

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：32511

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11191

研究課題名(和文) 尿路結石にあるGlaタンパク質Protein Zの石灰化および動脈硬化との関連

研究課題名(英文) Role of protein Z that is one of urinary stone matrix proteins in the progress of calcification and arteriosclerosis

研究代表者

金子 希代子 (Kaneko, Kiyoko)

帝京平成大学・薬学部・教授

研究者番号：90147075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、尿路結石から検出される Glaタンパク質 Protein Z (PZ)の尿路結石形成における役割について検討した。培養ヒト尿細管細胞表面におけるシュウ酸カルシウム一水和物結晶の成長および凝集を観察し、タンパク質単独では結晶面積に影響しなかったが、PZとオステオポンチン(OPN)、PZとプロトロンビン(PT)をそれぞれ同時に加えると結晶面積が有意に増加したことから、PZとOPNまたはPZとPTの相互作用により、結晶生成が促進されたと考えられた。また、ヒト尿路結石から検出されるリン酸カルシウムが高齢のイルカ腎組織からも検出され、腎における石灰化が腎病変に関わると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿路結石症患者は増加傾向にあり、手術で摘出して50%と高い再発率であることが懸念される。本研究では、尿路結石の微細分析により特徴的に検出されるタンパク質であるProtein Z (PZ) に着目し、同時に検出されるタンパク質との相互作用により結石成分の結晶化が促進することを確認した。尿路結石の生成機序は未だ明らかではないが、機序を解明する一端として意義深いと考える。また、尿路結石から検出される無機成分であるリン酸カルシウムが腎病変に関わる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the role of a Gla protein, Protein Z (PZ), in urinary stone formation. We observed the growth and aggregation of calcium oxalate monohydrate crystals on the surface of cultured human renal tubular cells. It was found that protein alone did not affect the crystal area, but PZ and osteopontin (OPN) and PZ and prothrombin (PT) were added simultaneously the crystal area increased significantly. It was considered that the interaction between PZ and OPN and that between PZ and PT promoted crystal formation. Calcium phosphate detected in human urinary stones was also detected in kidney tissue of aged dolphins, suggesting that renal calcification is involved in renal lesions.

研究分野：機器分析

キーワード：Protein Z 尿路結石 Glaタンパク質 COM結晶生成 石灰化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 筆者等は機器分析の手法を活かして尿路結石の微細分析を行い、シュウ酸カルシウム-水和物(COM)を主成分とする尿路結石中に Protein Z (PZ)が頻繁に検出されることを見出した(Kaneko et al; *Anal Biochem* 324: 191, 2004, *Urol Res* 33: 415, 2005)。PZは、COM結石をKCl, ギ酸, グアニジン塩酸, EDTAと4段階で抽出すると、最後のEDTA画分に溶出され、オステオポンチン(OPN)、プロトロンビン(PT)と同じゲルスポットから検出されるため、結石形成初期において重要な働きをされると考えられる(Kaneko et al; *Ana Sci* 31: 935, 2015)。しかし尿路結石形成におけるPZの役割は解明できていない。

PZは肝臓で合成され、N末端領域にγ-カルボキシグルタミン酸(Gla)を有するビタミンK依存性タンパク質である。血中のPZはPZ依存性プロテインインヒビター(ZPI)と複合体を作り活性型第X因子を不活性化することにより血液凝固を抑制する。結石の分析では、PZ-ZPIが検出された混合結石もあるが(Kaneko et al; *N N N* 30: 1072, 2011)、殆どの純粋なCOM結石からはPZのみが検出される(Kaneko et al; *Int J Urol* 19: 765, 2012, 前述の論文)。近年PZと同じGlaタンパク質Protein S (PS)の欠乏症が血栓症を引き起こすことが報告され、PSは静脈血栓塞栓症のリスクを調べる検査項目として注目されている。そこで PZもPSと同様に単体で何らかの生理作用を持つのではないかと考えた。

(2) 一方、高尿酸血症では尿路結石の合併が多く、両者が関連することが知られる。また、高尿酸血症が心血管疾患の独立した危険因子であるとの疫学的知見から、尿酸の血管への直接的な関与が提唱されている。トランスポーターを介して血管内皮細胞に取り込まれた尿酸は炎症を引き起こし、血小板由来増殖因子などの遺伝子発現を誘導して動脈硬化の要因となると考えられている。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、尿路結石形成に関わるPZが、炎症を介した血栓形成、ひいては石灰化、動脈硬化との関連を調べることを目的とした。

(2) そのため、初めの2年間(平成29-30年度)は、結石形成におけるPZの役割を確認するため、確立した方法を用いて、培養ヒト尿管細胞の表面におけるCOM結晶の成長および凝集を検討し、またCOM結石中にPZ、OPN、PTが同時に検出されることから、3つのタンパク質の相互作用を調べ、結石形成への影響を検討した。

(3) 平成31年度以降は、尿路結石症・高尿酸血症患者における血中および尿中PZ濃度を測定して健常人と比較して、PZの役割を検討した。また培養ヒト血管内皮細胞またはヒト尿管細胞を、尿酸または尿酸塩結晶で刺激した際に起こる炎症反応を検討して、炎症の段階に応じた、PZならびにZPIの変化、他の凝固関連因子の増減、さらに石灰化の有無を調べ、PZの結石や動脈硬化における役割を検討する予定であった。

3. 研究の方法

(1) 初めの2年間(平成29-30年度)は、培養ヒト尿管細胞表面におけるCOM結晶の成長および凝集を調べた。また結石から同時に検出されているPZ、OPN、PTの相互作用を検討し、COM結石形成との関連を確認した。細胞表面でのCOM結晶の成長と凝集の検討には、ヒト腎近位尿管細胞に由来する購入可能なHK-2細胞を用いた。COM結晶の成長は平成28年度までに確立した顕微鏡による結晶面積の測定と210nmにおける吸光度変化、およびCOM結晶の凝集を観察するための顕微鏡による凝集結晶計測と650nmにおける吸光度変化による定量を利用した。

(2) 平成29年度以降、上記の培養ヒト尿管細胞を用いた結晶生成の実験を継続するとともに、さらに尿路結石の種類を膀胱結石や部位の異なる結石、さらに海生哺乳動物であるイルカの腎臓から採取した結石と種を超えて分析対象を拡大し、微小領域X線回折分析法および赤外分光分析法を用いて、広範囲に微細分析を実施した。

(3) また平成31年度以降には、尿路結石症患者を対象とした臨床研究のまとめを行って、健常人と尿路結石症患者におけるPZの血中および尿中濃度を比較した。尿路結石症患者は帝京大学医学部泌尿器科学教室との共同研究で実施した。EDTA採血および随時尿の採取を行い、血中PZ濃度とクレアチンで補正した尿中PZ濃度を、市販のPZ用ELISAキット(ZYMUTEST Protein Z kit (Hyphen BioMed, Neuville-sur-oise, France))を用いて測定した。

4. 研究成果

(1) 平成29年度(2017年度)は、尿路結石におけるProtein Zの役割を確認するため、シュウ酸カルシウム水和物(COM)の結晶化過程に及ぼす影響を再確認した。本研究で購入した倒立顕微鏡とデジタルカメラ(ソフトウェア込み)を用いて自動的に結晶数を計測し、簡単に結晶数と大きさや面積を求める方法を確立した。この方法を用いて、COM結晶生成過程および凝集過程を調べる方法の再現性を確認し、良好な結果を得た。

また、二層になった尿路結石を微小領域X線回折分析および赤外分光分析を用いて分析し、外層がCOM、内層が尿酸であると同一し、外層、内層、中間層と別々に分け、4つの抽出溶媒(0.6M KCl, 10% HCOOH, 4M Guanidine-HCl, 0.5M EDTA)を用いてタンパク質を抽出した後、SDS-PAGE後、液体クロマトグラフィー-質量分析を用いたプロテオミクスによる網羅的分析を行ってマトリックスタンパク質を解析した。この結果は国際学会(International Symposium of Purine and Pyrimidine metabolism in Man)で報告し、論文化した。さらに多発結石を有する男性患者から、内視鏡治療により得た5個の尿路結石(尿管結石、上腎杯結石、中腎杯結石、下腎杯結石、腎実質内結石(R1))を微細分析し、成果を日本尿路結石症学会第27回学術集会(平成29年8月)および日本薬学会第138年会(平成30年3月)で学会発表した。

(2) 平成30年度(2018年度)は、引き続き、シュウ酸カルシウム水和物(COM)の結晶化過程を、ヒト腎臓の尿細管に由来するHK-2細胞を用いて確認した。HK-2細胞をコンフルエントになるように培養した後、その細胞の上でCOM結晶化を行い、結晶の大きさと数を確認した。私達が尿路結石中から発見しているProtein Zと、Osteopontin、Prothrombinの3つのタンパク質を培養したHK-2細胞上に添加した時のCOM結晶の変化も観察して、コントロールと各タンパク質の組み合わせとでは有意差がみられなかったが、リゾチームを添加した場合を陰性対照として比較すると、ProZ+OPN、ProZ+PTは有意に結晶面積を増加させた。

また、尿路結石の分析に関しては、特殊な結石であるマトリックス結石(腎軟結石)と巨大な膀胱結石について、分析を進めた。はじめに微小領域X線回折装置と赤外分光分析装置を用いて、結石の無機成分を分析した。この結果は、日本薬学会第139年会(平成31年3月)でポスター発表した。また、COM結石と同様に、これらの結石をKCl, ギ酸, グアニジン塩酸, EDTAと4段階で抽出し、SDS電気泳動でタンパク質を分離した。結石に含まれるマトリックスタンパク質のプロテオーム解析を実施した。さらに、平成29年度に実施した混合結石の結果が論文として掲載された。

(3) 平成31年度(2019年度)は、2018年度に行った『HK-2細胞を用いたシュウ酸カルシウム水和物(COM)結晶の生成に対するタンパク質,特にProtein Zの影響』についてまとめ、8月に行われた日本尿路結石症学会第29回学術集会で発表した。Protein Z(ProZ), osteopontin(OPN), prothrombin(PT)を添加して比較した結果、各タンパク質単独では結晶面積に影響しなかったが、ProZとOPN、ProZとPTをそれぞれ同時に加えると結晶面積が有意に増加した(図1)。

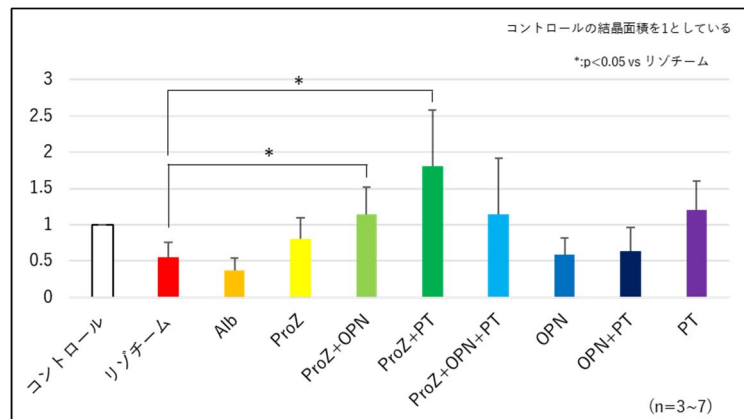


図1 タンパク質添加によるCOM結晶面積の比較

このことからProZとOPN、ProZとPTのそれぞれの相互作用により結晶生成が促進されると考えられる。また濃度を変えた実験から、結晶の塊りが検出されるケースがあり、この現象を追いかける必要があると考えられた。

また『尿路結石症患者および健常者における血中・尿中Protein Z濃度の比較』を実施するために、学内の倫理審査を受けるための書類を作成して倫理審査を依頼し、2019年11月に受理された。この研究は論文投稿中である。

さらに尿路結石の分析に関しては、特殊なマトリックス結石(腎軟結石)と膀胱結石について、2018年度の無機成分分析に続けて2019年度はプロテオーム解析を実施した。これらはCOMを含まない結石であるが、マトリックス結石のプロテオーム解析からはProZ、OPN、PTのいずれも検出されず、膀胱結石からはProZとPTが検出された。ProZ、OPN、PTは、COM結石からは頻りに検出されるタンパク質なので、さらに検討を進める予定である。

(4) 令和1年度(2020年度)は、新型コロナウイルス感染症が拡大したために研究が中断され、継続が難しかった。しかし臨床研究である『尿路結石症患者および健常者における血中・尿中Protein Z濃度の比較』の学内倫理審査が2019年11月に受理され、測定データの見直しを行った。

(5) 令和2~3年度(2021-2022年度)には、尿路結石中のprotein Zの役割を追求するため、リン酸カルシウムを含む尿路結石の分析に用いる新たな手法として顕微赤外分光光度計による分析を開始し、従来の赤外吸収測定法による方法に加えて、分析方法を確立した。まず標品の分析を行い、赤外吸収のデータ収集の方法として透過法、反射法、ATR法を検討し、透過法によるダイヤモンドセル内で微細試料の分析を試み、標品を用いて確認した。また、試料の拡大写真は、ビデオルーペカメラとパソコンを用いて撮影した。試料として、カワウソの尿路結石から、外辺部、内面部と別々にサンプリングして、その成分が尿酸アンモニウムであることを確認した。ライブラリー検索を実施したがライブラリーには存在しなかったため、標品のライブラリー作成を進め、装置のマニュアルの作成も行った。さらに、イルカの腎組織から得られた微量試料を分析して、指紋領域に一致するピークが得られ(1040 cm^{-1} 、604 cm^{-1} 、566 cm^{-1} 付近)、白色髄質部の成分としてリン酸カルシウム(ヒドロキシアパタイト)が含まれていることから、リン酸カルシウムが沈着し石灰化が進行していることを確認した(図2)。この研究は2023年3月に論文として発表された。

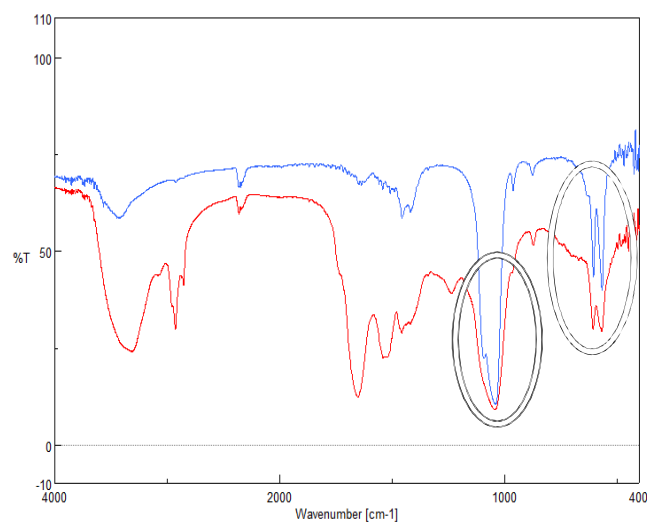


図2 イルカ腎組織の髄質白色部(赤色)とリン酸カルシウム(ヒドロキシアパタイト)(青色)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nourin Jahan, Hiroyuki Ohsaki, Kiyoko Kaneko, Asadur Rahman, Takeshi Nishiyama, Makoto Koizumi, Shuichiro Yamanaka, Kento Kitada, Yuki Sugiura, Kenji Matsui, Takashi Yokoo, Takayuki Hamano, Makoto Kuro-O, Takuya Itou, Miwa Suzuki, Keiichi Ueda, Akira Nishiyama	4. 巻 13
2. 論文標題 Possible contribution of phosphate to the pathogenesis of chronic kidney disease in dolphins.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-32399-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ken-ichi Mawatari, Yuika Tanikawa, Makoto Yasuda, Tomoko Fukuuchi, Noriko Yamaoka, Kiyoko Kaneko, Kazuya Nakagomi and Naoto Oku	4. 巻 16
2. 論文標題 Determination of Picolinic Acid by HPLC Coupled with Postcolumn Photo Irradiation Using Zinc Acetate as a Fluorescent Derivatization Reagent	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Tryptophan Research	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/11786469221146596	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fukue Takayanagi, Takuya Uchino, Tomoko Fukuuchi, Noriko Yamaoka, Natsumi Motoki, Kanae Uchida, Hitomi Asakura, Kiyoko Uno-Eder, Takahiro Nomura, Kazuhisa Tsukamoto, and Kiyoko Kaneko	4. 巻 41
2. 論文標題 Purine content of hospital meals and its effect on serum uric acid, urine pH, and urinary uric acid excretion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1296-1304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15257770. 2022.2106492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tomoko Fukuuchi, Itsuki Itahashi, Fukue Takayanagi, Noriko Yamaoka, Kiyoko Kaneko	4. 巻 41
2. 論文標題 Determination of total purine and free purine content in milk, soymilk, and enteral nutritional supplements to assist nutritional therapy for hyperuricemia and gout.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1287-1295
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15257770. 2022.2093362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Satoshi Miyazaki, Shinobu Sugihara, Einosuke Mizuta, Toshihiro Hamada, Yusuke Endo, Akira Ohtahara, Masanari Kuwabara, Tomoko Fukuuchi, Kiyoko Kaneko, Kimiyoshi Ichida, Kazuhide Ogino, Haruaki Ninomiya, Kazuhiro Yamamoto, and Ichiro Hisatome	4. 巻 61
2. 論文標題 Xanthinuria type 1 with a novel mutation in xanthine dehydrogenase and the normal endothelial function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1383-1386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7897-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Meika, Reien Yoshie, Morio Hanae, Fukuuchi Tomoko, Kaneko Kiyoko, Hirayama Yuri, Hashimoto Hirofumi, Kuwata Nobuyo, Mitsuya Hiroaki, Anzai Naohiko	4. 巻 146
2. 論文標題 Effects of islatravir (4 -ethynyl-2-fluoro-2 -deoxyadenosine or EFdA) on renal tubular cells and islatravir's interactions with organic anion transporters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 82-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Takanori, Ishikawa Mariko, Abe Kohtarō, Ishikawa Tomohito, Imakiire Satomi, Masaki Kohei, Hosokawa Kazuya, Fukuuchi Tomoko, Kaneko Kiyoko, Ohtsubo Toshio, Hirano Mayumi, Hirano Katsuya, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Increased Lung Uric Acid Deteriorates Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e022712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.022712	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 金子希代子, 安田 誠, 高橋 恵, 福内 友子, 山岡 法子	4. 巻 20
2. 論文標題 尿路結石症患者における血中・尿中 Protein Z と尿路結石からの検出	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本尿路結石症学会誌	6. 最初と最後の頁 152-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金子希代子	4. 巻 57
2. 論文標題 ミニ特集：高尿酸血症研究の最前線 『プリン体摂取と高尿酸血症のリスク』	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 887-891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Kiyoko, Takayanagi Fukue, Fukuuchi Tomoko, Yamaoka Noriko, Yasuda Makoto, Mawatari Ken-ichi, Fujimori Shin	4. 巻 39
2. 論文標題 Determination of total purine and purine base content of 80 food products to aid nutritional therapy for gout and hyperuricemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1449 ~ 1457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2020.1748197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takayanagi F., Fukuuchi T., Yamaoka N., Kaneko K.	4. 巻 39
2. 論文標題 Measurement of the total purine contents and free nucleosides, nucleotides, and purine bases composition in Japanese anchovies (<i>Engraulis japonicus</i>) using high-performance liquid chromatography with UV detection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1458 ~ 1464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2020.1809674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada N., Saito C., Kano H., Fukuuchi T., Yamaoka N., Kaneko K., Asami Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Lactobacillus gasseri PA-3 directly incorporates purine mononucleotides and utilizes them for growth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2020.1815768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kano H., Saito C., Yamada N., Fukuuchi T., Yamaoka N., Kaneko K., Asami Y.	4. 巻 39
2. 論文標題 Species-dependent patterns of incorporation of purine mononucleotides and nucleosides by lactic acid bacteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1440 ~ 1448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2020.1733604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 FUKUUCHI Tomoko, MORIYA Shun-suke, SUGIYAMA Toru, TABATA Hidetsugu, KANEKO Kiyoko	4. 巻 37
2. 論文標題 Differentiation of Positional Isomers of Halogenated Benzoylindole Synthetic Cannabinoid Derivatives in Serum by Hybrid Quadrupole/Orbitrap Mass Spectrometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 329 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20P252	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高柳ふくえ、福内友子、山岡法子、安田誠、馬渡健一、奥直人、金子希代子	4. 巻 44
2. 論文標題 西京味噌浸漬によるめかじきのプリン体組成の変化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 痛風と尿酸・核酸	6. 最初と最後の頁 177-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金子希代子、松尾 基央、安田 誠、高橋 恵、福内 友子、山岡 法子	4. 巻 18
2. 論文標題 HK-2細胞を用いたCOM結晶の生成に対するタンパク質,特にProtein Zの影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本尿路結石症学会誌	6. 最初と最後の頁 134-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Kaneko, M.Kabeya, H.Kondo, T. Fukuuchi, N. Yamaoka, M.Yasuda, S.Yamagichi	4. 巻 37 (12)
2. 論文標題 Proteomic Analysis of A Urinary Stone with Two Layers Composed of Calcium Oxalate Monohydrate and Uric Acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 717-723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2018.1478095.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金子希代子	4. 巻 17 (2)
2. 論文標題 尿酸結石の再発予防に向けて～尿酸結石の微細分析から～	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本尿路結石症学会誌	6. 最初と最後の頁 57-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiyoko Kaneko, Mizuho Kabeya, Hirokazu Kondo, Tomoko Fukuuchi, Noriko Yamaoka, Makoto Yasuda, and Satoshi Yamaguchi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Proteomic analysis of a urinary stone with two layers composed of calcium oxalate monohydrate and uric acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金子希代子、松崎純一、福内友子、山岡法子、安田 誠、藤森 新	4. 巻 16 (2)
2. 論文標題 多発結石 (尿管、腎杯、R1) の結晶成分およびmatrix proteinの比較	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本尿路結石症学会誌	6. 最初と最後の頁 113-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計42件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kiyoko Kaneko, Tomoko Fukuuchi, Noriko Yamaoka
2. 発表標題 Properties of uric acid and overview of the Guideline for the management of hyperuricemia and gout including dietary therapy
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会 会長企画シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高柳ふくえ、福内友子、山岡法子、金子希代子
2. 発表標題 尿pHを考慮した高尿酸血症・痛風患者の食事療法について
3. 学会等名 第56回 日本痛風・尿酸核酸謝学会総会 多職種連携シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子希代子、福内友子、山岡法子
2. 発表標題 機器分析を利用した痛風・高尿酸血症および尿路結石症の研究
3. 学会等名 第15回 中野医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子希代子、高柳ふくえ、福内友子、山岡法子
2. 発表標題 シンポジウム2「尿酸と腎update」『5 高尿酸血症の生活指導と食事療法の最新知見』
3. 学会等名 第51回 日本腎臓学会東部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Fukue Takayanagi, Takuya Uchino, Tomoko Fukuuchi, Noriko Yamaoka, Natsumi Motoki, Kanae Uchida, Hitomi Asakura, Kiyoko Uno-Eder, Takahiro Nomura, Kazuhisa Tsukamoto, and Kiyoko Kaneko
2. 発表標題	Purine content of hospital meals and its effect on serum uric acid, urine pH, and urinary uric acid excretion.
3. 学会等名	The 19th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (PP21) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Tomoko Fukuuchi, Itsuki Itahashi, Fukue Takayanagi, Noriko Yamaoka, Kiyoko Kaneko
2. 発表標題	Determination of total purine and free purine content in milk, soymilk, and enteral nutritional supplements to assist nutritional therapy for hyperuricemia and gout.
3. 学会等名	The 19th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (PP21) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	金子希代子、安田 誠、高橋 恵、福内 友子、山岡 法子
2. 発表標題	尿路結石症患者における血中・尿中 Protein Z と尿路結石からの検出
3. 学会等名	日本尿路結石症学会第31回学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	高柳ふくえ、福内友子、山岡法子、金子希代子
2. 発表標題	病院治療食のプリン体量および食事性酸負荷の算出と尿pHとの関連性
3. 学会等名	第55回 日本痛風・尿酸核酸謝学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 福内友子、高柳ふくえ、三枝大輔、山岡法子、金子希代子
2. 発表標題 食品中のプリン体一斉分析法の開発とその応用
3. 学会等名 第55回 日本痛風・尿酸核酸謝学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子希代子
2. 発表標題 食品中のプリン体とその分析方法～プリン体は究極の栄養源！？～
3. 学会等名 農林水産省「知」の集積と活用場 健康長寿社会の実現を目指したセルフ・フードプランニングプラットフォーム。（話題提供）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子 希代子，高柳ふくえ、福内 友子，山岡 法子
2. 発表標題 食事性酸負荷（PRAL）と尿路結石症、高尿酸血症を含む生活習慣病との関連
3. 学会等名 日本尿路結石症学会第30回学術集会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takanori Watanabe, Mariko Ishikawa, Kohtarō Abe, Tomohito Ishikawa, Satomi Imakiire, Kiyoko Kaneko, Tomoko Fukuuchi, Hiroyuki Tsutsui
2. 発表標題 Hyperuricemia Impaired NO Bioavailability and Deteriorated Pulmonary Arterial Hypertension in Rats.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊高徳、阿部弘太郎、石川真理子、石川智一、今給黎智美、大坪俊夫、金子希代子、福内友子、筒井裕之
2. 発表標題 尿酸はキサンチン酸化還元酵素非依存性にPAH進展に寄与する。
3. 学会等名 第5回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子 希代子
2. 発表標題 さまざまな食材に含まれるプリン体の定量と食事療法への応用。
3. 学会等名 第42回 日本臨床栄養学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山利樹、豆塚雅、福内友子、山岡法子、植田啓一、鈴木美和、西山成、金子希代子
2. 発表標題 バンドウイルカ腎組織のX線回折分析および赤外分光分析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子希代子
2. 発表標題 尿酸と尿路結石～再発予防に向けて～
3. 学会等名 第30回 痛風・尿酸研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大関輝、石田朋子、野地寛樹、石井将樹、高柳ふくえ、安田誠、福内友子、山岡法子、馬渡健一、奥直人、金子希代子
2. 発表標題 二層に分かれた膀胱結石のプロテオーム解析
3. 学会等名 第25回LC&LC/MSテクノプラザ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井将樹、小暮栞、大関輝、安田誠、福内友子、山岡法子、馬渡健一、奥直人、金子希代子
2. 発表標題 腎軟結石 (Matrix結石) の成分解析
3. 学会等名 第25回LC&LC/MSテクノプラザ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子 希代子、石井 将樹、大関 輝、福内 友子、山岡 法子、植田 啓一、鈴木 美和、西山 成
2. 発表標題 ツチクジラおよびバンドウイルカの腎臓から得られた結石のX線回折分析 および赤外分光分析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Kaneko, F. Takayanagi, T. Fukuuchi, N. Yamaoka, S. Fujimori
2. 発表標題 DETERMINATION OF TOTAL PURINE AND PURINE BASE CONTENT OF 82 FOODSTUFFS TO HELP NUTRITIONAL THERAPY FOR GOUT AND HYPERURICEMIA
3. 学会等名 The 18th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoko Kaneko, Yoko Nakayama, Haruko Sekiya, Hiroko Okinaga
2. 発表標題 “Women in Science” Teikyo University Support Center Activities for Women Physicians and Researchers
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging & The 28th Annual Meeting of the Bioimaging Society (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子希代子、関屋晴子、仲山洋子、冲永寛子
2. 発表標題 『帝京大学における女性医師・研究者支援の取り組み』シンポジウム「子育て世代と共生する すべての人が働きやすい 環境づくりのために」
3. 学会等名 第53回 日本実験動物技術者協会総会 in 松山 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子希代子
2. 発表標題 『知っておきたいプリン体の話 ~腎臓を守り、健康を保つために~』
3. 学会等名 亀岡市医師会市民公開講座 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子希代子
2. 発表標題 尿酸結石の再発予防に向けて~尿酸結石の微細分析から~
3. 学会等名 日本尿路結石症学会 第28回 学術集会 Educational Seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾 基央、山岡 法子、福内 友子、安田 誠、馬渡 健一、奥 直人、金子希代子
2. 発表標題 HK-2細胞を用いたCOM結晶の生成に対するタンパク質の影響
3. 学会等名 第62回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田朋子、野地 寛樹、高柳 ふくえ、福内 友子、山岡 法子、安田 誠、馬渡 健一、奥 直人 金子 希代子
2. 発表標題 1例の膀胱結石の微小X線回折分析法、赤外分光分析法による成分分析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横瀬若菜、小暮菜、畦間健吾、松永毅、渡辺浩世、安田誠、福内友子、山岡法子、馬渡健一、中込和哉、金子希代子
2. 発表標題 R1 結石のプロテオーム解析及びCOM 結晶の生成と凝集について
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Kaneko, M. Kabeya, H. Kondo, T. Fukuuchi, N. Yamaoka, M. Yasuda and S. Yamaguchi
2. 発表標題 PROTEOMIC ANALYSIS OF A URINARY STONE WITH TWO LAYERS COMPOSED OF CALCIUM OXALATE MONOHYDRATE AND URIC ACID
3. 学会等名 The 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小暮 菜, 横瀬 若菜, 渡辺 浩世, 松永 毅, 畦間 健吾, 安田 誠, 山岡 法子, 福内 友子, 馬渡 健一, 中込 和哉, 金子 希代子
2. 発表標題 下腎杯結石におけるX線回折分析、IR分析、およびプロテオーム解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子希代子、松崎純一、福内友子、山岡法子、安田 誠、藤森 新
2. 発表標題 多発結石（尿管、腎杯、R1）の結晶成分およびmatrix proteinの比較
3. 学会等名 日本尿路結石症学会 第27回学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 香川 明夫監修 金子希代子：食品のプリン体 p76-77	4. 発行年 2023年
2. 出版社 女子栄養大学出版部	5. 総ページ数 432
3. 書名 八訂食品成分表2023 資料編	

1. 著者名 香川 明夫監修 金子希代子：食品のプリン体 p76-77	4. 発行年 2022年
2. 出版社 女子栄養大学出版部	5. 総ページ数 432
3. 書名 八訂食品成分表2022 資料編	

1. 著者名 日本痛風・尿酸核酸学会編集 金子希代子：第2章治療：12生活指導	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 73
3. 書名 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版 2022年追補版	

1. 著者名 香川 明夫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 女子栄養大学出版部	5. 総ページ数 432
3. 書名 八訂 食品成分表 2021 (分担執筆；金子希代子：食品のプリン体)	

1. 著者名 金子希代子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 169
3. 書名 第3章 高尿酸血症・痛風の診療マニュアル：B 診断：1 尿酸の測定。 in 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版 ダイジェスト・ポケット版	

1. 著者名 金子希代子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 女子栄養大学出版部	5. 総ページ数 432
3. 書名 食品のプリン体。 in 「七訂 食品成分表2020資料編」。香川明夫監修	

〔産業財産権〕

〔その他〕

帝京大学薬学部臨床分析学研究室
http://teikyo.purine-lab.com

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	山岡 法子 (Yamaoka Noriko) (90582859)	帝京大学・薬学部・准教授 (32643)	
連携研究者	福内 友子 (Fukuuchi Tomoko) (10389116)	帝京大学・薬学部・講師 (32643)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------