

# 여러 사구체 질환에서 Alpha Smooth Muscle Actin과 Lysozyme의 발현 비교

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

성 순 희 · 한 운 섭

## Expression of Alpha Smooth Muscle Actin and Lysozyme in Various Glomerular Diseases

Sun Hee Sung, and Woon Sup Han

Department of Pathology, Ewha Womans University, Mok Dong Hospital, Seoul 158-051, Korea

The cells of glomerular mesangium is composed mostly of intrinsic contractile mesangial cells and a few macrophages. Injury to the mesangium is central to many glomerular diseases. This study was aimed to evaluate and compare the expressions of alpha-smooth muscle actin (ASMA) and lysozyme in the mesangium of various human glomerular diseases and also of according to the severity of their progressions. We performed immunohistochemical and transmission electromicroscopic examinations in 51 cases of renal biopsy including 5 normal kidneys. The results were as follows; (1) ASMA staining was negligible in normal glomeruli. (2) Increased ASMA staining was observed in the mesangium of glomeruli from all specimens of primary glomerular disease, regardless of their diagnosis. (3) The staining intensity of ASMA in mesangium was mild in minimal change disease and membranous glomerulonephritis, and strong in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), diffuse mesangial hypercellularity, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), and IgA nephropathy (IgAN). (4) The staining intensity of ASMA have no correlation with mesangial immune deposits. (5) The staining intensity of ASMA in mesangium was inversely correlated with the disease progression in FSGS and IgAN. (6) Glomeruli showing global or segmental sclerosis invariably lacked ASMA. (7) Compared with ASMA, the mesangial cells with lysozyme expression were very rare, even though it was in proportion to ASMA staining. Interstitial ASMA expression was confined to fibrotic area in various glomerular diseases. In conclusion, the expression of ASMA and lysozyme in mesangium are increased in a variety of glomerular diseases, regardless of disease entity. Their intensity was in proportion to the mesangial cell proliferation. In progressive glomerulonephritis, such as IgAN and FSGS, the increased expression of ASMA was prominent in the early lesion, and decreased with the progression of the glomerular sclerosis. (Korean J Pathol 1998; 32: 51~57)

**Key Words:** Glomerular disease, Alpha-smooth muscle actin, Lysozyme, Microfilament, Mesangium

### 서 론

사구체의 혈관사이 (mesangium)는 혈관사이 세포

와 혈관사이 기질로 구성되어 있으며 혈관사이의 세포는 대부분이 수축기능을 가지는 고유세포이며 소수가 골수기원의 탐식구이다.<sup>1</sup> 여러 사구체 질환에서 혈관사이의 변화가 주된 병변을 이루며 또한 혈관사이 세포는 여러 다양한 기능이 밝혀졌는데 대표적인 것으로 사구체의 구조적 지지, 수축하는 성질에 기인한 여과기능의 조절, 혈관 활동성 물질의 분비 및 이에 대한 반응, 사구체 구성물질의 분해 및 생산, 거

접 수: 1997년 2월 13일, 게재승인: 1997년 10월 2일

주 소: 서울시 양천구 목동 911-1, 우편번호 158-051

이화여자대학교 의과대학 병리학교실, 성순희

ISSN : 0379-1149

대분자의 탐식 활동 등이 있으며, 여러 호르몬 및 성장 인자의 생산 뿐 아니라 이들 물질에 대한 표적세포, 다양한 면역 매개성 및 비면역 매개성 신사구체 질환의 주요 표적세포이다.<sup>1-7</sup> 혈관사이세포는 여러 미세사를 가지고 있는데 actomyosin, tropomyosin 등 myosin계와, alpha-actin, vinculin, caldesmon 등이 밝혀져 있다.<sup>3-8</sup> 이러한 미세사의 수축기능에 의해 사구체내 혈류가 조절되는 것으로 알려져 있으며<sup>9</sup> 또한 혈관사이 세포의 배양에서 angiotensin II, vasopressin 등에 의해 수축함이 관찰되었으나,<sup>10</sup> 생체내에서의 혈관사이 세포의 수축성에 대해서는 아직 논란이 있는데 왜냐하면 생체상태와 배양상태에서의 혈관사이 세포의 미세사의 종류 및 분포가 다르기 때문이다.<sup>11-13</sup> Alpha-actin (alpha smooth muscle actin, ASMA)은 6 가지 actin isoform의 하나로서 수축기능을 가지며 평활근, 혈관주위세포, 근섬유모세포 등에 함유되어 있다.<sup>14-16</sup> ASMA는 배양상태의 혈관사이 세포에서는 그 존재가 확인되었으나 생체 상태에서는 그 존재의 유무 및 역할에 대하여 아직 논란이 있다.<sup>3,11-13</sup>

한편 사구체 질환 중 IgA 신병증, 막성 증식성 사구체 신염 등에서는 혈관사이 세포의 증식 및 혈관사이 기질의 증가가 뚜렷하나 미세변화 질환, 막성 사구체신염 등은 혈관사이의 병리학적인 변화가 미미한데 이들 각 사구체 질환에서 특히 혈관사이세포의 변화에 따른 ASMA의 발현의 비교연구는 사구체 질환에서의 혈관사이 세포의 역할 및 기능을 이해하는데 도움이 되리라고 본다.

또한 사구체의 혈관사이의 한 구성세포로 거론되는 골수기원의 탐식구는 탐식기능 외에 산화물질을 생산하며 단백질 분해효소와 여러 cytokine을 생산하는 것으로 알려져 있으며,<sup>17</sup> 이들은 여러 사구체질환에서 사구체 병변의 유발, 진행에 관련될 것으로 여겨지고 혈관사이 세포증식의 전구세포로도 알려져 있다.<sup>17,18</sup> 그러나 인체의 사구체 질환에서 혈관사이에서의 탐식구의 변화에 대해서는 연구된 바가 별로 없다.<sup>19,20</sup>

이에 저자들은 신 생검을 통해 진단된 여러 사구체 질환에서 혈관사이 고유세포의 ASMA를 발현정도를 정상 사구체와 비교해 보고자 하였다. 아울러 혈관사이의 탐식구의 존재여부 및 수의 증가를 비교해 보기 위하여 lysozyme의 발현의 정도가 어떻게 변하는 지를 평가해 보고 또 IgA 신병증과 분절성 사구체 경화증에서는 질환의 경과에 따라 즉 경화의 진행여부에 따라 어떻게 발현의 변화를 보이는지 비교해 보고자 하였다.

### 재료 및 방법

이대목동병원에서 신사구체 질환이 의심되어 신생

**Table 1.** Pathologic diagnoses and number of cases used in this study

Pathologic diagnosis	No. of cases
Normal kidney	5
Minimal change disease (MCD)	7
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	8
early lesion	5
advanced lesion	3
Diffuse mesangial hypercellularity (DMH)	3
Membranous glomerulonephritis (MGN)	5
Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) type I	4
IgA nephropathy (IgAN)	15
grade II	3
grade III	7
grade IV	5
Henoch-Schönlein purpura (HSP)	4
Total	51

검을 시행받은 예들중 46예를 선택하여 대상으로 하였다. 각 질환 별 증례의 수는 Table 1과 같다. 이와 함께 정상 신조직 5예를 대조군으로 이용하였다. 이들의 광학 현미경적 소견, 면역형광염색 소견을 재검토하였다. 파라핀 포매조직을 이용하여 ASMA에 대한 단클론 항체 (Dako, Carpinteria, CA, U.S.A.)와 lysozyme에 대한 단클론항체 (Zymed, San Francisco, CA, USA)를 1차항체로 하여 각각 1:100과 1:50으로 희석하여 LSAB (labelled streptavidin biotin) 방법으로 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 발색제는 AEC chromogen (Zymed, San Francisco, CA, USA)을 이용하였으며 대조염색은 Hematoxylin으로 하였다. ASMA는 혈관사이, 모세혈관고리, 신간질로 나누어 발현여부 및 정도를 관찰하여 발현정도를 -에서 +++까지 나누었으며 각 질환 별로 가장 흔한 등급을 대표 등급으로 하였다. 발현정도의 판정기준은 ASMA의 경우 혈관사이 부위에서 사구체 당 평균 1~3개의 세포에서 양성일 때 ±, 전체 혈관사이의 약 1/3이 양성일 때 +, 약 2/3은 ++, 그 이상인 경우는 +++로 하였으며 lysozyme의 경우 1~3개의 세포가 양성일 때 ±, 4~5개는 +, 6~10개일 때 ++로 하였다. 각 사구체 별 발현 양상의 정도가 다양한 경우는 결과에 함께 명기하였다. 단, 신간질에서 혈관벽의 평활근세포에서의 발현은 평가에서 제외하였다. Lysozyme은 혈관사이 부분에서만 비교하였으며 혈관사이 부위일지라도 핵의 모양을 보아 호산구나 호중구이면 평가에서 제외하였다. 투과전자현미경 (Hitachi 700)을 이용하여 혈관사이 세포의 미세사의 존재여부 및

**Table 2.** Results of immunohistochemical study of alpha smooth muscle actin and lysozyme in various glomerular diseases

Pathologic diagnosis	ASMA expression			Lysozyme expression
	Mesangium	Loop	Interstitial	Mesangium
Normal	-	-	-	-
MCD	±	-	-	-
FSGS	++	-	- ~ + ~	±
DMH	++ ~ +++ ~	-	-	±
MGN	±	-	- ~ + ~	-
MPGN	++	±	+	±
IgAN	+ ~ ++ ~	-	- ~ + ~	±
HSP	± ~ + ~	-	-	+ ~ ++ ~

ASMA: alpha smooth muscle actin

**Table 3.** Comparison of ASMA expression in early and advanced FSGS

Pathologic diagnosis	No. of cases	ASMA expression
Early FSGS	5	++
Advanced FSGS	3	++ (- in sclerosis)

ASMA: alpha smooth muscle actin

**Table 4.** Staining intensity of ASMA in IgA nephropathy according to the histologic grading

Histologic grading	No. of cases	ASMA intensity
II	3	++
III	7	+ ~ ++
IV	5	± ~ +

ASMA: alpha smooth muscle actin

분포양상에 대해 초미세구조적 검색을 시행하였다.

## 결 과

### 1. ASMA에 대한 면역조직화학적 검색 결과

정상 사구체에서 ASMA는 모두 음성이었고 미세변화 질환에서는 혈관사이의 2~5개정도의 세포가 양성을 보이는 약양성이었다. 분절성 사구체경화증, 미만성 혈관사이 과세포증, 막성 증식성 사구체 신염은 대부분 ++ 정도의 강한 염색강도를 보였고 특히 분절성 사구체 경화증에서는 혈관사이 세포의 증식이 없는 사구체에서도 강한 염색강도를 보였다. 막성 사구체 신염은 미세변화 질환 정도의 약 양성을 보였다. IgA 신병증과 Henoch-Schönlein 자반증은 증례마다 조직학적 등급에 따라 또한 동일 조직내에서도 사구체마다 염색의 정도에 있어 편차가 있었으나 주로 혈관사이 세포의 증식과 비례하여 발현빈도가 증가하였다. 막성 증식성 사구체신염에서는 일부 모세혈관고리로의 확장이 있었고 신간질에서의 발현은 주로 섬유화부위에서 근섬유모세포로 여겨지는 세포들에 양성이었다 (Table 2). 분절성 사구체경화증과 IgA 신병증에서 질환의 진행별로 나누어 비교하였을 때 분절성 사구체 경화증의 초기병변에서 ASMA의

염색강도가 증가하였으나 경화가 진행될수록 특히 경화부위에 염색 정도가 현저히 감소되었다 (Table 3). IgA 신병증은 WHO의 조직학적 등급에 따라 나누었을 때 혈관사이 세포의 증식이 주된 병변인 초기병변에서 강하게 염색이 되며 등급이 높아질수록 염색강도가 감소되는 경향을 보였다 (Table 4). 또한 Henoch-Schönlein 자반증에서도 Meadow등에 의한 조직학적 등급으로 나누어 비교하였을 때 IgA 신병증과 유사한 변화를 보였다.

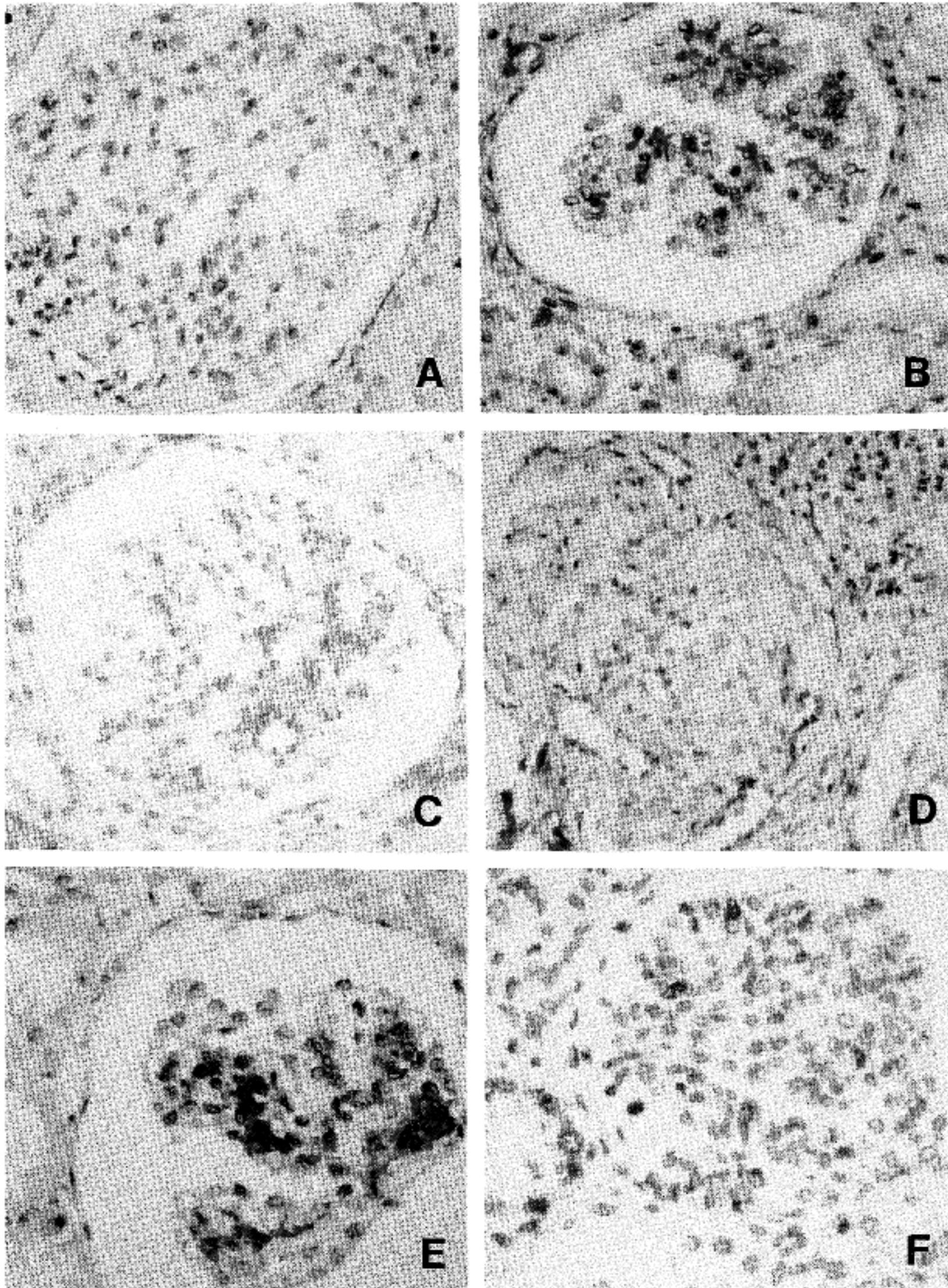
### 2. Lysozyme에 대한 면역조직화학적 검색 결과

사구체내에서 Lysozyme은 정상 사구체의 혈관사이에서는 음성이었다. 여러 사구체 질환에서ASMA의 염색강도에 비하여 염색되는 세포의 수가 현저히 적었으나 전반적으로 ASMA의 염색 정도에 비례하는 양상이었다. 그러나 Henoch-Schönlein 자반증에서는 IgA 신병증보다 lysozyme의 양성 세포의 비율이 뚜렷히 증가되었으며 혈관사이세포의 증식과 비례하여 증가하였다.

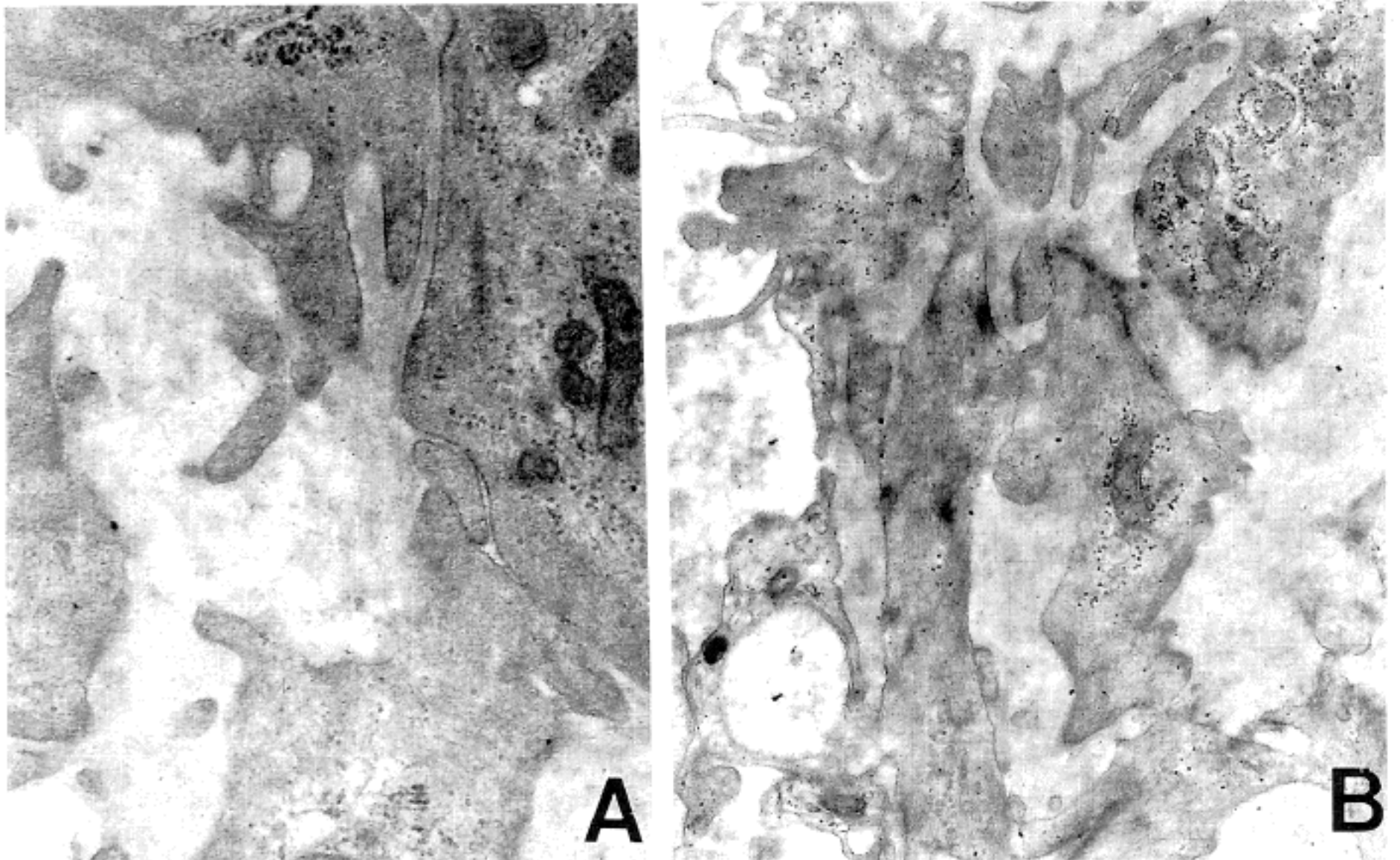
### 3. 혈관사이 세포의 초미세구조적 검색 결과

정상 사구체의 혈관사이 세포의 세포질내에도 미세사를 관찰할 수 있었으나 양적으로 적었으며 미세





**Fig. 1.** The immunohistochemical stainings of alpha smooth muscle actin (ASMA) and lysozyme. There is minimal mesangial expression in minimal change disease (A), and severe in diffuse mesangial hypercellularity (B) on ASMA. In focal segmental glomerulosclerosis, normal looking glomerulus (C) shows strong positive reaction on ASMA. However, sclerotic glomerulus reveals no expression except arteriolar wall, and Bowman's capsule(D). In IgA nephropathy there is strong expression of ASMA in mesangial proliferation (E). Frequent lysozyme positive cells are found in mesangium of Henoch-Schönlein purpura (F).



**Fig. 2.** Ultrastructure of intrinsic mesangial cell. Microfilaments are seen in normal kidney. However focal densities are obscure (A, x24,900), Abundant microfilaments with distinct focal densities are noted in the cell processes in focal segmental glomerulosclerosis (B, x20,400).

사내 부분 고밀도 (focal density)는 불분명하였다. 한편 미만성 메산지움 과세포증과 분절성 사구체 경화증 등에서는 미세사가 숫적으로 증가하였으며 뚜렷한 미세사내 부분 고밀도가 주로 메산지움 기질과 혼재하는 세포질의 돌기부위에 존재하였다. 이러한 미세사의 변화는 혈관사이의 세포증식부위와 경화부위에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

### 고 찰

사구체의 혈관사이를 구성하는 세포의 95%이상은 혈관사이 고유세포이다. 사구체의 주요기능 중 하나인 여과기능의 조절에 혈관사이 고유세포의 수축기능이 중요하게 관여하리라 여겨지고 있으며 또한 Schlondroff등<sup>21</sup>은 이 세포가 특수화된 혈관주위세포와 마찬가지로 기능을 하면서 모세혈관고리를 구조적으로 지지하는 역할을 강조하였다. 혈관사이 고유세포의 세포질내에 풍부하게 함유된 미세사의 구성 성분은 대부분이 생체내가 아닌 배양한 혈관사이 세포에서 연구되었는데 Ishino등<sup>14</sup>은 배양한 쥐의 혈관사이 세포에서 actomyosin, caldesmon, tropomyosin, alpha-actin, vinculin 등을 생화학적으로 규명하였다.

한편 Drenckhahn등<sup>8</sup>은 쥐의 정상 사구체의 혈관사이 세포를 배양 및 생체상태에서 immunoblotting 방법을 이용하여 수축단백의 성분을 조사하여 actin, non muscle myosin, tropomyosin, muscle Z line protein, alpha-actinin등이 세포체와 주요 돌기 및 허모양의 모세혈관주위 돌기에 존재함을 immunoblotting 방법으로 증명하였다. 그러나 배양상태에서 관찰되는 미세사의 구성성분 및 함량은 생체에서의 그것과 다르다는 여러 보고가 있으며<sup>3,11,13,22,23</sup> 특히 Elger등<sup>11</sup>은 주요 수축 단백질인 alpha-actin이 vivo 상태에서는 발견되지 않음을 발견하였고, streptozotocin으로 유발한 당뇨병 쥐의 사구체에서 수축단백의 isoform을 관찰한 Makino등<sup>13</sup>도 당뇨병 유발후 24주가 지나서야 ASMA가 발현되기 시작함을 관찰하였고 그 이전이나 정상 사구체의 혈관사이에서는 ASMA가 발현되지 않음을 보고하였다. 저자들의 연구에서도 정상사구체에서는 ASMA가 발현되지 않음으로 미루어 정상 사구체의 여과기능에 있어서는 혈관사이 세포에서 ASMA의 작용이 거의 없는 것으로 해석된다.

한편 여러 연구에서 실험적으로 유도된 또는 인체의 여러 사구체 혈관사이 증식성 질환에서 PCNA 지표의 증가와 비례하여 ASMA의 발현이 증가됨이 보



고되었고<sup>12,22-24</sup> 따라서 혈관사이의 세포손상, 증식과 이에 따른 혈관사이 세포의 표현형 (phenotype)의 변화가 ASMA의 출현 및 증가와 밀접하게 관련이 있으리라 여겨진다. 그러나 이에 더하여 저자들의 연구에서 혈관사이의 증식을 동반하지 않는 사구체 질환인 미세변화 질환, 막성 사구체신염, 분절성 사구체경화증 등에서도 ASMA의 발현을 볼 수 있는 점으로 ASMA의 발현이 항상 혈관사이의 세포증식을 수반하는 것은 아니며 비증식성 사구체 질환에서도 혈관사이 세포의 표현형이 변화하여 ASMA가 발현함을 시사하는 것으로 사료된다. 또한 ASMA의 발현은 혈관사이부위의 면역복합물의 침착과 관련있는 IgA 신병증이나 막성 증식성 사구체신염에서 뿐만 아니라 면역복합물의 침착이 없는 미만성 혈관사이 과세포증, 분절성 사구체경화증에서도 관찰되기 때문에 면역복합물의 침착여부와 ASMA의 발현증가는 서로 무관한 것으로 해석된다.

여러 사구체질환에서의 ASMA의 발현기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 PDGF가 주요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있으며 이는 혈관사이의 탐식구, 고유세포, 혈소판, 내피세포 등에서 생성된다. 그외에도 혈관사이 세포의 배양시 TGF- $\beta$ , thromboxane 유사물 등을 첨가할 때 ASMA의 발현이 증가됨을 비추어 볼 때 어떤 단일 기전보다는 여러 인자가 관여할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 사구체의 경화가 진행될수록 ASMA의 발현은 감소하였는데 이는 혈관사이세포의 ASMA의 발현의 양이 감소한 것이 아니라 세포외기질의 축적에 따른 상대적인 혈관사이세포 수의 감소와 관련이 있는 것으로 여겨진다. ASMA와 사구체의 경화 즉 세포외기질의 축적과의 상관관계에 대해서는 Schnaper등<sup>25</sup>이 혈관사이세포의 배양에서 ASMA를 비롯한 세포골격의 양적인 증가가 시기적으로 세포외기질의 발현의 증가에 선행하여 나타남을 관찰함으로써 증명하였다.

정상 사구체의 혈관사이를 구성하는 세포중 골수기원성 탐식구는 정상 혈관사이에서는 관찰되지 않는다고도 하나 2%정도 존재하는 것으로 알려져 있다. 혈관사이의 탐식구는 Ia<sup>+</sup> 세포로 Fc 수용체를 가지며 탐식기능, T림프구로의 항원제공외에 oxidant를 생성, 분비하고 기저막 분해효소 생성 및 IL-1, 종양괴사인자, IL-6, PDGF 등 여러 cytokine을 분비하여 세포손상의 주역일 뿐 아니라 경화의 진행에도 관여하는 것으로 보고되고 있으나 인체의 여러 사구체 질환에서 숫적으로 어떤 변화를 보이는지에 대해 연구된 바가 거의 없다.

본 연구에서 lysozyme에 대한 면역 염색을 시행하여 lysozyme에 양성을 보이는 혈관사이의 탐식구를 관찰하였는데 혈관사이의 탐식구는 주로 혈관사이 세포의 증식과 비례하여 그 수가 증가하는 경향을 보였으나 ASMA에 양성을 보이는 고유세포의 수에

비해 훨씬 그 수가 적었다.

Henoch-Schönlein 자반증 (HSP)와 IgA 신병증은 신장의 병리조직학적 소견이 매우 유사하여 일부 학자는 두 질환을 동일 질환의 서로 다른 스펙트럼으로 간주하기도하나 임상적으로는 별개의 질환이다. HSP가 신사구체의 병변을 형성하는 기전은 IgA 신병증과 유사할것으로 간주하나 아직 밝혀지지 않은 부분이 많다. 이러한 측면에서 HSP가 IgA 신병증 등 다른 원발성 사구체 질환과는 구별되게 빈번한 lysozyme의 발현을 보인 것은 흥미로웠으며 앞으로 더 규명해 볼 필요가 있을 것이다.

혈관사이 세포의 초미세구조적 검사에서 정상 혈관사이 세포의 세포질내에 풍부하게 미세사가 관찰되었으나 이들이 ASMA의 면역염색에는 음성인 것으로 미루어 ASMA와는 다른 종류의 미세사로 생각된다. 여러 사구체질환에서는 이러한 미세사가 숫적으로 증가하였고 좀더 응집되어 군집을 이루었으며 내부에 국소적 고밀도를 보였는데 이것이 병적 사구체에서의 혈관사이 세포의 과도한 수축과 이로 인한 허혈성 손상 등 사구체 손상의 가중과 상관관계가 일부 있을 것으로 생각된다.

## 결 론

여러 사구체 질환에서 혈관사이세포의 ASMA와 lysozyme의 발현은 정도의 차이는 있으나 공히 증가되며 이것은 일부 혈관사이의 세포증가와 비례하나 미세변화질환 같은 혈관사이 세포증식이 없는 질환에서도 나타난다. 특히 진행성 사구체 신염에서 ASMA의 발현은 초기 병변에서 증가되며 경화가 진행되면 감소하였다.

## 참 고 문 헌

1. Latta H. An Approach to the structure and function of the glomerular mesangium. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 65-73.
2. Sedor JR, Konieczkowski M, Huang S, et al. Cytokines, mesangial cell activation, and glomerular injury. *Kidney Int* 1993; 43: 65-70.
3. Waldherr R, Cuzic S, Noronha IL. Pathology of the human mesangium in situ. *Clin Invest* 1992; 70: 865-74.
4. Venkatachalam MA, Kriz W, Normal anatomy. In: Heptinstall RH ed. *Pathology of the kidney*. 4th ed. Boston: Little brown, 1992; 45-47.
5. Shultz PJ, Raij L. The Glomerular mesangium: role in initiation and progression of renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 8-14.
6. Mene P, Simonson MS, Dunn MJ. Physiology of the mesangial cell. *Physiol Rev* 1989; 69: 1347-424.

7. Sterzel RB, Lovett DH, Foellmer HG. Mesangial cell hillocks. Nodular foci of exaggerated growth of cells and matrix in prolonged culture. *Am J Pathol* 1986; 125: 130-40.
8. Drenckhahn D, Schnittler H, Nobiling R, Kriz W. Ultrastructural organization of contractile proteins in rat glomerular mesangial cells. *Am J Pathol* 1990; 137: 1343-51.
9. Becker CG. Demonstration of actomyosin in the renal glomerulus. *Am J Pathol* 1972; 66: 97-107.
10. Ausiello DA, Kreisberg JJ, Roy C. Contraction of rat glomerular cells of apparent mesangial origin after stimulation with angiotensin II and arginine vasopressin. *J Clin Invest* 1980; 65: 754-60.
11. Elger M, Drenckhahn D, Nobiling R, Mundel P, Kriz W. Cultured rat mesangial cells contain smooth muscle  $\alpha$ -actin not found *in vivo*. *Am J Pathol* 1993; 142: 497-503.
12. Johnson RJ, Iida H, Alpers CE, et al. Expression of smooth muscle cell phenotype by rat mesangial cells in immune complex nephritis. *J Clin Invest* 1991; 87: 847-58.
13. Makino H, Kashihara N, Sugiyama H, et al. Phenotypic modulation of the mesangium reflected by contractile proteins in diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 488-95.
14. Ishino T, Kobayashi R, Wakui H, Fukushima Y, Nakamoto Y, Miura A. Biochemical characterization of contractile proteins of rat cultured mesangial cells. *Kidney Int* 1991; 39: 1118-24.
15. Skalli O, Vandekerckhove J, Gabbiani G. Actin isoform pattern as a marker of normal or pathological smooth-muscle and fibroblastic tissues. *Differentiation* 1987; 33: 232-8.
16. Gabbiani G. The biology of the myofibroblast. *Kidney Int* 1992; 41: 530-2.
17. Diamond JR, Ding G, Frye J, Pesek I. Glomerular macrophages and the mesangial proliferative response in the experimental nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 1992; 141: 887-94.
18. Sterzel RB, Pabst RB. The temporal relationship between glomerular cell proliferation and monocyte infiltration in experimental glomerulonephritis. *Virchows Arch [B]* 1982; 38: 337-50.
19. Takemura T, Yoshioka K, Murakami K. Cellular localization of inflammatory cytokines in human glomerulonephritis. *Virchows Arch* 1994; 424: 459-64.
20. Yoshioka K, Takemura T, Aya NHM, Maki S. Monocyte infiltration and cross-linked fibrin deposition in IgA nephritis and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Nephrol* 1989; 32: 107-12.
21. Schlondorff D. The glomerular mesangial cell: An expanding role for a specialized pericyte. *FASEB J* 1987; 1: 272-81.
22. Alpers CE, Hudkins KL, Gown AM, Johnson RJ. Enhanced expression of "muscle-specific" actin in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 41: 1134-42.
23. Macpherson BR, Leslie KO, Lizaso KV, Schwarz JE. Contractile cells of the kidney in primary glomerular disorders: An immunohistochemical study using an anti-alpha-smooth muscle actin monoclonal antibody. *Hum Pathol* 1993; 24: 710-6.
24. Gesualdo L, Pinzani M, Floriano JJ, et al. Platelet-derived growth factor expression in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 1991; 65: 160-7.
25. Schnaper HW, Poncelet AC, Hubchak SC, Latayan MB, Runyan CE. Regulation of extracellular matrix turnover in glomerular mesangial cells. *Nephrology (abstracts)* 1997; 3: S41.