

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791666

研究課題名(和文)腎結石防御における熱受容体(TRPV1)作動薬の抗アポトーシス効果とその臨床応用

研究課題名(英文)The antiapoptosis effect of the heat receptor (TRPV1)-promoter for the prevention of kidney stone.

研究代表者

小林 隆宏(KOBAYASHI, TAKAHIRO)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：90534743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は熱受容体(TRPV1)作動薬の腎結石形成防御を確認し、その反応経路にあるCGRPの役割を解明する計画であった。研究の初期段階で、TRPV作動薬カプサイシン投与による動物死が相次いだため、同活性を持つ緑茶・ルイボス茶を投与した。その結果、尿中結晶数の減少傾向を認めたが、結石数・尿生化学に有意な変化を認めなかった。さらにCGRPノックアウトマウスも繁殖に問題が生じ、ミトコンドリア膜物質cyclophilin D(CpD)に注目し、この遺伝子のノックアウトマウス(KO)を導入・繁殖した。このKOは、野生型と比較して、結石形成量が少なく、関連遺伝子発現とミトコンドリア崩壊像の減少を認めた。

研究成果の概要(英文)：This study was planned to confirm the prevention of kidney stone formation (KSF) with TRPV1-promoter and to elucidate the role of the CGRP. As the preliminary study, administration of the Capsicine caused animal death. Therefore, We confirmed whether green tea (GT) or Rooibos tea (RT) having TRPV1 activity had preventive effects. As a result, a tendency to decrease of urinary crystals by GT or RT was demonstrated. Furthermore, because several problems were occurred for the breeding of CGRP knockout mice, we paid attention to cyclophilin D (CpD), the mitochondrial membranous substance, and introduced CpD knockout mice (KO) and spread. The KO had less number of kidney crystals than wild type (WT) and showed lower expression of the stone and apoptosis-related gene and fewer amount of mitochondrial collapse images with the transmission electron microscope than WT. It was thought that the cyclophilin D inhibition could become the new preventive agent for the kidney stone formation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：尿路結石 TRPV1 酸化ストレス 細胞障害 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

(1)腎結石の疫学と予防治療の成果

わが国の腎結石症の生涯罹患率は、100人中10人にも達し、この40年間で発生頻度が約3倍にまで増えた。経済の発達に伴い、国民の富裕度が増し、生活水準の向上、特に食生活の欧米化(動物性脂肪や動物性タンパク質の摂取)が見られたことが、本邦における腎結石の発生に多大な影響を与えたものと考えられ、今後も増加の一途をたどると予想される。またその再発率は5年で40-50%と高率であることより、個人の健康への影響だけでなく、医療経済を圧迫する要因となることが危惧される。しかし予防薬として認可されているものは、酸化マグネシウムとクエン酸製剤のみであり、腎結石の成因の解明と予防薬の開発は急務である。

(2)腎結石形成起点となる酸化ストレスによる細胞傷害

腎結石形成過程において、酸化ストレスによる腎尿管の細胞傷害が重要と考えられてきたが、私たちは抗酸化作用を有する緑茶とその主成分カテキンが、結石モデル動物における腎結石形成を予防できることを報告した。また結石の原因であるシュウ酸の暴露が、細胞傷害を引き起こし、NF- κ Bの発現増加を介して結石マトリックス蛋白オステオポンチンが高発現する機序を明らかにした。さらに結石モデル動物を用いた腎尿管細胞の電子顕微鏡観察において、結石形成初期にはミトコンドリアの膨化・崩壊が生じ、これらオルガネラの崩壊物質が尿管腔内で結石原基となる新たな知見を報告した。

(3)抗酸化ストレス作用を有する TRPV1 シグナル経路と結石予防因子としての着想

TRPV1は、43以上で活性化される熱受容体で、そのアゴニストとして(Capsicine: Cp)を有する。Cpは強力な抗酸化作用を有する物質であり、TRPV1を介したカルシトニン遺伝子関連蛋白(CGRP)およびInsulin like growth factor-1(IGF-1)の発現増加を来し、さらにphosphatidylinositol-3 kinase(PI3K)経路およびmitogen-activated protein kinase(MAPK)経路を介して細胞のアポトーシスを抑制する機能も有する。酸化ストレスによる腎尿管障害、さらにアポトーシスによる細胞傷害を阻害することによって、腎結石形成を防御できる可能性が推測される(図1)。

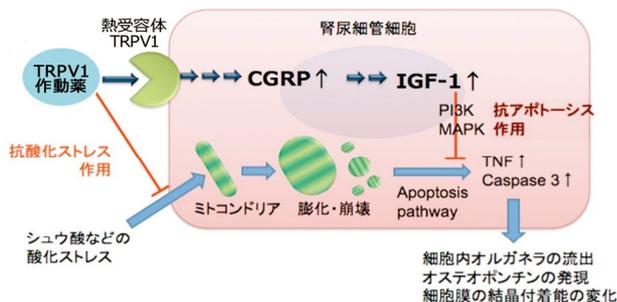


図1 TRPV1 作動薬による腎結石形成防御モデル

2. 研究の目的

私たちは、これまでに腎結石研究を環境因子・遺伝因子の観点から多角的に研究を進めてきた。その一要因として、酸化ストレスにより腎尿管細胞のミトコンドリア障害を介したアポトーシスと、その結果崩壊した細胞内オルガネラの尿管腔内への流出物が結石核となるという興味深い現象を捉えた。この成果を踏まえ、新たに熱受容体 TRPV1 を介した抗アポトーシス経路の活性化が、尿路結石形成過程における腎尿管細胞の障害を予防できるかを検証する。具体的には、TRPV1 作動因子である 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide (Capsicine)が腎結石予防効果を発揮するか結石モデル動物を用いて研究する。

3. 研究の方法

(1)腎結石形成モデル動物に対する TRPV1 作動薬の投与と結石予防効果の検証

8週齢雄マウス(C57BL/6J)に対し、シュウ酸前駆物質であるグリオキシル酸を連日腹腔内投与を行い、腎結石モデルを作成する。TRPV1 作動薬 Capsicine(Cp)投与はグリオキシル酸投与前日より開始し、3群(control群:Cp非投与、Cp 0.1mg/kg 連日皮下注射、Cp 0.3mg/kg 連日皮下注射)に分けて行う。腎組織の採取に際しては、適切な麻酔処置を行う。腎組織は、結石形成・免疫組織化学用に4%パラホルムアルデヒド固定よりパラフィン包埋ブロックの作成、RNA抽出用にRNAlater保存後、-80保存、蛋白抽出用に組織を液体窒素から-80保存、透過型電子顕微鏡観察用に一部のマウスにおいて、PBS希釈2.5%グルタルアルデヒドをPERISRAR Pumpを用いて左心室から環流固定し腎を採取する。パラフィンブロックより4 μ m切片を作成し、偏光顕微鏡による腎結晶の形態学的観察を行う。また画像解析ソフトImage Pro Plus®によって、結石形成量を定量化し、群間の結石形成量をMann-Whitney U testにて有意差検定を行う。また組織採取24時間前より各マウスは代謝ケージ内で飼育し、24時間蓄尿を採取する。

(2)TRPV1 作動薬投与による関連遺伝子の発現変化と腎尿管細胞の微細構造変化の観察

(1)で採取した腎組織よりtotal RNA抽出およびcDNA合成を行い、定量PCR(TaqMan® assay)によって腎結石関連遺伝子オステオポンチン(OPN)、酸化ストレス関連遺伝子superoxide dismutase(SOD)、ミトコンドリア傷害によるアポトーシス関連遺伝子tumor necrosis factor(TNF)、Caspase 3、およびTRPV1シグナル経路上の関連因子であるカルシトニン遺伝子関連蛋白(CGRP)およびInsulin like growth factor-1(IGF-1)の発現定量を行う。凍結組織より、同遺伝子のWestern Blottingを行う。さらに免疫染色によって同遺伝子の発現局在を観察する。一方、透過型電子顕微鏡によって細胞傷害で生じるミトコンドリアを含めた細胞内オルガネラの構造変

化を観察することによって、抗アポトーシス効果を確認する。

(3) CGRP ノックアウトマウスを用いた TRPV1 作動薬、IGF-1 投与による結石形成の確認

CGRP ノックアウトマウスを導入し、研究に必要な頭数(各 genotype 約 30 匹)まで繁殖させる。この間、genotype 用の primer をデザインし、正確な genotyping が実施できる環境を確立する。腎結石モデルマウスの手法に準じて、(1)と同様の GOX 投与を行う。評価は、偏光顕微鏡による結石形成量の定量、電子顕微鏡による細胞内オルガネラの形態学的変化の観察、発現解析による関連遺伝子の変化を観察する。CGRP ノックアウトマウスへの Cp の投与により、結石形成抑制が十分に認められなかった場合、IGF-1 の投与によって抗アポトーシス機能が回復することを確認する。

4. 研究成果

(1) 腎結石形成モデル動物に対する TRPV1 作動薬の投与と結石予防効果の検証

TRPV1 作動薬 Capsaicin は、投与によってマウスの食欲低下・体重減少が著しく、死亡が相次いだ。このため Capsaicin の投与を断念し、本研究の TRPV1 作用経路上にある、CGRP (calcitonin gene related to peptide) および IGF1 (Insulin like growth factor-1) 促進作用を持つ Green Tea を実験群として新たに加えラットでの研究を行った。さらに強力な抗酸化ストレス作用を有する Rooibos Tea を加え、研究を行った。

【方法】

動物: 7 週齢 SD 雄ラット

結石モデル動物: 10%エチレングリコール 1.2ml/日および Alfacalcidol 0.5 μg/隔日胃管投与。動物は 14 日目に殺処置した。

群分け(各群 N=6)

Water(WT)群 Green Tea(GT)群 Rooibos Tea (RT)群
Water + ethylene glycol + Vitamin D₃(WT+EG)群 Green Tea + ethylene glycol + Vitamin D₃(GT+EG)群 Rooibos Tea + ethylene glycol + Vitamin D₃(RT+EG)群

観察項目

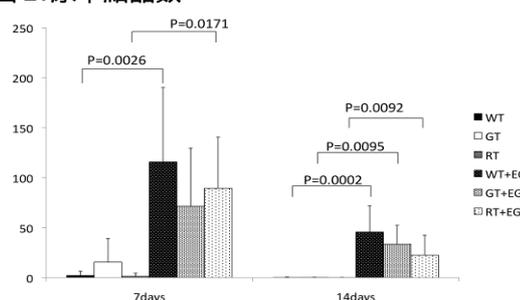
- ・結晶数の観察: 10ml の尿を 1500rpm x 5 分で遠心し、x400 で観察した。結晶数は、4 視野で観察して平均値を算出した。
- ・腎結晶形成: 腎結晶沈着は、腎断面積中の結晶部分の面積率(%)で算出した。
- ・尿生化学: 蓄尿ケージを用い、24 時間尿生化学を測定した。Risk index については、EQUIL2 ソフトウェアを用いた。

【結果】

(1) 尿中結晶の観察: Ethylene glycol + Vitamin D₃ 投与によって、day7,14 において非投与群と比較して尿中結晶は有意に増加した。GT,RT の投与によって、尿中結晶数は有意ではないが減少する傾向を認めた(図 2)。

(2) 腎結晶数の観察: 腎断面積中における結晶形成率(%)を算出した結果を以下に示す。Day7 から結晶形成は始まり、day14 では有意ではないが結晶数が増加した。しかし、群間に有意差を認めなかった。

図 2. 尿中結晶数



(3) 尿生化学: 24 時間生化学で、EG 非投与と群間の緑茶とルイボス茶の投与は尿中クエン酸排泄の有意な増加、ならびに尿中 P 排泄の有意な増加を示した。一方で、両群は尿中シュウ酸排泄の有意な増加を認め、結果として RT 群では Risk Index (CaOx) の有意な増加を認めた。EG の投与により WT+EG 群のみ尿量、シュウ酸、Ca、Mg の有意な増加とリンの有意な低下を認めた。GT+EG 群は WT+EG 群と比較して有意差を示すデータはなく、RT+EG 群では Mg の排泄が有意に低かった。

【考察】

本研究は、当初の計画 TRPV1 作動薬 Capsaicin による計画続行に重大な支障が生じたため、同様に TRPV1 作用の報告されている緑茶・ルイボス茶に着目し、動物種も死亡率の低いラットに変更して研究を実施した。尿中結晶数は、エチレングリコールによって増加し、緑茶・ルイボス茶の投与は、この数を減少させる傾向を認めた。腎結晶数もエチレングリコールによって増加したが、緑茶・ルイボス茶は結晶数に影響を与えなかった。さらに尿生化学においても、結石形成関連因子に対し、特にエチレングリコール投与群では有意な影響を与えなかった。現在 TRPV1 関連の遺伝子発現を観察しているが、今回選択した代替薬としての緑茶・ルイボス茶に関しては、一般的な結石動物モデルにおける結石形成を有意に阻害することはできなかった。しかし、シュウ酸ストレスをかける前のクエン酸排泄増加や、今後関連遺伝子を観察することによって、その効果を引き続き観察する必要があると思われる。

(2) TRPV1 作動薬投与による関連遺伝子の発現変化と腎尿管細胞の微細構造変化の観察

上記(1)の当初の計画の不具合により、動物モデルに対する緑茶・ルイボス茶の投与研究を行った。その結果、図 2 に示すように、腎結晶数の有意な変化を認めなかった。このため、現在遺伝子発現変化を定量 PCR 法にて観察中であるが、当初の計画にあった透過型電子顕微鏡によるミトコンドリア構造の変化についての観察は、本研究では実施せず、(3)研

究で実施することとなった。

(3) CGRP ノックアウトマウスを用いた TRPV1 作動薬、IGF-1 投与による結石形成の確認

CGRP ノックアウトマウスを導入し、繁殖を行った。しかし、その系統維持に困難な事象が発生したため、同様に酸化ストレスによるミトコンドリア傷害の要因となる mPTP (mitochondrial permeability transitional pore) の構成要素である cyclophilin D (CpD) に着目した。

これまでの私たちの研究で、ラットによる解析では、CpD の抑制作用を持つ cyclosporine A, NIM-811 を用いて結石が抑制できることを証明した。このため、CpD ノックアウトマウスを導入したところ、繁殖/系統維持することに成功したため、このマウスにおける腎結石形成研究を行うことにより、ミトコンドリア保護による結石形成の防衛の可能性を追求することとした。

【方法】

本研究で用いた CpD 欠損マウスは 14 番染色体に存在する、CpD 責任遺伝子 Ppif gene の Exon 3 coding sequence 領域をネオマイシン耐性遺伝子で組み換えて作成された。本マウスは発生・発育・形態には異常を認めないと報告されている。

動物：8 週齢・雄の野生型マウス (WT) と Cyclophilin D 欠損マウス (KO)

投与：WT, KO にグリオキシリ酸 (GOx) 投与群と非投与群を設定 (n=6)。結石モデルマウスの手法に準じ GOx 80mg/kg を 6 日間連続で腹腔内投与し、day6 で殺処置し腎摘出した。

観察項目

- ・結石形成；Pizzolato 染色と偏光顕微鏡
- ・結石関連タンパク発現；免疫染色
- オステオポンチン、SOD、MDA
- ・アポトーシス関連蛋白；免疫染色 cytochrome c
- ・ミトコンドリアの超微細構造；透過型電子顕微鏡

【結果】

・結石形成；WT では皮髄境界部を中心に多数の結石形成を認めたが、KO ではわずかに結石

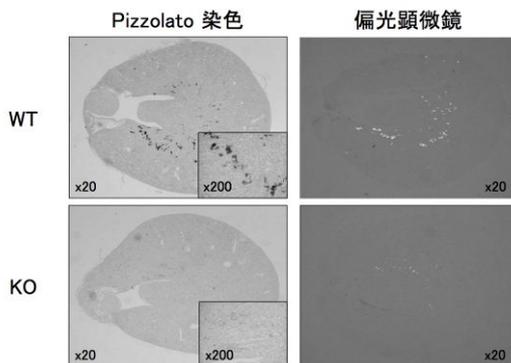
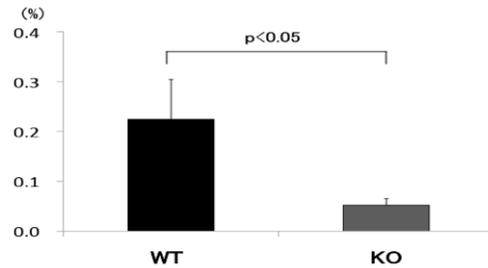


図 3. 腎結石形成を認めるのみであった (図 3)。

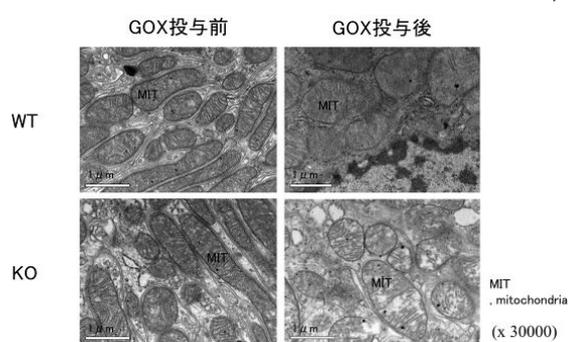
結石形成量は顕微鏡下における腎断面像の結石占有面積の割合 (%) を画像処理ソフトを用いて算出した。KO は WT に比べ、統計学的に有意に結石形成量が少ないことが示された (図 4)。

図 4. 結石形成量の比較



・結石関連遺伝子発現；OPN は、WT で発現が増加したが、KO では増加しなかった。MDA は、WT で産生増加し、KO では増加を認めなかった。SOD は WT で発現低下したが、KO では SOD の発現低下を認めなかった。cytochrome c は WT で発現が増加し、KO では認めなかった。

・透過型電子顕微鏡；WT 群では GOx 投与によりミトコンドリアは膨化し、一部で崩壊像を認めた。KO 群ではミトコンドリアの膨化はごくわずかで、形態はほぼ保たれていた (図 5)。



【考察】

本研究の結果では、結石形成は Cyclophilin D 欠損群では、wild type 群に比べて有意に少なかった。OPN 発現・酸化ストレスの発生・アポトーシスの誘導も Cyclophilin D 欠損群は wild type 群に比べて抑制されていた。さらにミトコンドリアの形態は wild type 群において膨化し崩壊している像を認めたが、Cyclophilin D 欠損群ではミトコンドリアの膨化はわずかで、形態は保たれていた。

以上より、ミトコンドリア傷害は、シュウ酸刺激により腎尿細管細胞の Cyclophilin D が活性化し、mPTP が開口することにより発症する機序が明らかとなった。さらにミトコンドリア傷害はアポトーシスを誘導し、腎尿細管細胞傷害を引き起こし結石形成を誘導する。Cyclophilin D の活性化が阻害されることにより、mPTP 開口以下のプロセスが抑制され、結石形成が抑制されたものと考えられた。すなわち、Cyclophilin D の活性化阻害剤が結石形成の予防薬となる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Taguchi K, Okada A, Yasui T, Kobayashi T, Ando R, Tozawa K, Kohri K: Pioglitazone, a peroxisome proliferator activated receptor agonist, decreases renal crystal deposition, oxidative stress and inflammation in hyperoxaluric rats. *Journal of Urology*, 188:1002-1011, 2012 (doi: 10.1016/j.juro.2012.04.103) 査読あり
2. Yasui T, Kobayashi T, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Mizuno K, Kubota Y, Umemoto Yukihiro, Kawai N, Tozawa K, Gao B, Kohri K: Long-term follow-up of nephrotoxicity in rats administered both melamine and cyanuric acid. *BMC Research Notes*, 7:87, 2014 (doi: 10.1186/1756-0500-7-87) 査読あり
3. 岡村 武彦、中根 明宏、小林 隆宏、山田 健司、秋田 英俊、藤井 健一郎、奥平 正美: BCG膀胱内注入療法1年後に診断された感染性大動脈瘤の経験: 文献的考察から。泌尿器外科、27(3):369-370、2014 査読あり
4. 中根 明宏、山田 健司、小林 隆宏、秋田 英俊、岡村 武彦: 泌尿器科領域のがん疼痛に対するオピオイド長期使用成績。緩和ケア、24(6):486-490、2014 査読あり

〔学会発表〕(計 18 件)

1. Ando R, Teruo Nagaya, Sadao Suzuki, Hidekatsu Takahashi, Makoto Kawai, Itoh Y, Kobayashi T, Okada A, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Increased risk for chronic kidney disease in kidney stone formers: a follow-up study in Japanese men. 2nd of Experts in Stone Disease (ESD), 2014.12.10-13, Cape Town(South Africa)
2. 藤井 泰普、岡田 淳志、海野 怜、伊藤 靖彦、市川 潤、田口 和己、新美 和寛、廣瀬 泰彦、小林 隆宏、宇佐美 雅之、瀧本 周造、廣瀬 真仁、安井 孝周、伊藤 恭典、坂倉 毅、戸澤 啓一、郡 健二郎: 腎尿細管細胞・脂肪細胞・マクロファージの共培養システムを用いたメタボリックシンドローム環境下の結石形成機序の解明。第 24 回日本尿路結石症学会、2014.8.29-30、天王寺都ホテル(大阪府大阪市)
3. Yasui T, Okada A, Taguchi K, Hirose Y, Fujii Y, Niimi K, Hamamoto S, Kobayashi T, Hirose M, Ando R, Itoh Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K: Bisphosphonate prevents the recurrence of urolithiasis in men with osteoporosis. American Urological Association Annual Meeting 2014, 2014.5.16-21, Orlando(USA)
4. 廣瀬 真仁、阪野 里花、小林 隆宏、瀧本 周造、成山 泰道、金本 一洋、福田 勝洋、岡田 淳志、窪田 裕樹、伊藤 恭典、安井 孝周、坂倉 毅: PNL における修正 Valdivia 体位の有用性。第 102 回日本泌尿器科学会総会、2014.4.24-27、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

5. 小林 隆宏、秋田 英俊、山田 健司、中根 明宏、安藤 亮介、恵谷 俊紀、岡村 武彦: 安城更生病院における体腔鏡下腎部分切除術の検討。第 102 回日本泌尿器科学会総会、2014.4.24-27、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
6. Taguchi K, Okada A, Yasui T, Iwatsuki Sro, Hamakawa Takashi, Hirose Y, Kobayashi T, Hamamoto S, Ando R, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: PPAR- / agonist have different effects on renal crystal formation in hyperoxaluric animal models. 29th Annual EAU Congress, 2014.4.11-15, Stockholm(Sweden)
7. Yasui T, Okada A, Zuo Li, Hirose Y, Taguchi K, Kobayashi T, Hirose M, Ando R, Sasaki S, Kohri K: Association between nephrolithiasis incidence and nutrition, based on data from Japanese national surveys. American Urological Association Annual Meeting 2013, 2013.5.4-8, San Diego(USA)
8. Ito Y, Yasui T, Okada A, Zuo Li, Kobayashi T, Hirose M, Hamamoto S, Itoh Y, Sasaki S, Kohri K: Development of a novel method for measuring serum oxalate by using a tris(2,2-oe-bipyridyl) ruthenium(II) chemiluminescence analysis system, and its importance for urolithiasis patients. American Urological Association Annual Meeting 2013, 2013.5.4-8, San Diego(USA)
9. 小林 隆宏、宇佐美 雅之、新美 和寛、中根 明宏、秋田 英俊、安藤 亮介、瀧本 周造、廣瀬 真仁、岡田 淳志、安井 孝周、岡村 武彦、戸澤 啓一、郡 健二郎: メラミン摂取による結石形成と腎機能障害の発生メカニズムとリスクの解明。第 101 回日本泌尿器科学会総会、2013.4.25-28、さっぽろ芸術文化の館(北海道札幌市)
10. Okada A, Yasui T, Zuo Li, Taguchi K, Fujii Y, Itoh Y, Hirose Y, Uasami M, Niimi K, Ando R, Kobayashi T, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Active phagocytosis and processing of calcium oxalate monohydrate crystals in an in vitro macrophage model. European Association of Urology Annual Meeting 2013, 2013.3.15-19, Milan(Italy)
11. Niimi K, Yasui T, Hirose Y, Hamamoto S, Kobayashi T, Hirose M, Okada A, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Activation of cyclophilin D induces the initial process of kidney stone formation via mitochondrial permeability transition pore opening. 32nd Congress of the Societe Internationale d'Urologie (SIU), 2012.9.30-10.4, Fukuoka(Japan)
12. Taguchi K, Okada A, Kobayashi T, Hamamoto S, Ando R, Hirose M, Yasui T, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K: Pioglitazone: A peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, prevents kidney stone formation via antioxidative and anti-inflammatory effects. 32nd Congress of the Societe Internationale d'Urologie (SIU), 2012.9.30-10.4、

Fukuoka(Japan)

13. 新美 和寛、安井 孝周、田口 和己、藤井 泰普、廣瀬 泰彦、小林 隆宏、瀧本 周造、広瀬 真仁、岡田 淳志、伊藤 恭典、戸澤 啓一、郡 健二郎：尿路結石の初期形成に係わるミトコンドリア崩壊のメカニズムと治療への応用～分子標的治療薬NIM811の開発～。日本尿路結石症学会第22回学術集会、2012.8.24-25、アクトシティ 浜松。(静岡県浜松市)

14. 田口 和己、岡田 淳志、伊藤 靖彦、廣瀬 泰彦、藤井 泰普、新美 和寛、宇佐美 雅之、小林 隆宏、瀧本 周造、広瀬 真仁、伊藤 恭典、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：M-CSFによる抗炎症性マクロファージ(M2)の活性は結石を防御する。日本尿路結石症学会第22回学術集会、2012.8.24-25、アクトシティ 浜松。(静岡県浜松市)

15. 新美 和寛、安井 孝周、市川 潤、田口 和己、藤井 泰普、廣瀬 泰彦、小林 隆宏、瀧本 周造、広瀬 真仁、岡田 淳志、戸澤 啓一、郡 健二郎：尿路結石の形成におけるミトコンドリア cyclophilin Dの機能解析。第55回日本腎臓学会学術総会、2012.6.1-3、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

16. 伊藤 恭典、田口 和己、新美 和寛、藤井 泰普、廣瀬 泰彦、宇佐美 雅之、小林 隆宏、瀧本 周造、広瀬 真仁、岡田 淳志、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：シロドシン投与により下部尿管結石の排石期間は短縮し排石した結石サイズは増加した。第100回日本泌尿器科学会総会、2012.4.21-24、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

17. 新美 和寛、安井 孝周、市川 潤、田口 和己、藤井 泰普、廣瀬 泰彦、小林 隆宏、瀧本 周造、広瀬 真仁、岡田 淳志、伊藤 恭典、戸澤 啓一、郡 健二郎：尿路結石の初期形成における Mitochondrial Permeability Transition Pore 開口の作用機序とその予防法の確立。第100回日本泌尿器科学会総会、2012.4.21-24、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

18. 小林 隆宏、新美 和寛、伊藤 恭典、田口 和己、藤井 泰普、瀧本 周造、広瀬 真仁、岡田 淳志、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：メラミンによる結石形成と腎機能障害発生における雌雄差、週齢差の検討。第100回日本泌尿器科学会総会、2012.4.21-24、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

小林 隆宏(KOBAYASHI TAKAHIRO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員
研究者番号：90534743

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(3)研究協力者

郡 健二郎(KOHRI KENJIRO)
名古屋市立大学・その他の部局・学長
研究者番号：30122047

安井 孝周(YASUI TAKAHIRO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：40326153

岡田 淳志(OKADA ATSUHI)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：70444966

広瀬 真仁(HIROSE MASAHITO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員
研究者番号：70444966

瀧本 周造(HAMAMOTO SHUZO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員
研究者番号：80551267

田口 和己(TAGUCHI KAZUMI)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・臨床研究医
研究者番号：00595184