

令和 3 年 6 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09147

研究課題名（和文）尿路結石症と脂質異常症、腎脂肪毒性との関連性についての研究

研究課題名（英文）Association of urolithiasis with dyslipidemia and renal lipotoxicity

研究代表者

柑本 康夫（Kohjimoto, Yasuo）

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50295820

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：尿路結石症患者を対象とした臨床研究から、脂質異常症（LDL/HDL比）が尿路結石症の重症度と関連することや、尿路結石症患者では非アルコール性脂肪肝（NAFLD）の有病率が高く、NAFLDは尿路結石症の原因となる高尿酸尿などの尿化学異常と関連することが明らかとなった。また、脂肪沈着モデルの培養尿細管細胞を用いた基礎研究から、脂肪沈着によって尿路結石の形成過程でみられる尿酸による尿細管細胞障害や尿酸カルシウム結晶付着が増強することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、脂質異常症は腎脂肪毒性による尿細管細胞機能障害を介して、尿路結石形成を促進することが明らかとなった。尿路結石症はメタボリックシンドロームやその構成要因である肥満や糖尿病と関連性のあることは知られていたが、本研究から脂質異常症とも関連することが示されたことは新たな知見であり、尿路結石症の病因を解明するための新たな方向性を提示するとともに、実臨床における尿路結石症の再発予防にも活用することができる。

研究成果の概要（英文）：Clinical research of patients with urolithiasis revealed that dyslipidemia (LDL/HDL ratio) was associated with the severity of urolithiasis, patients with urolithiasis had higher prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and NAFLD was also associated with urinary abnormalities such as hyperoxaluria. In addition, basic research using renal epithelial culture model of lipotoxicity revealed that lipid accumulation increased oxalate-induced cellular injury and calcium oxalate crystal adhesion.

研究分野：尿路結石症

キーワード：尿路結石症 脂質異常症 腎脂肪毒性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームやその構成要因である肥満、2型糖尿病と尿路結石症は関連性のあることが多数報告され、その機序についても解明されつつあるが、脂質異常症と尿路結石症との関連性についての報告は少ない。我々が2005年尿路結石症全国疫学調査データを解析したところ、尿路結石症との関連性が最も強かったのは脂質異常症であった。一方、異所性の脂肪沈着による脂肪毒性がメタボリックシンドロームの病態の原因となっていることが報告されている。

2. 研究の目的

本研究課題においては、「脂質異常症は腎脂肪毒性による尿細管細胞機能障害を介して、尿路結石形成を促進する」という仮説を検証するため、(1)尿路結石患者データを用いた臨床研究によって尿路結石症と脂質異常症の関連性を検討し、(2)脂肪沈着モデル細胞を用いた基礎研究によって腎脂肪毒性による尿細管細胞機能障害、尿路結石形成過程への影響を検討する。

2. 研究の方法

研究1：尿路結石症と脂質異常症の関連性についての臨床的検討： 本学附属病院泌尿器科外来を受診した尿路結石症患者138名を対象に、脂質プロファイル(triglyceride、LDL-cholesterol、HDL-cholesterol、LDL/HDL比)と尿路結石重症度(再発/多発)の関連性を検討した。男性尿路結石症患者95名(結石群)と尿路結石症の既往のない前立腺全摘除術を受けた患者258名(非結石群)について、非アルコール性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)の有無と尿路結石症の関連性について検討した。NAFLDは単純CTにおける肝臓と脾臓のCT値の比が0.9以下のものと定義した。24時間尿化学検査を行った尿路結石患者140名について、NAFLDの有無と尿化学検査所見の関連性を検討した。

研究2：腎脂肪毒性による尿細管細胞機能障害、尿路結石形成過程への影響についての基礎的検討：遠位尿細管由来のMDCK細胞をオレイン酸を添加した培養液中で培養することによって、細胞中にtriglycerideの沈着を惹起する。細胞内の脂肪沈着はoil red O染色およびtriglyceride測定によって評価した。次に、この脂肪沈着モデル細胞を用いて、尿酸暴露による尿細管細胞傷害および尿酸カルシウム結晶付着能を測定した。については、細胞を1mM尿酸ナトリウムに2時間暴露した後、H₂O₂測定により酸化ストレスを、LDH測定により細胞障害を評価した。については、1mM尿酸ナトリウムによる2時間の前処置を行った細胞に尿酸カルシウム結晶5μg/cm²を5分間暴露し、カルシウム濃度測定によって細胞に付着した結晶量を評価した。

3. 研究成果

研究1：尿路結石症と脂質異常症の関連性についての臨床的検討

脂質プロファイルと尿路結石重症度(再発/多発)の関連性：60歳以上の68名(高齢群)と60歳未満の70名(若年群)に分けて検討したところ、高齢群では脂質プロファイルと結石重症度に関連性は認められなかった。一方、若年群では、結石重症度の識別能(AUC)はtriglyceride 0.65、LDL-cholesterol 0.57、HDL-cholesterol 0.81、LDL/HDL 0.83であり、多変量解析ではLDL/HDLは結石重症度に関連する独立した因子であることが示された(OR 6.37, 95%CI 1.38-47.28, p=0.01)。

非アルコール性脂肪肝(NAFLD)と尿路結石症の関連性：NAFLDの有病率は、結石群15.8%、非結石群5.4%と前者で有意に高かった(p=0.02)。多変量解析においても、NAFLDは尿路結石症に関連する独立した因子であることが示された(OR 3.27, 95%CI 1.29-8.33, p=0.01)。

NAFLDと24時間尿化学検査の関連性：NAFLDあり群では尿pHが有意に低く(5.7 vs 6.0, p=0.04)尿酸排泄量(722 vs 488mg/day, p<0.1)および尿酸排泄量(40.6 vs 30.3mg/day, p<0.01)が有意に多かった。多変量解析では、NAFLDは高尿酸血症に関連する独立した因子であることが示された(OR 5.63, 95%CI 1.55-20.41, p<0.01)。

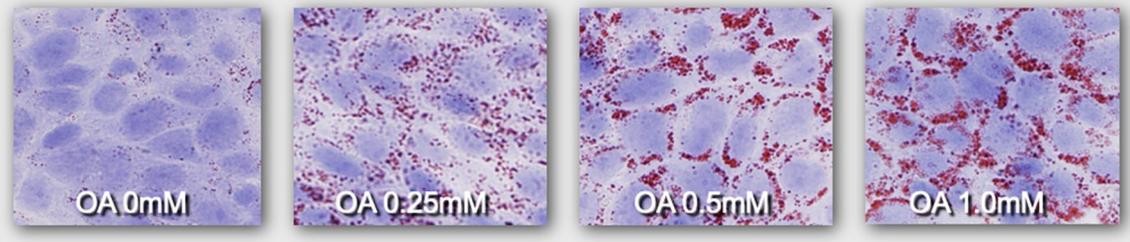
	単変量			多変量		
	OR	95% CI	p値	OR	95% CI	p値
年齢(歳)	0.97	0.88 - 1.05	0.49	0.95	0.84 - 1.06	0.35
男性	6.68	1.64 - 30.21	<0.01	4.84	0.91 - 28.53	0.06
BMI (kg/m ²)	1.07	0.91 - 1.28	0.39	0.95	0.76 - 1.19	0.66
高血圧	1.56	0.39 - 7.77	0.54	1.57	0.27 - 11.24	0.62
糖尿病	1.19	0.18 - 23.57	0.87	2.89	0.27 - 84.69	0.40
TG (mg/dL)	1.01	1.00 - 1.02	0.14	1.00	0.99 - 1.01	0.73
LDL/HDL	7.63	2.13 - 39.79	<0.01	6.37	1.38 - 47.28	0.01

	単変量			多変量		
	OR	95%CI	p=	OR	95%CI	p=
年齢	0.94	0.94-0.96	<0.01	0.92	0.89-0.96	<0.01
BMI	1.01	0.98-1.05	0.16	1.05	0.94-1.18	0.06
2型糖尿病	2.47	1.44-4.21	<0.01	2.87	1.54-5.37	<0.01
高血圧症	1.03	0.64-1.65	0.89			
脂質異常症	1.28	0.78-2.09	0.31	1.71	0.95-3.08	0.07
高尿酸	1.52	0.87-2.64	0.14			
NAFLD	3.26	1.51-7.06	<0.01	3.27	1.29-8.33	0.01

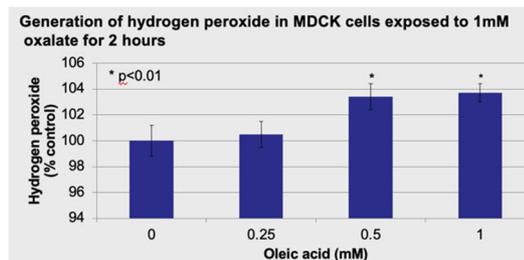
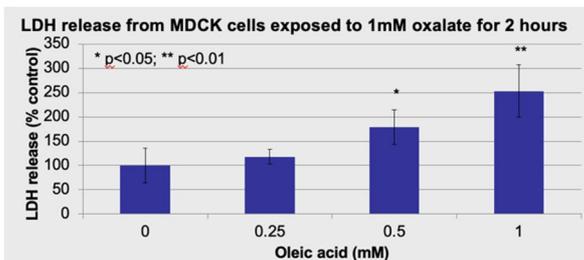
研究 2：腎脂肪毒性による尿細管細胞機能障害、尿路結石形成過程への影響についての基礎的検討

MDCK 細胞をオレイン酸を添加した培養液中で培養すると、オレイン酸濃度および時間依存性に細胞内 triglyceride 量の増加が認められ、oil red O 染色でも細胞質への脂肪沈着が確認でき、脂肪沈着モデルを作成することができた。

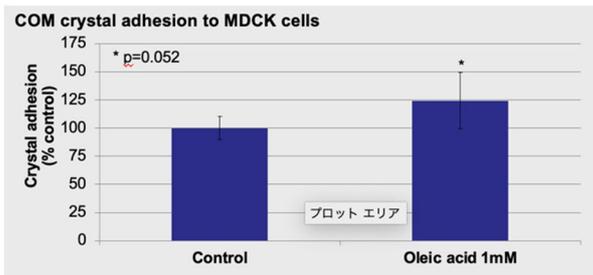
Oil red O staining of MDCK cells incubated with OA for 12 hours



尿酸暴露による尿細管細胞障害：脂肪沈着モデルの MDCK 細胞を 1mM 尿酸に 2 時間暴露すると、LDH および H_2O_2 の有意な上昇が認められた。



尿酸カルシウム結晶付着能：脂肪沈着モデルの MDCK 細胞に尿酸カルシウム結晶を添加すると、結晶付着量の増加が認められた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 12. 柑本康夫	4. 巻 17
2. 論文標題 尿路結石の薬物療法 stone freeとその先へ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 泌尿器科紀要	6. 最初と最後の頁 60-76
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 13. 柑本康夫、岩橋悠矢、樋口雅俊、井口孝司、山下真平、佐々木有見子、射場昭典、原 勲	4. 巻 32(臨増)
2. 論文標題 【研究データから拓く尿路結石予防への道】メタボリックシンドロームからアプローチする尿路結石予防	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 60-76
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2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 樋口雅俊、柑本康夫、出口龍良、川端大輝、山下真平、吉川和朗、原 勲
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝と尿路結石症の関連性についての検討
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柑本康夫
2. 発表標題 再発性尿路結石の診療における課題と対策
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------