原　　著

シクロスポリン腎障害発症における，M2型マクロファージの関与とステロイドの影響

山　田　剛　史
新潟大学大学院医歯学総合研究科
生体機能調節医学専攻　小児科学分野
（主任：齋藤昭彦教授）

M2 - type Macrophages and Corticosteroids in the Pathogenesis of Cyclosporine - induced Kidney Injury

Takeshi YAMADA

Division of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Akihiko SAITOH)

要　旨

【序文】小児頻回再発型ネフローゼ症候群ではシクロスポリン（CsA）治療が再発予防に有効であるが，その長期投与は慢性腎障害を惹起する．腎障害発症の明確な機序は不明であり，今回CsAによる尿細管間質障害発症の機序を考察した．特にM2型マクロファージに着目し，間質障害にマクロファージがどのように寄与するか検討した．

【方法】CsAを2年以上投与された頻回再発型ネフローゼ症候群11症例を対象とし，CsAを投与されていない頻回再発型ネフローゼ症候群6症例をコントロールとした．腎生検組織を用いて，免疫抗体法にて，CD68（汎マクロファージマーカー），CD86（M1型マクロファージマーカー），CD163（M2型マクロファージマーカー）を染色し，各々のマクロファージ数をカウントした．同様にα - smooth muscle action（α - SMA），I型コラーゲン，connective tissue growth factor（CTGF）を染色した．α - SMA陽性領域，I型コラーゲン陽性領域の面積を計測し，線維化の程度の指標とした．また，各症例のステロイド（プレドニゾロン；PSL）投与量を算出し，マクロファージ数，間質線維化の程度との相関を検討した．

【結果】CsA投与群と非投与群で，糸球体病変に差異はみられなかったが，間質では，CsA投与群でCD68陽性CD163陽性のM2型マクロファージの浸潤が顕著であった．CD163陽性細胞は，間質のα - SMA，I型コラーゲンの発現領域に一致して局在した．間質の線維化の程度は，PSL投与量（$r = 0.74$, $P < 0.01$），CsA投与期間（$r = 0.80$, $P < 0.01$），ネフローゼ症候群再発

Reprint requests to: Takeshi YAMADA
Department of Pediatrics, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510　新潟市中央区旭町通1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
小児科学分野　　山田剛史

回数（$r = 0.68, P < 0.05$）と相関しており，また，CD163陽性細胞数は，α-SMA陽性領域の面積（$r = 0.82, P < 0.01$），PSL投与量（$r = 0.73, P < 0.05$），CsA投与期間（$r = 0.82, P < 0.01$）と相関がみられた．

【結論】CsAを長期間投与されたステロイド依存性ネフローゼ症候群患者にみられる腎尿細管間質線維化にM2型Mφが関与し，ステロイドによる治療はMφのM2型活性化を介して線維化を助長していることが示唆された．

キーワード：マクロファージ，シクロスポリン，ステロイド，腎障害，線維化

緒　言

ネフローゼ症候群は，糸球体障害により高度蛋白尿，低蛋白血症，全身浮腫をきたす疾患群である．小児特発性ネフローゼ症候群の第一選択薬はステロイドで，これにより約80％が寛解に至るが，その80％は再発し，さらにそのうち半数が頻回再発となる[1)2)]．頻回再発型ネフローゼ症候群では，ステロイド使用量が増加し，ステロイドによる有害事象の出現が大きな問題となる．このような症例に対し，ステロイドの減量・中止を目的として免疫抑制薬による再発予防が推奨され，なかでも我が国ではシクロスポリン（CsA）が第一選択として使用され，多くの患者でステロイドを減量中止することができる．一方で，CsAを中止することにより多くの症例で再発がみられ，再び頻回再発型となる[3)]．そのためCsAの長期投与を余儀なくされるが，その重大な副作用である慢性腎障害（CsA腎症）は，2年以上の長期投与で発症リスクが高くなるとされる[4)5)]．腎障害の発症機序に関する報告は今までにもみられるが，明確な機序は不明である．

今回我々は，CsA腎障害の発症過程に，マクロファージ（Mφ）が関与している可能性につき検討した．Mφの腎への浸潤は，炎症性，非炎症性を問わず，多くの進行性腎疾患にみられる現象である．その浸潤度や局在は，疾患，病勢，病期等によって異なる．また，活性化Mφには，炎症性作用を有する古典的なM1型と，抗炎症作用を有し組織修復や線維化に関わるM2型の2系統が存在する，という概念が提唱され，腎に浸潤する活性化Mφについても，各々の役割が明らかにされつつある[6)]．我々は過去に，IgA腎症における慢性組織病変の形成に，M2型Mφが関与していることを報告した[7)]．さらに，最近，免疫抑制薬やステロイド投与下で生じる移植腎の慢性組織障害，特に尿細管間質の線維化にM2型活性化Mφが関与していることを報告している[8)]．また，慢性移植腎症を含む各種慢性腎疾患で使用されるステロイドが，M2型Mφの活性化を助長することを明らかにしている[7)8)]．今回我々は，ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者において，CsA腎障害の発症にM2型Mφが関与する可能性について検討した．

対象ならびに方法

新潟大学医歯学総合病院小児科でステロイド依存性ネフローゼ症候群と診断され，1998年から2010年に腎生検を施行された患者のうち，CsAを2年以上投与された11例を対象とし，また，CsAの投与を行っていない腎生検時年齢が同等の6例を対照とした．各々の腎組織で，糸球体病変（メサンギウム基質の増生，糸球体細胞数），間質線維化（α-smooth muscle actin（SMA）およびⅠ型コラーゲン発現），Mφの浸潤について比較検討した．糸球体病変は一般の病理診断時に行うPeriodic acid-Schiff（PAS）染色標本を用い，コンピュータ画像解析にて1糸球体切片当たりに占める，PAS陽性領域（メサンギウム基質領域）および1糸球体あたりの総細胞数を単位面積当たりに換算して行った．間質線維化およびMφ浸潤数については，同じ腎生検組織のパラフィン包埋切片を用いて，酵素抗体法または蛍光抗体法による

免疫組織染色を行った．いずれも，一患者あたり12個以上の糸球体でカウントし，間質では高倍率(400倍）下連続9視野以上でカウント，計測した．

CsA投与群は，CsA投与後2年以上経過した時点で，副作用発現の有無確認目的で行った腎生検検体を用いた．また，診療録を後方視的に検討し，初発時から腎生検施行時までのステロイド投与量を，体重あたりのプレドニゾロン（PSL）投与量で算出し，間質の線維化およびMφ浸潤度との相関について検討した．

尚，本研究の実施は，新潟大学医学部の倫理委員会の承認を得て行った．また，腎生検組織の研究目的の使用については，腎生検実施前に患者への説明および同意を得ている．

ネフローゼ症候群は厚生労働省研究班の定義に従い，蛋白尿の持続と低蛋白血症により診断した．すなわち，早朝尿で300mg/dL以上の蛋白尿が持続し，血清総蛋白が6.0g/dL以下（乳児では5.5g/dL以下）または血清アルブミンが3.0g/dL以下（乳児では2.5g/dL以下）のときに，ネフローゼ症候群と診断した．患者は全てステロイドによる治療が行われた．初発時には，PSLを体表面積当たり60mg（60mg/m^2）4週間投与し，その後は40mg/m^2を4週間隔日投与して治療を終了した．再発時には，PSL60mg/m^2で治療を開始し，尿蛋白陰性を3日間確認した後に漸減中止した．CsAは血中濃度を測定し，投与開始後6か月間は，トラフ濃度80-100ng/mLを維持するよう投与量を調整し，その後は，トラフ濃度60-80ng/mLとなるよう調整を続けた．なお，ステロイド減量中あるいはステロイド中止後2週間以内に2回連続して再発した場合を，ステロイド依存性と定義した．

使用抗体類

本研究では，一次抗体として，抗ヒトCD68マウスモノクローナル抗体（PG-M1：マウスIgG3；汎Mφ）(DAKO, Tokyo, Japan)，抗ヒトCD86ウサギモノクローナル抗体（EP1158Y：ウサギIgG；M1マーカー）(abcam, Tokyo, Japan)，抗ヒトCD163マウスモノクローナル抗体（10D6：マウスIgG1；M2マーカー）(Vision Biosystems, Newcastle-upon-Tyne, UK)，抗ヒトα-SMAマウスモノクローナル抗体（1A4：マウスIgG2a）(DAKO)，抗ヒトI型コラーゲンウサギポリクローナル抗体（Novus Biologicals, Littleton, CO, USA)，および抗ヒトCTGFマウスモノクローナル抗体（2154-60：マウスIgM）(Acris Antibodies, Hiddenhausen, Germany）を使用した．また，二次抗体として，horseradish peroxidase（HRP）標識ヤギ抗マウス抗体（DAKO)，fluorescein isothiocyanate（FITC）標識ヤギ抗マウス抗体(Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL, USA)，tetramethyl-rhodamine isothiocyanate（TRITC）標識ヤギ抗マウス抗体（Southern Biotechnology Associates)，FITC標識ブタ抗ウサギ抗体（DAKO)，FITC標識ヤギ抗マウス抗体(Chemicon, Temecula, CA, USA）を用いた．

免疫組織化学

腎生検組織のパラフィン切片（厚さ2μm）をキシレンによる脱パラフィン後，エタノールで親水化，抗原賦活化のためpH6.0クエン酸ナトリウム緩衝液を使用して20分間のオートクレーブによる加熱処理を施し，リン酸緩衝食塩水（PBS）で洗浄した．これにより得られた検体を，以下に示す通り，酵素抗体法および蛍光抗体法にて染色した．

酵素抗体法

酵素抗体法はPAP法（peroxidase-anti-peroxidase）を用いた．検体を，10％ヤギ血清，10％ウシ胎児血清（FCS)，1％ウシ血清アルブミン(BSA）に30分間反応させ，一次抗体を4℃で一晩反応させた．一次抗体として，抗ヒトCD68マウスモノクローナル抗体（PG-M1：マウスIgG3)，抗ヒトCD163マウスモノクローナル抗体(10D6：マウスIgG1)，抗ヒトα-SMAマウスモノクローナル抗体（1A4：マウスIgG2a）を用いた．その後，PBSにより3回洗浄し，内因性ペルオキシダーゼ活性を阻害するために過酸化水素水で処理し，PBSで洗浄した．続いて，二次抗体としてHRP標識ヤギ抗マウス抗体を45分間，PAP(peroxidase-anti-peroxidase complex）を45分

間，各々室温で反応させた．PBSで洗浄後，DAB（diaminobenzidine）またはTrue Blueを用いて発色させた．酵素抗体法で染色されたCD68陽性細胞およびCD163陽性細胞を，一患者あたり12個以上の糸球体でカウントし，間質では高倍率（400倍）下連続9視野以上でカウントした．また，尿細管間質の線維化は，コンピュータを用いた画像解析にて，単位面積当たりのα-SMA陽性領域の面積を計測，%として算出した．解析ソフトとしてSigma Scan Pro version5.0（Systat Software, Point Richmond, CA, USA）を用いた．

蛍光抗体法

蛍光抗体染色は，上述のパラフィン包埋切片を用い，脱パラフィン，抗原賦活化を行った後に，主に細胞の表出抗原の一致または抗原局在の一致を確認するための二重染色を目的に行った．一次抗体として抗ヒトCD68マウスモノクローナル抗体（PG-M1：マウスIgG3），抗ヒトCD86ウサギモノクローナル抗体（EP1158Y：ウサギIgG），抗ヒトCD163マウスモノクローナル抗体（10D6：マウスIgG1），抗ヒトI型コラーゲンウサギポリクローナル抗体，抗ヒトCTGFマウスモノクローナル抗体（2154-60：マウスIgM）を用いた．二次抗体として，一次抗体のサブクラスまたは宿主の対応したFITC標識ヤギ抗マウスIgG1，IgM抗体，TRITC標識ヤギ抗マウスIgG1，IgG3抗体，FITC標識ブタ抗ウサギ抗体，を用いた．CD68陽性細胞数，CD86陽性細胞数，CD163陽性細胞数は，酵素抗体法でのカウントと同様の方法でカウントし，間質でのI型コラーゲン陽性領域の占める面積も，酵素抗体法と同様の方法で計測した．

統計学的解析

患者年齢，薬剤投与期間，薬剤投与量，再発回数，eGFR（estimated glomerular filtration ratio）は，平均値±SDで示した．統計解析は統計ソフトGraphPadバージョン6.0（San Diego, CA, USA）を用いて，群間の有意差検定にMann-Whitney testまたはFisher's exact testを用い，相関係数の検定にPearson single correlation coefficientまたはSpearman's correlation coefficientを用いて行った．各々$P < 0.05$を有意とした．

表1　患者背景

	CsA投与群	CsA非投与群	p値
症例数	11	6	
性別（男：女）	7:4	4:2	ns
発症時年齢（歳）	6.2±3.2	10.7±5.4	0.14
腎生検時年齢（歳）	11.2±3.8	12.5±4.5	0.46
発症から腎生検までの期間（年）	4.6±3.0	1.8±2.9	0.065
腎生検時eGFR（ml/min/1.73m^2）	123.9±10.3	115.0±14.6	0.17
腎生検までの総PSL投与量（mg/kg）	798.8±485.7	309.4±229.7	0.036

データは平均値±SDで示す。　Mann-Whitney検定、性別のみFisher's 検定

CsA: cyclosporine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PSL: prednisolone

結　　果

CsA 群と対照群の臨床背景の比較

患者背景を**表 1** に示す．対照群との比較では，男女比，発症年齢，腎生検時年齢，発症から腎生検までの期間，腎生検時の腎機能（eGFR）のいずれにも有意な差が認められなかったが，発症から腎生検までの PSL の総投与量が CsA 投与群で有意に多かった．

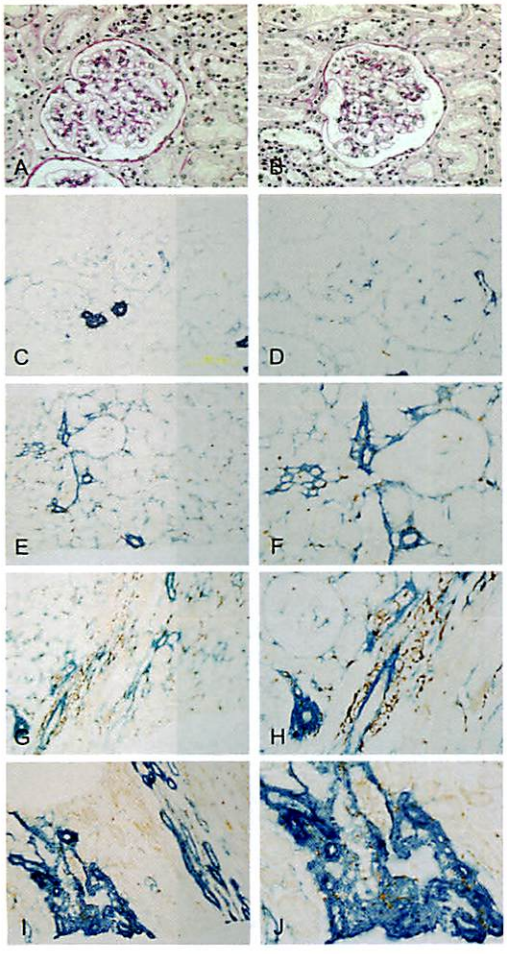

図 1　対照群（A, C, D）および CsA 投与群（B, E - J）の糸球体および尿細管間質所見

（A, B）：対照群（A），CsA 投与群（B）の糸球体 PAS 染色所見（顕微鏡拡大 400 倍）

（C - J）：対照群（C, D）および CsA 投与群（E - J）における α - SMA（青色），CD163 陽性細胞（茶色）の免疫組織化学二重染色所見（C, E, G, I：顕微鏡拡大 200 倍，A, B, D, F, H, J：400 倍）

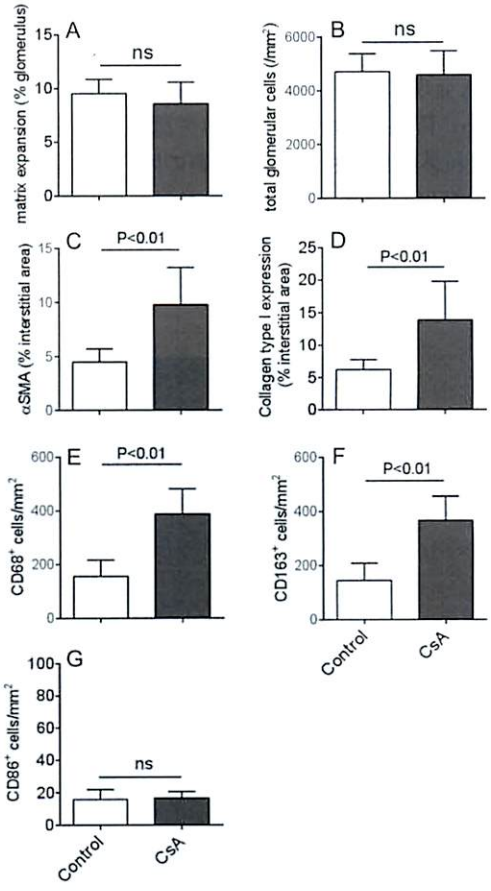

図 2　対照群と CsA 投与群の糸球体病変，間質線維化，マクロファージ浸潤像の比較

A：糸球体メサンギウム基質の増生（PAS 陽性基質の 1 糸球体切片に占める割合; % glomerulus）

B：糸球体総細胞数（1 糸球体当たりの細胞数; 単位面積当たりに換算）

C：間質単位面積あたりに占める α - SMA 陽性領域

D：間質単位面積あたりに占める I 型コラーゲン陽性領域

E：間質 CD68（汎 Mϕ マーカー）陽性細胞数（単位面積当たりに換算）

F：間質 CD163（M2 マーカー）陽性細胞数（単位面積当たりに換算）

G：間質 CD86（M1 マーカー）陽性細胞数（単位面積当たりに換算）

CsA群と対照群の組織所見の比較

CsA投与群と非投与群で，糸球体病変（糸球体基質の増生，糸球体総細胞数）に差異はみられず，全例微小変化型であった（**図1, 2**）．一方間質では，免疫組織染色（酵素抗体法）にて，CsA投与群でα-SMA発現の有意な増加が認められ，α-SMA発現部位に一致して有意なCD163（M2マーカー）陽性細胞浸潤の増加を認めた（**図1, 2**）．蛍光抗体所見でも，CsA投与群の間質にI型コラーゲン発現の有意な増加と，これに一致してCD163陽性細胞浸潤が認められた（**図2, 3**）．また，CD68（汎Mφマーカー）陽性細胞浸潤もCsA投与群で有意に多かったが，CD86（M1マーカー）陽性細胞浸潤は少なく，両群間に差を認めなかった（**図2**）．

二重蛍光染色で，CD68陽性細胞の95％がCD163を発現していたが，CD86陽性のMφはわずかであった（**図3**）．さらに，このCD163陽性細胞に一致して線維化促進因子であるCTGFの発現が確認された（**図3**）．

間質線維化と各種パラメータの相関

間質の線維化と臨床データとの相関を検討したところ，CsA投与中のPSL投与量（$r = 0.74$, $P <$

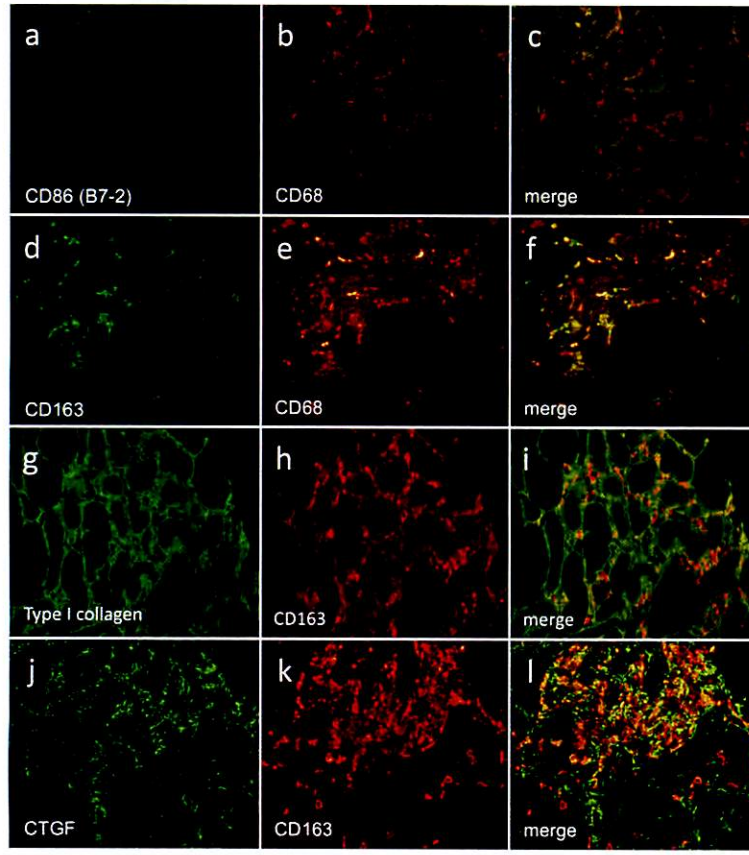

図3　蛍光抗体法による二重染色所見（CsA投与群，×400）
（a－c）CD68陽性CD86陽性細胞はほとんどみられない．
（d－f）CD68陽性細胞の多くがCD163陽性である．
（g－i）CD163陽性細胞の局在は，I型コラーゲン発現部位と一致している．
（j－l）CD163陽性細胞の一部は線維化促進因子であるCTGF発現と一致する．

表2　CsA投与群の各パラメータと間質線維化との相関

	平均値±SD	間質線維化との相関
発症時年齢（歳）	6.2±3.2	NS
腎生検時年齢（歳）	11.2±3.8	NS
発症から腎生検までの期間（年）	4.6±3.0	NS
腎生検時 eGFR（ml/min/1.73m^2）	123.9±10.3	NS
腎生検までの総 PSL 投与量（mg/kg）	798.8±485.7	NS
CsA 投与前の PSL 投与量（mg/kg）	552.9±340.2	NS
CsA 投与中の PSL 投与量（mg/kg）	245.9±284.0	P<0.01
		(Pearson r=0.74)
CsA 投与期間（年）	3.2±2.2	P<0.01
		(Pearson r=0.80)
CsA 投与中の再発回数（回）	3.8±3.8	P<0.05
		(Spearman r=0.68)

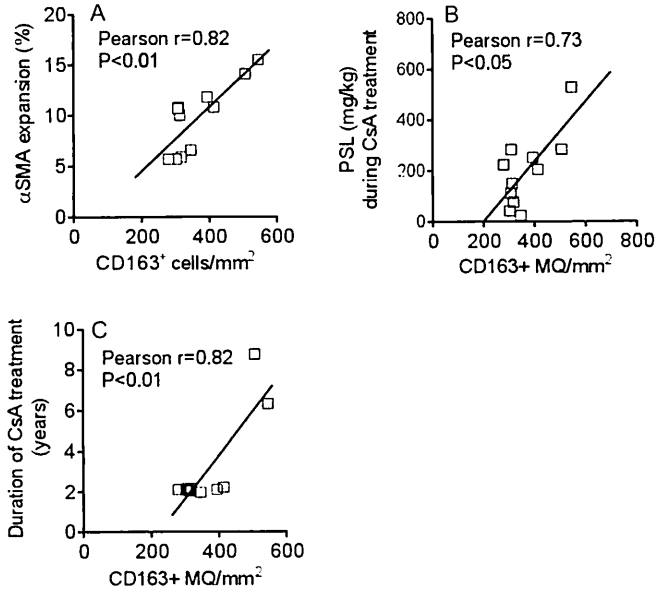

図4　尿細管間質における CD163 陽性細胞浸潤と各種パラメータの相関（CsA 投与群）
A：尿細管間質線維化（α SMA 陽性領域）との相関
B：CsA 投与中の PSL 総投与量との相関
C：CsA 投与期間との相関

0.01)，CsA投与期間（$r = 0.80, P < 0.01$），CsA投与中の再発回数（$r = 0.68, P < 0.05$）が，間質線維化と有意な相関を認めた（表2）．間質の線維化は，間質のα-SMA陽性領域面積を用いて検討したが，これはCD163陽性細胞数（$r = 0.82, P < 0.01$）とも相関していた（図4）．さらに，CD163陽性細胞数は，CsA投与中のPSL投与量（$r = 0.73, P < 0.05$）およびCsA投与期間（$r = 0.82, P < 0.01$）と相関していた（図4）．CD86陽性細胞数は，間質の線維化，CsA投与期間のいずれとも相関はみられなかった（データ省略）．

考　　察

今回の検討から，ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対するCsAの長期使用により生じるCsA腎障害にMφが関与することが明らかとなった．特に，CsA腎症の特徴的な病理所見である尿細管間質線維化にCD163陽性のM2型Mφが関与するものと考えられた．

近年，Mφはその活性化様式に，interferon (IFN)-γなどの炎症性サイトカインにより，炎症促進性，組織障害性に働くM1型と，interleukin (IL)-4やIL-13などの抗炎症性サイトカインにより，免疫調節や組織の修復，線維化に関与するM2型の存在が明らかにされており，我々もこれまでの検討から，炎症像の強いループス腎炎では糸球体に浸潤するほぼ全てのMφがM1型であったのに対して，IgA腎症ではM1型とM2型が混在していたこと，尿細管間質ではループス腎炎，IgA腎症ともにM2型が大半を占めていたことなどを報告している[9]．さらに，最近は免疫抑制薬やステロイド投与下で生じる慢性移植腎症の尿細管間質の線維化にもCD163陽性Mφが関与していることを報告した．

本研究で明らかになったもう一点の重要な事実は，長期CsA投与患者では，程度に差はあるものの，非投与患者と比較して有意な間質線維化が認められることである．CsA腎症の診断は，一般には病理専門医によって尿細管間質の縞状線維化や尿細管上皮細胞の萎縮，細小動脈障害所見などの特徴的所見から成される．一方，今回の検討対象になった症例11例中，病理学的にCsA毒性有りと診断された症例は2例のみであった．このことは，間質線維化を客観的に定量評価したものであり，病理学的にCsA腎症の特徴的所見が出現する以前にすでに様々なスペクトラムで間質線維化が進行していることを示唆する重要な結果と言える．

CsAを2年以上投与されているステロイド依存性ネフローゼ症候群患者の尿細管間質には，M2型Mφがα-SMAまたはI型コラーゲン発現領域に一致して浸潤していた．さらに，浸潤したM2型Mφの数と，間質の線維化の程度は有意に相関していた．これらの所見は，慢性糸球体腎炎や実験腎炎で，M2型Mφと糸球体，尿細管間質の線維化に関連があるとする，過去の報告とも一致する[7)-11)]．

また今回，CsA治療中のステロイド総投与量と間質M2型MQ数との間に有意な相関が認められ，ステロイドがMφのM2型活性化もしくはM2型Mφの浸潤を促進させるという知見が得られた．実際に，ラットMφがステロイド投与によりM2型へ活性化することが報告されている[12)]．我々も，ラットメサンギウム増殖性糸球体腎炎でのステロイド投与がMφのM2型活性化を促進し，糸球体のメサンギウム基質の増生や糸球体硬化といった慢性病変を悪化させること，また，ラットの腹腔由来Mφやヒト末梢血単球から誘導したMφがステロイド刺激によりCD163発現が増大し，mRNAレベルで線維化促進因子であるtissue growth factor (TGF)-β 1やCTGFの発現を増強させることを報告している[7)8)]．

以上をまとめると，CsAを長期間投与されたステロイド依存性ネフローゼ症候群患者では，腎尿細管間質へのM2型Mφの浸潤，あるいは間質Mφの M2型活性化が促進する結果，尿細管間質の線維化を生じ，頻回のステロイド投与がM2型MφのCTGFなど線維化促進因子の産生を促進する結果，さらに線維化病変の形成を助長する可能性が示唆された．しかし，CsA腎障害にみられる

M2 型 Mφが，腎尿細管間質局所で M2 型活性化をするのか，あるいはすでに活性化した M2 型 Mφが腎間質へと浸潤するのか，さらにどのような機序でこれら Mφが腎組織へと浸潤するのか，今後解明すべき不明な点は多い．

CsA を使用しているステロイド依存性ネフローゼ症候群患者は多く，不可逆性腎不全の原因ともなりうる CsA 腎障害の予防法の確立は最も重要な課題といえる．この点で，M2 型活性化 Mφは重要なターゲットと言える．我々はミゾリビンなどの代謝拮抗薬が，ステロイドによってむしろ活性化する M2 型 MQ の抑制作用を有することを見出しているが[10)13)]，今後このような既知の免疫抑制薬を M2 型 Mφをターゲットとした応用法の開発や新規抑制薬の開発が期待される．

結　論

CsA を長期間投与されたステロイド依存性ネフローゼ症候群患者にみられる腎尿細管間質線維化に M2 型 Mφが関与し，ステロイドによる治療は Mφの M2 型活性化を介して線維化を助長していることが示唆された．

謝　辞

稿を終えるにあたり，御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野，齋藤昭彦教授，池住洋平先生に深謝いたします．

本研究は JSPS 科研費 15K19603 の助成を受けたものです．

文　献

1）Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J and Edelmann CM Jr.: Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 8: 769 - 776, 1997.

2）Anonymous: Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med 306: 451 - 454, 1982.

3）Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T and Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease in Children: Two - year follow - up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. Clin J Am Soc Nephrol 7: 1576 - 1583, 2012.

4）Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H and Yoshikawa N: Risk factors for cyclosporine - induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. Kidney Int 61: 1801 - 1805, 2002.

5）Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H and Yamashiro Y: Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. Arch Dis Child 91: 666 - 670, 2006.

6）Sica A and Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest 122: 787 - 795, 2012.

7）Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Hasegawa H, Yamada T, Imai N, Narita I, Kawachi H, Polkinghorne KR, Nikolic - Paterson DJ and Uchiyama M: Identification of alternatively activated macrophages in new - onset paediatric and adult immunoglobulin A nephropathy: potential role in mesangial matrix expansion. Histopathology 58: 198 - 210, 2011.

8）Ikezumi Y, Suzuki T, Yamada T, Hasegawa H, Kaneko U, Hara M, Yanagihara T, Nikolic - Paterson DJ and Saitoh A: Alternatively activated macrophages in the pathogenesis of chronic kidney allograft injury. Pediatr Nephrol 30: 1007 - 1017, 2015.

9）池住洋平，鈴木俊明，唐澤　環，長谷川博也，内山　聖：慢性糸球体腎炎における活性化マクロファージ．日児腎誌 23: 134 - 140, 2010.

10）Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Hasegawa H, Kawachi H, Nikolic - Paterson DJ and Uchiyama M: Contrasting effects of steroids and mizoribine

on macrophage activation and glomerular lesions in rat thy-1 mesangial proliferative glomerulonephritis. Am J Nephrol 31: 273-282, 2010.

11) Han Y, Ma FY, Tesch GH, Manthey CL and Nikolic-Paterson DJ: Role of macrophages in the fibrotic phase of rat crescentic glomerulonephritis. Am J Physiol Renal Physiol 304: 1043-1053, 2013.

12) Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A and Locati M: Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. J Pathol 229: 176-185, 2013.

13) Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Kawachi H, Nikolic-Paterson DJ and Uchiyama M: Use of mizoribine as a rescue drug for steroid-resistant pediatric IgA nephropathy. Pediatr Nephrol 23: 645-650, 2008.

(平成27年12月28日受付)