

## 膜性腎症(炎)

Clinicopathological findings in membranous nephropathy

足立浩樹 林 憲史 横山 仁

Hiroki ADACHI, Norifumi HAYASHI, and Hitoshi YOKOYAMA

### 膜性腎症の概念と動向

膜性腎症(membranous nephropathy : MN)あるいは膜性糸球体腎炎(membranous glomerulonephritis : MGN)は、腎糸球体係蹄基底膜上皮下への免疫複合体(immune-complex)沈着と補体の活性化により惹起される疾患である。病理学的には、本症の名称の由来である光学顕微鏡所見での糸球体基底膜(glomerular basement membrane : GBM)の反応性変化(基底膜肥厚、スパイク形成、点刻像)と増殖性変化を伴わないことを特徴とする<sup>1)</sup>。本症の予後に関して、欧米では約30%が発症より2年以内に自然寛解するとされているが、わが国ではいまだ不明である。長期予後に関して、わが国でも20年腎生存率は約60%であり、長期の経過で腎死あるいは個体死に至る重要な疾患である<sup>2,3)</sup>。病因として、約20%に悪性腫瘍、薬剤、膠原病、感染症などに伴って生じる二次性のものが含まれており、抗原として、B型肝炎ウイルスのHBe抗原などの感染症関連抗原、CEAなどの癌関連抗原が報告されている<sup>4)</sup>。また内因性抗原として、糸球体係蹄上皮細胞(足細胞, podocyte)に存在する中性エンドペプチダーゼ(neutral endopeptidase)の欠損家系における新生児膜性腎症の知見から、上皮細胞由来内因性抗原とIgG1型抗体が注目されてきた<sup>5)</sup>。しかし、これまで成人例の多くは原因不明の一次性(特発性)であったが、膜型ホスホリパーゼA<sub>2</sub>受容体(M-type phospholipase A<sub>2</sub> receptor : PLA<sub>2</sub>R)に対する抗体が欧米における本症の約70%に陽性との発見以来、本症の診療においても大きな影響を及ぼしている<sup>6,7)</sup>。さらに、本症では流血中にPLA<sub>2</sub>R以外の種々の自己抗体が検出されており、最近、抗PLA<sub>2</sub>R抗体陰性例におけるthrombospondin type-1 domain-containing 7A

(THSD7A)の関与が注目されている(表)<sup>8,9)</sup>。

### 膜性腎症の病因と発症・進展機序における内因性抗原の関与

膜性腎症の病因は、動物実験モデルであるHeymann腎炎との類似性ならびに各種自己免疫疾患との関連から、糸球体係蹄上皮細胞に存在する内因性抗原、あるいはそこに捕捉された抗原に対する抗体によって生じた免疫複合体が、上皮細胞のcoated pitを中心に形成されると推測されてきた<sup>5)</sup>。現在では、特発性膜性腎症の多くが係蹄上皮細胞由来抗原への自己抗体を有していることが判明している<sup>5,7)</sup>。

#### 1. 免疫複合体形成と沈着機序

係蹄上皮下の免疫複合体形成機序として、1)流血中の免疫複合体沈着(circulating immune-complex)説、2)流血中の抗原が上皮下に沈着し、そこに抗体が結合して局所で形成される(*in situ* formation)説、3)上皮細胞抗原に対する抗体結合によって形成される(内因性抗原)説が提唱されている(図1)。係蹄上皮細胞の障害機序として、Cybulskyらの実験から補体活性化が必須であることが示され、C5b-9複合体(membrane attack complex : MAC)形成が蛋白尿の出現に関与する<sup>5,7,10)</sup>。

#### 1) Circulating immune-complex 説

歴史的には、Dixonらのウシアルブミンを用いた急性糸球体腎炎(血清病)モデルにより、循環型免疫複合体による腎炎惹起が報告されて以来、抗原・抗体の条件を変化させることで本症類似の実験腎炎モデルの開発が試みられた。流血中の抗原過剰状態、低親和性抗体による上皮免疫複合体の形成が報告されたが、これは、糸球体係蹄内腔側で形成された免疫複合体が一旦分解されてGBMを濾過し、上皮下で再構成されたものと判明した<sup>5,10)</sup>。特発性膜性腎

表 膜性腎症における内因性抗原

	$\alpha$ -enolase	Neutral endo-peptidase	M-type PLA <sub>2</sub> R	Aldose reductase	SOD2	THSD7A
発表年	1999	2002	2009	2010	2010	2014
分子量	52 kDa	90 ~ 110 kDa	185 kDa	36, 48 kDa	95 kDa	250 kDa
発現部位	細菌, 原核細胞すべてに存在	尿細管 brush border, 糸球体上皮細胞, 血管平滑筋細胞に存在	正常の糸球体上皮細胞表面に存在	通常, 皮質尿細管に発現。MN 以外の腎炎患者の糸球体にわずかに存在する。水晶体, 網膜, シュワン細胞, 胎盤, そして赤血球にも存在	通常, 皮質尿細管に発現。糸球体には通常存在しない。細胞膜表面にはなくミトコンドリア内に存在。H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> による oxidation で糸球体上皮細胞に発現。多くのバクテリアにも存在	正常の糸球体上皮細胞表面に存在。胎盤血管の内皮細胞に発現
機能	糖分解酵素, プラスミノゲン結合性, フィブロネクチン結合性, 悪性腫瘍で過剰発現	亜鉛依存性メタロペプチダーゼ	ホスホリパーゼ A <sub>2</sub> と結合	アルデヒド, ケト酸をアルコールに変換	スーパーオキシドアニオン ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) を酸素と過酸化水素へ不均化する酸化還元酵素である 4 つのサブユニットで形成	骨形成および臨床的圧迫骨折と関連
膜性腎症	一次性 70% 二次性 60%	酸素欠損の母からの新生児	一次性的約 70%	一次性のみ	一次性のみ	一次性 PLA <sub>2</sub> R 陰性例の約 10%
抗原感作	感染症, 悪性腫瘍, 組織傷害により抗原提示	胎盤	不明	不明	不明	不明

症では上皮免疫複合体以外の沈着は認められないことより、この機序の関与は少ないものと考えられている。一方、二次性(例えば HBe 抗原)では、このような現象、つまり上皮下に加えて一部内皮下の免疫複合体沈着が認められ、成人例では膜性増殖性腎炎へ移行することが知られている<sup>11)</sup>。

## 2) *in situ* formation 説

受身 Heymann 腎炎モデルの解析から、ラットあるいはウサギ抗刷毛抗体の注射、あるいは単離糸球体への抗体灌流により上皮下のみ免疫複合体形成を認めることから提唱された。さらに、実験的にも生理的条件を超えた cationic 抗原により *in situ* formation による免疫複合体形成は可能であり、ヒトにおいてこの条件に適合する外因性抗原として、陽性荷電ウシアルブミンによる乳児膜性腎症が報告された<sup>12)</sup>。

## 3) 糸球体上皮細胞(細胞)の内因性抗原説

糸球体上皮細胞に存在する内因性抗原とこれに対する抗体産生による *in situ* 免疫複合体形成がヒト膜性腎症でも注目されている(表)<sup>5,7)</sup>。

### ①メガリン(megalin) : Heymann 腎炎モデルからの機序解明

この仮説の基礎には、Heymann 腎炎モデル、すなわちラット糸球体上皮細胞と尿細管刷毛細胞に発現しているメガリンに反応する抗体を用いて作製した腎炎モデルがある。こ

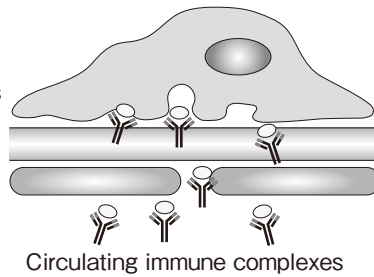
のモデルでは、糸球体上皮細胞の足突起近傍にてメガリンとそれに対する抗体反応により免疫複合体の形成と補体活性化が認められる<sup>5,10)</sup>。補体刺激により糸球体上皮細胞では活性酸素が発生し、内部のアクチン繊維の配列変化と足突起のスリット膜が破綻し、蛋白尿が出現する。また、補体刺激は糸球体上皮細胞に小胞体ストレスを惹起し、さまざまな下流のシグナル伝達経路を活性化させる。このような障害を受けた糸球体上皮細胞は、IV型コラーゲンやラミニンといった構造蛋白を過剰分泌することで、新生基底膜が肥厚していくことが判明している。しかし、メガリンはヒトにおいては尿細管には発現しているが、糸球体上皮細胞ではその発現を認めないことより、ヒト膜性腎症の直接的な惹起抗原ではないことが判明している。

### ②中性エンドペプチダーゼ(neutral endopeptidase)

中性エンドペプチダーゼはヒト糸球体上皮細胞表面に発現し、これを標的抗原とした抗体により、上皮下に免疫複合体の形成と補体活性化による C5b-9 複合体形成を生じることが確認された<sup>13~14)</sup>。このように中性エンドペプチダーゼは、ヒト糸球体上皮細胞に発現している膜性腎症の内因性抗原として初めて報告された蛋白である。先天的にこの蛋白を欠損している母親が、この蛋白をヘテロで持つ子供を妊娠した際に、新生児に母体が産生した抗体による受身免疫による本症の発症が見出された。中性エンドペプチダーゼは胎盤絨毛細胞にも発現しており、抗体は母親の血漿の

## a. Deposition of immune complexes from the circulation

Animal model  
Rabbit  
Chronic serum sickness  
○ Low-avidity antibody  
and oligovalent antigen

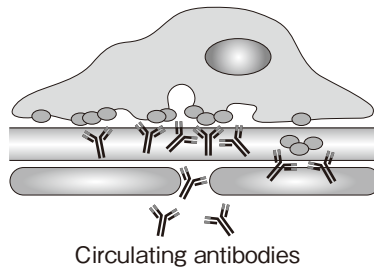


Human MN  
No evidence yet

・HBV腎症 (HBeAg/Ab) ?

b. *In situ* formation of immune deposits

Animal model  
Heymann nephritis  
● Megalin

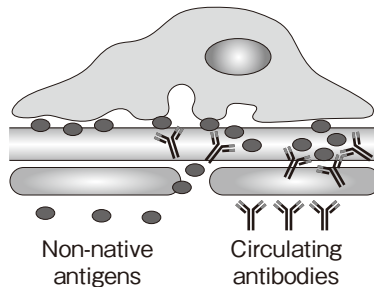


Human MN  
Alloimmune MN  
● Neutral endopeptidase  
Autoimmune MN  
● Phospholipase A<sub>2</sub> receptor

・中性エンドペプチダーゼ  
・膜型PLA<sub>2</sub>受容体  
・Thrombospondin type-1  
Domain-containing 7A

## c. Exogenous planted antigen targets

Animal model  
Rabbit or mouse  
● Cationic BSA



Human MN  
Early-childhood MN  
● Cationic BSA

・陽性荷電ウシアルブミン

図1 膜性腎症における上下免疫複合体形成機序(実験腎炎とヒト抗原)

a: 流血中の免疫複合体沈着(circulating immune-complex)

b: 上皮細胞抗原に対する抗体結合によって形成される(*in situ* formation)。

c: 流血中の抗原が上皮下に沈着し、そこに抗体が結合して局所で形成される(exogenous planted antigen)。(文献5より引用, 改変)

みならず母乳や新生児の尿中でも検出され、母親の抗体を精製してウサギに投与すると膜性腎症が発症することも確認された<sup>14)</sup>。しかし、成人膜性腎症においては、本蛋白に対する抗体の関与はいまだに見出されていない<sup>5)</sup>。

### ③膜型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 受容体

Boston 大学グループより 2007 年に特発性膜性腎症の約 33% の血清と反応する 200kDa の分子の存在が示され、この分子は係蹄上皮細胞にある PLA<sub>2</sub>R であり、これと反応する IgG4 サブクラスが、特発性膜性腎症患者 37 例中 26 例 (70%) において特異的に同定された<sup>6)</sup>。PLA<sub>2</sub>R は正常ヒト糸球体上皮細胞でみられ、膜性腎症患者の糸球体中の免疫

沈着物中では IgG4 と共局在化していた。特発性膜性腎症患者の免疫沈着物から抽出した IgG は PLA<sub>2</sub>R を認識し、抗体価の低下治療経過とともに尿蛋白の改善が示された。以上より、特発性膜性腎症患者の大半は、PLA<sub>2</sub>R 中の立体構造依存性エピトープに対する抗体を有しており、PLA<sub>2</sub>R は本症の主要な自己抗原であることが示された。さらに、腎移植時の抗体陽性者における膜性腎症再発と抗 CD20 抗体治療による抗体陰性化と臨床的有効性が報告された<sup>15)</sup>。また抗 PLA<sub>2</sub>R 抗体産生に関する遺伝的背景として、欧州の白人患者において HLA-DQA1 アレルと PLA<sub>2</sub>R1 の single-nucleotide polymorphisms (SNPs) が疾患に関与していること

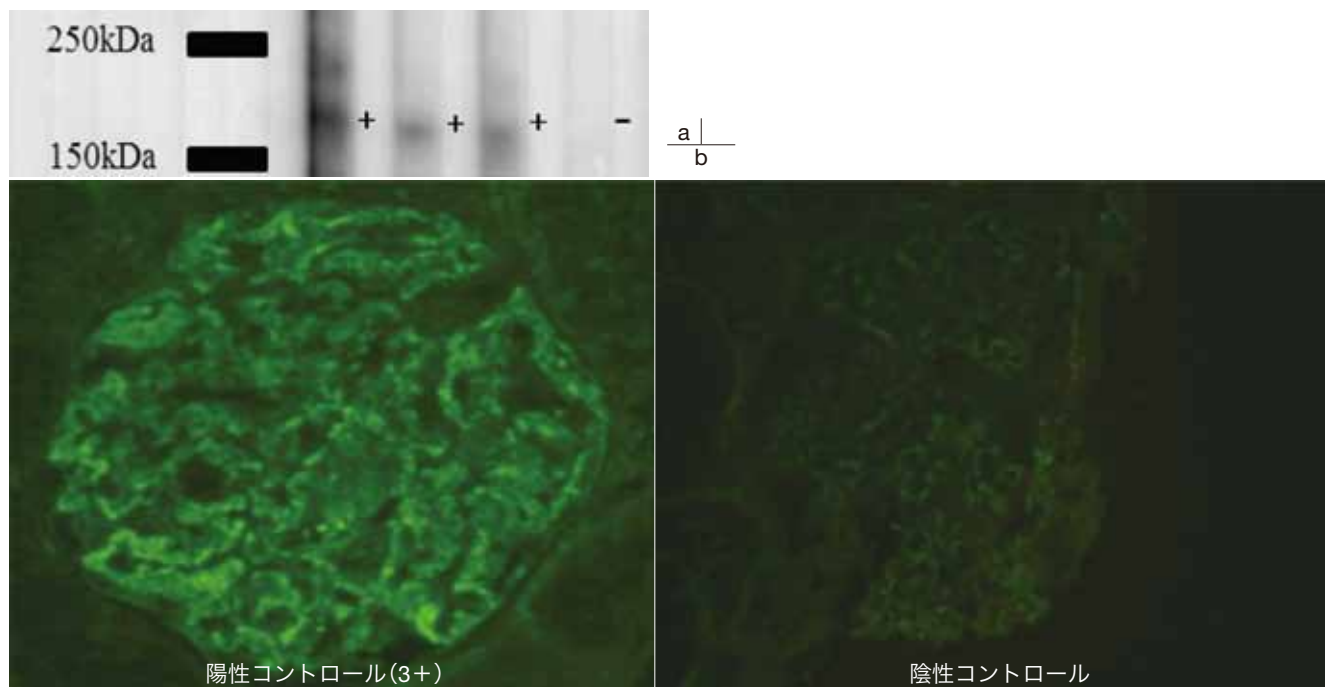


図2 日本人膜性腎症における抗 PLA<sub>2</sub>R 抗体関連および IgG4 サブクラス発現と蛋白尿の寛解  
 a: 流血中の抗 PLA<sub>2</sub>R 抗体検出(ウエスタンブロット法) b: 糸球体における PLA<sub>2</sub>R 発現(間接蛍光抗体法)

が明らかにされたが、その頻度は低い(60例中4例)<sup>16,17)</sup>。以上のIgG4サブクラスを主体とする抗PLA<sub>2</sub>R抗体による膜性腎症発症の説明として、1)自己免疫関連HLA-DQA1アレル保有、2)PLA<sub>2</sub>Rの多形性による立体構造変化、3)糖鎖異常(低ガラクトース化)IgG4抗体によるマンナン経路を介する補体活性化、が推測されている<sup>18)</sup>。なお、日本人膜性腎症における流血中の抗体陽性率は約50%とこれまでの報告に比して低いが、組織発現を合わせるといずれかの陽性率は約70%であり、これまでの検出率に一致する(図2)<sup>19,20)</sup>。

#### ④その他の内因性抗原: $\alpha$ -エノラーゼ, アルドース還元酵素, SOD2 および THSD7A

表に示した自己抗体が報告されているが、病因としての証明は不十分である。1999年にWakuiらが<sup>3)</sup>、ヒトおよびブタ腎抽出物中の47kDa分子として同定した $\alpha$ -エノラーゼ( $\alpha$ -enolase:  $\alpha$ ENO)は、特発性膜性腎症87例中60例(69%)と二次性膜性腎症24例中14例(58%)において、IgG1もしくはIgG3サブクラス抗体が確認されている<sup>21)</sup>。さらに、イタリア人186例の検討では、IgG4サブクラスを主体とする抗体が、それぞれaldose reductase (AR) 34%, SOD2 28%,  $\alpha$ ENO 43%に陽性であった。また、抗PLA<sub>2</sub>R-IgG4抗体は60%に陽性であり、抗AR, SOD2,  $\alpha$ ENO-IgG4抗体と関連していた。一方、抗中性エンドペプチダーゼ抗体価は正常

者と変わらず、これらのすべての抗体パネル陰性が20%に認められた<sup>8)</sup>。

さらに、抗THSD7A抗体の関与について、Tomasらは欧米人コホート154例中15例に陽性を認め、抗PLA<sub>2</sub>R抗体陽性74例ではいずれも陰性であったと報告した<sup>9)</sup>。また、日本人特発性膜性腎症55例においても、糸球体係蹄のTHSD7AおよびPLA<sub>2</sub>Rの顆粒状発現がそれぞれ5例(9.1%)と29例(52.7%)に認められた<sup>22)</sup>。

#### 2. IgG サブクラスと内因性抗原をめぐる話題

ヒト膜性腎症の上皮下免疫複合体を形成するIgGサブクラスの観点から、特発性膜性腎症ではIgG4が主体をなし、二次性膜性腎症では他のサブクラスであるIgG1, IgG2(悪性腫瘍)あるいはIgG3(ブシラミン)も陽性になると報告されている<sup>23,24)</sup>。病因を考えるうえで、このIgG4産生にはヘルパーTリンパ球(Th)のTh2リンパ球が主に関与していると考えられている<sup>5)</sup>。実験腎炎のラット塩化水銀誘導免疫複合体型腎炎ならびに骨髄移植におけるgraft-versus-host disease(GVHD)病では多クローン性Bリンパ球活性化が惹起され、ヒト膜性腎症に類似した病変を形成する。このモデルでは、Th2サブセットにより誘導されるIgE・ラットIgG1(ヒトIgG4相当)が高値を示すことが示されており、ヒト特発性膜性腎症において観察された現象と類似してい



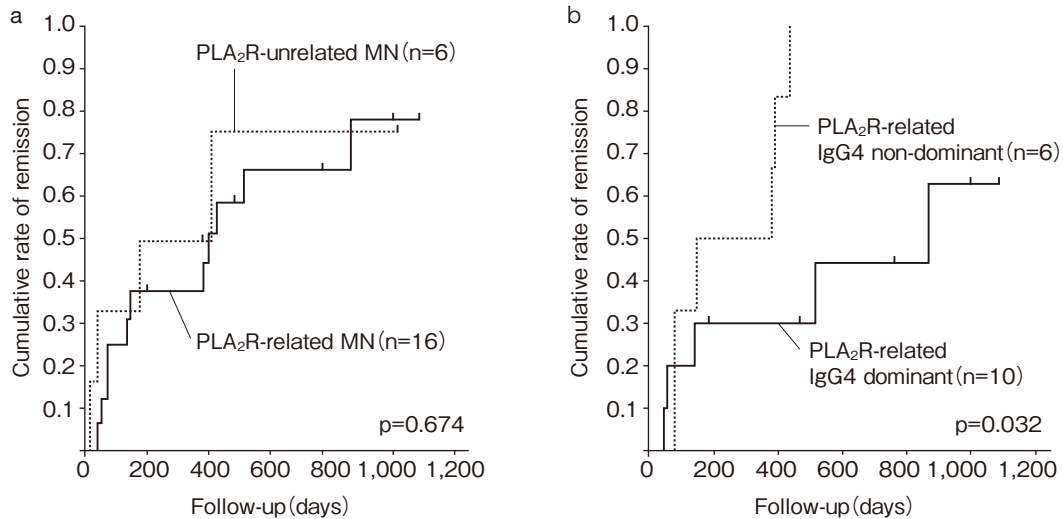


図3 日本人膜性腎症における抗PLA<sub>2</sub>R抗体関連およびIgG4サブクラス発現と蛋白尿の寛解  
 a: 抗PLA<sub>2</sub>R抗体関連および非関連膜性腎症の臨床的寛解 b: IgG4サブクラス優位発現と臨床的寛解  
 (文献20より引用, 改変)

る。実際、ヒト特発性膜性腎症においてもTh2サイトカインによるIgG4サブクラスの産生亢進が観察されている<sup>25)</sup>。しかし、実際に特発性でも観察される主にC3からの補体活性化の機序として、補体活性化能がないIgG4単独ではその説明が難しく、IgG4以外のサブクラスの関与が想定された。実際、抗中性エンドペプチダーゼ抗体による新生児膜性腎症では、非発症例の母親はIgG4サブクラスの抗中性エンドペプチダーゼ抗体のみを産生していたが、新生児膜性腎症の発症例では高力価のIgG1ならびにIgG4サブクラス抗体が検出される<sup>5, 14)</sup>。一方、PLA<sub>2</sub>Rに対する自己抗体の報告では、その主体がIgG4であるとされている。この両者の内因性自己抗原に対する抗体サブクラス関与の差異(ジレンマ)に関する説明として、先に述べたIgG4サブクラスの糖鎖修飾によるレクチン経路からのC3以後の活性化とIgG4サブクラスが主体であっても、一部に検出されたIgG1もしくはIgG2サブクラス抗体が補体活性化に関与している可能性が推測されている<sup>5, 6, 18)</sup>。後者を支持する知見として、補体活性化のない抗体処理により、少量の補体活性化能を持つサブクラス抗体(IgG1, IgG3あるいはIgG2)に対して標的細胞の反応性が亢進する現象が報告されている。

### 3. 自己抗体と予後との関係

PLA<sub>2</sub>Rの発見以来、流血中の抗PLA<sub>2</sub>R抗体価が疾患活動性(尿蛋白量)を反映することが示されており、膜性腎症の自然寛解、あるいは再燃、あるいは腎機能低下などの予測が可能と考えられる。また、抗体価を参考に免疫抑制療法

における薬剤投与量の調整が可能となる。実際、高抗体価例では寛解までの期間が遷延する<sup>6, 7, 15, 26)</sup>。一方われわれは、抗PLA<sub>2</sub>R抗体陽性例および陰性例における寛解率に差を認めないが、IgG4優位例では寛解期間が遷延することを日本人において報告した(図3)<sup>20)</sup>。この結果は、Ruggentiらの抗PLA<sub>2</sub>R抗体陽性82例を含む132例のリツキシマブ治療試験においても確認されている<sup>26)</sup>。

これまでの報告より、抗PLA<sub>2</sub>R抗体陽性の寛解例では数週~数カ月前より抗体価が低下することより、Roncoらは免疫治療開始前2カ月ごと、および開始後の6カ月間は毎月の抗体価測定による臨床評価を推奨している<sup>7)</sup>。

## おわりに

以上、ヒト膜性腎症における上皮免疫複合体形成機序と、自己抗原としてのPLA<sub>2</sub>Rなどと抗体サブクラスをめぐり最近の進歩を紹介した。今後、日本人膜性腎症における自己抗体価と治療反応性および予後との関連性の更なる解明が期待される。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

## 文献

1. Jones D. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1957; 33: 313-330.
2. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A,

- Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Oliet A, Fernández-Vega F, Praga M ; Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 697–704.
3. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H ; Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400–1407.
  4. Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, Sato H. Membranous nephropathy in Japan : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557–563.
  5. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy : recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 203–213. (Review)
  6. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11–21.
  7. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy : time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015 ; 385 : 1983–1892. (Review)
  8. Murtas C, Bruschi M, Candiano G, Moroni G, Magistroni R, Magnano A, Bruno F, Radice A, Furci L, Argentiero L, Carnevali ML, Messa P, Scolari F, Sinico RA, Gesualdo L, Fervenza FC, Allegri L, Ravani P, Ghiggeri GM. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1394–1400.
  9. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RA, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2277–2287.
  10. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 289 : F660–671.
  11. Takeda S, Kida H, Katagiri M, et al. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infection. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 24 : 57–62.
  12. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschênes G, Remuzzi G, Ulinski T, Ronco P. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2101–2110.
  13. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschenes G, Ronco P. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2053–2060.
  14. Nortier JL, Debiec H, Tournay Y, Mougnot B, Noël JC, Deschodt-Lanckman MM, Janssen F, Ronco P. Neonatal disease in neutral endopeptidase alloimmunization : lessons for immunological monitoring. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1399–1405.
  15. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med* 2010 ; 365 : 496–498.
  16. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 616–662.
  17. Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H, Stanescu HC, Medlar AJ, Stengel B, Boland-Auge A, Groothuismink JM, Bockenhauer D, Powis SH, Mathieson PW, Brenchley PE, Kleta R, Wetzels JF, Ronco P. Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 677–683.
  18. Salant DJ. Genetic variants in membranous nephropathy : Perhaps a perfect storm rather than a straightforward conformeropathy? *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 525–528.
  19. Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 653–660.
  20. Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 797–803.
  21. Wakui H, Imai H, Komatsuda A, Miura AB. Circulating antibodies against alpha-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN). *Clin Exp Immunol* 1999 ; 118 : 445–450.
  22. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *PLoS ONE* 2015 ; 10 : e0138841. doi : 10.1371/journal.pone.0138841
  23. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura AB. IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 270–276.
  24. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, Kigawa A, Sawada K, Imai H. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 574–579.
  25. Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 302–310.
  26. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, Suardi F, Gagliardini E, Orisio S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2545–2558.