

腎糸球体をモデルとした微小循環系硬化病変の解析

新潟大学医学部附属腎研究施設機能制御学分野

追手 巍

Pathogenesis of Progressive Sclerosis in the Renal Glomeruli,
One of Representative Microvasculatures

Takashi OITE, MD, PhD

*Department of Cellular Physiology, Institute of Nephrology,
Niigata University School of Medicine
(Chief: Prof. Takashi OITE)*

In the glomerulus, the endocapillary region is a closed space surrounded by the glomerular basement membrane, comprised of a capillary lumen, endothelial cells, mesangial cells, and mesangial matrices. We hypothesized that mesangial cell dysfunction such as abnormal cell proliferation and extracellular matrix production can be induced by loss of intrinsic cell-cell and/or-matrix interaction, finally leading to glomerulosclerosis. Here, I would like to review our research works which have been accumulated in my career, particularly our recent papers concerning the mechanisms of progressive glomerulosclerosis.

Key words: glomerulonephritis, glomerulosclerosis, microvasculature, hemodynamics, cell to cell/matrix interaction, hyperpermeability
糸球体腎炎, 糸球体硬化症, 微小循環系, 血行動態, 細胞-細胞/基質相互作用, 過剰濾過

はじめに

腎糸球体は代表的な微小循環系であり, 解剖学的, 生理学的, 病理学的に特徴のある小器官である. Brenner

らが過剰濾過説を唱えるまでは, 糸球体腎炎の発症・進展を考える際, 糸球体の血管系が動脈系であり, 高い流圧 (40~50 mmHg), 流量 (腎血流量; 1000 ml/min, 糸球体濾過値; 100 ml/min) を保つよう制御されてい

Reprint requests to: Takashi OITE, MD, PhD
Department of Cellular Physiology, Institute
of Nephrology, Niigata University School
of Medicine Asahimachi-dori 1-757,
Niigata, 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部附属腎研究施設機能制御学分野
追手 巍

る事に注目する考え方は一般的ではなかった。すなわち、腎糸球体に起こる炎症も、post-capillary venuleで生じる炎症と同様の機序で発症・進展するものと考えられてきた。しかし近年の研究結果から血管病変形成には、血管の解剖学的部位が重要な因子である事がわかり、微小血管内皮細胞と大血管内皮細胞とでは細胞特性が大きく異なる事も明らかになってきている。

平成9年1月18日、第524回新潟医学会で上述と同名の特別講演を行った⁵⁹⁾。本稿では、その後に私どもの教室で行われた研究成果を中心に述べ、将来への展望についても触れてみたい。

糸球体腎炎の発症から進展

免疫機序を介する糸球体腎炎の発症には、古典的に、循環免疫複合体が沈着する型と抗糸球体基底膜が結合する型が存在すると考えられてきた。私どもも抗糸球体基底膜抗体型の実験腎炎(馬杉腎炎)について、糸球体培養法の成績を含めて、発症・進展機序を解析してきた^{1~3, 6, 8, 24, 35, 43)}。この一連の研究から、特に糸球体腎炎発症・進展への単球-マクロファージ系細胞の関与が明らかとなった。ヒト・マクロファージ培養上清中に糸球体メサンギウム細胞の増殖と細胞外基質産生を亢進させるサイトカインも検出した^{33, 34, 53)}。

一方、発症機序のうち、全く新しい機構、すなわち *in situ* (その場所で)で免疫複合体が形成される実験腎炎モデルを提唱してきた^{4, 5, 7, 9~16, 19~23, 28, 39, 42, 46~48)}。この実験モデルからは、1) 最初の免疫複合体形成は大部分が内皮側基底膜陰性荷電部位で生じる^{14, 17, 18, 25, 26)}、2) 最終的な上皮下免疫複合体の形成は抗原のエピトープ濃度により左右され、高濃度の場合は大きな沈着物形成し、補体活性能、蛋白尿惹起能ともに高い^{27, 29, 31)}、3) 炎症像を含めた増殖病変は個体の感作状態に相関し、ハプテン特異的な細胞性免疫機序が作動している可能性が高い^{9, 29, 30, 32, 36)}、事が明らかとなった。

上述の実験腎炎に関する一連の研究から、激しい増殖性腎炎(半月体形成など)、糸球体係蹄間およびボーマン嚢との癒着、一部糸球体の硬化、蛋白尿の長期持続を実験的に誘導できることが判明した。しかし、ヒトの慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症と類似の、腎死に至る進行性糸球体硬化病変へ進展する実験モデルを作製することはできなかった。この事実から進行性腎糸球体硬化症へ至る機構として、発症急性期の糸球体傷害度の強さや、持続性蛋白尿を主因とするには問題点が多すぎるという結論に達した。

進行性糸球体硬化病変の形成機序に関する作業仮説および、その証明に貢献する実験腎炎モデル

現在まで進行性糸球体硬化症の実験動物モデルとしてはラット5/6腎摘モデルが知られており、硬化病変所見、病態もヒトに類似している。Brennerらは、この実験事実を根拠にして、糸球体硬化病変への進行は、腎障害の原因には関わらず、障害から免れた残存糸球体に過剰負荷(かん流量, 圧, 濾過量)がかかることによるとする、糸球体過剰濾過説を唱えている。この仮説は大変魅力的なものであるものの、いたって概念的であり、進行機序を分子・細胞のレベルまで追求する研究は将来の問題として残されている。

結論から述べる事になるが、私どもの教室は以下の作業仮説を立てて、糸球体硬化病変形成機序解明へ向けての研究を進めている。それは、「糸球体 endocapillary (血管内皮細胞, メサンギウム細胞, 基底膜等の細胞外基質より構成される領域)における細胞-細胞, 細胞-細胞外基質の生理的物理的相互作用の破綻が不可逆性の腎糸球体硬化病変形成に至る」というものである^{51, 52, 57)}。この仮説は、培養細胞を使った以下の2つの研究から生まれた。

生体内では、糸球体固有細胞の増殖は低く抑えられている。メサンギウム細胞を生体内と類似して血管内皮細胞と混合培養した。その際、両細胞を接触した状態で培養すると、接触しない場合に比して、メサンギウム細胞の増殖が有意に抑制された^{37, 38)}。この現象は内皮細胞との間で特異的に線維芽細胞との混合培養では認められない。次にメサンギウム細胞を生体内に類似して、細胞外基質内で3次元的に培養した。基底膜類似の基質内ではメサンギウム細胞の増殖は明らかに抑制されていた。その成分解析からIV型コラーゲンに増殖抑制作用があったが、ラミニンはその効果は認められなかった⁴⁴⁾。一方、メサンギウム細胞単独で平面培養すると、細胞増殖は著しく、病的糸球体に発現する間質コラーゲン(IあるいはIII型コラーゲン)を産生したり、平滑筋アルファアクチンを表出する。あたかも、メサンギウム細胞は生来、悪性であるかのように振る舞うのである^{58, 60)}。

腎摘モデル以外に進行性(不可逆性)糸球体硬化をきたす実験モデルはほとんど知られていない。最近の私どもの研究から、糸球体傷害に片腎摘除を加えた実験モデルにおいて進行性糸球体硬化を来たし、慢性腎不全状態になることが明らかになった(和田ら論文投稿中)⁶⁰⁾。

この糸球体傷害は血管内皮細胞との接触部位に優位に発現するメサングウム細胞表面抗原に対する単クローン抗体投与により誘導される^{40, 41, 45, 54}。メサングウム細胞と内皮細胞，メサングウム基質との解離（メサングウム融解）はヒト腎炎でも各種腎症において観察されるが，これに片腎摘除による糸球体過剰濾過が加わると，不可逆性糸球体硬化病変形成に至る^{50, 60}。この進行過程に血管再生機構の不全が関与していることも判明した。

硬化病変形成機序の解明に向けて

前述のごとく腎死に至る糸球体硬化病変形成に，Brenner の過剰濾過機構が大きく関わっていることが明らかになってきた。しかし，この詳細な分子レベルでの機序解明までには道遠しという感が強い。私どもの教室ではこの突破口として，腎糸球体を動脈系の微小循環系小器官としてとらえ，糸球体 endocapillary における細胞-細胞，細胞-細胞外基質の生理的物理的相互作用の破綻が不可逆性の糸球体硬化病変形成に至るといふ，私どもの作業仮説を検証しつつある。その一連の研究のうち，最も新しい研究成果を紹介したい。

1つは，糸球体硬化の場となるメサングウム（メサングウム細胞を含めて）は糸球体血管極から連結しており，メサングウム細胞同士はギャップ結合で連結した一種の細胞合胞体を形成している点に注目した論文である。ギャップ結合蛋白（コネキシンと総称）が実際に機能しており，PI3-kinase を介した細胞内シグナル伝達系が関与していることが判明した⁶¹。メサングウム細胞表面の機能分子を介するシグナル伝達機構の解析は，以前からやってきたが^{55, 56}，今後はメサングウム細胞と内皮細胞を含めた周辺の細胞との相互作用に関する研究が急務となる。それには実験動物からの血管内皮細胞を採取・培養する技法⁴⁹や，単離腎かん流法，細胞機能動態を可視化できる画像機器の利用^{62, 63}が必須である。

他の1つは，生体内において糸球体を含めた微小循環系の血行動態を実時間的に解析できる画像機器が導入されたことである。糸球体毛細血管が微小動脈から成り立つ事が硬化病変形成に関与するとするならば，糸球体及び輸入・輸出動脈の血行動態を *in vivo* あるいは *ex vivo* で解析する技法は必須で，分子レベルで解明された機構が生体内で稼働しているか否かを検索する統合研究は有益である。そこで100 μm 深長のスキャンが可能な共焦点レーザー顕微鏡と高速冷却 CCD-videocamera をドッキングした機器を設置した。この機器を利用して，輸出・輸入動脈，糸球体係蹄の血行動態を測定し，メサ

ングウム傷害を起こした場合との比較で新知見も得られている⁶³。

腎死に至る進行性糸球体硬化症への進展を阻止するという，社会要請度の高い研究課題は，その達成には，とても1つの教室では不可能な程，大きなテーマである。幸い新潟大学医学部では古くから，腎疾患の研究・治療を専攻する専門家が多く育ってきた。この背景を利用した基礎から臨床へかけての横断的研究体制こそ，成就困難な研究課題解決を可能にしてくれるものと筆者は信じている。

謝 辞

本研究の一部は，平成9年度医学研究助成金（有任基金）の援助を受けたもので，本日その特別講演の機会を与えていただいたことを含めて，関係者各位に感謝申し上げます。また本講演の座長の労を取っていただいた，下条文武教授（本学医学部医学科内科学第2）には心より，御礼申し上げます。また，これまでの一連の研究は文部省科学研究費（59570145, 60570153, 63570155, 04670199, 06670215, 08670241），Ein Forshungsstipendium der Alezander von Humoldt-Stiftung（1980～1981），Ein Forschungsstipendium des Deutscher Stifterverband fur Nierenforshung EV（1984），新潟県医師会学術奨励賞（1984），内藤記念科学奨励金（1998）の援助を受けた。最後に現在，私どもと共同研究している各位を以下に記し，皆様に感謝の念を捧げたい。共同研究者：下条文武，成田一衛，田中-小柳由紀子，和田庸子，坂井勇仁，原田 隆，各先生（以上本学医学部内科学第2），高橋公太，斎藤和英，中川由紀，各先生（以上本学医学部泌尿器科学），藤垣嘉秀，菱田 明，各先生（以下浜松医大内科），柳澤尚記，佐藤昌志，各先生（帝京大学医学部内科），永井洋子先生（東邦医大内科），城 謙輔先生（国立佐倉病院病理），鈴木康仁先生（仁愛クリニック），森岡哲夫，姚 建，鎌田啓子，星山真理，李 水，各先生（以下本学医学部腎研究施設機能制御学分野）。

引用文献

- Oite, T.: Masugi nephritis in T cell-depleted state. Influence of adult thymectomy and anti-thymocyte serum. *Acta Pathol Jpn* 29: 333～345, 1979.

- 2) **Morita, T., Oite, T., Kihara, I., Yamamoto, T., Hara, M., Naka, A. and Ono, S.:** Culture of isolated glomeruli from normal and nephritic rabbits. I. Characterization of outgrowing cells. *Acta Pathol Jpn* **30**: 917~926, 1980.
- 3) **Oite, T., Morita, T., Kihara, I., Yamamoto, T., Suzuki, Y. and Okada, K.:** Culture of isolated glomeruli from normal and nephritic rabbits. II. Kinetics of outgrowing cells. *Acta Pathol Jpn* **30**: 927~935, 1980.
- 4) **Batsford, S., Oite, T., Takamiya, H. and Vogt, A.:** Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: Possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Renal Physiol* **3**: 336~340, 1980.
- 5) **Oite, T., Mihatsch, M.J., Batsford, S.R., Takamiya, H. and Vogt, A.:** In situ immune complex nephritis in the rat induced by planted, cationized antigen. *Immunobiology* **157**: 258~259, 1980.
- 6) **Okada, K., Oite, T., Kihara, I., Morita, T. and Yamamoto, T.:** Masugi nephritis in the nude mice and their normal littermates. *Acta Pathol Jpn* **32**: 1~11, 1982.
- 7) **Oite, T., Batsford, S.R., Mihatsch, M.J., Takamiya, H. and Vogt, A.:** Quantitative studies of in situ immune complex glomerulonephritis in the rat induced by planted, cationized antigen. *J Exp Med* **155**: 460~474, 1982.
- 8) **追手 巍:** 馬杉腎炎と in situ immune complex 腎炎. *新潟医学会雑誌* **97**: 1~6, 1983.
- 9) **Oite, T., Shimizu, F., Kihara, I., Batsford, S.R. and Vogt, A.:** An active model of immune complex glomerulonephritis in the rat employing cationized antigen. *Am J Pathol* **112**: 185~194, 1983.
- 10) **Suzuki, Y., Maezawa, A., Matsui, K., Oite, T., Koda, Y. and Arakawa, M.:** Alteration of glomerular anionic sites by the development of subepithelial deposits in experimental glomerulonephritis in the rat. *Virchows Arch [Cell Pathol]* **44**: 209~222, 1983.
- 11) **Suzuki, Y., Maruyama, Y., Arakawa, M. and Oite, T.:** Preservation of fixed anionic sites in the GBM in the acute proteinuric phase of cationic antigen mediated in situ immune complex glomerulonephritis in the rat. *Histochemistry* **81**: 243~246, 1984.
- 12) **追手 巍:** 腎糸球体基底膜障害機序解明のための新しい実験腎炎モデル 新潟県医師会報 No.417, p1~7, 1984.
- 13) **追手 巍:** In situ immune complex formation と腎炎発症について. *日本腎臓学会誌* **27**: 977~981, 1985.
- 14) **Oite, T., Shimizu, F., Suzuki, Y. and Vogt, A.:** Ultramicroscopic localization of cationized antigen in the glomerular basement membrane in the course of active, in situ immune complex glomerulonephritis. *Virchows Arch [Cell Pathol]* **48**: 107~118, 1985.
- 15) **Kato, A., Thaiss, F., Oite, T., Gunther, E., Batsford, S. and Vogt, A.:** Genetic factors influence level of proteinuria in cationic antigen-induced immune complex glomerulonephritis in the rat. *Clin exp Immunol* **60**: 369~372, 1985.
- 16) **Oite, T. and Shimizu, F.:** Ultramicroscopic localization of cationized antigen on the glomerular basement membrane (GBM) in the course of active in situ immune complex glomerulonephritis. In "Glomerular Dysfunction and Biopathology of Vascular Wall" Academic Press, Inc, Tokyo, p199~207, 1985.
- 17) **Okada, K., Kawakami, K., Miyao, M. and Oite, T.:** Ultrastructural alterations of glomerular anionic sites in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* **26**: 7~14, 1986.
- 18) **Oite, T., Shimizu, F., Batsford, S.R. and Vogt, A.:** The effect of protamine sulfate on the course of immune complex glomerulonephritis in the rat. *Clin exp Immunol* **64**: 318~322, 1986.
- 19) **追手 巍:** I. Basic nephrology. 7. 実験腎炎. *Annual Review* 1987, 中外医学社, p62~73, 1987.
- 20) **追手 巍:** 馬杉腎炎から in situ immune complex 腎炎. 腎と透析 **22**: 259~263, 1987.
- 21) **追手 巍:** 免疫複合体沈着のメカニズム—in situ IC 形成を中心にして. *実験医学* **5**: 1243~1247, 1987.
- 22) **Oite, T., Shimizu, F. and Vogt, A.:** Immune complex glomerulonephritis (GN) induced by localized, cationic antigens. *Recent Advances in*

- Pediatric Nephrology, Excerpta Medica, Amsterdam, New York, Oxford, p609~612, 1987.
- 23) 追手 巍: 誘導による実験的糸球体腎炎の現状. *Medical Immunology* 15: 103~107, 1988.
- 24) Morioka, T., Sugano, H., Matsui, K., Kagami, S., Shimizu, F. and Oite, T.: The electrophoretic pattern of urinary protein in situ immune complex glomerulonephritis. *Nephron* 50: 116~120, 1988.
- 25) 追手 巍: 免疫学的障害機序が生じる糸球体での“場”の問題. *日本腎臓学会誌* 30: 467, 1988.
- 26) 追手 巍: In situ IC 形成と糸球体腎炎. *Medical Immunology* 16: 337~343, 1988.
- 27) Kagami, S., Miyao, M., Shimizu, F. and Oite, T.: Active in situ immune complex glomerulonephritis using the hapten-carrier system: role of epitope density in cationic antigens. *Clin exp Immunol* 74: 121~125, 1988.
- 28) Sasaki, M., Batsford, S., Thaiss, F., Oite, T. and Vogt, A.: Ultrastructural studies in passive in situ immune complex glomerulonephritis. A rat model for membranous glomerulonephritis. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 58: 173~180, 1989.
- 29) Oite, T., Shimizu, F., Kagami, S. and Morioka, T.: Hapten-specific immune response producing glomerular injury. *Clin exp Immunol* 76: 463~468, 1989.
- 30) Oite, T., Morioka, T. and Narita, I.: Glomerular deposition of immune complexes and the role of infiltrating monocytes. In “Recent Studies of IgA Nephropathy in Japan”, (ed. by M. Arakawa and F. Gejyo), Nishimura Co. Ltd, Niigata, p 1~22, 1989.
- 31) Kagami, S., Kawakami, K., Okada, K., Kuroda, Y., Morioka, T., Shimizu, F. and Oite, T.: Mechanism of formation of subepithelial electron dense deposits (EDD) in active in situ immune complex glomerulonephritis (ICGN). *Am J Pathol* 136: 631~640, 1990.
- 32) Oite, T.: Glomerular injury: Current topics and problems. *Acta Medica et Biologica*. 38: 1~8, 1990.
- 33) Morioka, T., Narita, I., Shimizu, F. and Oite, T.: Production by cultured human monocytes of mesangial cell proliferation factor(s) differing from interleukin-1 and interleukin-6. *Clin. exp. Immunol.* 83: 182~186, 1991.
- 34) Narita, I., Morioka, T., Arakawa, M., Shimizu, F. and Oite, T.: Monocytes secrete factors regulating glycosaminoglycan synthesis in mesangial cell in vitro. *Clin. exp. Immunol.* 83: 497~504, 1991.
- 35) Sato, T., Oite, T., Nagase, M. and Shimizu, F.: Nephrotoxic serum nephritis in nude rats: the roles of host immune reactions. *Clin. exp. Immunol.* 84: 138~144, 1991.
- 36) Oite, T.: Hapten-specific immune response producing glomerular injury. *Acta Medica et Biologica* 39 (suppl): 47~52, 1991.
- 37) Saeki, T., Morioka, T., Arakawa, M, Shimizu, F. and Oite, T.: Coculture of vascular endothelial cells and mesangial cells: modulation of mesangial cell proliferation. In “Structural basis for glomerular dysfunction” ed. by T. Oite. Nishimura Co. Ltd, Niigata, p65~72, 1991.
- 38) Saeki, T., Morioka, T., Arakawa, M, Shimizu, F. and Oite, T.: Modulation of mesangial cell proliferation by endothelial cells in coculture. *Am. J. Pathol.* 139: 949~957, 1991.
- 39) 追手 巍: in situ IC 腎炎 病理と臨床 9: 315, 1991.
- 40) Kawachi, H., Orikasa, M., Matsui, K., Iwanaga, T., Toyabe, S., Oite, T. and Shimizu, K.: Epitope-specific induction of mesangial lesions with proteinuria by a MoAb against mesangial cell surface antigen. *Clin. exp. Immunol.* 88: 399~404, 1992.
- 41) 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.
- 42) 追手 巍: 免疫複合体沈着様式と腎病変. 腎疾患—state of arts—別冊・医学のあゆみ pp24~26, 1992.
- 43) Sato, T., Kawachi, H., Morioka, T., Takashima, N., Saeki, T., Oite, T., Sato, N.L, Takeuchi, M. and Shimizu, F.: Nephrotoxic serum nephritis in nude rats: the roles of host immune reactions in

- the accelerated type. *Clin. exp. Immunol.* **91**: 131~134, 1993.
- 44) Saito, K., Shimizu, F., Sato, T. and Oite, T.: Modulation of human mesangial cell behaviour by extracellular matrix components—the possible role of interstitial type III collagen. *Clin. exp. Immunol.* **91**: 510~515, 1993.
- 45) 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.
- 46) Joh, K., Aizawa, S., Ohkawa, K., Morioka, T., Oite, T. and Shimizu, F.: Selective planting of cationized haptenized ovalbumin on the rat. *Virchows Arch.* **424**: 587~591, 1994.
- 47) 森岡哲夫, 追手 巍. *In situ IC 形成 特集: 糸球体障害のすべて 腎と透析 臨時増刊号 (37巻)*, p154~158, 1994.
- 48) 追手 巍: 腎炎, 免疫実験操作法 (右田, 紺田, 本庶, 濱岡編), 南江堂, 東京, p1181~1184, 1995.
- 49) Oite, T., Suzuki, Y., Morioka, T., Saito, M. and Shimizu, F.: Efficient isolation of rat aortic endothelial cells by elimination of contaminating cells with a monoclonal antibody. *Microvasc. Res.* **50**: 113~118, 1995.
- 50) 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**: 181~185, 1995.
- 51) Oite, T., Saito, M. and Morioka, T.: Modulation of mesangial cell behavior by communication circuits between extrinsic and intrinsic cells or cells and matrices. *Niigata Symposium of Nephrology 1995. Recent Advances in Molecular Nephrology*. edited by M. Arakawa and Y. Nakagawa. Kohoko-Do, Niigata, pp98~112, 1995.
- 52) 追手 巍: 糸球体細胞機能—内皮細胞 腎と高血圧 猿田享男, 塩之入 洋 編集, 腎と透析, 39巻増刊号, pp29~34, 1995.
- 53) Yao, J., Li, L., Shimizu, F. and Oite, T.: Production of transforming growth factor-beta by cultured rat mesangial cells. *Chinese Medical Journal* **108**: 820~824, 1995.
- 54) Oite, T., Saito, M., Suzuki, Y., Arie, T., Morioka, T. and Shimizu, F.: A specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells. *Exp. Nephrol.* **4**: 350~360, 1996.
- 55) Narisawa-Saito, M., Kimura, S., Fujiwara, N., Oite, T., Shimoji K. and Shimizu, F.: Thy-1-mediated phosphatidylinositol turnover in cultured rat glomerular mesangial cell. *J. Cell. Physiol.* **168**: 705~710, 1996.
- 56) Narisawa-Saito, M., Yamanashi, Y., Morioka, T., Oite, T. and Shimizu, F.: Thy-1 molecule associates with protein tyrosine kinase in rat mesangial cells. *Clin. exp. Immunol.* **106**: 86~90, 1996.
- 57) 追手 巍, 斎藤真子, 村上修一: 血管内皮細胞による周細胞の機能制御—腎糸球体モデルとして—。新潟医学会シンポジウム“血管細胞生物学の進歩” 新潟医学会雑誌 **110**: 207~209, 1996.
- 58) 追手 巍: 巻頭言 メサンギウム細胞 腎と透析 **43**: 169~170, 1997.
- 59) 追手 巍: 腎糸球体をモデルとした微小循環系硬化病変の解析 新潟医学会雑誌 **111**: 669~675, 1997.
- 60) 日本腎臓学会総会シンポジウム—血管病変としての糸球体腎炎 腎糸球体における内皮細胞とメサンギウム細胞の相互作用 日本腎臓学会誌 **40**: 75~75, 1998.
- 61) Yao, J., Morioka, T. and Oite, T.: Requirement for PI 3-kinase in PDGF-induced disruption of gap junctional intercellular communication and phosphorylation of connexin 43 in mesangial cells. *Kidney Int.* **31**: 1915~1926, 2000.
- 62) Oite, T.: Sensitive analysis of apoptosis using confocal laser scan microscopy. *Exp. Nephrol.* **8**: 312~314, 2000.
- 63) Oyanagi-Tanaka, Y., Yao, J., Morioka, T., Wada, Y., Suzuki, Y., Gejyo, F., Arakawa, M. and Oite, T.: Real-time observation of hemodynamic changes in glomerular aneurysms induced by anti-Thy-1 antibody. *Kidney Int.* in press (January), 2001.