

## 単クローン抗体により惹起されるモデルを用いた 糸球体腎炎の発症，進行機序の解析

新潟大学医学部腎研究施設分子病態学分野

河 内 裕

Pathogenesis of the Experimental Models of Glomerulonephritis  
Induced by Monoclonal Antibodies

Hiroshi KAWACHI

*Department of Cell Biology, Institute of Nephrology,  
Niigata University School of Medicine*

Two nephritogenic monoclonal antibodies (mAbs) were produced in BALB/c mice immunized with rat glomeruli. The first mAb (mAb 5-1-6) identifies a 51-kDa protein (p51) on rat glomerular epithelial cell foot processes, mainly slit membrane and causes severe complement- and leukocyte-independent proteinuria when injected into rats. p51 first became detectable on the basal and lateral sides of the developing glomerular epithelium at the S-shaped body stage and became concentrated in the slit pore with the interdigitation of foot processes. p51 and ZO-1, a known component of tight junction, were closely localized at the slit membrane in the mature glomerulus but arrived at their final position from opposite directions. After mAb 5-1-6 injection, there was a progressive decline in stainable ZO-1 and p51 in the glomerular epithelium of heavily proteinuric rats. We concluded that mAb 5-1-6 alters the molecular composition of the slit membrane and thereby affects the glomerular permeability barrier. The second mAb (mAb 1-22-3) binds the limited mesangial cell surface facing endothelial cells and causes the morphological changes similar to those induced by anti-thymocyte serum (ATS) and severe proteinuria in rats by a single i.v. injection. The mesangial lesion induced by ATS is reversible and not always accompanied with severe proteinuria. The model induced by the single injection

Reprint request to: Hiroshi KAWACHI,  
Department of Cell Biology, Institute  
of Nephrology, Niigata University  
School of Medicine, Niigata City,  
951-8510, JAPAN.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部腎研究施設分子病態学分野  
河 内 裕

of mAb 1-22-3 is also reversible. We succeeded in inducing irreversible mesangial changes with persistent proteinuria by two consecutive injections 2 weeks apart of a mAb 1-22-3. This model should be the best model to investigate the mechanism of chronic progression of human mesangial proliferative glomerulonephritis.

Key words: monoclonal antibody, proteinuria, slit membrane, glomerular epithelial cell, mesangial cell

単クローン抗体, 蛋白尿, スリット膜, 糸球体上皮細胞, メサンギウム細胞

## はじめに

多くの糸球体腎炎は、腎を場とした免疫反応により引き金が引かれると考えられている。私達は、腎糸球体に大量の免疫グロブリンが存在することが必ずしも腎障害に結びつかないことを各種実験系で証明してきた<sup>1)2)</sup>。一方で、腎炎発症の引き金を引く必須、不可欠の抗原抗体系を同定するため、腎糸球体をターゲットとした単クローン抗体の作成を続けてきた。in vivo の投与で、蛋白尿などの腎障害を誘導する単クローン抗体は、現在まで世界中でわずか数種類の抗体が報告されたにすぎないが、このうち2種類の単クローン抗体を、私たちのグループが報告している。糸球体上皮細胞スリット膜と結合し、ヒト微小変化型ネフローゼ症候群様の病態を誘導する抗体 (5-1-6 抗体)<sup>3)</sup>、とメサンギウム細胞表面と反応しヒトメサンギウム増殖性腎炎様の病態を誘導する抗体 (1-22-3 抗体)<sup>4)</sup> である。現在私達のグループでは、これら2つの単クローン抗体を用い、(i) スリット膜障害による蛋白尿発症機序の解析、(ii) メサンギウム増殖性腎炎発症、進行機序の解析、をテーマとして研究を進めている<sup>5)-9)</sup>。本稿では、これら一連の研究を、背景、今後の展望を含め概説する。

## (I) スリット膜障害による蛋白尿発症機序の解析

### スリット膜の構造、発生メカニズム

糸球体上皮細胞は高度に分化した細胞で、その足突起終足は、同じ細胞同士で絡み合うことなく、常に隣り合った細胞の終足と絡み合い基底膜の外側を覆っている。この足突起間には、25~60 nm の間隙があり、ここは、中央のフィラメント構造と、両側に向かうブリッジからなる“ジッパー”様の構造が存在していると報告されている<sup>10)11)</sup>。1960年代に、この構造が、高分子物質の透過を防ぐフィルターとしての機能を果たしているのではないかと提案されたが、その機能については、未だ不明

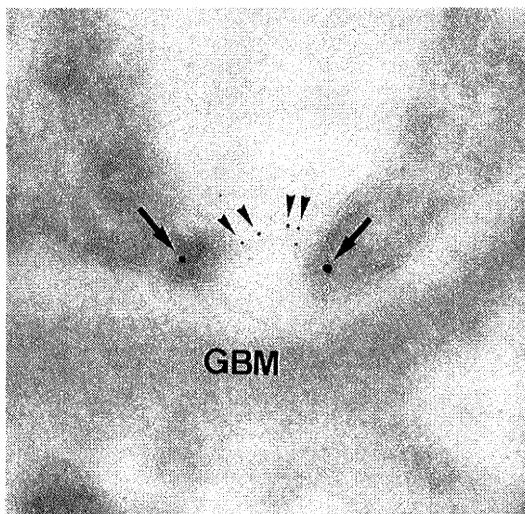


図1 5-1-6抗体認識抗原 p51, ZO-1の局在を示した免疫電子顕微鏡所見。大きい粒子(矢印頭)は、ZO-1の、小さい粒子(矢頭)は、p51の局在を示している。p51は、スリット膜部に、ZO-1は、スリット膜の基部の細胞膜表面に存在する。(文献16より引用)

確な点が多い<sup>12)</sup>。

スリット膜の構成分子として現在2種の蛋白が報告されている。ひとつは、細胞間接着装置である tight junction (以下 TJ と略) 構成蛋白である ZO-1 で、スリット膜の基部の細胞膜表面に局在する<sup>13)14)</sup>。また我々のグループが報告した蛋白尿惹起性単クローン抗体 5-1-6 の認識抗原である p51 は足突起間のスリット膜部に線状に分布することから、p51 は、スリット膜構造の細胞外部位の構成蛋白であると考えている (図1)<sup>3)15)16)</sup>。

Schnabel らは、糸球体発生過程における ZO-1 の局在の変化を検討し、スリット膜は、TJ から派生した構造物であると報告している<sup>13)</sup>。彼女らの報告による

と、TJ は、未分化な糸球体上皮細胞では、通常の上皮細胞と同様に細胞間の頂部に位置するが、糸球体上皮細胞が成熟し、ポウマン囊上皮細胞に分化していく細胞群とはっきり区別できるようになるS字管形成期になると、TJ 構造は、細胞の基底部に移動していく。そして足突起の形成が始まる毛細管形成期の後期になると TJ 構造に代わりスリット膜構造が観察されるようになる<sup>18)</sup>。この過程で TJ とスリット膜に共通して ZO-1 が観察される<sup>13)</sup> ことから、スリット膜構造の少なくとも一部は、TJ 由来であると結論づけている。一方で我々は、糸球体発生過程における p51 の動態を検討し、発生初期の糸球体上皮細胞では、p51 は、細胞の基底部、並びに TJ 構造より下部の側部の膜表面に線状に存在し、足突起の形成に伴い、足突起間のスリット膜部に局限していくことを観察している<sup>15)</sup>。これらの観察は、スリット膜は、発生初期、上皮細胞の基底部、並びに側部に存在していた膜蛋白と、発生初期、上皮細胞の上部に存在し、発生過程に基底部に降下してきた TJ 由来蛋白とが局所で会合して形成されることを示している。通常の電顕では、一本の線で見えない糸球体上皮細胞足突起間の構造物が、膜蛋白由来の物質であり、その構造の基部に元来物質透過の制御に関わる細胞間の接着装置の構造物が存在することは、この構造物が糸球体糸路壁透過性制御に重要な役割を果たしていることを強く支持する所見であると考えられる。

#### 5-1-6 抗体により惹起される蛋白尿モデル

我々のグループが分離した 5-1-6 抗体を、ラットに尾静脈から投与すると、正常（と考えられる）基底膜を超え、スリット膜上に存在する p51 分子と結合し、抗体投与後数時間で病的蛋白尿の発現を観察する。投与後 3～5 日でピーク（100～200 mg/日）となり 2 週間後には、ほぼ正常域に回復する<sup>3)19)20)</sup>。この病態は、コブラ毒因子を用い、補体を枯渇させた系でも誘導されたこと、Fc 部を取り除いた F(ab')<sub>2</sub> 抗体でも誘導されたことから、補体、その他炎症性のメディエーター非依存性であると考えられている<sup>21)</sup>。このモデルは、スリット膜のバリア機能を in vivo で直接証明した唯一のモデルである。蛋白尿出現時、p51 はスリット膜部から速やかに移動し、蛋白尿の程度と逆相関して減少していく<sup>16)22)</sup>。また、もう 1 つのスリット膜構成蛋白である ZO-1 も p51 の変化に並行して減少する<sup>16)</sup>。抗体がその対応抗原分子である p51 と結合することによりスリット膜構成分子群の発現を変化させ、スリット膜のバリア機能を低下させ、蛋白尿を引き起こすと考えら

れる。また単離糸球体を用いた in vitro の系で 5-1-6 抗体結合後の p51、ZO-1 の動態メカニズムを各種薬剤を用いた阻害実験での検討の結果、これらの分子の変化は、Ca<sup>++</sup>、カルモデュリン依存性であることを観察している。これら分子の動態を in vivo, in vitro で検討することは、直接蛋白尿の治療、予防法の確立に道を開くものと考えている。

## (II) メサングウム増殖性腎炎発症、進行機序の解析

### 1-22-3 抗体の有用性

従来ヒトのメサングウム増殖性腎炎のモデルとして、ラットの胸腺細胞をウサギや羊に免疫することにより得られたポリクローナル抗胸腺細胞抗体を、ラットに静注することにより作成される腎炎モデル（ATS モデル）が多用されてきた。しかしこのモデルは、(i) 形態学的な変化を誘導するのみで、必ずしも病的蛋白尿を伴わない、(ii) 一過性の可逆性の病変である、という 2 点において、ヒト増殖性腎炎のモデルとしてふさわしくないとの指摘がされてきた。1-22-3 抗体は、メサングウム細胞表面の内皮細胞に面した部位という極めて限局した部位のみと反応する抗体で<sup>4)23)</sup>、従来のモデルより強い形態学的病変を引き起こし、必ず、病的蛋白尿を伴う<sup>4)24)–26)</sup>。しかし、正常ラットへの 1 回投与の系では、病変は、ATS モデル同様、可逆性であった。私達のグループでは、非可逆性モデルの開発に取り組んできたが、片腎摘出ラットに 1-22-3 抗体を投与する系<sup>27)</sup>、1-22-3 抗体投与 2 週間後に再度 1-22-3 抗体を投与する系<sup>28)</sup>で、ヒトの慢性糸球体腎炎類似の、進行性、非可逆性の病態を誘導することに成功した。これらのモデルは、腎炎進展機序の解析のみならず、各種薬剤開発のためのモデルとしても非常に有用で、既に多くの施設で利用されている<sup>29)–34)</sup>。また 1-22-3 抗体は、強いメサングウム細胞増殖作用を持つため、メサングウム細胞への遺伝子導入の系でも利用されている<sup>35)–38)</sup>。

### 1-22-3 抗体反復投与モデルの意味

ヒトの進行性の腎炎においては、反復する刺激により病変が絶えず誘導されているものと考えられる。私たちは、500 µg という微量の抗体の 2 回投与という比較的単純な系で進行性の病態を誘導することに成功した。1 回目の抗体投与 2 週間後には、炎症細胞の浸潤がおきまり、一度減少した 1-22-3 抗体認識エピトープが正常量に回復してくる。この時期に再度抗体を投与すると、その初期病変は、1 回目投与後と類似の変化が誘導される

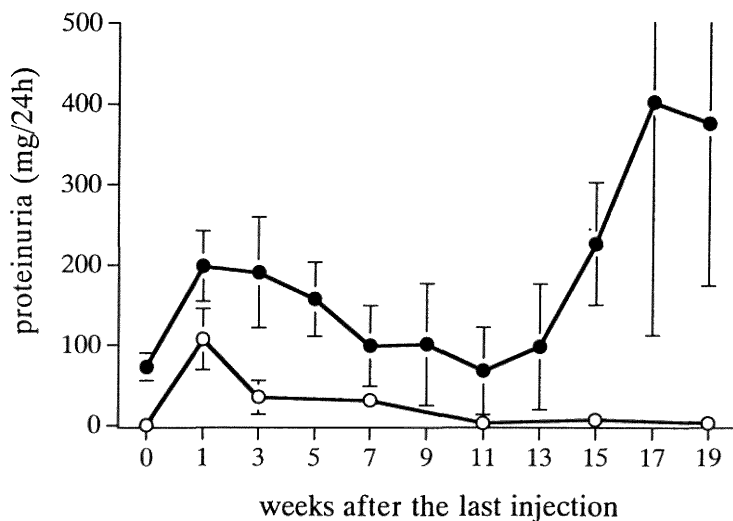


図2 1-22-3抗体静注後の蛋白尿の経過. 1-22-3抗体一回投与(○—○)では、一過性の蛋白尿を示すのに対し、2週間後に再度静注した群(●—●)では、持続性の蛋白尿を示し、4ヵ月後には、400 mg/day以上の高度の蛋白尿を示す。

が、そのまま進行し、図2に示したように、4～6ヵ月経過すると、400 mg/day以上の高度の蛋白尿と広範囲にわたる糸球体硬化像を呈し、腎不全により死に至る動物も出現してくる<sup>28)</sup>。

現在私たちは、非可逆性病変誘導のための、必須因子を解析するため、1回目静注後の初期変化像と2回目静注後の初期変化像の比較、検討を行っている。1回目静注後の初期病変は、予後良好の可逆性病変の初期像であり、2回目静注後の初期病変は、予後の悪い進行性病変の初期像である。両者の初期像は、通常的光顕での観察では、極めて類似しているが、各種の細胞マーカー、サイトカインなどを用いた免疫蛍光法、RT-PCRなどでの検討でいくつかの差を見いだしている<sup>28), 39), 40)</sup>。両者で明確な差異を見つけることが、糸球体腎炎の進行因子の同定や、予後判定のためのマーカーの検索に直接つながると思われる。

## おわりに

第一のテーマでは、糸球体係蹄壁の選択的透過性制御における上皮細胞スリット膜の重要性について言及してきた。『糸球体係蹄壁のどのような破綻が蛋白尿誘導に結び付くのか』、という問題について未だ明確な答が出されていない。糸球体係蹄壁の蛋白透過を防ぐメインバリアーは、糸球体基底膜であると考えられてきた。もち

ろん生理的状態における基底膜のバリアー機能の重要性は、多くの人が認めるところである。一方で、病的蛋白尿の成因という観点から考える時、今まで以上に上皮細胞の重要性を再認識する必要があるのではないかと考える。“蛋白尿”を上皮細胞障害の1つの指標と考え、上皮細胞の形態、スリット膜構造の変化を、各種腎炎で再検討してみることは、意義深い事であると考ええる。第二のテーマとして紹介した1-22-3抗体によるモデルは、免疫学的機序で誘導され、糸球体硬化へ進行する唯一のモデルで、ヒトの慢性腎炎のモデルとしてもっともふさわしいと考えている。このモデルを用い、可逆性の病態を非可逆性の病態へ移行させる因子を同定し、その因子を枯渇させた系での病態の変化を検証する作業が続いている。実験モデルでのこうした地道な作業がヒトの腎炎の治療、予防法の確立につながっていくと考えている。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、研究を進める上で貴重な御助言、御指導をいただきました新潟大学医学部腎研究施設の清水不二雄教授、追手 魏教授、森岡哲夫助教授、並びに医療技術短期大学部の折笠道昭助教授に深謝申し上げます。また発表の機会を与えて下さいました新潟医学会関係の先生方に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) **Kawachi, H., Oite, T. and Shimizu, F.:** Studies on the 'Linear Pattern' in renal glomeruli demonstrated with immunofluorescence. *Nephron*, **39**: 36~39, 1985.
- 2) **Kawachi, H., Nakamura, T., Kazama, T., Yaoita, E., Morioka, T., Matsui, K., Oite, T. and Shimizu, F.:** Nephritogenicity of anti-Engelbreth-Holm-Swarm sarcoma antibody. *Nephron*, **47**: 150~154, 1987.
- 3) **Orikasa, M., Matsui, K., Oite, T. and Shimizu, F.:** Massive proteinuria induced in rats by a single injection of a monoclonal antibody. *J. Immunol.*, **141**: 807~814, 1988.
- 4) **Kawachi, H., Orikasa, M., Matsui, K., Iwanaga, T., Toyabe, S., Oite, T. and Shimizu, F.:** Epitope specific induction of mesangial cell lesions with proteinuria by a monoclonal antibody against mesangial cell surface antigen. *Clin. Exp. Immunol.*, **88**: 399~404, 1992.
- 5) 河内 裕, 清水不二雄: 発症の免疫学的機序に関する最近の考え方—糸球体腎炎—. *臨床医*, **15**: 1696~1698, 1989.
- 6) 河内 裕: 腎炎発症機構の解析—単クローン抗体により惹起された腎炎モデルでの検討—. *新潟県医師会報*, No. 482: 1~6, 1990.
- 7) **Kawachi, H.:** Proteinuria-inducing monoclonal antibodies. *Acta. Med. Biol.*, **39** (Suppl.): 47~52, 1991.
- 8) **Kawachi, H. and Shimizu, F.:** Characterization of unique kidney antigens recognized by proteinuria-inducing monoclonal antibodies. *Molecular and Biological Approach to Glomerular Injuries*. Edited by M. Arakawa. Niigata, Japan Nishimura Co. pp 47~54, 1993.
- 9) 河内 裕: 糸球体上皮細胞の細胞生物学—障壁としての生理機能—. *腎と透析*, **43**: 193~197, 1997.
- 10) **Yamada, E.:** The fine structure of the renal glomerulus of the mouse. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **1**: 551~566, 1995.
- 11) **Rodewald, R. and Karnovsky, M.J.:** Porous substructure of the glomerular slit in the rat and mouse. *J. Cell. Biol.*, **60**: 423~433, 1974.
- 12) **Graham, R.C. and Karnovsky, M.J.:** Glomerular permeability: Ultrastructural cytochemical studies using peroxidases as protein tracers. *J. Exp. Med.*, **124**: 1123~1134, 1966.
- 13) **Schnabel, E., Anderson, M.A. and Farquhar, M.G.:** The tight junction protein ZO-1 is concentrated along slit diaphragms of the glomerular epithelium. *J. Cell. Biol.*, **111**: 1255~1263, 1990.
- 14) **Kurihara, H., Anderson, J.M. and Farquhar, M.G.:** Diversity among tight junctions in rat kidney: glomerular slit diaphragm and endothelial junctions express only one isoform of the tight junction protein ZO-1. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **89**: 7075~7079, 1992.
- 15) **Kawachi, H., Abrahamson, D.A., St. John, P.L., Goldstein, D.J., Shia, M.A., Matsui, K., Shimizu, F. and Salant, D.J.:** Developmental expression of the nephritogenic antigen of monoclonal antibody 5-1-6. *Am. J. Pathol.*, **147**: 822~833, 1995.
- 16) **Kawachi, H., Kurihara, H., Topham, P.S., Brown, D., Shia, M.A., Orikasa, M., Shimizu, F. and Salant, D.J.:** Slit-diaphragm-reactive nephritogenic Mab 5-1-6 alters expression of ZO-1 in rat podocyte. *Am. J. Physiol.*, **273** (Renal physiol. 42): F984~993, 1997.
- 17) **Fujigaki, Y., Morioka, T., Matsui, K., Kawachi, H., Orikasa, M., Shimizu, F., Batsford, S.R. and Vogt, A.:** Structural continuity of filtration slit (slit diaphragm) to plasma membrane of podocyte. *Kidney Int.*, **50**: 54~62, 1996.
- 18) **Schnabel, E., Dekan, G., Miettinen, A. and Farquhar, M.G.:** Biogenesis of podocalyxin: the major glomerular sialo-glycoprotein in the newborn rat kidney. *Eur. J. Cell. Biol.*, **48**: 313~326, 1989.
- 19) **Kawachi, H., Takashima, N., Orikasa, M., Oite, T. and Shimizu, F.:** Effect of traditional Chinese medicine (Sairei-to) on monoclonal antibody-induced proteinuria in rats. *Pathol. Int.*, **44**: 339~344, 1994.
- 20) **Gollner, D., Kawachi, H., Oite, T., Oka, M., Nagase, M. and Shimizu, F.:** Strain variation

- in susceptibility to the development of monoclonal antibody 5-1-6-induced proteinuria in rats *Clin. Exp. Immunol.*, **101**: 341~345, 1995.
- 21) **Narisawa, M., Kawachi, H., Oite, T. and Shimizu, F.**: Divalency of the monoclonal antibody 5-1-6 is required for induction of proteinuria in rats. *Clin. Exp. Immunol.*, **92**: 522~526, 1993.
  - 22) **Kawachi, H., Matsui, K., Orikasa, M., Morioka, T., Oite, T. and Shimizu, F.**: Quantitative studies of monoclonal antibody 5-1-6-induced proteinuric state in rats. *Clin. Exp. Immunol.*, **87**: 215~219, 1992.
  - 23) **Oite, T., Saito, M., Suzuki, Y., Arai, T., Morioka, T. and Shimizu, F.**: A specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells. *Exp. Nephrol.*, **4**: 350~360, 1996.
  - 24) **Kawachi, H. and Shimizu, F.**: Mesangial lesions induced in rats by monoclonal antibody 1-22-3. *Current Topics of Glomerular Mesangial cells*. Edited by M. Uchiyama. Niigata, Japan KOHKO-DO. pp 32~38, 1994.
  - 25) **Kawachi, H., Oite, T. and Shimizu, F.**: Quantitative study of mesangial injury with proteinuria induced by monoclonal antibody 1-22-3. *Clin. Exp. Immunol.*, **92**: 342~346, 1993.
  - 26) **Nakayama, H., Oite, T., Kawachi, H., Morioka, T., Kobayashi, H., Orikasa, M., Arakawa, M. and Shimizu, F.**: Comparative nephritogenicity of two monoclonal antibodies that recognize different epitopes of rat Thy-1-1 molecule. *Nephron*, in press.
  - 27) **Cheng, Q.L., Orikasa, M., Morioka, T., Kawachi, H., Chen, X.M., Oite, T. and Shimizu, F.**: Progressive renal lesions induced by administration of monoclonal antibody 1-22-3 to unilaterally nephrectomized rats. *Clin. Exp. Immunol.*, **102**: 186~191, 1995.
  - 28) **Kawachi, H., Iwanaga, T., Toyabe, S., Oite, T. and Shimizu, F.**: Mesangial sclerotic change with persistent proteinuria in rats after two consecutive injections of monoclonal antibody 1-22-3. *Clin. Exp. Immunol.*, **90**: 129~134, 1992.
  - 29) **Nakayama, M., Okuda, S., Tamaki, K., Shimizu, F., Kawachi, H., Ando, T., Yanagida, T. and Fujishima, M.**: Roles of TGF- $\beta$  and latent TGF- $\beta$ -binding protein in glomerulosclerosis induced by two consecutive injections of monoclonal antibody 1-22-3 in rats. *Nephron*, **76**: 82~89, 1997.
  - 30) **Kobayashi, H., Orikasa, M., Naito, M., Kawasaki, K., Oite, T., Kawachi, T., Yamashita, A., Takeya, M., Nihei, H. and Shimizu, F.**: Detailed analysis of phenotypes of macrophages infiltrating glomeruli in rat anti-Thy 1 nephritis. *Nephron*, **77**: 333~339, 1997.
  - 31) **Morita, Y., Nomura, A., Yuzawa, Y., Nishikawa, K., Hotta, N., Shimizu, F. and Matsuo, S.**: The role of Complement in the pathogenesis of tubulointerstitial lesions in rat mesangial proliferative glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **8**: 1363~1372, 1997.
  - 32) **Li, P., Kawachi, H., Morioka, T., Orikasa, M., Oite, T., Shi, Z.S. and Shimizu, F.**: Suppressive effect of sairei-to on monoclonal antibody 1-22-3-induced glomerulonephritis: Analysis of effective components, *Pathol. Int.*, **47**: 430~435, 1997.
  - 33) **Li, P., Kawachi, H., Orikasa, M., Shi, Z.S. and Shimizu, F.**: Effect of Sairei-to on irreversible sclerotic lesions in rats. *Nephrology*, in press.
  - 34) **Shimizu, F., Fukagawa, M., Yamauchi, S., Taniyama, M., Komemushi, S., Margolin, S.B. and Kurokawa, K.**: Pirfenidone prevents the progression of irreversible glomerular sclerotic lesions in rats. *Nephrology*, **3**: 315~322, 1997.
  - 35) **Kitamura, M., Taylor, S., Unwin, R., Burton, S., Shimizu, F. and Fine, L.**: Gene transfer into the rat renal glomerulus via a mesangial cell vector: Site specific delivery, in situ amplification and sustained expression of an exogenous gene in vivo. *J. Clin. Invest.*, **94**: 497~505, 1994.
  - 36) **Kitamura, M., Burton, S., English, J., Kawachi, H. and Fine, L.**: Transfer of a mutated gene encoding active transforming growth factor- $\beta$ 1 suppresses mitogenesis and IL-1 response in the glomerulus. *Kidney Int.*, **48**: 1747~1757, 1995.
  - 37) **Kitamura, M., Suto, T., Yokoo, T., Shimizu,**

- F. and Fine, L.G.:** Transforming growth factor- $\beta$  1 is the predominant paracrine inhibitor of Macrophage cytokine synthesis produced by glomerular mesangial cells. *J. Immunol.*, **156**: 2964~2971, 1996.
- 38) **Kitamura, M. and Kawachi, H.:** Creation of an in vivo cytosensor using engineered mesangial cells. *J. Clin. Invest.*, **100**: 1394~1399, 1997.
- 39) **Sakatsume, M., Nakagawa, Y., Takeda, T., Yamazaki, H., Meguro, H., Kawachi, H., Shimizu, F. and Arakawa, M.:** The modulation of matrix synthesis and degradation in experimental mesangial sclerosis induced by monoclonal antibody 1-22-3. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**: 664, 1993 (abstrat).
- 40) **Kawachi, H., Kanazawa, H., Kobayashi, H., Orikasa, M. and Shimizu, F.:** Rpl<sup>+</sup> cell is not but TRPM3<sup>+</sup> cell is essential for induction of mesangial sclerotic change. *Nephrology*, **3**. S488, 1997. (abstract).
-