

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

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

It was 24 years past since our institute, The Institute of Nephrology, Niigata University School of Medicine, was established. Now there are three departments, namely, Departments of Pathology and Cell Biology, and Department of Cellular Physiology that was built up last year as a newface. Up to now, many works produced in our institute have been presented in the international journals and books. There is no space enough to describe or introduce all our works, here. However, on a special occasion of starting my career in the new department, I would like to review one aspect of research history which I have been absorbed in and just have been piling up to. In addition, a recent direction of our research projects for clarifying the mechanism of progressive glomerulosclerosis will be described.

Key words: glomerulonephritis, glomerulosclerosis, microvasculature, immune complex formation, glomerular cell culture
糸球体腎炎, 糸球体硬化症, 微小循環系, 免疫複合体形成, 糸球体細胞培養法

Reprint requests to: Takashi OITE, MD, PhD,
Department of Cellular Physiology,
Institute of Nephrology, Niigata
University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 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

はじめに

代表的な微小循環系である腎糸球体は解剖学的にも、生理学的にも、病理学的にも特徴のある小器官である。毛細血管の形態をとりながら、動脈系で終始し、高い流圧(40 mmHg)、流量(糸球体ろ過値:100 ml/min)を保ち、炎症を含めた多様な病的反応を示す。腎糸球体硬化症により慢性透析療法を必要とする慢性腎不全患者は、毎年正味1万人ずつ増加し、全国で17万人を越えようとしている。またこの慢性透析療法に要する医療費は年間約1兆円に達しようとしている。透析療法に変わる慢性腎不全に対する治療法としては腎移植療法があるが、日本では増加する腎不全患者数の1割にもみえない患者しか、腎移植をうけることができない。このように医学的な問題からだけでなく、社会的、財政的な面からも腎不全に至る糸球体硬化病変への進行阻止を達成することは私どもネフロロジストにとって大きな課題となっている。

昨年、国公立で唯一の腎研究施設である新潟大学医学部腎研究施設は改組され、私ども機能制御学分野が新設されて3講座(分野)体制となった。本総説では私が携わってきた糸球体腎炎の発症・進展に関わる研究、そしてその結果から考えた新しい教室で取り組もうとしている糸球体硬化阻止へ向けての研究方向についても概説したい。

糸球体腎炎の発症—その1

現在、糸球体腎炎の発症について想定される機序について表1に記す。日本が誇る馬杉腎炎は抗糸球体基底膜抗体による実験腎炎モデルとして、古くから腎炎発症・進展機序の解析に用いられてきた。腎炎惹起に異種抗血清を用いていることから、全く人為的な腎炎と非難するネフロロジストもいるが、ヒト糸球体病変の形成機序を理解し、その病因にせまる研究に大きく貢献してきた事実は他の腎炎モデルと比較しても特記すべきことである。ヒトにおけるアナログとして Goodpasture 症候群が有名であり、その際検出される抗腎糸球体基底膜抗体の反応抗原はエピトープレベルまで解明されている。私どもも馬杉腎炎モデルを使い、腎炎の発症・進展に関する幾つかの知見を得てきた¹⁾⁻⁸⁾。まず免疫学的な面から胸腺と腎炎の発症について検討した。ラットを生後3週時、adult thymectomy を施行し、ウサギで作製した抗腎抗体を投与後、糸球体腎炎の性状を調べた。胸腺非摘除群に比して autologous phase の planted rabbit

表1 腎症の発症機序

| |
|---|
| 1. 液性抗体を介する障害 |
| A. 循環免疫複合体 (circulating immune complex : CIC) の沈着 |
| 1) 内因性抗原:核成分,細胞内成分,腫瘍関連抗原,サイログロブリン |
| 2) 外来性抗原:薬剤,細菌およびウイルス関連抗原,異種蛋白(抗血清など) |
| B. 腎局所での免疫複合体形成 (local or <i>in situ</i> immune complex formation) |
| 1) 抗基底膜抗体型:糸球体あるいは尿細管基底膜構成成分(タイプIVコラーゲン,ラミニニン,プロテオグリカン)に対する抗体が関与 |
| 2) その他の腎細胞抗原に対する抗体:内皮細胞表面抗原(アンジオテンシン変換酵素,各種糖鎖),メサンギウム細胞表面抗原(Thy 1.1),上皮細胞表面抗原(gp 330などの糖蛋白) |
| 3) 腎臓と無関係な抗原あるいは抗体:陽性荷電蛋白(塩基性抗原,抗体),レクチン様物質(コンカナバリンA),DNA,抗イデオタイプ抗体,リウマチ因子 |
| 2. 細胞性免疫を介する障害 |
| マウスの自己免疫性間質性腎炎モデル,ニワトリを用いた実験腎炎モデルがよく知られている。 |

immunoglobulin に対する抗体価に差は認められないものの、半月体形成、ボーマン嚢との癒着を含む障害度の高い病変が形成された²⁾。一方、胸腺原基の先天的欠陥をもつヌードマウスを用いて、マウス馬杉腎炎を検索し、糸球体病変形成への胸腺機能の関与を検索した。ヌードマウスと胸腺を持つその littermate のマウスには同量の抗腎抗体が腎糸球体係蹄壁に結合していたが、前者では滲出性変化が強く、富核はほとんど認められなかった⁵⁾。このことから炎症性細胞浸潤を含む糸球体細胞増殖に胸腺系細胞が重要であることが示唆され、小児期の腎炎像を成人のそれと比較して理解する上で興味ある所見といえる。

異種蛋白を大量投与しない連続投与する血清病型腎炎モデルも良く知られており、私どもも研究してきたが⁹⁾⁻¹²⁾、紙面の都合でここでは省略する。

糸球体腎炎の発症・進展—その2

Dixon, Germuth らを中心とした動物実験の成績から、免疫学的機序により生じる腎炎が糸球体基底膜(GBM)に対する抗体による抗GBM型と循環免疫複合体(CIC)により生じる血清病型に分類されてきた。しかし、1978~1980年代前半にかけて第3の発症機序が目されるようになってきた。表1に記す *in situ*

immune complex 形成による腎炎発症機序である。その範疇にあるモデルとして、近位尿管刷子縁抗原 (brush border antigen) による Heymann 腎炎と、糸球体糸球壁と親和性を持つ抗原との免疫反応による腎炎が代表的である。brush border antigen のうち gp 330 と当初呼ばれていた抗原系は糸球体上皮細胞突起細胞膜上に存在し、それに対する抗体が結合し、免疫複合体が形成されることから IC 型腎炎が発症する。この腎炎モデルについての私どもの仕事も文献の紹介にとどめたい¹³⁾⁻¹⁸⁾。

GBM はタイプIVコラーゲンの骨組み構造の上に各種の糖蛋白 (ラミニン, ファイブロネクチン, エンタクチン), プロテオグリカンがからみあい、物質のバリアとなっている。この GBM はコラーゲンを中心とした網目構造からなり、ふるい分け効果を持つ (サイズバリア) とともに、陰性に荷電しているためチャージバリアとしても機能してる。この陰性荷電部位に注目し、陽性荷電物質の静電的親和性を介して免疫複合体が in situ で (その場で) 形成されるという仮説をたてたのが A. Vogt 教授 (ドイツ, フライブルク大) である。図 1 が、その仮説を示すシュエマーである。私も 1980 年 1 月から彼のチームに入り、主に定量的実験から裏づけることになった。片腎かん流法により、放射性標識した陽性荷電蛋白を腎糸球体に移植させ、その後抗体投与して in situ IC 腎炎を惹起しうることを証明したのである¹⁹⁾²⁰⁾。帰独後は免疫状態にある抗原に対しても in situ IC を形成し、激しい増殖性腎炎を惹起しうること²¹⁾、その IC 形成部位と沈着部位が転移すること²²⁾、陽性荷電抗原の GBM 陰性荷電部位への結合が charge interaction であり、プロタミンのような陽性荷電物質はその結合を阻害すること、しかし、いったん上皮下に沈着した免疫複合体を charge interaction で糸球体糸球壁から除去できないこと²³⁾ を示してきた。GBM の陰性荷電部位と、他の実験腎炎モデルやヒト腎炎における IC 沈着との関係についても共同研究され、IC 型腎炎の病態について新知見を得ることができた²³⁾⁻²⁹⁾。

この GBM の陰性荷電を介する腎炎モデルから、新たな展開もなされてきた。1 つは GBM へのハプテン基の移植が陽性荷電蛋白をキャリアとして可能となったことである³⁰⁾⁻³⁴⁾。そしてハプテン特異的細胞性免疫を介した腎糸球体障害を惹起しうる可能性が提起された³¹⁾³³⁾³⁴⁾。またハプテン基を用いることにより、沈着した IC の補体活性、上皮下 IC の大きさを決める抗原側の因子を分子レベルで検討できることも判明した³⁰⁾³⁵⁾。

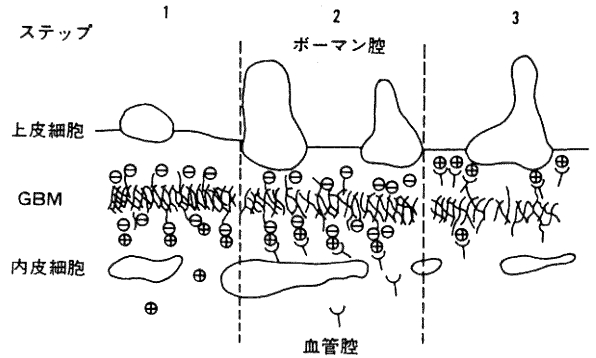


図 1 塩基性抗原による in situ IC 腎炎の IC 沈着機序
⊖: 陰性荷電部位, ⊕: 塩基性抗原, Y: 抗体

他方、陽性荷電蛋白を尿管基底膜に移植し、間質性腎炎のモデルに発展させようとする共同研究もスタートしている³⁶⁾。

腎炎の進展および糸球体硬化病変への進行に関する病態解析

糸球体腎炎発症を知るための動物実験モデルは上述のごとく、多く開発されている。しかし、ヒト慢性腎炎、糖尿病性腎症など進行性の糸球体硬化にいたる動物実験モデルで確立したモデルは数少ない。ラットの 5/6 腎摘モデルが再現性のあるモデルとして知られている。私どももラット・メサンギウム細胞膜抗原である Thy-1.1 抗原に対する単クローン抗体を 2 度投与したり、片腎摘除したラットに投与すると進行性硬化病変を高率に生じることを報告してきた³⁷⁾³⁸⁾。市販されている Thy-1.1 抗体 (OX-7) はメサンギウム細胞だけでなく、メサンギウム基質とも反応する。一方、私どもの抗体 (1-22-3) はメサンギウム細胞と興味ある結合パターンをとる。すなわち、糸球体切片では糸球体内皮細胞と接触する近辺のメサンギウム細胞膜に結合していた³⁹⁾。1-22-3 抗体の結合部位をさらに詳細に検討するため、血管内皮細胞とメサンギウム細胞の混合培養法を用いた。メサンギウム細胞単独で培養すると OX-7, 1-22-3 抗体ともに、メサンギウム細胞表面全周と結合していた。しかし、混合培養すると OX-7 の結合分布は変化がないのに比して、1-22-3 抗体は in situ の分布と同様に内皮細胞と接触するメサンギウム細胞膜周囲に優位に発現していた⁴⁰⁾⁴¹⁾。また両抗体の反応エピトープが Thy-1.1 分子上

regulation by ECM and/or EC

- (+) ----- stable,
(like physiological state *in vivo*)
- (-) ----- stimulated,
(like pathological state *in vivo*)

図2 Mesangial Cell Behavior *in vitro*

にあることは、full length の Thy-1.1cDNA を transfect した COS 細胞に発現した Thy-1.1 分子と両抗体が反応することからも確認された⁴¹⁾。さらに興味あることは、培養メサンギウム細胞の両抗体に対する細胞内情報伝達系反応が大きく異なることを示唆するデータが蓄積しつつあることである⁴²⁾⁴³⁾。現在、両抗体の反応エピトープのマッピングを行っており、ラット・メサンギウム細胞上の Thy-1.1 分子機能エピトープの1つが解明される日も近い。

このメサンギウム細胞の機能分子に関する研究は、メサンギウム細胞の機能制御という観点から重要と思われる。生体内ではメサンギウム細胞は糸球体の他の細胞と同様にいたって安定で、細胞増殖、細胞内代謝回転は大変低く抑えられている。しかしメサンギウム細胞を一旦、培養系に移し、平面培養すると顔つきは激変する。そして進行性硬化病変部位で認められる病態と類似の性状を示すようになる⁴⁰⁾⁴⁴⁾。一方、メサンギウム細胞を生体内に似せて、基底膜様成分を含むゲル内で立体培養したり⁴⁵⁾、血管内皮細胞と接触させた状態で混合培養すると⁴⁶⁾、メサンギウム細胞の増殖活性が有意に抑制されていた。

本稿の前半で示した各種腎炎モデルでは激しい増殖性腎炎、糸球体係蹄間およびポーマンとの癒着、一部糸球体の硬化、蛋白尿の長期持続を誘導しうる。しかし、ヒトの慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症と類似の進行性糸球体硬化病変は作製できなかった。この経験的事実と後半部の実験結果から、現在では図2に示す仮説⁴⁰⁾を立てて研究を進めている。

おわりに

私が腎研究施設で馬杉腎炎から始めた腎炎発症・進展の研究は20年を過ぎてしまった。研究には一貫性があるものの、ヒト腎糸球体硬化症への外挿(extrapolation)、ましてや硬化病変への進行阻止という観点から見ると、まだまだ未熟そのものである。しかし腎研究施設が3分野制になり、形態、機能、分子の各専門分野が共同して

研究を進めるならば、このような難題に対して、日本では類を見ない研究成果を挙げられると、私自身、信じている。

これまでの研究は以下の共同研究者そして研究費の援助なくしては、決して成立しない。この場をお借りして、皆様に心から感謝申し上げたい。最後に、発表の機会を与えて下さった新潟医学会編集幹事の皆様、そして長い間、私の仕事を支えてくださり、今日、座長をつとめていただいた清水不二雄教授(腎研究施設・分子病態学分野)に御礼申し上げる。(共同研究者)

腎研病理時代：木原 達、森田 俊、小島健一、鈴木康仁、岡田 要

フライブルク時代：A. Vogt, S.R. Batsford, 高宮治生

腎研免疫(分子病態)時代：清水不二雄、中村享道、折笠道昭、吉田和清、香美祥二、成田一衛、山崎一郎、森岡哲夫、松井克之、佐伯敬子、岡空輝夫、佐藤武司、斎藤和英、黒田 毅、河内 裕、斎藤(高島)徳子、姚 建、斎藤(成澤)真子、城 謙輔、藤垣嘉秀、村上修一

(研究費)

文部省科学研究費：59570145, 60570153, 63570155, 04670199, 06670215, 08670241

Ein Forschungsstipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung (1980~1981年)

Ein Forschungsstipendium des Deutscher Stifterverband für Nierenforschung EV (1984年)
新潟県医師会学術奨励賞 (1984年)

(平成9年1月18日、第524回新潟医学会、腎機能制御学分野教授就任特別講演より)

参 考 文 献

- 1) Morita, T., Kihara, I., Oite, T. and Yamamoto, T.: Participation of blood born cells in rat Masugi nephritis. Acta Pathol Jpn., 26: 409~422, 1976.
- 2) Oite, T.: Masugi nephritis in T cell-depleted state. Influence of adult thymectomy and anti-thymocyte serum. Acta Pathol Jpn., 29: 333~345, 1979.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Kuroda, T., Kawasaki, K., Oite, T., Arakawa, M. and Shimizu, F.: Nephrotoxic serum nephritis in nude rats. The role of cell-mediated immunity. *Nephron*, **68**: 360~365, 1994.
- 9) Suzuki, Y., Kihara, I., Morita, T., Oite, T. and Yamamoto, T.: Immunoassay with fluorescein-labelled antigens-device of a method and its clinical application. *Jap. J. Exp. Med.*, **49**: 179~185, 1979.
- 10) Suzuki, Y., Kihara, I., Morita, T., Oite, T. and Yamamoto, T.: Accelerated immune complex nephritis due to mesangial overloading in spontaneously hypertensive (SHR) rats. *Jap. J. Exp. Med.*, **49**: 373~382, 1979.
- 11) 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.
- 12) Yamamoto, K., Oite, T., Kihara, I. and Shimizu, F.: Experimental glomerulonephritis induced by human IgG in rats. *Clin. exp. Immunol.*, **57**: 572~582, 1984.
- 13) Takada, T., Oite, T., Matsui, K., Harada, K. and Shimizu, F.: Nephropathy induced in rats by repeated intravenous injections of rabbit anti-Fx1A antibody. *Jap. J. Exp. Med.*, **53**: 11~17, 1983.
- 14) 鈴木康仁, 松井克之, 前沢 晁, 甲田 豊, 深川光俊, 追手 巍, 荒川正昭: ネフローゼ Heymann 腎炎における糸球体 anionic sites の polyethyleneimine による電顕的観察. *医学のあゆみ*, **127**: 737~739, 1983.
- 15) Maezawa, A., Ogiwara, T., Matsui, K., Suzuki, Y., Nakamura, T., Oite, T. and Shimizu, F.: Long-term observation of passive Heymann nephritis. *Nephron*, **41**: 348~353, 1985.
- 16) Kimura, S., Sakurai, A., Morioka, T., Matsui, T., Nakamura, T., Yakata, M., Oite, T. and Shimizu, F.: Monoclonal autoantibodies in Heymann nephritis. *Clin. exp. immunol.*, **64**: 28~33, 1986.
- 17) Kawachi, H., Nakamura, T., Kazama, T., Yaoita, E., Morioka, T., Matsui, K., Oite, T. and Shimizu, F.: Nephritogenicity of anti-Engelbroth-Holm-Swarm sarcoma antibody. *Nephron*, **47**: 150~154, 1987.
- 18) Okasora, T., Nagase, M., Kawachi, H., Matsui, K., Orikasa, M., Morioka, T., Yamazaki, I., Oite, T. and Shimizu, F.: Altered localization of antigen recognized by proteinuria-inducing monoclonal antibody in experimental nephrosis. *Virchows Archiv. B. Cell. Pathol.*, **60**: 41~46, 1991.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) **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.
- 23) **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.
- 24) **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.
- 25) **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, p 199~207, 1985.
- 26) **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.
- 27) **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, p 609~612, 1987.
- 28) **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.
- 29) **Okada, K., Kawakami, K., Funai, M., Kagami, S., Kuroda, Y. and Oite, T.:** Ultrastructural alterations of glomerular anionic sites in IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, **31**: 96~102, 1989.
- 30) **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.
- 31) **Oite, T., Shimizu, F., Kagami, S. and Morioka, T.:** Hapten-specific immune response producing glomerular injury. *Clin. exp. Immunol.*, **76**: 463~468, 1989.
- 32) **Oite, T.:** Glomerular injury: Current topics and problems. *Acta Medica et Biologica.*, **38**: 1~8, 1990.
- 33) **Oite, T.:** Hapten-specific immune response producing glomerular injury. *Acta Medica et Biologica.*, **39 (suppl)**: 47~52, 1991.
- 34) **Oite, T.:** Hapten-specific cellular immune response producing glomerular injury. In "Nephrology" ed. by Hatano, M. Springer-Verlag, Tokyo, p 1153~1155, 1991.
- 35) **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.
- 36) **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.
- 37) **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.
- 38) **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.
- 39) **Kawachi, H., Orikasa, M., Matsui, K., Iwanaga, T., Toyabe, S., Oite, T. and Shimizu, F.:** Epitope-specific induction of mesangial lesions with proteinuria by a MoAb against mesangial cell

- surface antigen. *Clin. exp. Immunol.*, **88**: 399~404, 1992.
- 40) **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 Arakawa, M. and Nakagawa, Y. Kohoko-Do, Niigata, pp 98~112, 1995.
- 41) **Oite, T., Saito, M., Suzuki, Y., Arii, T., Morioka, T. and Shimizu, F.**: A specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells. *Exp. Nephrol.*, **4**: 350~360, 1996.
- 42) **Narisawa-Saito, M., Kimura, S., Fujiwara, N., Oite, T., Shimoji, K. Shimizu, F.**: Thy-1-mediated phosphatidylinositol turnover in cultured rat glomerular mesangial cell. *J. Cell. Physiol.*, **168**: 705~710, 1996.
- 43) **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.
- 44) 追手 巍: 巻頭言 メサングウム細胞. 腎と透析, **43**: 169~170, 1997.
- 45) **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.
- 46) **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.
-