

# Inflammation in Ischemic Acute Renal Failure (Adhesion Molecule과 Fractalkine 발현을 중심으로)

전북대학교 의과대학 내과학교실

김 원 · 강 경 표

## 서 론

허혈성 급성신부전 (ischemic acute renal failure) 은 전신적인 또는 국소적으로 신장으로의 가는 혈류가 감소되어서 사구체 여과율이 감소되고 질소대사물질의 축적이 나타나며 세포외 체액, 전해질, 산염기대사의 악화를 동반하는 증후군이다<sup>1, 4)</sup>. 허혈성 급성신부전은 심혈관수술, 심한외상, 출혈, 패혈증, 그리고 체액감소 등으로 발생하여, initiation phase, maintenance phase 그리고 recovery phase을 통하여 신기능이 회복되기도 한다. 그러나 허혈성 급성신부전은 복잡한 기전을 가지고 있기 때문에 보존적인 요법이 외에는 아직까지는 특별한 치료법이 있지 않은 상황이다. 허혈성 신부전을 예방 또는 치료를 위한 여러 연구가 실시되고 있는데, 허혈성 급성신부전의 기전 중의 하나로 염증성 손상이라는 개념들이 제기되었다. 이에 이 지면을 통하여 허혈성 급성신부전에 의한 염증성 신 손상 과정 중 일반적인 염증반응에서 내피세포와 염증세포와의 작용, 허혈성 급성신부전에서 염증반응기전, 허혈성 급성신부전에서 신장 내피세포, 급성신부전에서 신장 상피세포 그리고 신장 염증반응물질 조절을 중심으로 요약해 보고자 한다.

## Adhesion molecules와 fractalkine

일반적으로 염증 반응이 일어나면 순환하는 염증세포가 염증이 일어난 부위를 향하여 침윤하는 과정이 필수적이다. 염증세포가 조직 내로 침윤하는 과정에서는 순환하는 염증세포가 내피세포에 접촉하여 이동하는 단계가 처음 일어난다. 이때 네 단계의 과정이 알려져 있는데, 각각의 과정으로는 margination (vascular leakage에 의해서 혈액이 hemoconcentration이

되면 순환하는 염증세포와 내피세포 접촉이 증가하는 과정), rolling (염증관련 물질의 발현이 증가된 내피세포에 염증세포가 구르면서 결합하는 과정), activation and tight adhesion (구르는 과정이 지난 후에 염증세포가 내피세포에 더 강하게 결합하는 과정), 그리고 transendothelial cell migration (내피세포 사이로 염증세포가 이동하는 과정)이 있다 (Fig. 1).

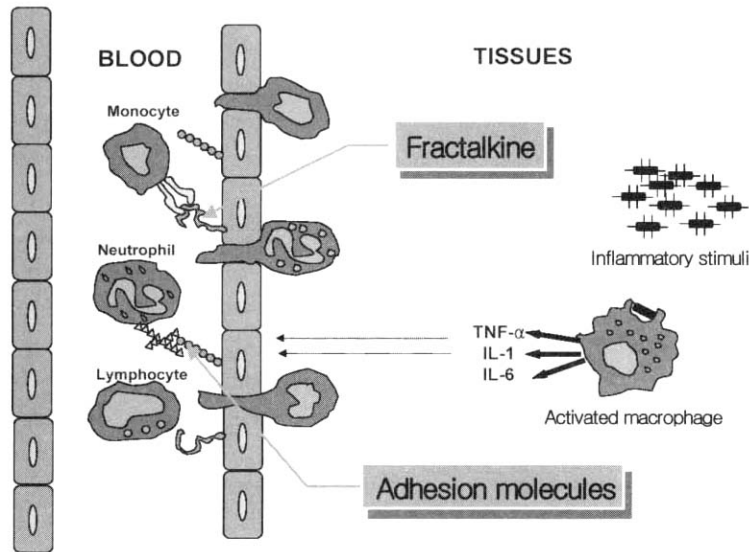
이런 염증세포 침윤 과정에 있어서 중요한 역할을 하는 것이 adhesion molecules이다. Adhesion molecules는 혈액내의 염증세포가 혈관 외의 조직으로 이동하는 데에 관여하는 단백질로서 주로 혈관의 내피세포와 백혈구에서 발현한다. Adhesion molecules는 주로 염증으로 활성화된 혈관내피세포와 백혈구에서 발현하여서 염증세포가 recruitment되도록 하는 역할을 한다. 따라서 염증세포의 recruitment 과정에서 내피세포 또는 염증세포의 adhesion molecules 발현은 필수적인 과정이다<sup>5, 6)</sup>.

Adhesion molecule에는 크게 세 가지가 알려져 있는데 Immunoglobulin superfamily (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1), Integrins (CD11a/CD18b, CD11b/CD18b, CD11c/CD18b, VLA-4) 그리고 Selectins (P-selectin, E-selectin, L-selectin)이 있다 (Table 1). 각각의 adhesion molecule이 모두 염증반응에 관여하지만 내피세포와 염증세포 사이에서 발현된 adhesion bond의 strength와 작용시간이 중요한 변수로 작용한다.

Chemokine은 chemotactic cytokine으로서, 염증세포가 활성화되어 손상된 조직으로 선택적 이동(selective migration)을 하도록 도와주는 역할을 하는 물질이다<sup>7-9)</sup>. Chemokine과 이들 receptor는 염증반응 동안 침윤되는 염증세포와 손상된 고유 조직세포에서 발현된다. Chemokine은 염증이 일어나는 경우에 염증반응이 일어난 혈관내피세포를 통하여 혈액내의 염

**Table 1. Classification of Adhesion Molecules**

<b>1. Integrins</b>	
LFA-1 (CD11a/CD18b)	Present on lymphocytes
Mac-1 (CD3,CD11b/CD18b)	Present on neutrophils and monocytes
gp 150/95 (CD11c/CD18b)	Present on neutrophils and monocytes
VLA-4 (very late antigen-4)	Present on lymphocytes, monocytes, and eosinophils
<b>2. Immunoglobulin superfamily</b>	
ICAM-1	Low level constitutive endothelial cell expression Increased endothelial cell expression with stimulation
ICAM-2	High level constitutive endothelial cell expression No increase with stimulation
VCAM-1	No constitutive endothelial cell expression Increased endothelial cell expression with stimulation
<b>3. Selectins</b>	
P-selectin	Platelet and endothelial cell surface expression after stimulation
E-selectin	Exclusively expressed on stimulated endothelial cells
L-selectin	Constitutively expressed on neutrophils, monocytes, and a T cell subset Shed from neutrophils after stimulation with chemoattractants



**Fig. 1.** Inflammatory cells (neutrophils, monocytes, and lymphocytes) and endothelial interaction results in inflammatory reaction.

증세포가 혈관 외의 조직으로 이동하는 데에 관여하여 염증세포가 margination, rolling, activation, 그리고 tight adhesion 등의 일련의 과정을 통하여 내피세포에 결합하게 되고 이 염증세포가 혈관 주위 조직으로 이동하여 염증반응에 관여하도록 하는 역할을 한다.

Fractalkine은 373개의 아미노산으로 구성된 CX<sub>3</sub>C-chemokine이며, 구조적으로 mucin-like stalk

에 의해서 세포막과 연결된다<sup>10)</sup>. 수용체는 CX<sub>3</sub>CR1으로 natural killer cell, monocyte, 일부 CD8<sup>+</sup> T cell에서 발현된다. Fractalkine은 염증성 자극이 없는 혈관내피세포에서는 거의 발현되지 않지만 염증에 의한 자극, 즉 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , interferon (INF)- $\gamma$ 와 같은 cytokine 등에 의해서 발현이 급격히 증가하는 특징을 가지고 있다. Fractalkine은 세포막에 부착되어 있는 형태와

세포벽에서 단백 분해된 후 용해 가능한 형태로 존재한다. Fractalkine은 주로 단핵구를 recruitment시키는 adhesion molecule로서의 기능과 화학주성인자(chemoattractant molecule)로서의 두 가지 기능을 한다. 따라서 fractalkine은 조직에서 염증이 일어나는 경우에 염증반응이 일어난 부위의 혈관내피세포를 통하여 혈액 내의 염증세포가 혈관 외의 조직으로 이동하는 데에 관여하며, 특히 단핵구가 일련의 과정을 통하여 내피세포에 결합하게 되고 이 염증세포가 혈관주위 조직으로 이동하여 염증반응에 관여하도록 하는 역할을 한다<sup>11-13)</sup>.

### 허혈성 급성신부전에서 염증반응기전

사구체 여과율의 감소를 특징으로 하는 급성 세뇨관 피사의 중요한 세 가지 인자는 세뇨관의 손상, 혈액역학적 이상, 그리고 신장내의 염증 반응이다<sup>14)</sup>. 허혈성 급성신부전에서는 이 과정들이 서로 복잡하게 연결되어 나타나는데 이중 염증반응이 중요한 신장 손상 기전중의 하나로 제시되고 있다.

신장의 허혈-재관류 손상 (ischemia/reperfusion injury)에서 염증반응이 발생하는 과정으로는 신장 내 내피세포의 활성화, 염증세포-내피세포의 adhesion 증가, 염증세포의 포착 (entrapment) 그리고 미세혈액순환의 이상 등이 있다<sup>15)</sup>. 허혈성 신 손상 이후에 염증세포와 내피세포와의 상호작용으로 세포의 종창이 오면 혈관의 내강을 줄이게 되고, 염증세포와 혈소판과의 작용으로 궁극적으로 혈액순환이 감소하게 된다. 이러한 백혈구와 내피세포간의 상호작용은 신장의 피질보다는 바깥수질 (outer medulla)에서 많이 일어난다, 특히 신장 바깥수질부에서 혈관 울혈 (vascular congestion)이 심하게 나타난다. 이러한 일련의 과정은 신장의 허혈손상이 발생하면서 시작되어 24시간 이내에 주로 신장의 바깥 수질에 염증 세포가 모여서 염증 반응이 일어나게 된다.

허혈성 신 손상에서 염증세포에 의한 신장손상 기전으로는 염증세포의 여러 가지 염증관련 물질들 즉 cytokines, reactive oxygen species (ROS), 그리고 eicosanoids 등에 의한 활성화, 염증세포의 chemokine과 proinflammatory cytokine인 IL-1, TNF- $\alpha$ 에 의한 recruitment, cytokine에 노출된 후 염증세포의 deformity 감소와 염증세포에 의한 세포손상 증가

가 제시되고 있다<sup>16-18)</sup>. 이외에도 보체를 포함한 응고 기전이 활성화됨으로서 염증성 신 손상을 더 악화시킨다.

염증 반응에 관여하는 염증세포로는 호중구, T 림프구, B 림프구, 그리고 단핵구/대식세포 등이 있다<sup>19)</sup>. 호중구가 허혈-재관류 손상에 관여하는 염증세포로 많은 연구가 되어왔으며 뇌나 심장에서 유발된 허혈-재관류 손상에서도 호중구가 조직으로 이주되는 것을 관찰하였고, 신장의 허혈-재관류 손상 모델에서 호중구의 이주와 활성성을 차단하는 경우 신장의 손상이 적게 나타난다는 소견은 호중구가 신장의 허혈성 손상에 있어서 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다<sup>20,21)</sup>. T 림프구는 허혈성 급성신부전 모델에서 큰 역할을 하지 않을 것으로 생각되어 왔으나 허혈-재관류 신 손상 모델에서 T 림프구에서 사이토카인이 생산되는 것이 알려지고 호중구에 대한 부착 물질을 억제하는 물질이 T 림프구의 부착도 같이 억제함이 밝혀졌다<sup>22)</sup>. 허혈-재관류 신 손상 모델에서 B 림프구가 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있으며 B 림프구가 없는 마우스에서 허혈-재관류 신 손상에 대하여 정상군과 비교시 보호 효과가 있음이 밝혀졌다<sup>23)</sup>. 단핵구와 대식세포 또한 허혈-재관류 신 손상 모델에서 백서의 신장의 바깥 수질로 이주되며 대식세포에서 여러 인자들의 발현이 증가된다.

### 허혈성 급성신부전에서 신장 내피세포

내피세포는 전통적으로 하나의 기관으로 여겨져 왔는데, 이는 내피세포의 손상을 동반하는 질환인 패혈증, 용혈성 요독증후군/혈전성 혈소판 감소성 자반증, 당뇨병, 그리고 고혈압 발생에 있어서 내피세포가 매우 중요한 역할을 하였기 때문이다. 내피세포는 혈관의 투과성을 조절하고 혈관수축, 염증반응, 지혈과정에 관여하는데, 신장의 급성 허혈 손상에서 신장의 내피세포의 손상이 신장으로의 관류 (perfusion)를 줄이고 조직의 저산소증을 악화시키며, 결국 상피세포 (epithelial cell) 손상을 일으켜 급성신부전의 특징인 사구체 여과율의 감소가 나타나게 된다<sup>15)</sup>.

Flores 등<sup>24)</sup>은 내피세포가 신허혈성 손상의 중요한 대상이 된다고 제시하면서 신장에서 허혈성 손상 후 혈관 내피세포의 팽윤과 혈관 내강 크기의 감소를 제시하였다. 그러나 허혈성 신 손상에서 일관된 신장혈관

내피세포의 변화는 관찰되지 않는데 그 이유는 sampling에서의 문제점과 동물모델에서 손상된 미세혈관에서 내피세포의 변화를 관찰하기가 쉽지 않기 때문이다. 최근 Sutton 등<sup>25)</sup>은 Tie2/GFP mice에서 허혈성 신 손상 이후에 actin cytoskeleton과 junctional alternation을 관찰하였다.

신장의 허혈-재관류 손상에서 혈관내피세포 손상과 관련된 기능적인 변화를 보면 vascular reactivity 증가, 혈관투과성증가, 염증세포의 adherence의 증가와 혈관을 통한 이동 증가 등이 있다.

내피세포와 백혈구간의 상호작용에 관여하는 adhesion molecules 중 허혈성 신 손상 후에 신장내피세포에서 증가하는 것은 P-selectin, E-selectin 그리고 ICAM-1 등이 있다<sup>26, 27)</sup>. P-selectin, E-selectin에 의한 염증세포 침윤을 줄이거나 ICAM-1에 의한 염증세포 부착을 줄이면 허혈성 신 손상을 줄일 수 있다는 연구결과가 있어서 이런 물질이 허혈성 신 손상에 관여하는 중요한 물질임을 알 수 있다<sup>28-30)</sup>. 허혈-재관류 손상이 일어난 후 신장에서 ICAM-1은 주로 vasa recta에서 발현이 되며, TNF- $\alpha$ 와 IL-1 농도가 증가하면 허혈 손상이 있는 조직에서 ICAM-1의 발현이 증가된다. 증가된 ICAM-1과 같은 adhesion molecule에 의해서 내피세포의 활성화가 이루어지고 세포 팽윤에 의한 혈관 내강의 감소가 백혈구와 혈소판 사이의 상호작용을 증대시키면서 소혈관들의 기계적 폐쇄가 발생하게 된다<sup>15, 29)</sup>.

허혈성 신 손상 후에 활성화된 혈관내피세포는 procoagulant response을 보이는데 특히 미세혈관계에서 fibrin이 침착되는 것이 알려져 있어서 이런 coagulation 이상이 허혈성 신 손상 후의 염증반응에 매개체 역할을 할 수 있을 것으로 추정된다<sup>31)</sup>.

### 허혈성 급성신부전에서 신장 상피세포

허혈성 급성신부전의 동물실험 모델에서 주로 손상 받는 부위는 바깥 수질의 근위세뇨관의 S3 분절이다. 허혈 손상에 따른 미세혈류순환의 감소 및 산소 공급의 감소로 이 바깥 수질부가 쉽게 손상 받게 된다. S3 분절 이외의 신장 수질부의 굵은 오름부분 (medullary thick ascending limb)은 일부 사이토카인을 생성 그리고 분비하는데 이런 사이토카인이 염증 반응과 혈관 폐쇄에 영향을 미치게 되어 미세혈류순환에

나쁜 영향을 미친다.

신장의 허혈-재관류 손상에서 백혈구와 내피세포가 허혈 손상을 받은 이후 염증 반응을 매개하는 중요한 인자이지만, 신장의 세뇨관 상피 세포 또한 허혈성 급성신부전에서 염증 반응을 매개하는 중요한 역할을 한다. 세뇨관상피세포에서 분비하는 proinflammatory 사이토카인으로는 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , transforming growth factor (TGF)- $\beta$  등이 있으며, chemokines으로서 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), IL-8, RANTES, epithelial neutrophil-activating protein 78 (ENA-78) 등이 있다<sup>32-34)</sup>.

Fractalkine은 주로 근위세뇨관의 상피세포에서 발현되며 신장의 염증반응과 연관되어 발현이 증가된다. 상피세포에서 분비된 fractalkine은 염증세포의 adhesion과 migration에 관여하고, 특히 monocyte에 의한 염증성 신 손상을 일으키는데 관여한다<sup>35)</sup>.

염증관련 cytokine은 신장상피세포에서 분비될 뿐 아니라 신장상피세포에 직접적으로 손상을 일으키기도 하는데 이들 중 TNF- $\alpha$ , IL-1, 그리고 IFN- $\gamma$ 는 cell-matrix adhesion을 파괴시켜서 신장상피세포를 관 내강으로 탈락 (exfoliation)시킨다. Integrin은 상피세포를 기저세포막의 extracellular matrix proteins에 부착하여 고정시키는 역할을 하는데, 허혈성 신 손상시 이런 염증관련 cytokine에 의해서 integrin이 관 내강으로 향하는 꼭대기쪽 (apical)으로 이동하여 신장상피세포가 관 내강으로 탈락된다<sup>36, 37)</sup>.

### 신장의 염증반응 물질 조절

ICAM-1에 대한 항체를 투여할 경우 신 보호 효과가 있었으며 ICAM-1 knockout mice에서도 허혈성 신 손상시 염증세포의 침윤을 막음으로서 신장보호효과를 얻을 수 있었다<sup>38, 39)</sup>. 따라서 ICAM-1은 허혈성 신 손상시 염증세포에 의한 손상에 중요한 요인임을 알 수 있다.

Caspase inhibitors, IL-18 antibodies는 허혈성재관류 손상 모델에서 보호효과가 있음이 제시되었다<sup>38, 39)</sup>. Caspase-1은 IL-1 또는 IL-18 같은 cytokine을 활성화 시키는 proinflammatory protease인데 caspase-1 knockout mice에서 IL-18의 증가가 관찰되지 않았다<sup>38)</sup>. 따라서 caspase-1은 IL-18을 활성화시켜서 허혈성 신 손상을 일으키는 것으로 생각한다.

Midkine은 새로 알려진 multifunctional heparin-bindings growth factor 이며 cytokine인데 허혈성 신손상시에 midkine은 근위곱슬세관에서 증가되고 원위곱슬세관에서도 발현한다<sup>40)</sup>. Midkine knockout mice에서 macrophage inflammatory protein (MIP)-2와 MCP-1의 발현이 줄어서 신보호 효과가 있음이 알려져 있다<sup>41)</sup>.

항염증 효과를 가진 cytokine으로 알려진  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone (MSH)는 iNOS의 발현을 억제하고 염증세포의 침윤을 억제하여 허혈성 신 손상에서 보호효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>42)</sup>. Fractalkine 수용체에 대한 항체를 항 사구체기저막 신염 모델에 투여한 결과 백혈구가 침윤과 반월체 (crescent)의 형성이 억제되는 것을 관찰 할 수 있다<sup>43, 44)</sup>. 이런 결과는 fractalkine이 신장에서 염증 반응을 유도하는데 있어서 중요한 기능을 하고 있으며 이를 효과적으로 억제하면 신장의 염증 반응을 감소시키는 결과를 가져올 수 있을 것으로 예상된다.

Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7)은 허혈성 신 손상에서 보호효과를 가지는데, 기전으로는 근위상피세포에서 MCP-1과 IL-8의 분비를 감소시키고, IL-6와 IL-1 $\beta$ 를 줄이고 대식세포의 침윤하는 것으로 알려져 있다<sup>45)</sup>. Adrenomedullin도 허혈성 신 손상 후에 재생에 관여할 것으로 생각되는 물질이며 내피세포에서 adhesion molecule을 감소시킨다는 보고가 있다<sup>46-48)</sup>.

허혈성 신 손상에서 nitric oxide (NO)의 역할에 대해서는 NO synthase (NOS) isoform이 여러 가지 있기 때문에 논란이 있다<sup>49)</sup>. Inducible NOS (iNOS)에 대한 antisense oligonucleotide 또는 iNOS knockout mice에서 허혈성 신 손상에서는 보호효과와 사망률이 감소되었다<sup>50, 51)</sup>. Atanasova 등<sup>52)</sup>의 실험 결과에서는 iNOS와 endothelial NOS (eNOS)을 모두 억제할 수 있는 L-NAME가 대조군에 비해서 신 손상을 악화시켜서 혈관의 eNOS는 신장상피세포의 iNOS보다 더 신장 보호효과가 있을 것이라고 제시하였다.

Ischemic preconditioning이 다음에 발생하는 허혈성 신 손상에 대해서 보호효과가 있다는 것이 알려져 있는데 이때 관여하는 기전으로서는 inducible NOS (iNOS)가 장기적으로 보호효과에 관여하는 것으로 알려져 있고, MAPK 중에서 ERK1/2는 활성화되고

JNK와 p38는 감소되는 신호전달경로가 연관된다고 제시되었다<sup>53-56)</sup>.

## 요 약

염증반응을 감소시키는 약물들은 대부분 염증세포 또는 혈관내피세포에서 adhesion molecules의 발현을 조절하여 항염증효과를 가지고 있다. 염증반응을 악화시킬 수 있거나 줄일 수 있는 약물이나 물질은 허혈성 급성신부전에서 염증성 신 손상을 일으키는 새로운 기전 또는 치료법에 대한 실마리를 제시할 수 있기 때문에 허혈성 급성신부전에서 염증성 손상을 조절하기 위해서 향후에 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Schrier RW, Wang W, Poole B and Mitra A : Acute renal failure : definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* **114**:5-14, 2004
- 2) Bonventre JV : Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* **43**:1160-1178, 1993
- 3) Bonventre JV, Weinberg JM : Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* **14**:2199-2210, 2003
- 4) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV : Acute renal failure. *N Engl J Med* **334**:1448-1460, 1996
- 5) Luscinskas FW, Gimbrone MA : Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annu Rev Med* **47**:413-421, 1999
- 6) Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM : Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* **91**:3527-3561, 1998
- 7) Mantovani A, Bussolino F, Introna M : Cytokine regulation of endothelial-cell function : from molecular level to the bedside. *Immunol Today* **18**:231-240, 1997
- 8) Taub DD, Oppenheim JJ : Chemokines, inflammation and the immune system. *Therap Immunol* **1**:229-246, 1994
- 9) Rollins BJ : Chemokines. *Blood* **90**:909-928, 1997
- 10) Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W,

- Soo K, Rossi D, Greaves DR, Zlotnik A, Schall TJ: A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* **385**:640-644, 1997
- 11) Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Nomiyama H, Schall TJ, Yoshie O: Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* **91**:521-530, 1997
- 12) Fong AM, Erickson HP, Zachariah JP, Poon S, Schamberg NJ, Imai T, Patel DD: Ultrastructure and function of the fractalkine mucin domain in CX3C-chemokine domain presentation. *J Biol Chem* **275**:3781-3786, 2000
- 13) Haskell CA, Cleary MD, Charo IF: Unique role of the chemokine domain of fractalkine in cell capture. *J Biol Chem* **275**:34183-34189, 2000
- 14) Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W: Acute renal failure. Brenner & Rector's The Kidney 7th ed. Saunders p1215-1292
- 15) Bonventre JV, Zuk A: Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? *Kidney Int* **66**:480-485, 2004
- 16) Donnahoo KK, Meng X, Ayala A, Cain MP, Harken AH, Meldrum DR. Early kidney TNF- $\alpha$  expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* **277**:R922-R929, 1999
- 17) Donnahoo KK, Meldrum DR, Shenkar R, Chung CS, Abraham E, Harken AH: Early renal ischemia, with or without reperfusion, activates NF- $\kappa$ B and increases TNF- $\alpha$  bioactivity in the kidney. *J Urol* **163**:970-976, 2000
- 18) Suwa T, Hogg JC, Klut ME, Hards J, van Eeden SF: Interleukin-6 changes deformability of neutrophils and induces their sequestration in the lung. *Am J Resp Crit Care Med* **163**:970-976, 2001
- 19) Friedewald JJ, Rabb H: Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* **66**:486-491, 2004
- 20) Stevens SL, Bao J, Hollis J: The use of flow cytometry to evaluate temporal changes in inflammatory cells following focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res* **932**:110-119, 2002
- 21) Paller MS: Effect of neutrophil depletion on ischemic renal injury in the rat. *J Lab Clin Med* **113**:379-386, 1989
- 22) Rabb H: The T cell as a bridge between innate and adaptive immune systems: Implications for the kidney. *Kidney Int* **61**:1935-1946, 2002
- 23) Burne-Taney MJ, Ascon DB, Daniels F, Racusen L, Baldwin W, Rabb H: B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* **171**:3210-3215, 2003
- 24) Flores J, Dibona DR, Beck CH, Leaf A: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solutions. *J Clin Invest* **51**:118-126, 1972
- 25) Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, Yoder MC, Molitoris BA: Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* **285**:F191-F199, 2003
- 26) Eppihimer MJ, Russell J, Anderson DC, Epstein CJ, Laroux S, Granger DN: Modulation of P-selectin expression in the postischemic intestinal microvasculature. *Am J Physiol* **273**:G1326-G1332, 1997
- 27) Molitoris BA, Marrs J: The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med* **106**:583-592, 1999
- 28) Kelly KJ, Williams WW, Colvin RB, Bonventre JV: Antibody to intercellular adhesion molecule-1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**:812-816, 1994
- 29) Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, Bonventre JV: Intercellular adhesion molecule-1-deficiency mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest* **97**:1056-1063, 1996
- 30) Singbartl K, Forlow SB, Ley K: Platelet, but not endothelial, P-selectin is critical for neutrophil-mediated acute postischemic renal failure. *FASEB J* **15**:2337-2344, 2001
- 31) Mizutani A, Okajima K, Uchiba M, Noguchi T: Activated protein C reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation. *Blood* **95**:3781-3787, 2000
- 32) Kapper S, Beck G, Riedel S, Prem K, Haak M, van der Woude FJ, Yard BA: Modulation of chemokine production and expression of adhesion molecules in renal tubular epithelial and endothelial cells by catecholamines. *Transplantation* **74**:253-260, 2002
- 33) Safirstein R, Megyesi J, Saggi SJ, Price PM, Poon M, Rollins BJ, Taubman MB: Expression of cytokine-like genes JE and KC is increased during renal ischemia. *Am J Physiol* **261**:F1095-F1101, 1991
- 34) Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D: Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* **11**:152-

- 176, 2000
- 35) Chakravorty SJ, Cockwell P, Girdlestone J, Brooks CJ, Savage CO: Fractalkine expression on human renal tubular epithelial cells: Potential role in mononuclear cell adhesion. *Clin Exp Immunol* **129**:150-159, 2002
  - 36) Glynn PA, Picot J, Evans TJ: Coexpressed nitric oxide synthase and apical  $\beta$ 1 integrins influence tubule cell adhesion after cytokine-induced injury. *J Am Soc Nephrol* **12**:2370-2383, 2001
  - 37) Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Nemenoff RA, Ling H, Edelstein CL, Schrier RW: Effect of nitric oxide donors on renal tubular epithelial cell-matrix adhesion. *Kidney Int* **55**:2281-2288, 1999
  - 38) Melniko VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, Schrier RW, Edelstein CL: Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* **107**:1145-1152, 2001
  - 39) Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B, Lucia MS, Ljubanovic D, Edelstein CL: Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1 and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J Clin Invest* **110**:1083-1091, 2002
  - 40) Takada T, Toriyama K, Muramatsu H, Song XJ, Torii S, Muramatsu T: Midkine, a retinoic acid-inducible heparin-binding cytokine in inflammatory responses: chemotactic activity to neutrophils and association with inflammatory synovitis. *Journal of Biochemistry* **122**:453-458, 1997
  - 41) Sato W, Yuzawa Y, Kadomatsu K, Tayasu T, Muramatsu H, Muramatsu T, Matsuo S: Midkine expression in the course of nephrogenesis and its role in ischaemic reperfusion injury. *Nephrol Dial Transplant* **17**:52-54, 2002
  - 42) Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, et al.:  $\alpha$ -MSH protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest* **99**:1165-1172, 1997
  - 43) Chakravorty SJ, Cockwell P, Girdlestone J, Brooks CJ, Savage COS: Fractalkine expression on human renal tubular epithelial cells: potential role in mononuclear cell adhesion. *Clin Exp Immunol* **129**:150-159, 2002
  - 44) Cockwell P, Chakravorty SJ, Girdlestone J, Savage COS: Fractalkine expression in human renal inflammation. *J Pathol* **196**:85-90, 2002
  - 45) Gould SE, Day M, Jones SS, Dorai H: BMP-7 regulates chemokine, cytokine, and hemodynamic gene expression in proximal tubule cells. *Kidney Int* **61**:51-60, 2002
  - 46) Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T, Kurihara H, Kakoki M, Nagata D, Hayakawa H, Satonaka H, Sata M, Tojo A, Suzuki E, Kangawa K, Matsuo H, Kitamura T, Nagai R: Role of endogenous adrenomedullin in the regulation of vascular tone and ischemic renal injury: studies on transgenic/knockout mice of adrenomedullin gene. *Circ Res* **90**:657-663, 2002
  - 47) Kim W, Moon SO, Lee S, Sung MJ, Kim SH, Park SK: Adrenomedullin reduces VEGF-induced endothelial adhesion molecules and adhesiveness through a phosphatidylinositol 3'-kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **23**:1377-1383, 2003
  - 48) Kim W, Moon SO, Sung MJ, Kim SH, Lee S, So JN, Park SK: Angiogenic role of adrenomedullin through activation of Akt, mitogen-activated protein kinase, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *FASEB J* **17**:1937-1939, 2003
  - 49) Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E: Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* **61**:855-861, 2002
  - 50) Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS: In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest* **97**:2377-2383, 1996
  - 51) Ling H, Gengaro PE, Edelstein CL, Martin PY, Wangsiripaisan A, Nemenoff R, Schrier RW: Effect of hypoxia on proximal tubules isolated from nitric oxide synthase knockout mice. *Kidney Int* **53**:1642-1646, 1998
  - 52) Atanasova I, Burke TJ, McMurtry IF, Schrier RW: Nitric oxide synthase inhibition and acute renal ischemia: effect on systemic hemodynamics and mortality. *Ren Fail* **17**:389-403, 1995
  - 53) Park KM, Chen A, Bonventre JV: Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J Biol Chem* **276**:11870-11876, 2001
  - 54) Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV: Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem* **278**:27256-27266, 2003
  - 55) Park KM, Kramers C, Vayssier-Taussat M, Chen A, Bonventre JV: Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury, MAPK and MAPK kinase activation, and inflammation by remote transient ureteral obstruction. *J Biol Chem* **277**:2040-2049, 2002