

Clinical and basic reserch for diabetic nephropathy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-07-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Furuichi, Kengo メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00054897

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

糖尿病性腎症克服に向けた臨床および基礎的取り組み

Clinical and basic reserch for diabetic nephropathy

金沢大学附属病院 血液浄化療法部, 腎臓内科
古市 賢 吾

はじめに

膨大な数の糖尿病症例の存在を背景に、様々な合併症により、臓器障害を伴った症例数も増加してきている。腎不全はその中でも重要な合併症の1つである。腎不全から見ても糖尿病性腎症は、その原因の第一位であり、医療経済的にも重大な問題である。現在透析施行中の32万人を超える透析症例のうち約40%は、糖尿病性腎症による腎障害である。また毎年新規導入される約4万例の導入症例においても約40%は糖尿病性腎症を原疾患とする。われわれは、その克服に向けて基礎的及び臨床的観点から研究を進めてきた。本稿においては、我々がこれまで行ってきた研究成果の一端を紹介する。

これまでの研究

糖尿病症例において腎障害の主たる原因は、高血糖による細胞刺激およびそれに続く組織障害である。高血糖は、ポリオール代謝などの細胞内代謝異常を引き起こすとともに、終末糖化産物advanced glycation end products; AGEsなどによる細胞外からの刺激も影響を与える。これら高血糖による細胞への刺激は、細胞外基質の産生や炎症性因子の産生に関与し、糖尿病性腎症の病態を形成する。くわえて、遺伝的背景が糖尿病性腎症の発症や進

展に影響を与えていることも推測されている。これまで同研究室では、糖尿病性腎症の病理組織学的変化を臨床データとともに詳細に検討してきた。中でも、結節性病変の形成機序に関する検討や繰り返し腎生検による病理所見の検討は、現在でもその価値が高く評価されている。糖尿病性腎症の病理所見において、糸球体における細胞外基質の増加は、その病理的变化の主体であるが、びまん性病変と結節性病変の二つがある。この鑑別は、困難な場合も多いが、その形成機序は異なる。糖尿病性腎症の糸球体病変の主体である結節性病変やびまん性病変と組織学的に鑑別するポイントは、結節性病変では、PAS染色の染色性が低下し、PAM染色においても黒色ではなく暗褐色に染色される傾向にある点である。これは、正常の細胞外基質がIV型コラーゲンであるのに対して、結節性病変ではIV型コラーゲンに加えて、V型コラーゲン、VI型コラーゲンも増加することにより、染色性が変化するためである(図1)¹⁾。

疾患概念の変化：糖尿病性腎臓病

典型的な糖尿病性腎症は、長期の糖尿病の病歴において、次第に蛋白尿が出現し最終的には腎機能低下が生じる経過をとる。しかしながら、近年の糖尿病薬の改善や治療法の進歩に伴い、その病状が変化してきている。加えて、高血圧や脂質異常症など合併する症例も多く、糖尿病性腎症の病態は複雑になってきている。さらに、本邦においては、社会的な高齢化が、この糖尿病性腎症の病態にも影響を与えていることが推測される。かねてより、糖尿病性腎症の発症及び進展には個人差が大きいことが知られていた。このような背景をもとに、近年ではネフローゼ症候群を呈するような多量な蛋白尿出現前に、腎機能低下が生じる症例を認めるなどその病態の多様性が広がっている。このような変化を背景に、典型的な糖尿病性腎症の他にも様々な病態を呈する症例も含めて、糖尿病性腎臓病(DKD; diabetic kidney disease)という用語が使用されるようになってきている(図2)。しかしながら、現段階において糖尿病性腎臓病にどのような病態を含めるかについてはコンセンサスがえられておらず、その定義も明確ではない。また、糖尿病例には、糖尿病性腎症および糖尿病性腎臓病以外の腎疾患を合併した「糖尿病合併CKD(CKD with diabetes)」の病態も認められ、臨床における判断と共に、研究を行う上でも、その鑑別が重要になっている。

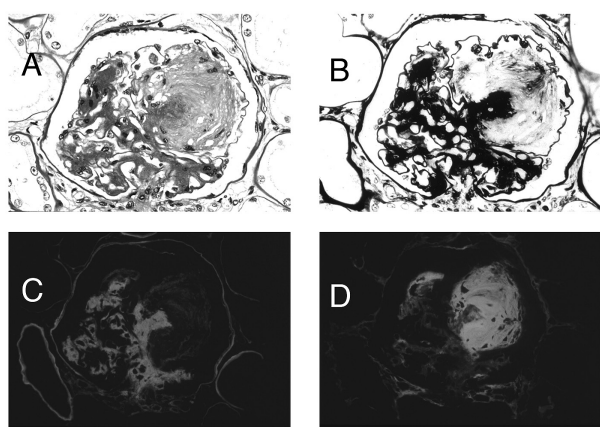


図1. 結節性病変は6型コラーゲンを含む

結節性病変は、メサンギウム領域の卵円形の拡大した病変である(A)。PAM染色(B)で基底膜などと比較して染色性が低い事が以前よりその特徴として知られていた。その主体は基底膜などを構成する4型コラーゲン(C)ではなく、6型コラーゲン(D)である。

Clin Exp Nephrol. 2013; 17, 3-9 より改変

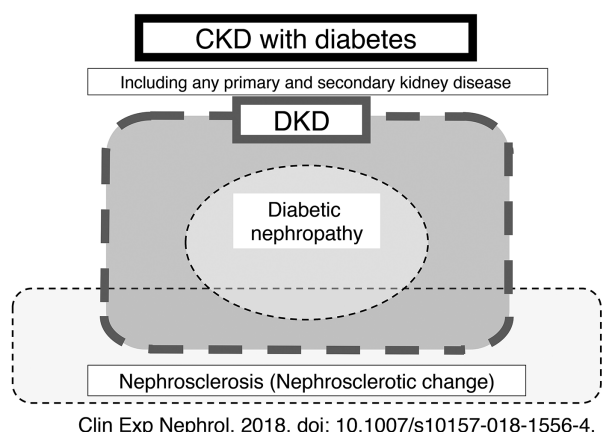


図2. 糖尿病に合併した腎疾患の概念

糖尿病症例に腎障を認めた場合、糖尿病による腎障害を強く疑うDKD (diabetic kidney disease) と他の腎疾患の存在を強く疑うCKD with diabetesがある。

Clin Exp Nephrol. 2018. doi: 10.1007/s10157-018-1556-4 より引用, 改変

我々は、糖尿病による腎臓への影響を病理学的に理解することを心がけてきた。その中で、後述のごとく、糖尿病による腎臓の病理学的変化には、古典的な糖尿病性腎症の病理学的変化のみならず、腎硬化症に関連した病理学的変化がその病態形成に深く関与していることを明らかにしてきた。特に、腎機能障害が蛋白尿の増加に先行するような症例においては、腎硬化症的病理所見の進行が目立つ²⁾。

臨床指標による層別化, 糖尿病性腎症の病期分類

先述のごとく、糖尿病による腎障害は症例によりその進展過程が大きく異なることが明らかになってきている²⁾。近年、腎機能が急激に悪化するrapid declinerといった症例群が存在する一方で³⁾、長期間腎機能が保持されるnon-declinerといわれる一群も存在することが明らかになっている⁴⁾。このように糖尿病性腎症の腎機能低下スピードは、症例により大きく異なることが知られている⁵⁾。そのため、個々の症例の腎予後を予測し、適切な治療を行う事は大変重要なことである。われわれは、臨床的視点及び病理学的視点から、糖尿病性腎症の予後予測をおこなってきた。

糖尿病性腎症の発症進展には、人種差が大きく関わることが知られている。したがって、日本人の糖尿病性腎症の予後を判定するには、欧米のデータではなく本邦のデータを用いることが必要である。この様な背景のもと、厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」(和田隆志班長)において、本邦10施設、4,355例の「事前登録前向き試験」による予後関連因子の検討が進められた。その結果、糖尿病性腎症の予後予測因子としては蛋白尿の程度及び推算GFRが重要な因子であることが確認された。このデータに加え、腎生検にて2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と診断した260例の長期予後⁶⁾ならびにメタ解析⁷⁾などの成績も参考に、腎予後、心血管イベ

ントおよび総死亡を勘案した予後の層別化を進めた。

これら解析の結果、GFR30mL/分/1.73m²以上では、アルブミン尿の増加に従って腎予後、心血管イベント、および総死亡が悪化することが示された。また、GFR30mL/分/1.73m²未満では、アルブミン尿の増加とは関係無く、特に総死亡が増加する事が示された。これら一連の、我々が行ってきた解析結果を基に、予後を表す臨床的病期分類として、糖尿病性腎症病期分類2014が発表され、現在使用されている。

レジストリー研究

日本腎臓学会では、2007年より腎生検症例を中心に登録を行うレジストリー (J-RBR; Japan renal biopsy registry) を作成している。2016年9月現在143施設から約3万4千件の登録がなされ、貴重な腎疾患データベースとなっている。我々は、この貴重なJ-RBRを用いて、糖尿病を合併した症例の実態とその予後を検討した。糖尿病診断が「有」と登録されていた1,591例の病理組織診断 (病因分類) は、糖尿病性腎症が約4割、糖尿病合併CKDが約6割であった。従って、糖尿病症例であっても、過半数の症例は糖尿病以外の腎疾患がタンパク尿あるいは腎機能障害の原因である事が示された。

我々は、このJ-RBRのレジストリーシステムを活用して、日本腎臓学会と平成21~23年度厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」研究としてJDNCS (Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study) を行った。「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究 (JDNCS)」は、糖尿病性腎症例 (腎生検実施例に限定しない) の前向きコホート研究である。本研究の特色は、経時的な尿検体の収集が含まれることであり、20施設から662例が登録された。臨床的な解析結果では、進行した病期の臨床的特徴として、男性例の増加、糖尿病罹病期間の高値、糖尿病網膜症合併率の増加、ヘモグロビンA1cの低値、収縮期血圧の高値、ヘモグロビンの低値などであった。また、JDNCSの564例4.4 ± 2.6年の経時的解析では、興味深い結果を得ている。タンパク尿進行が目立つ症例と腎機能低下が目立つ症例がそれぞれ存在する点である。また、アルブミン尿や腎機能が経時的に改善する症例が少なからず存在する点も興味深く、現在の日常臨床においても、的確な治療により、アルブミン尿や腎機能が改善しうることが示されたことは意義深いと考える。現在腎臓学会では、これらJ-RBRも含めて、臨床データを電子カルテシステムから自動抽出するシステムを構築している。加えて、経時的なデータも取得可能な方針として研究が進められている。25万人規模のデータベースとなることを目標としており、その中には、糖尿病性腎症のデータも多数含まれている事が期待される。これら膨大なデータベースを詳細に解析する事で、さらなるエビデンスの創出が期待される。

このほかにも、JDCSやJ-DOIT3と言ったそれぞれ特徴をもったコホート研究が進められている。糖尿病性腎症において、その発症、進展形式および予後には人種差が

あることが知られている。従って、この様な日本人のコホートをを用いた検討がさらに進み、日本人に対するエビデンスが蓄積され、予後改善に結びつく事が期待される。

病理学的解析

上記の臨床的病期分類は、日常臨床において有用な基準と考えられるが、一方、糖尿病性腎症の層別化は臨床所見のみでは十分でないことも示されてきている。その中でわれわれは、病理所見の違いによる層別化の可能性について検討してきた⁴⁾。糖尿病性腎症の病理所見は、Kimmelstiel-Wilson の報告以来、多くの検討が行われその形成機序についての検討も進められてきている。メサンギウム拡大や結節性病変といった病理所見は、古くから糖尿病性腎症の病理所見として知られている。この様な病理評価は、糖尿病性腎症の病態形成解明においても重要な解析手法である。また近年では、結節性病変、びまん性病変、メサンギウム融解、と言った典型的な糖尿病性腎症の病変だけでなく、糸球体硬化といった糸球体病変や間質の線維化及び細動脈硝子化といった血管病変にも注目が集まっている。このほか、近年、糸球体門部血管増生といった病変も注目されはじめてきている。しかしながら、糖尿病性腎症の病理所見の評価指標はそれまで統一された評価基準がなかった。われわれは、そのような現状に対し病理評価の標準化とともにその標準化指標を用いた腎生検標本の評価を行い、その予後との関連を検討してきた⁸⁾。

米国Renal Pathology Societyより2010年に提唱された病理の分類案はメサンギウム拡大を主体とした病理所見評価基準である。この基準は、糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム増殖、結節性病変、糸球体硬化と言う順の重み付けされた評価基準であり、病理評価もクラスIVからIに向かって順に評価されクラスIIIa, IIIbも含め合計5段階に分類される。したがって、本分類はあらかじめ病理所見に重み付けがなされている。加えて間質病変や血管病変の評価が低く見積られる可能性がある。

そこでわれわれは、これまで報告されている様々な病理所見を拾い上げ、それぞれに評価基準を定め、均等に評価することにした。今回の病理評価基準の作成は、今後の改訂も含めて、たたき台になることを考え作成された。そこで、批判を恐れず、班会議内で合意された内容を、できるだけ明瞭に記載し、典型的画像も含めて提示した。

特に、糖尿病性腎症の病理変化の中でも、結節性病変とびまん性病変は、これまで基準が曖昧で、鑑別が難しい病変の一つであった。結節性病変も、びまん性病変と同様、メサンギウム領域の細胞外基質の蓄積により、病変が類円形に拡大する。びまん性病変と鑑別する病理学的特徴は、結節性病変では、PAS染色の染色性が低下し、PAM染色においても黒色ではなく暗褐色に染色される傾向にある点である。びまん性病変を含めて細胞外基質はIV型コラーゲンが主体である。従って、PAM染色では黒色に染色される。一方、結節性病変ではIV型コラーゲンに加えて、V型コラーゲン、VI型コラーゲンも増加するため、染

色性が変化し、PAM染色においても黒色ではなく暗褐色に染色される。また、結節性病変の結節内部に見られる管腔構造はCD34が陽性であり、血管内皮細胞と考えられる。一方、結節の辺縁にみられる管状構造にはCD34陽性細胞は確認できず、開大した内皮下腔と考えられる。この結節性病変の構造に関しても、当教室の過去の論文で報告している、メサンギウム融解の後に結節性病変が形成されると言う仮説を用いて理解すると理解しやすい。これら仮説の検証は、臨床病理の詳細な観察と共に、基礎的な動物実験により検証する必要がある。

・病理評価から得られた知見

糖尿病性腎症における病理所見は、病期が進むに従って出現頻度や病変の進行度が上昇する事が明らかとなった。しかし、その頻度と進展具合は、それぞれの病理所見で特徴的であり、びまん性病変は、eGFRが保持され正常アルブミン尿の状態である病期1においても、すでに8割近い症例で、間質および血管病変も過半数の症例で認める。一方、基底膜二重化、結節性病変、およびメサンギウム融解といった病変は、病期3の症例群でようやく50%以上の症例で認める病理所見である。さらに、糖尿病性腎症の特徴的所見とされてきた糸球体肥大は、今回の判定基準(250 μ m以上)では、それほど高頻度に見られる病変ではなく、病期4でも4割に認める程度であった。

・病期毎の予後を示す病理所見

腎臓内科学和田隆志教授が研究のとりまとめを行った、厚生労働省およびAMEDの研究班では、600例という世界最大規模の腎生検の解析も行った。その病理所見と予後との関連においても、興味深い所見を報告してきた。全症例の解析においては、13の病理学的所見すべてが、腎予後予測因子であることが確認された。これは、病理評価基準が妥当なものであることを表す結果ともいえると考ええる。一方、早期の病期における病理所見が予後に強く関係する事が示されたのは、予想外の結果であった。結節性病変およびメサンギウム融解は、病期1および2では、1割程度の症例にしか見られない所見ではあるが、その様な早期の段階から結節性病変およびメサンギウム融解といった所見が見られる症例は、腎障害進展のリスクが非常に高い事が示された。我々の収集した臨床的指標からは、これら病変の存在は予想する事ができず、腎障害進展のリスクが高い症例がなぜこの様な病変を呈するのかは不明である。臨床指標では把握できない環境因子や遺伝背景の違いなど、さらなる検討が必要と考える。

今回解析対象となっている腎生検コホートは、世界最大規模ともいえるコホートであり、国内研究者のさらなる協力を得て、規模拡大の可能性もある。また、コホート作成に関わった多くの研究者らが、独自の視点で解析を進めており、興味深い新たな知見が次々と報告されている。本研究のさらなる発展が期待される。

遺伝的背景の検索

2型糖尿病を背景とした腎症における臨床、病理学的ばらつきは、個々の症例を診療する上でも、大きな問題である特に腎機能低下スピードの早いrapid renal decline

の症例と、低下スピードの遅いslow renal declineの症例が存在することが注目されている。先述のごとく、臨床所見や病期では予想できない病理所見の進展も、糖尿病性腎症の不均一性を示す所見の一つと思われる。現在、GRIFIN研究により、糖尿病性腎症症例における、遺伝子検索を進める検討が開始されている。本研究は、カルテ情報を用いた大規模コホート研究ともリンクしており、経時的データと遺伝子情報を組み合わせた解析も可能になる予定である。当科和田教授も本研究に参加しており、当科症例も解析に加わっている。今後の本研究の進展が期待される。

バイオマーカーの検索

糖尿病性腎症において、正確な診断や病勢、予後を判断することは非常に重要なことである。従って、より鋭敏かつ特異度の高いバイオマーカーの開発が求められている。尿および血液のメタボロミクス解析等のさまざまな試みが進められており、今後の発展が期待される分野である。現在検討が進められ、一定の評価があるバイオマーカーとして、尿中IV型コラーゲン、尿中KIM-1 (kidney injury molecule-1)、尿中NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase)あるいはTNFR (tumor necrosis factor receptor) 等が報告されている。正常・微量アルブミン尿を呈する1型・2型糖尿病を対象とした研究では、尿中IV型コラーゲンの高値はアルブミン尿の進展ではなく、GFR低下を予測するマーカーであることが示されている。また尿中KIM-1の低値は、微量アルブミン尿を呈する1型糖尿病患者では、2年後の正常アルブミン尿への寛解を予測することが示されている。また、血中KIM-1高値は、1型糖尿病症例の腎機能進展を予測することが示されている。さらに、血中TNFRの高値は、糖尿病の型や病期にかかわらず、アルブミン尿やGFRとは独立して腎障害の進展を予測することが示されている。

また、我々が以前より検討を進めている、抗エリスロポエチン受容体 (EPOR) 抗体も、糖尿病性腎症のバイオマーカーとしての可能性が示されつつある。腎生検にて病理学的に診断された糖尿病性腎症例を対象に血清中におけるEPOR抗体をELISA測定した。その結果、約2割の症例に本抗体の存在が確認された⁹⁾。抗EPOR抗体は、間質の炎症の程度度相関し、抗EPOR抗体陽性症例は、腎機能低下が強かった。

このように、現在、多くのバイオマーカー探索が進められており、今後、それらの検証が進み、臨床応用されることが期待される。

糖尿病性腎症に対する治療アプローチ

糖尿病性腎症で、特に治療に難渋するのが、蛋白尿が大量に出現したネフローゼ症候群を呈する症例である。ネフローゼ症候群に伴う浮腫や胸水、腹水に加えて感染症などの合併症も生じる事が多く、臨床的に非常に困難な場合も多い。タンパク尿を有する糖尿病症例においては、レニン・アンジオテンシン系阻害薬による治療が標準治療の一つである。しかし、腎機能障害や動脈硬化が強い場合も多く、レニン・アンジオテンシン系の薬剤の

使用が困難な場合も多い。また、その治療効果も、ネフローゼ状態の様なタンパク尿が多量の症例には限界がある。このような症例に対して、LDLアフェレーシスの有用性が報告されている¹⁰⁾。短期的なタンパク減少効果に加えて、長期の腎機能保持に関する治療効果も報告されている。これらの先行報告を参考に、平成27年より糖尿病性腎症に対するアフェレーシス療法として、先進医療の取り組みを開始している。既に症例登録は終わっており、現在その治療効果について解析がすすめられている。良い結果が得られ、一般の臨床として使用可能になることが期待される。

基礎的アプローチ

糖尿病性腎症の研究の困難さの一つは、モデル動物の作成がある。腎生検の検討結果から、結節性病変形成は、腎予後に関連する強い予後因子であることは、先に示した通りである。しかし、その形成機序をヒト腎生検標本で検討する事には限界があり、動物モデルの作成が必須である。しかし、これまでのところ、ヒトの糖尿病性腎症に見られる結節性病変を動物で再現する事は難しかった。我々は、糖尿病モデル動物であるOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ratsに血管内皮障害を引き起こすmonocrotalineを少量繰り返し投与することにより、50週目において、特徴的なメサンギウム融解や結節様病変が形成される事を報告した (図3)。本モデルは、糖尿病

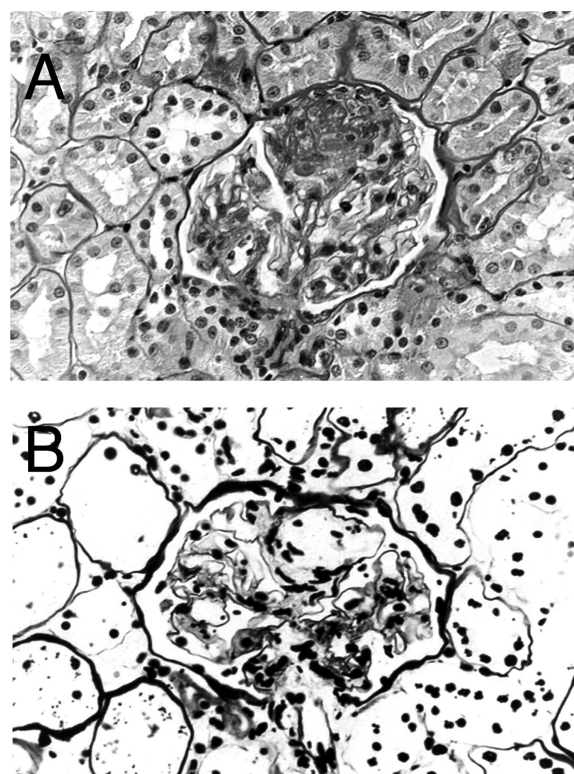


図3. 動物モデルによる結節様病変
糖尿病を引き起こす Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats に血管内皮障害物質 monocrotaline を少量繰り返し投与することにより、結節様病変が形成された。
Nephrol Dial Transplant. 2011; 26, 3124-31 より改変

で見られる軽微な内皮障害を念頭に作成したモデルであり、その病変形成には、matrix metalloproteinaseが関与していた。同様の病変は、insulin-2 geneに変異を持つAkitaマウスにintegrin $\alpha 1$ の遺伝子もノックアウトしたBalb/c背景のマウスでも報告されている。くわえて、WatanabeらはOLETFラットにThy1.1腎炎にてメサンギウム融解を起こしたところ、結節様病変が生じたことを報告している。その成立機序へのメサンギウム融解の重要性を示す所見であり興味深い。以上の様に高血糖にくわえて、血管内皮そのもの、あるいは血管内皮関連の分子やメサンギウム融解が病変形成に関与している事が推測される。本病変の形成機序解明に向けた研究のさらなる進展が期待される。

また、我々は虚血再還流における急性腎障害について、モデル動物を用いた一連の検討により、サイトカイン・ケモカインが重要な役割を果たすことをサイトカイン・ケモカインカスケードとして報告してきた。虚血再還流と同様、糖尿病性腎症においても、酸化ストレスが加わっていることが知られている。エリスロポイエチンの役割や障害後の再生との関連も念頭に、サイトカイン・ケモカインカスケードの糖尿病性腎症における役割の検討も行っている。

今後、臨床データ、病理所見、およびゲノム解析など臨床の解析から提示される知見を、基礎的見地からモデル動物、細胞実験検体を最新の解析手法を用いて検証し、その詳細な機序を解明する必要がある。その様な試みから、臨床に応用可能なバイオマーカーや治療標的のシーズの発掘が可能になると思われる。臨床と基礎の両輪を組み合わせ、よりよい医療に貢献できる成果をあげることを目標に、更なる検討を進めたい。

結 語

糖尿病に対しては、ここ数年いくつかの薬剤が使用可能になると共に、集学的な治療の重要性も強調されるようになってきた。糖尿病性腎症による腎不全症例の数も増加スピードが鈍化してきている。しかしながら、その数は現在も膨大である。主体をしめる2型糖尿病は人種差と共に、疾患の発症および進展パターンにも不均一性が存在する。今後は、それぞれの症例にあった個別化医療の推進が本疾患の克服には不可欠と考える。先輩方から引き継いだ多くの知見とデータを元に、社会に貢献できるように更なる検討を進めて行きたい。

謝 辞

本総説の執筆にあたり、御指導賜りました、金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科学 和田隆志教授に深謝致します。また、執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の杉山和久教授並びに関係の方々に厚くお礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Wada, T, Shimizu, M, Yokoyama, H, Iwata, Y, Sakai, Y, Kaneko, S, Furuichi, K: Nodular lesions and mesangiolytic diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*, 17: 3-9, 2013.
- 2) Furuichi, K, Shimizu, M, Hara, A, Toyama, T, Wada, T: Diabetic Nephropathy: A Comparison of the Clinical and Pathological Features between the CKD Risk Classification and

the Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japan. *Intern Med*, 2018.

- 3) Oshima, M, Toyama, T, Haneda, M, Furuichi, K, Babazono, T, Yokoyama, H, Iseki, K, Araki, S, Ninomiya, T, Hara, S, Suzuki, Y, Iwano, M, Kusano, E, Moriya, T, Satoh, H, Nakamura, H, Shimizu, M, Hara, A, Makino, H, Wada, T, Research Group of Diabetic Nephropathy, MoHL, Welfare of, J: Estimated glomerular filtration rate decline and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes. *PLoS One*, 13: e0201535, 2018.

- 4) Yamanouchi, M, Furuichi, K, Hoshino, J, Toyama, T, Hara, A, Shimizu, M, Kinowaki, K, Fujii, T, Ohashi, K, Yuzawa, Y, Kitamura, H, Suzuki, Y, Sato, H, Uesugi, N, Hisano, S, Ueda, Y, Nishi, S, Yokoyama, H, Nishino, T, Samejima, K, Kohagura, K, Shibagaki, Y, Mise, K, Makino, H, Matsuo, S, Ubara, Y, Wada, T, Research Group of Diabetic Nephropathy, tMoHL, Welfare, the Japan Agency for Medical, R, Development: Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care*, 2019.

- 5) Yamanouchi, M, Hoshino, J, Ubara, Y, Takaichi, K, Kinowaki, K, Fujii, T, Ohashi, K, Mise, K, Toyama, T, Hara, A, Shimizu, M, Furuichi, K, Wada, T: Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*, 2018.

- 6) Shimizu, M, Furuichi, K, Toyama, T, Kitajima, S, Hara, A, Kitagawa, K, Iwata, Y, Sakai, N, Takamura, T, Yoshimura, M, Yokoyama, H, Kaneko, S, Wada, T: Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 36: 3655-3662, 2013.

- 7) Toyama, T, Furuichi, K, Ninomiya, T, Shimizu, M, Hara, A, Iwata, Y, Kaneko, S, Wada, T: The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis. *PLoS One*, 8: e71810, 2013.

- 8) Furuichi, K, Yuzawa, Y, Shimizu, M, Hara, A, Toyama, T, Kitamura, H, Suzuki, Y, Sato, H, Uesugi, N, Ubara, Y, Hisano, S, Ueda, Y, Nishi, S, Yokoyama, H, Nishino, T, Kohagura, K, Ogawa, D, Mise, K, Shibagaki, Y, Kimura, K, Haneda, M, Makino, H, Matsuo, S, Wada, T: Nationwide multicentre kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*, 2017.

- 9) Hara, A, Furuichi, K, Koshino, A, Yasuda, H, Tran, TTT, Iwata, Y, Sakai, N, Shimizu, M, Kaneko, S, Nakamura, H, Wada, T: Clinical and Pathological Significance of Autoantibodies to Erythropoietin Receptor in Type 2 Diabetic Patients With CKD. *Kidney Int Rep*, 3: 133-141, 2018.

- 10) Wada, T, Muso, E, Maruyama, S, Hara, A, Furuichi, K, Yoshimura, K, Miyazaki, M, Sato, E, Abe, M, Shibagaki, Y, Narita, I, Yokoyama, H, Mori, N, Yuzawa, Y, Matsubara, T, Tsukamoto, T, Wada, J, Ito, T, Masutani, K, Tsuruya, K, Fujimoto, S, Tsuda, A, Suzuki, H, Kasuno, K, Terada, Y, Nakata, T, Iino, N, Kobayashi, S: Rationale and study design of a clinical trial to assess the effects of LDL apheresis on proteinuria in diabetic patients with severe proteinuria and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol*, 2017.