

腎線維化の原因細胞と成因

Current concept in renal fibrosis

佐藤有紀^{*1,*2} 柳田素子^{*1}

Yuki SATO and Motoko YANAGITA

はじめに

線維化は細胞外マトリックスの異常な蓄積と定義され、全身臓器において慢性的な組織障害に随伴して現われる共通した病態である。腎臓においても腎障害の進行とともに原疾患を問わず間質領域に線維化が認められ、その重症度が腎予後を規定することが報告されている。しかしながら線維化を起こすメカニズムについては不明な点が多く、その本質的な意義は十分には理解されていない。障害早期に認められる局所的な線維化は、障害されたネフロンを力学的に安定させ修復を促す治癒機構の一端として機能していることが示唆されているのに対し、障害が進行し慢性化するにつれて線維化が正常な組織構築を損ない、組織修復を妨げ、結果的に臓器を機能不全に至らしめることも確認されている。こうした背景から、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の組織障害の指標としての腎線維化は確立されているものの、線維化そのものを標的とした治療が腎臓の機能回復に寄与しうるかについては明確な答えが得られていないのが現状である。CKD患者は増加の一途をたどっており、腎線維化のメカニズムを解明することは、CKDに対する新たな治療薬を創出するうえで乗り越えるべき重要な課題である。

近年、遺伝子改変動物を用いた実験系から腎臓の線維化を担う細胞の同定がなされ、線維化を誘導するメカニズムの解析が急速に進んでいる。本稿では、腎臓における線維化を担う細胞として線維芽細胞を中心に据え、隣接した位置関係にある尿細管上皮細胞や内皮細胞などとの関係を中心に線維化が誘導されるメカニズムについて最近の知見を概説する。

腎線維芽細胞の特徴と発生的起源

線維芽細胞は臓器の骨格を担う細胞として全身に広く分布しているが、臓器ごとに線維芽細胞の遺伝子プロファイルが異なることが示されており¹⁾、線維芽細胞は周囲の環境に応じて各臓器ごとに独自の形質を獲得し機能していることが想定されている。腎臓では線維芽細胞は間質に存在し、細長い突起をあらゆる方向に伸ばしながら、周囲の尿細管上皮細胞や毛細血管内皮細胞、樹状細胞などと近接している²⁾。他臓器と同様に、腎臓においても線維芽細胞は細胞外マトリックスを産生・調整することで腎臓の構造を保つ支持細胞としての働きを担う一方、プロスタグランジンやエリスロポエチン(EPO)などを産生する内分泌細胞としての機能も担っている。線維芽細胞研究の歴史は古く培養細胞も扱いやすいが、分子レベルでの解析は遅れており、いまだに線維芽細胞に特異的なマーカーは同定されていない³⁾。このため腎臓における線維芽細胞の同定は、間質に存在すること、PDGFR β あるいはCD73陽性であること、他の細胞のマーカーで染まらないこと、などを併せ総合的になされている⁴⁾。

一方、長らく不明であった腎線維芽細胞の発生的起源の手掛かりが、近年明らかにされつつある。1974年、Le Douarinらはウズラの神経管をニワトリの胚に移植する実験を行い、ウズラの神経堤由来の細胞がニワトリの腎臓の間質に存在することを報告している⁵⁾。神経堤は脊椎動物の胚で一過性に神経管の背側に出現する細胞集団であり、形成された後すぐに全身の臓器へと遊走し、末梢神経やメラニン産生細胞、副腎髄質などさまざまな細胞に分化する。この報告とEPO産生細胞が神経細胞の性質を有するという報告⁶⁾を踏まえて、われわれは神経堤とシュワン細胞でCreを発現するProtein 0 (P0)-CreマウスとCre存在下で

*1 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 *2 同メディカルイノベーションセンター TMK プロジェクト

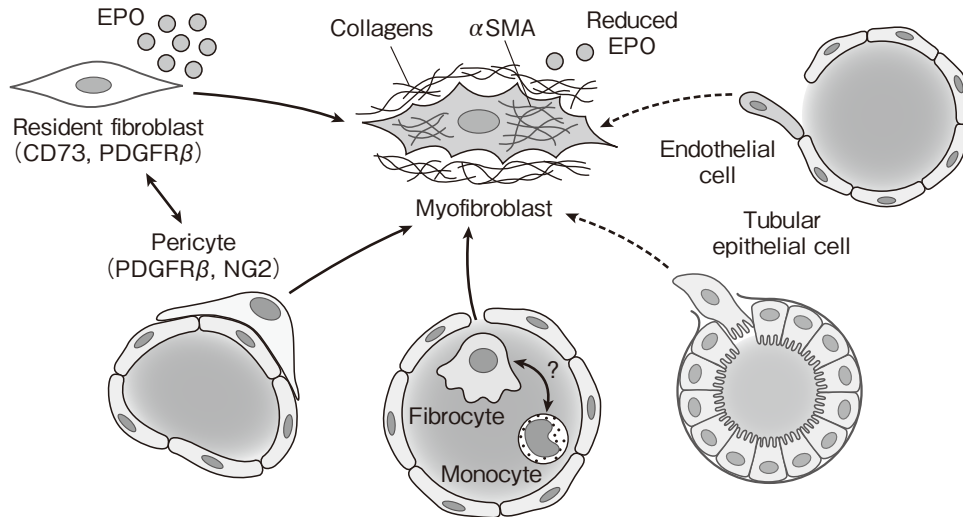


図 Myofibroblast の由来

Myofibroblast の起源についてさまざまな仮説が提唱されてきたが、現在は線維芽細胞/pericyte に由来するものが主体であると考えられており、次に fibrocyte 由来とされている。(文献 14 より引用)

ECFP(蛍光蛋白質)を発現するマウスを用いて、系譜追跡実験を行った。腎発生はE11.5より始まるが、E13.5に胎生腎で初めてP0-Creで標識される細胞(以下、P0細胞)は確認され、尿管周囲および腎皮膜下に分布していた。以上より、P0細胞は尿管側あるいは皮膜から腎臓に移入することが推察される。生体マウスでは腎臓の皮質および髄質外層の線維芽細胞の約98%がP0細胞であり、その一部がEPO産生細胞であることも証明している⁷⁾。最近、神経堤の一部の細胞が胎生期にEPOを産生することが報告され⁸⁾、腎臓における線維芽細胞の共通性が注目されている。

一方Humphreysらは、Wnt4-Creマウスを用いて上記と同様の系譜追跡実験を行い、P0-Creで標識されない腎髄質の線維芽細胞がWnt4-Creで標識されることを示している⁹⁾。Wnt4は腎発生に必須な因子であり、胎生期の腎髄質領域のストローマ細胞において発現が確認されている。以上の結果は、これまで不明であった腎臓の線維芽細胞の発生起源の手掛かりを提示し、皮質と髄質という機能的に異なる腎領域の線維芽細胞がそれぞれ異なる発生学的起源を持つ少なくとも2種類以上の細胞から構成されていることを示す重要な知見である。

線維芽細胞と pericyte

近年、この線維芽細胞との異同が議論されている細胞としてpericyteが存在する。pericyteは細長い突起で、内皮細胞を包み込むように伸ばして存在しており、血管構造の安定化に寄与する一方で、平滑筋様の性質も併せ持っており、自

ら収縮・弛緩することにより血管径を調節し微小循環を制御するなど、生理的にも重要な役割を果たしている¹⁰⁾。腎臓におけるpericyteの分布は不均一であり、皮髄境界部に最も密に存在し皮質表層では相対的に少なくなっている。両者は光学顕微鏡上ともに周囲の尿細管上皮細胞や内皮細胞と密着した状態で間質に存在し、PDGFRβおよびCD73陽性であるが、線維芽細胞は血管周囲の間葉系の細胞として、pericyteは血管を取り囲む間葉系の細胞として、それぞれ別々に研究が進められてきた。しかしながら、この二者は共通するマーカーおよび局在で定義されており、厳密な鑑別には電子顕微鏡による解析を要するが実用的ではない。こうした背景から大半のpericyte研究では、pericyteと血管周囲の線維芽細胞との鑑別が十分になされておらず、pericyte研究の課題となっている¹¹⁾。一方近年の系譜追跡実験により、P0細胞は発生段階において胎児腎臓に移入する際に一過性にpericyteの系譜マーカーであるFoxD1を発現すること、また神経堤細胞において、FoxD1が発現することなどが明らかとなり、両者は全く異なる細胞集団ではなく、かなりオーバーラップした細胞群であることが示唆されている^{7,12)}。線維芽細胞とpericyteがどの程度重複し、また、どの程度の質的なスペクトラムを有する細胞集団であるかは今後明らかにすべき重要な課題である。本稿においては、引用した論文の著者らが用いた用語にて論じることとする。

Myofibroblast の起源と heterogeneity

腎臓の線維化は健康な腎臓には存在しないα-smooth

muscle actin (SMA)陽性 myofibroblast が細胞外マトリックスを過剰に産生することにより引き起こされることが示されていたが、長年にわたりこの α SMA 陽性 myofibroblast の由来については一定した見解がなく、さまざまな説が提唱されてきた(図)。代表的な説として、1)尿細管上皮細胞が形質転換して α SMA 陽性 myofibroblast になるという epithelial mesenchymal transition (EMT) 説、2)血管内皮細胞が形質転換して α SMA 陽性 myofibroblast になるという endothelial mesenchymal transition (EndoMT) 説、3)コラーゲンを発現する骨髄由来の fibrocyte が組織に遊走し α SMA 陽性 myofibroblast に形質転換するという説、4)腎間質に存在する fibroblast が α SMA 陽性 myofibroblast に形質転換する説などがあり、これらの是非をめぐってさまざまな議論がなされてきた^{10,13~16}。近年の系譜追跡実験や病理学的なアプローチによる知見から、線維化した腎臓に存在する大部分の α SMA 陽性 myofibroblast は線維芽細胞に由来することが明らかになりつつある^{7,16~19}。われわれは、前述のマウスに対して複数の腎障害モデルを惹起し、 α SMA 陽性 myofibroblast のほとんどすべてが P0 細胞であること、P0 細胞が形質転換の過程において EPO 産生能を失うものの、貧血誘導により EPO 産生能を再獲得しうることを報告している。これらの結果は、 α SMA 陽性 myofibroblast が腎線維芽細胞に由来することを示すと同時に、腎線維化と EPO 産生不全により特徴づけられる腎性貧血は P0 細胞の機能障害によって引き起こされる一連の病態であることを示すものである⁷。その後 EPO-Cre マウスを用いた同様の実験系において、EPO 産生細胞が α SMA 陽性 myofibroblast へと形質転換することが示され、これは、われわれの提唱する上記概念と一致する結果である¹⁸。

最近 Humphreys らのグループは、腎臓の大小の血管周囲に存在する Gli1 陽性細胞に着目し、Gli1-CreERT2 マウスとレポーターマウスを用いた系譜追跡実験系を確立し、この細胞の障害時の振舞いを解析した。興味深いことに、正常の腎臓では Gli1 陽性細胞は PDGFR β 陽性細胞中の 0.5% ときわめて少数であり、血管周囲に限局して存在しているにもかかわらず、このマウスに腎障害を惹起すると、Gli1-Cre で標識される細胞が増殖して腎臓全体の間質に拡がることを示されている²⁰。さらに Gli1-CreERT2 マウスと Cre 誘導性ジフテリア毒素受容体発現マウスを用いて Gli1-Cre 細胞を障害すると、最大で約 50% myofibroblast が減少し、線維化が改善することから、Gli1 陽性細胞が myofibroblast の progenitor であることが示唆されている。Gli は Gli1, Gli2, Gli3 のファミリーから成る腎発生に重要な hedgehog (Hh)

signaling の下流の転写因子である。腎障害時には Hh signaling のリガンドである sonic hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh) は障害尿細管上皮細胞で誘導されるのに対して、その受容体である patched および下流の転写因子である Gli1, Gli2, Gli3 は線維芽細胞で発現が誘導されることから、これらのシグナル経路はパラクライン様式で作用することが推察されていた²¹。同グループは、Gli ファミリーのなかで Hh シグナル活性化に主要な役割を果たす Gli2 を遺伝子レベルおよび薬理的に阻害すると myofibroblast の増殖が抑制され腎臓の線維化が改善することも示しており²²、ヒト腎臓においても線維化の強い病変で Gli2 発現が増加していることが確認されている。一方で、同グループが提唱している FoxD1-Cre で標識される pericyte と Gli1-Cre で標識される細胞との関係性は明らかにされておらず、その点も含め今後の更なる解析が待たれる。

腎線維芽細胞の形質転換のメカニズム

近年、遺伝子改変動物を用いた線維芽細胞が α SMA 陽性 myofibroblast へと形質転換するメカニズムの研究が盛んに行われ、線維芽細胞と解剖学的に隣接する尿細管上皮細胞や内皮細胞との関係が重要な役割を果たすことが明らかにされている。さらに障害とともに腎間質に浸潤する炎症細胞とのかわりも示唆されている。以下、各細胞と線維芽細胞との関係について概説する。

1. 尿細管上皮細胞と線維芽細胞の細胞間クロストーク

Bonventre らのグループは障害された尿細管の周囲に線維化が起こりやすいことに着目し、腎線維化における障害尿細管上皮の役割を検討した。彼らは複数の尿細管障害モデルにおいて、障害された尿細管上皮細胞では細胞周期が G2/M 期で停止している細胞が増加しており、細胞分裂の中間期から分裂期へと進むことができず正常な回復機構が働いていないことに加えて、これらの細胞が TGF- β や CTGF など線維化を促進する因子を大量に産生することが線維化につながることを見出した²³。実際、CDK1 阻害薬などにより尿細管上皮細胞を G2/M 期に停止させると線維芽細胞増殖に関与する遺伝子の発現が増強し、逆に p53 阻害薬などで G2/M 期での停止を解除するとこれらの遺伝子発現は正常化することも示している。さらに同グループは、腎臓の前駆細胞由来の尿細管上皮細胞をすべて永久標識する Six2-Cre マウスと Cre 誘導性ジフテリア毒素受容体発現マウスを用いて、ジフテリア毒素の量を調節することで近位尿細管上皮細胞のみを任意の時点で特異的に障害す

るモデルを作製し、尿細管上皮細胞障害単独で線維化が起こることも示している²⁴⁾。

われわれは、NDRG-1-CreERT2 という近位尿細管の Cre-ERT2 マウスと Cre 誘導性ジフテリア毒素受容体発現マウスを用いて同様の実験を行い、近位尿細管障害単独で線維化のみならず糸球体硬化や atubular glomeruli といった糸球体障害や遠位尿細管障害など CKD に特徴的な病態が、近位尿細管障害の頻度および程度に応じて出現することを示している。

近年、acute kidney injury (AKI) 後に CKD を発症する、いわゆる AKI to CKD continuum が臨床的に大きな問題になっており、その病態解明が急務になっているが²⁵⁾、その責任分子として、障害された尿細管上皮細胞が分泌する線維化促進因子の探索も盛んに行われている^{10,14)}。そのなかでも Wnt 関連因子をはじめ、Notch や Hh など腎発生を司る液性因子の発現が尿細管上皮細胞において再誘導され pericyte の形質転換を促すことが注目されている。最近 Humphreys らは、近位尿細管上皮細胞特異的に Wnt 1 を発現するマウスを作製し、障害を起こさずとも近位尿細管上皮細胞由来の Wnt 1 のみで周辺の pericyte が α SMA 陽性 myofibroblast へと形質転換することを示し、腎障害時に線維化に伴う尿細管上皮細胞障害および炎症反応と線維化を分離することに成功している (sterile fibrosis)²⁶⁾。この事象は病腎における障害尿細管上皮細胞より分泌される液性因子が pericyte の形質転換を誘導し制御しうることを示す興味深い結果であり、治療介入の可能性を示唆するものである。組織再生と発生のメカニズムの類似性はさまざまな臓器において確認されているが²⁷⁾、そうしたメカニズムに対する介入は組織再生を促進および阻害する双方の可能性を含んでおり、今後、これらの分子基盤を複数のモデルで時空間的に解析し、その全体像を明らかにすることが必要である。

2. 毛細血管内皮細胞と線維芽細胞の細胞間クロストーク

腎障害時における毛細血管内皮細胞と pericyte の相互作用についても研究が進められてきた。腎障害の進行とともに傍尿細管毛細血管密度の減少が進むことが病理学的解析により明らかにされていたが²⁸⁾、Duffield らのグループは一連の研究成果より、腎障害に伴い pericyte が毛細血管内皮細胞から離脱することが線維化と傍尿細管毛細血管密度の減少という2つの病態を引き起こすことを示している¹⁰⁾。すなわち、pericyte が血管から離脱し α SMA 陽性 myofibroblast へと形質転換することが線維化を誘導すると同時に、pericyte を失った毛細血管がその構造を維持できず退縮してしまうのである。南学らがさまざまな系で証明してきた

ように、傍尿細管毛細血管からの酸素供給が損なわれ、線維化により酸素拡散能が低下することは、腎臓に低酸素状態をもたらし、低酸素状態は myofibroblast への形質転換を助長することで更なる線維化・低酸素を惹起するという悪循環を形成する²⁹⁾。このため、pericyte の毛細血管内皮細胞からの脱落を抑制する治療戦略は、線維化のみならず低酸素によりもたらされる病態に介入するという観点からも理にかなっており、pericyte 脱落のメカニズム解明は新規治療薬の開発につながる可能性がある。

pericyte と内皮細胞は定常状態において相互依存の関係にあり、両細胞間を媒介するシグナル経路の探索も盛んに行われてきた。そのなかでも Eph-ephrin signaling は上述の pericyte と内皮細胞の位置関係・機能を維持するうえで必須であることが明らかにされている³⁰⁾。pericyte 特異的な ephrinB2 欠損マウスでは pericyte が内皮細胞に結合できず、その結果として、構造的安定性を欠いた微小血管は肺や消化管、皮膚などで出血を起こし出生後まもなく死んでしまう³⁰⁾。興味深いことに、このマウスの血管周囲には線維化が確認されており、ephrinB2 の線維化への関与が示唆される。Duffield らは ephrinB2 の PDZ 細胞内ドメイン (ephrinB2 Δ V) を欠損したマウスを用いて成体マウスにおける ephrinB2 シグナルの機能解析を行い、ephrinB2 Δ V 欠損マウスでは腎障害後に傍尿細管毛細血管床の低下および線維化が増強しやすいことを示し、ephrinB2 シグナルが維持され pericyte が血管を安定化させることが腎保護の観点から重要であることを示している³¹⁾。

一方、内皮細胞から解離する過程で pericyte が毛細血管との接着蛋白を分解するマトリックスメタロプロテアーゼを発現上昇させ、積極的に血管内皮細胞から離れる可能性も示唆されている。健常腎の pericyte は、マトリックスメタロプロテアーゼの内因性阻害因子である TIMP3 (tissue inhibitor of metalloproteinase 3) を高発現し毛細血管との結合を維持しているが、障害にตอบสนองし α SMA 陽性 myofibroblast へと形質転換すると TIMP3 発現は低下し、TIMP3 の標的分子である ADAMTS1 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1) を含む毛細血管基底膜蛋白を分解するマトリックスメタロプロテアーゼの発現が上昇する³²⁾。さらに TIMP3 欠損マウスでは定常状態で腎 pericyte に ADAMTS1 発現を認め、腎障害後コントロールマウスよりも重篤な傍尿細管毛細血管密度の低下と線維化を呈する³²⁾。

以上のように内皮細胞が pericyte から解離するプロセスは、単純に恒常性維持に必要な血管内皮細胞と pericyte の

相互依存関係が失われることに加え、両細胞間の物理的な接着を積極的に解除する機構も関与していることが想定される。

最近の生体イメージングによる健常時と病態時における線維芽細胞の挙動解析では、健常腎では線維芽細胞が内皮細胞を包み込むように突起を伸ばして存在しているのに対し、腎障害後急性期にはそれらが毛細血管から剥がれ、むしろ隣接する尿細管を包み込むように突起を伸ばすことが報告されている³³⁾。この所見は上記実験結果を裏づけ、また、冒頭で述べた腎障害の初期段階に認められる障害尿細管周囲に認められる線維芽細胞の積極的な障害尿細管上皮細胞に対する修復作用の可能性を示唆している。

3. 血球細胞と線維芽細胞の細胞間クロストーク

線維化にしばしば随伴して観察される病変として、リンパ球やマクロファージなどの間質への浸潤があげられる。腎障害後に腎実質に浸潤する炎症細胞は時相により異なり、急性期には好中球やナチュラルキラー細胞、単球系の細胞が浸潤し、その後T細胞を主体とした獲得免疫系の細胞が流入する³⁴⁾。またマクロファージは、炎症急性期と収束期とではその形質が大きく変化することも報告されている³⁵⁾。これらの炎症細胞をサブpopulationごとに遺伝的あるいは薬理的に欠失させる実験が盛んに行われ、それぞれの細胞が腎障害に及ぼす影響が検討されているが、線維芽細胞を含めた腎実質細胞とのかかわりという観点から検討されたものは少なく、血球細胞と線維芽細胞との相互関係については不明な点が多い。

近年、線維芽細胞や内皮細胞などの非血球細胞とIL-17を産生するCD4陽性T細胞との相互作用により、非血球細胞のNF- κ BシグナルがIL-6-STAT3経路の活性化によって相乗的に増幅され、線維芽細胞などがさまざまな炎症性サイトカインやケモカインを過剰産生し炎症を遷延させる「炎症アンプ」という現象が報告されており³⁶⁾、他臓器の自己免疫疾患の形成機序の一端を説明するものとして注目されている。腎臓病においてもこうした線維芽細胞と血球の相互作用の可能性が想定され、今後の展開が期待される領域である。

炎症細胞としての線維芽細胞および pericyte

従来、病腎における線維芽細胞および pericyte は、コラーゲンなどの細胞外マトリックスを過剰に産生し線維化を促進する側面のみが注目されてきたが、近年、これらの細胞自身も炎症細胞として機能していることが全身の臓器

で明らかにされており注目を集めている。例えば、中枢神経における pericyte はLPSに反応して各種ケモカインやサイトカインを分泌することが報告されており、皮膚においても炎症が起こると皮膚の pericyte がTLR2, TLR4などを介して炎症を察知し、MIF (macrophage migration-inhibitory factor) を分泌することにより血球を呼び寄せ活性化させることが報告されている³⁷⁾。

腎臓においても同様の性質が徐々に明らかにされつつある。複数のグループが線維芽細胞および pericyte と形質転換した α SMA陽性 myofibroblast の遺伝子発現プロファイルを解析し、 α SMA陽性 myofibroblast において炎症関連の遺伝子が増強していることを示している^{18,32,38)}。Soumaらは線維芽細胞に含まれるEPO産生細胞を単離し、健康な腎臓ではそのEPO発現が保たれているのに対して、腎障害後にはその発現が低下しコラーゲン1 α 1, α SMAなど線維化関連の遺伝子発現が上昇するのに加えて、IL-6やccl2など炎症関連の遺伝子発現が上昇していることを示している¹⁸⁾。

おわりに

線維化はさまざまな細胞間の相互作用により誘導される病態であり、そのメカニズムを理解するにはその担い手である線維芽細胞あるいは pericyte のみならず、形質転換した尿細管上皮細胞や血管内皮細胞、多様な炎症細胞と線維芽細胞とのかかわりを明らかにし、その全体像を統合する必要があり、それらが線維化の本質的な意義の理解につながるものと考えられる。今後も高齢化および生活習慣病を背景としたCKD患者はさらに増加することが予想され、この分野の研究がさらに進展し、線維化のメカニズムが解明され、それが新たな治療薬の開発につながることを期待したい。

利益相反自己申告：協和発酵キリン(講演料, 奨学寄付金), 第一三共(講演料), 日本ベーリンガーインゲルハイム(講演料), 田辺三菱製薬(研究費・助成金, 寄付講座), 武田薬品工業(奨学寄付金), テルモ(奨学寄付金), バクスター(奨学寄付金), 扶桑薬品工業(奨学寄付金)

文 献

1. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, et al. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12877-12882.
2. Kaissling B, Le Hir M. The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 247-262.
3. Boor P, Floege J. The renal (myo-)fibroblast: a heterogeneous

- group of cells. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3027–3036.
4. Sato Y, Yanagita M. Renal anemia : from incurable to curable. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013 ; 305 : F1239–1248.
 5. Le Douarin NM, Teillet MA. Experimental analysis of the migration and differentiation of neuroblasts of the autonomic nervous system and of neuroectodermal mesenchymal derivatives, using a biological cell marking technique. *Dev Biol* 1974 ; 41 : 162–184.
 6. Obara N, Suzuki N, Kim K, et al. Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood* 2008 ; 111 : 5223–5232.
 7. Asada N, Takase M, Nakamura J, et al. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 3981–3990.
 8. Suzuki N, Hirano I, Pan X, et al. Erythropoietin production in neuroepithelial and neural crest cells during primitive erythropoiesis. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 2902.
 9. DiRocco DP, Kobayashi A, Taketo MM, et al. Wnt4/ β -catenin signaling in medullary kidney myofibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1399–1412.
 10. Campanholle G, Ligresti G, Gharib SA, et al. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 3. Novel mechanisms of kidney fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013 ; 304 : C591–603.
 11. Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes : developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 2011 ; 21 : 193–215.
 12. Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 2299–2306.
 13. Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis : fact or fantasy? *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 468–474.
 14. Kramann R, DiRocco DP, Humphreys BD. Understanding the origin, activation and regulation of matrix-producing myofibroblasts for treatment of fibrotic disease. *J Pathol* 2013 ; 231 : 273–289.
 15. Mack M, Yanagita M. Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 297–307.
 16. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1047–1053.
 17. Picard N, Baum O, Voetseder A, et al. Origin of renal myofibroblasts in the model of unilateral ureter obstruction in the rat. *Histochem Cell Biol* 2008 ; 130 : 141–155.
 18. Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, et al. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1599–1616.
 19. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2010 ; 176 : 85–97.
 20. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell Stem Cell* 2015 ; 16 : 51–66.
 21. Fabian SL, Penchev RR, St-Jacques B, et al. Hedgehog-Gli pathway activation during kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2012 ; 180 : 1441–1453.
 22. Kramann R, Fleig SV, Schneider RK, et al. Pharmacological GLI2 inhibition prevents myofibroblast cell-cycle progression and reduces kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 2935–2951.
 23. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med* 2010 ; 16 : 535–543.
 24. Grgic I, Campanholle G, Bijol V, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 172–183.
 25. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, et al. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1765–1776.
 26. Maarouf OH, Aravamudhan A, Rangarajan D, et al. Paracrine Wnt1 drives interstitial fibrosis without inflammation by tubulointerstitial cross-talk. *J Am Soc Nephrol* 2015 July 23 [Epub ahead of print]
 27. Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 2012 ; 149 : 1192–1205.
 28. Ohashi R, Shimizu A, Masuda Y, et al. Peritubular capillary regression during the progression of experimental obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1795–1805.
 29. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury : a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 17–25.
 30. Foo SS, Turner CJ, Adams S, et al. Ephrin-B2 controls cell motility and adhesion during blood-vessel-wall assembly. *Cell* 2006 ; 124 : 161–173.
 31. Kida Y, Ieronimakis N, Schrimpf C, et al. EphrinB2 reverse signaling protects against capillary rarefaction and fibrosis after kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 559–572.
 32. Schrimpf C, Xin C, Campanholle G, et al. Pericyte TIMP3 and ADAMTS1 modulate vascular stability after kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 868–883.
 33. Souma T, Nezu M, Nakano D, et al. Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling. *J Am Soc Nephrol* 2015.
 34. Jang HR, Rabb H. Immune cells in experimental acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 88–101.
 35. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization : *in vivo* veritas. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 787–795.
 36. Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008 ; 29 : 628–636.
 37. Stark K, Eckart A, Haidari S, et al. Capillary and arteriolar pericytes attract innate leukocytes exiting through venules and 'instruct' them with pattern-recognition and motility programs. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 41–51.
 38. Grgic I, Krautzberger AM, Hofmeister A, et al. Translational profiles of medullary myofibroblasts during kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 1979–1990.