

腎炎・ネフローゼ症候群

Annual progress in nephrology: glomerulonephritis and nephrotic syndrome

和田健彦

Takehiko WADA

はじめに

慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群の領域では、それぞれの疾患の病態に不明な点が多く、治療も非特異的なステロイド治療、免疫抑制療法が行われてきた。しかし、近年になって少しずつ病態解明が進みつつある。特に膜性腎症の原因抗原の発見や、巣状分節性糸球体硬化症に強く関連している足細胞障害の機序に関する知見の集積により、これらの疾患に対する理解が深まってきていることは好例であり、今後の治療への応用が期待されている。本稿では、腎炎・ネフローゼ症候群のなかで、特発性膜性腎症、原発性巣状分節性糸球体硬化症およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、そしてIgA腎症に焦点を当てて、この1年の成果を中心に最近の動向をまとめてみたい。

膜性腎症

2009年、特発性膜性腎症の原因抗原としてM型ホスホリパーゼA₂受容体(M-type phospholipase A₂ receptor: PLA₂R)が報告され¹⁾、本症の病態への理解は飛躍的に進歩し、本症のかなりの部分はこの蛋白を抗原とする異常な免疫複合体形成により説明可能であることが示されてきた。欧米や中国においては特発性膜性腎症患者血中における抗PLA₂R自己抗体の陽性率は70~80%と報告されているが、わが国における陽性率はAkiyamaらによって53%と報告されている²⁾。最近のHiharaらの報告においても日本人における抗PLA₂R抗体の陽性率は50%とされ³⁾、ほぼ一致した結果であった。この抗PLA₂R抗体の病態への関与についても検討が進められているが、2016年Seitz-Polskiらによ

り、各患者血清中の抗PLA₂R抗体が認識する抗原部位の範囲が臨床的アウトカムと関連することが示された⁴⁾。このグループは、さまざまな細胞外ドメインの欠失変異体(deletion mutant)を用いて、患者血清中の自己抗体が反応するエピトープの範囲が広いほど腎予後が不良(観察終了時点で尿蛋白>4 g/gCrまたは推算GFR(eGFR)<45 mL分/1.73 m²)となること、また、観察期間中にエピトープの範囲が拡大すると経過が悪化し、逆にエピトープの範囲が縮小すると経過が改善することを報告している。

一方、2014年にTomasらが報告した新たな原因抗原thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A)⁵⁾についても知見が集積され始めている。この分子は元来、胎盤血管内皮に発現しており、腎臓においては足細胞の基底膜側へ発現しているが、その機能は明らかにされていない。特発性膜性腎症患者の2.5~5%程度で自己抗体が陽性になるとされるが、血中に可溶性のTHSD7Aや免疫複合体は検出されていないこともあり、*in situ*の免疫複合体の生成が病態に直接関与しているものと考えられている。最近、Tomasらはこの自己抗体が膜性腎症の発症において果たす役割について検討し報告している⁶⁾。この研究では、患者血清をbalb-cマウスへ投与すると、血清中のヒト抗THSD7A抗体はマウスの足細胞を認識して結合し、これとともに蛋白尿の発症と病理組織学的に膜性腎症様の変化が観察された。また、この抗体は*in vitro*において、足細胞特異的に細胞表面へ結合し、マウスの初代培養足細胞やhuman embryonic kidney (HEK) 293細胞に対して細胞骨格を変化させる作用を有していた。また、この論文のなかで著者らは、抗THSD7A抗体力価が高値であった移植後再発症例において、移植前の自己固有腎および移植後再発時の移植腎ともに病理組織学にTHSD7A陽性像を認めていたことを報告し、膜性腎症の移植後再発にこのような分子が

関与している可能性を提案している⁶⁾。Hoxhaらはウエストンブロットニングに加えて間接蛍光免疫染色により、特発性膜性腎症コホートにおける抗 THSD7A 抗体の存在を検討し、一部の症例で病理組織学的・免疫組織学的検討を行った⁷⁾。複数のコホートを合わせた解析では1,276例中40例(3.1%)で抗 THSD7A 抗体が陽性であり、このうち8例(20%)の患者において3カ月以内に悪性腫瘍が見出されていた。THSD7A 抗体と悪性腫瘍の関係はまだ不明であるが、THSD7A 抗体陽性例ではより積極的に悪性腫瘍のスクリーニングを行うことを提案している⁷⁾。

近年、これらの自己抗体の力価が病勢予測に果たす役割について、次々と検討され報告されている。これらを踏まえ、De Vrieseらの総説では、従来の蛋白尿などによる病勢評価に代わり、抗 PLA₂R 抗体や抗 THSD7A 抗体を用いた血清学的アプローチを推奨し、より早期に治療方針を決定できることが重要であると述べている⁸⁾。

治療については、抗 CD20 抗体であるリツキシマブの有有用性について検討が加えられている。膜性腎症を含めたネフローゼ疾患をターゲットとしたリツキシマブの効果に関する報告を多数行っている Remuzzi のグループは、リツキシマブ投与前の血中 PLA₂R 自己抗体の力価が低いこととリツキシマブ投与に関連した自己抗体消失が寛解の有意な予測因子となることを報告した⁹⁾。リツキシマブ投与がシクロスポリン治療に比べて非劣性であるかどうかを検証するために、特発性膜性腎症患者(3カ月以上のRA系阻害薬による治療にもかかわらず5g/日以上蛋白尿が持続している者)を対象とした多施設共同ランダム化比較試験である MENTOR 試験が現在進行中である¹⁰⁾。

巣状分節性糸球体硬化症・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

1. 遺伝子変異に関する研究の進歩

原発性巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(steroid-resistant nephrotic syndrome: SRNS)の主要な原因疾患であり、これまでの数多くの研究結果より、その病態の中心は足細胞障害にあると考えられている。これまでにFSGS, SRNSに関連して足細胞に発現する20個以上の分子の遺伝子異常が報告されているが、特に最近では次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の進歩により、この領域の発展には目覚ましいものがある。SadowskiらはSRNSを有する1,783家系において次世代シーケンサーを用いて、SRNSの原因として既知の27遺伝子に

ついて検討を行った。その結果、526家系(29.5%)で25歳未満発症のSRNSが単一遺伝子の異常によるものと考えられ、その割合は発症年齢が低くなるほど高かったと報告している¹¹⁾。

ARHGDI_AはRhoGTPaseを介してアクチン細胞骨格維持に重要な役割を果たすRhoGDI α をコードし、2013年にその変異がネフローゼ症候群に関与することが複数のグループから報告されている^{12,13)}。一方2015年になって、homozygosity mappingと全エクソーム解析により、ネフローゼ症候群患者でkidney ankyrin repeat-containing protein (KANK) 1, 2, 4の変異が同定された¹⁴⁾。KANK2はARHGDI_Aと相互作用を有することが知られているが、DrosophilaやZebrafishを用いたノックダウン実験によりKANKがRho-GTPaseシグナリングを介して足細胞の機能維持に重要な役割を果たしており、ARHGDI_AとともにKANKの変異も同様の機序を介してFSGS, SRNSに関与している可能性が示された。SRNSと尿細管異常を合併した家系におけるFAT1の変異も同じグループから報告されており¹⁵⁾、これについてもRho-GTPaseであるRAC1/cdc42を介した機序が提案されている。

さらに、Shawのグループは孤発性または家族性FSGS患者179例を対象としたsingle-variant analysisで3遺伝子(WNK4, KANK1, ARHGEF17), rare variant analysisで6遺伝子(WNK4, DLG5, GCC1, XYLT1, KAT2B, BPTF)を検出し、これにKANK2を加えた遺伝子群を機能解析の対象とした。彼らはsynaptopodinとCD2APのダブルヘテロマウス(synpo^{+/+}cd2ap^{+/+}:6カ月齢で遅発性のアルブミン尿を呈する)において後天性に足細胞特異的かつdoxycycline誘導性にshRNAを発現できるトランスアクチベーターを発現させることにより、これらの遺伝子変異のvalidation実験を行っている。その結果、WNK4, KANK1, KANK2, ARHGEF17のRNAiマウスにおいて早期に有意な蛋白尿と足突起の消失が認められ、これらの分子の変異がFSGS発症の原因となっている可能性が示唆された。また、これらの3遺伝子を既知のFSGS関連の20遺伝子に加えて解析を行うと、179例中84例が有害なrare variantを有することが示され、遺伝子異常で規定されるFSGSがこれまで想定されていたよりも多い可能性が示唆されたという¹⁶⁾。

また、近年は核膜蛋白をコードする遺伝子の変異についても相次いで報告されている。2015年、Miyakeらは既知のSRNS関連遺伝子に変異を認めない18家系を対象に全エクソーム解析を行い、5家系でNUP107遺伝子に複合ヘテロ接合性変異を見出した。NUP107は核膜孔複合体を構成す

る NUP107 をコードしており、認められた変異体では結合蛋白 NUP133 との結合が障害され、核膜孔への局在が障害されていることが判明した。Zebrafish を用いた解析では NUP107 発現をノックダウンすると糸球体低形成、足細胞構造異常が認められ、NUP107 発現と足細胞障害、SRNS との因果関係が示唆されている¹⁷⁾。Park らによる NUP107 のダイレクトシーケンスを用いた検討では、家族性ステロイド抵抗性 FSGS の 44.4% に NUP107 遺伝子変異が認められたとの報告もなされている¹⁸⁾。また、Braun らは SRNS160 家系について homozygosity mapping と全エクソーム解析を行い、3 家系の NUP93 遺伝子にさまざまな変異が起こっていることを見出した。また、1 家系で NUP93 と直接結合する NUP205 ホモ接合型ミスセンス変異が認められ、さらに、2 歳発症の SRNS 患児から exportin 5 をコードする XPO5 遺伝子でホモ接合型ミスセンス変異が同定された。exportin 5 は nucleoporin とともに核外輸送に関与している蛋白であることが示されている。また興味深いことに、NUP93 と exportin 5 は SMAD4 と結合することや NUP93 の変異によりこの結合が抑制されることが示された。NUP93 変異は BMP7 による SMAD 転写活性を阻害することから、SMAD シグナル伝達の異常が病態にかかわっている可能性が示唆される。核膜孔複合体を形成する蛋白がどのような機序でこの病態に関与しているのか、より詳細な知見の集積が期待される。

2. 液性因子研究の動向

FSGS は移植後早期に再発するケースが多く、その病態に液性因子が関与している可能性は古くから想定されてきた。2011 年に報告されて以来注目された可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体 (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor : suPAR)¹⁹⁾ に関しては、その後 FSGS の診断バイオマーカーおよび病原性因子としての否定的な報告^{20~22)} が続き、現在はその応用可能性は低いと考えられている。その後、心臓カテーテルを施行された患者のレジストリーである Emory Cardiovascular Biobank に登録された患者のうち eGFR > 90 mL/分/1.73 m² の腎機能正常者を対象とした解析により、血清 suPAR 濃度が CKD 発症の予測因子となる可能性が示された²³⁾。FSGS の液性因子については、現時点で決定的なものは見出されておらず、今後の研究・探索の進歩により明らかにしていくべき重要な課題である。

IgA 腎症の分類と治療に関する動向

IgA 腎症の治療に関する最近の報告として、まず STOP-IgA trial²⁴⁾ の結果が注目される。この試験は RA 系阻害薬による積極的支持療法に対して、ステロイド、免疫抑制薬の上乗せ効果を検討した多施設オープンラベル・ランダム化並行群間比較試験である。RA 系阻害薬により蛋白尿が 0.75 g/日未満へ低下しなかった患者を支持療法継続群とステロイド・免疫抑制薬投与群へ割付け、試験終了時の臨床的完全寛解 (尿蛋白・クレアチニン比 0.2 g/gCr 未満)、eGFR の 5 mL/分/1.73 m² 未満の低下、eGFR の 15 mL/分/1.73 m² 以上の低下を一次エンドポイントとして検討された。3 年間の試験期間で臨床的寛解は免疫抑制療法により多く得られたものの、eGFR の低下度に両群で差が認められず、免疫抑制療法を受けた患者群で有害事象の増加が認められた。したがって本試験では、ハイリスク IgA 腎症患者に対して保存的加療に加えて免疫抑制療法を使用しても有意なアウトカムの改善は得られなかったと結論づけている。ただし、本試験では腎機能に応じて異なる免疫抑制薬が投与されていることや、観察期間が 3 年と比較的短いことに加え、急速進行性の症例や病理組織学的に半月体が認められるような活動性の高い IgA 腎症症例が除外されており、解釈には注意が必要である。

半月体形成 (管外増殖) に関連しては、国際 IgA 腎症ネットワークワーキンググループと国際腎病理協会により定められた Oxford 分類²⁵⁾ においてこの因子が予後に影響する因子として含まれておらず、この点について問題提起がなされてきた。これは Oxford 分類の基礎となるデータは中等度の IgA 腎症患者にほぼ限定されていることに起因するものと推定されている。Haas らは、4 件のコホート (Oxford コホート、VALIGA コホート、および日本と中国のコホート) を統合させ、3,096 例の IgA 腎症患者を対象に解析を行ったところ、半月体形成の要素を含めることで腎予後の予測能が改善することが示された²⁶⁾。ルーマニアからの報告においても、121 例の IgA 腎症患者 (31% に半月体形成あり) の腎予後 (平均観察期間約 5 年) は分節性硬化と半月体形成がより良く予測したという²⁷⁾。このような結果から、Haas らは Oxford 分類にも半月体スコアを加えることを提案している²⁶⁾。

扁摘パルス療法については、わが国の厚生労働省進行性腎障害調査研究班で行われた前向きランダム化比較試験では、ステロイドパルス療法単独群に比べて扁摘パルス群では尿蛋白の減少効果は認められたものの、尿所見の正常化

率には有意差を認めないという結果であり、その有用性は明確なものではなかった²⁸⁾。2016年報告されたこの試験のサブ解析²⁹⁾では、IgA腎症診療指針(第3版)の組織学的重症度分類とOxford分類によって病理組織学的に層別化したうえで、尿蛋白減少効果や臨床的寛解(尿所見正常化)についてステロイドパルス単独療法と扁摘パルス療法の効果を比較している。その結果、組織学的重症度H-Grade 2または3の症例で、5%以上の糸球体に急性期病変(細胞性半月体または線維細胞性半月体)を認める症例、20%以上の糸球体に慢性期病変(線維性半月体または硬化)を認める症例、また、分節性硬化がS1の症例でステロイドパルス単独療法に比べて扁摘パルス療法が有意に蛋白尿消失、臨床的寛解(尿所見正常化)に有効であった²⁹⁾。このように、本解析からは病理組織学的に上記のような変化のみられる患者における扁摘パルス療法の優位性が示唆され、これとは別に最近の複数のメタ解析では扁摘の臨床的寛解や腎予後の改善効果も報告されている^{30,31)}が、引き続き長期的予後などに関するデータ・エビデンスが期待される。

この領域の公費助成をめぐる状況

平成26(2014)年5月に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が公布され、平成27(2015)年1月から国による新たな難病医療費助成制度がスタートした。腎炎・ネフローゼ症候群の領域では、IgA腎症などの諸疾患に加えて、平成27年7月より一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎も助成対象疾患として指定された。このような公的制度は患者の長期にわたる受療を支援する意味で重要である。

おわりに

腎炎・ネフローゼ症候群のうち3疾患に関する最近の進歩について概説した。国内では日本腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR)を含む日本腎臓病総合レジストリー(Japan Kidney Disease Registry: J-KDR)への登録件数が順調に増加し、2016年9月の時点で約3万4千件となっている。また原発性ネフローゼ症候群領域では、日本ネフローゼ症候群コホート研究(Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study: JNSCS)が進行中であり、わが国におけるネフローゼ症候群の実態が明らかになりつつある。しかし一方で、われわれのClinical Questionsに明解な解答を与えるような臨床的エビデンスはまだ少なく、これまで報

告されているさまざまな人種差を考慮すると、日本・アジア発のデータの更なる集積が必要である。

それと同時に、基礎研究により病態機序の解明を進めていくこともきわめて重要であり、腎炎・ネフローゼ症候群患者個々へ有効かつ満足度の高い治療を施すことができるようになるまで、この領域にかかわる医師、研究者、医療スタッフの更なる努力が求められている。

謝 辞

本稿に記載した研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 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.
2. 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.
3. Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, Iseri K, Saito T, Yamamoto Y, Suzuki T, Wada Y, Matsumoto K, Shibata T. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy. *PLoS One* 2016; 11: e0158154.
4. Seitz-Polski B, Dolla G, Payre C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K, Birgy-Barelli E, Jullien P, Courivaud C, Krummel T, Benzaken S, Bernard G, Burtey S, Mariat C, Esnault VL, Lambeau G. Epitope spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1517-1533.
5. 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.
6. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, Bachmann F, Budde K, Koch-Nolte F, Zahner G, Rune G, Lambeau G, Meyer-Schwesinger C, Stahl RA. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest* 2016; 126: 2519-2532.
7. Hoxha E, Beck LH, Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, Meyer-Schwesinger C, Zahner G, Stahl PR, Schopper R, Panzer

- U, Harendza S, Helmchen U, Salant DJ, Stahl RA. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, in press
8. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016. [Epub ahead of print]
 9. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pelle 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.
 10. Fervenza FC, Canetta PA, Barbour SJ, Lafayette RA, Rovin BH, Aslam N, Hladunewich MA, Irazabal MV, Sethi S, Gipson DS, Reich HN, Brenchley P, Kretzler M, Radhakrishnan J, Hebert LA, Gipson PE, Thomas LF, McCarthy ET, Appel GB, Jefferson JA, Eirin A, Lieske JC, Hogan MC, Greene EL, Dillon JJ, Leung N, Sedor JR, Rizk DV, Blumenthal SS, Lasic LB, Juncos LA, Green DF, Simon J, Sussman AN, Philibert D, Cattran DC, Mentor Consortium group. A multicenter randomized controlled trial of rituximab versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MENTOR). *Nephron* 2015 ; 130 : 159-168.
 11. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenbauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, SRNS Study Group, Hildebrandt F. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1279-1289.
 12. Gupta IR, Baldwin C, Auguste D, Ha KC, El Andalouji J, Fahiminiya S, Bitzan M, Bernard C, Akbari MR, Narod SA, Rosenblatt DS, Majewski J, Takano T. ARHGDI1 : a novel gene implicated in nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2013 ; 50 : 330-338.
 13. Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, Hurd TW, Vega-Warner V, Fang H, Beck BB, Gribouval O, Zhou W, Diaz KA, Natarajan S, Wiggins RC, Lovric S, Chernin G, Schoeb DS, Ovunc B, Frishberg Y, Soliman NA, Fathy HM, Goebel H, Hoefele J, Weber LT, Innis JW, Faul C, Han Z, Washburn J, Antignac C, Levy S, Otto EA, Hildebrandt F. ARHGDI1 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 3243-3253.
 14. Gee HY, Zhang F, Ashraf S, Kohl S, Sadowski CE, Vega-Warner V, Zhou W, Lovric S, Fang H, Nettleton M, Zhu JY, Hoefele J, Weber LT, Podracka L, Boor A, Fehrenbach H, Innis JW, Washburn J, Levy S, Lifton RP, Otto EA, Han Z, Hildebrandt F. KANK deficiency leads to podocyte dysfunction and nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 2375-2384.
 15. Gee HY, Sadowski CE, Aggarwal PK, Porath JD, Yakulov TA, Schueler M, Lovric S, Ashraf S, Braun DA, Halbritter J, Fang H, Airik R, Vega-Warner V, Cho KJ, Chan TA, Morris LG, ffrench-Constant C, Allen N, McNeill H, Buscher R, Kyrieleis H, Wallot M, Gaspert A, Kistler T, Milford DV, Saleem MA, Keng WT, Alexander SI, Valentini RP, Licht C, Teh JC, Bogdanovic R, Koziell A, Bierzynska A, Soliman NA, Otto EA, Lifton RP, Holzman LB, Sibinga NE, Walz G, Tufro A, Hildebrandt F. FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10822.
 16. Yu H, Artomov M, Braehler S, Stander MC, Shamsan G, Sampson MG, White JM, Kretzler M, Miner JH, Jain S, Winkler CA, Mitra RD, Kopp JB, Daly MJ, Shaw AS. A role for genetic susceptibility in sporadic focal segmental glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 1067-1078.
 17. Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimizu E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudela K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Cheong HI, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saito H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N. Biallelic mutations in nuclear pore complex subunit NUP107 cause early-childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015 ; 97 : 555-566.
 18. Park E, Ahn YH, Kang HG, Miyake N, Tsukaguchi H, Cheong HI. NUP107 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2016. [Epub ahead of print]
 19. Wei C, El Hindi S, Li J, Feroni A, Goes N, Sageshima J, Maiguel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011 ; 17 : 952-960.
 20. Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B, Naesens M, Deegens JK, Dietrich R, Storr M, Wetzels JF, Evenepoel P, Kuypers D. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 636-640.
 21. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 641-648.
 22. Sinha A, Bajpai J, Saini S, Bhatia D, Gupta A, Puraswani M, Dinda AK, Agarwal SK, Sopory S, Pandey RM, Hari P, Bagga A. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 649-658.
 23. Hayek SS, Sever S, Ko YA, Trachtman H, Awad M, Wadhvani S, Altintas MM, Wei C, Hotton AL, French AL, Sperling LS, Leraakis S, Quyyumi AA, Reiser J. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1916-1925.
 24. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, Pan-

- zer U, Peters H, Benck U, Mertens PR, Kuhlmann U, Witzke O, Gross O, Vielhauer V, Mann JF, Hilgers RD, Floege J, STOP-IgAN Investigators. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2225–2236.
25. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Brujijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Leung CB, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534–545.
26. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, Cattran D, Cook HT, Coppo R, Feehally J, Pani A, Perkowska-Ptasinska A, Roberts IS, Soares MF, Trimarchi H, Wang S, Yuzawa Y, Zhang H, Troyanov S, Katafuchi R. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016. [Epub ahead of print]
27. Stefan G, Ismail G, Stancu S, Zugravu A, Andronesi A, Mandache E, Mircescu G. Validation study of Oxford classification of IgA nephropathy : the significance of extracapillary hypercellularity and mesangial IgG immunostaining. *Pathol Int* 2016 ; 66 : 453–459.
28. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A, Horikoshi S, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y, Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 1546–1553.
29. Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S, IgA nephropathy Study Group in Japan. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 244–252.
30. Liu LL, Wang LN, Jiang Y, Yao L, Dong LP, Li ZL, Li XL. Tonsillectomy for IgA nephropathy : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 : 80–87.
31. Duan J, Liu D, Duan G, Liu Z. Long-term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy : a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2016. [Epub ahead of print]