2型糖尿病患者における血中 IP-10 濃度の検討

許 紅蘭 中山謙二 小川 晋 杉浦 章 加藤太郎 佐藤寿伸 佐藤 博 伊藤貞嘉

Elevated plasma concentration of IP-10 in patients with type 2 diabetes mellitus

Honglan XU, Kenji NAKAYAMA, Susumu OGAWA, Akira SUGIURA, Taro KATO, Toshinobu SATO, Hiroshi SATO, and Sadayoshi ITO

Division of Nephrology, Endocrinology, and Vascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi, Japan

Recent studies have shown the important role of proinflammatory cytokines and chemokines in the pathogenesis of atherosclerosis and diabetes mellitus (DM). Interferon-inducible protein of 10 kD (IP-10/CXCL10), a member of the C-X-C chemokine superfamily, is a potent chemoattractant for activated T lymphocytes and is reported to be involved in various disease states including atheroma plaque formation, inhibition of tumor angiogenesis and maintenance of podocyte function. However, the involvement of IP-10 in type 2 DM, especially in its vascular and renal complications, is largely unknown.

To elucidate the etiopathological role of IP-10 in type 2 DM, we measured the concentrations of IP-10 together with IFN- γ , TNF- α , IL-18, IL-6 and MCP-1 in plasma samples from 103 type 2 DM patients with various degrees of nephropathy.

A significant difference in the plasma level of IP-10 was observed between the patients and the control subjects (183.3 \pm 12.5 pg/ml vs 65.6 \pm 9.3 pg/ml, p<0.05). IP-10 correlated IL-18, IL-6, TNF- α and MCP-1. The IFN- γ level was below the detectable range. IP-10 levels became higher with the progression of nephropathy: IP-10 levels were 148.9 \pm 14.5, 174.2 \pm 17.2 and 231.9 \pm 31.3 pg/ml in patients with an urinary albumin creatinine ratio of <30, 30 to 300 and >300 μ g/mg Cr, respectively. Similarly, IL-18, IL-6, MCP-1 and TNF- α levels in patients with overt albuminuria were significantly higher as compared with those without albuminuria (IL-18, 367.3 \pm 45.6 vs 203.5 \pm 17.6 pg/ml; IL-6, 1.61 \pm 0.26 vs 0.87 \pm 0.13 pg/ml; TNF- α , 1.83 \pm 0.48 vs 0.61 \pm 0.07 pg/ml; p<0.05, respectively) in consistent with previous reports.

These results suggested that IP-10 may have an etiopathogenic role in type 2 DM and diabetic nephropathy as one of the downstream effectors of proinflammatory cytokines.

Jpn J Nephrol 47; 2005: 524-530.

Key words: diabetic nephropathy, chemokine, IP-10, IL-18

합 톺

近年、肥満の増加や生活習慣の変化に伴い、糖尿病の発症も増加しつつある。糖尿病患者の約37%が、10年間の罹病期間を経て少なくとも一つは腎症を含む血管合併症を呈しているがり、糖尿病に伴う血管合併症の成因には不明な点が多い。糖尿病性腎症は糖尿病性血管症の一つで、

1998年以降透析導入の原因の1位になっており、その進展抑制は個人の予後改善のみならず、透析導入患者数減少と医療費削減の点でも重要である。2型糖尿病では正常アルブミン尿から腎症への発症率は8.3%で2)、微量アルブミン尿から腎症への進展は53.1%と報告されている3。糖尿病性腎症の発症・進展機序については、これまで高血糖に伴う細胞内代謝異常、プロテインキナーゼCの活性化、

advanced glycation endproduct(AGE),酸化ストレスなどの関与が指摘されているが,近年,interferon gamma (IFN- γ)⁴⁾,tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)⁵⁾,IL (interleukin)-6⁶⁾,IL-18⁷⁾ などの炎症性サイトカインおよび monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)⁸⁾,IL-8⁹⁾ などのケモカインの関与が注目されている。Furuta ら¹⁰⁾ の報告以来,糖尿病性腎症の進展に腎メサンギウム領域へのマクロファージの浸潤が重要な役割を果たしていることが注目されており,そのマクロファージの浸潤にケモカインである MCP-1 は重要な役割をすることが報告されている¹¹⁾。

Interferon-inducible protein of 10 kD (IP-10/CXCL10) は,T helper type 1(Th1) リンパ球の遊走因子として同定された $78 \text{ <math>T \in 10$ 後残基から成る分子量約 8.7 kD のケモカイン 12 である。IP-10 は T リンパ球,単球を内皮に遊走させる走化因子であり 13 ,T リンパ球およびマクロファージ,単球,血管内皮細胞などで発現が認められている 12 。これらの細胞において,IP-10 は IFN- γ ,lipopolysaccharide (LPS),IL- 1β ,TNF- α ,angiotensin II (AII) などの刺激により発現される 14,15 。

血管系においては、atheroma 硬化部位にリンパ球の浸潤と IP-10 の発現およびそのレセプターである CXCR3 の発現が報告され¹⁶⁾、大血管の動脈硬化病変との関連が示唆されている。

腎臓においては、培養糸球体メサンギウム細胞、糸球体上皮細胞、間質線維芽細胞、尿細管上皮細胞で $IFN-\gamma$, LPS の刺激により、IP-10 の mRNA および蛋白の発現を認めた報告がある 14 。2 型糖尿病、特にその腎症においては腎内レニンアンジオテンシン系が亢進し 17 、 $TNF-\alpha$ の発現が増加する 5 。A II や $TNF-\alpha$ の刺激により IP-10 が誘導されるという報告 15 もあり、また、IP-10 はメサンギウム増殖作用があることから 18 、糖尿病性腎症の糸球体病変に関わると推測されるが、2 型糖尿病における IP-10 の関与については現在まで報告はほとんどない。

今回、2型糖尿病、特にその腎症における IP-10 の関与を検討する目的で 2型糖尿病患者の血中 IP-10 濃度を測定し、IL-18、IL-6、MCP-1、TNF- α などとの相関を検討した。

対象および方法

1. 対象

明らかな炎症性疾患や膠原病を有さない2型糖尿病患者

103 例を対象とした。平均年齢 63 歳, 男女比 53/50 である。

2. 方 法

今回の検討にあたり、東北大学病院倫理委員会の内規に従い、十分な説明を行いインフォームド・コンセントを得た。2型糖尿病患者103例に採血を行い、直ちに4°C、3,000回転にて10分間遠心・分離した血清を分注し、検査時まで-20度に保存した。自動分析器(SYNCHRON Clinical System CX7, Beckman Coulter Inc., USA)にて血清クレアチニン、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロールを測定し、自動HbA1c測定装置にてglycosylated hemoglobin A1c(HbA1c)を測定した。また、Cockcroft-Gault 式¹⁹⁾[(140-年齢)×体重 kg/(72×血清クレアチニン値)×(0.85 if female)]に基づき、Creatinine clearance(Ccr)を求めた。

血糖管理の指標として HbA1c, インスリン抵抗性や糖尿病に関連するアディポサイトカインとしてアディポネクチン, 炎症の指標として高感度 C-reactive protein(CRP)を測定した。

血中ケモカイン, サイトカイン濃度は同時に行った EDTA 採血由来の血漿を用いて以下のキットにより測定した: human IP-10 ELISA Kit, human IL-6 ELISA Kit, human MCP-1 ELISA(以上 R & D systems, MN, USA), human IL-18 ELISA Kit(Medical and Biological Laboratories, Nagoya, Japan), human TNF-α ELISA Kit, human IFN-γ ELISA Kit(以上 Biosource International, CA, USA)。

採血と同時に随時尿を採集し、尿中アルブミン排泄量を測定した。尿中アルブミンとクレアチニンの比(μ g/mg Cr)により患者をNormo群(30未満)、Micro群(30~300)、Overt群(300以上)の3群に分け、各サイトカイン、ケモカインの濃度およびその相関について検討を行った。

成績はすべて mean \pm SEM で示した。統計には Stat View 4.5 (Abacus Concepts Inc., USA)を用いた。非糖尿病コントロール群と 2 型糖尿病患者の IP-10 濃度,および 2 型糖尿病患者における Normo,Micro,Overt 群の間の IP-10,IL-18,IL-6,MCP-1,TNF- α の有意差の有無は一元配置分散分析 (ANOVA) により解析を行った。 2 変数の相関は単回帰分析にて解析した。 p<0.05 を統計学的に有意と判定した。

	Control n=8	Normo n=29	Micro n=45	Overt n=29
Age(year)	33.0±2.1	62.I ± 2.2	64.5±1.7	61.7±2.4
BMI (kg/m²)	22.0 ± 0.4	24.6 ± 0.7	25.2 ± 0.6	25.2 ± 0.9
Duration (year)		12.8 ± 1.7	17.6 ± 10.5	18.5±1.8
uAlb $(\mu g/mg Cr)$		$ 3.1 \pm 1.4 $	101.8 ± 10.5	$1,543.5 \pm 227.8$
Ccr(ml/min)	92.2±5.1	95.1 ± 5.8	88.2±6.1	83.6 ± 8.7
TG(mg/dl)	131.9±33.9	119.0 ± 14.6	125.7 ± 13.7	127.5 ± 17.4
$T ext{-}Cho(mg/dl)$	192.0 ± 6.9	202.1 ± 8.6	185.4 ± 8.6	194.9±9.1
$HDL(mg/d\mathit{l})$		61.0 ± 5.2	48.9 ± 2.8 *	$50.0 \pm 3.0^*$
HbAlc(%)		7.02 ± 0.27	6.71 ± 0.16	6.85 ± 0.25
SBP(mmHg)	113.9 ± 4.5	131.0 ± 4.2	139.2 ± 3.7	$150.7 \pm 5.3*$
DBP(mmHg)	73.3 ± 3.3	76.2 ± 2.4	75.8 ± 2.7	82.2 ± 3.4

Table 1. Patient profiles and laboratory findings

Normo, normal albuminuria; Micro, micro albuminuria; Overt, overt albuminuria; BMI, body mass index; uAlb, urine albumin excretion; Ccr, creatinine clearance; TG, serum triglyceride; T-Cho: serum total cholesterol; HDL, serum high-density lipoprotein; HbAIc, glycosylated hemoglobin AIc; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

Table 2. Plasma levels of IP-10, IL-18, IL-6 and MCP-1 for type 2 diabetes mellitus (DM) patients according to uAlb

	Control n=8	Normo n=29	Micro n = 45	Overt n = 29
IP-I0(pg/m <i>l</i>)	65.6±9.3	148.9±14.5	174.2±17.2	231.9±31.3*
IL-18(pg/ml)	121.0 ± 15.2	203.5 ± 17.6	276.6 ± 19.6 *	$367.3 \pm 45.6^{**,+}$
IL-6(pg/ml)	0.30 ± 0.04	0.87 ± 0.13	1.41 ± 0.26	$1.61 \pm 0.26*$
TNF - $\alpha (pg/ml)$	< 0.5	$\textbf{0.61} \pm \textbf{0.07}$	$1.02 \pm 0.11**$	$1.83 \pm 0.48*$
MCP-I(pg/ml)	125.4 ± 9.0	148.8 ± 9.9	$182.9 \pm 10.4^*$	$183.0 \pm 10.0^*$
adiponectin(pg/ml)	8.71 ± 1.20	8.80 ± 0.81	10.98 ± 1.20	$13.85 \pm 1.79*$
HS-CRP(mg/dl)		0.19 ± 0.04	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.03

IP-10, interferon inducible protein IO(CXCL IO); IL-18, interleukin I8; IL-6, interleukin 6; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; MCP-I, monocyte chemoattractant protein-I; HS-CRP, high sensitivity C-reactive protein

結 果

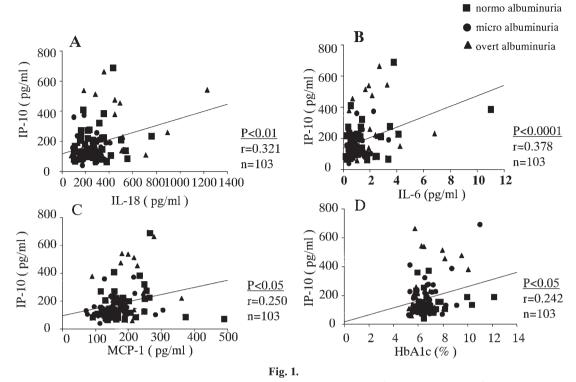
患者の代謝指標は Table 1 に示した。尿中アルブミン (uAlb) 排泄量は平均 482.7µg/mg Cr, Normo 群が 29 例, Micro 群が 45 例, Overt 群 29 例である。血清クレアチニンにより計算した Ccr は平均 87.3 ml/min, Ccr 50 ml/min以下は 18 例である。年齢, body mass index (BMI), HbAlc, Ccr, 高感度 CRP は Normo, Micro, Overt の 3 群間でいずれも有意な差がみられなかった。脂質の指標はHDL コレステロールが Micro 群, Overt 群で Normo 群に比べ有意に低いほか,総コレステロール,中性脂肪などは3 群間で有意な差がなかった。収縮期血圧は Overt 群で

Normo 群に比べ有意に高かった(Table 1)。

IP-10 をはじめとするサイトカインの測定結果を Table 2 に示した。2 型糖尿病患者の血中 IP-10 の濃度は,全例で 183.3 \pm 12.5 pg/ml, 非糖尿病コントロール群(65.6 \pm 9.3 pg/ml)に比べ有意に増加していた。血中 IL-18 濃度は非糖尿病コントロール群に比べ糖尿病患者で有意に増加し (121.0 \pm 15.2 pg/ml vs 281.6 \pm 17.2 pg/ml, p<0.05),2 型糖尿病患者の血中 IL-6,MCP-1 濃度も非糖尿病コントロール群に比べ有意に高かった (IL-6,1.32 \pm 0.14 pg/ml vs 0.30 \pm 0.04 pg/ml; MCP-1,173.3 \pm 6.2 pg/ml vs 125.4 \pm 9.0 pg/ml; p<0.05)。全例の解析では,血中 IP-10 は IL-18 (r=0.321, p=0.001; Fig. 1A),IL-6 (r=0.378, p<0.0001;

^{*}p<0.05 compared with values in Normo, **p<0.01 compared with values in Normo, $^+$ p<0.05 compared with values in Micro

許 紅蘭 他 7 名 527



A : Correlation between plasma IP-10 and IL-18 in type 2 DM(p=0.001, r=0.321)

B: Correlation between plasma IP-I0 and IL-6 in type 2 DM(p<0.0001, r=0.378)

C: Correlation between plasma IP-IO and MCP-I in type 2 DM(p=0.0110, r=0.250).

D: Correlation between plasma IP-I0 and HbA I c in type 2 DM(p=0.0137, r=0.242).

 (\blacksquare) : Normo, (\bullet) : Micro, (\blacktriangle) : Overt

Fig. 1B), MCP-1(r=0.250,p=0.011;Fig. 1C),HbA1c (r=0.242,p=0.0137;Fig. 1D),血中クレアチニン(r=0.340,p<0.001)と正の相関を認めたが,Ccr, uAlb,血圧,空腹時血糖,血中脂質,アディポネクチンおよび高感度 CRP とは相関を認めなかった。IP-10を誘導するサイトカインについては,IFN- γ はほぼ全例で測定感度以下であり,TNF- α は健常人では全例測定感度以下で,糖尿病患者 103 例中 51 例が測定感度以上であったが,感度以下の例を下限値として扱った検討では,TNF- α は IP-10 と相関した (r=0.277,p=0.0047)。

全症例を尿アルブミン排泄量により Normo, Micro, Overt の 3 群に分けて検討した。Table 2 に示したごとく, IP-10 は Overt 群では Normo 群に比べ有意に高値を示した (231.9 \pm 31.3 pg/ml vs 148.9 \pm 14.5 pg/ml; p<0.05, Fig. 2)。IL-18 は 3 群で有意な差がみられたが,Overt 群(367.3 \pm 45.6 pg/ml)で Normo 群(203.5 \pm 17.6 pg/ml),Micro 群(276.6 \pm 19.6 pg/ml) に比べ有意に高かった (p<0.05, Fig. 3A)。血中アディポネクチン,IL-6 濃度 は Overt 群で Normo 群に比べ有意に高く (アディポネクチン,13.85 \pm

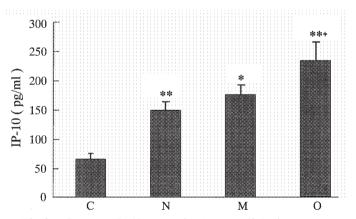
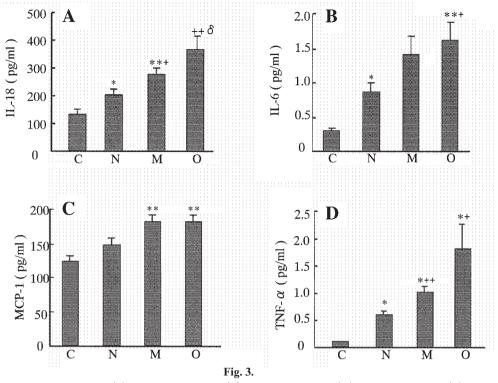


Fig. 2. Plasma IP-10 levels in the non-diabetic control and type 2 diabetic patients

 $C: non\mbox{-}diabetic control, \ N: normo albuminuria, \ M: micro albuminuria, \ O: overt albuminuria$

*p<0.05 vs non-diabetic control, **p<0.01 vs the non-diabetic control, $^+$ p<0.05 vs Normo

1.79 pg/ml vs 8.80 ± 0.81 pg/ml; IL-6, 1.61 ± 0.26 pg/ml vs 0.87 ± 0.13 pg/ml; p<0.05, Table 2, Fig. 3B), MCP-1, TNF- α は Micro 群, Overt 群は Normo 群に比べ有意に上昇していた(Fig. 3C, D)。



non-diabetic control(C), normo albuminuria(N), micro albuminuria(M), overt albuminuria(O)

- A: Plasma IL-18 levels in the non-diabetic control and type 2 DM
- B: Plasma IL-6 levels in the non-diabetic control and type 2 DM
- C: Plasma MCP-I levels in the non-diabetic control and type 2 DM
- D: Plasma TNF- α levels in the non-diabetic control and type 2 DM
- *p < 0.05 vs the non-diabetic control, **p < 0.01 vs the non-diabetic control, *p < 0.05 vs Normo,
- $^{++}$ p<0.01 vs Normo, $^{\delta}$ p<0.05 vs Micro, mean \pm SEM

考察

われわれは今回、2型糖尿病患者を対象として、血中 IP-10 濃度を測定した。その結果、2型糖尿病患者の血中 IP-10 濃度は健常人に比べ有意に上昇し、顕性アルブミン尿を呈する糖尿病性腎症患者で特に上昇しており、炎症性サイトカイン IL-6、 IL-18、 TNF- α およびケモカイン MCP-1 と相関していた。

2型糖尿病、特にその腎症においての MCP-1 に関してはいくつか報告されているが 11 、T リンパ球/NK 細胞の関与およびそのケモカインである IP-10 についてはほとんど報告されていない。1型糖尿病の IP-10 を標的とした研究の一群として、2型糖尿病患者の血中 IP-10 濃度が報告されているのみである 20 。この報告では、IP-10 濃度は38.2 pg/m 1 と健常者(49例)の41.5 pg/m 1 と有意差はなかったが、検討した症例が9例と少なく腎症など糖尿病の合併症の有無による検討ではないため、患者の基礎パラメータも異なる可能性が高い。今回われわれの検討によ

り、初めて2型糖尿病において血中 IP-10 が明らかに上昇し、腎症の進展に伴い高値を示すことが示され、IP-10 が糖尿病とその合併症に関与する可能性が強く示唆される。

IP-10の腎疾患における役割に関しては不明な点が多い。ヒト増殖性腎炎において IP-10が糸球体で発現し、そのレセプターCXCR3がメサンギウム増殖性部位に一致して発現すると報告されている²¹⁾。ヒト培養メサンギウム細胞は CXCR3を発現し、IP-10によりその増殖が促進される²²⁾。これらの報告から、上昇した IP-10がメサンギウム増殖因子として腎症の進展・増悪に働く可能性が推定される。一方、糖尿病性腎症の病態における IP-10の役割についての報告はいまだない。IP-10はマクロファージの遊走には影響を及ぼさない、Th1 細胞/NK 細胞の強力な遊走因子である¹²⁾。糖尿病性腎症で Th1 細胞に関する検討はほとんどないが、動脈硬化巣と同様 T リンパ球が IP-10により糸球体に浸潤し、組織障害性に働く可能性も考えられる。実際 Furutaら¹⁰⁾は、糖尿病性腎症患者の腎生

検組織において糸球体にマクロファージとともに T 細胞も増加していると報告しており、この T 細胞の集積に IP-10 が関与する可能性が十分考えられる。

さらに IP-10 過剰発現マウス²³⁾では腎に関する検討はなされていないが、皮膚における炎症の持続と創傷治癒の異常が報告されている。2型糖尿病患者においては上昇した IP-10 が血管の緩徐な炎症反応の持続に寄与し、大血管および細動脈病変をもたらしている可能性も考えられる。

一方で、IP-10が腎保護に作用することも考えられる。 腎臓において IP-10はポドサイトの分化と機能維持に重要であること、抗 IP-10 抗体により Thy1.1 腎炎が増悪することが報告されており¹⁸⁾、腎症で傷害されるポドサイトを保護するために上昇している可能性も否定できない。

以上のように2型糖尿病,特に腎症の病態においてIP-10の上昇が病変を悪化させる方向に働いているか,それとも病変の修復のために増加しているか,双方の可能性が考えられるが,どちらの場合であっても糖尿病の血管合併症の病態を理解するうえで従来想定されていない新しい機序であると考えられ、今後,尿中IP-10測定をはじめ更なる検討が必要であると思われる。

2型糖尿病の血中 IP-10 濃度が高かったが、IP-10 の産生源として、①腎、動脈硬化巣¹⁶、②血管内皮、単球¹²、③肝臓²⁴、脂肪細胞、などが考えられる。またその産生刺激として次の 3 点が考えられる。

- 1) 高血糖25) そのもの
- 2) 血中で上昇している TNF- α , IL-6, IL-18 などが血中もしくは局所での IFN- γ と協同で IP-10 の産生亢進に寄与する可能性
- 3)糖尿病性腎症の腎局所で亢進される A II 17 , transforming growth factor-beta (TGF- β) 26 と vascular endothelial growth factor (VEGF) 27 などが単独もしくは IFN- γ を介して IP-10 の上昇に働く可能性 28)
- 1) については、IP-10 は空腹時血糖とは相関がみられないものの、HbAIcとは有意に相関していた。因果関係は不明であるが、血糖コントロールが不良であることがIP-10を介して糖尿病性腎症に影響する可能性がある。
 2) 3) については今後更なる検討を要する。

今回の検討で腎症の進展とともに血圧の上昇がみられたが、IP-10と血圧は相関しなかった。非糖尿病コントロール群と Normo 群とで血圧が同程度であるにもかかわらず IP-10 は有意に上昇しており、血圧自体が IP-10 の上昇に働く可能性は少ないと思われる。

腎症の進展に伴い脂質指標である HDL コレステロール

は低下していた。低 HDL コレステロールが糖尿病性腎症の進展のリスクファクターであるという報告があるが²⁹⁾, IP-10 と HDL コレステロールとの相関は認められなかった。IP-10 が IL-18 や IL-6 などの炎症性サイトカインとは相関するが、Ccr と uAlb とは直接相関しない理由として、Ccr や uAlb が炎症性サイトカインのみならず、血圧、年齢、動脈硬化など複数の因子の影響を受けていることが考えられる。

腎症の進展に伴いアディポネクチンは高値となり、従来の報告と一致していた³⁰⁾が、IP-10とは有意な相関がみられなかった。

結論として、2型糖尿病患者で、特に腎症の進展に伴い血中 IP-10 および IL-18、IL-6 の濃度は増加し、IP-10 は IL-18、IL-6 と相関した。これらの結果から IP-10 が炎症性サイトカインの下流の effector として糖尿病性腎症の病態と関与していると考えられ、予後予測因子としての可能性も含め、その役割について今後検討を重ねていくことが重要であると思われる。

文 献

- Grimaldi A, Grange V, Allannic H, Passa P, Rodier M, Cornet P, Duprat I, Duc-Dodon P, Lemaire A, Liard F, Eschwege E. Epidemiological analysis of patients with Type 2 diabetes in France. J Diabetes Complications 2000; 14: 242-249.
- Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, Groop L. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 1932–1938.
- 3. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. Diabetes Care 1998; 21:116-120.
- Tellides G, Tereb DA, Kirkiles-Smith NC, Kim RW, Wilson JH, Schechner JS, Lorber MI, Pober JS. Interferongamma elicits arteriosclerosis in the absence of leukocytes. Nature 2000; 403: 207-211.
- 5. Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, Okamura H, Koga M, Fukuchi M, Hada T. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factoralpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. Metabolism 2003; 52:605-608.
- Suzuki D, Miyazaki M, Naka R, Koji T, Yagame M, Jinde K, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H. *in situ* hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy. Diabetes 1995; 44: 1233–1238.

- 7. Aso Y, Okumura K, Takebayashi K, Wakabayashi S, Inukai T. Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2622-2627.
- 8. Banba N, Nakamura T, Matsumura M, Kuroda H, Hattori Y, Kasai K. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. Kidney Int 2000; 58: 684-690.
- 9. Apostolopoulos J, Davenport P, Tipping PG. Interleukin-8 production by macrophages from atheromatous plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 1007-1012.
- Furuta T, Saito T, Ootaka T, Soma J, Obara K, Abe K, Yoshinaga K. The role of macrophages in diabetic glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 1993; 21: 480-485.
- 11. Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC, Tesch GH. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury. Kidney Int 2004; 65: 116-128.
- 12. Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins. Nature 1985; 315: 672-676.
- 13. Taub DD, Lloyd AR, Conlon K, Wang JM, Ortaldo JR, Harada A, Matsushima K, Kelvin DJ, Oppenheim JJ. Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. J Exp Med 1993; 177: 1809-1814.
- 14. Gomez-Chiarri M, Hamilton TA, Egido J, Emancipator SN. Expression of IP-10, a lipopolysaccharide and interferon gamma-inducible protein, in murine mesangial cells in culture. Am J Pathol 1993; 142: 433-439.
- 15. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Smith CW, Michael LH, Entman ML. Induction of the synthesis of the C-X-C chemokine interferon-gamma-inducible protein-10 in experimental canine endotoxemia. Cell Tissue Res 2000; 302: 365-376.
- 16. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, Luster AD. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. J Clin Invest 1999; 104: 1041-1050.
- 17. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. Am J Physiol 1993; 265: F477-486.
- 18. Han GD, Koike H, Nakatsue T, Suzuki K, Yoneyama H, Narumi S, Kobayashi N, Mundel P, Shimizu F, Kawachi H. IFN-inducible protein-10 has a differential role in podocyte during Thy1.1 glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3111-3126.
- 19. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton

- B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Hypertension 2003; 42:1050-1065.
- 20. Shimada A, Morimoto J, Kodama K, Suzuki R, Oikawa Y, Funae O, Kasuga A, Saruta T, Narumi S. Elevated serum IP-10 levels observed in type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24:510-515.
- Romagnani P, Beltrame C, Annunziato F, Lasagni L, Luconi M, Galli G, Cosmi L, Maggi E, Salvadori M, Pupilli C, Serio M. Role for interactions between IP-10/Mig and CXCR3 in proliferative glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2518-2526.
- 22. Bonacchi A, Romagnani P, Romanelli RG, Efsen E, Annunziato F, Lasagni L, Francalanci M, Serio M, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P, Marra F. Signal transduction by the chemokine receptor CXCR3: activation of Ras/ERK, Src, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt controls cell migration and proliferation in human vascular pericytes. J Biol Chem 2001; 276: 9945-9954.
- 23. Luster AD, Cardiff RD, MacLean JA, Crowe K, Granstein RD. Delayed wound healing and disorganized neovascularization in transgenic mice expressing the IP-10 chemokine. Proc Assoc Am Physicians 1998; 110: 183-196.
- 24. Mihm S, Schweyer S, Ramadori G. Expression of the chemokine IP-10 correlates with the accumulation of hepatic IFN-gamma and IL-18 mRNA in chronic hepatitis C but not in hepatitis B. J Medical Virol 2003; 70: 562-570.
- 25. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M, Natarajan R. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. Diabetes 2003; 52: 1256-1264.
- 26. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1814-1818.
- 27. Wasada T, Kawahara R, Katsumori K, Naruse M, Omori Y. Plasma concentration of immunoreactive vascular endothelial growth factor and its relation to smoking. Metabolism 1998; 47: 27-30.
- 28. Lin CS, Lin G, Chen KC, Ho HC, Lue TF. Vascular endothelial growth factor induces IP-10 chemokine expression. Biochem Biophys Res Commun 2002; 292: 79-82.
- 29. Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Kimoto E, Yamada A, Tabata T, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Nishizawa Y. Atherogenic lipoprotein changes in diabetic nephropathy. Atherosclerosis 2001; 156: 425-433.
- 30. Koshimura J, Fujita H, Narita T, Shimotomai T, Hosoba M, Yoshioka N, Kakei M, Fujishima H, Ito S. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. Biochem Biophys Res Commun 2004; 316: 165-169.