

## 腎疾患とケモカイン

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/3523">http://hdl.handle.net/2297/3523</a>

医学と医療の最前線

腎疾患とケモカイン

和田 隆志 横山 仁 金子 周一

日本内科学会雑誌 第94巻 第10号別刷

2005年10月10日

## 腎疾患とケモカイン

和田 隆志 横山 仁 金子 周一

### 要 旨

ケモカイン・ケモカイン受容体は当初考えられていた白血球走化性因子に留まらず、受容体を介して実に多彩な機能を示すことが判明してきた。腎においても発生ならびに腎固有細胞の機能維持や増殖といった生理的機能に関与する。さらに経時的かつ病態特異的にヒト腎疾患の発症・進展機序にも深く関わっている。特に腎疾患の予後規定因子である進行性腎線維化への役割も示唆されている。この際、ケモカイン値測定は腎疾患の臨床的活動性を反映することから臨床検査診断への応用も考えられる。さらに中和抗体投与はじめケモカイン・ケモカイン受容体、関連する細胞内シグナル伝達機構分子を標的分子とする抗ケモカイン・ケモカイン受容体療法により腎疾患抑制効果が示されている。今後、ケモカイン・ケモカイン受容体を標的分子とした腎疾患治療戦略の構築と臨床応用が期待される。

〔日内会誌 94 : 2215~2223, 2005〕

**Key words** : 腎, ケモカイン, 抗ケモカイン療法

### はじめに

ケモカインとはさまざまな白血球サブセット特異的走化性サイトカインの総称である(表)。1987年に松島らが好中球に対して走化活性を有するポリペプチド性因子を精製、クローニングしinterleukin (IL)-8と命名したことからケモカイン研究が幕開けした。現在、ケモカインとその受容体は発生ならびに生理的機能、ヒト疾患の病態との関連、創薬による治療戦略への展望など急速に研究が進んでいる分野である。腎疾患においても、その機能は当初考えられていた白血球走化性因子に留まらず、受容体を介して実に多彩な機能を示すことが判明してきた<sup>1-3)</sup>。本稿では腎疾患におけるケモカインおよびその受容体の役割ならびに抗ケモカイン・ケモカ

イン受容体療法による病態制御の可能性について概説する。

### 1. 腎発生ならびに腎固有細胞増殖とケモカイン

腎の発生過程において、これまでCXCケモカインであるinterferon inducible protein (IP)-10/CXCL10とその受容体CXCR3, stromal cell-derived factor (SDF)-1/CXCL12とその受容体CXCR4ならびにCX3Cケモカインであるfractalkine/CX3CL1とその受容体CX3CR1の腎局所での発現が報告されている<sup>4)</sup>。このうち、IP-10は*in vitro*の検討においてメサンギウム細胞、糸球体上皮細胞ならびに尿細管上皮細胞からの発現も確認されている。さらにIP-10はCXCR3を介してメサンギウム細胞の増殖因子として作用することが判明してきた。一方、発生において十分に検討はされていないものの糸球体細胞に発現して生理的作用を示す例が報告されている。たと

わだ たかし, かねこ しゅういち: 金沢大学大学院  
医学系研究科がん遺伝子治療学  
よこやま ひとし: 金沢大学附属病院血液浄化療法部

表. 代表的なケモカインとその受容体

ケモカイン受容体	リガンド	主たる標的細胞
1) CXC		
CXCR1	IL-8/CXCL8	好中球, fibrocyte
CXCR2	IL-8/CXCL8	好中球, fibrocyte
	GROs/CXCL1-3, ENA-78/CXCL5, NAP-2/CXCL7	
CXCR3	IP-10/CXCL10, Mig/CXCL9	T (Th1), メサングウム細胞
	I-TAC/CXCL11	尿細管上皮細胞
CXCR4	SDF-1/CXCL12	T (ナイーブ), 尿細管上皮細胞
		fibrocyte
CXCR5	BLC/CXCL13	B (活性化)
2) CC		
CCR1	MIP-1 $\alpha$ /CCL3	単球
	RANTES/CCL5	樹状細胞 (未熟), fibrocyte
	MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7	
CCR2	MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8	単球, 線維芽細胞,
	MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13	fibrocyte
CCR3	Eotaxin/CCL11	好酸球, 好塩基球 fibrocyte
	RANTES/CCL5	
	MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7	
	MCP-4/CCL13	
CCR4	TARC/CCL17, MDC/CCL22	T (Th2), fibrocyte
CCR5	MIP-1 $\alpha$ /CCL3, MIP-1 $\beta$ /CCL4	単球, T (Th1), fibrocyte
	RANTES/CCL5	
CCR6	LARC/CCL20	T (メモリー), 樹状細胞 (未熟)
CCR7	SLC/CCL21, ELC/CCL19	T (ナイーブ), 樹状細胞 (成熟)
		メサングウム細胞, fibrocyte
CCR8	I-309/CCL1	T (活性化 Th2?)
CCR9	TECK/CCl25	T (a4b7+), fibrocyte
CCR10	ILC/CTACKCCI27, MEC/CCL28	T (CLA +)
CCR11	MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8	
	MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13	
3) C		
XCR1	Lymphotactin/XCL1	NK, CD8
4) CX3C		
CX3CR1	Fractalkine/CX3CL1	単球, 樹状細胞, ニューロン

例えば, 免疫系ケモカインであるsecondary lymphoid-tissue chemokine (SLC)/CCL21 の受容体であるCCR7 がメサングウム細胞上に発現し, メサングウム細胞の遊走・増殖ならびにアポトーシス回避効果に関与する。これらの事実から, ケモカインはオートクラインもしくはパラクライン分泌機構を介して腎固有細胞の発生や生理的機能に作用することが推測される。腎の修復・再生を考えるうえで腎発生のメカニズムは多くの示唆を与えてくれるものであり今後のさらな

る解明が待たれる。

## 2. ケモカインと蛋白尿をつなぐ新たな視点

蛋白尿の成因としてネフリン, ポドシンを初めとする蛋白透過性を司る制御機構の解明は近年の腎臓学の大きな進歩のひとつである。IP-10 は上皮細胞関連蛋白であるネフリン, ポドシンの発現調節ははじめ糸球体上皮細胞に対して保護的に作用し抗蛋白尿効果ならびに糸球体硬化抑

制効果を示す<sup>5)</sup>。一方、これまで微小変化型ネフローゼ症候群例の増悪期にIL-8/CXCL8といったケモカインが発現する臨床的事実からケモカインと蛋白尿との関連が示されていた。実際、抗IL-8中和抗体を用いた急性糸球体腎炎モデルならびに抗monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/monocyte chemotactic and activating factor (MCAF)/CCL2中和抗体を用いた半月体形成性腎炎において蛋白尿はほぼ正常にまで抑制される<sup>6,7)</sup>。最近になり、糸球体上皮細胞にIL-8の受容体であるCXCR1をはじめ種々のケモカイン受容体が発現していることが報告された。これらのケモカイン受容体にリガンドが作用すると、NADPH-oxidase活性亢進から糸球体上皮細胞のsuperoxide anionの増加が生じる。そのため上皮細胞障害をきたし蛋白尿が出現する可能性がある。

### 3. 尿細管・間質保護作用とケモカイン

腎発生や生理的作用のみならず進行性腎障害時に尿細管・間質保護作用を示すケモカインが着目されている。虚血再環流モデルにおいてSDF-1およびその受容体CXCR4は遠位尿細管上皮細胞を中心に発現が増強する。このモデルで見られる間質障害は抗CXCR4中和抗体投与により軽減されることが報告された。したがってCXCR4陽性細胞はSDF-1を介して何らかの尿細管・間質障害からの保護作用を有する可能性が示された<sup>8)</sup>。しかしながら、他方でCXCR4陽性fibrocyteが肺線維症モデルの線維化成立機序に深く関与するとの報告がされた。腎におけるCXCR4陽性細胞の意義の解明はまだまだ十分ではなく、CXCR4陽性細胞の両面性/多面性を示す可能性もあり今後の展開が待たれる。さらに我々は進行性間質線維化モデルにおいて、IP-10が尿細管上皮細胞に対して保護的に作用し間質障害抑制効果を示すことを明らかにした。腎発生時に発現がみられるIP-10/CXCR3は生後はその発

現が減弱する。しかしながら、腎虚血といった尿細管・間質障害が惹起されると再び発現が増強する。実際、IP-10が尿細管上皮細胞の増殖に関与する可能性を示すpreliminary dataを得ている。興味深いことにIP-10/CXCR3, SDF-1/CXCR4のいずれも腎発生に関与が深いと考えられている点である。今後、ヒトでの尿細管上皮細胞の機能維持や尿細管・間質病変の再生・修復機構への研究の展開が期待される。

### 4. 糸球体硬化に至る腎疾患進展因子ならびに臨床活動性指標としてのケモカイン

糸球体固有細胞であるメサンギウム細胞、糸球体上皮細胞が*in vitro*においてinterleukin(IL)-1といったサイトカインをはじめ各種刺激により様々なケモカインを産生する<sup>1-3)</sup>(表)。このうち培養メサンギウム細胞において、CXCケモカインの刺激により、CCケモカインが産生されるというケモカインカスケードが報告された。この事実は急性期から慢性期にいたる炎症の進展過程において、糸球体固有細胞を場としたCXCからCCケモカインへの移行の可能性を示す。さらに臨床的にもケモカイン発現の経時的变化が観察される<sup>2,3)</sup>。すなわち好中球浸潤を主体とする急性炎症を示す急性腎炎、IgA腎症の急性増悪時あるいは活動性ループス腎炎ならびに腎移植後の急性拒絶反応時には尿中IL-8濃度の上昇がみられる。病理学的にはIL-8は糸球体係蹄における管内性増殖ならびに白血球(好中球)浸潤と相関を示す(図1)。一方、CCケモカインは単核球浸潤を主体とするヒト進行性糸球体疾患の発症・進展機序への関与が重要視されている。たとえばヒト半月体形成性腎炎では病期により細胞性-線維細胞性-線維性半月体となると考えられている。この細胞性半月体形成あるいは間質内T(Th1)リンパ球浸潤例では、IL-8のみならずCCR5陽性細胞浸潤に対応して一過性に尿中macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )/CCL3

**A. ヒト腎疾患におけるケモカイン発現**

半月体形成性腎炎	MCP-1 (CCR2) MCP-4 (CCR2, 3) MIP-1 $\alpha$ , RANTES (CCR1, 5) IP-10 (CXCR3) Fractalkine, lymphotactin
IgA腎症/ 膜性増殖性腎炎	MCP-1 (CCR2) IP-10 (CXCR3) IL-8, lymphotactin
糖尿病性腎症	MCP-1 (CCR2) IL-8, CCR5
間質性腎炎	MCP-1 Eotaxin
移植腎拒絶	MCP-1 (CCR2), RANTES (CCR1, 5) MCP-4 (CCR2, 3) IL-8, ENA-78
膜性腎症	MCP-1 (CCR2)
ループス腎炎	MCP-1 (CCR2), MIP-1 $\alpha$ , RANTES IL-8, MDC (CCR4)

**B. 代表的なケモカインとヒト腎疾患の臨床・病理学的特徴**

ケモカイン	臨床的特徴	病理学的特徴
IL-8/CXCL8	急性発症・増悪 血尿	管内増殖 白血球浸潤
MIP-1 $\alpha$ /CCL3	急速進行性腎炎症候群 血尿	半月体形成 白血球浸潤
MCP-1/CCL2	急性発症・増悪 進行性腎障害 蛋白尿	半月体形成,糸球体硬化 白血球浸潤 尿細管・間質病変 (間質線維化)

図 1. ヒト腎疾患とケモカイン

**A. ヒト腎疾患におけるケモカイン発現**  
**B. 代表的なケモカインとヒト腎疾患の臨床・病理学的特徴**

が検出される。興味深いことに、MCP-1 はむしろ糸球体病変とくにメサンギウムの硬化性病変や線維性半月体へと進展し、臨床的にも高度の尿蛋白ならびに腎機能低下を示す症例において経過とともにさらに増加する(図1)。さらに実験糸球体腎炎モデルである抗Thy1血清投与下の単離糸球体において、MCP-1-transforming growth factor (TGF)- $\beta$ の発現調節機構が存在することが示された。これは少なくとも一定の条件下では、一旦糸球体に急性炎症が惹起された際、CXCケモカイン-CCケモカイン-TGF- $\beta$ を介して炎症の遷延とともに糸球体硬化が誘導される可能性を示す。以上のことから腎固有細胞および浸潤細胞から産生されるケモカインは、オートクリンもしくはパラクリン分泌機構を介してさらに炎症を増幅し、最終的に糸球体硬化にいたる過程に関与するものと考えられる<sup>2,3)</sup>(図1, 2)。

**5. 腎間質線維化に至る共通進展因子としてのMCP-1/CCR2**

尿細管・間質障害は腎疾患の病因を問わない共通進展因子であるとともに予後規定因子であ

る。MCP-1 はループス腎炎、半月体形成性腎炎、IgA腎症ならびに移植拒絶反応といった、その発症・進展に炎症・免疫学的機序が関与する腎疾患において尿中濃度が上昇し、尿細管上皮を中心にmRNAならびに蛋白発現が確認されている(図1)。これまで培養尿細管上皮細胞においてMCP-1刺激により転写因子(nuclear factor (NF)- $\kappa$ B, activator protein (AP)-1)を介したIL-6ならびにintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)発現亢進が確認されている。これは一旦尿細管・間質障害においてMCP-1が産生されることにより、間質局所での炎症の増幅・遷延化がもたらされる可能性を示す。

この尿細管・間質障害におけるMCP-1の関与は炎症・免疫学的機序が関与する腎疾患だけではなく、これまで非免疫学的機序で進展すると考えられていた糖尿病性腎症において、少なくとも進行期の尿細管・間質障害関与することが示された。加えて、遺伝性腎疾患のうちもっとも頻度が高く緩徐に腎不全に進展する多発性嚢胞腎の進展過程にMCP-1が関与し、尿中MCP-1値の測定が臨床的に病態を反映することが示された。さらに成人発症の一次性ネフローゼ症候群の代表的疾患である膜性腎症において臨床的

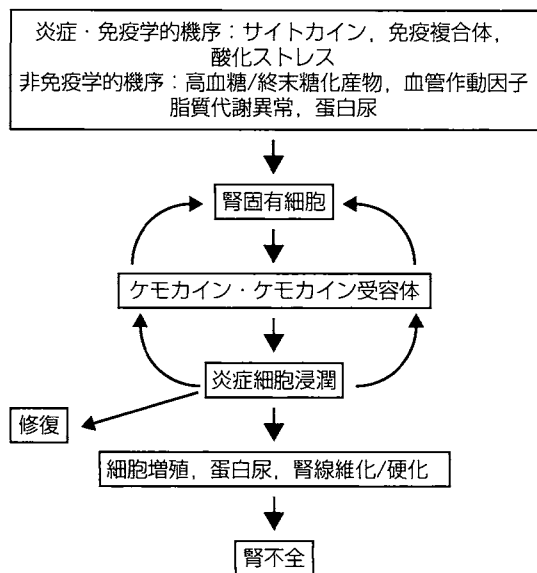


図2. 発症から糸球体硬化/間質線維化に至る進展過程とケモカイン

に進行性であり予後不良な一群がある。かかる例においては，進展した間質線維化/尿細管萎縮とMCP-1が進展因子である可能性を指摘してきた。さらに病因を問わず蛋白尿は尿細管・間質障害の増悪因子である。実際，蛋白尿に含まれるアルブミン，トランスフェリン等で尿細管上皮細胞からのMCP-1が亢進する。これらの結果は炎症・免疫学的機序あるいは非免疫学的機序のいずれの進展過程においても間質を場としたMCP-1による障害増幅回路の存在を示唆する。

さらに最近我々は健常ヒト血中のCD14陽性単球系細胞において，MCP-1刺激によりコラーゲン産生を生じることを確認した。この事実は腎疾患進展過程でみられる線維化の少なくとも一部はMCP-1/CCR2を介した単球・マクロファージ由来である可能性を示す。一方，CCR2を発現する肺線維芽細胞を用いた検討によりMCP-1刺激に伴うTGF- $\beta$ ならびにプロコラーゲン産生が示された。しかしながら，目下のところ，腎線維芽細胞はじめ腎固有細胞を場としたMCP-1/CCR2による直接的な線維化機序を示唆するデータに乏しい。以上の結果からMCP-1は炎症の選

延化や腎間質線維化に至る尿細管・間質障害に病態特異的に関与し，病因を問わない共通の進展因子である可能性が考えられる<sup>2,3)</sup>。

## 6. fibrocyteとケモカイン

線維化の成立機序として近年注目されている細胞がfibrocyteである。このfibrocyte上にケモカイン受容体であるCCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR9, CXCR1, CXCR3およびCXCR4が発現し病態に寄与していることが推測されている。最近になってCCR2陽性fibrocyteがマウス肺線維化モデルの病態形成に重要な役割を演じていることが明らかになった<sup>9)</sup>。このfibrocyteはCD14陰性である。目下のところCCR2陽性fibrocyteの腎線維への寄与ならびにCD14陽性単球系細胞との腎線維化機構における相互作用については十分なデータがない。

## 7. 免疫学的機序とケモカイン

成熟型ミエロイド系樹状細胞に発現するB lymphocyte chemokine (BLC)/CXCL13が代表的なループモデルマウスである(NZBxNZW)F1マウスの中枢性免疫寛容の破綻に関与する報告がなされた<sup>10)</sup>。さらに腹腔内や脾臓および糸球体上皮細胞から産生されるSDF-1/CXCL12が(NZBxNZW)F1マウスの腹腔B1a細胞に対して遊走・増殖活性を有することが示された。抗SDF-1中和抗体投与によりすでに発症した腎炎の抑制効果，自己抗体産生抑制および免疫グロブリン産生抑制がみられることから，この(NZBxNZW)F1マウスの自己免疫機序にはたすSDF-1の役割が示されている。これは自己免疫疾患の発症機序におけるケモカインの役割を考えるうえで重要である。

腎疾患におけるTh1/Th2/Th3バランス異常とケモカインの関連も注目されている<sup>2,3)</sup>。ケモカイン受容体であるCCR5, CXCR3がTh1に，

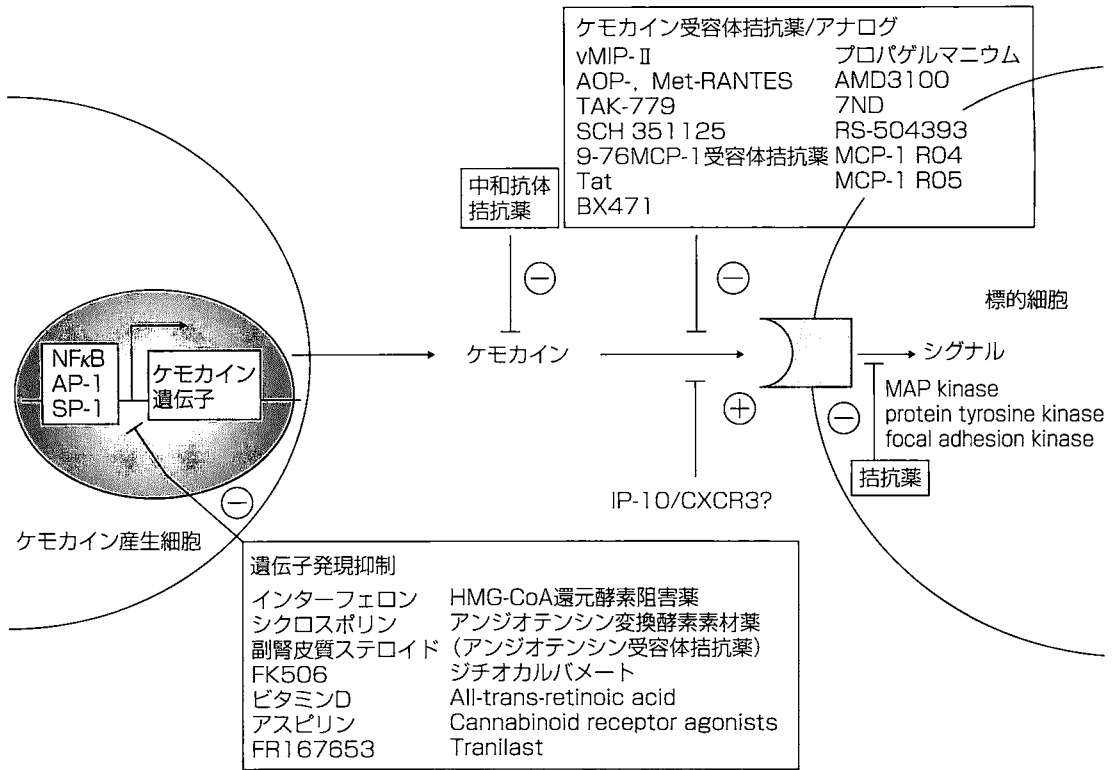


図 3. ケモカイン・ケモカイン受容体を標的分子とした腎疾患治療戦略

CCR3, 4がTh2に発現し病態を制御している可能性が示されている。Th1優位と考えられる半月体形成性腎炎において、CCR5陽性細胞だけではなくmacrophage-derived chemokine(MDC)/CCL22陽性細胞が糸球体内に出現し、抗MDC抗体投与により蛋白尿減少および腎機能保持効果が得られた。これらの結果はTh1/Th2細胞が局所でお互いにクロストークしていることを推測させるものであり興味深い。ヒトループス腎炎は病期・病態によりTh1/2の優位性が異なると推測されている。ループス腎炎活動性例では、末梢血中のCCR4陽性T細胞数の減少、腎組織内のCCR4陽性細胞の浸潤が確認されることから腎局所でのCCR4を介したTh2優位性を示唆する。

### 8. ケモカイン・ケモカイン受容体を標的分子とした腎疾患治療戦略

ケモカイン・ケモカイン受容体を標的分子とした創薬ならびに治療戦略構築には多くの関心が寄せられている<sup>2,3)</sup>(図3)。例えばMCP-1/CCR2を分子標的とした薬剤はヒト型化抗MCP-1抗体はじめ多岐に渡って開発が進められている。実際、MCP-1制御による抗ケモカイン療法の効果は急性から線維化モデルまで種々の腎疾患モデルでその有用性が示されている。糸球体硬化にいたるラット抗GBM型腎炎を作製し、抗ラットMCP-1中和抗体を投与したところ、浸潤マクロファージ数の減少、蛋白尿ならびに半月体形成の抑制が示された。くわえて長期効果として、糸球体硬化、24時間クレアチニンクリアランス



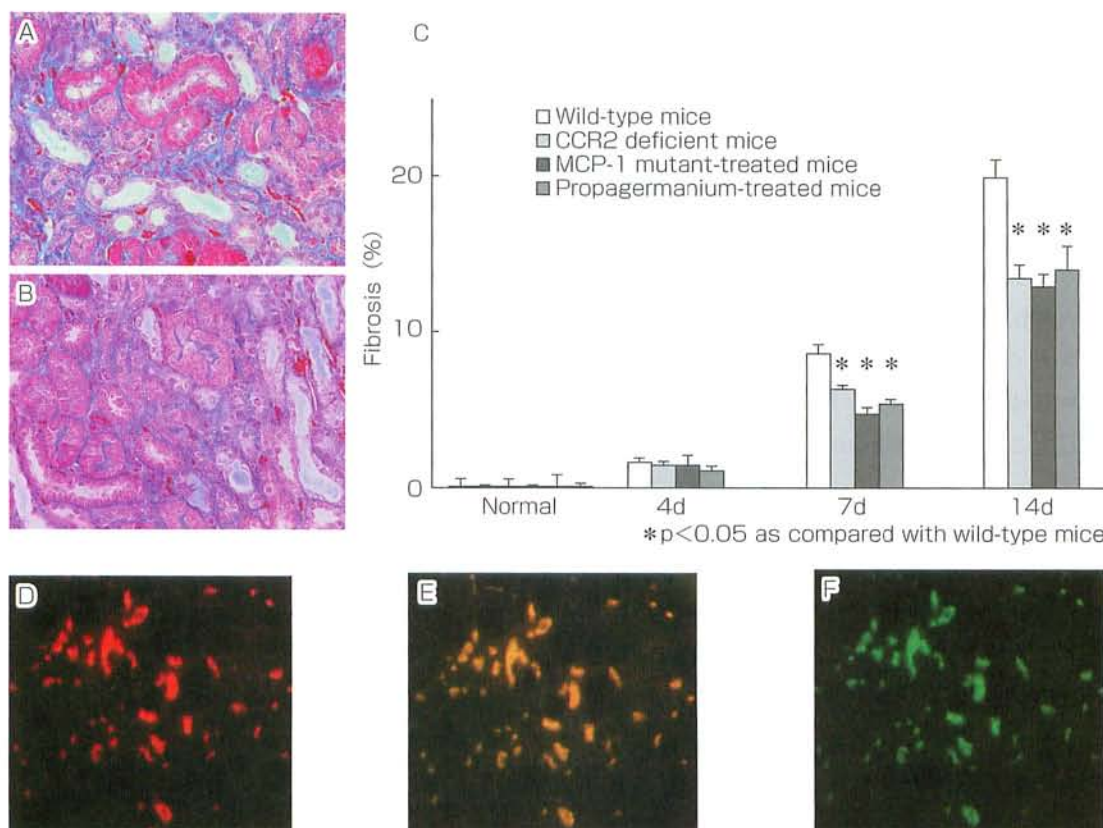


図4. MCP-1/CCR2 阻害による腎間質線維化抑制効果 (文献11, 12より改変)

- A. マウス側尿管結紮モデルによる腎間質線維化 (Mallory-Azan染色で青色を示す)
- B. MCP-1/CCR2 阻害による腎間質線維化の抑制
- C. MCP-1/CCR2 阻害による腎間質線維化の経時的抑制効果
- D. マウス側尿管結紮モデルにおけるF4/80 陽性マクロファージ浸潤 (赤)
- E. F4/80 (赤) とCCR2 (緑) の二重染色. 浸潤F4/80 陽性マクロファージの大部分はCCR2 陽性 (黄色) を呈する
- F. マウス側尿管結紮モデルにおけるCCR2 陽性細胞浸潤 (緑)

の低下が著明に抑制され腎不全への進展を阻止しえた<sup>7)</sup>. この点はMCP-1 欠損マウスを用いた抗GBM型腎炎モデルにおいて糸球体病変の改善が得られたことから支持される. アンタゴニストとしてMCP-1N末端の7塩基を欠損させたMCP-1 変異体 (7ND) はドミナントネガティブ効果によりMCP-1/CCR2 シグナル伝達を阻害する. 7NDにより虚血再環流による尿細管壊死軽減効果, アルブミン負荷モデルならびに一側尿管結紮術モデルの間質線維化抑制効果が示されている<sup>11,12)</sup> (図4).

最近ではケモカインあるいはその受容体に対する低分子アンタゴニストの開発が熱心に行われている. 実際, MCP-1 アンタゴニストを用いることによりMRL-*Fas*<sup>lpr</sup>マウスの糸球体病変, 血管病変を含めた腎障害が改善されたとの報告がされた. これはMCP-1 欠損MRL-*Fas*<sup>lpr</sup>マウスでも同様の抑制効果が確認されている. さらに, CCR1 アンタゴニストであるBX471 を用いた腎病変への介入では, アルポート症候群類似の腎病変を示すIV型コラーゲンアルファ3鎖欠損マウスでみられる糸球体硬化を抑制すると報告されてい

る。同様に、Met-RANTES投与により、ラット移植腎のchronic allograft nephropathyでみられる糸球体硬化が抑制されることが確認された。CCR2 アンタゴニストによる腎病変への介入は間質線維化モデルや虚血再環流モデル等尿細管間質障害ではその有効性が示されている(図4)。

一方、ケモカイン産生ならびにその受容体のシグナル伝達機構が徐々に解明されつつある。メサンギウム細胞と血小板の相互作用によりCD40/CD40リガンドを介してMCP-1の産生がみられる。この際、p38mitogen-activated protein (MAP) kinase, protein tyrosine kinase, NF- $\kappa$ Bを介していることが判明した。このうち、p38MAP kinase選択的阻害薬を用いて、MRL-*Fas<sup>hr</sup>*マウスに対し生後3, 4カ月から経口投与し6カ月目に効果判定したところ、ループス腎炎はじめ各種自己免疫現象の改善が確認された。これはp38MAP kinase活性化を抑制することによりケモカイン産生が直接的・間接的に抑制され腎機能保護効果がえられたものと推測した。

加えてすでに臨床の場において使用されている薬剤の機序にケモカイン・ケモカイン受容体阻害効果が判明した例もある。肝炎治療に用いられているプロパゲルマニウムはGPI-anchored proteinに作用して近接したCCR2の機能を制御しMCP-1/CCR2の結合を阻害することなくMCP-1誘導性遊走活性を抑制する。さらに副腎皮質ステロイド、抗血小板薬、アスピリン、HMG-CoA還元酵素阻害薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬(アンジオテンシン受容体拮抗薬)等臨床で使用されている薬剤によってNF- $\kappa$ Bは不活性化される。実際、ステロイドパルス療法をはじめとする副腎皮質ステロイド投与により疾患活動性の低下に一致してケモカイン産生の低下を臨床的に確認してきた。最近、スタチンとアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用投与によりHeymann nephritisの改善効果がえられ、MCP-1mRNA発現もほぼ完全に抑制されることが報告された。このように臨床で用いられる薬

剤の中にはその機序の少なくとも一部にケモカイン・ケモカイン受容体阻害効果が含まれている事が推測される。

## まとめ

ケモカイン・ケモカイン受容体は急性期から糸球体硬化/間質線維化に至る一連の腎障害において経時的かつ病態特異的に深く関与することが判明してきた。今後、ケモカイン・ケモカイン受容体を標的分子とした腎疾患治療戦略構築と早期の臨床応用が期待される。

## 文 献

- 1) Murphy PM, et al: International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 52: 145-176, 2000.
- 2) Wada T, et al: Chemokines as therapeutic targets for renal diseases. *Curr Med Chem Ant-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* 2: 175-190, 2003.
- 3) Wada T, et al: Pathological significance of renal expression of proinflammatory molecules. Razaque MS, et al, eds. *Fibrogenesis: Cellular and Molecular Basis*. Landes Bioscience Eureka, Georgetown, 2004, 9-26.
- 4) Grone HJ, et al: Spatial and temporally restricted expression of chemokines and chemokine receptors in the developing human kidney. *J Am Soc Nephrol* 13: 957-967, 2002.
- 5) Han GD, et al: IFN-inducible protein-10 has a differential role in podocyte during Thy 1.1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 14: 3111-3126, 2003.
- 6) Wada T, et al: Prevention of proteinuria by the administration of anti-interleukin-8 antibody in experimental acute immune complex-induced glomerulonephritis. *J Exp Med* 180: 1135-1140, 1994.
- 7) Wada T, et al: Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1). *FASEB J* 10: 1418-1425, 1996.
- 8) Togel F, et al: Renal SDF-1 signals mobilization and homing of CXCR4-positive cells to the kidney after ischemic injury. *Kidney Int* 67: 1772-1784, 2005.
- 9) Moore BB, et al: CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrin injury. *Am J Pathol* 166: 675-684, 2005.
- 10) Ishikawa S, et al: Aberrant high expression of B lymphocyte chemokine (BLC/CXCL13) by C11b+ CD11c+ dendritic cells in murine lupus and preferential chemotaxis of B1 cells toward BLC. *J Exp Med* 193: 1393-1402, 2001.

- 11) Kitagawa K, et al: Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney. *Am J Pathol* 165 : 237-246, 2004.
  - 12) Wada T, et al : Gene therapy via blockade of monocyte chemoattractant protein-1 for renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 940-948, 2004.
-