

腎線維化の機序と治療

久間 昭寛^{1*}, 田村 雅仁², 尾辻 豊¹

¹産業医科大学 医学部 第2内科学

²産業医科大学病院 腎センター

要 旨：組織線維化は脳を除くほぼ全身の主要な臓器に生じ、線維化を起こした臓器は最終的に機能不全に陥る。腎線維化は急性腎障害の瘢痕形成や慢性腎臓病の進行に関与しており、腎線維化が進むことは腎機能が低下することを意味している。一度生じた線維化は不可逆的で、腎臓に関しては透析導入や腎移植を迫られてしまう。したがって、腎線維化の機序を解明することは非常に重要な研究課題である。線維化の機序として線維芽(筋線維芽)細胞の活性化と増殖や、過剰な細胞外基質産生が線維化を招くことは多くの臓器で共通したことであるが、そこに至るまでの経路には腎臓特有の原因も存在すると考えられている。つまり、腎臓には尿細管細胞、メサンギウム細胞、エリスロポエチン産生細胞といった他臓器には無い細胞が存在し、それらが線維化に関与していることが分かりつつある。腎臓特有の状況や細胞内外の情報伝達系を中心とした線維化には、transforming growth factor- β (TGF- β)によって誘導された上皮間葉移行や、wingless/int (WNT) シグナル、さらには、慢性腎臓病に伴う炎症、腎性貧血や尿毒症による機序が存在しており、それらについて論述する。最後に、腎線維化に関与している分子を標的とした治療法として、抗TGF- β 抗体やセリン/スレオニンキナーゼ、mammalian target of rapamycin (mTOR) について述べる。

キーワード：TGF- β , WNT/ β -catenin, 上皮間葉移行, 炎症, 尿毒症。

(2015年11月6日 受付, 2016年1月15日 受理)

はじめに

急性腎障害では、発症前の状態に回復するものもあれば、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)に至り、最悪の場合は末期腎不全に陥るものもある[1]。また、腎線維化はCKDを進行させる。腎機能の低下には腎間質の線維化が大きな役割を担っているが、単に線維化といってもすべてが悪いものとは限らない。線維化の機序は創傷治癒の過程と酷似しており、炎症から組織を守るために線維化が生じるとも考えられている。したがって、障害された組織にとってプラスに働く創傷治癒の機序とマイナスに働く線維化の機序はどこが違うのか、さらに各々を独立してコントロールすることはできないのか、今その解明が重要な研究課題と考える(Fig. 1)。腎臓の線維化が腎機能低下を招く

ことは、他臓器の線維化がその臓器の機能を低下させる点では同じである。しかし、腎臓は他臓器に比べ、尿細管細胞、メサンギウム細胞、細胞外基質(extracellular matrix: ECM)産生細胞、血管内皮細胞といった多様な細胞で構成され、そのほか腎臓特有の細胞も存在するため、線維化を引き起こす機序は複雑で不明な部分も多い。本稿では、線維化の原因である上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition: EMT)や貧血、そして、尿毒症を中心に腎線維化にまつわる分子生物学的機序について概説する(Fig. 2)。

腎線維化と腎機能

腎線維化の病理学的・生理学的特徴は尿細管萎縮、傍尿細管毛細血管の減少・消失、ECMの増生と後糸球体

*対応著者：久間 昭寛 東海旅客鉄道株式会社 健康管理センター, 〒420-8051 静岡県静岡市葵区黒金町68番地, Tel: 054-285-1700, Fax: 054-285-3628, E-mail: akihiro.kuma@jr-central.co.jp

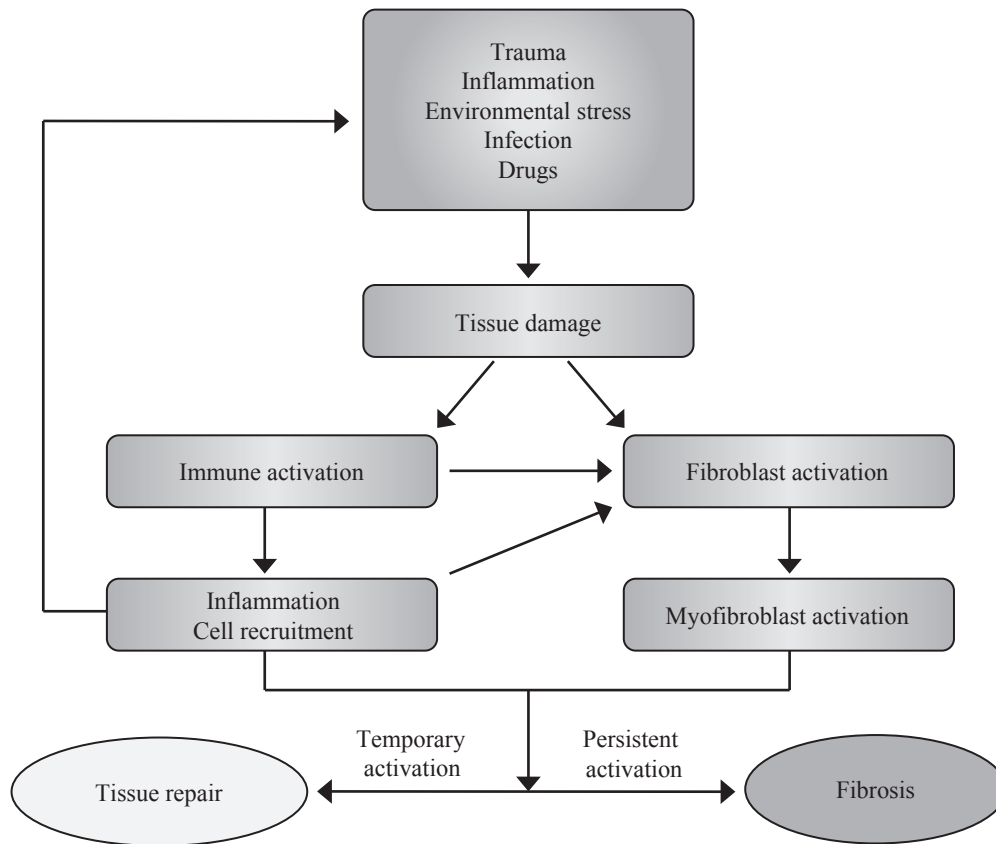


Fig. 1. Process of tissue repair and fibrosis. Tissue damage caused by several stimuli triggers acute immune reaction and the wound healing process. Inflammation and immunocytes stimulate fibroblast activation and induce fibroblasts into myofibroblasts. Myofibroblast activation serves smooth muscle actin (SMA) expression, collagen synthesis, and matrix deposition. Temporary activation of inflammation, cell recruitment, and myofibroblasts lead to tissue repair and regeneration, but persistent connective tissue activation ultimately results in fibrosis.

血流量の減少である。後糸球体血流量の減少は、糸球体硬化や担当尿細管が消失した糸球体が要因となっており、間質への炎症細胞浸潤や糸球体血流量が低下することで尿細管萎縮が生じる。ECMの産生は尿細管萎縮に伴って出現してくるが、慢性化することで線維化が進展し、尿細管萎縮はさらに進行する。腎間質線維化の拡がりや腎機能と関係があることは以前から知られていることだが、一方で、腎機能低下は傍尿細管毛細血管血流量の減少と相関するものの糸球体硬化とは必ずしも相関していない[2]。このことは腎間質の環境悪化が腎機能に強く影響を与えていることを意味している。

腎線維化に関わる細胞群

発生学的に尿細管や間質の構成細胞は、中胚葉由来の尿管芽上皮細胞と未分化腎間葉細胞から形成され、一本の腎単位となる。その周囲には未分化間葉細胞が網状に張りめぐらされて存在し、さらに血管形成と共に間質が構築される。間質細胞には、線維芽細胞、マクロファージ、エリスロポエチン(erythropoietin: EPO)産生細胞が見られる。線維化に重要な役割を担っているのは α -smooth muscle actin(SMA)陽性筋線維芽細胞であるが、この細胞がどのようにして出現してくるかが今まで充分には分かっていなかった。マウスの腎線維化モデル(unilateral ureteral obstruction model: UUOモデル)において、腎間質に存在する α -SMA筋線維芽細胞

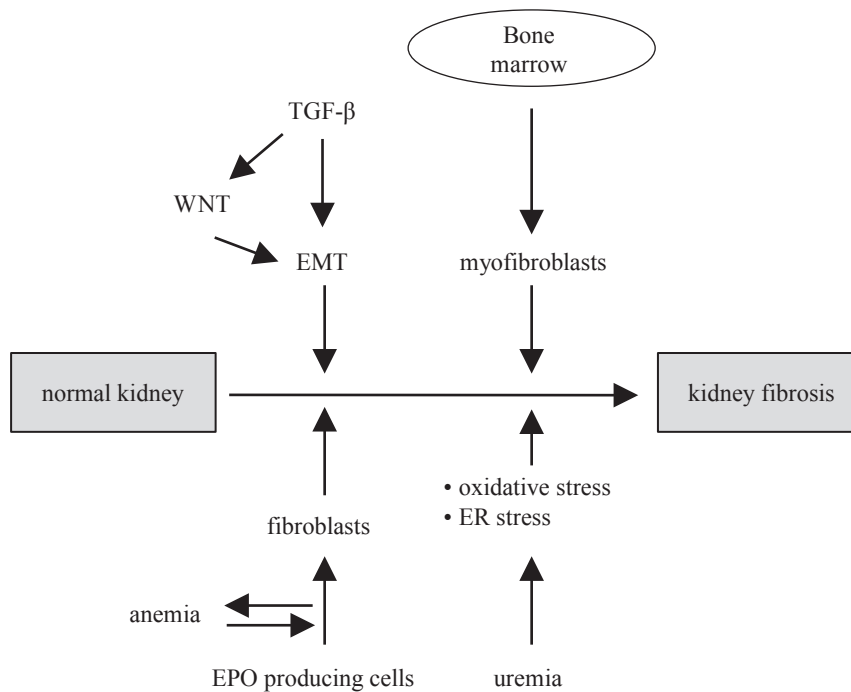


Fig. 2. Highlights of the mechanism of kidney fibrosis. Causes of kidney fibrosis are epithelial-mesenchymal transition (EMT), myofibroblasts derived from bone marrow, anemia, and uremia. EMT is induced by transforming growth factor- β (TGF- β) and wingless/int (WNT). Anemia transfers erythropoietin (EPO) producing cells to fibroblasts that induce kidney fibrosis. Oxidative and endoplasmic reticulum (ER) stresses induced by uremia develop into kidney fibrosis.

胞の構成比率は、あらかじめ腎に局在していた線維芽細胞50%、骨髄由来の細胞35%、上皮間葉移行(EMT)由来の細胞10%、内皮間葉移行由来の細胞5%であるが、特に線維化に強く関与しているのは骨髄由来細胞とEMT由来細胞と言われている[3]。白血球共通抗原(CD45)陽性/I型コラーゲン(COL1)陽性細胞(フィブロサイト)は骨髄由来白血球マーカー(CD34)陽性細胞であり、線維芽細胞と同様にビメンチン、I型コラーゲン、III型コラーゲンおよびフィブロネクチンも陽性であることが分かっている[4]。このフィブロサイトは腎線維化部位で増殖し、I型コラーゲンの産生過剰を促すことで腎線維化に関与していることが判ってきている[5]。一方、微小血管基底膜内部に存在する周皮細胞は、内皮細胞と密に連携をとりながら機能している。例えば、内皮細胞が血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor: PDGF)- β を分泌し、周皮細胞がその受容体(PDGFR- β)を発現している[6]。この周皮細胞が血管から離れて間質へ遊走・増殖し、 α -SMA陽性筋線維芽細胞へと変化することが解明されている[7]。

Epithelial-mesenchymal transition (EMT)と Transforming growth factor (TGF)- β

動物モデルの腎線維化に関わるEMTの現象は、UUOモデル[8]、糖尿病性腎症モデル[9]、5/6腎摘出モデル[10]、糸球体腎炎モデル[11]、慢性移植腎症[12]の腎傷害部に発生することが報告されている。腎間質においてEMTを誘導する因子については数多くの報告がある(Table 1)。EMTの中心的な役割を担っている因子としてtransforming growth factor (TGF)- β が有名であるが、TGF- β は腎臓に関わらず全身のあらゆる組織においてもEMTに関与している。EMTによる腎線維化はこれまでも多くの研究がなされているが、中でもTGF- β によって刺激を受けた尿細管上皮や足細胞が間葉系細胞へ変化することが知られている。この間葉系細胞では、ビメンチン、 α -SMA陽性筋線維芽細胞、I型コラーゲン、フィブロネクチンの発現が見られ、線維化に関与していることが窺える[13, 14]。TGF- β は液性因子であり、細胞膜上のTGF- β 受容体に結合した

Table 1. Factors that induce or promote EMT in kidney

Growth factors
TGF- β 1
Fibroblast growth factor-2
connective tissue growth factor
Proteases
matrix metalloproteinase-2
plasmin
Cytokines
IL-1
Transcription factors
snail, WNT
Environmental stresses
reactive oxygen species
hypoxia

EMT: epithelial-mesenchymal transition, TGF- β 1: transforming growth factor- β 1, IL-1: interleukin-1, WNT: wingless/int

後, smad2/3 をリン酸化させて活性化させる。活性化した smad2/3 は smad4 と結合後に核内へ移行し, 遺伝子発現を誘導させる。TGF- β シグナル伝達によって発現誘導される遺伝子には, integrin-linked kinase, β 1-integrin, wingless/int (WNT), snail, α -SMA, コラーゲン 1A2, matrix metalloproteinase-2 などがある [15, 16]。Smad を介さない TGF- β シグナル伝達も存在するが, この経路においても EMT が起こることが分かっている。これらのシグナル伝達では ras homolog family member A (RhoA) や p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) による EMT 誘導が行われる。興味深いことに, p38-MAPK を介したシグナル伝達は, glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) を不活性化させることで β -catenin を細胞質内に蓄積させ, EMT を引き起こしていることが最近になって分かってきた [17]。腎間質へ浸潤した炎症細胞や炎症によってストレスを受けた間質細胞は, 液性因子である TGF- β を産生し, 線維化巣での EMT を誘導していると考えられ, そのシグナル伝達として smad2/3 経路や p38-MAPK 経路が関与している。

Wingless/int (WNT)/ β -catenin シグナル伝達

WNT 分子は分泌型糖蛋白であり, ヒトでは 19 種類が存在している [18]。WNT によるシグナル伝達には, β -catenin が関与する古典経路 [19] と β -catenin が関与しない非古典経路がある [20] (Fig. 3)。古典経路は WNT

シグナル伝達の中でももっとも研究されている経路であり, WNT シグナル伝達がオフの状態では Axin/Adenomatous polyposis coli (APC)/glycogen synthase kinase (GSK)-3 β 複合体により, β -catenin のリン酸化と分解が行われる。WNT が細胞膜上の WNT 受容体 (Frizzled) に結合することで GSK-3 β を脱リン酸化させ, β -catenin の分解を抑制する。細胞質内に蓄積した β -catenin が核内へ移行し, 様々な標的遺伝子の発現を誘導させる。

WNT は中胚葉系細胞において発現が強く見られるが, 常時発現しているのではなく, 炎症, 低酸素, 酸化ストレスなどの刺激で発現が誘導される [21]。したがって, WNT 発現はストレス反応の一つである。WNT ファミリーの中でも WNT10A は間質および血管新生の役割を担っており, 皮膚外傷時には皮膚の筋線維芽細胞に発現して創傷治癒に関わっている [22]。腎臓においては, 多くの WNT 分子が古典経路を介して腎線維化に関与していることが報告されている [23, 24]。ラット UUO モデルでは腎線維化の進展経過と WNT の発現時期に関連性が見られ, 例えば, WNT3 は線維化形成早期から発現が見られる一方, WNT4 と WNT10A は中期から後期にかけて発現がピークとなる [23]。また, WNT10A を発現した線維芽細胞は ECM の構成成分であるフィブロネクチンの発現が上昇しており, ヒト腎組織でも WNT10A 陽性線維芽細胞が存在する腎組織では線維化が強く, 腎機能が有意に低下していることが示されている [24]。非古典経路として腎線維化に関与するものとしては WNT5A-Ror2 シグナル伝達が知られている [25, 26]。WNT シグナル伝達の阻害剤である Dickkopf-1 を用いると, WNT シグナル伝達の標的遺伝子である Twist, lymphoid enhancer-binding factor-1 (LEF1), v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog (c-myc), フィブロネクチンの発現が低下する [23]。

WNT は EMT を誘導することで中胚葉由来の臓器発生に関わっている [27]。WNT シグナル伝達が EMT を介して腎線維化を引き起こしているかは不明な部分が多い。しかし, WNT シグナル伝達の標的遺伝子には, snail や Twist といった E-box (the basic region interacts with the major groove of the DNA) を介する EMT 関連転写因子の遺伝子がある。もともと, 腎局在の線維芽細胞や尿管上皮細胞, 血管内皮細胞が EMT によって筋線維芽細胞となり, 腎線維化を招くことが知られている [3]。今後, WNT が EMT による線維化にどう関わっているかを解明することは重要である。

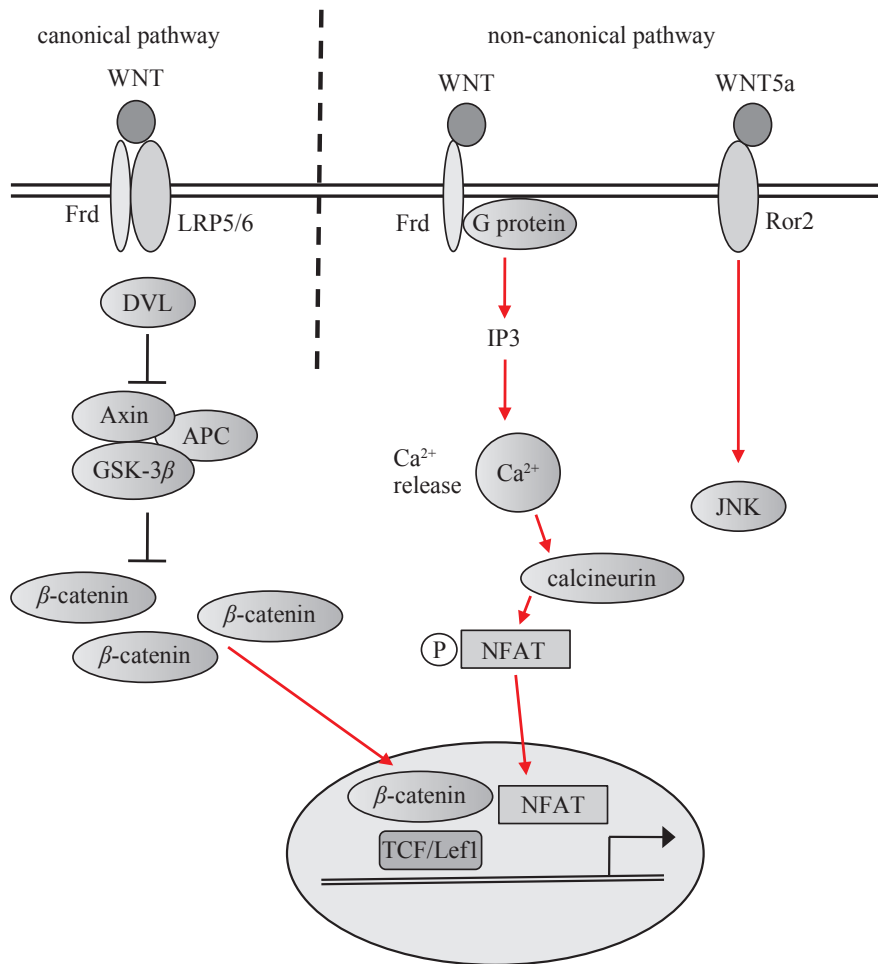


Fig. 3. Wingless/int (WNT) signaling. A simplified schema shows the intracellular signaling networks involved in the canonical (β -catenin dependent) and non-canonical (β -catenin independent) pathways. WNT proteins transmit frizzled (Frd) receptor and co-receptor LDL receptor-related protein-5/6 (LRP5/6), or the receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 (Ror2) receptor. Phosphorylated Dishevelled (DVL) activates the downstream signaling of the canonical pathway. β -catenin escaped from ubiquitination allows translocation into the nuclei and binds to T cell factor (TCF) / lymphoid enhancer-binding factor-1 (Lef1). TCF/Lef1 expresses several target genes. The binding of WNT proteins and Frd receptor leads to the generation of inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP3). IP3 induces the release of Ca^{2+} from the endoplasmic reticulum. A high concentration of Ca^{2+} activates calcineurin, which activates nuclear factors associated with T cells (NFAT) by dephosphorylation. Activated NFAT expresses several genes in the nucleus. WNT5a-Ror2 receptor binding activates the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway that causes cell migration and polarity. APC: adenomatous polyposis coli, GSK-3 β : glycogen synthase kinase 3 β . Axin: Axis inhibitor protein.

腎性貧血と慢性腎臓病 (CKD)

CKDの進行と共に腎臓でのEPO産生が低下することで腎性貧血が生じる。また、腎性貧血による組織の低酸素状態はCKD進展のリスクとなりうるが、腎性貧血に対してEPO製剤を投与するとCKDの進行を抑制することが複数の研究で報告されている[28-30]。EPO

産生細胞は腎間質に存在しており、腎性貧血だけでなく腎線維化に関連していることが判明している。腎線維芽細胞は神経堤由来の細胞であるが、実はこのEPO産生細胞も同じ神経堤由来である[31]。Asadaらの報告によると、腎障害時にはEPO産生細胞が α -SMA陽性筋線維芽細胞へ形質転換して線維化に関与しているが、形質転換後もEPO産生能は維持されている。そし

て、EPOの発現を誘導させると、腎機能が低下していてもEPO産生能が増加することが分かってきた[32]。つまり、CKDではEPO産生細胞の機能が低下して α -SMA陽性筋線維芽細胞へ形質転換しているだけであり、その変化は可逆的である可能性が示唆されている。

尿 毒 症

CKDが進行すると尿毒素の体内蓄積が起こり、この尿毒素が血管内皮細胞、メサングウム細胞、尿細管上皮細胞に作用することで、酸化ストレスや慢性炎症、細胞増殖の抑制が起こる。それらは、腎線維化やCKDの進行に関与していることが以前から分かっている。尿毒素とは負の電荷を持った水溶性有機アニオンであり、インドキシル硫酸(indoxyl sulfate: IS)、インドール酢酸、馬尿酸などがある[33]。尿毒素による尿細管障害は主に、酸化ストレスによるものと小胞体ストレスによるものがある。まず酸化ストレスでは、転写因子nuclear factor-kappa B (NF- κ B)が活性化され、尿細管でのTGF- β , tissue inhibitor of metalloproteinase-1, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)などの標的遺伝子発現が誘導される[34]。特に、PAI-1は腎線維化との相関が報告されている[35]。次に、尿毒素により生じた小胞体ストレスを介した尿細管障害では、activating transcription factor 4の発現が上昇し、interleukin (IL)-6やp21の発現誘導を起こす。結果として細胞増殖を抑制させ、尿細管細胞傷害後の尿細管再生を阻害する[36]。また、マウスにISを投与すると腎臓内での α -SMA発現上昇が見られ、上皮細胞マーカーであるzonula occludens-1発現が減少しており、ISが腎臓におけるEMTを誘導している可能性が示唆されている[37]。以上のことから、尿毒素が酸化ストレス、小胞体ストレス、そして、その結果として惹起されるEMTを介して腎線維化を助長していることが解明されてきている。

炎 症

炎症は組織線維化を引き起こす重要な原因であるが、そのメカニズムは臓器によって異なる。例えば、ブレオマイシンによる肺線維化はその薬剤によって上皮細胞がアポトーシスを起こすが、四塩化炭素によって誘導される肝臓線維化は肝細胞のネクローシスが原因となる。薬剤による細胞傷害様式が異なるが、炎症反応が持続して創傷治癒過程での過剰なECM産生・蓄積が起こることで線維化が形成される[38, 39]。腎線維

化に関しては、どのようにして炎症反応が生じるのか、どういった免疫担当細胞が関与しているかについては十分に解明されていない。

炎症細胞からは様々な増殖因子やサイトカインが分泌されるが、線維化に関わる代表的なものとしては、tumor necrosis factor (TNF)- α とIL-1 β がある。これらは、EMTを誘導したりTGF- β と共に筋線維芽細胞を活性化させたりすることで線維化に関与する[40]。さらに、TNF- α とIL-1 β はIL-6の発現を誘導するが、このIL-6は線維芽細胞が自己増殖することを支持している。マクロファージのサブセットであるM2マクロファージも創傷治癒や臓器線維化に関与していることが分かっている。M2マクロファージは創傷治癒や線維化の早期に出現し、TGF- β を産生することで前述の線維化プロセスへ介入する。しかし、CD4陽性制御性T細胞から分泌されたTGF- β は線維化を引き起こすばかりではなく、抗炎症作用のように臓器にとって有用な働きを担う因子にもなりうる[41]。TGF- β は諸刃の剣であるが故に、単にTGF- β を抑制することを治療標的とすることは必ずしも最良の治療法ではない場合もある。さらに、コルチコステロイドや免疫抑制薬による抗炎症・抗免疫療法が線維化を抑制するかどうかについても多くの研究がなされている。

抗線維化治療

腎線維化の機序を解明することは、線維化の増悪を抑え、CKD進行抑制や末期腎不全・透析導入患者の減少に繋がる。肺線維化や肝臓線維化ほどではないが、腎線維化についても分子標的治療を目指した研究がなされている(Table 2)。Pirfenidoneは欧州や日本では特発性肺線維症に対して臨床応用されている薬剤である[42]。明らかな機序はいまだに不明であるが、線維芽細胞の増殖や筋線維芽細胞の活性化を抑制することでECM産生を阻害する効果が認められている。腎線維化や肝臓線維化に対しても、pirfenidoneの効果が動物実験レベルでは認められている。TGF- β に対する抗体療法[43]は、線維化抑制に強い効果が見られることが期待されており、全身性強皮症、巣状糸球体硬化症、特発性肺線維症などへの応用について研究されている[44]。しかし、前述のように創傷治癒や抗炎症作用といった有益な作用までも阻害してしまうため、使用には慎重を要するものと考えられる。RoxadustatはEPO産生細胞を刺激させ、腎性貧血の改善と α -SMA筋線維芽細胞からEPO産生細胞への形質転換を起こすことで、CKD進行抑制に効果が認められつつある[45]。

Table 2. Novel agents for treatment in kidney fibrosis

Therapeutic agents	Target	Diseases	ref
pirfenidone	TGF- β activity	kidney fibrosis, IPF hypertrophic cardiomyopathy	42
fresolimumab	pan TGF- β	FSGS, systemic sclerosis IPF, myelofibrosis	44, 48
STX-100	integrin $\alpha V\beta 6$	kidney fibrosis, IPF	46
rapamycin / sirolimus	mTOR	kidney fibrosis, IPF	47
roxadustat	hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase	CKD	45

TGF- β : transforming growth factor- β , mTOR: mammalian target of rapamycin, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, FSGS: focal segmental glomerular sclerosis, CKD: chronic kidney disease, ref: references

Integrin- $\alpha V\beta 6$ は潜在性TGF- β を持続的に活性化させる役割がある。これに対する抗体療法は線維化促進を抑制させることが期待されている。特に腎臓については、Integrin- $\alpha V\beta 6$ の抑制で腎移植後の腎線維化や尿細管萎縮への効果が認められている[46]。セリン/スレオニンキナーゼのmammalian target of rapamycin (mTOR)は腎線維化を誘導する重要な蛋白の一つである。線維芽細胞内のmTORがTGF- β の刺激を受けて線維芽細胞の増殖を招く。Rapamycin/sirolimusはmTORを部分的に阻害する薬剤として知られており、UOモデルratにrapamycin/sirolimusを投与するとTGF- β シグナルが遮断され、筋線維芽細胞の増殖を抑制させることで腎線維化が制御される[47]。

今後の展望

腎線維化を引き起こす分子生物学的シグナル伝達の機序や治療法について様々なことが分かってきたが、同時に今もなお、腎線維化機序の解明に向けた多くの研究が進められている。腎線維化の組織レベルでの機序は、(筋)線維芽細胞の増殖・活性化、それに続くECMの増生であることは他臓器の線維化と変わらない。しかし、腎臓は尿細管細胞、血管内皮細胞、メサングウム細胞、間質細胞といった多様な細胞で構成されているが故に、線維化の進展機序が非常に複雑になっている。また、尿毒症やEPO産生細胞による腎線維化への関与は腎臓独特の線維化機序である。このように腎線維化の病態解明には他臓器には無い独自のメカニズムの解明が必要である。同時に、線維化特異的な抗線維化療法の開発も進められており、非常に注目される点である。今後、腎線維化の病態解明がCKDの進行を防ぎ、

透析導入・腎移植患者の減少に繋がって行くことが期待される。

利益相反

利益相反に相当する事項なし。

引用文献

1. Eddy AA (2000): Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 15: 290-301
2. Bohle A, Müller GA, Wehrmann M, Mackensen-Haen S & Xiao JC (1996): Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int Suppl* 54: S2-S9
3. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, Teng Y, Cooke VG, Woda C, Sugimoto H & Kalluri R (2013): Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med* 19: 1047-1053
4. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M & Cerami A (1994): Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med* 1: 71-81
5. Niedermeier M, Reich B, Rodriguez Gomez M, Denzel A, Schmidbauer K, Göbel N, Talke Y, Schweda F & Mack M (2009): CD⁴⁺ T cells control the differentiation of Gr¹⁺ monocytes into fibrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 17892-17897
6. Armulik A, Genové G & Betsholtz C (2011): Pericytes: developmental, physiological, and pathological

- perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 21: 193–215
7. Lin SL, Kisseleva T, Brenner DA & Duffield JS (2008): Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney. *Am J Pathol* 173: 1617–1627
 8. Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, Zeisberg M & Kalluri R (2008): Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol* 19: 2282–2287
 9. Holian J, Qi W, Kelly DJ, Zhang Y, Mreich E, Pollock CA & Chen XM (2008): Role of Kruppel-like factor 6 in transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition of proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F1388–F1396
 10. Lan HY (2003): Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12: 25–29
 11. Shimizu M, Kondo S, Urushihara M, Takamatsu M, Kanemoto K, Nagata M & Kagami S (2006): Role of integrin-linked kinase in epithelial-mesenchymal transition in crescent formation of experimental glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2380–2390
 12. Bedi S, Vidyasagar A & Djamali A (2008): Epithelial-to-mesenchymal transition and chronic allograft tubulointerstitial fibrosis. *Transplant Rev (Orlando)* 22: 1–5
 13. Liu Y (2004): Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 15: 1–12
 14. Li Y, Kang YS, Dai C, Kiss LP, Wen X & Liu Y (2008): Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 172: 299–308
 15. Li Y, Dai C, Wu C & Liu Y (2007): PINCH-1 promotes tubular epithelial-to-mesenchymal transition by interacting with integrin-linked kinase. *J Am Soc Nephrol* 18: 2534–2543
 16. Phanish MK, Wahab NA, Colville-Nash P, Hendry BM & Dockrell ME (2006): The differential role of Smad2 and Smad3 in the regulation of pro-fibrotic TGF β 1 responses in human proximal-tubule epithelial cells. *Biochem J* 393: 601–607
 17. Thornton TM, Pedraza-Alva G, Deng B *et al* (2008): Phosphorylation by p38 MAPK as an alternative pathway for GSK3 β inactivation. *Science* 320: 667–670
 18. Nusse R (2005): Wnt signaling in disease and in development. *Cell Res* 15: 28–32
 19. Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV & Kaykas A (2004): WNT and beta-catenin signaling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet* 5: 691–701
 20. Kohn AD & Moon RT (2005): Wnt and calcium signaling: beta-catenin-independent pathways. *Cell Calcium* 38: 439–446
 21. Wynn TA & Ramalingam TR (2012): Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 18: 1028–1040
 22. Yasuniwa Y, Izumi H, Wang KY *et al* (2010): Circadian disruption accelerates tumor growth and angiostromagenesis through a Wnt signaling pathway. *PLoS ONE* 5: e15330
 23. He W, Dai C, Li Y, Zeng G, Monga SP & Liu Y (2009): Wnt/ β -catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 20: 765–776
 24. Kuma A, Yamada S, Wang KY, Kitamura N, Yamaguchi T, Iwai Y, Izumi H, Tamura M, Otsuji Y & Kohno K (2014): Role of WNT10A-expressing kidney fibroblasts in acute interstitial nephritis. *PLoS ONE* 9: e103240
 25. Yamagata K, Li X, Ikegaki S, Oneyama C, Okada M, Nishita M & Minami Y (2012): Dissection of Wnt5a-Ror2 signaling leading to matrix metalloproteinase (MMP-13) expression. *J Biol Chem* 287: 1588–1599
 26. Li X, Yamagata K, Nishita M, Endo M, Arfian N, Rikitake Y, Emoto N, Hirata K, Tanaka Y & Minami Y (2013): Activation of Wnt5a-Ror2 signaling associated with epithelial-to-mesenchymal transition of tubular epithelial cells during renal fibrosis. *Genes Cells* 18: 608–619
 27. Huber MA, Kraut N & Beug H (2005): Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 17: 548–558
 28. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H & Akizawa T (2012): High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 16: 529–540
 29. Palmer SC, Navaneethan SD, Crig JC *et al* (2010): Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 153: 23–33

30. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY *et al* (2009): A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361: 2019–2032
 31. Asada N, Takase M, Nakamura J *et al* (2011): Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 121: 3981–3990
 32. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, Chou J, Schmieder RE, Günzler V & Eckardt KU (2010): Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 21: 2151–2156
 33. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G *et al* (2003): Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63: 1934–1943
 34. Miyazaki T, Ise M, Hirata M, Endo K, Ito Y, Seo H & Niwa T (1997): Indoxyl sulfate stimulates renal synthesis of transforming growth factor-beta 1 and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 63: S211–S214
 35. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T & Yoshioka T (2003): Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int* 63: 1671–1680
 36. Kawakami T, Inagi R, Wada T, Tanaka T, Fujita T & Nangaku M (2010): Indoxyl sulfate inhibits proliferation of human proximal tubular cells via endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Renal Physiol* 299: F568–F576
 37. Bolati D, Shimizu H, Higashiyama Y, Nishijima F & Niwa T (2011): Indoxyl sulfate induces epithelial-to-mesenchymal transition in rat kidneys and human proximal tubular cells. *Am J Nephrol* 34: 318–323
 38. Fujii T, Fuchs BC, Yamada S, Lauwers GY, Kulu Y, Goodwin JM, Lanuti M & Tanabe KK (2010): Mouse model of carbon tetrachloride induced liver fibrosis: histopathological changes and expression of CD133 and epidermal growth factor. *BMC Gastroenterol* 10: 79
 39. Chen J & Stubbe J (2005): Bleomycins: towards better therapeutics. *Nat Rev Cancer* 5: 102–112
 40. Fan JM, Huang XR, Ng YY, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, Atkins RC & Lan HY (2001): Interleukin-1 induces tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation through a transforming growth factor-beta1-dependent mechanism in vitro. *Am J Kidney Dis* 37: 820–831
 41. Kitani A, Fuss I, Nakamura K, Kumaki F, Usui T & Strober W (2003): Transforming growth factor (TGF)-beta1-producing regulatory T cells induce Smad-mediated interleukin 10 secretion that facilitates coordinated immunoregulatory activity and amelioration of TGF-beta1-mediated fibrosis. *J Exp Med* 198: 1179–1188
 42. Richeldi L & du Bois RM (2011): Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: the CAPACITY program. *Expert Rev Respir Med* 5: 473–481
 43. Nakanishi H, Sugiura T, Streisand JB, Lonning SM & Roberts JD Jr. (2007): TGF-beta-neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: L151–L161
 44. Hemavathy K & Wang JC (2009): Epigenetic modifications: new therapeutic targets in primary myelofibrosis. *Curr Stem Cell Res Ther* 4: 281–286
 45. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, Leong R, Hemmerich S, Yu KH & Neff TB (2015): Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 30: 1665–1673
 46. Hahm K, Lukashev ME, Luo Y *et al* (2007): Alpha beta6 integrin regulates renal fibrosis and inflammation in Alport mouse. *Am J Pathol* 170: 110–125
 47. Wang S, Wilkes MC, Leof EB & Hirschberg R (2010): Noncanonical TGF- β pathways, mTORC1 and Abl, in renal interstitial fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F142–F149
 48. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS *et al* (2011): A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 79: 1236–1243
-

Mechanism of and Therapy for Kidney Fibrosis

Akihiro KUMA¹, Masahito TAMURA² and Yutaka OTSUJI¹

¹Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

²Department of Kidney Center, University Hospital of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8556, Japan

Abstract : Fibrosis occurs in systemic tissues other than the brain and finally induces dysfunction of the fibrotic organ. Kidney fibrosis is related to scarring after acute kidney injury and the progression of chronic kidney disease. Kidney function decreases with the progression of kidney fibrosis. As fibrotic tissue cannot return to its original status, advanced kidney fibrosis requires the administration of dialysis or kidney transplantation. Thus, elucidation the mechanism of kidney fibrosis is an important research theme. The proliferation and activation of (myo) fibroblasts and the excessive production of an extracellular matrix are common mechanisms in fibrosis in many organs, but it seems that kidney fibrosis has specific pathways. Tubular epithelial, mesangial cells, and erythropoietin producing cells, which exist only in the kidney, participate in forming kidney fibrosis. This review highlights an understanding of the cells and their underlying mechanisms, which are specific to kidney fibrosis process: transforming growth factor- β (TGF- β), epithelial-mesenchymal transition, wntless/int-1 (WNT) signaling, renal anemia, and uremia. Finally, we describe potential therapies that focus on the mechanisms of kidney fibrosis: anti-TGF- β antibody and mammalian target of rapamycin (mTOR).

Key words: TGF- β , WNT/ β -catenin, epithelial-mesenchymal transition, inflammation, uremia.