

ネフロン数とCKD

——なぜ日本人に透析患者が多いのか？——

坪井伸夫

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : ネフロン数, 慢性腎臓病, 低出生体重, 加齢, 肥満

要旨

腎臓病の多くは緩徐進行性であり、その本質は機能ネフロン数が減少する過程に他ならない。したがって、少ネフロン数は原因によらず慢性腎臓病（CKD）と腎不全発症のリスクとなる。これまでの剖検研究によって、ヒトのネフロン数には健常者間においてもかなりの個体差が存在することが明らかとなっている。最近、日本人のネフロン数が他人種と比較して少ないことが示され、本邦でCKDの罹患率と透析患者数が多いこととの関連性が考えられるようになった。母胎栄養環境の悪化はネフロンの正常発生を妨げ、成人後の生活習慣病や正常加齢によっても機能ネフロン数は減少する。若年女性のやせ願望、肥満や生活習慣病の増加、人口の超高齢化など、現代の我が国が直面している社会的な趨勢はいずれも日本人のネフロン数をさらに減少させる危険性を孕んでおり、多角的なアプローチによる対策が必要と考えられる。

はじめに

近年、全世界的な透析患者の増加傾向は明らかであり、医療経済上も大きな問題となっている。このような傾向は本邦において特に著しく、全人口あたりに透析患者の占める割合は、台湾に次いで世界で2番目に多い。透析患者の増加の背景にはCKD罹患率の上昇傾向が大きく関与しており、その対策が急務である。

ヒトの腎臓は、ネフロンと呼ばれる機能単位で構成されている。健常者には「おおよそ100万個/腎」の

ネフロンが同等に備わっていると信じられていたが、近年の剖検研究から、実際にはその数には大きな個体差があることが明らかになった。一方で、少ネフロン数と関連することが知られる低出生体重が、成人後の高血圧、心血管病や慢性腎臓病（CKD）の発症と関わる危険因子であることを示す証拠が蓄積されるにつれ、ネフロン数への関心は益々高まっている。

本稿では、最近のヒトネフロン数に関する研究成果について概説し、さらに、ネフロン数との関連という視点から本邦におけるCKD罹患率と透析患者数の増加傾向について考察する。

1 ヒトのネフロン数計測に関する報告

腎臓はその機能単位であるネフロンの集合体からなる臓器である。総ネフロン数を推計する方法として、古くはSchweigger-Seidel（1865年）が提案した酸軟侵法とMiller（1895年）が提案した切片ペア観察法がある。前者は酸処理を施した腎臓組織から単離された糸球体数を、後者は腎臓組織の連続ペア切片標本中に観察される糸球体の比較を繰り返しおこない、それぞれ計測する方法である。いずれも一つのネフロンには一つの糸球体が備わっているという前提のもとに総糸球体数を総ネフロン数として計測している。今日では切片ペア観察法を応用し、糸球体の体積密度と総腎皮質容積から総ネフロン数を計測する方法であるDisector/Fractionator（D/F）法が剖検腎を用いる際のネフロン数の標準的な推計法となっている¹⁾。このような2次元的な切片標本に基づいて3次元的な構造の情報

表1 ヒトネフロン数計測の主な報告

人種	計測法	サンプル数	ネフロン数(/腎)*	報告年	文献
デンマーク人	剖検 (D/F 法)	37	617,000	1992	3
ドイツ人	剖検 (D/F 法)	正常血圧 10 高血圧 10	1,429,200 702,379	2003	4
豪州アボリジニ	剖検 (D/F 法)	17	683,174	2006	5
米国白人	剖検 (D/F 法)	正常血圧 55 高血圧 32	901,011 841,069	2008	6
セネガル人	剖検 (D/F 法)	39	937,967	2010	7
日本人	剖検 (D/F 法)	正常血圧 9 高血圧 9	640,399 392,108	2017	8
米国人腎ドナー (白人 92.7%)	造影 CT+腎生検	1,638	873,696	2017	9
日本人腎ドナー	造影 CT+腎生検	44	650,000	2019	10

* ネフロン数は非硬化糸球体数を提示
DS: Disector/Fractionator
著者作成.

を得るための方法論はStereologyと呼ばれ、ネフロン数の推算には欠かせないものとなっている。

これまでに、剖検腎をD/F法によって推計した総ネフロン数の解析結果として、デンマーク人、ドイツ人、豪州アボリジニ、セネガル人、米国白人、米国黒人、日本人を対象とした研究報告がある²⁻¹⁰⁾(表1)。これらの研究によって様々な知見が集積され、腎臓の解剖学的基本単位の数を知るといふ普遍性の高い命題に一定の見解が得られつつある。ヒトの総ネフロン数には正常腎機能であっても大きな個体差が存在し、その差は210,000~2,700,000/腎と、最大で約10倍以上ともいわれ、さらに、総ネフロン数は出生時体重と正相関を示すことなどが明らかとなっている²⁾。

2 日本人のネフロン数

最近までに、本邦を含むアジア諸国において黄色人種を対象として総ネフロン数を計測した研究は皆無であった。総ネフロン数の差異は個人間の腎機能低下に対する感受性の違いのみならず、人種間で認められるCKDや末期腎不全の罹患率の違いにも影響すると考えられる。これまでの欧米の研究は、対象に多人種が混在しており、単一民族を対象とした検討は少ない。したがって、島国である我が国において、ほぼ単一民族とみなされる日本人を対象として総ネフロン数を計測する意義は大きい。

我々は、同分野で多くの業績を有する豪州 Monash 大学の Bertram 教授の協力を得て、日本人の剖検腎臓

(日本医科大学清水章教授よりご提供)を解析し、D/F法による総ネフロン数の推算を行った。その結果、正常血圧の日本人の総ネフロン数は約64万個と、年齢を一致させた米国白人の約90万個と比べて明らかに低値であることが示された^{8,11)}(表1)。日本人のネフロン数はこれまでに報告された中で、デンマーク人や豪州アボリジニとともに最も少ない群に属することがわかった。この新知見は、本邦でCKDの有病率が高いこととの関連性を示唆する重要な知見と考えられる。

3 ネフロン数とCKD

腎臓病の多くは本質的に緩徐進行性である。原疾患の種類に依らず罹患者の一部のみが腎不全に至るといふ共通点があるが、その理由はよく分かっていない。近年、ヒトのネフロン数に大きな個体差があることが判明し、同じ原疾患や臨床背景であっても腎予後が大きく異なる原因の一つとして、個人に生来備わったネフロン数の違いによる「潜在的な腎予備能の差」の重要性が認識されるようになった。我々の腎臓には本来、様々な環境変化による身体へのストレスや併存疾患の罹患によっても直ちに総腎濾過機能の減少をきたすことなく恒常性を維持するための予備能がある。少ネフロン腎では、腎機能が正常範囲にあってもこの腎予備能が低下するため、腎機能障害に対する感受性が高くCKDや腎不全を呈しやすい¹²⁾。

少ネフロン数と密接に関連する低出生体重は、高血

圧や心血管病の発症とも関連することが報告され、心腎連関を軸とするCKDの疾患概念に合致することからも、総ネフロン数を研究する意義が広く認識されるようになった。しかしながら、腎不全の発症はそれ自体がネフロン数の減少の結果であることから、出生時に備わったネフロン数との関連を剖検研究によって直接的に証明することはできない。したがって、これまでの研究は、出生時体重と剖検腎ネフロン数の相関、出生時低体重と腎不全の発症との関連を検討したコホート研究、あるいは、低出生体重児の腎生検所見におけるネフロン数密度や糸球体代償性肥大の形態計測研究など、いずれも間接的なエビデンスにとどまっている^{13,14)}。

4 ネフロン数と高血圧

高血圧と腎障害は病的に密接な関わりがある。CKD患者では高血圧の合併頻度が高く、また、血圧の適正管理がCKDにおける腎予後の重要な規定因子となる。また、ネフロンは高血圧の病態と深い関わりのある塩分排泄の主要な担い手でもある。したがって、ネフロンの視点から高血圧とCKDの病因・病態を論じることは理にかなっている。

過去の複数の大規模疫学研究は、出生時低体重が本態性高血圧の発症と関連することを示している¹⁵⁾。2003年には、剖検腎の解析によって本態性高血圧患者と少ネフロン数との関連を示した研究結果が報告された⁴⁾。この研究では、事故死した平均40歳代のドイツ人の剖検腎をD/F法により解析している。年齢を一致させた各10人の高血圧群と正常血圧群を比較した結果、高血圧群の総ネフロン数は対照群のおよそ半数程度であったと報告された。その後の研究では、総ネフロン数は、米国白人では高血圧と関連するが、米国黒人では高血圧と関連しないことが報告されるなど、総ネフロン数と高血圧との関係は人種差を超えた普遍的なものではない可能性が指摘されている^{2,7)}。

前述の日本人を対象とした剖検研究では、腎機能が正常の高血圧例のネフロン数は正常血圧例よりも少ないことが示されている⁸⁾。ただし、高血圧を有する日本人の機能ネフロン数は相対的に少ないものの、横断的剖検研究による結果であることから、ネフロン数の減少がもとで高血圧がもたらされたのか、あるいは高血圧による糸球体硬化および硬化糸球体の消失の結果

を反映しているのかについては未解決である。

既報の基礎研究は、少ネフロン数と関連して潜在的に血圧異常を呈しうる様々な機序（糸球体濾過面積の減少と体液容量の増加、腎の塩分感受性亢進、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化、交感神経活性化、血管収縮反応性の異常など）が存在することを示唆している¹⁶⁾。しかしながら、少ネフロン数が高血圧の発症と関連する機序は未だ十分に解明されているとはいえない。

5 ネフロン数を規定する因子

ヒトのネフロン数は胎生後期までに決定され、出生以降は増加しないとされる。また、出生時体重と総ネフロン数が相関することから、胎生期の生育環境がネフロン数の決定に大きく影響するのではないかと考えられるようになった。表2にこれまで少ネフロン数との関連性が示唆されている臨床的指標をまとめた。このような研究経緯により、動物モデルを用いた一連の研究が行われ、ネフロン数の決定に関わる胎生期のさまざまな環境要因の重要性が示されてきた。これまで、母体の栄養状態や特定のビタミンまたはミネラルの不足、さらには薬物または有害物質への曝露がネフロンの正常な発達を阻害する可能性が指摘されている¹⁷⁾。また、ネフロンの発生に関わる特定のヒトの遺伝子多型が、総ネフロン数に影響することも示されている¹⁸⁾。

胎生期の生育環境がのちの疾患発症に関与するとする考え（成人疾患の胎生期プログラム仮説（developmental origin of health and disease））は、腎臓領域のみならず、近年多方面から注目を集めている¹⁹⁾。社会

表2 少ネフロン数と関連する母胎環境要因・臨床的特徴

1. 母胎環境要因
母体痩せ/低栄養
母体妊娠高血糖
胎盤機能不全
ミネラル・ビタミン不足
薬剤：ステロイド/レニン・アンジオテンシン系阻害薬など
低出生体重
早期産
2. 臨床的特徴
低身長
腎形態異常/尿路奇形
低腎体積
ネフロン発生関連遺伝子多型：PAX2, RET
末期腎不全家族歴

著者作成。

情勢の悪化に伴う劣悪な環境は、栄養摂取不良、精神的ストレスや疲労などを生じ、その結果として妊娠母胎環境に悪影響を及ぼす可能性がある。歴史上、社会情勢の悪化に伴い多くの飢餓死亡を発生した事件の際に母胎として暴露し出生したコホートの追跡調査では、肥満、高血圧、精神疾患等が多発している事が報告されている²⁰⁾。本邦で第二次大戦が終戦となった1945年に出生した国民は現在75歳となっていることを考えると、近年の高齢者の透析導入の増加は、単に高齢者の割合が増加しているということのみに起因するのではなく、終戦当時の本邦における妊娠母胎環境の悪化を一部反映している可能性も考えられる。

6 ネフロン数研究の進歩

これまでヒトの総ネフロン数を計測する方法は専ら腎臓全体の詳細な解剖学的解析に依存し、その適応は剖検例に限定されていた。剖検研究によるネフロン数計測はバイアスが少なく正確である一方で、様々な限界が存在する。剖検腎臓の解析では、腎臓を多数細切し膨大な数の標本を作製して解析するために、多大な労力を必要とし解析できる例数も限られる。また、剖検例ではしばしば詳細な臨床情報を欠く例が多いことに加え、得られた知見と将来の疾患発症との因果関係を追跡することは不可能である。このような背景から、MRIなどの画像検査技術を応用した生体におけるネフロン数計測法が動物モデルにより模索されてきたが、糸球体の微細構造の描出には未だラベリング処理が必要であり、臨床応用には程遠い。一方で、腎生検標本を用いた糸球体サイズやネフロン数（糸球体数）密度などの腎生検標本計測は、ネフロン数のサロゲートマーカーとして有用と考えられるものの、総ネフロン数の計測指標としては腎臓全体を反映できないという限界があった^{14, 17)}。

近年、米国 Mayo Clinic の Rule らのグループは、血管造影CT検査と腎生検組織から Stereology の方法論に基づき、臨床的に総ネフロン数を推定する方法を報告した⁹⁾。同グループは、造影CT3次元構築画像から腎皮質体積を求め、腎生検組織計測によって得られた糸球体体積密度を掛け合わせることでネフロン数を算出した。米国人1,638名の生体腎臓移植ドナーの検討では、非硬化（機能）糸球体総数の低値と独立して関連する因子として、高齢、低身長、末期腎不全

の家族歴、高尿酸血症、低実測GFR値が同定されている。さらに、総糸球体濾過率（GFR）を総ネフロン数で除することで得られる平均単一ネフロンGFR（SNGFR）を算出し報告した²¹⁾。この進歩によって、これまで動物モデルによる実験腎臓病学の域を超えることのなかったSNGFRの概念を初めて臨床現場で評価することが可能となった。SNGFRの上昇は糸球体腫大、年齢に見合わない糸球体硬化および細動脈硬化の進展、さらには190cm以上の高身長、肥満、末期腎不全の家族歴と関連することが示された。

最近では、CT画像と腎生検を組み合わせた方法を日本人の腎移植ドナーで検証した成績も報告され、日本人剖検腎による解析結果に近似する成績が得られている¹⁰⁾。「CT+腎生検」を用いたネフロン数計測はさらに改良され、非造影CTデータを用いた臨床応用が現在進行中である。造影剤の使用が適さない疾患腎患者においてネフロン数とSNGFRが解析され、各種病態や治療反応性への関与が示されつつある^{22, 23)}。

7 総人口の高齢化とネフロン数

我が国の総人口（2020年9月15日現在推計）は、前年に比べ29万人減少した一方で、65歳以上の高齢者人口は3,617万人と、前年（3,587万人）に比べ30万人増加し、総人口に占める割合は28.7%と過去最高となった。加齢と深く関わる腎硬化症は、透析導入の原因疾患としても年々増加傾向にある。腎硬化症では腎臓内動脈系血管の硬化性病変の進行によって、腎血漿流量の減少、腎灌流圧の自己調節機能の低下などの結果として、腎表在皮質優位の糸球体硬化が認められる²⁴⁾。

前述の米国人生体腎臓移植ドナーの検討では、加齢に従って非硬化糸球体総数は20歳代では990,661/腎であったのに対して、70歳代では520,410/腎であった⁹⁾。注目すべきことに、糸球体総数（非硬化糸球体と全節性硬化糸球体の合計）は、70歳以上では生涯で約345,000/腎のネフロン数が減少していることが示され、これは同年代で観察される全節性硬化糸球体数の2.5倍に相当した。年齢層別に出生時のネフロン数に差がないと仮定すると、年間6,200/腎の割合でネフロンが腎臓から消失した計算になる。これらの結果は、加齢により失われたネフロンのかかなりの部分が瘢痕化後に腎組織に吸収され消失することを示唆してい

る。機能ネフロンの消失は、高血圧や糖尿病、腎疾患などの併存下でさらに加速する²⁵⁾。消失したネフロン(missing nephrons)は同定することができないため、特に高齢者やネフロン数の減少と関連する併存疾患の長期罹患歴のある例では、実際の腎組織中に観察されるネフロン数はもともと備わったネフロン数よりもかなり少なくなっていると考えられる。

8 食生活の変化と肥満の影響

白人種と比較して日本人のネフロン数が少ないという知見は、体格の需要に見合った臓器機能の差を捉えていると考えることもできる。すなわち、白人種よりも体格の小さい日本人にとっては、生体の恒常性を維持するためには少ないネフロン数でも本来は十分ということなのかもしれない。しかし、近年では飽食の時代となり、本邦においても国民のうち特に中年以降の肥満傾向が著しい。

肥満は既存の腎疾患の進展危険因子となるばかりでなく、CKDの新規発症の独立したリスク因子であることも明らかになっている。肥満によって腎血漿流量が増加し、糸球体濾過や尿細管再吸収が亢進することが知られている²⁶⁾。これらの変化は片腎摘時の生体反応に類似しており、肥満によって体格とネフロン数と

の相対的なミスマッチが生じる可能性が示唆される。40歳以降はネフロン数の減少が顕著になるとされ、この傾向がさらに助長される。元来、高塩食を好む日本人においては、塩分および体液貯留による修飾によって肥満による腎臓の機能的、構造的変化はさらに悪化する可能性がある。

このように、少ネフロン数の捉え方として、胎生期の環境要因に依存する生来備わった「潜在的なネフロン数減少」に加え、未成熟な臓器に見合わない正常な体格成長(catch-up growth)や、肥満による全身の代謝需要の増加によって生じる「相対的なネフロン数減少」、さらには、後天的な腎疾患や生活習慣病の罹患、正常加齢によって生じる「絶対的なネフロン数減少」を想定することができる(図1)。再生能に乏しい腎臓においては、これらのいずれもがCKDおよび末期腎不全発症のリスクとなる可能性がある。

9 出生時体重の減少傾向とネフロン数

本邦の出生児体重は減少傾向にあり、近年では男児で全体の8%、女児で全体の10%を超える新生児が、その出生児体重が2,500gに満たない低生体体重児である。このような傾向の背後には若年女性のやせ願望があると考えられている。

近年、本邦における若年女性の摂取カロリーは年々減少しており、20歳代の女性のうちBMI 18.5 kg/m²未満のやせ体型の割合は20%前後にまで達している。15歳から16歳の2,417人の日本人男女を対象とした調査では、出生時体重が2,500g未満であった割合は年々増加傾向にあり、CKD病期1からCKD病期2への移行の割合も増加傾向にあること、さらに、CKD病期の進行は出生時低体重と関連していたことが報告された²⁷⁾。若年女性のやせ願望は母胎環境における低栄養と少ネフロン数児の増加、さらには将来的なCKD患者の増加にもつながることが危惧されている。こういった観点からも社会啓発的なアプローチによる対策が必要と考えられる。

10 なぜ日本人に透析患者が多いのか？

ネフロン数に関連する近年の様々な研究成果によって、透析導入患者数に国際的な差がみられる理由の一つに、生来備わったネフロン数が人種によって異なることが関与している可能性が考えられるようになった。

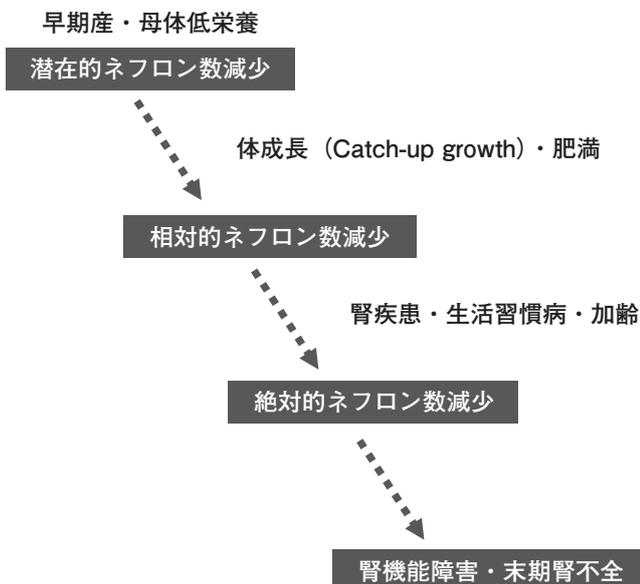


図1 様々なネフロン数減少と腎不全への進行との関係

個人に生来備わった「潜在的なネフロン数減少」に加え、正常な体格の成長や肥満による体格-腎臓ミスマッチによって生じる「相対的なネフロン数減少」と、腎疾患の罹患や正常加齢によって生じる「絶対的なネフロン数減少」が想定される。これらはいずれもCKD発症と腎不全進行のリスクとなる。

(著者作成)

事実、出生時低体重の割合が多く、生活習慣病や腎不全の発症率が高いことが知られている豪州アポリジニのネフロン数は他人種と比較して少ない⁵⁾。

このような仮説は、本邦における人口あたりの透析患者数が他国よりも多く、日本人のネフロン数が他人種と比較して最も少ない群に属することとも整合する。近年、増加傾向にある肥満や生活習慣病といった腎障害を惹起しうる要因が、日本人全体としてのネフロン数の相対的または絶対的な減少を生じさせ、腎機能障害および末期腎不全の発症リスクを高めている可能性も考えられる。さらに、正常加齢に伴うネフロン数の経年的減少は、本邦において近年特に著しい高齢者の透析導入の増加に関与した可能性が高い。

一方で、現在も多くの発展途上国では腎不全の診断すらままならず、透析を受けることなく死亡している患者が数知れず存在している²⁸⁾。日本は諸外国と比較しても医療体制が充実しており、透析医療のレベルも高く透析導入後の余命も長い。さらに、人口当たりの腎臓専門医数は100万人あたり34人と、米国、ドイツや英国など他の先進国と比較しても多い²⁹⁾。すなわち、本邦では腎疾患の罹患を認識し、腎不全の代替として透析を受ける機会が諸外国と比較しても多い。このような医療レベルの背景の違いは、少なからず、人口当たりの透析患者数の割合に影響していることは想像に難くない。

本邦国内におけるレジストリーを用いた研究では、人口当たりの腎臓医数と透析導入の原因疾患として依然多くを占めるIgA腎症の生検診断時臨床的重症度との逆相関が認められ、腎臓専門医数自体が早期介入を促進する重要な因子の一つと考えられた³⁰⁾。将来的に透析導入患者数の実質的な減少を目指すためには、進行リスクの高い少ネフロン腎患者を早期に認識し、対人口リスクに見合った腎臓専門医数を確保することも重要と考えられる。

おわりに

本邦におけるCKD罹患率と透析患者の増加傾向について、特にネフロン数という視点から概説した。個人のネフロン数は、生理的腎機能や病的状況での腎の適応反応の根幹に関わる因子であり、CKDの病態を考える上でも重要である。これまでの剖検腎の解析を主体としたネフロン数研究は限られた例数の解析にと

どまっており、腎疾患の新規発症や疾患予後との関連の解明などに限界がある。また、画像検査と生検を組み合わせた方法は、詳細な臨床情報を絡めた解析や疾患予後の追跡への応用が期待されるが、侵襲を伴うという最大の欠点が残されている。

この分野においては、画像解析による新規評価方法の開発やバイオマーカーの探索的研究などにも大いに発展の余地がある。膨大な数が存在するCKDや高血圧といった国民病のスクリーニングやモニタリングへ応用するためには、生体においてネフロン数の評価を可能とする非侵襲的かつ簡便な方法が確立されることが望まれる。

謝 辞

本研究の一部は以下の研究助成によって行われたものです。誌面を借り深謝申し上げます。

1. 平成24年度 日本腎臓財団若手研究助成
Stereologyを用いた日本人におけるネフロン数の推計
研究代表者：坪井伸夫
2. 平成25年度 科学研究費補助金（基盤研究C；JP25461236）
日本人におけるネフロン数の推計
研究代表者：坪井伸夫
3. 平成28年度 科学研究費補助金（基盤研究C；JP16K0936）
日本人の総ネフロン数の推算と腎・心血管病罹患に関する人種間比較
研究代表者：坪井伸夫
4. 平成30年度 公益財団石橋由紀子記念基金助成
日本人における単一ネフロン糸球体濾過率の推算と臨床応用
研究代表者：坪井伸夫

利益相反自己申告：申告すべきことなし

文 献

- 1) Bertram JF : Counting in the kidney. *Kidney Int* 2001; 59(2) : 792-796.
- 2) Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, et al. : Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(3) : 258-265.
- 3) Nyengaard JR, Bendtsen TF : Glomerular number and size

- in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232(2) : 194-201.
- 4) Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. : Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(2) : 101-108.
 - 5) Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, et al. : Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines : a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney Int* 2006; 70(1) : 104-110.
 - 6) Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, et al. : Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1) : 18-28.
 - 7) McNamara BJ, Diouf B, Douglas-Denton RN, et al. : A comparison of nephron number, glomerular volume and kidney weight in Senegalese Africans and African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(5) : 1514-1520.
 - 8) Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, et al. : New insights on glomerular hyperfiltration : a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017; 2(19) : e94334.
 - 9) Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA, et al. : The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1) : 313-320.
 - 10) Sasaki T, Tsuboi N, Kanzaki G, et al. : Biopsy-based estimation of total nephron number in Japanese living kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(5) : 629-637.
 - 11) Tsuboi N, Kanzaki G, Shimizu A, et al. : Counting biomarker for success. *Science Impact* 2019; 62-64.
 - 12) Chawla LS, Ronco C : Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2016; 5; 1(1) : 57-63.
 - 13) Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. : Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000; 22; 160(10) : 1472-1476.
 - 14) Koike K, Ikezumi Y, Tsuboi N, et al. : Glomerular Density and Volume in Renal Biopsy Specimens of Children with Proteinuria Relative to Preterm Birth and Gestational Age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(4) : 585-590.
 - 15) Barker DJ, Osmond C, Golding, et al. : Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298(6673) : 564-567.
 - 16) Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM : Adult hypertension and kidney disease : the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47(3) : 502-508.
 - 17) Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, et al. : Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J* 2014; 7(2) : 107-114.
 - 18) Quinlan J, Lemire M, Hudson T, et al. : A common variant of the PAX2 gene is associated with reduced newborn kidney size. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6) : 1915-1921.
 - 19) Gage SH, Munafò MR, Davey Smith G : Causal Inference in Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Research. *Annu Rev Psychol* 2016; 67 : 567-585.
 - 20) Kyle UG, Pichard C : The Dutch Famine of 1944-1945 : a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(4) : 388-394.
 - 21) Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. : Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med* 2017; 376 : 2349-2357.
 - 22) Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, et al. : Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Patients with Obesity-related Glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2020; 5(8), 1218-1227.
 - 23) Sasaki T, Tsuboi T, Marumoto H, et al. : Nephron Number and Time to Remission in Steroid-Sensitive Minimal Change Disease. *Kidney Medicine* 2020; 2(5), 559-568.
 - 24) Okabayashi Y, Tsuboi N, Kanzaki G, et al. : Aging Vs. Hypertension : An Autopsy Study of Sclerotic Renal Histopathological Lesions in Adults With Normal Renal Function. *Am J Hypertens* 2019; 11; 32(7) : 676-683.
 - 25) Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD : Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(10) : 2838-2844.
 - 26) Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, et al. : The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep* 2017; 2(2) : 251-260.
 - 27) Murai-Takeda A, Kanda T, Azegami T, et al. : Low birth weight is associated with decline in renal function in Japanese male and female adolescents. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(12) : 1364-1372.
 - 28) Ashuntantang G, Osafo C, Olowu WA, et al. : Outcomes in adults and children with end-stage kidney disease requiring dialysis in sub-Saharan Africa : a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017; 5(4) : e408-e417.
 - 29) Sharif MU, Elsayed ME, Stack AG : The global nephrology workforce : emerging threats and potential solutions! *Clin Kidney J* 2016; 9(1) : 11-22.
 - 30) Okabayashi Y, Tsuboi N, Amano H, et al. : Distribution of nephrologists and regional variation in the clinical severity of IgA nephropathy at biopsy diagnosis in Japan : a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; 31; 8(10) : e024317.