

特集：糸球体腎炎

# 糸球体腎炎発症の免疫学的多様性

Effector and upstream mechanism of immune-mediated glomerulonephritis

眞部 俊 長田 道夫

Shun MANABE and Michio NAGATA

## はじめに

糸球体腎炎は免疫学的機序により発症する糸球体障害の総称で、糸球体局所での抗原抗体反応、全身性の免疫応答や感染症による免疫複合体の糸球体沈着、および補体異常活性化などを引き金として発症する。これらに引き続く、免疫複合体による II/III 型アレルギー反応、感作 T 細胞による IV 型アレルギー反応などと、糸球体固有細胞の応答により糸球体病変が形成される。このように、糸球体腎炎発症の引き金は多様であるが、実際に組織障害を引き起こすエフェクターは発症因子本体ではなく、それに誘導された炎症細胞や補体活性化である。本稿では、糸球体腎炎の発症機序を理解するために、背景となる免疫学的機序について概説する。

## 糸球体腎炎発症のエフェクター(図 1)

糸球体局所で固有細胞を刺激(増殖, 基質産生)する細胞をエフェクター細胞と呼び、糸球体内に遊走してきたエフェクター細胞(好中球, マクロファージ, 感作 T 細胞)がサイトカイン, ケモカイン, プロテイナーゼ, 活性酸素, アラキドン酸代謝物, 成長因子などの炎症性メディエーターを産生することで糸球体病変が形成される<sup>1~5)</sup>。例えば, 活性化好中球はプロテイナーゼや活性酸素を放出し, 糸球体基底膜を分解, 断裂することで係蹄壊死や半月体を形成する<sup>1)</sup>。マクロファージには炎症促進性の M1 と抗炎症性の M2 サブタイプが存在し, 主に M1 マクロファージが炎症性サイトカインと成長因子の産生を介して, 糸球体固有細胞の活性化(増殖, 基質産生)を促す<sup>2)</sup>。補体, T 細胞に

ついでの詳細は後述するが, 補体系は免疫複合体に関連して, あるいは単独で, もう一つのエフェクター因子である C5b-9(膜侵襲複合体)が糸球体固有細胞を刺激し<sup>3)</sup>, T 細胞はサイトカイン, 成長因子の産生を介して, 好中球とマクロファージを局所へ遊走, 活性化するとともに, 糸球体固有細胞を刺激することで糸球体障害を増幅する<sup>4,5)</sup>。糸球体腎炎は, 免疫複合体沈着や補体活性化などの多様な引き金が複合的に絡み合っており, 固有細胞の細胞生物学的な反応と, 障害組織の修復により成立している。

## 免疫グロブリンによる糸球体腎炎(図 1a)

糸球体腎炎の多くは免疫グロブリン沈着を伴い, そのエフェクターは局所での補体の活性化(補体依存性細胞障害)<sup>3)</sup>と Fc 受容体を介した炎症細胞誘導(抗体依存性細胞障害)<sup>6)</sup>である。免疫グロブリンの沈着機序は疾患によりさまざまであり, 糸球体腎炎発症と病理像の多様性を規定している。

### 1. *In situ* 免疫複合体形成(図 2a, b)

II 型アレルギー反応を基盤とし, 糸球体内の抗原に対して局所で抗原抗体反応が起こる。糸球体の一部を固有抗原(図 2a)とする例として, 糸球体基底膜のタイプ IV コラーゲン  $\alpha 3$  鎖の非コラーゲン性-1 ドメインを抗原とする抗糸球体基底膜腎炎<sup>7)</sup>や, ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 受容体<sup>8)</sup>, トロンボスポンジン 1 型ドメイン含有 7A<sup>9)</sup>などのポドサイト抗原による特発性膜性腎症がある。もう一つの機序は“planted antigen”を抗原とする場合(図 2b)で, 血中抗原の糸球体内沈着が先行し, これに対し免疫複合体が形成される<sup>10)</sup>。この例として, 溶連菌感染後急性糸球体腎炎<sup>11)</sup>やウシアルブミンによる小児二次性膜性腎症<sup>12)</sup>などがあげられる。沈着する抗原はそれぞれ streptococcal pyrogenic exotoxin B, ウシ

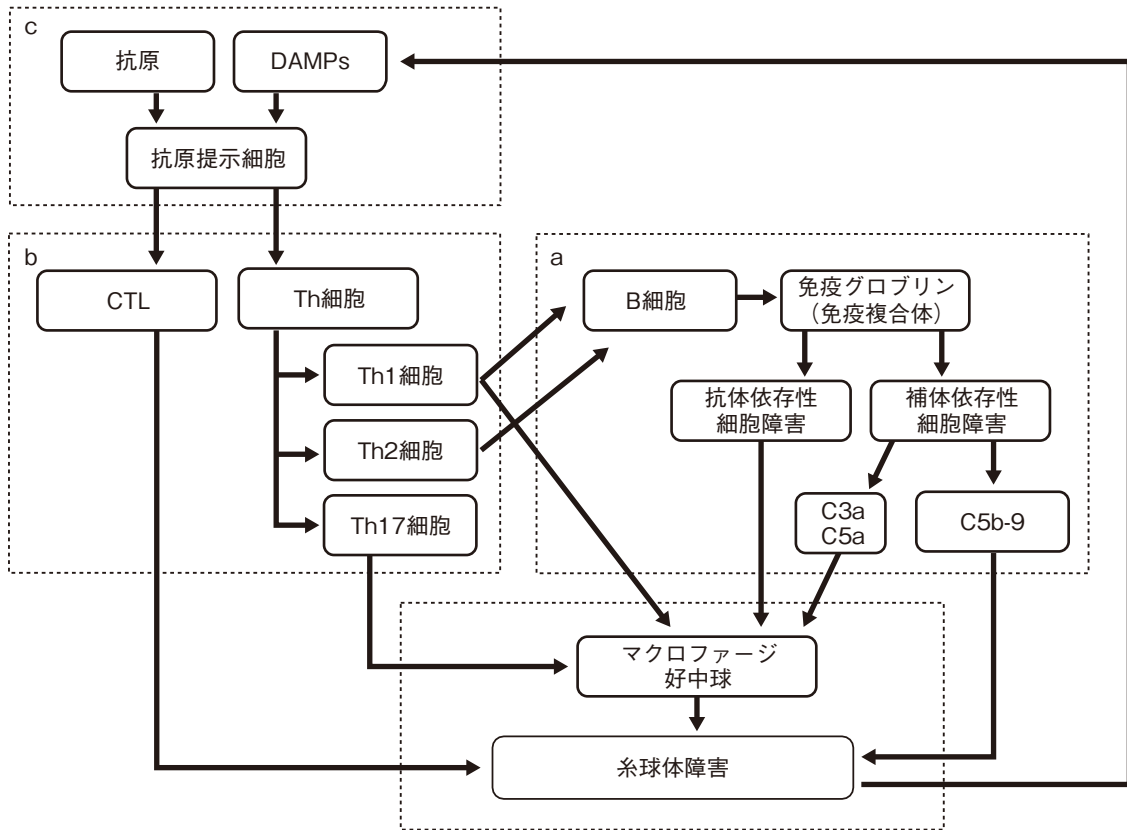


図1 糸球体腎炎発症のメカニズム

a：糸球体に沈着した免疫複合体はFc受容体刺激(抗体依存性細胞障害)とアナフィラトキシンであるC3a, C5aにより、マクロファージと好中球の糸球体への遊走と活性化を行う。また、C5b-9(膜侵襲複合体)による糸球体障害(補体依存性細胞障害)を引き起こす。

b：抗原提示を受けたT細胞はCTL(細胞障害性T細胞)とTh細胞(ヘルパーT細胞)へ分化する。CTLは直接的に、Th細胞はサイトカイン分泌によるマクロファージと好中球の糸球体への遊走と活性化とB細胞による免疫グロブリン産生を介して糸球体を障害する。

c：組織障害によりdamage-associated molecular patterns(DAMPs)が放出される。放出されたDAMPsは抗原提示細胞のパターン認識受容体(Toll様受容体など)により認識され、抗原提示細胞が活性化する。抗原提示細胞により自己抗原を含めた抗原提示が行われ、自己反応性のTh細胞、CTLが産生される。

アルブミンで、両者はその強い陽性荷電により、糸球体基底膜と電気的な親和性により結合する<sup>11,12)</sup>。また、ループ腎炎は血中免疫複合体(DNA-抗dsDNA抗体など)の沈着で発症すると考えられていたが、現在では、糸球体に沈着したヒストン、DNAやC1qなどの“planted antigen”の寄与が高いとされる<sup>13)</sup>。

2. 血中免疫複合体の沈着(図2c)

血中で形成された免疫複合体が糸球体毛細血管壁やメサンギウムに沈着し、III型アレルギー反応を起こす<sup>14)</sup>。IgA腎症<sup>15)</sup>、HCV関連クリオグロブリン腎症<sup>16)</sup>、およびシャント腎炎、心内膜炎関連腎炎などの持続的な菌血症による細菌感染関連腎炎<sup>11)</sup>の発症機序とされる。血中免疫複合体の物理生化学的性質により受動的に沈着するとされるが<sup>14)</sup>、

免疫複合体と糸球体内の受容体の結合も示唆されている。例えばIgA腎症では、糖鎖不全型IgA1と糖鎖不全型IgA1のガラクトース欠損N-アセチルガラクトサミンを抗原とする抗体による血中免疫複合体に、可溶性Fcα受容体(sCD89)が結合し、この複合体がメサンギウム細胞に発現したトランスフェリン受容体(CD71)と結合して沈着する<sup>17)</sup>。また、HCV関連クリオグロブリン血症では、HCVエンベロープ蛋白により持続的に刺激されたB細胞が抗HCV-IgGに対してリウマチ因子活性を持つIgMを産生し、抗HCV-IgGとIgMによる免疫複合体を形成する。この複合体が強いC1q結合能を持ち、糸球体内皮細胞のC1q受容体と結合して沈着する<sup>16)</sup>。

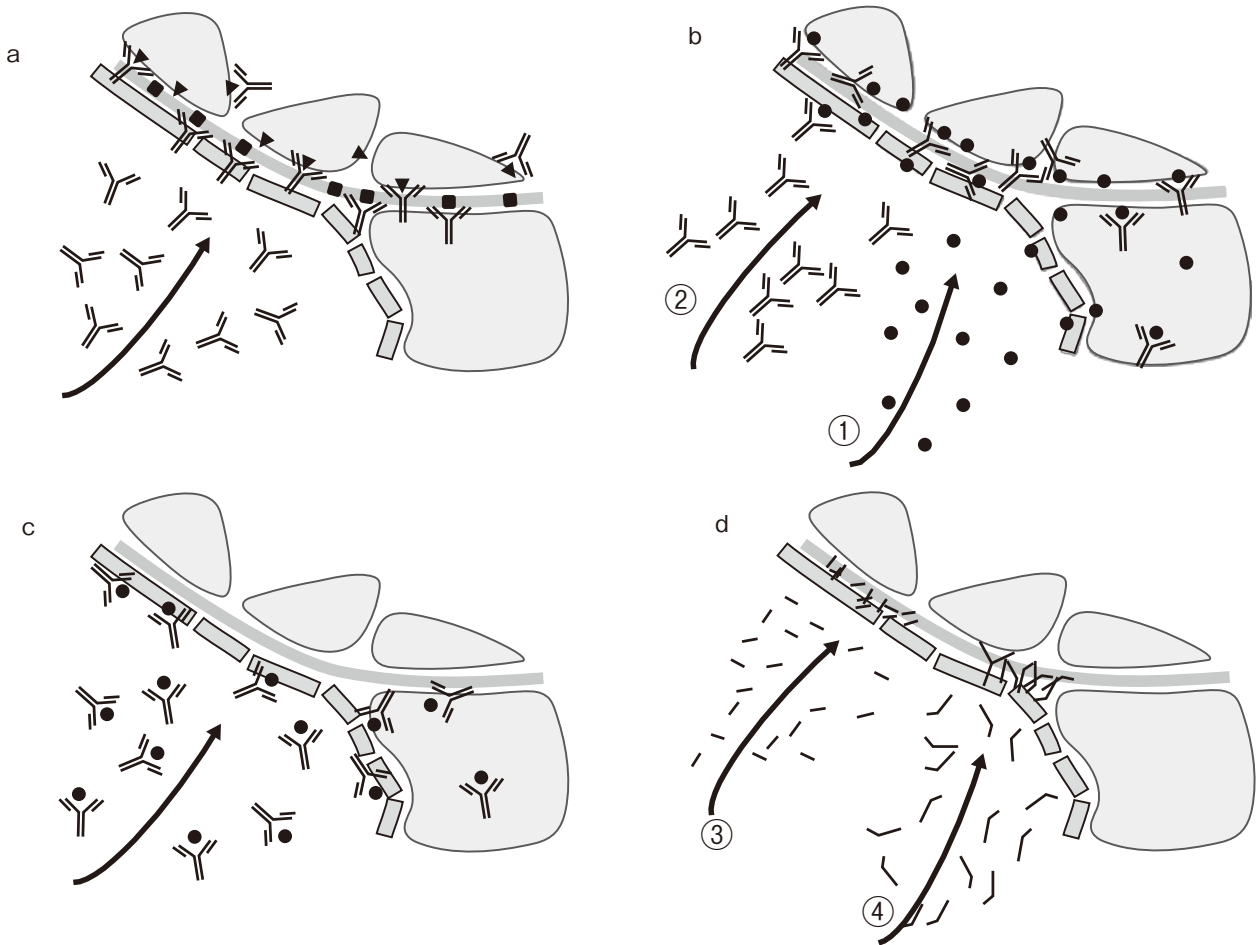


図2 免疫グロブリン沈着の多様性

a: 糸球体固有抗原に対する免疫複合体形成。抗糸球体基底膜腎炎や特発性膜性腎症では、基底膜(■)、ポドサイト(▲)の固有抗原に対して免疫複合体を形成する。

b: 血中抗原の沈着“planted antigen”。血中抗原の沈着が先行し(①)、沈着した抗原“planted antigen”に対して局所で免疫複合体を形成する(②)。例えば溶連菌感染後糸球体腎炎では菌体成分が抗原となり、ループス腎炎ではヒストン、DNAやC1qなどの内因性の抗原が沈着する。上皮下沈着物形成することが多い。

c: 血中免疫複合体の沈着。血中免疫複合体は内皮下やメサンギウム領域に沈着することが多い。

d: 免疫グロブリンの物理生化学的性質による沈着。血中での安定性を失った遊離軽鎖(③: light chain deposition disease)やCH1欠損重鎖(④: heavy chain deposition disease)などのM蛋白が免疫複合体を形成せずに沈着する。

### 3. 免疫グロブリンの物理生化学的性質を介した沈着(M蛋白関連腎症)(図2d)

多くの糸球体腎炎で免疫グロブリンが免疫複合体を形成しているのに対して、モノクローナル免疫グロブリン(M蛋白)によるM蛋白関連腎症では、M蛋白が免疫複合体を形成せずに糸球体に沈着するとされる<sup>18,19)</sup>。M蛋白関連糸球体腎炎は、monoclonal immunoglobulin deposition disease(MIDD), proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition(PGNMID)などに大別され、沈着するM蛋白はそれぞれ特徴的な物理生化学的性質<sup>18,19)</sup>を持つ。

MIDDでは、沈着する免疫グロブリンにより light chain deposition disease(LCDD, 軽鎖), heavy chain deposition disease(HCDD, 重鎖), light and heavy chain deposition disease(LHCDD, 軽鎖と重鎖)に分類される。LCDDでは、軽鎖表面に露出する極性アミノ酸が非極性アミノ酸異に置換されることなどにより、軽鎖の疎水性があがり自己凝集と糸球体沈着を起こす<sup>18)</sup>。HCDDでは軽鎖と重鎖の結合部位であるCH1の欠損により、軽鎖を伴わない半分子の遊離重鎖が血中に分泌され糸球体に沈着する<sup>18)</sup>。LHCDDでは軽鎖と重鎖の沈着部位が一部異なること<sup>20)</sup>、重鎖にCH1欠損がある<sup>21)</sup>ことが報告され、遊離軽鎖と遊離重鎖が各々沈着し

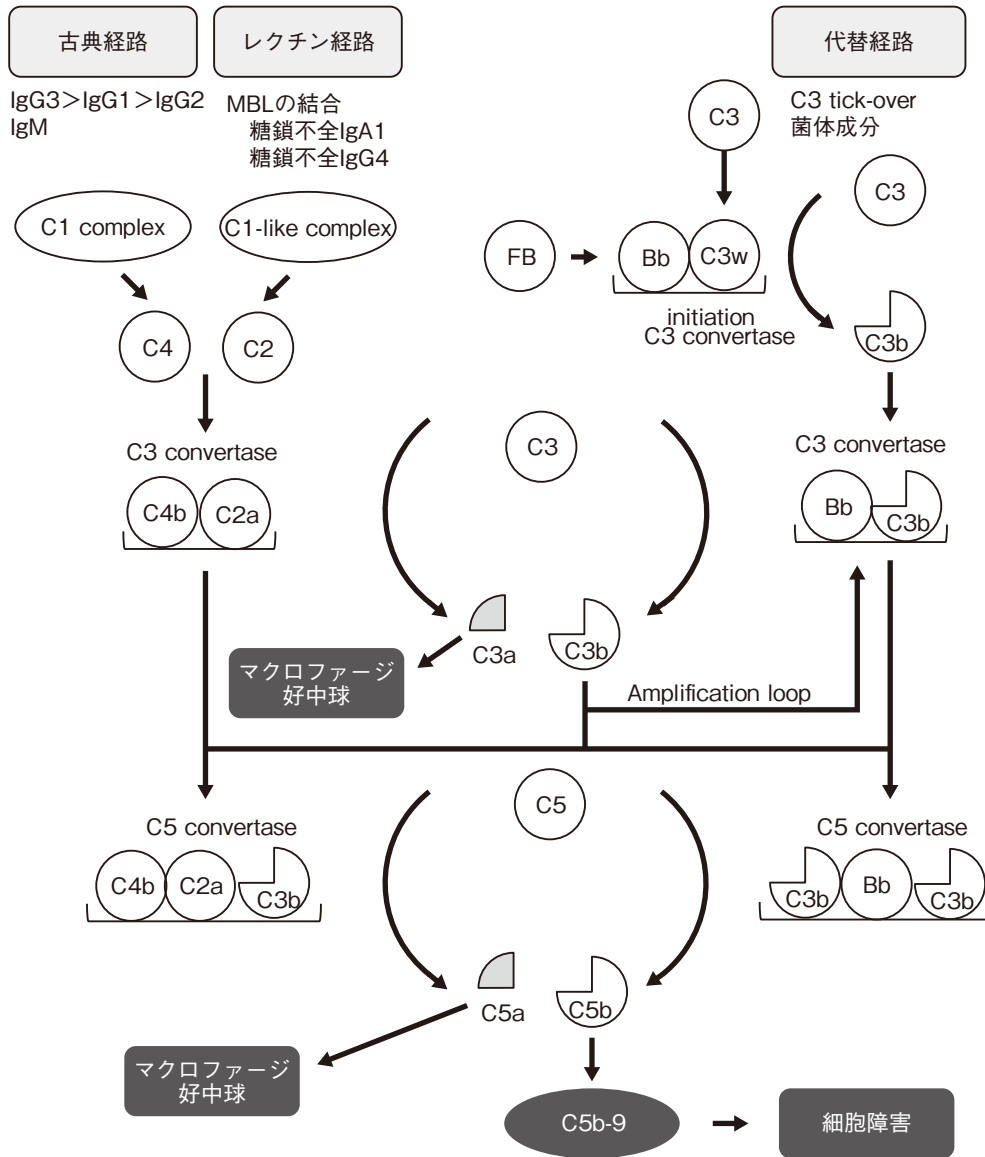


図3 補体経路

補体は古典経路、レクチン経路、代替経路により C3 コンバーターゼが作製され、C3 コンバーターゼにより C3 が C3a と C3b に分解されると、C3b を介して活性が自己増幅 (amplification loop) する。糸球体腎炎では、古典経路は C1q 結合能を持つ免疫グロブリン、レクチン経路は糖鎖不全 IgA1 (IgA 腎症) や糖鎖不全 IgG4 (特発性膜性腎症) に結合したマンノース結合レクチン (MBL) により活性化される。補体代替経路は菌体成分などでも活性化するが、C3 tick-over により持続性にわずかに活性化され、自己増幅しないように種々の制御因子により抑制的にコントロールされている。制御因子の機能低下により C3 腎症や atypical hemolytic uremic syndrome を発症する。補体の糸球体腎炎におけるエフェクターは、C3a, C5a によるマクロファージ、好中球などの遊走と活性化と、C5b-9 (膜侵襲複合体) による糸球体固有細胞の直接的な障害である。

ていると考えられている。

PGNMID では、LHCDD と同様に軽鎖と重鎖が沈着するが、軽鎖と重鎖が共局在し、CH1 欠損もないことから 4 本鎖構造の保たれた M 蛋白が沈着していると考えられる<sup>19)</sup>。また、IgG3 サブクラスの沈着が多く報告され、IgG3 は Fc-Fc interaction による自己凝集能を持ち、等電点が 8.3±0.7 と高

いことから、自己凝集した複合体が糸球体基底膜との電気的な親和性により沈着していると考えられている<sup>19)</sup>。

補体 (図 3)

補体活性化は糸球体腎炎発症の要であり、糸球体局所へ

の免疫複合体、菌体成分の沈着<sup>11)</sup>や全身性の異常活性化<sup>22)</sup>により糸球体に炎症を惹起する。補体活性化経路には、①古典経路、②レクチン経路、③代替経路の3つがあり、糸球体に沈着した免疫複合体は免疫グロブリンとC1qの結合により古典経路<sup>3)</sup>を、また糖鎖不全免疫グロブリンとマンノース結合レクチンの結合によりレクチン経路<sup>15,23)</sup>を活性化する。免疫グロブリンのクラス、サブクラスにより補体活性化能が異なることも糸球体腎炎の表現型に影響し、特にC1q結合能が高いIgG3は半月体形成性腎炎に関与している<sup>24)</sup>。

### 1. 補体活性化と糸球体腎炎(補体依存性細胞障害)(図3)

活性化した補体系は、C3aとC5a、またはC5b-9を介して糸球体を障害する<sup>3)</sup>。アナフィラトキシンであるC3aとC5aはその受容体を発現する好中球、マクロファージの糸球体への遊走と活性化を促す。活性化された好中球、マクロファージは炎症性メディエーターを産生して糸球体を障害する。

一方のC5b-9はポドサイト、メサンギウム細胞、内皮細胞などの細胞膜を貫通する。しかし、細菌や赤血球などの無核の細胞と異なり、糸球体固有細胞では細胞膜のC5b-9は素早く取り除かれ、細胞融解は起こさず、C5b-9により刺激された固有細胞はエフェクター細胞として作用するようになる<sup>14)</sup>。ポドサイトでは酸化ストレスの増加、アクチン細胞骨格の変化、細胞外基質の産生などを起こす。メサンギウム細胞ではPDGF- $\beta$ やTGF- $\beta$ などの分泌増加、細胞増殖と細胞外基質の産生を起こす。内皮細胞では白血球接着分子の発現、炎症性サイトカインの分泌やアポトーシスを誘導する。加えて、遊走した炎症細胞が免疫複合体を貪食することで活性酸素を産生し、局所の炎症を増悪させる。

### 2. 補体制御異常による糸球体腎炎(図3)

免疫複合体沈着を介さない補体沈着による糸球体腎炎として、C3腎症(dense deposit diseaseとC3腎炎)がある<sup>22)</sup>。C3腎症は遺伝子異常や自己抗体による補体制御因子の機能低下などにより、補体代替経路が異常活性化することで発症する<sup>22)</sup>。同様の補体異常活性化による非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)との病態生理学的な異同が問題となるが、aHUSでは細胞膜上の補体活性化による血管内皮細胞障害が主体となるのに対して、C3腎症では血中での補体活性化により産生されたC5b-9などの補体エフェクター因子が糸球体に沈着することで、増殖性糸球体腎炎の表現型を呈する<sup>25)</sup>。

## Fc受容体と糸球体腎炎(抗体依存性細胞障害)

Fc受容体は免疫グロブリンFc領域と結合する受容体で、好中球やマクロファージのFc受容体を免疫複合体が架橋することで受容体刺激を入力する<sup>26)</sup>。ヒトFc受容体は活性化Fc受容体(Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIIaなど)と抑制性Fc受容体(Fc $\gamma$ RIIB)の2種に大別され、この受容体刺激の比率により細胞の活性が決定する<sup>26)</sup>。例えば、ANCA関連血管炎では好中球細胞表面へ誘導されたミエロペルオキシダーゼ(MPO)に結合した抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)が、Fc受容体を刺激することで好中球を活性化する<sup>27)</sup>。この活性化好中球が活性酸素、プロテイナーゼを放出することで係蹄壊死が起き、半月体形成性腎炎が発症する<sup>27)</sup>。

## T細胞の糸球体腎炎への関与(図1b, 4a)

T細胞(CD4陽性T細胞, CD8陽性T細胞)は抗原刺激によりヘルパーT細胞(Th細胞)や細胞障害性T細胞(CTL)に分化し糸球体腎炎に関与する<sup>4)</sup>。Th細胞はB細胞を介した免疫グロブリン産生と糸球体局所を含むさまざまな部位でのサイトカイン分泌により糸球体障害を増幅し<sup>27)</sup>、一方のCTLは糸球体局所でパーフォリンやグランザイムなどの細胞内顆粒を分泌することで直接的に糸球体固有細胞を障害する<sup>4)</sup>。

### 1. Th1型免疫応答, Th2型免疫応答と糸球体腎炎(図4a)

Th細胞はその分泌するサイトカインや遺伝子発現によりTh1細胞, Th2細胞, Th17細胞, 制御性T細胞(Treg)などに分類され<sup>10)</sup>、それぞれ特徴のある免疫応答に関与する。特にTh1型免疫応答とTh2型免疫応答のバランスは糸球体腎炎の表現型に大きく影響する<sup>28)</sup>。

遺伝的背景によりTh1型免疫応答が優位なマウスとTh2型免疫応答が優位なマウスでは、半月体形成性腎炎モデルでは前者<sup>29)</sup>、膜性腎症モデルでは後者で病変が強く出現する<sup>30)</sup>。Th1型サイトカイン環境下ではB細胞は補体結合能、Fc受容体結合能を持つIgG3, IgG1などの免疫グロブリンを産生する<sup>28)</sup>。また、Th1細胞は糸球体局所でIFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ などのサイトカインを分泌して活性化マクロファージ、細胞障害性T細胞(CTL)を局所に遊走し、IV型アレルギー反応により半月体形成を促進する<sup>28)</sup>。一方、Th2型サイトカイン環境下ではB細胞は補体, Fc受容体活性化能の弱いIgG4を産生し、Th1型免疫応答を抑制することで炎症細胞の糸球体内への浸潤を抑制する<sup>28)</sup>。

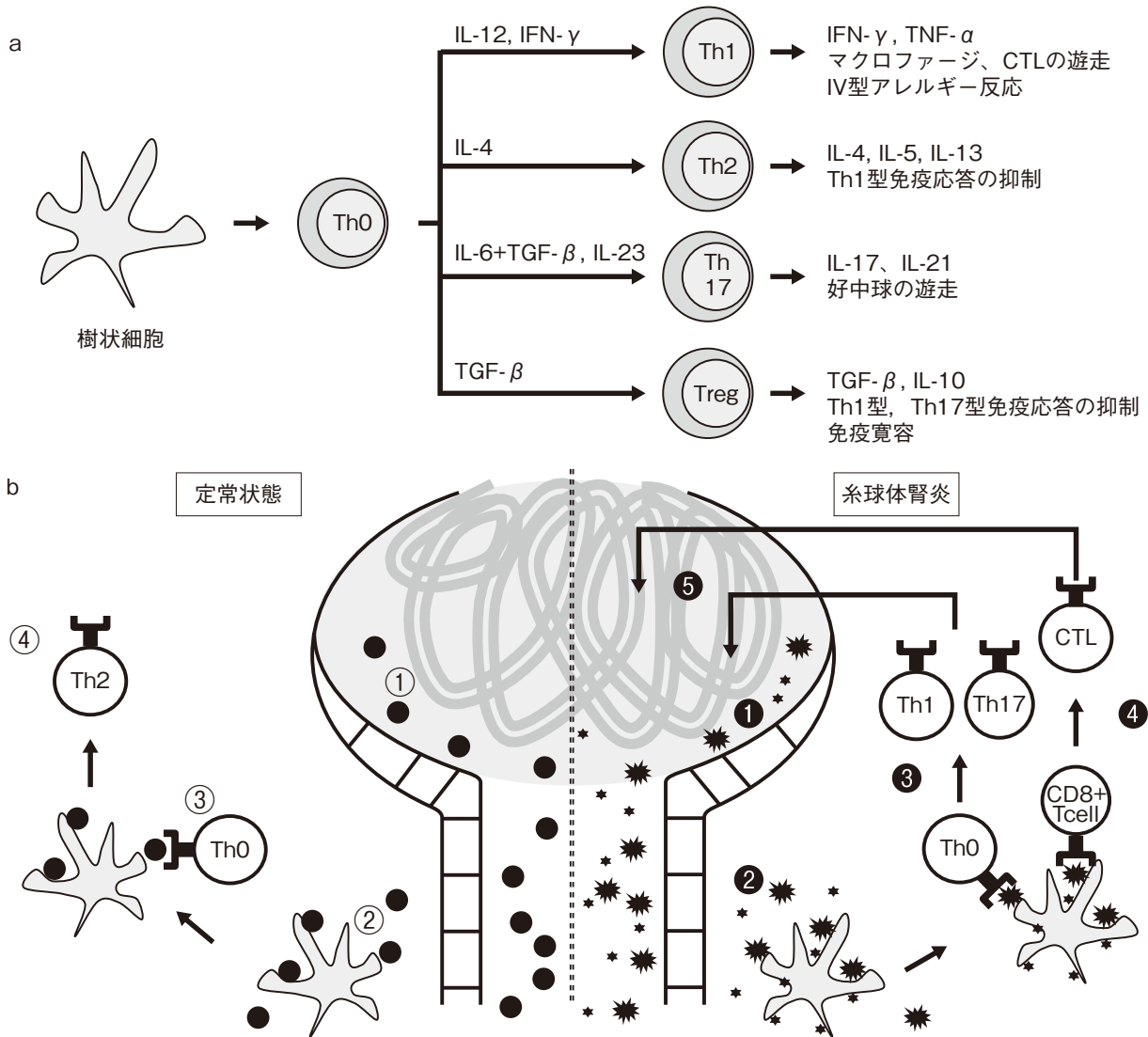


図4 T細胞の感作と活性

a: 樹状細胞から抗原提示を受けた未感作 Th 細胞(Th0)は、サイトカイン環境により Th1, Th2, Th17, Treg などに分化する。

b: Glomerulotubular feedback loop。左側：定常状態。尿中に漏れ出した潜在的な自己抗原(①)は尿管管間質で樹状細胞に貪食される(②)。樹状細胞に抗原提示を受けた Th0 細胞(③)は定常状態では Th2 細胞へ分化する。分化した潜在的な自己反応性 Th2 細胞はアポトーシスを起こし免疫寛容が達成される(④)。

右側：糸球体腎炎。糸球体障害により潜在的な糸球体自己抗原と damage-associated molecular patterns (DAMPs)が尿中へ漏れ出る(①)。DAMPs はパターン認識受容体(Toll 様受容体など)と結合して樹状細胞を活性化(②)。また、樹状細胞は糸球体自己抗原を貪食する(②)。活性化した樹状細胞により糸球体抗原の提示を受けた Th0 細胞(③)と CD8+ T細胞(④)はそれぞれ自己反応性の Th1, Th17(③)と CTL(④)へ分化する。自己反応性 T細胞が糸球体でエフェクター細胞として働き、糸球体障害を増悪させる(⑤)。

## 2. Th1 細胞, Th17 細胞と半月体形成性糸球体腎炎

Th1 細胞に加えて、Th17 細胞も糸球体局所の炎症を増悪させる<sup>5)</sup>。Th17 細胞は IL-17, TNF- $\alpha$  などを分泌することで活性化好中球の遊走と炎症性サイトカインの分泌を誘導する<sup>5)</sup>。現在では、半月体形成性腎炎の初期に Th17 細胞と

IL-17 による活性化好中球の浸潤があり、その後に Th1 細胞が優位となり活性化マクロファージの浸潤を主体とする IV 型アレルギー反応が引き続くとされている<sup>5,31)</sup>。一方で、発症した半月体形成性腎炎は Treg による Th1 型免疫応答の抑制<sup>31)</sup>や抗炎症性の M2 マクロファージにより<sup>2)</sup>終息に向

かう。

### 3. Glomerulotubular feedback loop と epitope spreading (図 1c, 4b)

前述のように、Th 細胞は糸球体局所で活性化して IV 型アレルギー反応などを形成する。しかし、Th 細胞の糸球体抗原への感作機序は長らく不明であった<sup>32)</sup>。腎臓はその生理的な機能により自己抗原を含む種々のペプチド、小蛋白を尿原中へ排泄し、自己抗原を貪食した樹状細胞は定常状態でも Th 細胞へ抗原提示を行っている。しかし、定常状態では抗原提示された潜在的な自己反応性 Th 細胞はアポトーシスを起こし免疫寛容が達成される<sup>33)</sup>。一方で、糸球体腎炎、特に半月体形成性腎炎では、細胞障害により尿原中に細菌やウイルスの構成成分に類似した内因性の成分である damage-associated molecular patterns (DAMPs) が排泄され、DAMPs が自然免疫系のパターン認識受容体 (Toll 様受容体など) と結合して樹状細胞を活性化する<sup>33,34)</sup>。活性化した樹状細胞は、副刺激受容体の発現、サイトカイン分泌とともに貪食した糸球体由来の自己抗原を抗原提示し、T 細胞は自己反応性の Th1 細胞、Th17 細胞や CTL へ分化<sup>35)</sup>する。この自己反応性 T 細胞が糸球体局所へ遊走することで IV 型アレルギー反応などによる糸球体障害の増幅が起こる<sup>33,34)</sup>。この過程で、B 細胞も同様に自己抗原に感作され、同じ抗原の異なるエピトープや他の抗原にエピトープを持つ免疫グロブリンを産生して (epitope spreading) 糸球体腎炎の病勢を増悪させる<sup>36,37)</sup>。このように、糸球体障害に引き続いて局所の免疫寛容が破綻することで糸球体腎炎に共通した負のループ (glomerulotubular feedback loop) が形成される<sup>33)</sup>。glomerulotubular feedback loop にみられる局所の免疫寛容の破綻は、糸球体腎炎の増悪のみならず、糸球体腎炎の発症にも関与している可能性があり、糸球体腎炎の包括的理解に意義があると考えられている。

## おわりに

糸球体腎炎は、限られた機序の実験モデルに基づき、免疫複合体の沈着とそのエフェクターである炎症細胞や補体系の活性化を主体として理解されてきた。しかし、糸球体腎炎の背景となる免疫学的機序は複雑であり、局所でのエフェクターに加えて、その上流を理解することで初めて全体像が把握できると考える。糸球体腎炎の理解のために、糸球体局所の障害と上流にある免疫応答の関連の更なる解明が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Mayadas TN, Rosetti F, Hernandez T, Sethi S. Neutrophils : game changers in glomerulonephritis? Trends Mol Med 2010 ; 16 (8) : 368-378.
2. Wang Y, Harris DC. Macrophages in renal disease. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 (1) : 21-27.
3. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. Semin Nephrol 2013 ; 33 (6) : 479-492.
4. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in crescentic glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 (5) : 1253-1263.
5. Summers SA, Steinmetz OM, Li M, et al. Th1 and Th17 cells induce proliferative glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 (12) : 2518-2524.
6. Tarzi RM, Cook HT. Role of Fc gamma receptors in glomerulonephritis. Nephron Exp Nephrol 2003 ; 95 (1) : e7-12.
7. Zhao J, Cui Z, Yang R, et al. Anti-glomerular basement membrane autoantibodies against different target antigens are associated with disease severity. Kidney Int 2009 ; 76 (10) : 1108-1115.
8. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009 ; 361 (1) : 11-21.
9. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2014 ; 371 (24) : 2277-2287.
10. Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 (3) : 381-399.
11. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. Kidney Int 2013 ; 83 (5) : 792-803.
12. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. N Engl J Med 2011 ; 364 (22) : 2101-2110.
13. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2013 ; 24 (9) : 1357-1366.
14. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol 2005 ; 9 (3) : 183-191.
15. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 (10) : 1795-1803.
16. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis : immune complex relations. Lancet Infect Dis 2005 ; 5 (4) : 227-236.
17. Lechner SM, Papista C, Chemouny JM, Berthelot L, Monteiro RC. Role of IgA receptors in the pathogenesis of IgA nephropathy. J Nephrol 2016 ; 29 (1) : 5-11.
18. Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease : from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. Clin J Am Soc Nephrol

- 2006 ; 1(6) : 1342-1350.
19. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20(9) : 2055-2064.
  20. Alchi B, Nishi S, Iguchi S, et al. Recurrent light and heavy chain deposition disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20(7) : 1487-1491.
  21. Cohen C, El-Karoui K, Alyanakian MA, et al. Light and heavy chain deposition disease associated with CH1 deletion. *Clin Kidney J* 2015 ; 8(2) : 237-239.
  22. Noris M, Remuzzi G. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy : core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66(2) : 359-375.
  23. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2013 ; 33(6) : 531-542.
  24. Qu Z, Cui Z, Liu G, Zhao MH. The distribution of IgG subclass deposition on renal tissues from patients with anti-glomerular basement membrane disease. *BMC Immunol* 2013 ; 14 : 19.
  25. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8(11) : 634-642.
  26. Tarzi RM, Cook HT. Role of Fc gamma receptors in glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2003 ; 95(1) : e7-12.
  27. Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010 ; 12(6) : 399-405.
  28. Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999 ; 55(4) : 1198-1216.
  29. Huang XR, Tipping PG, Shuo L, Holdsworth SR. Th1 responsiveness to nephritogenic antigens determines susceptibility to crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1997 ; 51(1) : 94-103.
  30. Chen JS, Chen A, Chang LC, et al. Mouse model of membranous nephropathy induced by cationic bovine serum albumin : antigen dose-response relations and strain differences. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19(11) : 2721-2728.
  31. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, Rees AJ. The immune system and kidney disease : basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13(10) : 738-753.
  32. Bolton WK. What sensitized cells just might be doing in glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2002 ; 109(6) : 713-714.
  33. Sung SS, Bolton WK. T cells and dendritic cells in glomerular disease : the new glomerulotubular feedback loop. *Kidney Int* 2010 ; 77(5) : 393-399.
  34. Holdsworth SR, Gan PY, Kitching AR. Biologics for the treatment of autoimmune renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2016 ; 12(4) : 217-231.
  35. Heymann F, Meyer-Schwesinger C, Hamilton-Williams EE, et al. Kidney dendritic cell activation is required for progression of renal disease in a mouse model of glomerular injury. *J Clin Invest* 2009 ; 119(5) : 1286-1297.
  36. Robertson J, Wu J, Arends J, et al. Activation of glomerular basement membrane-specific B cells in the renal draining lymph node after T cell-mediated glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(11) : 3256-3263.
  37. Chen JL, Hu SY, Jia XY, et al. Association of epitope spreading of antiglomerular basement membrane antibodies and kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8(1) : 51-58.