

腎炎・ネフローゼ症候群

Glomerulonephritis and nephrotic syndrome

山田博之*^{1,2} 浅沼克彦*¹

Hiroyuki YAMADA and Katsuhiko ASANUMA

はじめに

腎炎・ネフローゼ症候群の治療では、ほとんどの疾患でステロイド治療が国内外のガイドラインで推奨されており、この領域における治療はやや画一的に見えることは否定できない。しかしながら、ステロイド治療が第一選択であるというエビデンスが構築されたのは、先人たちによって築き上げられてきた基礎研究と臨床研究によるものであり、今後の研究次第では大きなブレイクスルーが起こる可能性がある。

本稿では、2017年後半から2018年にかけて腎炎・ネフローゼ症候群において報告された論文のなかで、各領域で腎臓病学への貢献度が特に高いとわれわれが考えた研究内容を、臨床研究および基礎研究の両面からピックアップして解説する。

IgA 腎症

1980年代にIgA腎症に対するステロイド治療の有効性が報告されて以来、その有効性についてはさまざまな前向きランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)で検証され、今では日本のガイドラインでも、また、諸外国から出版されたKidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)ガイドラインでも、ステロイド治療が推奨されている^{1~3)}。しかしながら、これらの推奨の基となっているRCTは単施設で行われたものが多く、また、RCTの質として高いとは言えないのが現状であった⁴⁾。

そこで、東アジアおよび北米を中心とした多施設のRCT

として、Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy (TESTING) 試験が行われた⁵⁾。この試験では、腎生検によってIgA腎症と診断された症例を対象とし、メチルプレドニゾロン群とプラセボ群で二重盲検化比較を行った。メチルプレドニゾロン群では、0.6~0.8 mg/kg/日を初期用量として6~8カ月かけてメチルプレドニゾロンの投与量を漸減した。主要評価項目は、40% estimated glomerular filtration rate (eGFR)の低下、末期腎不全、腎不全による死亡の複合評価と設定した。当初、この試験では必要サンプルサイズ750例、平均追跡期間5年間、主要評価項目の予想発生335例と想定し開始されたが、262例がランダム化試験を受けた時点で、重篤な有害事象の発生がメチルプレドニゾロン群で過剰に認められたため、本臨床試験は中止となった。試験中止時点での主要評価項目の発生率は、メチルプレドニゾロン群で有意に低値であり、蛋白尿、血尿もメチルプレドニゾロン群で有意に改善したが、総有害事象の発生もメチルプレドニゾロン群で高く、リスク差は11.5%(95%信頼区間, 4.8-18.2)にまで及んだ(表)。また、死亡率については有意な差は認めなかったものの、感染症に関連した有害事象の発生がメチルプレドニゾロン群で有意に高値であった。これらの結果は、今まで報告されてきたIgA腎症に対するステロイドの有効性を部分的には裏付ける一方で、ステロイド投与の危険性を改めて喚起した。

Rauenらは、免疫抑制療法の有効性を、腎生検によってIgA腎症と診断された337症例を対象として、オープンラベルでの多施設RCTを行った⁶⁾。この臨床試験では、コントロール群にはRAS系阻害薬とスタチンの投与を行い、免疫抑制療法群では、コントロール群で行っている治療に加えて、eGFR \geq 60 mL/分/1.73 m²の症例に対してはPozziプロトコルに準じてステロイドの単剤投与、30 mL/分/1.73 m² \leq eGFR < 60 mL/分/1.73 m²の症例に対してはBallardieらに

*1 千葉大学大学院医学研究院腎臓内科学,

*2 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学

表 TESTING 試験における主要評価項目と有害事象の結果

() : %

	メチルプレドニゾロン群 n=136	プラセボ群 n=126	p value
主要評価項目 40%eGFR 低下, 末期腎不全, 腎不全による死亡	8 (5.9)	20 (15.9)	0.02
蛋白尿の寛解			
6 カ月後	46/102 (45.1)	13/95 (13.7)	<0.001
12 カ月後	48/92 (52.2)	12/88 (13.6)	<0.001
24 カ月後	27/56 (48.2)	12/55 (21.8)	0.005
血尿の消失	40/68 (58.8)	21/59 (35.6)	0.01
総有害事象	20 (14.7)	4 (3.2)	0.001
感染症	11 (8.1)	0 (0)	<0.001
死亡率	2 (1.5)	1 (0.8)	>0.99

(文献5より引用, 改変)

より報告された経口でのプレドニゾロンおよびシクロホスファミド(CY)の内服療法を行った^{7,8)}。その結果, eGFR \geq 60 mL/分/1.73 m²の症例では, 臨床的寛解率は免疫抑制療法群で有意に高値であったが(オッズ比 5.31[95% 信頼区間 1.07-26.36], p=0.02), 30 mL/分/1.73 m² \leq eGFR < 60 mL/分/1.73 m²の症例では, 両群間で有意差を認めなかった(オッズ比 3.58 [95% 信頼区間 0.26-55.89], p=0.30)。また, 感染症の合併, 耐糖能異常, 体重増加などのイベントは, 免疫抑制療法群で頻度が高かった。つまり本試験の結果も, ステロイド単剤治療の IgA 腎症に対する有効性を示す一方で, 有害事象のイベントが増加していた。

以上のように, この1年間で発表された2つの異なる多施設 RCT は, IgA 腎症に対するステロイド治療の有効性と同時に有害事象の危険性を示唆した。IgA 腎症に対するステロイドの有効性を重要視するか, 有害事象を避けるべきか, 結論づけるためには, 長期間でのハードアウトカム(透析導入率, 死亡率など)や投与方法を依然として検討する必要がある。一方, 副作用の少ないステロイドとして気管支喘息の吸入薬で使用されることの多かったブデソニドが改良され, 経口の新規ブデソニド放出製剤が開発された。IgA 腎症に対する治療薬として同薬の RCT が行われ, 安全性と尿蛋白の抑制効果が示されており, より副作用の少ないステロイド製剤として最近注目されている⁹⁾。同薬の更なる臨床試験の進行が期待される。

ループス腎炎

ループス腎炎における寛解療法について, 1950~1960 年代にステロイドとシクロホスファミド静注療法(intravenous cyclophosphamide: IVCY)との併用療法の有効性が報告されて以来, 現在も広く使用されている^{10,11)}。ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF)は臓器移植後の拒絶反応に対して使用されてきた免疫抑制薬であるが, 2000 年頃にループス腎炎に対する有効性が報告されて以来, さまざまな RCT でその効果は示されている^{11,12)}。実際, 2012 年に米国リウマチ学会より発表されたループス腎炎のガイドラインでも, ステロイドと併用する免疫抑制薬として, CY と MMF が第一選択薬として推奨されている¹¹⁾。一方で, MMF にカルシニューリン阻害薬を併用した場合の有効性や, MMF と IVCY との優位性についてはいまだ確立されていない。そこで Tunnicliffe らは, ループス腎炎に対してステロイドと併用する免疫抑制薬の有効性について, 近年行われた RCT を基にして 2012 年に行われたメタアナリシスをアップデートしている^{13,14)}。

寛解導入療法の観点から MMF と IVCY を比較した場合, 死亡率および寛解率の点では両群間で明らかな有意差を認めなかった。副作用の点では, 脱毛の副作用が IVCY 群で有意に多い一方で(リスク比 0.29[95% 信頼区間 0.19-0.46], p<0.00001), 下痢の副作用は MMF 群で有意に高値であった(リスク比 2.42[95% 信頼区間 1.64-3.58], p<0.00001)。つまり, これらの結果からは, IVCY および MMF のいずれか

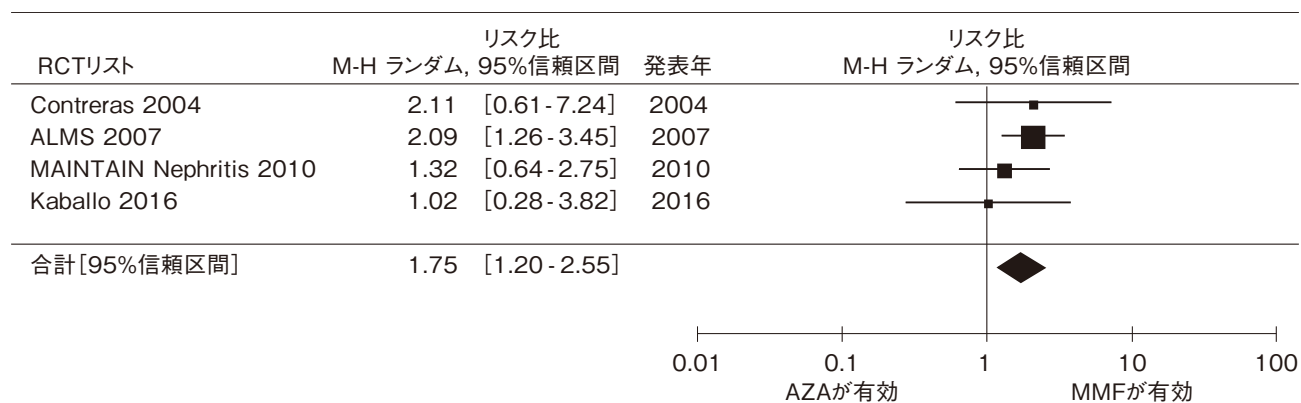


図1 ループス腎炎に対する維持療法におけるミコフェノール酸モフェチルとアザチオプリンの比較

AZA：アザチオプリン，M-H：Mantel-Haenszel，MMF：ミコフェノール酸モフェチル

(文献14より引用，改変)

の優位性を明らかにすることはできなかった。一方、タクロリムスとMMFの併用療法群とIVCY群で比較した場合には、ループス腎炎の臨床的寛解率は併用療法群で有意に高値であり(リスク比2.38[95%信頼区間1.07-5.30], $p=0.034$)，なおかつ，感染症や白血球減少症の副作用の発生率は両群間で有意差を認めなかった。しかしながら，この併用療法とIVCYを検討したRCTは現在のところ2報しかなく，エビデンスレベルとしてはいまだ不十分と考えられた^{15,16)}。以上より，寛解導入療法においてどの治療法が有効かを結論づけるには，更なる臨床研究が必要と考えられた。

他方，ループス腎炎に対する維持療法については，MMF群とアザチオプリン(azathioprine：AZA)群を比較した場合，試験終了時点でのループス腎炎の再発率はMMF群で有意に低く(リスク比1.75[95%信頼区間1.20-2.55], $p=0.0036$) (図1)，また，白血球減少症の副作用発生率はMMF群で有意に低値であった(リスク比5.61[95%信頼区間1.68-18.72], $p=0.0050$)。その他，感染症や卵巣機能不全などの副作用の合併症は両群間で明らかな有意差を認めなかったことから，維持療法におけるMMFの優位性が明らかになった。

維持療法における免疫抑制薬の有効性については，前年にもPalmerらによってネットワークメタアナリシスを用いて検討されている¹⁷⁾。この研究では，MMF，IVCY，カルシニューリン阻害薬のループス腎炎の維持療法としての有効性をAZAと比較して検討された。その結果，MMFはAZAよりも有意に腎炎の再発を予防することが示された(Network meta-analysis estimate vs. AZA 0.53[95%信頼区間

0.31-0.90])。一方で，IVCY，カルシニューリン阻害薬は，AZAに対する優位性は示されず，ループス腎炎に対する維持療法はMMFが最も再発を予防することが示された。

以上のように，この2年間で質の高い2件のメタアナリシスが，それぞれ維持療法におけるMMFの有効性を示したことから，今後，さまざまなガイドラインにおいてこの結果は重要視されるものと考えられる。

半月体形成性糸球体腎炎

糸球体の半月体形成において，好中球やマクロファージ，CD4陽性T細胞が関与していることが明らかにされている¹⁸⁾。一方，CD8陽性T細胞が半月体形成性糸球体腎炎の形成においてどのような役割を果たしているかはまだ明らかにされていない。

Agudoらは，緑色蛍光蛋白質(enhanced green fluorescence protein：EGFP)に対して特異的に細胞傷害性を示すCD8陽性T細胞を持ったマウスを作製した¹⁹⁾。つまり，EGFP発現細胞を有しているレポーターマウスに対して，このマウスのCD8陽性T細胞を投与すると，EGFPを発現している特定の細胞群のみを除去することができ，加えてT細胞抗原を可視化することを可能にした。Chenらはポドサイト特異的EGFP発現マウスを作製し，さらにnephrotoxic serum(NTS)を投与して，実験的に半月体形成性糸球体腎炎を作製した²⁰⁾。そして，EGFPに対して細胞傷害性を示すCD8陽性T細胞(just EGFP death inducing CD8⁺T cells：Jedi CD8⁺T cells)を前述のNTS腎炎マウスに投与した。その結果，Jedi CD8⁺T cellsを投与された群では，他のコントロール群

と比較して、有意に蛋白尿が多く、半月体形成性糸球体の割合が高値であった。特に、Jedi CD8⁺ T cell 群では、ボウマン囊の破綻がより多く観察され、糸球体内のEGFPの発現も有意に低下していた。加えて、ボウマン囊の破綻を伴った糸球体では、CD8陽性T細胞が糸球体内やボウマン囊周囲など広範囲に浸潤し、EGFP陽性のポドサイトに作用して、ポドサイトのアポトーシスを起こすことが確認された。一方で、ボウマン囊の破綻が見られない糸球体では、CD8陽性T細胞とポドサイトとの直接的な作用は確認されなかった。つまり、これらの結果は、生理的条件下ではボウマン囊はCD8陽性T細胞からの攻撃に対して糸球体を保護する働きがあることを示した。そこで、抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane: GBM)腎炎や抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連腎炎のヒト腎生検症例を用いて、CD8陽性T細胞とボウマン囊の関連性について検討した²⁰⁾。その結果、検討に使用した症例では、半月体形成性糸球体の割合が80%程度であった。ボウマン囊の破綻がない半月体形成性糸球体では、CD8陽性T細胞の細胞浸潤は抗GBM腎炎およびANCA関連腎炎でそれぞれ6%と3%程度しか認められなかったが、ボウマン囊の破綻を伴った半月体形成性糸球体では、CD8陽性T細胞の細胞浸潤はそれぞれ56%、59%と有意に高い値であった。これは、CD8陽性T細胞に対するボウマン囊の糸球体保護効果を裏付ける結果であった。以上から、急速進行性糸球体腎炎の進行期において、CD8陽性T細胞の働きを抑制する介入が半月体形成を抑制するうえで効果的であることが示された。

巣状分節性糸球体硬化症

米国では、黒人患者は白人患者と比較して慢性腎臓病のリスクが非常に高いことが知られており、経済的背景や生活習慣病などのリスク因子を調節した場合でも人種の違いが末期腎不全の有意なリスク因子であることが報告されている²¹⁾。この原因として、アポリポ蛋白L1 (apolipoprotein L1: APOL1)の遺伝子変異が最近注目されている²²⁾。特に巣状分節性糸球体硬化症の患者群において、APOL1のS324GとI384Mの2つのミスセンス変異(G1アレル)とN388Y389の2つのアミノ酸の欠失(G2アレル)のホモ接合(G1G1, G2G2)と複合ヘテロ結合(G1G2)の割合が非常に高いことが示されてきた^{23,24)}。しかしながら、APOL1の変異がどのようにして糸球体硬化およびポドサイト障害と関連するのか、その分子メカニズムについては明らかにされて

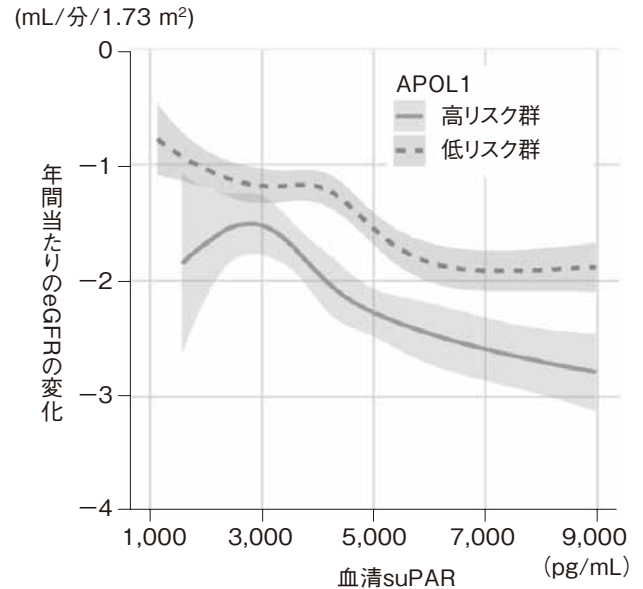


図2 APOL1の高リスク群と低リスク群における血清suPARと年間eGFRの変化
(文献25より引用、改変)

いない。

Hayekらは、可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲン可溶性因子受容体(soluble urokinase plasminogen activator receptor: suPAR)に着目して、APOL1とポドサイト障害の関連性について検討した²⁵⁾。米国でアフリカ系アメリカ人を対象としたコホート研究で血清suPARとAPOL1、eGFRの関係について検討したところ、前述のAPOL1の2つのアレルを2コピー有している群を高リスク群、1コピー以下の群を低リスク群と定義した場合、高リスク群ではeGFRが有意に低値であり、また血清suPARは有意に高値であった。さらに、APOL1の高リスク群では、血清suPAR > 3,000 pg/mLの場合にeGFRはより早期に低下することが示された(図2)。つまり、APOL1に関連する腎障害のリスクは、血清suPAR値との関連性が非常に高いことがこれらのコホート研究から示された。さらに、suPAR、APOL1とポドサイト障害に関する分子メカニズムについて検討したところ、suPARとAPOL1および $\alpha v \beta 3$ インテグリンの間には、高い相互作用があることが明らかになった。この相互作用についてヒト培養ポドサイトを用いて検討したところ、APOL1G1およびG2蛋白は、高濃度のsuPARが存在している条件下において $\alpha v \beta 3$ インテグリンを活性化させることがわかった。そしてこのインテグリンの活性化により、オートファゴゾームの形成を伴ってポドサイトの糸球体基底膜からの脱落を促していた。実際、野生型マウスに

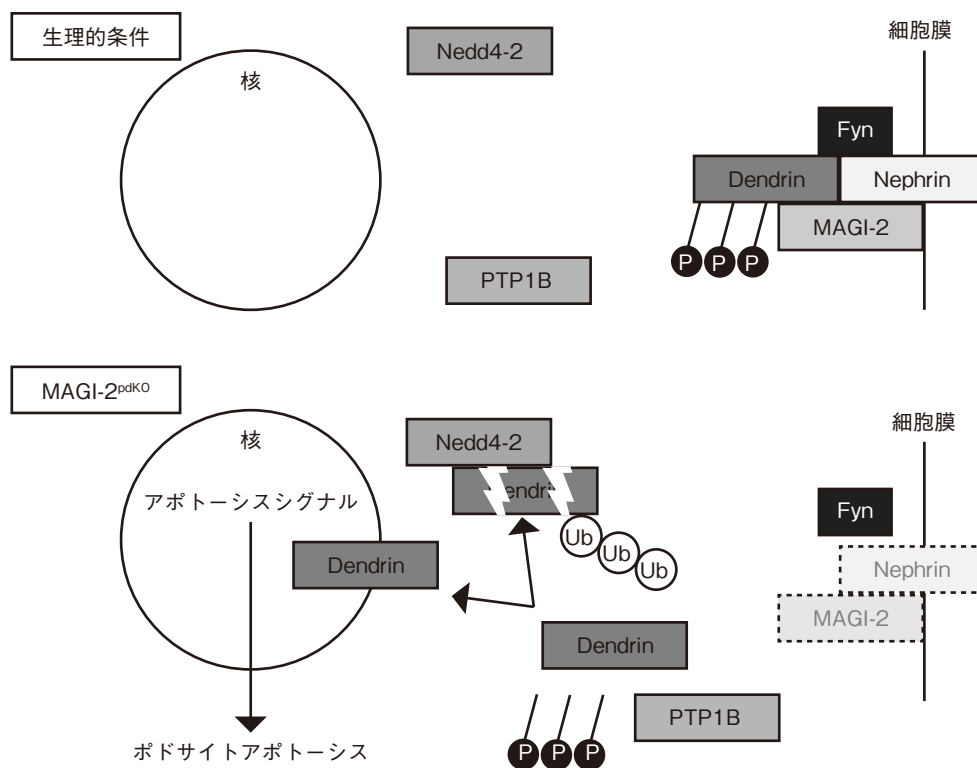


図3 ポドサイトにおける MAGI-2 の役割について
(文献 29 より引用, 改変)

対して、尾静脈を通じて APOL1G1 または G2 蛋白を投与した場合、suPAR の存在下においてのみ、蛋白尿および足突起消失 (foot process effacement) を呈していた。これらの研究内容は、疫学研究の視点でも分子メカニズムの視点でも巣状分節性糸球体硬化症において suPAR と APOL1 が重要な役割を果たしていることを明らかにし、今後、更なる研究が期待される場所である。

家族性ネフローゼ症候群

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子としては、Nephrin や Podocin などさまざまな遺伝子が報告されている²⁶⁾。しかし、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のある 1,780 家系に対して行った遺伝子解析によると、そのうち 30% 程度の家系でしか遺伝子異常が発見されておらず、依然として特定されていないネフローゼ症候群の原因遺伝子があると考えられている²⁷⁾。

そこで Ashraf らは、同一家族内でステロイドに部分的反応性または抵抗性であったネフローゼ症候群を複数発症している 17 家系に対して、全エクソーム解析を行った²⁸⁾。そ

の結果、Intersectin 1 (*ITSN1*)、Intersectin 2 (*ITSN2*)、cyclin-dependent kinase 20 (*CDK20*)、deleted in liver cancer (*DLC1*)、tensin-2 (*TNS2*)、membrane-associated guanylate kinase inverted 2 (*MAGI-2*) などの遺伝子群で遺伝子変異が特定された。これらの病因遺伝子はすべて Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質の活性調節経路に関与しており、加えて、デキサメタゾンの投与によって RhoA の活性が制御されることが示された。

また、Ashraf らは *ITSN2* というネフローゼ症候群の新規病因遺伝子を同定したため、*ITSN2* ノックアウトマウスを用いて、*ITSN2* の働きについて検討した。*ITSN2* ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して腎臓の病理所見や蛋白尿において明らかな所見を認めなかった。そこで、リポポリサッカライド (lipopolysaccharide : LPS) を野生型マウスおよび *ITSN2* ノックアウトマウスに投与したところ、投与後 12 時間および 36 時間において、*ITSN2* ノックアウトマウス群で有意な蛋白尿の増加を認めた。電子顕微鏡でこれらのマウスの腎臓を観察したところ、LPS 投与 24 時間後の時点では野生型と *ITSN2* ノックアウトマウスの両方で foot-process effacement を認めていた。しかし、48 時間

後では野生型では foot-process effacement をほぼ認めないのに対して、*ITSN2* ノックアウトマウス群では依然として病変は残存していた。以上の結果から、*ITSN2* の欠損はポドサイト障害からの回復遅延を起こすことが示された。

Araf らによって同定されたネフローゼ症候群の原因遺伝子のうち *MAGI-2* に関して、Shirata らがポドサイト特異的 *MAGI-2* KO (podocyte specific *MAGI-2* KO : *MAGI-2*^{pdKO}) マウスを作製し、ポドサイトにおける *MAGI-2* の役割を検証している²⁹⁾。*MAGI-2*^{pdKO} マウスでは、生後 2 カ月から蛋白尿および糸球体硬化が観察され、生後 5 カ月以内に腎不全のためすべて死亡した。加えて生後 1 カ月の段階からアポトーシスマーカーである cleaved caspase 3 や TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) 陽性の糸球体数がコントロール群と比較して有意に多いことが確認された。*MAGI-2*^{pdKO} マウスにおいて生後 1 カ月の段階からポドサイトのアポトーシスが促進される原因として、Dendrin の核移行に着目した。Dendrin は、主要なスリット膜蛋白 Nephritin に結合するスリット膜裏打ち蛋白の一つであり、細胞障害時に核へ移行するとアポトーシスを促進することが知られている³⁰⁾。実際、*MAGI-2*^{pdKO} マウスでは、糸球体硬化が生じる前である生後 1 カ月の段階から Dendrin は核に移行していることが確認された。*MAGI-2* と Dendrin の核移行メカニズムについて、生化学的検討により Dendrin はチロシリン酸化酵素である Fyn によりリン酸化を受け、*MAGI-2* と結合してスリット膜裏打ち部に局在していることが判明した。一方で、*MAGI-2* が存在していない条件下では、Dendrin はスリット膜に局在できず、細胞質において脱リン酸化酵素である PTP1B によって脱リン酸化され、一部は Nedd4-2 によってユビキチン化され分解、また分解をまぬがれた脱リン酸化 Dendrin は核に移行してアポトーシスを促進すると考えられた(図 3)。以上の結果から、*MAGI-2* は、Dendrin の細胞内局在を決めることでポドサイト障害を制御していると考えられた。

おわりに

2017 年後半から 2018 年にかけてに発表された論文のなかから筆者なりに重要と思われた研究成果を紹介した。他にも素晴らしい論文は多数存在するが、誌面の都合上、紹介できないことをご容赦いただきたい。

利益相反自己申告：

浅沼克彦；講演料(中外製薬)，研究費・助成金(協和発酵キリン，田辺三菱製薬)，奨学(奨励)寄附金(アステラス製薬，協和発酵キリン)，寄附講座(田辺三菱製薬)

文 献

1. Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, Tateno S. Steroid therapy in IgA nephropathy : a prospective pilot study in moderate proteinuric cases. *Q J Med* 1986 ; 61 : 935-943.
2. KDIGO Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.
3. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班(編). エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2017. 東京：東京医学社, 2017.
4. Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, Craig JC, Ruospo M, Samuels JA, Molony DA, Schena FP, Strippoli GF. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015 : Cd003965.
5. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, Monaghan H, Zhao M, Barbour S, Reich H, Catran D, Glasscock R, Levin A, Wheeler D, Woodward M, Billot L, Chan TM, Liu ZH, Johnson DW, Cass A, Feehally J, Floege J, Remuzzi G, Wu Y, Agarwal R, Wang HY, Perkovic V. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy : The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 ; 318 : 432-442.
6. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B, Panzer U, Peters H, Benck U, Mertens PR, Kuhlmann U, Witzke O, Gross O, Vielhauer V, Mann JFE, Hilgers RD, Floege J. Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 317-325.
7. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy : long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 157-163.
8. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 142-148.
9. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, Floege J, Hetzel G, Jardine AG, Locatelli F, Maes BD, Mercer A, Ortiz F, Praga M, Sorensen SS, Tesar V, Del Vecchio L. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN) : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet (London, England)* 2017 ; 389 : 2117-2127.
10. Siang C, Seah, Wong KH, Chew AG, Jayaratnam FJ. Cyclophosphamide in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1966 ; 1 : 333-335.

11. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64 : 797-808.
12. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ, Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 213-217.
13. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 12 : Cd002922.
14. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GF. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 6 : Cd002922.
15. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2001-2010.
16. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, Chen J, Lin H, Liu F, He Y, He Y, Miao L, Chen N, Li Y, Gu Y, Shi W, Hu W, Liu Z, Bao H, Zeng C, Zhou M. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015 ; 162 : 18-26.
17. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, Craig JC, Tong A, Strippoli GFM. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis : a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2017 ; 70 : 324-336.
18. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Dis (Basel)* 2016 ; 1 : 205-215.
19. Agudo J, Ruzo A, Park ES, Sweeney R, Kana V, Wu M, Zhao Y, Egli D, Merad M, Brown BD. GFP-specific CD8 T cells enable targeted cell depletion and visualization of T-cell interactions. *Nat Biotechnol* 2015 ; 33 : 1287-1292.
20. Chen A, Lee K, D'Agati VD, Wei C, Fu J, Guan TJ, He JC, Schlondorff D, Agudo J. Bowman's capsule provides a protective niche for podocytes from cytotoxic CD8+ T cells. *J Clin Invest* 2018 ; 128 : 3413-3424.
21. Lipworth L, Mumma MT, Cavanaugh KL, Edwards TL, Ikizler TA, Tarone RE, McLaughlin JK, Blot WJ. Incidence and predictors of end stage renal disease among low-income blacks and whites. *PLoS One* 2012 ; 7 : e48407.
22. Genovesi G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, Oleksyk TK, Uscinski Knob AL, Bernhardt AJ, Hicks PJ, Nelson GW, Vanhollebeke B, Winkler CA, Kopp JB, Pays E, Pollak MR. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010 ; 329 : 841-845.
23. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY, Feldman HI, Parekh RS, Kusek JW, Greene TH, Fink JC, Anderson AH, Choi MJ, Wright JT, Jr., Lash JP, Freedman BI, Ojo A, Winkler CA, Raj DS, Kopp JB, He J, Jensvold NG, Tao K, Lipkowitz MS, Appel LJ. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2183-2196.
24. Dummer PD, Limou S, Rosenberg AZ, Heymann J, Nelson G, Winkler CA, Kopp JB. APOL1 kidney disease risk variants : an evolving landscape. *Semin Nephrol* 2015 ; 35 : 222-236.
25. Hayek SS, Koh KH, Grams ME, Wei C, Ko YA, Li J, Samelko B, Lee H, Dande RR, Lee HW, Hahn E, Peev V, Tracy M, Tardi NJ, Gupta V, Altintas MM, Garborcauskas G, Stojanovic N, Winkler CA, Lipkowitz MS, Tin A, Inker LA, Levey AS, Zeier M, Freedman BI, Kopp JB, Skorecki K, Coresh J, Quyyumi AA, Sever S, Reiser J. A tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and $\alpha_3\beta_3$ integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. *Nat Med* 2017 ; 23 : 945-953.
26. Joshi S, Andersen R, Jespersen B, Rittig S. Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome : a review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta Paediatr* 2013 ; 102 : 844-856.
27. 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, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Hildebrandt F. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1279-1289.
28. Ashraf S, Kudo H, Rao J, Kikuchi A, Widmeier E, Lawson JA, Tan W, Hermle T, Warejko JK, Shril S, Airik M, Jobst-Schwan T, Lovric S, Braun DA, Gee HY, Schapiro D, Majmundar AJ, Sadowski CE, Pabst WL, Daga A, van der Ven AT, Schmidt JM, Low BC, Gupta AB, Tripathi BK, Wong J, Campbell K, Metcalfe K, Schanze D, Niihori T, Kaito H, Nozu K, Tsukaguchi H, Tanaka R, Hamahira K, Kobayashi Y, Takizawa T, Funayama R, Nakayama K, Aoki Y, Kumagai N, Iijima K, Fehrenbach H, Kari JA, El Desoky S, Jalalah S, Bogdanovic R, Stajic N, Zappel H, Rakhmetova A, Wassmer SR, Jungraithmayr T, Strehlau J, Kumar AS, Bagga A, Soliman NA, Mane SM, Kaufman L, Lowy DR, Jairajpuri MA, Lifton RP, Pei Y, Zenker M, Kure S, Hildebrandt F. Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1960.
29. Shirata N, Ihara KI, Yamamoto-Nonaka K, Seki T, Makino SI, Oliva Trejo JA, Miyake T, Yamada H, Campbell KN, Nakagawa T, Mori K, Yanagita M, Mundel P, Nishimori K, Asanuma K. Glomerulosclerosis induced by deficiency of membrane-associated guanylate kinase inverted 2 in kidney podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 2654-2669.
30. Asanuma K, Campbell KN, Kim K, Faul C, Mundel P. Nuclear relocation of the nephrin and CD2AP-binding protein dendrin promotes apoptosis of podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 10134-10139.