* 2013 ; 381 : 313-319.
 42. de Kort H, Willicombe M, Brookes P, Dominy KM, Santos-Nunez E, Galliford JW, Chan K, Taube D, McLean AG, Cook HT, Roufosse C. Microcirculation inflammation associates with outcome in renal transplant patients with *de novo* donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 485-492.
 43. Devi S, Li A, Westhorpe CL, Lo CY, Abeynaike LD, Snelgrove SL, Hall P, Ooi JD, Sobey CG, Kitching AR, Hickey MJ. Multiphoton imaging reveals a new leukocyte recruitment paradigm in the glomerulus. *Nat Med* 2013 ; 19 : 107-112.

44. Chaudhary K, Kleven DT, McGaha TL, Madaio MP. A human monoclonal antibody against the collagen typeIV α 3NC1 domain is a non-invasive optical biomarker for glomerular diseases. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 403-408.
45. Hall AM, Rhodes GJ, Sandoval RM, Corridon PR, Molitoris BA. *In vivo* multiphoton imaging of mitochondrial structure and function during acute kidney injury. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 72-83.
46. Bennett KM, Bertram JF, Beeman SC, Gretz N. The emerging role of MRI in quantitative renal glomerular morphology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013 ; 304 : F1252-1257.
47. 清水 章. バーチャル顕微鏡の腎病理への応用. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 544-549.
48. Barisoni L, Nast CC, Jennette JC, Hodgin JB, Herzenberg AM, Lemley KV, Conway CM, Kopp JB, Kretzler M, Lienczewski C, Avila-Casado C, Bagnasco S, Sethi S, Tomaszewski J, Gasim AH, Hewitt SM. Digital pathology evaluation in the multicenter Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE). *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1449-1459.