

당뇨병성 신증에서 VEGF의 역할

순천향대학교 부설 현암신장연구소

한 동 철

서 론

당뇨병성 신증의 병리적 특징은 사구체간질(mesangium)에 세포외기질(extracellular matrix)이 과다하게 축적되는 것이다. 세포외기질의 축적에는 transforming growth factor-β(TGF-β)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, TGF-β는 세포외기질의 합성을 증가시킬 뿐 아니라 세포외기질의 분해도 억제하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 반면 TGF-β 이외에도 다른 성장인자나 cytokine들이 당뇨병성 신증의 동물모델에서 증가한다는 보고가 있었으나²⁾, 당뇨병성 신증에서 그 역할과 기능에 대한 연구는 아직 미미한 실정이다.

여러 성장인자들 중에 vascular endothelial growth factor(VEGF)는 당뇨병성 망막증의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Aiello 등은 당뇨병성 망막증 환자 안구내 체액에 VEGF가 증가하여 있고, 성공적인 레이저 치료로 망막증이 호전되면 증가된 VEGF가 감소된다고 보고하였다³⁾. 제 1형 및 제 2형 당뇨병에서 신장과 안구질환의 임상경과가 관련성이 높아, 고포도당(high ambient glucose condition)하에서 관찰되는 신장의 변화 역시 안구와 비슷하게 VEGF의 영향을 받을 것으로 예측할 수 있겠다.

VEGF의 기능

Human VEGF 유전자는 8개의 exon과 7개의 intron으로 이루어져 있고 primary transcript의 alternative splicing에 의하여 하나의 유전자에서 적어도 4가지 이상의 isoform들이 만들어 지는데, VE-

GF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ 등이 이에 해당된다⁴⁾. VEGF₁₆₅가 주된 isoform이며, VEGF₁₂₁는 soluble form으로 존재하고, VEGF₁₆₅는 soluble form과 tissue binding form으로, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆는 tissue binding form으로 존재함이 알려져 있다. VEGF는 45-kDa의 homodimeric glycoprotein으로 vasopermeability factor 혹은 vasculotropin으로 알려져 있고, 혈관 내피세포의 유사 분열생식(mitogenesis)을 증가시키고, 혈관 투과성(permeability)의 증가와 신생혈관형성(angiogenesis)을 일으킨다⁴⁾. VEGF는 tyrosine kinase receptor의 일종인 VEGF 수용체와 결합하는 데, VEGF 수용체는 크게 두 가지로 fms-like tyrosine kinase(Flt-1: VEGFR-1)와 fetal liver kinase 1(Flk-1: VEGFR-2)이 있다. VEGF 체계(VEGF와 VEGF 수용체)는 심혈관계 생성에 매우 중요한 역할을 하여 이들 유전자의 결함이 있으면 태아의 심혈관계 발육이 불가능하게 된다^{5, 6)}.

VEGF의 발현

VEGF는 저산소증(hypoxia)에 의하여 발현이 증가되는 데, 이러한 발현의 증가를 관찰할 수 있는 특징적인 임상질환이 당뇨병성 망막증이라고 하겠다. 앞에서 기술한 바와 같이 당뇨병성 망막증은 망막 허혈이 심화되어 망막 혈관이 새로이 생성(pathologic retinal neovascularization)되면 혈관의 투과성이 증가한다. 결과적으로 출혈과 섬유증, 조직 부종이 동반된 뒤 실명으로 발전하는 질환으로 VEGF가 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 저산소증에 의하여 VEGF와 erythropoietin 유전자 발현이 증가하는데, 이는 erythropoietin 유전자 발현시 enhancer로 작용하는 hypoxia-inducible factor-1이 VEGF promoter에서도 확인되어 같은 기전에 의하여 두 유전

이 논문은 1999년도 한국학술진흥재단의 대학중점연구소 과제 연구비에 의하여 연구되었음(KPF-99-005-F00025).

자가 표현된다는 것을 알게 되었다⁸⁾.

저산소증 이 외에도 각종 성장인자와 cytokine, 즉 TGF- β ^{9, 10)}, interleukin-6¹¹⁾, insulin-like growth factor-1(IGF-1)¹²⁾, angiotensin II(AG II)¹³⁾ 등에 의하여 VEGF 표현이 증가된다. 이들 인자중 TGF- β ¹⁾와 AG II¹⁴⁾는 당뇨병성 신증에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. TGF- β 와 AG II에 의한 VEGF 표현에 대한 효과는 신장세포 — TGF- β 1은 사구체 내피세포¹⁰⁾, AG II는 혈관간세포¹³⁾ — 에서도 확인된 바 있어, 신장내에서 이들 성장인자 들의 VEGF와의 상호관계는 매우 흥미롭다.

당뇨병성 신증의 병인으로 알려진 후기 당화산물(advanced glycation endproducts: AGE)¹⁵⁾ 역시 VEGF 발현을 증가시킨다¹⁶⁾. AGE를 쥐에 주사하면 쥐의 망막에 VEGF mRNA가 증가하고, 혈관평활근 세포와 망막 색소성 상피세포(retinal pigment epithelial cell) 배양시 AGE를 투여하면 VEGF 표현이 증가하는 것이 확인되었다¹⁶⁾.

신장에서 VEGF의 역할

정상 성인의 신장 면역화학 검사와 in situ hybridization 검사에서 VEGF는 주로 사구체의 visceral 상피세포^{17, 18)}, 원위 세뇨관¹⁸⁾, 집합관¹⁹⁾에 발현된다. VEGF 수용체는 주로 사구체 내피세포^{18, 19)}와 세뇨관주위 혈관 내피세포(peritubular capillary endothelial cell)¹⁸⁾, 피질 및 수질의 간질세포(cortical and medullary tubulointerstitial cell)¹⁸⁾에서 주로 표현된다. VEGF 체계의 발현과 radioligand(¹²⁵I-VEGF)의 신장 결합을 정량 검사한 결과 태아와 성인의 신장에서 큰 차이가 없었다²⁰⁾. 이는 태아와 달리 성인에서는 신장에서 신생혈관형성이 일어나지 않으므로, 성인에서 증가되어 있는 VEGF 체계는 다른 기능을 할 것으로 추정하고 있다. 사구체 내피세포와 세뇨관주위 혈관 내피세포는 일반 혈관 내피세포와 달리 fenestrae를 가지고 있는데, Simon 등은 이러한 fenestrae를 유지하기 위하여 VEGF 체계가 증가한 것이라고 한다²⁰⁾. 참고로 recombinant VEGF를 피내주사 하면 모세혈관의 내피세포에서 존재하지 않는 fenestrae를 새로이 만들고 혈관의 투과성이 증가하는 것은 잘 알려져 있다²¹⁾. 반면, recombinant human VEGF₁₆₅에 대한 중화 항체를 newborn mice에 투여한 결과 사구체 생성이 감소하고, capil-

lary tuft가 없는 사구체가 현저히 증가하여, 이는 태아에서 VEGF는 신장내 신생혈관형성과 사구체 생성에 중요한 역할을 한다는 증거가 되겠다²²⁾.

In vitro 실험에서 사구체 내피세포¹⁰⁾와 혈관간세포^{23, 24)}, 세뇨관 세포²⁵⁾와 신피질 섬모세포(저자 미발표 결과)가 VEGF를 표현하는 것이 확인되었으나 그 기능에 대한 연구는 아직 완전하지 않다. 최근의 보고에 의하면 사구체 혈관간세포에 VEGF를 투여하면 콜라겐 합성이 증가하며, 이는 mitogen-activated protein kinase에 의존적임이 확인되었다²⁶⁾. 사구체 혈관간 세포는 VEGF 수용체도 표현되므로, 이 세포는 VEGF system에 autocrine하게 반응하는 것 같다^{27, 28)}.

당뇨병성 신증에서 VEGF의 역할

한 등은 배양 2일 동안 고포도당(30mM)에 배양한 사구체 내피세포에서 VEGF mRNA가 현저히 증가하였고(43% 증가), exogenous TGF- β 1를 투여하면 정상 및 고포도당에서 배양한 세포 모두에서 VEGF mRNA가 현저히 증가한 것을 보고하였다¹⁰⁾. 또한 enzyme linked immunosorbent assay 검사를 하여 사구체 내피세포의 배양상층액과 세포용해물 모두에서 TGF- β 1 투여에 의한 VEGF 단백질의 증가를 확인하였다. 이는 당뇨병 환자의 신장에서 증가될 수 있는 endogenous TGF- β 가 사구체 내피세포의 VEGF — soluble과 tissue binding form — 표현에도 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사하고 있다.

고포도당에 배양한 혈관간세포는 정상농도의 포도당에 배양한 혈관간세포에 비하여 VEGF mRNA와 protein 표현이 현저히 증가하였다²⁴⁾. 차 등에 의하면 고포도당에 배양한 혈관간세포는 배양 3시간에 VEGF mRNA와 단백질이 현저하게 증가하였고 이러한 증가는 포도당 농도에 의존적이었다고 한다²⁴⁾.

사구체 혈액학적 변화가 당뇨병성 신증을 포함한 만성 진행성 신질환(chronic progressive renal disease)의 병인에 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다²⁹⁾. 이러한 사구체의 물리적 변화는 사구체 모세혈관의 투과성을 증가시키고, 혈관간세포에 작용하여 TGF- β 를 증가시켜 세포외기질을 증가시킨다³⁰⁾. 최근 Gruden 등은 혈관간세포에서 mechanical stretch를 유발하여 VEGF가 증가하는 것을 확인하였고, protein kinase C와 protein tyrosine kinase

의존적이라는 것을 보고한 바 있다³¹⁾. 이는 당뇨병에서 관찰되는 사구체 고혈압에 의한 단백뇨 유발에 VEGF가 관여한다는 간접적인 증거가 되겠다.

Cooper 등¹⁸⁾은 streptozotocin 당뇨쥐에서 정상 쥐에 비하여 당뇨병 발병 3주와 32주에 VEGF mRNA 표현이 현저히 증가되어 있었고, VEGF 수용체(VEGFR-2) mRNA는 당뇨병 발병 3주에만 증가되었다고 보고하였다. 또한 radioligand(¹²⁵I-VEGF)를 이용한 수용체 결합 검사에서 당뇨병 발병 3주된 쥐에서 정상쥐와 비교하여 현저하게 ¹²⁵I-VEGF가 사구체에 결합하는 것을 확인하였다.

차 등은 당뇨병 환자에서 단백뇨가 있는 경우 단백뇨가 없는 환자에 비하여 혈청 VEGF가 현저히 증가되어 있고^{24, 32)}, 소변에서 측정된 VEGF 농도는 단백뇨의 정도에 따라 유의있는 상관관계를 보인다고 보고하였다²⁴⁾. 또한 20명의 당뇨병성 신증 환자의 면역화학검사 검사에서 경미한 당뇨병성 신증에는 신장내 VEGF 단백질표현이 동물실험과 비슷한 결과를 보였으나, 병리적 소견이 진행된 경우에는 오히려 감소하였다고 보고하였다²⁴⁾. Bailey 등의 in situ hybridization 검사에서도 당뇨병성 신증 환자에서 VEGF mRNA 표현이 감소되어 있다고 보고하였다³³⁾. 이는 Cooper 등의 동물실험과 다른 결과이나, 32주된 streptozotocin 당뇨쥐에서 발견되는 병리 소견이 사람의 신장과 달리 당뇨병성 사구체경화증이 경미하며, 이들 장기 당뇨쥐에서 VEGF 수용체 역시 증가하지 않은 결과로 볼 때 진행된 당뇨병성 신증 환자에서 사구체내 VEGF의 역할이 초기 당뇨병과 다른 것 같다.

당뇨병성 신증 실험모델에서 신손상의 진행을 억제하는 여러 가지 치료법이 신장내 TGF- β 활성도를 억제한다는 보고는 많았으나¹⁾, VEGF 억제에 따른 당뇨병성 신증의 경과에 대한 보고는 소수에서 시행되었다. Tsuchida 등³⁴⁾이 AGE 억제제의 일종인 OPB-9195를 제 2형 당뇨병 실험쥐에 투여하여 신질환의 진행이 억제되었고, TGF- β 와 VEGF의 표현도 억제되는 것을 보고한 바 있다. 또한 최근에는 streptozotocin쥐에서 항 VEGF 항체를 투여하여 신기능의 보호기능은 없었으나, 알부민뇨가 부분적으로 감소되는 것이 보고되었다³⁵⁾. 이는 *db/db* mice에서 항 TGF- β 항체를 투여하면 세포외기질의 축적이 감소하고, 신기능의 보호기능은 있었으나 알부민뇨가 전혀 개선되지 않는 것³⁶⁾과 상이한 결과이다. 이렇게

두 가지 성장인자에 대한 중화항체가 당뇨병성 신증 실험모델에서 다른 작용을 나타낸다는 것은 매우 흥미로운 결과이다.

고 찰

당뇨병성 망막증에서 특징적으로 관찰되는 신생혈관형성이 당뇨병성 신증에서도 관찰되는데, 최근 Osterby 등은 알부민뇨와 심한 당뇨병성 신증 환자에서 사구체의 vascular pole 부위에 혈관생성이 증가되었다고 보고하였다³⁷⁾. 이는 고포도당하에 VEGF가 신장과 안구에 같이 작용을 나타낸다는 증거이다. 반면 VEGF 역시 세포외기질의 증가를 초래한다는 배양 신장세포에서의 결과는 VEGF가 신생혈관형성 일정 시기에 interstitial collagenase를 증가시켜 세포외기질의 분해를 초래할 수 있다는 결과³⁸⁾와 상반된다. Duh와 Aiello가 VEGF 작용이 장기에 따라 상충된다는 보고한 바 있으므로 VEGF가 신장에 어떠한 직접적인 작용을 나타내는 지를 검사하여야 하겠다. 예를 들면 TGF- β 단백질을 투여³⁹⁾하거나 신장내 TGF- β cDNA의 발현^{40, 41)}을 유발하면 단백뇨와 함께 사구체간질에 세포외기질이 증가하듯이, VEGF 역시 신장에 이러한 작용을 나타내는 지를 연구하여야 하겠다.

AGE 억제제나 성장인자들-TGF- β 와 VEGF-에 대한 항체를 당뇨병성 신증 실험모델에 투여한 결과 신질환의 진행이 지연되거나, 세포외기질의 축적과 단백뇨가 일부분이나마 감소하였다는 것^{35, 36)}은 앞으로의 당뇨병성 신증 치료가 어떠한 방향을 가야하는 지를 시사하는 바가 크다. 결과적으로 VEGF가 당뇨병성 신증의 발병과 진행에 관여할 것으로 짐작되나 당뇨병성 실험모델에서 VEGF 체계의 작용에 따른 알부민뇨(혈관 투과성)와 세포외기질의 축적에 대한 연구가 먼저 선행되어야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Han DC, Ziyadeh FN: Favorable treatment outcome with neutralizing anti-transforming growth factor β antibodies in experimental diabetic kidney disease. *Perit Dial Int* 19(Suppl 2):S234-S237, 1999
- 2) Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Nagaoka I, Tomino Y, Koide H: mRNA expres-

- sion of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes* 42:450-456, 1993
- 3) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331:1480-1487, 1994
 - 4) Ferrara N, Davis-Smith T: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 18:4-25, 1997
 - 5) Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, Powell-Braxton L, Hillan KJ, Moore MW: Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380:439-442, 1996
 - 6) Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertszenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC: Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 376:62-66, 1995
 - 7) Duh E, Aiello LP: Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes* 48:1899-1906, 1999
 - 8) Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA: Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem* 270:13333-13340, 1995
 - 9) Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O, Alitalo K: Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-beta in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 269:6271-6274, 1994
 - 10) Han DC, Chen S, Hong SW, Iglesias-de la Cruz MC, Ziyadeh FN: Increased expression of TGF-beta1, VEGF, and fibronectin in rat glomerular endothelial cells by high ambient glucose (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:681A, 1999
 - 11) Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ: Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 271:736-741, 1996
 - 12) Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB: Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 271:29483-9488, 1996
 - 13) Pupilli C, Lasagni L, Romagnani P, Bellini F, Mannelli M, Misciglia N, Mavilia C, Vellei U, Villari D, Serio M: Angiotensin II stimulates the synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 10:245-55, 1999
 - 14) Wolf G, Ziyadeh F: The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: Emphasis on nonhemodynamic mechanisms. *Amer J Kidney Dis* 29:153-63, 1997
 - 15) Lee HB, Cha MK, Song KI, JH KI, Lee EY, Kim SI, Kim J, Yoo MH: Pathogenic role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52(Suppl 60):S60-S65, 1997
 - 16) Lu M, Kuroki M, Amano S, Tolentino M, Keough K, Kim I, Bucala R, Adamis AP: Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 101:1219-1224, 1998
 - 17) Brown LF, Berse B, Tognazzi K, Manseau EJ, Van de Water L, Senger DR, Dvorak HF, Rosen S: Vascular permeability factor mRNA and protein expression in human kidney. *Kidney Int* 42:1457-1461, 1992
 - 18) Cooper ME, Vranes D, Youssef S, Stacker SA, Cox AJ, Rizkalla B, Casley DJ, Bach LA, Kelly DJ, Gilbert RE: Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes* 48:2229-2239, 1999
 - 19) Simon M, Grone HJ, Jöhren O, Kullmer J, Plate KH, Risau W, Fuchs E: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol* 268:F240-F250, 1995
 - 20) Simon M, Rockl W, Hornig C, Grone EF, Theis H, Weich HA, Fuchs E, Yayon A, Grone HJ: Receptors of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in fetal and adult human kidney: localization and [¹²⁵I] VEGF binding sites. *J Am Soc Nephrol* 9:1032-1044, 1998
 - 21) Roberts WG, Palade GE: Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 108:2369-2379, 1995
 - 22) Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K: Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: glomerulogenesis and nephrogenesis. *J Clin Invest* 99:2351-2357, 1997
 - 23) Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT, Nakamura H: Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int* 44:959-966, 1993
 - 24) Cha DR, Kim NH, Jo SK, Yoon JW, Cho WY, Kim HK: Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. (In press) *Kidney*

- 25) Kanellis J, Fraser S, Katerelos M, Power DA: Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells(abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:478A, 1999
- 26) Amemiya T, Sasamura H, Mifune M, Kitamura Y, Hirahashi J, Hayashi M, Saruta T: Vascular endothelial growth factor activates MAP kinase and enhances collagen synthesis in human mesangial cells. *Kidney Int* 56:2055-2063, 1999
- 27) Takahashi T, Shirasawa T, Miyake K, Yahagi Y, Maruyama N, Kasahara N, Kawamura T, Matsumura O, Mitarai T, Sakai O: Protein tyrosine kinases expressed in glomeruli and cultured glomerular cells: Flt-1 and VEGF expression in renal mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 209:218-226, 1995
- 28) Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Schaffner C, Pfeilschifter J: Differential regulation of vascular endothelial growth factor and its receptor fms-like-tyrosine kinase is mediated by nitric oxide in rat renal mesangial cells. *Biochem J* 338:367-374, 1999
- 29) Sharma K, Han DC, Mogyrosi A, Ziyadeh FN: Structural and functional consequences of streptozotocin-induced diabetes on the kidney, in Experimental models of diabetes, edited by McNeill JH, Boca Raton, CRC Press, 1999, pp. 39-62
- 30) Riser BL, Cortes P, Zhao X, Bernstein J, Dumier F, Narins RG: Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 90:1932-1943, 1992.
- 31) Gruden G, Thomas S, Burt D, Lane S, Chusney G, Sacks S, Viberti G: Mechanical stretch induces vascular permeability factor in human mesangial cells: mechanisms of signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:12112-12116, 1997
- 32) Abdel Aziz MY, Ben Gharbia O, El-Sayed Mohamed K, Muchaneta-Kubara EC, El Nahas AM: VEGF and diabetic microvascular complications letter). *Nephrol Dial Transplant* 12:1538, 1997
- 33) Bailey E, Bottomley MJ, Westwell S, Pringle JH, Furness PN, Feehally J, Brenchley PE, Harper SJ: Vascular endothelial growth factor mRNA expression in minimal change, membranous, and diabetic nephropathy demonstrated by non-isotopic in situ hybridisation. *J Clin Pathol* 52:735-738, 1999.
- 34) Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S, Atsumi T, Miyoshi H, Obara S, Ishida M, Ishikawa S, Yasumura K, Koike T: Suppression of transforming growth factor- β and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor, OPB-9195. *Diabetologia* 42:579-588, 1999
- 35) De Vriese A, Tilton R, Vanholder R, Lameire N: Hyperfiltration and albuminuria in diabetes: Role of vascular endothelial growth factor(abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:677A, 1999
- 36) Ziyadeh FN, Hoffman BB, Guo J, Eltayeb BO, Han DC, Sharma K: Amelioration of renal insufficiency and excess matrix gene expression by chronic treatment of anti-TGF- β antibody in db/db diabetic mice(abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:646A, 1998
- 37) Osterby R, Asplund J, Bangstad HJ, Nyberg G, Rudberg S, Viberti GC, Walker JD: Neovascularization at the vascular pole region in diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 14:348-352, 1999
- 38) Unemori EN, Ferrara N, Bauer EA, Amento EP: Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells. *J Cell Physiol* 153:557-562, 1992
- 39) Terrell TG, Working PK, Chow CP, Green JD: Pathology of recombinant human transforming growth factor- β 1 in rats and rabbits. *Int. Rev of Exp. Pathol* 34:43-67, 1993
- 40) Isaka Y, Fujiwara Y, Ueda N, Kaneda Y, Kamada T, Imai E: Glomerulosclerosis induced by in vivo transfection of transforming growth factor- β or platelet-derived growth factor gene into the rat kidney. *J Clin Invest* 92:2597-2601, 1993
- 41) Clouthier DE, Comerford SA, Hammer RE: Hepatic fibrosis, glomerulosclerosis, and a lipodystrophy-like syndrome in PEPCK-TGF- β 1 transgenic mice. *J Clin Invest* 100:2697-2713, 1997