

<特集「間質細胞 その生理と病態制御」>

## 腎線維化機序とそれを担う細胞群に関する最近の知見

中田 智大, 山下 紀行, 草場 哲郎\*

京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

### Current Understanding of Molecular Mechanism and Responsible Cell Population for Kidney Fibrosis

Tomohiro Nakata, Noriyuki Yamashita and Tetsuro Kusaba

*Department of Nephrology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

原疾患を問わず末期腎不全患者に共通してみられる腎臓の組織像は、ネフロン喪失と間質の線維化である。線維化組織での細胞外基質産生細胞の起源は、尿細管上皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などが候補とされていた。しかし、細胞の系譜解析 (Lineage tracing analysis) および単一細胞遺伝子解析 (Single cell RNA seq) により、腎間質線維芽細胞もしくは血管周皮細胞 (Pericyte) が活性化線維芽細胞、更には $\alpha$ SMAを発現する筋線維芽細胞へ形質転換したものが主たる起源と考えられている。また間質の線維化を誘導する因子に関して、障害を受けた尿細管上皮細胞は細胞周期を停止させ、脱分化により尿細管上皮細胞の特徴が減弱し、線維化促進因子であるTGF $\beta$ やCTGFを分泌する。またPericyteは血管内皮細胞と血管基底膜を貫いて接しているが、腎傷害時にはその接着が外れ、遊離したPericyteが活性化線維芽細胞/筋線維芽細胞へ形質転換することが知られている。腎不全の治療として線維化抑制が考えられているが、線維芽細胞には、腎組織において障害尿細管の修復、尿細管の管腔構造の維持、エリスロポエチンの分泌を介する組織酸素化の改善などの正の側面も多く有しており、線維芽細胞の抑制を標的とした治療は慎重に検討されるべきである。

キーワード：急性腎障害、腎線維化、筋線維芽細胞、尿細管上皮細胞、血管周皮細胞。

### Abstract

Nephron loss accompanied by interstitial fibrosis is a common pathological feature in advanced kidney disease patients. The origin of extracellular matrix-producing cells (activated fibroblasts/myofibroblasts) has been under debate for decades, and resident fibroblasts, injured tubular epithelia that underwent the epithelial-mesenchymal transition (EMT) and endothelial cells that underwent the endothelial-mesenchymal transition are strong candidates. Recent advances, including lineage tracing analyses and single-cell transcriptomics, revealed that resident fibroblasts and pericytes are the major sources of myofibroblasts. Cellular crosstalk in injured kidney tissue is a strong inducer of

令和3年3月3日受付 令和3年3月5日受理

\*連絡先 草場哲郎 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

kusaba@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.04.269

the transformation from fibroblasts/pericytes to myofibroblasts. Injured tubular epithelia undergo cell cycle arrest, dedifferentiation, intratubular EMT and release profibrotic factors, including TGF $\beta$  or CTGF, thereby activating the surrounding resident fibroblasts in a paracrine manner. Endothelial cells and pericytes interact through adhesion plaques and maintain the vascular integrity. Once the kidney is injured, pericytes detach from capillaries, which induces the transformation to myofibroblasts. Other beneficial roles of interstitial fibroblasts in the kidney are maintenance of the structure of tubules and excretion of erythropoietin after hypoxic stimuli, which function in maintaining physiological homeostasis. In addition, considering its essential roles in wound repair after injury, the benefits of targeting fibrosis for improving kidney disease should be carefully evaluated.

**Key Words:** Acute kidney injury, Kidney fibrosis, Myofibroblast, Tubular epithelial cell, Pericyte.

## はじめに (AKI to CKD, 線維化について)

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は国民の 8 人に 1 人が呈する common disease である。CKD が進展し末期腎不全になると、血液透析に代表される腎代替療法が必要となるが、我が国の維持透析患者数は増加し、社会的に大きな問題となっている<sup>1)</sup>。進行した腎障害患者に共通する組織像は、尿管と糸球体からなる正常なネフロンが喪失し、線維性組織に置換され、結果として腎機能が低下する。維持透析に至る原因腎疾患は糖尿病性腎症と加齢に伴う良性腎硬化症が 1, 2 位となっているが<sup>1)</sup>、その加速因子として繰り返す急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の関与が近年注目されている<sup>2)</sup>。急性腎障害は原因が除去されれば可逆的な変化と考えられていたが、近年その組織修復が不十分な結果、尿管は萎縮し、間質の線維化が引き起こされ CKD に移行する例が見られ、既存の CKD を加速させることが明らかとなってきた (図 1 A)<sup>2)3)</sup>。

組織線維化はコラーゲンやフィブロネクチンなどの細胞外基質蛋白が異常に蓄積した状態であり、結果として各種臓器機能低下を引き起こす。一方で、線維化が生じる機序は創傷治癒の過程という観点からは、生体にとって必要なプロセスでもある。したがって腎臓における線維化のプロセスも臓器障害としての負の側面だけでなく、障害に対する適応現象という正の側面もあるという認識が広まりつつある<sup>4)5)</sup>。

本稿では、この腎臓の線維化を担う線維芽細胞をはじめとした間質細胞に焦点をあてて、最近の知見とともに概説する。

## 線維化に中心的な役割を担っている 線維芽細胞について

末期腎不全患者の腎臓では高度の組織線維化を呈することから、線維化予防を標的とする治療開発が試みられるのは自然なことである。この治療標的を定める上で、線維化進行に関わる分子メカニズムを明らかにするとともに、細胞外マトリックスを合成し線維化に寄与する細胞群およびその由来を同定することは、極めて重要である。

**1. 筋線維芽細胞と活性型線維芽細胞について**  
組織線維化には多様な細胞群が関与しているが、その中でも最も重要な細胞は、線維芽細胞の代表的な表面マーカーである血小板由来成長因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR $\beta$ ) と  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$  SMA) を共発現する筋線維芽細胞である。筋線維芽細胞は炎症などの刺激により細胞外基質蛋白を強力に産生する。主要な細胞外基質である 1 型 Collagen の発現遺伝子のレポーターマウスによる検討では、線維化組織においてレポーター発現線維芽細胞は必ずしも  $\alpha$  SMA が陽性ではない<sup>6)</sup>。このことは筋線維芽細胞以外の細胞外器質産生線維芽細胞の存在を示している。この線維芽細胞の中でも細胞外器質産生能を獲得した細胞のうち  $\alpha$  SMA を発現していない活性化線維芽細胞を『Activated fibroblasts』、や

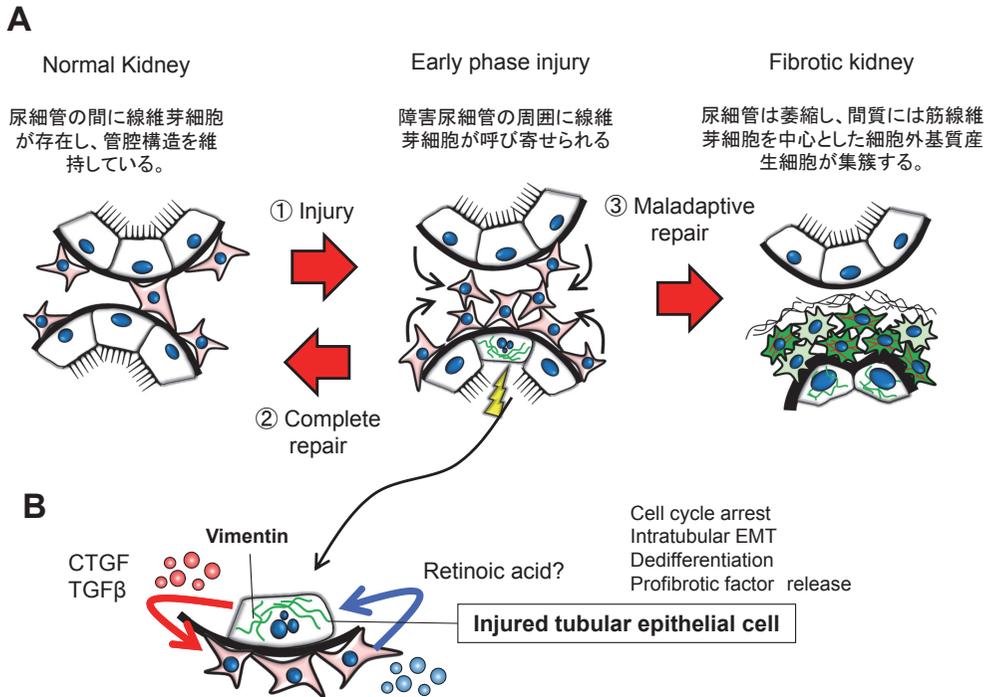


図1 障害尿管上皮細胞と間質線維芽細胞とのクロストーク

- (A) ①尿管障害時に、間質の線維芽細胞はその Paracrine 効果により障害尿管上皮細胞周囲に集簇する。②障害が軽度であれば尿管上皮は完全に修復され、集簇していた線維芽細胞は障害部位から離散する (Complete repair)。③障害が高度であれば、間質の線維芽細胞は活性型線維芽細胞 (Activated fibroblast/Proto-myofibroblast) や筋線維芽細胞 (Myofibroblast) へ形質転換し、高度の細胞外基質の沈着とともに、尿管は萎縮する (Maladaptive repair)。
- (B) 障害された尿管上皮細胞では細胞周期が停止し、『尿管管内での EMT』を来し、脱分化 (イオンチャネルなどの発現消失) し、CTGF や TGFβ などの線維化促進因子を分泌する。一方で、線維芽細胞もレチノイン酸などを分泌し、尿管上皮細胞の修復を促進していると考えられている。

『Proto-myofibroblasts』と呼び、区別をしている<sup>7)</sup>。

## 2. 細胞外基質産生線維芽細胞の起源とその多様性について

末期腎不全を予防するために線維化を抑制することが治療目標となり得ることは前述したが、その治療標的細胞を定めるために  $\alpha$  SMA 陽性筋線維芽細胞の起源を同定することは重要である。その由来細胞群として、①間質に存在している線維芽細胞、②血管周皮細胞 (pericyte)、③上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal transition: EMT) を経た障害尿管上皮細胞、④内皮間葉転換 (Endothelial-Mesenchymal

transition: EndoMT) を経た障害血管内皮細胞、⑤骨髄由来幹細胞によるものなどが候補として挙げられる<sup>8)9)</sup> (図2)。In vitro の実験系において、尿管上皮細胞株や血管内皮細胞株に TGFβ などの刺激を加えることで  $\alpha$  SMA や Vimentin の発現などの間葉系細胞の表現型を獲得することから、かつては尿管上皮細胞や血管内皮細胞が筋線維芽細胞の出現に寄与していると考えられていた<sup>8)</sup>。しかし、近年は各種細胞群を遺伝的に標識後に障害を加え、それらの細胞がどのように振る舞うかを検討する系譜解析 (Lineage tracing) という手法により、尿管上皮細胞や内皮細胞が筋線維芽細胞に形質転換することは極めて希であることが直接的に示されてい

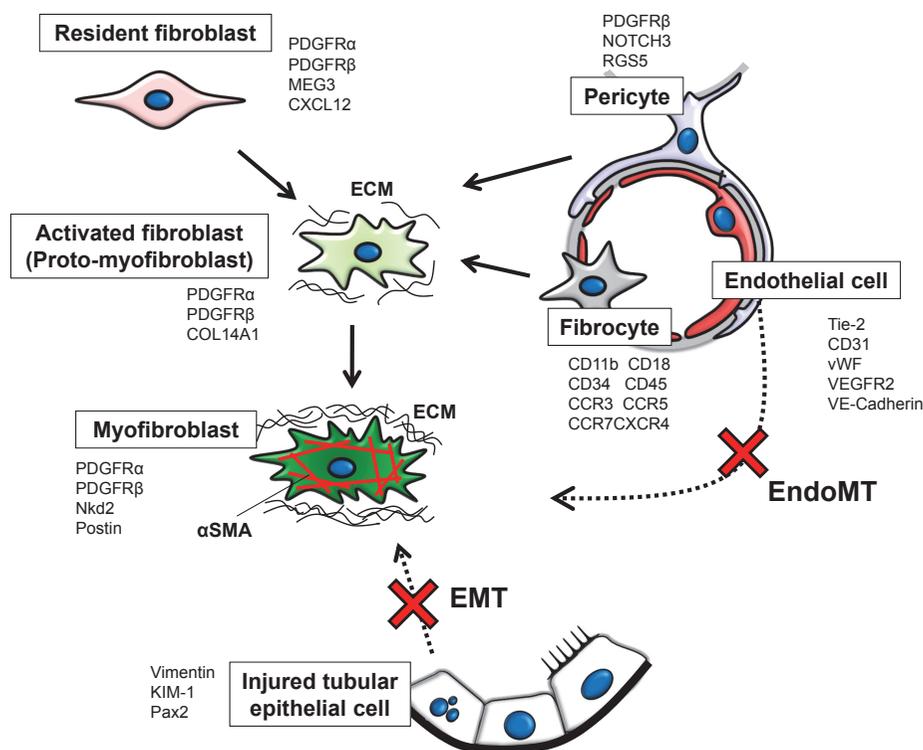


図2 筋線維芽細胞の由来の候補となる細胞群と、発現マーカー

間質の線維芽細胞 (resident fibroblast) と周皮細胞 (Pericyte) は正常腎組織に存在する。種々の線維化促進刺激により、細胞外基質を産生する能力を有する  $\alpha$ SMA 陰性の Activated fibroblast/Proto-myofibroblast, 更には強力な線維化促進能を有する筋線維芽細胞 (Myofibroblast) に形質転換する。Lineage tracing analysis および Single cell RNA sequence の結果から、内皮間葉転換 (EndoMT) を経た障害血管内皮細胞や上皮間葉転換 (EMT) を経た障害尿管上皮が筋線維芽細胞に形質転換することは否定されている。

る。我々も、近位尿管上皮細胞を遺伝的に標識した後に、虚血再灌流障害やシスプラチンによる急性腎障害、一側尿管結紮などによる腎組織線維化を誘導したが、標識した近位尿管上皮細胞が間質に存在する PDGFR $\beta$  陽性細胞に変化しないことを証明している<sup>10)11)</sup>。

更に、近年は単一細胞遺伝子解析 (single cell RNA sequence: scRNA seq) の手法により、細胞外器質産生細胞の多様性が検討できるようになった。この解析では、個々の細胞における遺伝子発現の多様性および重なりを調べることで、細胞分化経路 (single cell trajectory analysis) や時間的経過 (擬時間解析: pseudotime analysis) を推定することが可能となった。この scRNA-

seq の手法を用いてマウスおよびヒトの CKD に至った腎組織を用いて線維芽細胞や筋線維芽細胞などの間葉系細胞の多様性が検討されている<sup>12)</sup>。そこでは腎臓での間葉系細胞は共通して PDGFR $\beta$  が陽性であり、遺伝子発現パターンより PDGFR $\alpha$ -/PDGFR $\beta$ + 細胞を pericyte と定義している。そして PDGFR $\alpha$ + /PDGFR $\beta$ + を線維芽細胞と定義し、その後細胞外器質を産生する細胞として、3種類の myofibroblast として分類している。過去の分類と照らし合わせると、この3種類の Myofibroblast うち Postn+/Nkd2+ 陽性細胞が既報で示された狭義の  $\alpha$ SMA 陽性の Myofibroblast と考えられ、それ以外の2種類がいわゆる Activated fibroblast/Proto-

myofibroblast と考えられる。この  $Nkd2^{+}/PDGFR\alpha^{+}/PDGFR\beta^{+}$  細胞は  $Col1a1$  陽性細胞の 40% 以上を構成していることが示され、強力に線維化を促進する作用があると考えられる。ヒトの腎組織においても  $PDGFR\alpha$  陽性かつ  $PDGFR\beta$  陽性細胞は  $Nkd2$  を発現し、線維化を起こすことで同細胞の割合が増加していた。

これらのことから、*In vivo* において血管内皮細胞や尿細管上皮細胞を細胞外基質を産生する細胞とする根拠は極めて乏しく、線維芽細胞およびその形質転換を惹起する分子が線維化を予防する標的となることが明らかとなっている。

### 線維芽細胞を中心とした細胞間のクロストーク

尿細管上皮細胞が障害を受けると様々はケモカイン、細胞接着因子、増殖因子を産生し、それが線維芽細胞や炎症細胞に働きかけ、間質病変が進展すると考えられている。このように細胞間での活発なクロストークが線維化に寄与している。

#### 1. 尿細管上皮細胞と線維芽細胞のクロストークについて

シスプラチンや虚血再灌流などの障害を腎臓に加えることで組織の線維化が惹起される。しかし線維芽細胞の形質転換が、薬物や虚血などの刺激による直接効果なのか、障害尿細管からの Paracrine 効果なのかを区別するのは困難である。そこで障害尿細管と線維芽細胞の連関を直接確認するために、尿細管上皮細胞だけを傷害するモデルとして、尿細管上皮細胞特異的にジフテリア毒素受容体 (DTR) を発現させたマウスが作成された。同マウスにジフテリア毒素を投与し、近位尿細管だけに障害を惹起させると、その周囲だけに線維化をきたすことが示され、障害尿細管による Paracrine 効果で線維芽細胞の形質転換を誘導させることを示している<sup>13)14)</sup>。

そしてその Paracrine 効果による線維化の進展には、障害尿細管における細胞周期停止が深く関わっていることが示されている。障害され

た尿細管上皮細胞は G2/M 期で停止し、これらの細胞が TGF $\beta$  や CTGF といった線維化促進因子が分泌され、細胞外基質の産生が亢進したことが *In vitro*, *In vivo* の実験により明らかとなっている (図 1 A, 1 B)<sup>15)</sup>。障害を受けた尿細管上皮細胞は TGF $\beta$ , CTGF の他に Shh, Wnt, Ang II など、線維芽細胞に作用し、増殖の促進や筋線維芽細胞への形質転換を促していることがこれまでに明らかとなっている<sup>16)</sup>。また液性因子が分泌される時相の違いが、保護的に働くのか、線維化を促すのかを左右しうることも分かっている。例えば Wnt/ $\beta$  カテニンは、AKI 後の急性期には尿細管を修復する作用を持っていると考えられている<sup>17)</sup>、持続的な Wnt/ $\beta$  カテニンの活性化は線維化を促進することが報告された<sup>18)</sup>。このように障害を受けた尿細管から分泌される液性因子が線維化に大きく寄与していることがこれまでに示されている。

#### 2. 血管内皮細胞と Pericyte とのクロストーク

Pericyte は血管内皮細胞と毛細血管基底膜を隔てて存在し、一部基底膜を貫くように突起を伸ばし、内皮細胞と接着していることで、解剖学的に定義される (図 3 A)<sup>19)</sup>。その細胞間接着には 2 種類あり、Peg-socket を介して近接しているが弱い結合と、Plaque adhesion と呼ばれる細胞間接着装置を介する比較的強固な結合である。後者は Pericyte の細胞の末端で N-Cadherin を介して血管内皮細胞と結合し、血管構築の維持に寄与している (図 3 B)。また Pericyte と血管内皮細胞は盛んに液性因子のやり取りを通じて互いの機能を制御している。具体的には、血管内皮細胞が産生する Platelet derived growth factor (PDGF)-B を Pericyte は PDGFR を介して受け取る、Pericyte が産生する Angiopoietin (Ang)-1 を血管内皮細胞はその受容体である Tie-2 を介して受け取るという細胞同士のシグナル伝達を密に行っている (図 3 B)。腎障害を受けることで pericyte が血管から離脱し、 $\alpha$  SMA 陽性筋線維芽細胞へと形質転換し、線維化を誘導する<sup>20)</sup>。また pericyte が毛細血管から離脱すると、外側への遠心性の

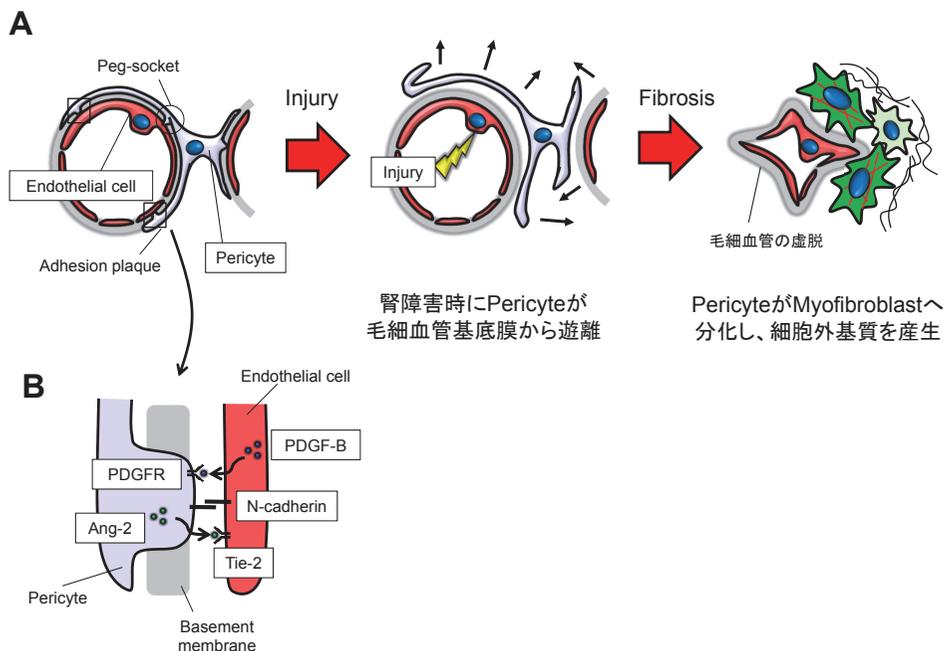


図3 Pericyte と血管内皮細胞とのクロストーク

- (A) Pericyte と血管内皮細胞は毛細血管基底膜を挟んで相対している。Pericyte から毛細血管を貫くように二つの突起を伸ばし、血管内皮細胞と接着している。その細胞間接着は2種類あり、Peg-socket を介して近接しているが弱い結合と、Plaque adhesion と呼ばれる細胞間接着装置を介する比較的強固な結合である。血管内皮細胞に障害が加わると、細胞間接着が外れPericyte が遊離する。Pericyte は遊離したことが刺激となり、活性化型線維芽細胞(Activated fibroblast/Proto-myofibroblast) や筋線維芽細胞(Myofibroblast) へ形質転換し、高度の細胞外基質の沈着を誘導するとともに、毛細血管は虚脱し、更に組織の低酸素が助長される。
- (B) Plaque adhesion の構造では、Pericyte の細胞の末端で N-Cadherin を介して血管内皮細胞と結合し、血管構築の維持に寄与している。また血管内皮細胞と Pericyte の間では PDGF-B/PDGFR $\beta$ 、Angiopoietin-1/Tie-2 という Ligand/receptor の連関があり、お互いの生理機能を制御している。

牽引力が消失するため血管構造の維持が困難となり、低酸素を引き起こしCKD、線維化の進展に繋がること示されている<sup>21)22)</sup>。

### 線維芽細胞の臓器保護効果について

一方で、創傷治癒過程において、欠損した組織を置換し、臓器障害を最小限に食い止めるための線維化という課程は生まれ持った適応現象として重要である。強力な線維化促進作用を持つTGF $\beta$ の受容体をCollagen産生細胞においてノックアウトしても組織線維化は改善しなかったことから<sup>23)</sup>、線維化組織の減少、線維化を担う細胞群の除去、線維化促進因子の抑制と

いうアプローチは、後述する線維化の正の側面、線維芽細胞自体の臓器保護作用を考慮すると、効果の約束された治療標的ではないことが示唆される。

#### 1. 線維芽細胞が尿細管再生に寄与している。

間質のPDGFR $\beta$ 陽性細胞つまり線維芽細胞が障害を受けた尿細管の再生を促しているという報告がされている。レーザーで尿細管上皮だけに障害を与えると線維芽細胞が障害尿細管に向かって増殖を伴いながら遊走し、尿細管の修復を終えると線維芽細胞は傷害部から離れていく様子が*in vivo*の3Dイメージングを用いて捉えられた。加えて、PDGFR $\beta$  antagonistを

用いて PDGFR $\beta$  陽性線維芽細胞の遊走を減少させると、尿細管の再生が滞ったことが示されている。このことは線維芽細胞が尿細管再生に寄与していることを示唆している<sup>24</sup>。また尿細管が障害をされると周囲の線維芽細胞がレチノイン酸産生能を獲得し、障害尿細管の修復を促すことも発見された<sup>5</sup>。このように線維芽細胞が障害を受けた尿細管上皮細胞を再生、修復するという保護的な働きを持っている可能性が示されている (図2)。

## 2. 線維芽細胞は尿細管の構造を保っている

尿細管障害が起こると尿細管上皮細胞が脱分化、増殖、遊走し、治癒に向かう<sup>25)26)</sup>。しかし修復が不十分なケースでは、尿細管は萎縮し、基底膜は肥厚、周囲の間質は線維化する。我々は Lineage tracing の手法を用いて、高度の障害時には尿細管上皮細胞が尿細管内で EMT を生じ (Partial EMT と呼ばれている)、同細胞が尿細管基底膜に対する過度な収縮性を発揮し、結果として尿細管が萎縮していることを示している<sup>10</sup>。その尿細管内の収縮力増強に抗して、線維芽細胞が基底膜を外側から牽引し、尿細管管腔構造を維持している可能性が考えられる。健常腎において線維芽細胞は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が、腎障害後急性期には近隣の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ことや<sup>27)</sup>、線維芽細胞の張力は牽引刺激に対して反発する方向に牽引力を発揮すること<sup>28)</sup>がこの説を支持している。このように障害急性期において、線維芽細胞が障害された尿細管を力学的に安定化させることで尿細管の萎縮を防ぎ、修復を促している可能性がある。

## 3. EPO 産生細胞としての間質線維芽細胞

腎臓では造血因子であるエリスロポエチン

(Erythropoietin: EPO) の産生が行われているが、その分泌細胞は長らく不明であった。2000年代後半に EPO 遺伝子のレポーターマウスが作製され、EPO 産生細胞は腎臓の髄質外層の間質に存在する線維芽細胞 (Renal EPO producing (REP) 細胞) であることが示された<sup>29)</sup>。組織が低酸素になると低酸素誘導因子 (Hypoxia inducible factor: HIF) がユビキチン化による分解から逃れ、核内に移行し EPO 遺伝子の転写が活性化される。一方で障害腎において REP 細胞が筋線維芽細胞に形質転換すると EPO 産生能力は低下し、腎性貧血が惹起される<sup>30)</sup>。近年はこの HIF の活性化を介して EPO の発現を増強する HIF-PHD 阻害薬が臨床応用され、腎性貧血の改善効果を認めている。

## ま と め

これまで述べてきたように腎線維化には線維芽細胞をはじめ様々な細胞が関与しており、複雑なネットワークを形成しながら成り立っている。また線維芽細胞は線維化を引き起こすという性質以外に、障害された尿細管の再生を促すという保護的な役割を担っていることも解明されてきたが、実際にどのように尿細管再生に寄与しているのかはまだ解明されていない。今後更に詳細な機序が明らかとなることで、線維化および CKD の進展抑制をターゲットとした治療が開発されることが期待される。

草場哲郎は、アストラゼネカ(株)より講演料、研究費、小野薬品工業(株)、大正製薬(株)より研究費を受領している。山下紀行、中田智大は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 新田孝作, 政金生人, 花房規男, ほか. わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). 日透析医会誌, 53: 579-632, 2020.
- 2) Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, Chawla LS, Acute Kidney Injury Advisory Group of American Society of N. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 8: 476-483, 2013.
- 3) Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani

- AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol*, 26: 1765-1776, 2015.
- 4) Buchtler S, Grill A, Hofmarksrichter S, et al. Cellular Origin and Functional Relevance of Collagen I Production in the Kidney. *J Am Soc Nephrol*, 29: 1859-1873, 2018.
  - 5) Nakamura J, Sato Y, Kitai Y, et al. Myofibroblasts acquire retinoic acid-producing ability during fibroblast-to-myofibroblast transition following kidney injury. *Kidney Int*, 95: 526-539, 2019.
  - 6) Sun KH, Chang Y, Reed NI, Sheppard D. alpha-Smooth muscle actin is an inconsistent marker of fibroblasts responsible for force-dependent TGFbeta activation or collagen production across multiple models of organ fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 310: L824-836, 2016.
  - 7) Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nature reviews Molecular cell biology*, 3: 349-363, 2002.
  - 8) Quaggin SE, Kapus A. Scar wars: mapping the fate of epithelial-mesenchymal-myofibroblast transition. *Kidney Int*, 80: 41-50, 2011.
  - 9) LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nature medicine*, 19: 1047-1053, 2013.
  - 10) Yamashita N, Kusaba T, Nakata T, et al. Intratubular epithelial-mesenchymal transition and tubular atrophy after kidney injury in mice. *American journal of physiology Renal physiology*, 319: F579-F591, 2020.
  - 11) Kramann R, Machado F, Wu H, et al. Parabiosis and single-cell RNA sequencing reveal a limited contribution of monocytes to myofibroblasts in kidney fibrosis. *JCI insight*, 3, 2018.
  - 12) Kuppe C, Ibrahim MM, Kranz J, et al. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis. *Nature*, 589: 281-286, 2021.
  - 13) Grgic I, Campanholle G, Bijol V, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 82: 172-183, 2012.
  - 14) Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, et al. Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis. *J Am Soc Nephrol*, 27: 2393-406, 2016.
  - 15) Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nature medicine*, 16: 535-543, 1p following 143, 2010.
  - 16) Tan RJ, Zhou D, Liu Y. Signaling Crosstalk between Tubular Epithelial Cells and Interstitial Fibroblasts after Kidney Injury. *Kidney diseases*, 2: 136-144, 2016.
  - 17) Terada Y, Tanaka H, Okado T, et al. Expression and function of the developmental gene Wnt-4 during experimental acute renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol*, 14: 1223-1233, 2003.
  - 18) Maarouf OH, Aravamudhan A, Rangarajan D, et al. Paracrine Wnt1 Drives Interstitial Fibrosis without Inflammation by Tubulointerstitial Cross-Talk. *J Am Soc Nephrol*, 27: 781-790, 2016.
  - 19) Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Developmental cell*, 21: 193-215, 2011.
  - 20) Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *The American journal of pathology*, 176: 85-97, 2010.
  - 21) Smith SW, Chand S, Savage CO. Biology of the renal pericyte. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27: 2149-2155, 2012.
  - 22) Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 124: 2299-2306, 2014.
  - 23) Neelisetty S, Alford C, Reynolds K, et al. Renal fibrosis is not reduced by blocking transforming growth factor-beta signaling in matrix-producing interstitial cells. *Kidney Int*, 88: 503-514, 2015.
  - 24) Schiessl IM, Grill A, Fremter K, Steppan D, Hellmuth MK, Castrop H. Renal Interstitial Platelet-Derived Growth Factor Receptor-beta Cells Support Proximal Tubular Regeneration. *J Am Soc Nephrol*, 29: 1383-1396, 2018.
  - 25) Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 14 Suppl 1: S55-61, 2003.
  - 26) Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *The Journal of clinical investigation*, 121: 4210-4221, 2011.
  - 27) Souma T, Nezu M, Nakano D, et al. Erythropoietin Synthesis in Renal Myofibroblasts Is Restored by Activation of Hypoxia Signaling. *J Am Soc Nephrol*, 27:

428-438, 2016.

28) Munevar S, Wang YL, Dembo M. Distinct roles of frontal and rear cell-substrate adhesions in fibroblast migration. *Molecular biology of the cell*, 12: 3947-3954, 2001.

29) Obara N, Suzuki N, Kim K, Nagasawa T, Imagawa S, Yamamoto M. Repression via the GATA box is essen-

tial for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood*, 111: 5223-5232, 2008.

30) Asada N, Takase M, Nakamura J, et al. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *The Journal of clinical investigation*, 121: 3981-3990, 2011.

## 著者プロフィール



### 中田 智大 Nakata Tomohiro

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科・大学院生

略歴：2014年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2014年4月 京都山城総合医療センター 研修医

2015年4月 京都府立医科大学附属病院 研修医

2016年4月 京都山城総合医療センター 腎臓内科医員

2018年4月 京都中部総合医療センター 腎臓内科医員

2019年4月 京都府立医科大学腎臓内科 大学院生

専門分野：腎臓内科学

主な業績：1. Tomohiro Nakata, Ryo Ishida, Yuu Mihara, Atsuko Fujii, Yoshimoto Inoue, Tetsuro Kusaba, Tsuyoshi Isojima, Yutaka Harita, Chiaki Kanda, Sachiko Kitanaka, Keiichi Tamagaki. Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrology*, 18: 100, 2017.

2. Masahiro Uehara, Tetsuro Kusaba, Tomoharu Ida, Kunihiro Nakai, Tomohiro Nakata, Aya Tomita, Noriko Watanabe-Uehara, Kisho Ikeda, Takashi Kitani, Noriyuki Yamashita, Yuhei Kirita, Satoaki Matoba, Benjamin D. Humphreys, Keiichi tamagaki. Pharmacological inhibition of ataxia-telangiectasia mutated exacerbates acute kidney injury by activating p53 signaling in mice: *Scientific reports*, 10: 4441, 2020.

3. Noriyuki Yamashita, Tetsuro Kusaba, Tomohiro Nakata, Aya Tomita, Tomoharu Ida, Noriko Watanabe-Uehara, Kisho Ikeda, Takashi Kitani, Masahiro Uehara, Yuhei Kirita, Satoaki Matoba, Benjamin D. Humphreys, Keiichi Tamagaki. *American journal of physiology Renal physiology*, 319: 579-591, 2020.

## 著者プロフィール



### 山下 紀行 Noriyuki Yamashita

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学・病院助教

略歴：2010年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2010年4月 京都第一赤十字病院 臨床研修医

2012年4月 京都第一赤十字病院 腎臓内科腎不全科 専攻医

2015年4月 京都府立医科大学 腎臓内科 大学院

2019年4月 済生会京都府病院 腎臓内科 医長

2020年4月～現職

専門分野：腎臓病・透析医療

主な業績：1. 山下紀行, 草場哲郎. CKDの症候と管理. 深川雅史, 安田 隆. レジデントのための腎臓病診療マニュアル第3版. 東京: 医学書院, 233-239, 2017.

2. 山下紀行, 塩津弥生, 玉垣圭一. 糖尿病性腎臓病の診断・治療. *京都府立医科大学雑誌*, 129: 577-587, 2020.

3. Yamashita N, Kusaba T, Nakata T, Tomita A, Ida T, Watanabe-Uehara N, Ikeda K, Kitani T, Uehara M, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K. Intratubular epithelial-mesenchymal transition and tubular atrophy after kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 319: F579-F591, 2020.

## 著者プロフィール



## 草場 哲郎 Tetsuro Kusaba

所属・職：京都府立医科大学腎臓内科・学内講師

略 歴：1999年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1999年4月 京都府立医科大学 第二内科

2003年4月 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科 助教

2004年4月 京都府立医科大学大学院（腎臓病態制御学）

2007年4月 公立南丹病院 腎臓内科医長

2009年4月 京都第一赤十字病院 腎臓内科腎不全科医長

2011年8月～2014年8月

Renal Division, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, 博士研究員

2014年9月 京都府立医科大学 腎臓内科 病院助教

2015年11月 京都府立医科大学腎臓内科 助教

2016年4月～現職

専門分野：腎臓病学，急性腎障害，腎線維化に関する基礎的研究

- 主な業績：1. Yamashita N, Kusaba T, Nakata T, Tomita A, Ida T, Watanabe-Uehara N, Ikeda K, Kitani T, Uehara M, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K. Intratubular epithelial-mesenchymal transition and tubular atrophy after kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, **319**: F579-F591, 2020.
2. Uehara M, Kusaba T, Ida T, Nakai K, Nakata T, Tomita A, Watanabe-Uehara N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K. Pharmacological inhibition of ataxia-telangiectasia mutated exacerbates acute kidney injury by activating p53 signaling in mice. *Sci Rep*, **10**: 4441, 2020.
3. Ikeda K, Kusaba T, Tomita A, Watanabe-Uehara N, Ida T, Kitani T, Yamashita N, Uehara M, Matoba S, Yamada T, Tamagaki K. Diverse Receptor Tyrosine Kinase Phosphorylation in Urine-Derived Tubular Epithelial Cells from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Nephron*, **14**: 1-12, 2020.
4. Ida T, Kusaba T, Kado H, Taniguchi T, Hatta T, Matoba S, Tamagaki K. Ambulatory Blood Pressure Monitoring-Based Analysis of Long-Term Outcomes for Kidney Disease Progression. *Sci Rep*, **9**: 19296, 2019.
5. Kado H, Kusaba T, Matoba S, Hatta T, Tamagaki K. Normotensive non-dipping blood pressure profile does not predict the risk of chronic kidney disease progression. *Hypertens Res*, 354-361, 2019.
6. Kramann R, Machado F, Wu H, Kusaba T, Hoefft K, Schneider RK, Humphreys BD. Parabiosis and single-cell RNA sequencing reveal a limited contribution of monocytes to myofibroblasts in kidney fibrosis. *JCI Insight* **2018**, **3**: e99561, 2018.
7. Kamezaki M, Kusaba T, Komaki K, Fushimura Y, Watanabe N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Uehara M, Kirita Y, Shiotsu Y, Sakai R, Fukuda T, Yamazaki M, Fukui M, Matoba S, Tamagaki K. Comprehensive renoprotective effects of ipragliflozin on early diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep*, **8**: 4029, 2018.
8. Kusaba T, Lalli M, Kramann R, Kobayashi A, Humphreys BD. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111**: 1527-1532, 2014.
9. Kusaba T, Okigaki M, Matui A, Murakami M, Ishikawa K, Kimura T, Sonomura K, Adachi Y, Shibuya M, Shirayama T, Tanda S, Hatta T, Sasaki S, Mori Y, Matsubara H. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca<sup>2+</sup> channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**: 19308-19313, 2010.
10. Kusaba T, Ishida R, Nakayama M, Kato H, Uchiyama H, Sato K, Mori Y, Matsubara H, Kajita Y. Effect of Darbepoetin Alfa on Renal Anemia in Japanese Hemodialysis Patients. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*, **9**: 435-439, 2009.
11. Kusaba T, Mori Y, Masami O, Hiroko N, Adachi T, Sugushita C, Sonomura K, Kimura T, Kishimoto N, Nakagawa H, Okigaki M, Hatta T, Matsubara H. Sodium Restriction improves the gustatory threshold for salty taste in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, **76**: 638-643, 2009.