

特集：腎構成細胞の細胞学的特性—新しい知見を含めて

糸球体メサンギウム細胞の細胞特性

姚 建*¹ 北村正敬*¹ 追手 巍*²

はじめに

メサンギウム細胞は糸球体の軸部に位置し、腎糸球体の構造と機能維持に重要な役割を担う細胞である。糸球体基底膜が取り囲む endocapillary 領域に存在し、糸球体血管内皮細胞が有窓であることから血液からの影響を受けやすく (図 1)、増殖性炎症像を呈したり、異常な細胞外基質成分

を産生し、原発性および続発性糸球体腎障害にもなんらかの形で関与している。また、他の糸球体構成細胞と比べるとメサンギウム細胞は容易に培養できることから、生理的あるいは病的条件下におけるメサンギウム細胞の細胞生物学について分子・遺伝子レベルで多くの研究がなされてきた。本稿では、メサンギウム細胞の構造および機能の細胞特性について、最近の知見を交えて概説する。

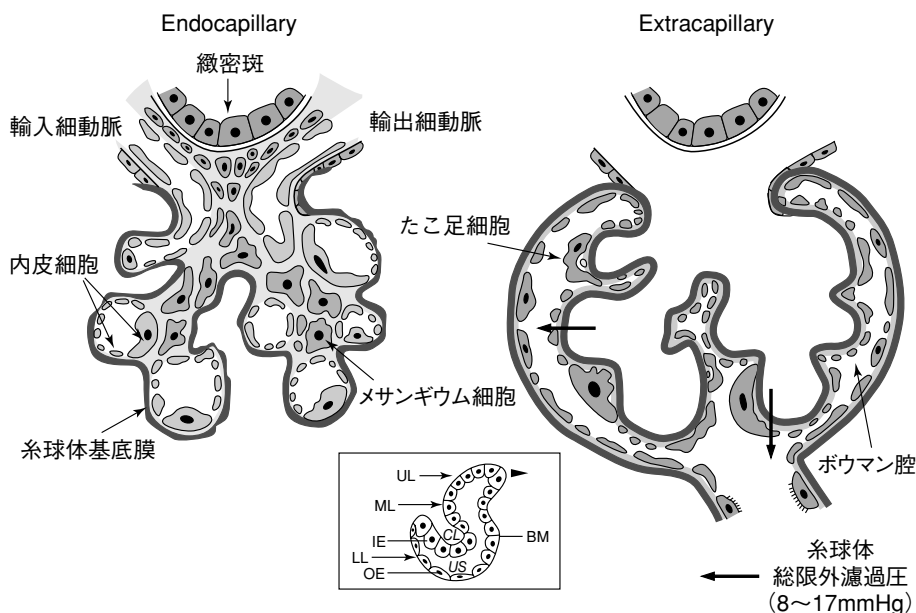


図 1 腎小体のシェーマ

糸球体基底膜により形態学的に endocapillary, extracapillary 領域に区分される。糸球体細動脈は動脈圧による外向きの限外濾過圧がかかっている、endocapillary 領域は解剖学的、機能学的にも閉鎖空間となっている。このスペースは血管極の部位で傍糸球体領域と連結している、メサンギウム細胞はギャップ結合により一種の細胞合胞体を形成している。中央下の挿入図は腎発生期の S 字管形成時期を示したもので、CL の部位から血管系が入り込み糸球体係蹄を形成していく。

Characteristics of glomerular mesangial cells

*¹ 山梨大学大学院医学工学総合研究部 分子情報伝達学

*² 新潟大学医歯学総合研究科 腎研究施設機能制御学分野

メサンギウム細胞の分布と微細構造的特徴

メサンギウム細胞は糸球体毛細血管係蹄を束ねる形で存在し、その細胞外基質とともにメサンギウムと呼ばれる領域を形成し、糸球体係蹄の構造維持に関係している。メサンギウム細胞は糸球体全細胞数の30~40%を占めていて、主要な細胞は、平滑筋細胞と類似したマイクロフィラメントをもつ収縮性のある細胞である。もう一つは、メサンギウム細胞数の5~15%を占める貪食細胞の性格をもつ細胞である。一方、緻密斑と輸入・輸出細動脈に囲まれた傍糸球体領域にもメサンギウム細胞と形態的・機能的に同種と捉えられる細胞が存在し、糸球体外メサンギウム細胞と呼ばれている(図1)。

平滑筋細胞あるいは線維芽細胞に似ているメサンギウム細胞は、陥凹のある核と少量の細胞小器官(ミトコンドリア、リソソーム、リボゾーム、粗面小胞体、ゴルジ装置)、豊富なアクチン線維束、マイクロフィラメント構造をもっている。アクチンのみならずミオシン、トロポミオシンなどの収縮関連機能蛋白も保有している。メサンギウム細胞は不規則な細胞突起をもち、メサンギウム基質および糸球体基底膜と連結し、内皮細胞とも接触している。また、細胞突起を血管腔内に伸ばしている所見も稀ではあるが捉えられている。

メサンギウム細胞の発生・再生

1. メサンギウム細胞の発生

後腎由来の間葉系細胞が上皮細胞集団へと形質転換し、S字状の管構造を呈する時期、S字管陥凹部に原始毛細血管が入り込んで初期の糸球体形成が始まる(図1)。メサンギウム細胞は、この侵入した微小血管(動脈系)の周皮細胞として捉えることができ、このことは後述するメサンギウム細胞の各種機能、メサンギウムおよび糸球体再生過程を理解するうえで多くの示唆を与えてくれる。

糸球体内皮細胞の産生する血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor: PDGF)Bがメサンギウム細胞の補充に重要なシグナルとなっていることは、PDGF-B、あるいはその受容体欠損マウスにおいて、糸球体発生段階で血管形成は認められるもののメサンギウム細胞の関与が乏しく、メサンギウム形成が阻害され、微小血管瘤を形成することからも示唆される^{1,2)}。

2. メサンギウム細胞の再生

1) 残存するメサンギウム細胞由来

ラットメサンギウム細胞はマウスリンパ球分化抗原と相同性のあるThy-1.1を表出している。この分子に対する抗体をラットに投与するとメサンギウム細胞は傷害され、メサンギウム融解を引き起こす。その後、糸球体外メサンギウム細胞あるいは残存する軸部メサンギウム細胞が増殖し、末梢に至るまでのメサンギウム構造の修復が行われる³⁾。

2) 骨髄幹細胞由来

メサンギウム領域に生理的条件下でも骨髄由来細胞が存在しうることは、古くはSchreinerらの報告にあり⁴⁻⁶⁾、Ia陽性、Fc受容体、抗原提示能、貪食能をもち、糸球体全構成細胞数の約2%を占めている。最近では、骨髄キメラ動物あるいは移植の系で糸球体傷害が起こると、骨髄由来細胞が動員されメサンギウム細胞になりうることも報告されている。野生型の動物にGFP陽性骨髄細胞を移植した骨髄キメラ・ラットを用い、抗Thy-1.1抗体注射によって惹起した腎炎では、骨髄由来細胞が糸球体内に数多く存在し、糸球体構成細胞総数の7%にまで達していた⁷⁾。体外で増やした単一の骨髄幹細胞由来細胞(lin/Sca1/c-kit/CD34陽性)を用いた骨髄移植実験でも、同様の結果が得られている⁸⁾。糸球体内にリクルートされた骨髄由来細胞は、メサンギウム細胞のマーカーのデスミンをもち、生来のメサンギウム細胞と同様、血管作動物質アンジオテンシンIIの作用により収縮反応を示す。

3) 骨髄幹細胞由来のメサンギウム細胞—形態と機能異常の関係

骨髄幹細胞由来のメサンギウム細胞はメサンギウム細胞の形態・機能異常に深く関わっている。糸球体肥大、末期には糸球体硬化を呈するROP Os/+マウスの骨髄細胞を正常のマウス(naïve ROP-/-mice)に移植すると、レシピエント・マウスにおいて糸球体肥大、糸球体硬化が生じる⁹⁾。また、糖尿病の発生しやすいマウスの骨髄細胞を正常のマウスに移植すると、レシピエント・マウスにアルブミン尿症、糸球体病変が生じる¹⁰⁾。以上のことは、条件づけされたメサンギウム前駆細胞が糸球体疾患の発症・進展に深く関与しうることを示唆している。見方を変えれば、正常骨髄幹細胞の投与により糸球体疾患を治療しうるとも言える¹¹⁾。

メサンギウム細胞に存在する機能蛋白

メサンギウム細胞にはさまざまなホルモン、成長因子、血管作動性因子および細胞外基質の受容体が発現しており、メサンギウム細胞の形態維持、機能制御に重要な役割

を担っている。以下、生理的・病的条件下において発現している受容体分子、その他の機能分子について簡単に紹介する。

1. Thy-1

Thy-1 はマウスの胸腺細胞抗原であり、ラットのメサンギウム細胞の表面には Thy-1.1 抗原が発現し、メサンギウム細胞のマーカーとして使われている。前述したが、Thy-1.1 分子に対する抗体をラットに注射することにより、メサンギウム細胞は補体依存性に傷害され、メサンギウム細胞障害性腎炎が惹起される (ATS 腎炎モデル)。このモデルは、糸球体障害の発生・進展および修復に関する研究に大きく貢献してきた¹²⁾。最近の研究から、メサンギウム細胞表面の Thy-1 分子がシグナル伝達機能をもち細胞間接着分子として働いている可能性が示され、メサンギウム細胞と内皮細胞の相互作用、糸球体微小循環の制御、さらには糸球体硬化への進行機構を解明していくうえで、Thy-1 は興味ある機能分子と言える^{13,14)}。

2. 細胞増殖因子・炎症因子・血管作動性物質に対する受容体

メサンギウム細胞は、重要な細胞成長因子 (PDGF, TGF- β)、炎症因子 (TNF- α , 各種 interleukin)、および血管作動性物質 (angiotensin II, endothelin) などの受容体を発現しており、メサンギウム細胞の増殖、肥大、収縮、遊走および細胞外基質産生調節と深く関わり合っている^{15~17)}。

3. 細胞外基質に対する受容体

メサンギウム細胞は各種基質成分に対する受容体を発現している。特に β 1 integrin および α v β 3 integrin は細胞と細胞外基質の相互作用において主要な分子である^{18,19)}。細胞外基質成分はメサンギウム細胞表面の基質受容体を介してメサンギウム細胞の phenotype, 細胞増殖, 遊走などを制御している²⁰⁾。

4. Glucose transporter

メサンギウム細胞は 2 種類のグルコース・トランスポーター、すなわち facilitative and sodium-coupled transporters および brain type glucose transporter (GLUT-1) を発現している。GLUT-1 の発現レベルはメサンギウム細胞の細胞外基質産生と関連して²¹⁾、糖尿病状態における細胞外グルコースの細胞内取り込みとの関連も指摘されている。

5. Renin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系に関する受容体

1) Angiotensin II 受容体

メサンギウム細胞に angiotensin II の受容体 (I a と I b) が存在し、細胞の収縮および細胞外基質産生に関わってい

る¹⁵⁾。

2) Renin/prorenin 受容体

メサンギウム細胞にはレニン・プロレニンの受容体も存在し、細胞表面の renin/prorenin の cofactor (補助因子) として、renin および prorenin の酵素活性による angiotensinogen の分解作用を促進する^{22,23)}。一方で、レニンはこの受容体を介してメサンギウムにおける TGF- β の発現を誘導し、PAI-1, fibronectin, collagen I などの発現を促進することが報告されている²⁴⁾。腎局所における renin-angiotensin-aldosterone 系と腎疾患進行との関連については、上述の受容体が深く関わっていると予想され、従来からの ARB, ACEI によるアンジオテンシン II 阻害による腎保護作用に加え、レニン, プロレニン, アルドステロンなどの阻害による機構も興味ある課題である^{22,23)}。

3) Mineralocorticoid 受容体

ミネラルコルチコイド受容体が培養ラットメサンギウム細胞に強く発現していることが、最近明らかとなった²⁵⁾。アルドステロンが培養メサンギウム細胞の細胞増殖や基質産生を促進させることも報告され^{25~28)}、血行動態を介さず線維化を引き起こす機構も想定されている。

6. Megsin

ヒトメサンギウム細胞に高発現するメグシン²⁹⁾ (megsin) は、新規 serpin superfamily に属し、セリンプロテアーゼの抑制因子としての作用をもつ。megsin mRNA は糸球体メサンギウム細胞に正常でも発現し、糖尿病性腎病および IgA 腎症では発現が増強する。ヒト megsin を高発現する遺伝子組み換えマウスでは、メサンギウム増殖および糸球体免疫複合体の沈着が認められる。

メサンギウム細胞の機能

1. 細胞収縮・弛緩による糸球体の血行動態調節

メサンギウム細胞の収縮能は糸球体内血行動態の調節に関与すると考えられている³⁰⁾。培養メサンギウム細胞は angiotensin II などの血管動性物質に反応して収縮し、生体投与すると糸球体限外濾過係数が減少する。また、抗 Thy-1.1 抗体投与によりメサンギウム細胞機能を傷害すると糸球体限外濾過係数が低下し、angiotensin II による糸球体限外濾過係数減少が認められなくなる。

2. メサンギウム細胞合胞体

メサンギウム細胞は、糸球体血管極から糸球体係蹄末梢部までギャップ結合により隣り同士の細胞が連結して一種の合胞体を形成している (図 1)^{29,31,32)}。Pricam らは freeze-

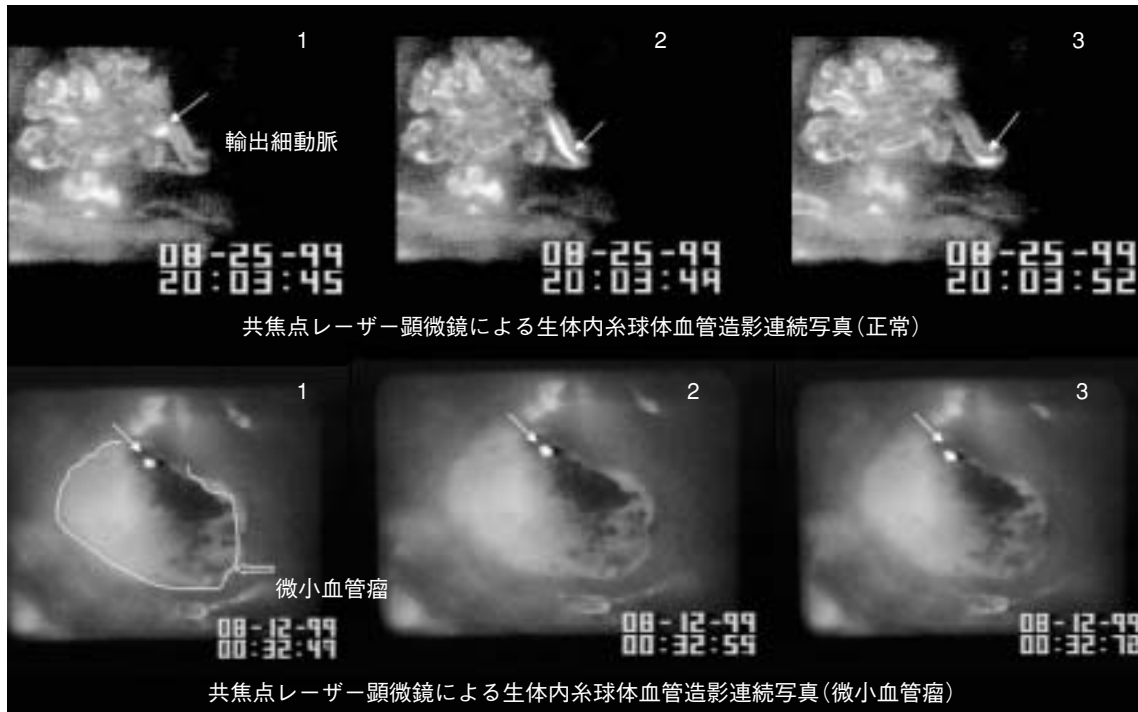


図 2 共焦点レーザー顕微鏡を用いた生体内糸球体微小血管造影ビデオ像

ラット糸球体の血管造影連続写真で、血管腔は FITC デキストランにより造影され、矢印は FITC で標識された自己赤血球を示している。画面右下の時間スケールは分：秒：1/100 秒を示している。上段は正常糸球体血管造影連続写真(1~3)で 3.45~3.52 秒間の赤血球の流れ(血流)を捉えている。下段は抗 Thy-1.1 抗体投与後 3 日目に形成された糸球体微小血管瘤(白線で囲んだ部位でメサンギウムの支持構造が喪失し、1つの血管瘤を形成している)造影連続写真(1~3)で 32.49~32.72 秒間の撮影像である。矢印の赤血球がほぼ停止している点に注目してほしい。

fracture technique を用いて、糸球体外メサンギウム細胞にギャップ結合が豊富に存在することを初めて示した³³⁾。山中らの電顕連続切片を用いた立体構築解析により、糸球体は互いに合枝をもつ 5~6 分葉の毛細血管係蹄から構成され、メサンギウム細胞は各分葉の末梢まで、細胞同士が互いにギャップ結合により連結していること、血管極領域では輸入細動脈の血管中膜平滑筋と接触していることが明らかとなった³⁴⁾。培養細胞メサンギウム細胞に発現しているギャップ結合蛋白(コネクシン, connexin: Cx と総称)Cx43 がギャップ結合機能を発揮し、メサンギウム細胞間の Ca^{++} シグナル伝達、同期協調的収縮作用に関連していることも、われわれの研究から明らかにされた^{32,35)}。ex vivo の実験系で、尿細管糸球体フィードバックによって生じる輸入細動脈の収縮は、ギャップ結合阻害および抗 Thy-1 抗体によるメサンギウム融解により顕著に抑制される^{36,37)}。傍糸球体領域における糸球体血行動態調節機構も輸入細動脈の筋原反応と尿細管糸球体フィードバック反応という重要な機構に加えて、局所レニン産生機構³⁸⁾、メサンギウム

合体細胞機能など新しい研究方向が芽生え、新しい展開を見せようとしている。

3. 糸球体正常構造の維持

1) 血管係蹄の支持構造

糸球体におけるマクロ分子の主要な障壁は糸球体基底膜とスリット膜を備える足細胞であり、この両層が糸球体係蹄全体を外から包み込んでいる。毛細血管とメサンギウムの間には効果的な障壁がなく、毛細血管内腔とメサンギウム基質にはほぼ等しい高い内圧がかかっていると推定されている。この内圧は、係蹄壁を外向きに膨張させるように働く。メサンギウム細胞はアクチン線維束をもつ細胞突起部位で、糸球体基底膜と強く結合して(この部位をメサンギウム角と呼んでいる)この膨張力に対抗し、糸球体基底膜を内向きに牽引して糸球体係蹄の形態を保持している³⁹⁾。図 2 は実時間型共焦点レーザー顕微鏡で捉えた生体内糸球体微小血管造影ビデオ像で、正常では多数の毛細血管から成る糸球体係蹄が観察される。0.07 秒間に輸出細動脈を通過する標識赤血球が映像されている。抗体でメサンギウム細

胞を傷害し、メサンギウム融解させた糸球体では複数の毛細血管が微小血管瘤を形成し、1つの血管構造となっている。この微小血管瘤内では赤血球が停滞し鬱血しているのがわかる。

2) メサンギウム細胞外基質の turn-over

メサンギウム細胞はIV型コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカンなどから成る細胞外基質に囲まれている。メサンギウム細胞はこの基質の分解酵素であるマトロプロテアーゼとその酵素活性を阻害する因子(tissue inhibitor of metalloproteinase: TIMP)を産生していて、両者によりメサンギウム基質の合成と分解のバランスをとっている¹⁸⁾。

4. サイトカイン・炎症性因子・血管作動性物質の産生

メサンギウム細胞は各種の細胞性因子を産生する^{15~17)}。特に注目されてきたのは、細胞増殖および細胞外基質合成に関与する PDGF と TGF- β である⁴⁰⁾。炎症など病的な状態では、メサンギウム細胞は TNF- α 、IL-1, 6, 8, 10 などのサイトカインを分泌する。また、血管作動性物質であるレニン, endothelin, 一酸化窒素, prostaglandins, thromboxanes, superoxide anion なども産生する。これらメサンギウム細胞から産生される因子は、糸球体微小循環機能を含めた糸球体機能の維持、さらには各種糸球体障害の発症、進展および修復の過程で重要な役割を果たしている。

5. 異物の処理

糸球体内皮細胞は有窓で、高い血管内圧がかかり、内皮下腔とメサンギウムが交通していることから、比較的大きな蛋白分子を含む血漿成分、組織液成分の通路となっている⁴¹⁾。メサンギウム細胞はその通路の駆動役としてだけでなく貪食能を有していて、一種の浄化作用をしていると考えられている。メサンギウム細胞に存在するとされる Fc 受容体, low density lipoprotein (LDL), advanced glycation end products (AGE) などの受容体を介して免疫複合体や LDL, AGE を細胞内取り込みをして処理する機構である。

メサンギウム細胞の形質転換(transformation)

メサンギウム細胞は病的状態下で形質転換する^{42,43)}。すなわち embryonic phenotype に戻り筋線維芽細胞(myofibroblast)様細胞となり、平滑筋型 α -アクチン(α -smooth muscle actin), 胎児型平滑筋ミオシン(SMem)などを発現するようになる。正常では産生しない I・III型コラーゲンも産生する。形質転換はメサンギウム傷害後、細胞増殖、細胞

外基質産生亢進により糸球体の再構築を図る修復機転とも捉えられる。単独で培養したメサンギウム細胞は平滑筋型 α -アクチンを発現し、間質コラーゲンを産生することから、生体内ではメサンギウム細胞外環境(メサンギウム基質や内皮細胞)によりこれらが負に制御されていると考えられる^{44,45)}。慢性化するメサンギウム増殖性糸球体腎炎や進行性糸球体硬化は糸球体傷害後の糸球体再生不全により、この制御機構が障害された結果かもしれない。

おわりに

メサンギウム細胞の特性に関する研究も蓄積され、最近の研究から受容体およびメサンギウム細胞特有な病気関連遺伝子についても新発見が報告されている。また、糸球体構築の再生という面からのメサンギウム細胞をはじめとした糸球体固有細胞の再生・修復という点も注目を集めている。メサンギウム細胞が生体内で合胞体を形成し、協調作用をしている可能性も明らかになりつつある。しかし、生理的・病理的条件下における糸球体内微小循環調節機構、メサンギウム基質の産生調節機構、特に生体内で実際、発揮されている機構についての分子・細胞レベルでの解明はいまだ不十分で、将来の研究の進展が期待される。

謝 辞

本研究は、科学研究費 B 15390266, 受託研究助成(ノバルティスファーマ), 武田科学振興財団, テレビ山梨サイエンス振興基金の支援を得た。

文 献

1. Leveen P, Pekny M, Gebre-Medhin S, Swolin B, Larsson E, Betsholtz C. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. *Genes Dev* 1994; 8(16): 1875-1887.
2. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev* 1994; 8(16): 1888-1896.
3. Hugo C, Shankland SJ, Bowen-Pope DF, Couser WG, Johnson RJ. Extraglomerular origin of the mesangial cell after injury. A new role of the juxtaglomerular apparatus. *J Clin Invest* 1997; 100(4): 786-794.
4. Schreiner GF. The mesangial phagocyte and its regulation of contractile cell biology. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(10 Suppl): S74-82.
5. Schreiner GF, Kiely JM, Cotran RS, Unanue ER. Characterization of resident glomerular cells in the rat expressing Ia determinants and manifesting genetically restricted interactions with lymphocytes. *J Clin Invest* 1981; 68(4): 920-931.

6. Schreiner GF, Unanue ER. Origin of the rat mesangial phagocyte and its expression of the leukocyte common antigen. *Lab Invest* 1984 ; 51(5) : 515-523.
7. Ito T, Suzuki A, Imai E, Okabe M, Hori M. Bone marrow is a reservoir of repopulating mesangial cells during glomerular remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12(12) : 2625-2635.
8. Masuya M, Drake CJ, Fleming PA, Reilly CM, Zeng H, Hill WD, Martin-Studdard A, Hess DC, Ogawa M. Hematopoietic origin of glomerular mesangial cells. *Blood* 2003 ; 101(6) : 2215-2218.
9. Cornacchia F, Fornoni A, Plati AR, Thomas A, Wang Y, Inverardi L, Striker LJ, Striker GE. Glomerulosclerosis is transmitted by bone marrow-derived mesangial cell progenitors. *J Clin Invest* 2001 ; 108(11) : 1649-1656.
10. Zheng F, Cornacchia F, Schulman I, Banerjee A, Cheng Q-I, Potier M, Plati AR, Berho M, Elliot SJ, Li J, Fornoni A, Zang Y-J, Zisman A, Striker LJ, Striker GE. Development of albuminuria and glomerular lesions in normoglycemic B6 recipients of db/db mice bone marrow : The role of mesangial cell progenitors. *Diabetes* 2004 ; 53(9) : 2420-2427.
11. Ricardo SD, Deane JA. Adult stem cells in renal injury and repair. *Nephrology (Carlton)* 2005 ; 10(3) : 276-282.
12. Shimizu F, Kawachi H, Orikasa M. Role of mesangial cell damage in progressive renal disease. *Kidney Blood Press Res* 1999 ; 22(1-2) : 5-12.
13. Morioka T, Yao J, Suzuki Y, Oite T. The characterization of a specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells. *Kidney Int* 2004 ; 66(6) : 2214-2223.
14. Oite T, Saito M, Suzuki Y, Arii T, Morioka T, Shimizu F. A specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells. *Exp Nephrol* 1996 ; 4(6) : 350-360.
15. Ardaillou R, Chansel D, Chatziantoniou C, Dussaule JC. Mesangial AT1 receptors : expression, signaling, and regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10(Suppl 11) : S40-46.
16. Abboud HE. Growth factors and the mesangium. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 2(10 Suppl) : S185-189.
17. Waldherr R, Noronha IL, Niemir Z, Kruger C, Stein H, Stumm G. Expression of cytokines and growth factors in human glomerulonephritides. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7(4) : 471-478.
18. Rupperecht HD, Schocklmann HO, Sterzel RB. Cell-matrix interactions in the glomerular mesangium. *Kidney Int* 1996 ; 49(6) : 1575-1582.
19. Gauer S, Yao J, Schoecklmann HO, Sterzel RB. Adhesion molecules in the glomerular mesangium. *Kidney Int* 1997 ; 51(5) : 1447-1453.
20. Kagami S, Kondo S. Beta1-integrins and glomerular injury. *J Med Invest* 2004 ; 51(1-2) : 1-13.
21. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14(5) : 1374-1382.
22. Oliver JA. Receptor-mediated actions of renin and prorenin. *Kidney Int* 2006 ; 69(1) : 13-15.
23. Huang Y, Border WA, Noble NA. Functional renin receptors in renal mesangial cells. *Curr Hypertens Rep* 2007 ; 9(2) : 133-139.
24. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, Noble NA, Border W. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006 ; 69(1) : 105-113.
25. Nishiyama A, Yao L, Fan Y, Kyaw M, Kataoka N, Hashimoto K, Nagai Y, Nakamura E, Yoshizumi M, Shokoji T, Kimura S, Kiyomoto H, Tsujioka K, Kohno M, Tamaki T, Kajiya F, Abe Y. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability. *Hypertension* 2005 ; 45(4) : 710-716.
26. Miyata K, Rahman M, Shokoji T, Nagai Y, Zhang GX, Sun GP, Kimura S, Yukimura T, Kiyomoto H, Kohno M, Abe Y, Nishiyama A. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(10) : 2906-2912.
27. Nishiyama A, Abe Y. Aldosterone and renal injury. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2004 ; 124(2) : 101-109.
28. Huang W, Xu C, Kahng KW, Noble NA, Border WA, Huang Y. Aldosterone and TGF-beta 1 synergistically increase PAI-1 and decrease matrix degradation in rat renal mesangial and fibroblast cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008.
29. Inagi R, Nangaku M, Miyata T, Kurokawa K. Mesangial cell-predominant functional gene, megsin. *Clin Exp Nephrol* 2003 ; 7(2) : 87-92.
30. Stockand JD, Sansom SC. Glomerular mesangial cells : electrophysiology and regulation of contraction. *Physiol Rev* 1998 ; 78(3) : 723-744.
31. Oite T, Yao J, Morioka T. Disturbance of syncytial cell function in glomerular mesangial cells involved in the progressive glomerular diseases. *Contrib Nephrol* 2003 ; 139 : 12-19.
32. Yao J, Zhu Y, Morioka T, Oite T, Kitamura M. Pathophysiological roles of gap junction in glomerular mesangial cells. *J Membr Biol* 2007 ; 217(1-3) : 123-130.
33. Pricam C, Humbert F, Perrelet A, Orci L. Gap junctions in mesangial and lacin cells. *J Cell Biol* 1974 ; 63(1) : 349-354.
34. 山中宣昭, 敏 温. コンピューターによる腎糸球体構築の三次元の解析. *腎と透析* 1992 ; 28 : 559-566.
35. Yao J, Morioka Li B, Oite T. Coordination of mesangial cell contraction by gap junction--mediated intercellular Ca(2+) wave. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13(8) : 2018-2026.
36. Ren Y, Carretero OA, Garvin JL. Role of mesangial cells and gap junctions in tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 2002 ; 62(2) : 525-531.
37. Peti-Peterdi J. Calcium wave of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 291(2) : F473-480.
38. Yao J, Suwa M, Li B, Kawamura K, Morioka T, Oite T. ATP-dependent mechanism for coordination of intercellular Ca²⁺ signaling and renin secretion in rat juxtaglomerular cells. *Circ*

- Res 2003 ; 93(4) : 338-345.
39. Kriz W, Elger M, Lemley K, Sakai T. Structure of the glomerular mesangium : a biomechanical interpretation. *Kidney Int* 1990(Suppl) ; 30 : S2-9.
40. Kitamura M, Fine LG. Evidence for TGF-beta-mediated 'defense' of the glomerulus : a blackguard molecule rehabilitated ? *Exp Nephrol* 1998 ; 6(1) : 1-6.
41. Elema JD, Hoyer JR, Vernier RL. The glomerular mesangium : uptake and transport of intravenously injected colloidal carbon in rats. *Kidney Int* 1976 ; 9(5) : 395-406.
42. Johnson RJ, Floege J, Yoshimura A, Iida H, Couser WG, Alpers CE. The activated mesangial cell : a glomerular "myofibroblast"? *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 2(10 Suppl) : S190-197.
43. Simonson MS. Phenotypic transitions and fibrosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2007 ; 71(9) : 846-854.
44. Kitamura M, Mitarai T, Maruyama N, Nagasawa R, Yoshida H, Sakai O. Mesangial cell behavior in a three-dimensional extracellular matrix. *Kidney Int* 1991 ; 40(4) : 653-661.
45. Saeki T, Morioka T, Arakawa M, Shimizu F, Oite T. Modulation of mesangial cell proliferation by endothelial cells in coculture. *Am J Pathol* 1991 ; 139(4) : 949-957.