

総 説

進行性腎疾患における骨髄由来免疫抑制性細胞の意義

岩田 恭宜, 古市 賢吾, 和田 隆志

Involvement of myeloid derived immunosuppressive cells in progressive renal diseases

Yasunori IWATA, Kengo FURUICHI and Takashi WADA

Kanazawa University Hospital, Department of Nephrology

(Accepted November 28, 2012)

summary

Immunosuppressive cells have been reported to contribute to the inflammatory diseases in various organs. Interferon (IFN)- γ stimulations skew macrophages (M ϕ) toward classically activated (M1) phenotype and interleukin (IL)-4, IL-13, IL-10 skew toward alternatively activated (M2) phenotypes. M2 polarized M ϕ has immune regulatory function via various mechanisms, such as cytokine/chemokine expression, high activity of scavenging and interaction with other type of cells. Recently, another type of immunosuppressive myeloid cells, myeloid derived suppressor cells (MDSC), have been explored not only in tumor immunology, but also in inflammatory diseases. Orchestration of inflammation by these immunosuppressive cells with inflammatory cells has impact on progressive kidney diseases as well as inflammatory diseases.

Key words—immunosuppressive cell; macrophage; MDSC; kidney

抄 録

慢性腎臓病から末期腎不全に至り、維持透析を必要としている患者は依然として減少しない。慢性腎臓病の進展機序を考えると、慢性炎症から線維化へ至る過程において、炎症促進系因子、免疫抑制系因子が複雑に関与しながら病態を形成しているものと考えられる。それらの因子の中で、骨髄由来細胞に着目すると、これまでの多くの報告が、炎症性マクロファージ (M ϕ) をはじめとする炎症促進系細胞に関するものであった。近年、M ϕ の分画に、炎症促進系 (M1) のほかに、免疫抑制系 (M2) の分画が存在することが明らかとなり、種々の臓器において炎症の抑制、組織の修復に関与していることが報告されている。また新たな細胞分画である Myeloid derived suppressor cell (MDSC) も同定され、その免疫抑制能についても検討がなされている。本稿では、これら免疫抑制性細胞の進行性腎障害における意義について、概説する。

はじめに

本邦には 1330 万人の慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 患者が存在し、年間 30 万人を超す末期腎不全患者が透析による治療を受けている (図 1)。その数は依然として減少せず、さらに心・血管合併症の発症頻度も腎機能の低下とともに増加することが明らかとなっている。CKD の発症・進展阻止は社会的にも医療経済的にも喫緊の課題である。

CKD の発症から進展、および転帰を考えると、腎局所ならびに全身性の免疫・炎症が重要な役割を果たしていることは、多くの報告より明らかで

ある。我々も、これまで、腎疾患におけるサイトカイン/ケモカインの関与や^{1~3)}、マクロファージ (M ϕ)^{4,5)}、樹状細胞の関与⁶⁾を報告してきた。一方炎症の過程において、炎症促進系に働く因子のみならず、炎症を抑制する、すなわち免疫抑制系因子が関与していることが報告されている⁷⁾。これらの報告は炎症促進系因子と免疫抑制系因子のバランスが、疾患が増悪するかあるいは修復・治癒するか、という予後に重要な役割を果たしているものと考えられる。進行性腎疾患に関するこれまでの報告の多くは炎症促進系因子に関するものであるが、近年、免疫抑制系因子についても報告されるようになった。本稿ではこのうち、免疫抑制性細胞、ことに骨髄由来細胞と腎疾患との関係に着目して概説する。

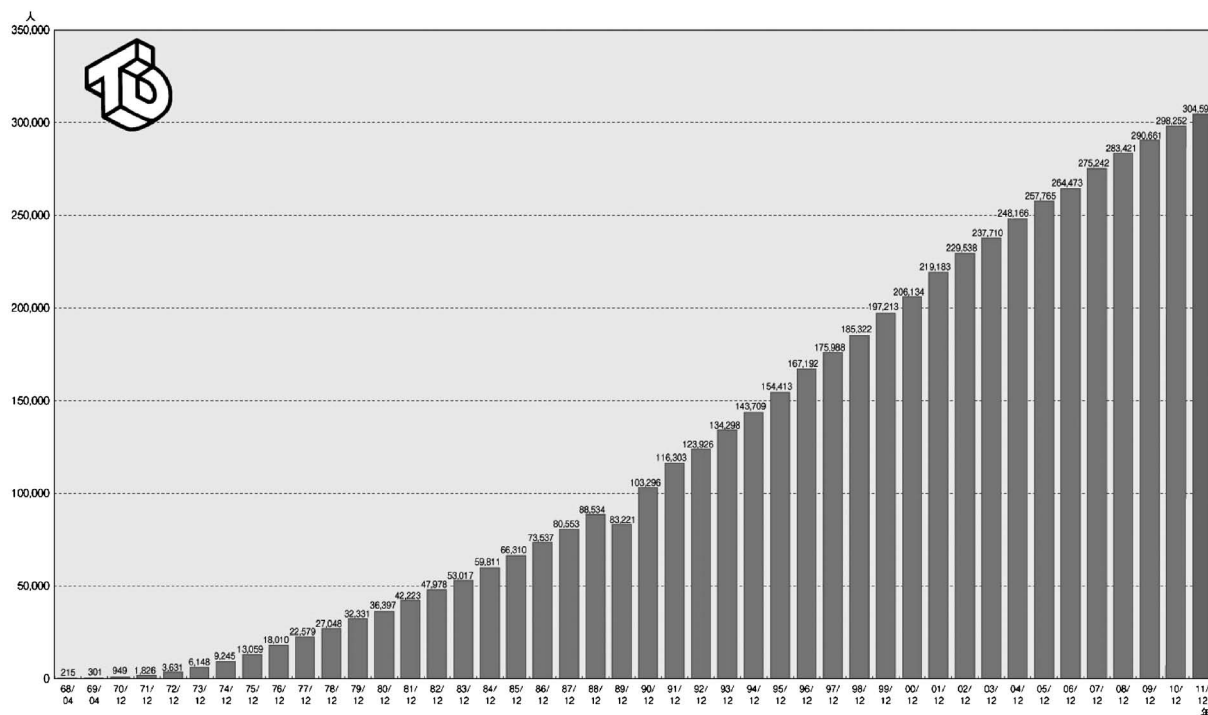


図1 慢性透析患者数の推移
『(社)日本透析医学会 統計調査委員会「図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2011年12月31日現在)」』

I. マクロファージ (M ϕ)

骨髄由来細胞である単球/M ϕ は、interferon (IFN)- γ などの刺激により炎症促進系に働く classically activated (M1) M ϕ へ、また interleukin (IL)-4, IL-13, IL-10などの刺激により免疫抑制系に働く alternatively activated (M2) M ϕ に分化することが報告されている⁸⁾。M1 M ϕ は IL-12, tumor necrosis factor (TNF)- α , macrophage chemoattractant protein (MCP)-1/CCL2などの inflammatory cytokine/chemokine の発現を特徴とする。また、炎症カスケードを Th1 axis へ誘導することにより、種々の炎症性疾患を増悪させるとされる。一方、M2 M ϕ は inflammatory cytokine/chemokine の発現は低く、IL-10の発現、貪食能の亢進、scavenger receptor の発現、また、IL-10の発現亢進に伴う regulatory T cell の誘導などを介して、炎症カスケードを Th2 axis に誘導し、組織修復に関与すると報告されている⁹⁾。

腎疾患に関与する M ϕ については、これまでの報告の多くが、炎症促進性、臓器障害性作用に関するものであった。しかしながら、近年 M2 M ϕ の腎臓保護作用についても検討が行われるようになり、その意義も報告されている。

1. M2 M ϕ の腎疾患への関与

Wang らは BALB/c マウスの脾臓から単離した M ϕ を lipopolysaccharide にて刺激し、M1 M ϕ へ、また IL-4, IL-13 にて刺激し M2 M ϕ へ分化させた。それらの細胞をヒト巣状分節状糸球体硬化症のモデルである adriamycin 誘発性腎症に移入したところ、M1 M ϕ は腎組織障害性に働き、M1 M ϕ は腎組織保護的に働いたと報告している¹⁰⁾。Lee らは急性腎障害モデルである腎虚血再灌流障害において、炎症初期には M1 M ϕ の浸潤が優位であるが、組織修復期には M2 M ϕ へとシフトすることを確認した。また IL-4 にて誘導した M2 M ϕ が腎尿細管細胞の増殖を誘導することも報告している。また、興味深いことに、IFN- γ にて刺激した GFP 陽性 M1 M ϕ を同モデルへ移入すると、組織の修復期には GFP 陽性細胞は M2 M ϕ へとフェノタイプが変化するとしており、一旦 M1 へと分化した M ϕ が、その周辺環境により M2 M ϕ へと再度分化しうること示した報告である¹¹⁾。一方、ヒト頸部癌により誘導された M2 M ϕ が、Th1 細胞との interaction により、M1 M ϕ へと分化するとする報告もあり¹²⁾、M ϕ は場の環境により M1 から M2 へ、あるいは M2 から M1 へとフェノタイプを変化させながら、全体の炎症を制御している可能性を示している。

単球/M ϕ を除去することにより、腎障害への役割を検討した報告もある。Ferenbach らは CD11b 陽性細胞を diphtheria toxin 投与により選択的に除去できる CD11b-DTR マウスに虚血再灌流障害を加え、diphtheria toxin と clondronate を用いた単球/M ϕ の除去による腎への影響を検討した。diphtheria toxin による単球/M ϕ の除去では腎組織の改善は認められなかったが、clondronate を用いた除去では、CD206 陽性 M2 M ϕ が除去されず、その結果、腎組織の改善が認められたと報告している¹³⁾。Zhang らも虚血再灌流モデル、diphtheria toxin 尿細管障害モデルにおいて、M2 M ϕ の除去が組織修復を遅らせることを報告している。興味深いことに、遺伝子操作、薬物的介入により M ϕ の増殖因子である colony stimulating factor (CSF)-1 を欠損、低下させると、M ϕ 、ことに M2 M ϕ の増殖が低下し、組織修復が遅れることを見出した¹⁴⁾。CSF-1 は我々の報告を含めて、これまで M1 M ϕ の分化増殖に関与するとの報告が多いが⁴⁾、場の状況によっては M2 M ϕ の増殖にも関与する可能性を示す知見であると考えられる。また、我々は CSF-1 が障害尿細管細胞の増殖に関与すると報告したが、その検討においても、CD11b-DTR マウスの虚血再灌流モデルでは、腎修復期の CD11b 細胞の除去により、腎病理所見、腎機能の悪化が見られたことが確認された¹⁵⁾。主に除去された CD11b 細胞は F4/80 陽性 M ϕ であり、組織修復性の M ϕ が、病態に関与していることが示唆された。

急性の腎障害モデルのみならず、慢性の腎疾患においても M2 M ϕ の役割が検討されている。Zheng らの報告によると、IL-4, IL-13 にて刺激した M2 M ϕ を streptozotocin にて誘発した I 型糖尿病モデルマウスに移入したところ、10 週後も腎に M2 M ϕ の集積を認めたとしている。また、腓ランゲルハンス氏島の障害、血糖コントロールも M2 M ϕ 移入群で軽度であり、さらに尿細管障害や糸球体過形成などの糖尿病性腎症も M2 M ϕ 移入により改善したと報告している¹⁶⁾。またマウス IgA 腎症モデルにおいても M2 M ϕ の疾患への関与が報告されている¹⁷⁾。我々はヒトループス腎炎モデルである MRL-Fas^{lpr} マウスにおける M ϕ の関与について検討した。このマウスの腎において組織修復過程を観察する目的で虚血再灌流障害を加えたところ、B6, BALB/c マウスに比較して、MRL-Fas^{lpr} マウスでは修復の遅延が認められた。さらに興味深いことに

MRL-Fas^{lpr} マウスの虚血再灌流腎ではループス腎炎の早期の発症が認められた。腎内の M ϕ を検討したところ、B6, BALB/c マウスではこれまでの報告のように、組織障害の極期では M1 M ϕ が優位であるが、修復期には M2 M ϕ へのシフトが認められた。一方、MRL-Fas^{lpr} マウスではこのシフトが認められず、M1 M ϕ が優位のままであった (図 2)。これらのことより M1/M2 M ϕ のバランスは組織障害の修復あるいは増悪に重要な意義をもつものと思われた¹⁸⁾。これらの検討は、進行性腎障害の治療戦略を考えるうえで、炎症促進系因子と免疫抑制系細胞のバランスの制御が重要であることを示唆していると考えられた。しかしながら、このバランスを支配している因子や、M2 M ϕ と臓器固有細胞との相互作用の有無など、不明な点が多く、今後も検討の余地は多い。

2. M2 M ϕ の分化に関与する分子、薬剤

M ϕ 特異的に作用し、そのフェノタイプを変化させる薬物、分子はいまだ報告されていない。しかしながら、これまで既に使用されている薬剤に M2 M ϕ の分化を誘導する作用が判明したとする報告がなされている。

Aki らはラット抗糸球体基底膜抗体型腎炎において、I 型 angiotensin II 受容体 (AT1R) 拮抗薬を投与し、検討を行っている。AT1R 拮抗薬投与にて腎組織の改善が確認され、M2 M ϕ の腎臓への浸潤低下を報告している。興味深いことに、ED-1 陽性 M ϕ には AT1R の発現が認められたと報告しており、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が M ϕ を直接作用し、そのフェノタイプを変化させる可能性を示す結果である¹⁹⁾。また別のグループも AT1R 拮抗薬の治療効果を肥満関連腎症モデルマウスにおいて検討している。彼らは AT1R 拮抗薬の投与が、腎組織の改善とともに M2 M ϕ 関連分子の発現増強を報告している²⁰⁾。また、ラット抗糸球体基底膜抗体型腎炎においてアトロバスタチンの投与が組織学的な改善をもたらしたとする報告もある。腎組織内の M ϕ を解析したところ、アトロバスタチン投与群においては CC chemokine ligand 17 や IL-10 などの遺伝子発現がみられ、M2 M ϕ であることが確認された。また in vitro の検討においてもアトロバスタチンが M2 M ϕ を誘導したとしている²¹⁾。また Glucocorticoid は in vitro の検討において、M2 M ϕ を誘導することは知られていたが、

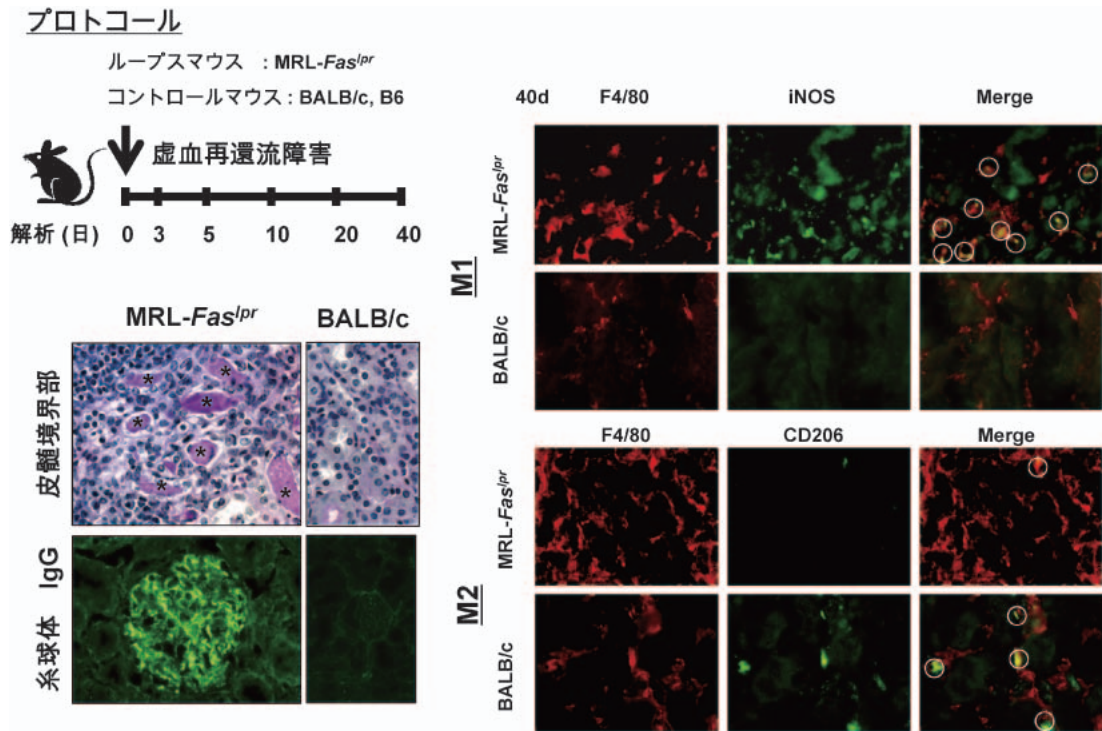


図2
 文献 18 より改編

in vivo において詳細は不明であった。Ikezumi らはラット Thy-1 腎炎モデルにおいて、glucocorticoid の投与が腎局所において M2 M ϕ を誘導したと報告している。しかしながら、病理所見の改善は認められず、同時に投与した mizoribine による M1 M ϕ の浸潤抑制が病態には重要であると報告している²²⁾。また、別のグループは adriamycin 腎症に IL-25 を投与すると、IL-4, IL-13 などの Th2 cytokine が血清、組織内で上昇し、M2 M ϕ の増加とともに組織障害の改善を見た報告している²³⁾。

一方、M ϕ や樹状細胞がもつ貪食能により、死細胞などが炎症の場から除去されることは、炎症が終息に向かうために重要であると考えられている^{24,25)}。最近、M ϕ の貪食能に関して、hepatocyte growth factor (HGF) が関与していることが報告された。HGF が mannose receptor のリガンドとして働き、M ϕ の貪食能を亢進させることが確認された²⁶⁾。Mannose receptor は M2 M ϕ に発現し、その表面マーカーとして認識されている分子である。これまで HGF は種々の進行性腎障害モデルで腎保護作用、抗線維化作用が報告されているが²⁷⁾、新たな機序として、M2 M ϕ の貪食能亢進が関与している可能性を示す報告である。

これら報告されている薬剤、分子はその作用が

M ϕ 特異的ではないものの、M ϕ の分化、機能を考えるうえで、また新たな治療標的として非常に重要であると考えられる。

3. M ϕ と線維化

腎間質線維化は病因を問わず腎不全に至る進行性腎障害の共通進展機序である。最近、肺や脂肪組織の線維化において、M2 M ϕ が促進的な役割を果たすという報告がなされている^{28,29)}。腎線維化モデルにおいても、数編の報告で検討がなされている。Kushiya らは腎の線維化の解析に頻用されるマウス片側尿管結紮モデルにおいて、間質の線維化とともに M2 M ϕ の比率が増加することを報告し、M2 M ϕ が線維化に関与している可能性を示した³⁰⁾。また Fujiu らはマウス片側尿管結紮モデルにおける集合管細胞の重要性を報告している。集合管細胞に存在する転写因子、Krüppel-like factor (KLF)-5 のヘテロノックアウトマウスでは尿細管障害は軽度であるにも関わらず、間質の線維化はコントロールマウスに比較して進行していた。浸潤マクロファージを解析すると、KLF-5 ヘテロノックアウトマウスでは優位に M2 M ϕ が増加していたと報告している³¹⁾。別のグループは Toll like receptor などのシグナル伝達に関与する MyD88 が、M2

M ϕ を介した腎線維に関与すると報告している³²⁾。また、腹膜透析患者の腹膜線維化に、M2 M ϕ より分泌される CCL18 が関与するとの報告もなされている³³⁾。これらの報告は M2 M ϕ が、線維化に促進的に働くことを示している。一方、アルポート症候群のモデルマウスである Col4a5 ノックアウトマウスに羊水幹細胞 (amniotic fluid stem cell) を投与したところ、腎線維化の改善が確認されたのと同時に、M2 M ϕ の比率が増加していたと報告されている³⁴⁾。また四塩化炭素誘発性の肝線維化モデルに、ヒト羊膜上皮細胞 (amniotic epithelial cells) を投与した検討では、M2 M ϕ の浸潤増加とともに、線維化も低下したことが確認された³⁵⁾。また Chen らは TGF- β の産生抑制作用により、抗線維化作用をもつ pirfenidone を腎不全モデルであるラット 5/6 腎摘モデルへ投与し、抗線維化作用と M ϕ に関して検討を行っている。pirfenidone 投与により線維化の軽減とともに、M1/M2 M ϕ いずれも低下したと報告している³⁶⁾。興味深いことに、Ramachandran らは四塩化炭素誘発性の肝線維化モデルにおいて、liposome を投与すると、M2 様細胞の貪食能が亢進し、さらに肝の線維化が退縮・改善したと報告している³⁷⁾。M2 M ϕ は線維化のみならず、その後の、線維化の退縮にも関与している可能性を示す報告である。

II. Myeloid derived suppressor cell (MDSC) の腎疾患への関与

MDSC は未熟な骨髄由来細胞で、形態および発現する表面マーカーによって顆粒球系と単球系に分類される。ヘテロな集団で、好中球、単球、M ϕ などへの分化能をもつとされている。IL-2 受容体のシグナル阻害、CD3 associated ζ chain の阻害などを介する T 細胞活性化の抑制、微小環境の arginine, L-cystein 除去による T 細胞の増殖抑制、IL-10 などの発現亢進による regulatory T 細胞の誘導などを介して、免疫抑制能を発揮することが知られている。また M ϕ との関与も深く、IL-10 を介して M2 M ϕ を誘導することも知られている。元来、癌免疫を中心に解析が進んできた新たな細胞集団であるが、最近、感染症や自己免疫性疾患への関与も報告されている。

Dugast らはラットの腎移植モデルにおいて、末梢血中に MDSC が増加していることを報告している。MDSC は alloreactive T 細胞の活性化を抑制し、NO を介した免疫寛容に関与していることを示した³⁸⁾。また、同じグループが、末梢血中の MDSC が、regulatory T 細胞の遊走にかかわる RANTES/CCL5 の発現を抑制していることを見出した。末梢血 MDSC での RANTES/CCL5 発現低下により、移植腎では相対的に発現が上昇し、regulatory T 細

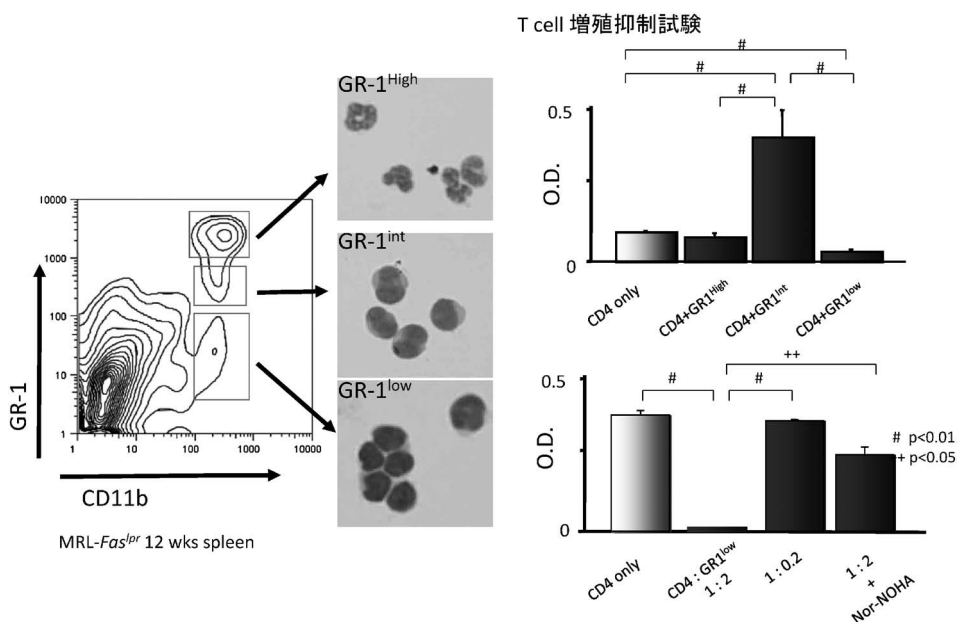


図3
文献41より改編

胞が移植腎に持続的に遊走することで、免疫寛容に関与していることを報告している³⁹⁾。またヒト腎移植後や、慢性腎臓病の患者においても末梢血における MDSC の増加が報告されている。腎移植後患者では CD14⁻MDSC および CD14⁺MDSC いずれも増加していたが、慢性腎臓病患者では CD14⁻MDSC のみ増加していたと報告されている⁴⁰⁾。基礎の病態により、異なる細胞集団の MDSC が関与している可能性を示唆しており、興味深い報告である。

我々はループス腎炎における MDSC の関与を報告した。ループスモデルマウスである MRL-Fas^{lpr} マウスの脾臓より単離した CD11b⁺ GR-1^{low} 細胞が T 細胞の増殖を抑制し、疾患の進展とともに腎をはじめとする末梢臓器で増加することを見出した (図 3)。また、この細胞分画は MCP-1/CCL2 依存性に遊走することを確認した⁴¹⁾。未発表のデータではあるが、CCR2 阻害薬を MDSC が末梢臓器に増加する時期に投与すると、腎炎、皮膚炎など全身の臓器障害が増悪し、MDSC の浸潤も低下していることが確認された。MDSC は自己免疫性臓器障害においても重要な役割を果たしていることが確認された。MDSC は、新しい細胞分画であることもあり、いまだ腎疾患との関与を検討した報告は少ない。今後の発展が期待される細胞分画である。

ま と め

進行性腎障害の予後を規定する経過において、炎症促進系細胞と、免疫抑制系細胞のバランスにより病態が形成されていることが推測される (図 4)。このことは、検査、治療への応用を考えるうえで、これまでなされてきた炎症促進系に対する介入のみならず、免疫抑制系に対する臨床的介入という、新たな標的が存在する可能性を示している。しかしな

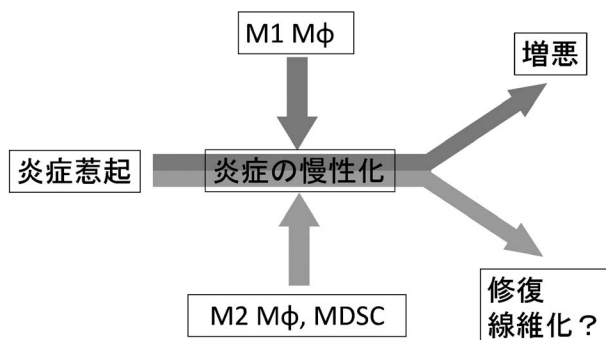


図 4 炎症性腎疾患の予後を規定する骨髄由来免疫担当細胞

がら、これら細胞の起源やフェノタイプを制御する因子、同定のための確立された表面マーカー、線維化や、悪性腫瘍との問題など、まだまだ解明すべき点が多い。今後、検討が重ねられ、進行性腎疾患への臨床応用、ひいては維持透析患者の減少につながる新たな臨床ツールへの応用が望まれる。

文 献

- 1) Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Kitagawa K, Ishida Y, Kondo T, Hashimoto H, Ishiwata Y, Mukaida N, Tomosugi N, Matsushima K, Egashira K, Yokoyama H. : Gene therapy via blockade of monocyte chemoattractant protein-1 for renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* **15**(4) : 940-948, 2004.
- 2) Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kitagawa K, Kobayashi K, Hashimoto H, Ishiwata Y, Asano M, Wang H, Matsushima K, Takeya M, Kuziel WA, Mukaida N, Yokoyama H. : CCR2 signaling contributes to ischemia-reperfusion injury in kidney. *J Am Soc Nephrol.* **14**(10) : 2503-2515, 2003.
- 3) Iwata Y, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Matsushima K, Yokoyama H, Kobayashi K. : p38 Mitogen-activated protein kinase contributes to autoimmune renal injury in MRL-Fas^{lpr} mice. *J Am Soc Nephrol.* **14**(1) : 57-67, 2003.
- 4) Menke J, Iwata Y, Rabacal WA, Basu R, Stanley ER, Kelley VR. : Distinct roles of CSF-1 isoforms in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* **22**(10) : 1821-1833, 2011.
- 5) Menke J, Rabacal WA, Byrne KT, Iwata Y, Schwartz MM, Stanley ER, Schwarting A, Kelley VR : Circulating CSF-1 promotes monocyte and macrophage phenotypes that enhance lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* **20**(12) : 2581-2592, 2009.
- 6) Iwata Y, Furuichi K, Sakai N, Yamauchi H, Shinozaki Y, Zhou H, Kurokawa Y, Toyama T, Kitajima S, Okumura T, Yamada S, Maruyama I, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. : Dendritic cells contribute to autoimmune kidney injury in MRL-Fas^{lpr} mice. *J Rheumatol.* **36**(2) : 306-314, 2009.
- 7) Wood KJ, Bushell A, Hester J. : Regulatory immune cells in transplantation. *Nat Rev Immunol.* **12**(6) : 417-430, 2012.
- 8) Sica A, Mantovani A. : Macrophage plasticity and polarization : in vivo veritas. *J Clin Invest.*

- 122(3) : 787–795, 2012.
- 9) Biswas SK, Mantovani A. : Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets : cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* **11**(10) : 889–896, 2010.
 - 10) Wang Y, Wang YP, Zheng G, Lee VW, Ouyang L, Chang DH, Mahajan D, Coombs J, Wang YM, Alexander SI, Harris DC. : Ex vivo programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease. *Kidney Int.* **72**(3) : 290–299, 2007.
 - 11) Lee S, Huen S, Nishio H, Nishio S, Lee HK, Choi BS, Ruhrberg C, Cantley LG. : Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *J Am Soc Nephrol.* **22**(2) : 317–326, 2011.
 - 12) Heusinkveld M, de Vos van Steenwijk PJ, Goedemans R, Ramwadhoebe TH, Gorter A, Welters MJ, van Hall T, van der Burg SH. : M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4+ Th1 cells. *J Immunol.* **187**(3) : 1157–1165, 2011. [Epub Jun 27, 2011]
 - 13) Ferenbach DA, Sheldrake TA, Dhaliwal K, Kipari TM, Marson LP, Kluth DC, Hughes J. : Macrophage/monocyte depletion by clodronate, but not diphtheria toxin, improves renal ischemia/reperfusion injury in mice. *Kidney Int.* **82**(8) : 928–933, 2012. doi : 10.1038/ki.2012.207. [Epub Jun 6, 2012]
 - 14) Zhang MZ, Yao B, Yang S, Jiang L, Wang S, Fan X, Yin H, Wong K, Miyazawa T, Chen J, Chang I, Singh A, Harris RC. : CSF-1 signaling mediates recovery from acute kidney injury. *J Clin Invest.* Nov 12, 2012. pii : 60363. doi : 10.1172/JCI60363. [Epub ahead of print]
 - 15) Menke J, Iwata Y, Rabacal WA, Basu R, Yeung YG, Humphreys BD, Wada T, Schwarting A, Stanley ER, Kelley VR. : CSF-1 signals directly to renal tubular epithelial cells to mediate repair in mice. *J Clin Invest.* **119**(8) : 2330–2342, 2009.
 - 16) Zheng D, Wang Y, Cao Q, Lee VW, Zheng G, Sun Y, Tan TK, Wang Y, Alexander SI, Harris DC. : Transfused macrophages ameliorate pancreatic and renal injury in murine diabetes mellitus. *Nephron Exp Nephrol.* **118**(4) : e87–e99, 2011. [Epub Feb 11, 2011]
 - 17) Kajiyama T, Suzuki Y, Kihara M, Suzuki H, Horikoshi S, Tomino Y. : Different pathological roles of toll-like receptor 9 on mucosal B cells and dendritic cells in murine IgA nephropathy. *Clin Dev Immunol.* 2011 ; 2011 : 819646, 2011. [Epub Jun 30, 2011].
 - 18) Iwata Y, Boström EA, Menke J, Rabacal WA, Morel L, Wada T, Kelley VR. : Aberrant macrophages mediate defective kidney repair that triggers nephritis in lupus-susceptible mice. *J Immunol.* **188**(9) : 4568–4580, 2012. [Epub Mar 30, 2012]
 - 19) Aki K, Shimizu A, Masuda Y, Kuwahara N, Arai T, Ishikawa A, Fujita E, Mii A, Natori Y, Fukunaga Y, Fukuda Y. : ANG II receptor blockade enhances anti-inflammatory macrophages in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* **298**(4) : F870–F882, 2010.
 - 20) Ma LJ, Corsa BA, Zhou J, Yang H, Li H, Tang YW, Babaev VR, Major AS, Linton MF, Fazio S, Hunley TE, Kon V, Fogo AB. : Angiotensin type 1 receptor modulates macrophage polarization and renal injury in obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* **300**(5) : F1203–F1213, 2011. [Epub Mar 2, 2011]
 - 21) Fujita E, Shimizu A, Masuda Y, Kuwahara N, Arai T, Nagasaka S, Aki K, Mii A, Natori Y, Iino Y, Katayama Y, Fukuda Y. : Statin attenuates experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis together with the augmentation of alternatively activated macrophages. *Am J Pathol.* **177**(3) : 1143–1154, 2010. [Epub Aug 9, 2010]
 - 22) Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Hasegawa H, Kawachi H, Nikolic-Paterson DJ, Uchiyama M. : Contrasting effects of steroids and mizoribine on macrophage activation and glomerular lesions in rat thy-1 mesangial proliferative glomerulonephritis *Am J Nephrol.* **31**(3) : 273–282, 2010. [Epub Jan 27, 2010]
 - 23) Cao Q, Wang C, Zheng D, Wang Y, Lee VW, Wang YM, Zheng G, Tan TK, Yu D, Alexander SI, Harris DC, Wang Y. : IL-25 induces M2 macrophages and reduces renal injury in proteinuric kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* **22**(7) : 1229–1239, 2011. [Epub Jun 30, 2011]
 - 24) El Kebir D, Gjorstrup P, Filep JG. : Resolvin E1 promotes phagocytosis-induced neutrophil apoptosis and accelerates resolution of pulmonary inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **109**(37) : 14983–14988, 2012.
 - 25) Gabillet J, Millet A, Pederzoli-Ribeil M,

- Tacnet-Delorme P, Guillevin L, Mouthon L, Frachet P, Witko-Sarsat V. : Proteinase 3, the autoantigen in granulomatosis with polyangiitis, associates with calreticulin on apoptotic neutrophils, impairs macrophage phagocytosis, and promotes inflammation. *J Immunol.* **189**(5) : 2574–2583, 2012.
- 26) Ohnishi H, Oka K, Mizuno S, Nakamura T. Identification of mannose receptor as receptor for hepatocyte growth factor β -chain : novel ligand-receptor pathway for enhancing macrophage phagocytosis. *J Biol Chem.* **287**(16) : 13371–13381, 2012. [Epub Feb 21, 2012]
- 27) Liu Y, Yang J. : Hepatocyte growth factor : new arsenal in the fights against renal fibrosis? *Kidney Int.* **70**(2) : 238–40, 2006.
- 28) Sun L, Louie MC, Vannella KM, Wilke CA, LeVine AM, Moore BB, Shanley TP. : New concepts of IL-10-induced lung fibrosis : fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **300**(3) : L341–L353, 2011. [Epub Dec 3, 2011]
- 29) Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, Rasouli N, Gurley CM, Zhu B, Peterson CA, Kern PA. : Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **299**(6) : E1016–E1027, 2010. [Epub Sep 14, 2010]
- 30) Kushiya T, Oda T, Yamada M, Higashi K, Yamamoto K, Sakurai Y, Miura S, Kumagai H. Alteration in the phenotype of macrophages in the repair of renal interstitial fibrosis in mice. *Nephrology (Carlton).* **16**(5) : 522–535, 2011.
- 31) Fujiu K, Manabe I, Nagai R. : Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest.* **121**(9) : 3425–3441, 2011. doi : 10.1172/JCI57582. [Epub Aug 8, 2011]
- 32) Braga TT, Correa-Costa M, Guise YF, Castoldi A, De Oliveira CD, Hyane MI, Cenedeze MA, Teixeira SA, Muscara MN, Perez KR, Cuccovia IM, Pacheco-Silva A, Gonçalves GM, Camara NO. : MyD88 Signaling Pathway is Involved in Renal Fibrosis by favoring a TH2 Immune Response and Activating Alternative M2 Macrophages. *Mol Med.* **5**, 2012. doi : 10.2119/molmed.2012.00131.
- 33) Bellón T, Martínez V, Lucendo B, del Peso G, Castro MJ, Aroeira LS, Rodríguez-Sanz A, Ossorio M, Sánchez-Villanueva R, Selgas R, Bajo MA. : Alternative activation of macrophages in human peritoneum : implications for peritoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* **26**(9) : 2995–3005, 2011. [Epub Feb 15, 2011]
- 34) Sedrakyan S, Da Sacco S, Milanese A, Shiri L, Petrosyan A, Varimezova R, Warburton D, Lemley KV, De Filippo RE, Perin L. : Injection of amniotic fluid stem cells delays progression of renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* **23**(4) : 661–673, 2012. [Epub Feb 2, 2012]
- 35) Manuepillai U, Lourensz D, Vaghjiani V, Tchongue J, Lacey D, Tee JY, Murthi P, Chan J, Hodge A, Sievert W. : Human amniotic epithelial cell transplantation induces markers of alternative macrophage activation and reduces established hepatic fibrosis. *PLoS One.* **7**(6) : e38631, 2012. [Epub Jun 14, 2012]
- 36) Chen JF, Ni HF, Pan MM, Liu H, Xu M, Zhang MH, Liu BC. : Pirfenidone inhibits macrophage infiltration in 5/6 nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* Nov 14, 2012. [Epub ahead of print]
- 37) Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A, Hartland SN, Snowdon VK, Cappon A, Gordon-Walker TT, Williams MJ, Dunbar DR, Manning JR, van Rooijen N, Fallowfield JA, Forbes SJ, Iredale JP. : Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **109**(46) : E3186–E3195, 2012. doi : 10.1073/pnas.1119964109. [Epub Oct 24, 2012]
- 38) Dugast AS, Haudebourg T, Coulon F, Heslan M, Haspot F, Poirier N, Vuillefroy de Silly R, Usal C, Smit H, Martinet B, Thebault P, Renaudin K, Vanhove B. : Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion. *J Immunol.* **180**(12) : 7898–7906, 2008.
- 39) Dilek N, Poirier N, Usal C, Martinet B, Blanche G, Vanhove B. : Control of transplant tolerance and intragraft regulatory T cell localization by myeloid-derived suppressor cells and CCL5. *J Immunol.* **188**(9) : 4209–4916, 2012. [Epub Mar 26, 2012]
- 40) Hock BD, Mackenzie KA, Cross NB, Taylor KG, Currie MJ, Robinson BA, Simcock JW,

McKenzie JL. : Renal transplant recipients have elevated frequencies of circulating myeloid-derived suppressor cells. : *Nephrol Dial Transplant*. **27**(1) : 402–410, 2012.

- 41) Iwata Y, Furuichi K, Kitagawa K, Hara A, Okumura T, Kokubo S, Shimizu K, Sakai N,

Sagara A, Kurokawa Y, Ueha S, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. : Involvement of CD11b⁺ GR-1 low cells in autoimmune disorder in MRL-Fas lpr mouse. *Clin Exp Nephrol*. **14**(5) : 411–417, 2010.