

特集：腎構成細胞の細胞学的特性—新しい知見を含めて

## 間質細胞の細胞特性—上皮-間葉系形質転換を含めて

岡田 浩一

### はじめに

腎間質細胞はネフロンおよび腎血管の間の狭小な間隙に分布し、その構成や機能の解析は不十分なままに長らく放置されていた。しかし、生検時の腎機能および予後に最も相関する病変として線維化の重要性は以前から認知されており<sup>1)</sup>、近年ようやく線維化の中心となる腎間質細胞に着目した研究が増えている。

### 腎間質の構成細胞

腎間質細胞は単一のものではなく、異なる細胞群により構成されている。

#### 1. 線維芽細胞 (fibroblast)

腎間質細胞の代表は線維芽細胞 (fibroblast : Fb) である。Fb は、“間質に存在する非上皮、非血管、非炎症性細胞で、線維性細胞外基質 (extracellular matrix : ECM) 蛋白 (I, III, V 型コラーゲン、フィブロネクチンなど) とその分解酵素の産生を介して ECM の恒常性を維持する細胞” と定義される<sup>2,3)</sup>。しかし実際にはこの定義を満たさない細胞も Fb として扱われているため、現時点でそれらヘテロな細胞群を特異的に捉える、確立された単一の Fb マーカーはない<sup>2~4)</sup> (表)。一例をあげると、筆者らが報告した fibroblast specific protein1 (FSP1) は、Fb の定義を満たす腎間質細胞培養株からクローニングされた Fb 特異的蛋白の候補分子である<sup>5)</sup>。FSP1 陽性間質細胞は正常な腎組織にはごく少数しか存在しないが、線維化巣では有意に増加し<sup>5~7)</sup>、ヒト IgA 腎症において FSP1 陽性間質細胞数と予後との相関が報告されている<sup>8)</sup>。ただし、これらの FSP1 陽性細胞は上記の定義を

満たす古典的な Fb を含む多彩な細胞群であり、1 型コラーゲン産生能を示さないものや骨髄球系細胞表面マーカーを共発現するもの、また尿細管上皮細胞 (tubular epithelial cell : TEC) や血管内皮細胞の一部を含んでいる<sup>5,6,9,10)</sup>。

#### 2. $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 陽性間質細胞 (myofibroblast を含む)

Myofibroblast (MyoFb) の定義は、病的環境において機械的刺激に応答し、収縮性蛋白 ( $\alpha$ -SMA, デスミン, SM-ミオシンなど) や ED-A 型フィブロネクチン, transforming growth factor (TGF)- $\beta$  などを発現する活性化 Fb である<sup>3,11)</sup>。多くの腎線維化に関連した論文では、あたかもすべての  $\alpha$ -SMA 陽性間質細胞が典型的な MyoFb であるかのように扱われているが、健常なヒトの腎間質細胞の多くが  $\alpha$ -SMA 陽性であることから<sup>2)</sup>、この仮定は誤りである。確かに線維化の進行に並行して  $\alpha$ -SMA 陽性間質細胞数が増加することから、線維化の定量的なマーカーとしては有用である<sup>2,3)</sup>。そして電子顕微鏡の観察によると、一部の  $\alpha$ -SMA 陽性腎間質細胞では、MyoFb 様のアクチンフィラメントや粗面小胞体の発達を認める<sup>3)</sup>。しかし *in vivo* の腎線維化巣において  $\alpha$ -SMA 陽性間質細胞の MyoFb としての形質を証明した報告はなく、逆に否定的なデータのほうが多い<sup>6,12,13)</sup>。また、MyoFb は活性化 Fb であるが、抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 抗体腎炎モデルにおける初期線維化巣に現われる  $\alpha$ -SMA 陽性間質細胞は、明らかに血管平滑筋細胞や血管周囲細胞であり<sup>13,14)</sup>、この内の一部が ECM 産生に寄与しているにすぎない。さらに  $\alpha$ -SMA 遺伝子欠損マウスに一側尿管結紮 (unilateral ureter obstruction : UUO) モデルを作製すると、 $\alpha$ -SMA 陽性間質細胞は出現しないにもかかわらず、野生型マウスと比較して線維化が著明に促進され、 $\alpha$ -SMA 遺伝子の導入により線維化が抑制された<sup>15)</sup>。以上より、 $\alpha$ -SMA 陽性間質細胞も均一な MyoFb とは考えられず、その由来や機能について今後の検討が必要である。

表 線維芽細胞マーカー

マーカー	標的間質細胞	特徴	引用文献
FSP1	Fb	細胞遊走能	5
HSP47	(コラーゲン産生性)Fb	コラーゲン産生	6
Prolyl 4-hydroxylase	(コラーゲン産生性)Fb	コラーゲン産生	50, 56
5'-ectonucleotidase	腎間質細胞	エリスロポエチン産生	57
CD11a(LFA-1)	Fibrocyte	汎白血球マーカー, ICAM リガンド	58
CD11b(Mac-1)	Fibrocyte	単球マーカー	58
CD13	Fibrocyte	骨髄球マーカー	58
CD18	Fibrocyte	細胞-マトリックス間接着	58
CD29	Fibrocyte	細胞-マトリックス間接着	58
CD32	Fibrocyte	単球マーカー	58
CD34	Fibrocyte	幹細胞マーカー	58
CD40	Fibrocyte	共刺激分子	58
CD44	腎間質細胞	hyaluronan 結合蛋白	59
CD45	Fibrocyte	骨髄球マーカー	58
CD49b/e	Fibrocyte	細胞-マトリックス間接着	58
CD54(ICAM)	腎間質細胞, fibrocyte	細胞間接着	50, 59
CD56(NCAM)	腎間質細胞	細胞間接着, 幹細胞マーカー(?)	26
CD58(LFA-3)	Fibrocyte	汎白血球マーカー	50
CD61	Fibrocyte	細胞-マトリックス間接着	58
CD64	Fibrocyte	単球マーカー	58
CD71	Fibrocyte	トランスフェリン受容体	50
CD86(B7.2)	Fibrocyte	共刺激分子	58
CD90(Thy-1)	腎間質細胞	神経細胞/ストローマ細胞/幹細胞/ リンパ球マーカー	59
CD105	Fibrocyte	幹細胞マーカー	58
CD248(Endosialin)	Fb	腫瘍血管内皮細胞マーカー	4
CD280(Endo180)	Fb	腫瘍血管内皮細胞マーカー	4
CD317(ヒト BST-2)	(3T3)Fb	骨髄ストローマ細胞マーカー	4
$\alpha$ -SMA	MyoFb, fibrocyte, ヒト腎間質細胞, (SMC, PC)	細胞収縮	2, 50, 60
vimentin	Fb, MyoFb, fibrocyte	細胞内骨格	2, 50, 61
desmin	MyoFb, (PC)	細胞収縮	61
SM-myosin	MyoFb	細胞収縮	61
SM22	MyoFb	細胞収縮	61
caldesmon	MyoFb, (SMC)	細胞収縮	61
fibronexus	MyoFb	細胞間接着	61
cadherin-9	腎間質細胞	細胞間接着	62
cadherin-11	MyoFb	細胞間接着	61
TGF- $\beta$	Fb, MyoFb, fibrocyte	増殖因子	2, 50, 61
CCN2(CTGF)	Fb, fibrocyte	増殖因子	50, 62
PDGF	Fb, fibrocyte	増殖因子	2, 50
FGF-2	Fb, fibrocyte	増殖因子	2, 50
CCL21	Fibrocyte	ケモカイン	50
PDGFR-2	腎間質細胞, (PC)	増殖因子受容体	2, 59
CCR7	Fibrocyte	ケモカイン	50
integrin $\alpha$ 1/ $\alpha$ 3/ $\alpha$ 5	Fb	細胞-マトリックス間接着	2, 59
integrin $\beta$ 1/ $\beta$ 3	Fb	細胞-マトリックス間接着	2, 59
type I (pro)collagen	Fb, fibrocyte, (SMC, PC)	細胞外基質	12, 50
type III collagen	Fb, fibrocyte	細胞外基質	2, 50
fibronectin(EDA)	Fb, MyoFb, fibrocyte	細胞外基質	2, 50, 61
MMP-2	Fb, MyoFb	細胞外基質代謝	63
MMP-9	Fb, fibrocyte	細胞外基質代謝	2, 50
DDR2	Fb, MyoFb	コラーゲン受容体	63

Fb : 線維芽細胞, MyoFb : myofibroblast, SMC : 血管平滑筋細胞, PC : 血管周囲細胞

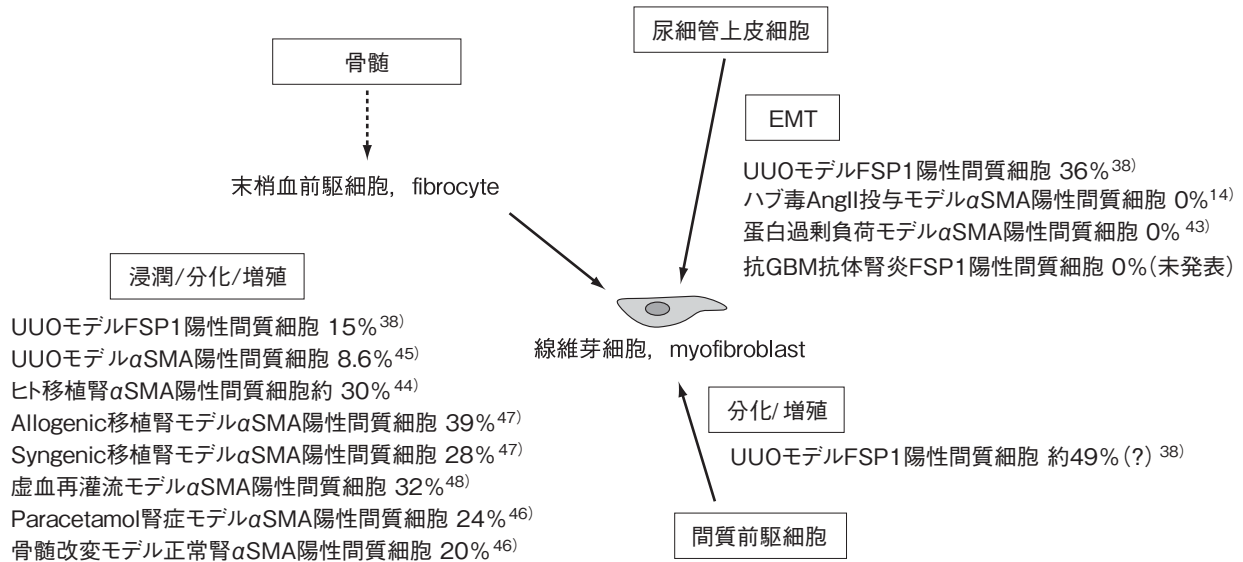


図 腎線維芽細胞の由来

由来の異なる線維芽細胞が、病態ごとの組成で腎間質線維化巣を構成している。

### 3. 樹状細胞(dendritic cell)

樹状細胞(dendritic cell : DC)は CD11c と MHC class II を発現する骨髄由来の抗原提示細胞であり、末梢の非リンパ組織に未分化状態で散在し、血液とリンパを介して緩やかにリンパ組織との間を循環している<sup>16)</sup>。正常腎皮質の尿細管周囲間質には骨髄性間質 DC とリンパ性形質細胞様 DC が 4 : 1 の比率で存在し、前者は緻密なネットワークを形成して免疫応答に関与する<sup>17)</sup>。実際、移植腎の急性拒絶反応では間質 DC 数が有意に増加し、また、ヒト IgA 腎症やマウス抗 GBM 抗体腎炎でも糸球体周囲間質への著明な浸潤が認められる<sup>16,17)</sup>。腎間質における典型的な抗原提示機能としては、腎実質に導入された抗原分子に反応して所属リンパ節に移行し、抗原特異的な CD4 陽性 T リンパ球を活性化する<sup>18)</sup>。一方、腎間質局所にとどまる DC は、虚血再灌流モデルにおいて tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  産生を介して腎障害性に<sup>19)</sup>、また、抗 GBM 抗体腎炎において間質に浸潤してきた CD4 陽性 T リンパ球に作用して interleukin (IL)-10 産生を誘導し、腎保護的に働いている可能性が示されている<sup>20)</sup>。

### 4. マクロファージ

正常な腎間質にも少数のマクロファージ(M $\phi$ )が存在するが<sup>21)</sup>、その役割は不明である。慢性進行性腎疾患で間質に浸潤した M $\phi$  は、腎実質細胞や ECM との相互作用で炎症促進的な環境を形成し、M $\phi$  由来の活性酸素や一酸化窒

素、炎症促進性サイトカイン(TNF- $\alpha$  など)や matrix metalloproteinases (MMPs) は腎実質を障害し、線維化促進性増殖因子(TGF- $\beta$  など)は線維化を促進する<sup>1)</sup>。一方、近年は M $\phi$  の有する抗線維化作用が注目されている。アンジオテンシン II 1 型受容体欠損マウスの骨髄を移植されたマウスの UVO モデルでは、間質の初期炎症に変化はないが、その後の M $\phi$  浸潤が減弱する結果線維化が増悪した<sup>22)</sup>。これは、アンジオテンシン II 1 型受容体を欠損した M $\phi$  の浸潤能および貪食能が低下しており、ECM や壊死組織が適切に処理されないためと考えられる。また、IL-4 と IL-13 で処理された M $\phi$  は IL-10 産生性となり、アドリマイシン腎症モデルマウスに輸注すると、腎間質に浸潤して腎線維化を抑制した<sup>23)</sup>。

### 5. その他

腎間質には健全状態で幹細胞/前駆細胞が存在し(次章参照)、また T リンパ球や形質細胞、NK 細胞、多核白血球が炎症巣に、また肥満細胞が線維化巣に観察されるが、詳細は省略する。

### 腎線維芽細胞の由来

長らく Fb は局所の前駆細胞に由来するものと考えられていたが、現在は多様な細胞起源が明らかとなってきた(図)。これらの Fb は、病態ごとに異なる組成で線維化巣

を形成していると考えられる。

### 1. 間質幹細胞/前駆細胞

Fbの一部は局所の前駆細胞に由来することが確認されており<sup>24,25)</sup>、腎間質においても幹細胞/前駆細胞の存在が示されている(次章参照)。後腎間葉系細胞は neural cell adhesion molecule (NCAM)陽性で、TECに分化する際に陰性化する<sup>26)</sup>。成熟した腎組織のストローマにもごく少数のNCAM陽性細胞が認められ、これらは間質幹細胞/前駆細胞と考えられており、線維化巣ではNCAM陽性間質細胞数が増加する<sup>26)</sup>。UUOモデルの腎間質に増加するFSP1陽性細胞の49%は間質幹細胞/前駆細胞由来と推定されるが(図)、健常腎での増殖レベルは尿管上皮前駆細胞と比較してきわめて低いことが示されている<sup>27)</sup>。

### 2. 上皮-間葉系形質転換(epithelial-mesenchymal transition : EMT)

EMTは胎生期のさまざまな器官形成において、いったん上皮細胞としての形質を発現した細胞から間葉系細胞が形成される現象で、上皮細胞はEMTの途上で細胞極性、細胞間接着およびサイトケラチンを消失する一方で、細胞形態や遊走能に関連する蛋白を発現し、F-アクチンのストレス線維を再編成して間葉系細胞となる<sup>1,28)</sup>。TECや炎症性浸潤細胞はTGF- $\beta$ 、epidermal growth factor (EGF)やfibroblast growth factor (FGF)-2といった液性因子産生や細胞間接着を介して、線維化巣においてTECから間質細胞へのEMTを誘導する<sup>1,28)</sup>。これらの因子のうちTGF- $\beta$ が最も強力なEMT誘導作用を有しており、そのシグナルはSmad2/3経路とRas/Rho/MAPキナーゼ経路を介して伝達される<sup>1,28)</sup>。Smad経路は標的遺伝子発現を直接誘導するほか、 $\beta$ -カテニン経路を間接的に活性化し、転写抑制因子であるSnailを誘導してE-カドヘリン発現を抑制する一方、フィブロネクチンや $\alpha$ SMA発現を促進する<sup>1,29)</sup>。さらにTGF- $\beta$ はSmad経路を介する作用発現の初期にId-1を<sup>30)</sup>、また遅れてJagged1/Notch経路を介したHey1を誘導し<sup>31)</sup>、E-カドヘリン発現を抑制する。さらに虚血/低酸素も、HIF-1活性化によるTGF- $\beta_1$ 産生亢進を介してEMTを誘導することが明らかとなった<sup>32)</sup>。TGF- $\beta$ によるE-カドヘリン遺伝子発現の低下はヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の処理により抑制されることから、E-カドヘリン遺伝子プロモーターに結合しているヒストンの脱アセチル化というエピジェネティック機構がEMTを制御している可能性がある<sup>33)</sup>。一方、EGFやFGF-2によるチロシンキナーゼ活性化はRas経路を介してRacとRhoを活性化し、両者のバランスにより細胞形態と遊走能が調節され

る<sup>1,28)</sup>。TECや炎症性浸潤細胞はさらにMMPやプラスミンを産生/活性化し、ECM変性や細胞への直接作用を介してEMTを促進する<sup>1,28,34,35)</sup>。TECとECMの局所接着部位では、integrin-linkedキナーゼとともにPINCH-1やHic-5などの局所接着アダプター分子がTGF- $\beta$ により誘導され、複合体を形成してEMTを促進する<sup>36,37)</sup>。

*In vitro*では、EMTに平行して培養TECにFSP1が発現誘導される<sup>1,28)</sup>。*In vivo*においても、UUOモデルの線維化巣を形成するFSP1陽性間質細胞の36%がEMTを介したTEC由来細胞であった<sup>38)</sup>(図)。ただしEMTの関与は病態依存的と考えられ、われわれが同じ実験系で抗GBM抗体腎炎を検討したところ、TEC由来の腎間質細胞は検出されなかった(未発表)。最近、FSP1遺伝子のシス因子であるFTS-1とトランス因子であるCBF-A/KAP-1が<sup>3)</sup>、FSP1のみならず多数のEMT関連分子(Snail、ビメンチン、1型コラーゲンなど)の発現調節に関与していることが明らかとなり<sup>39)</sup>、EMTの中心的な初期転写調節機構として注目されている。

培養TECではTGF- $\beta_1$ により $\alpha$ SMA発現も誘導され、 $\alpha$ SMA陽性間質細胞もTECに由来する可能性がある<sup>1,40)</sup>。尿管上皮構造内に存在する幹細胞/前駆細胞はUUOモデルにおいてTECに分化するほか、 $\alpha$ SMA陽性間質細胞にも分化することが示されている<sup>27)</sup>。細胞生物学的な見地からは、 $\alpha$ -SMAを発現する細胞は収縮力は増加するが遊走能は低下するため<sup>41)</sup>、瘢痕収縮には積極的に関与しても線維化巣拡大への関与は限定されることから、 $\alpha$ SMA陽性TECのEMT現象には疑問が残る<sup>1)</sup>。 $\alpha$ SMA陽性TECはヒト腎生検組織のごく限られた部位に認められるのみであり<sup>42)</sup>、また、 $\alpha$ SMA発現をマーカーとしたEMTの検討では、TEC由来の間質細胞が観察されない報告が認められ<sup>14,43)</sup>、これらの病態においてEMTが関与しないのか、もしくは $\alpha$ SMA陽性細胞が関与しないのかは明らかではない<sup>1)</sup>。

### 3. (骨髄由来)末梢血前駆細胞

移植腎の間質にレシピエント由来の $\alpha$ SMA陽性間質細胞が確認され<sup>44)</sup>、末梢血から浸潤してくるFb/MyoFbが注目されるようになった。

骨髄を改変したUUOモデルマウスにおいては、FSP1陽性間質細胞の15%が<sup>38)</sup>、また $\alpha$ SMA陽性間質細胞の8.6%がドナー骨髄に由来しているに過ぎず<sup>45)</sup>、特に後者はI型コラーゲン産生細胞には分化しなかった。一方、骨髄改変後の虚血再灌流モデルや中毒性腎症モデル、また、ヒトおよびラット移植腎の検討では、 $\alpha$ SMA陽性間質細胞の24~

39%が骨髄に由来しており<sup>44,46~48)</sup>(図), そのなかにはI型コラーゲン産生細胞も確認された<sup>48)</sup>。

細胞表面マーカーを用いたUUOモデルマウスの実験では、汎白血球マーカーCD45/幹細胞マーカーCD34共陽性で、I型コラーゲンが細胞表面に陽性の間質細胞がCCL21/CCR7系を介して腎に浸潤しており<sup>49,50)</sup>、骨髄間質ストローマ細胞由来のfibrocyte<sup>51)</sup>に類似の細胞と考えられている。またCD45/FSP1共陽性の間質細胞がUUOモデルマウスで確認されており、その細胞群のなかにI型コラーゲン産生細胞が集積することから<sup>10)</sup>、この系でもFSP1陽性間質細胞の一部は骨髄由来であることが示された。

これら異なる実験系による末梢血前駆細胞由来の腎間質細胞データは未整理であり、少なくとも一部は同一の細胞群を捉えているものと推定される。

### 腎間質細胞の機能制御

FbはECMとその代謝酵素の産生に加え、間質細胞間もしくは接触する上皮細胞や血管内皮細胞との間で液性因子を介した活発なネットワークを形成し、臓器発生や恒常性維持に働いている<sup>1)</sup>。その機能には臓器特異性があり<sup>52)</sup>、例えば、腎Fbはエリスロポエチンやプロスタグランジン産生により造血や血流の調節を担っている<sup>2,21)</sup>。また、骨髄質のFbは張度の大きな変動に適応するため、高張な環境ではCOX2を高発現してアポトーシスへの抵抗性を獲得するという機構を発達させたが<sup>53)</sup>、それがCOX2阻害薬の腎毒性の一因となっている。そして、病的環境における腎間質細胞の機能制御の破綻、例えば活性化されたTECや浸潤してきた炎症性細胞との接触やそれらが産生するTGF- $\beta_1$ やFGF-2などの液性因子の作用、変性したECMからのインテグリンを介したシグナル、また低酸素や高血糖などの環境変化は、上記のように異なる起源から腎Fbを動員しつつ活性化する<sup>1,2,54)</sup>。活性化されたFbは内皮細胞との相互作用でさらに細胞浸潤を誘導し、浸潤細胞はFbからのシグナルにตอบสนองし、間質にとどまりながら増殖、サイトカイン分泌、アポトーシスなどの挙動が決定され、炎症～線維化が遷延する<sup>2,54)</sup>。線維化巣を形成しているFbは、正常な組織に少数存在するFbと比較して増殖能、ECM蛋白産生能および遊走能が亢進しており、*in vitro*の培養環境においてもその形質が温存されることから<sup>25,55)</sup>、由来の異なるヘテロな細胞群であることに加えて、何らかのエピジェネティック制御が関連しているものと考えられる<sup>52)</sup>。

### おわりに

以上述べてきたように、腎間質細胞は複数の細胞種からなり、また由来の異なるFbが病態ごとの組成で線維化巣を形成すると考えられる。しかし上述のように各細胞の定義は曖昧であり、それらの定量的な評価も困難なため、臨床応用可能な抗腎線維化療法の開発には程遠いのが現状である。今後、学際的/国際的な規模での用語や概念を定義するコンセンサスミーティングの開催が期待される。

### 文献

1. Okada H, Kalluri R. Cellular and molecular pathways that lead to progression and regression of renal fibrogenesis. *Curr Mol Med* 2005 ; 5 : 467-474.
2. Strutz F, Zeisberg M. Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2992-2998.
3. Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol* 2007 ; 257 : 143-179.
4. Buckley CD, Halder S, Hardie D, Reynolds G, Torensma R, De Villeroche VJ, Brouty-Boye D, Isacke CM. Report on antibodies submitted to the stromal cell section of HLDA8. *Cell Immunol* 2005 ; 236 : 29-41.
5. Strutz F, Okada H, Lo CW, Danoff TM, Carone RL, Tomaszewski JE, Neilson EG. Identification and characterization of a fibroblast marker : FSP1. *J Cell Biol* 1995 ; 130 : 393-405.
6. Okada H, Ban S, Nagao S, Takahashi H, Suzuki H, Neilson EG. Progressive renal fibrosis in murine polycystic kidney disease : an immunohistochemical observation. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 587-597.
7. Iwano M, Fischer A, Okada H, Pleith D, Xue C, Danoff T, Neilson EG. Conditional abatement of tissue fibrosis using nucleotide analogs to corrupt DNA replication selectively in transgenic fibroblasts. *Mol Ther* 2001 ; 3 : 149-159.
8. Nishitani Y, Iwano M, Yamaguchi Y, Harada K, Nakatani K, Akai Y, Nishino T, Shiiki H, Kanauchi M, Saito Y, Neilson EG. Fibroblast-specific protein 1 is a specific prognostic marker for renal survival in patients with IgAN. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 1078-1085.
9. Le Hir M, Hegyi I, Cueni-Loffing D, Loffing J, Kaissling B. Characterization of renal interstitial fibroblast-specific protein 1/S100A4-positive cells in healthy and inflamed rodent kidneys. *Histochem Cell Biol* 2005 ; 123 : 335-346.
10. Inoue T, Plieth D, Venkov CD, Xu C, Neilson EG. Antibodies against macrophages that overlap in specificity with fibroblasts. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2488-2493.
11. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Pillat ML, Gabbiani G. The myofibroblast ; one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 1807-1816.

12. Okada H, Inoue T, Kanno Y, Kobayashi T, Ban S, Kalluri R, Suzuki H. Renal fibroblast-like cells in Goodpasture syndrome rats. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 597-606.
13. Wiggins R, Goyal M, Merritt S, Killen PD. Vascular adventitial cell expression of collagen I messenger ribonucleic acid in anti-glomerular basement membrane antibody-induced crescentic nephritis in the rabbit. *Labo Invest* 1993 ; 68 : 557-565.
14. Faulkner JL, Szczykalski LM, Springer F, Barnes JL. Origin of interstitial fibroblasts in an accelerated model of angiotensin II -induced renal fibrosis. *Am J Pathol* 2005 ; 167 : 1193-1205.
15. Takeji M, Moriyama T, Oseto S, Kawada N, Hori M, Imai E, Miwa T. Smooth muscle  $\alpha$ -actin deficiency in myofibroblasts leads to enhanced renal tissue fibrosis. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 40193-40200.
16. Krueger T, Benke D, Eitner F, Lang A, Wirtz M, Hamilton-Williams EE, Engel DR, Giese B, Mueller-Newen G, Floege J, Kurts C. Identification and functional characterization of dendritic cells in the healthy murine kidney and in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 613-621.
17. Woltman AM, de Fijter JW, Zuidwijk K, Vlug AG, Bajema IM, van der Kooij SW, van Ham V, van Kooten C. Quantification of dendritic cell subsets in human renal tissue under normal and pathological condition. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1001-1008.
18. Edgerton KL, Kausman JY, Li M, O'Sullivan K, LoC, Hutchinson P, Yagita H, Holdsworth SR, Kitching AR. Intrarenal antigens activate CD4<sup>+</sup> cells via co-stimulatory signals from dendritic cells. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 515-526.
19. Dong X, Swaminathan S, Bachman LA, Croatt AJ, Nath KA, Griffin MD. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 619-628.
20. Scholz J, Lukacs-Kornek V, Engel DR, Specht S, Kiss E, Eitner F, Floege J, Groene HJ, Kurts C. Renal dendritic cells stimulate IL-10 production and attenuate nephrotoxic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 527-537.
21. Kaissling B, Hegyi I, Loffing J, Le Hir M. Morphology of interstitial cells in the healthy kidney. *Anat Embryol* 1996 ; 193 : 303-318.
22. Nishida M, Fujinaka H, Matsusaka T, Price J, Kon V, Fogo AB, Davidson JM, Linton MF, Fazio S, Homma T, Yoshida H, Ichikawa I. Absence of angiotensin II type 1 receptor in bone-marrow-derived cells is detrimental in the evolution of renal fibrosis. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1859-1868.
23. Wang Y, Wang YP, Zheng G, Lee VWS, Ouyang L, Chang DHH, Mahajan D, Coombs J, Wang YM, Alexander SI, Harris DCH. *Ex vivo* programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 290-299.
24. Lang H, Fekete DM. Lineage analysis in the chicken inner ear shows differences in clonal dispersion for epithelial, neuronal, and mesenchymal cells. *Dev Biol* 2001 ; 234 : 120-137.
25. Strutz F, Zeisberg M, Hemmerlein B, Sattler B, Hummel K, Becker V, Mueller GA. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1521-1538.
26. Markovic-Lipkovski J, Mueller CA, Klein G, Flad T, Klatt T, Blaschke S, Wessels JT, Mueller GA. Neural cell adhesion molecule expression on renal interstitial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1558-1566.
27. Yamashita S, Maeshima A, Nojima Y. Involvement of renal progenitor tubular cells in epithelial-to-mesenchymal transition in fibrotic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2044-2051.
28. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 1776-1784.
29. Yoshino J, Monkawa T, Tsuji M, Inukai M, Itoh H, Hayashi M. Snail 1 is involved in the renal epithelial-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 362 : 63-68.
30. Li Y, Yang J, Luo JH, Dedhar S, Liu E. Tubular epithelial cell dedifferentiation is driven by the helix-loop-helix transcriptional inhibitor Id1. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 449-460.
31. Zavadil J, Cermak L, Soto-Nieves N, Boettinger EP. Integration of TGF- $\beta$ /Smad and Jagged1/Notch signalling in epithelial-to-mesenchymal transition. *EMBO J* 2004 ; 23 : 1155-1165.
32. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, Shrimanker N, Akai Y, Hohenstein B, Saito Y, Johnson RS, Kretzler M, Cohen CD, Eckardt KU, Iwano M, Haase VH. Hypoxia promotes fibrogenesis *in vivo* via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3810-3820.
33. Yoshikawa M, Hishikawa K, Marumo T, Fujita T. Inhibition of histone deacetylase activity suppresses epithelial-to-mesenchymal transition induced by TGF- $\beta$ 1 in human renal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 58-65.
34. Cheng S, Pollock AS, Mahimkar R, Olson JL, Lovett DH. Matrix metalloproteinase 2 and basement membrane integrity : a unifying mechanism for progressive renal injury. *FASEB J* 2006 ; 20 : 1898-1900.
35. Zhang G, Kernan KA, Collins SJ, Cai X, Lopez-Guisa J, Degen JL, Shvil Y, Eddy AA. Plasmin (ogen) promotes renal interstitial fibrosis by promoting epithelial-to-mesenchymal transition : role of plasmin-activated signals. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 846-859.
36. Li Y, Dai C, Wu C, Liu Y. PINCH-1 promotes tubular epithelial-to-mesenchymal transition by interacting with integrin-linked kinase. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2534-2543.
37. Tumbarello DA, Turner CE. Hic-5 contributes to epithelial-mesenchymal transformation through a RhoA/ROCK-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2007 ; 211 : 736-747.
38. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 341-350.

39. Venkov CD, Link AJ, Jennings JL, Plieth D, Inoue T, Nagai K, Xu C, Dimitrova YN, Rauscher III FJ, Neilson EG. A proximal activator of transcription in epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 482-491.
40. Fan L, Sebe A, Peterfi Z, Masszi A, Thirone ACP, Rotstein OD, Nakano H, McCulloch CA, Szaszi K, Mucsi I, Kapus A. Cell contact-dependent regulation of epithelial-myofibroblast transition via the Rho-Rho kinase-Phospho-Myosin pathway. *Mol Biol Cell* 2007 ; 18 : 1083-1097.
41. Ronnov-Jessen L, Petersen OW. A function for filamentous alpha-smooth muscle actin : retardation of motility in fibroblasts. *J Cell Biol* 1996 ; 134 : 67-80.
42. Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, Dell'Antonio G, Grillo C, Grillo P, Strutz F, Mueller GA, Colasanti G, D'Amico G. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 137-146.
43. Ikeda Y, Jung YO, Kim HS, Oda T, Lopez-Guisa J, Maruvada R, Diamond DL, Martin KJ, Wing D, Cai X, Eddy AA. Exogenous bone morphogenic protein-7 fails to attenuate renal fibrosis in rats with overload proteinuria. *Nephron Exp Nephrol* 2004 ; 97 : e123-e135.
44. Grimm PC, Nickerson P, Jeffery J, Savani RC, Gough J, McKenna RM, Stern E, Rush DN. Neointimal and tubulointerstitial infiltration by recipient mesenchymal cells in chronic renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 93-97.
45. Roufosse CR, Bou-Gharios G, Prodromidi E, Alexakis C, Jeffery R, Khan S, Otto WR, Alter J, Poulosom R, Cook HT. Bone marrow-derived cells do not contribute significantly to collagen I synthesis in a murine model of renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 775-782.
46. Direkze NC, Forbes SJ, Brittan M, Hunt T, Jeffery R, Preston SL, Poulson R, Hodivala-Dilke K, Alison MR, Wright NA. Multiple organ engraftment by bone-marrow-derived myofibroblasts and fibroblasts in bone-marrow-transplanted mice. *Stem Cells* 2003 ; 21 : 514-520.
47. Broekema M, Harmsen MC, Koerts JA, van Kooten TG, Navis G, van Luyn MJA, Popa ER. Tubular engraftment and myofibroblast differentiation of recipient-derived cells after experimental kidney transplantation. *Transplantation* 2007 ; 84 : 1003-1011.
48. Broekema M, Harmsen MC, van Luyn MJA, Koerts JA, Petersen AH, van Kooten TG, van Goor H, Navis G, Popa ER. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the renal interstitial myofibroblast population and produce procollagen I after ischemia/reperfusion in rats. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 18 : 165-175.
49. Sakai N, Wada T, Yokoyama K, Lipp M, Ueha S, Matsushima K, Kaneko S. Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. *PNAS* 2006 ; 103 : 14098-14103.
50. Wada T, Sakai N, Matsushima K, Kaneko S. Fibrocytes : a new insight into kidney fibrosis. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 269-273.
51. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med* 1994 ; 1 : 71-81.
52. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, Bondre C, van de Rijn M, Botstein D, Brown PO. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *PNAS* 2002 ; 99 : 12877-12882.
53. Rao R, Hao CM, Breyer MD. Hypertonic stress activates glycogen synthase kinase 3b-mediated apoptosis of renal medullary interstitial cells, suppressing an NFkB-driven cyclooxygenase-2-dependent survival pathway. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 3949-3955.
54. Parsonage G, Filer AD, Haworth O, Nash GB, Ed Rainger G, Salmon M, Buckley CD. A stromal address code defined by fibroblasts. *Trends Immunol* 2005 ; 26 : 150-156.
55. Strutz F, Renziehausen A, Dietrich M, Amin J, Becker V, Heeg M, Rastaldi MP, Mueller GA. Cortical fibroblast culture from human biopsies. *J Nephrol* 2001 ; 14 : 190-197.
56. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Worrall JG, Edwards JCW. Light microscopic characterisation of the fibroblast-like synovial intimal cell. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 1179-1184.
57. Bachmann S, Le Hir M, Eckardt KU. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem* 1993 ; 41 : 335-341.
58. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest* 2007 ; 87 : 858-870.
59. Clayton A, Steadman R, Willimas JD. Cells isolated from the human cortical interstitium resemble myofibroblasts and bind neutrophils in an ICAM-1-dependent manner. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 604-615.
60. Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990 ; 63 : 21-29.
61. Desmouliere A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and pathologic soft tissue remodeling : role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis. *Lab Invest* 2003 ; 83 : 1689-1707.
62. Thedieck C, Kalbacher H, Kuczuk M, Mueller GA, Mueller CA, Klein G. Cadherin-9 is a novel cell surface marker for the heterogeneous pool of renal fibroblasts. *PLoS ONE* 2007 ; 2 : e657.
63. Olaso E, Labrador JP, Wang L, Ikeda K, Eng FJ, Klein R, Lovett DH, Lin HC, Friedman SL. Discoidin domain receptor 2 regulates fibroblast proliferation and migration through the extracellular matrix in association with transcriptional activation of matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 3606-3613.