

特集：糖尿病性腎症の成因と病態—新たな展開

# ケモカイン-ケモカイン受容体の役割

原 章規 和田隆志

## はじめに

糖尿病性腎症の成因として、主として高血糖により引き起こされる細胞内代謝異常，蛋白分子の修飾・構造変化，レニン・アンジオテンシン系(RAS)の関与を含めた糸球体内血行動態的異常に遺伝的素因などが相互に作用しながら腎臓の機能的および構造的変化を引き起こし発症・進展する可能性が考えられている(図1)<sup>1)</sup>。臨床的には，アルブミン尿の測定により早期診断が行われ，アルブミン尿は腎および生命予後予測因子として重要である<sup>2)</sup>。

一方，糖尿病性腎症の病理所見には，糸球体および間質の細胞外基質(extracellular matrix：ECM)の蓄積と並んで，単球・マクロファージに代表される骨髄由来の炎症・免疫担当細胞がみられる<sup>3,4)</sup>。細胞および分子機序として，骨髄由来細胞の遊走，浸潤，活性化に関与する接着分子，ケモカインおよび炎症性サイトカインの発現の亢進がみられ

る。このように，高血糖を基盤とする腎組織障害の過程に炎症が関与することが判明してきた(図2)<sup>5)</sup>。ここでの炎症とは，他稿で述べられているように“microinflammation”と呼ばれ，血管を首座とする軽度の炎症を意味する。これらの炎症に関与する分子群のうち，ケモカインおよびその受容体は炎症・免疫担当細胞の相互作用および腎への浸潤に関与する重要な要素である<sup>5)</sup>。さらに，ケモカインは白血球走化性因子にとどまらず，腎局所においてケモカイン受容体を介し多彩な機能を示すことが明らかになってきた。

そこで本稿では，糖尿病性腎症の成因・病態のうち，それにかかわる代表的なケモカイン-ケモカイン受容体の関与について，最近の知見を概説する。

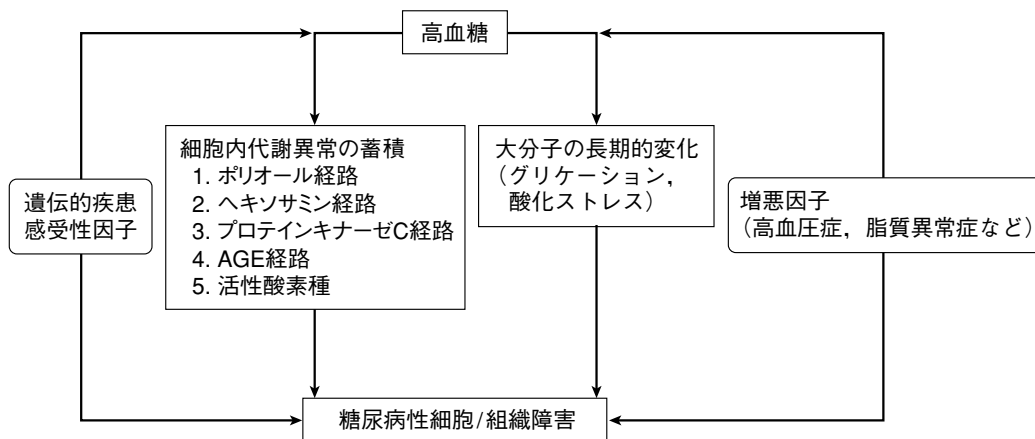


図1 高血糖による糖尿病合併症の発症・進展 AGE：advanced glycation endproducts (文献1より引用，改変)

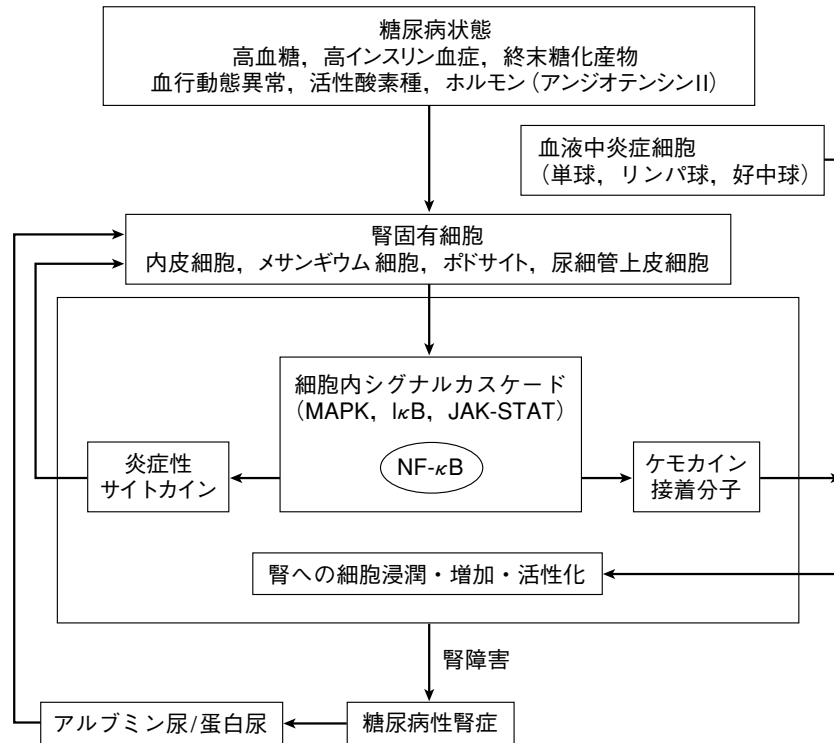


図 2 糖尿病性腎症における炎症性分子とシグナル伝達経路

MAPK : mitogen-activated protein kinase, I $\kappa$ B : inhibitor of NF- $\kappa$ B, JAK-STAT : Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, NF- $\kappa$ B : nuclear factor  $\kappa$ B  
(文献 5 より引用, 改変)

### Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/ CCL2—CCR2

MCP-1/CCL2 およびその受容体である CCR2 は、単球・マクロファージを代表とする骨髄由来細胞の腎臓への遊走・活性化に重要な役割を果たす。加えて、腎固有細胞の機能調節にも関与していることが判明している。

#### 1. 骨髄由来細胞

##### 1) 単球・マクロファージ

MCP-1 欠損 (MCP-1<sup>-/-</sup>) マウスのストレプトゾトシン (STZ) 誘発性糖尿病モデルでは、組織障害やアルブミン尿の改善とともに、腎における単球・マクロファージの集積が著しく減少する<sup>5)</sup>。THP-1 細胞を用いた *in vitro* での検討では、高糖状態により MCP-1 の発現が亢進することが mRNA および蛋白レベルで確認されている<sup>6)</sup>。高糖で誘導された MCP-1 の発現は内皮細胞への接着とともに、reactive oxygen species (ROS), protein kinase C (PKC), extracellular signal regulated kinase (ERK) 1/2 ならびに p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) の阻害薬で抑制されたことから、これらの経路が単球における MCP-1 産生に関与して

いる可能性が示されている<sup>5,6)</sup>。ネフローゼ症候群をきたして多量の蛋白尿を生じているヒト糖尿病性腎症における組織学的検討では、間質における CD68 陽性マクロファージ数と尿中 MCP-1 濃度が相関することが報告されている<sup>7)</sup>。

##### 2) CD45/1 型コラーゲン二重陽性細胞

腎臓を含む臓器線維化に関与する細胞成分として、骨髄由来の circulating mesenchymal progenitor cells である CD45/1 型コラーゲン二重陽性 (CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup>) 細胞が知られるようになった。本細胞集団は CD34 や CD45 などの細胞表面マーカーが陽性であり、1 型コラーゲンやフィブロネクチンといった細胞外基質を産生する<sup>8)</sup>。マウスの一側尿管結紮モデルにおいて、CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup> 細胞は主に腎間質に浸潤し、腎線維化に関与することが報告された。これらの CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup> 細胞の一部は CCR2 陽性であり、腎局所において発現の亢進した MCP-1 が CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup> 細胞を介して腎線維化に関与する可能性が示されている<sup>8)</sup>。実際、ヒト糖尿病性腎症の腎生検組織においても、CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup> 細胞が存在することが報告されている (図 3 a)<sup>9)</sup>。さらに浸潤した CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup> 細胞数は、進行したびまん性病変を認める例で増加し (図 3b)、間質線維化や腎機能の程度に相関

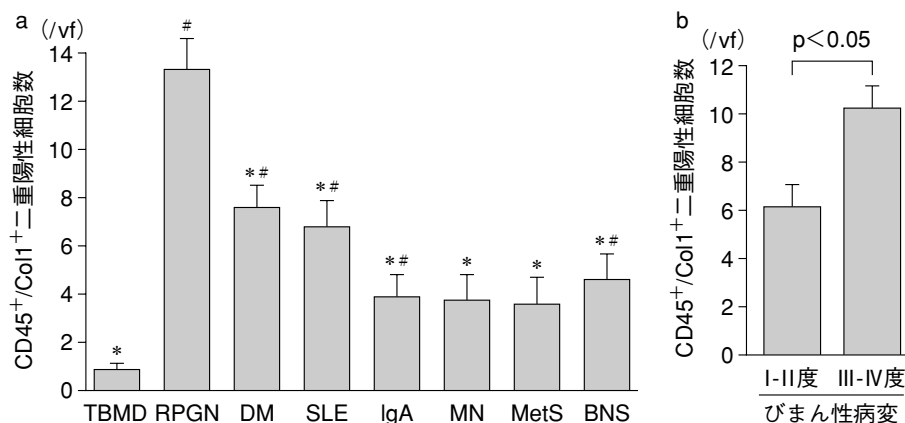


図 3 CKD 患者の腎生検組織における CD45/1 型コラーゲン二重陽性細胞数

TBMD : thin basement membrane disease, RPGN : rapidly progressive glomerulonephritis, DM : diabetes mellitus, SLE : systemic lupus erythematosus, IgA : IgA nephropathy, MN : membranous nephropathy, MetS : metabolic syndrome, BNS : benign nephrosclerosis

#p<0.05 vs. TBMD, \*p<0.05 vs. RPGN

(文献 9 より引用, 改変)

表 CKD における間質 CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup>細胞数と臨床病理学的所見との関連

	r	p
病理学的パラメーター		
糸球体硬化	0.144	NS
間質線維化	0.374	<0.01
CD68 陽性細胞数	0.386	<0.05
臨床学的パラメーター		
蛋白尿	0.12	NS
血清クレアチニン値	0.331	<0.05
CRP	0.317	<0.05
HbA <sub>1c</sub>	-0.271	NS
eGFR	-0.352	<0.05
Ccr	-0.451	<0.05

NS : not significant, Ccr : creatinine clearance, HbA<sub>1c</sub> : hemoglobin A<sub>1c</sub>

(文献 9 より引用, 改変)

することから、本細胞集団と病態との関連が示唆される(表)<sup>9)</sup>。われわれは、高糖培養下のヒト末梢血由来 CD45<sup>+</sup>/Col1<sup>+</sup>細胞に CCR2 が発現し、MCP-1 の添加により 1 型コラーゲンの産生が亢進することを確認している。

## 2. 腎固有細胞

### 1) メサンギウム細胞

これまで種々の因子がメサンギウム細胞における MCP-1 産生を増加させることが知られている。具体的には、高糖, transforming growth factor(TGF)- $\beta_1$ , advanced glycation endproducts(AGEs)-receptor for AGEs(RAGE), ROS,

PKC, nuclear factor(NF)- $\kappa$ B の活性化および機械的進展などが報告されている<sup>5)</sup>。また、アンジオテンシン II はメサンギウム細胞における MCP-1 産生を直接刺激する<sup>5)</sup>。さらに、腎局所にて発現の亢進した MCP-1 はメサンギウム細胞における IV 型コラーゲンやフィブロネクチンといった細胞外基質の産生を促進する<sup>10)</sup>。この MCP-1 による ECM 産生は TGF- $\beta_1$  および NF- $\kappa$ B 依存性であり、これまでの報告と併せて、高糖下のメサンギウム細胞には MCP-1-TGF- $\beta_1$  の正のフィードバック機構が存在することが示唆されている。

一方、レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬や peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)- $\gamma$  のアゴニスト作用を有するチアゾリジン系薬剤は培養メサンギウム細胞の MCP-1 産生を抑制する<sup>11,12)</sup>。また、ビタミン D アナログが NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し、MCP-1 の発現を減少させることが報告されている<sup>13)</sup>。

### 2) 糸球体上皮細胞

近年、糸球体上皮細胞に MCP-1-CCR2 の系が存在し、糖尿病状態における“podocytopathy”に関与することが判明してきた。培養糸球体上皮細胞において、AGE-RAGE シグナルを介し MCP-1 の発現が誘導される<sup>14)</sup>。また、MCP-1 は CCR2 を介して細胞骨格であるアクチンを再構成し、糸球体上皮細胞の運動性ならびにアルブミンの透過性を増加させる<sup>5)</sup>。糸球体上皮細胞におけるこれらの構造および機能の変化は、RAGE や MCP-1 に対する中和抗体および CCR2 阻害薬により抑制された。一方、MCP-1 のスリット

膜に対する作用も報告されている。ヒト培養糸球体上皮細胞において、CCR2 に結合した MCP-1 により Rho キナーゼ依存性にネフリンの発現が減少した<sup>5)</sup>。In vivo では、糸球体上皮細胞上の CCR2 が macrophage metalloelastase (MMP-12) を介して糸球体基底膜の障害とともに蛋白尿を増加させる<sup>15)</sup>。加えて、MCP-1<sup>-/-</sup>マウスの STZ 誘発性糖尿病モデルマウスにおいては、対照マウスと比較してアルブミン尿の減少とともにネフリンの発現が改善することが示されている<sup>5)</sup>。ヒトにおいても、顕性腎症患者の腎組織では糸球体上皮細胞における CCR2 の過剰発現を認める。以上の結果は、糸球体上皮細胞における MCP-1-CCR2 が糖尿病における蛋白尿の発症・進展機序に直接関与していることを示唆している。

### 3) 内皮細胞

ヒト臍静脈内皮細胞において、高糖または酸化リポ蛋白負荷による p38 MAPK や NF- $\kappa$ B 経路を介した MCP-1 の産生が知られている<sup>3)</sup>。最近では、大動脈内皮細胞において、一過性の高糖刺激により NF- $\kappa$ B の p65 サブユニットのプロモーターに連関するヒストンのメチル化が誘導され、正常糖濃度に戻した後も MCP-1 の遺伝子発現が持続的に亢進することが報告された<sup>16)</sup>。現時点では、内皮細胞を含む腎固有細胞における同様のエピジェネティクスの存在については推測の域を出ない。

### 4) 尿細管上皮細胞

高糖や尿蛋白により尿細管上皮細胞から MCP-1 が産生され、間質病変に関与することが知られている<sup>3,17)</sup>。高糖下の尿細管上皮細胞からの MCP-1 産生の促進因子として、腎臓病の進展に関与する成長因子である midkine が知られるようになった<sup>17)</sup>。

### 3. 糸球体硬化/間質線維化と MCP-1-CCR2

これまでの検討から、MCP-1-CCR2 シグナリングおよびその経路に存在する MAPK の阻害により、糸球体硬化および間質線維化が改善し、尿中アルブミン排泄量が減少することから、MCP-1-CCR2 の腎症への関与が示されている<sup>5,18)</sup>。ヒト糖尿病性腎症においても、ネフローゼ症候群を呈し、進行した尿細管間質病変を有する患者において、間質の MCP-1 発現の亢進がみられる<sup>7)</sup>。また、RAS 阻害薬のほか<sup>5)</sup>、チアゾリジン系薬剤による介入により、アルブミン尿および尿中 MCP-1 の減少が認められている<sup>19)</sup>。また、スピロラクソンを用いたアルドステロン阻害による尿中 MCP-1 値の低下も報告されている<sup>20)</sup>。

## Fractalkine/CX3CL1—CX3CR1

Fractalkine/CX3CL1 は、単球、T 細胞および natural killer (NK) 細胞に対する走化性を有するケモカインである<sup>5)</sup>。細胞膜での膜結合型としても存在し、受容体である CX3CR1 との間で接着分子として作用している。糖尿病状態では、CX3CR1 とともにヒト糖尿病患者の冠動脈硬化部位に発現しているほか、最近では、ヒト大動脈平滑筋細胞や脂肪細胞における発現が報告されている<sup>21,22)</sup>。高糖や AGEs などが fractalkine の発現を亢進させることが知られている<sup>5)</sup>。

### 1. 骨髄由来細胞

#### 単球・マクロファージ

マウスおよびヒト単球において CX3CR1 が陽性であることが知られている<sup>5)</sup>。1 型糖尿病モデルラットの腎における検討では、浸潤細胞に CX3CR1 の発現を認め、その一部は ED3 陽性マクロファージであることが報告されている<sup>23)</sup>。しかしながら、糖尿病性腎症における CX3CR1 の発現亢進の機能的役割については、十分に解明されていない。

### 2. 腎固有細胞

#### 1) 内皮細胞

STZ による糖尿病ラットの腎における検討では、糸球体および傍尿細管毛細血管に fractalkine の発現の亢進がみられる<sup>23)</sup>。内皮細胞上に発現する fractalkine は、CX3CR1 陽性の浸潤細胞が腎血管壁に接着する際に必要であると考えられる。

#### 2) 尿細管上皮細胞

近位尿細管上皮細胞への蛋白過剰負荷により、NF- $\kappa$ B および p38MAPK 依存的経路により fractalkine の発現が亢進することが知られている<sup>5)</sup>。

## Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES)/CCL5—CCR5

RANTES/CCL5 は単球・マクロファージ、顆粒球および T 細胞の走化性因子であり、種々の腎固有細胞で発現する<sup>5)</sup>。

### 1. 骨髄由来細胞

間質における RANTES の受容体である CCR5 陽性の浸潤細胞数は尿中 RANTES 濃度と相関することが報告されている<sup>5)</sup>。また、2 型糖尿病患者の peripheral blood mononuclear cells (PBMC) を用いた ex vivo の検討では、tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  や interleukin (IL)-18 による RAN-

TES の産生が健常者と比較して亢進していた<sup>24)</sup>。CCR5 陽性浸潤細胞における RANTES-CCR5 シグナリングを介した炎症の増幅経路の存在が示唆される。

## 2. 腎固有細胞

メサンギウム細胞, 尿細管上皮細胞および線維芽細胞において RANTES の発現が誘導される<sup>5)</sup>。腎局所における RANTES の発現は, MCP-1 と同様に, 蛋白過剰負荷, RAS の活性化および TNF- $\alpha$  などのサイトカインにより誘導されることが知られている<sup>5)</sup>。

## 3. ヒト糖尿病性腎症との関連

耐糖能異常および 2 型糖尿病患者の血清 RANTES 濃度は正常対照と比較して上昇していることが報告されている<sup>5)</sup>。また微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者では, 正常アルブミン尿患者に比較して尿中 RANTES 濃度が高値であることが知られている<sup>25)</sup>。さらに, 顕性腎症を有する 2 型糖尿病患者での腎生検組織を用いた組織学的検討では, 主に尿細管上皮細胞で RANTES の発現が亢進し, その発現の程度は蛋白尿や間質の細胞浸潤と相関していた<sup>5)</sup>。一方, 日本人の 2 型糖尿病患者における RANTES および CCR5 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型について検討された結果, CCR5 59029 A(+ ) の genotype が腎症の発症または進展と相関がみられた<sup>26)</sup>。

以上の事実から, ヒト糖尿病性腎症における RANTES およびその受容体 CCR5 の関与が示唆されている。

## Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12 —CXCR4

SDF-1/CXCL12 は受容体である CXCR4 を介して白血球走化性因子として作用するほか, 癌の転移, 血管新生および組織再生に関与する<sup>27)</sup>。腎臓では主に糸球体上皮細胞で産生され, 生理学的には, 内皮細胞に発現している CXCR4 に作用し腎血管形成を制御していることが知られている<sup>27)</sup>。最近, 糖尿病性腎症の進展における SDF-1 の関与が報告された。

### 腎固有細胞

2 型糖尿病モデルマウスを用いた検討にて, SDF-1 は糸球体上皮細胞に過剰発現していることが判明した<sup>28)</sup>。SDF-1 の特異的アンタゴニストである NOX-A12 の投与により, 糸球体上皮細胞数の増加, 糸球体硬化の進展抑制および傍尿細管毛細血管が維持される効果が確認された。また, 臨床的にアルブミン尿の発症が抑制された<sup>28)</sup>。分子レベルでは, SDF-1 阻害により, ネフリンおよびポドシンの

mRNA 発現が維持されることが報告されている<sup>29)</sup>。

以上の結果から, 糸球体上皮細胞で過剰産生される SDF-1 は, 糖尿病性腎症における蛋白尿および糸球体硬化に関与することが示唆されている。

## その他のケモカイン

糖尿病モデルラットの拡張尿細管において, macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3 $\alpha$ )/CCL20 の発現の亢進に伴って T 細胞の集積を認めることから, MIP-3 $\alpha$  を介した T リンパ球の炎症および線維化への関与が示唆されている<sup>30)</sup>。また, 2 型糖尿病性腎症の患者尿において, epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78)/CXCL5, interleukin-8 (IL-8)/CXCL8, monokine induced by  $\gamma$ -interferon (MIG)/CXCL9, interferon-inducible protein of 10 kD (IP-10)/CXCL10 といったケモカイン濃度が高値であり, アルブミン尿や HbA<sub>1c</sub> 値と相関することが報告されている<sup>25,31)</sup>。

## おわりに

糖尿病性腎症の進展における炎症性機序のうち, ケモカイン-ケモカイン受容体が重要な役割を果たすことが判明してきた。今後, 糖尿病性腎症の経過における腎内ケモカイン発現の程度や部位に関する詳細な検討とともに, その発症予防および進展阻止の双方を視野に入れたケモカイン-ケモカイン受容体阻害薬の新規治療薬としての臨床応用が期待される。

## 謝 辞

本研究は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」の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Brownlee M. Banting Lecture 2004 The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1615-1625.
2. Wada T, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Kaneko S, Furuichi K. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. *Clin Ext Nephrol* 2011. Aug 10. [Epub ahead of print]
3. Wada T, Yokoyama H, Matsushima K, Kobayashi K. Monocyte chemoattractant protein-1 : does it play a role in diabetic

- nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 457-459.
4. Furuichi K, Hisada Y, Shimizu M, Okumura T, Kitagawa K, Yoshimoto K, Iwata Y, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and membrane-type 1 MMP (MT1-MMP) affect the remodeling of glomerulosclerosis in diabetic OLETF rats. *Nephrol Dial Transplant*. Mar 17, 2011. [Epub ahead of print]
  5. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, de Fuentes MM, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 327-340.
  6. 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.
  7. Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu M, Takeda SI, Takasawa K, Yoshimura M, Kida H, Kobayashi KI, Mukaida N, Naito T, Matsushima K, Yokoyama H. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1492-1499.
  8. Sakai N, Wada T, Yokoyama H, Lipp M, Ueha S, Matsushima K, Kaneko S. Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 14098-14103.
  9. Sakai N, Furuichi K, Shinozaki Y, Yamauchi H, Toyama T, Kitajima S, Okumura T, Kokubo S, Kobayashi M, Takasawa K, Takeda S, Yoshimura M, Kaneko S, Wada T. Fibrocytes are involved in the pathogenesis of human chronic kidney disease. *Hum Pathol* 2010 ; 41 : 672-678.
  10. Park J, Ryu DR, Li JJ, Jung DS, Kwak SJ, Lee SH, Yoo TH, Han SH, Lee JE, Kim DK, Moon SJ, Kim K, Han DS, Kang SW. MCP-1/CCR2 system is involved in high glucose-induced fibronectin and typeIV collagen expression in cultured mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F749-757.
  11. Matsui T, Yamagishi S, Ueda S, Nakamura K, Imaizumi T, Takeuchi M, Inoue H. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits advanced glycation end-product (AGE)-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells through downregulation of receptor for AGEs via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *J Int Med Res* 2007 ; 35 : 482-489.
  12. Ko GJ, Kang YS, Han SY, Lee MH, Song HK, Han KH, Kim HK, Han JY, Cha DR. Pioglitazone attenuates diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2750-2760.
  13. Zhang Z, Yuan W, Sun L, Szeto FL, Wong KE, Li X, Kong J, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 193-201.
  14. Gu L, Hagiwara S, Fan Q, Tanimoto M, Kobata M, Yamashita M, Nishitani T, Gohda T, Ni Z, Qian J, Horikoshi S, Tomino Y. Role of receptor for advanced glycation end-products and signalling events in advanced glycation end-product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in differentiated mouse podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 299-313.
  15. Rao VH, Meehan DT, Delimont D, Nakajima M, Wada T, Gratton MA, Cosgrove D. Role for macrophage metalloelastase in glomerular basement membrane damage associated with Alport syndrome. *Am J Pathol* 2006 ; 169 : 32-46.
  16. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Pocai A, Jones PL, Roeder RG, Cooper ME, Brownlee M. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 2409-2417.
  17. Kosugi T, Yuzawa Y, Sato W, Arata-Kawai H, Suzuki N, Kato N, Matsuo S, Kadomatsu K. Midkine is involved in tubulointerstitial inflammation associated with diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2007 ; 87 : 903-913.
  18. Sakai N, Wada T, Furuichi K, Iwata Y, Yoshimoto K, Kitagawa K, Kokubo S, Kobayashi M, Hara A, Yamahana J, Okumura T, Takasawa K, Takeda S, Yoshimura M, Kida H, Yokoyama H. Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 54-65.
  19. Ye S, Zheng M, Hu Y, Wu F, Zhao L, Chen Y. Hydrochloride pioglitazone decreases urinary monocyte chemoattractant protein-1 excretion in type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 ; 88 : 247-251.
  20. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2214-2217.
  21. Dragomir E, Manduteanu I, Calin M, Gan AM, Stan D, Koenen RR, Weber C, Simionescu M. High glucose conditions induce upregulation of fractalkine and monocyte chemotactic protein-1 in human smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 2008 ; 100 : 1155-1165.
  22. Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, Mehta NN, Li M, Qu L, Lu Y, Putt ME, Ahima RS, Reilly MP. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011 ; 60 : 1512-1518.
  23. Kikuchi Y, Ikee R, Hemmi N, Hyodo N, Saigusa T, Namikoshi T, Yamada M, Suzuki S, Miura S. Fractalkine and its receptor, CX3CR1, upregulation in streptozotocin-induced diabetic kidneys. *Nephron Exp Nephrol* 2004 ; 97 : e17-25.
  24. Wong CK, Ho AW, Tong PC, Yeung CY, Kong AP, Lun SW, Chan JC, Lam CW. Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Exp Immunol* 2007 ; 149 : 123-131.

25. Liu J, Zhao Z, Willcox MD, Xu B, Shi B. Multiplex bead analysis of urinary cytokines of type 2 diabetic patients with normo- and microalbuminuria. *J Immunoassay Immunochem* 2010 ; 31 : 279-289.
26. Mokubo A, Tanaka Y, Nakajima K, Watada H, Hirose T, Kawasumi M, Sakai K, Kanazawa A, Maeda S, Hosokawa K, Atsumi Y, Matsuoka K, Kawamori R. Chemotactic cytokine receptor 5 (CCR5) gene promoter polymorphism (59029A/G) is associated with diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes : a 10-year longitudinal study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 73 : 89-94.
27. Takabatake Y, Sugiyama T, Kohara H, Matsusaka T, Kurihara H, Koni PA, Nagasawa Y, Hamano T, Matsui I, Kawada N, Imai E, Nagasawa T, Rakugi H, Isaka Y. The CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 axis is essential for the development of renal vasculature. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1714-1723.
28. Sayyed SG, Hägele H, Kulkarni OP, Endlich K, Segerer S, Eulberg D, Klusmann S, Anders HJ. Podocytes produce homeostatic chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12, which contributes to glomerulosclerosis, podocyte loss and albuminuria in mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2445-2454.
29. Darisipudi MN, Kulkarni OP, Sayyed SG, Ryu M, Migliorini A, Sagrinati C, Parente E, Vater A, Eulberg D, Klusmann S, Romagnani P, Anders HJ. Dual blockade of the homeostatic chemokine CXCL12 and the proinflammatory chemokine CCL2 has additive protective effects on diabetic kidney disease. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 116-124.
30. Qi W, Chen X, Zhang Y, Holian J, Mreich E, Gilbert RE, Kelly DJ, Pollock CA. High glucose induces macrophage inflammatory protein-3 alpha in renal proximal tubule cells via a transforming growth factor-beta 1 dependent mechanism. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 3147-3153.
31. Higurashi M, Ohya Y, Joh K, Muraguchi M, Nishimura M, Terawaki H, Yagui K, Hashimoto N, Saito Y, Yamada K. Increased urinary levels of CXCL5, CXCL8 and CXCL9 in patients with Type 2 diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2009 ; 23 : 178-184.