

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03791

研究課題名（和文）生体内修復機構の統合的解析による尿路結石溶解療法の開発と創薬

研究課題名（英文）Development and drug discovery for urolithiasis by integrated analysis of bio-repair mechanisms

研究代表者

安井 孝周（Yasui, Takahiro）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：40326153

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,500,000円

研究成果の概要（和文）：尿管上皮細胞・M²・脂肪細胞らの細胞間ネットワークに焦点を当て、尿路結石の包括的な治療法・予防法の開発を行った。

[1] MTOR阻害剤がオートファジーと結石形成の減少をきたすこと、その機序を明らかにした。[2] マウス骨髄から遊離したM²を分化させ、M2M²が結石形成を抑制することを明らかにした。[3] 脂質代謝に関わるFABP4が結石形成に関わる機序を明らかにした。[4] 結石モデルマウスとヒトGWASデータによるOmics解析によって結石形成に関わる新たな因子を同定した。[5] iPS細胞からM²を分化させ、シュウ酸カルシウム結晶を貪食する実験系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿路結石は、生涯罹患率が12%、5年再発率が50%と高いが、形成機序が解明されておらず、予防法は確立していない。以前は、結石内に90数%含まれる無機成分を中心に形成機序の解明が試みられてきた。本研究では、尿路結石が形成される場である、腎組織とその細胞間ネットワークに焦点をあてた。オートファジー、マクロファージ、脂質代謝異常に着目し、形成機序の解明に取り組んだ。細胞内の炎症が関連し、免疫系細胞の変化によって、結石が形成される機序を解明した。学術的に、これまでにない形成機序の概念の確立をもたらした。社会的に、腎結石の溶解療法、予防治療の開発への発展によって、結石患者の再発をなくすことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Focusing on the intercellular networks of renal tubular epithelial cells, M², and adipocytes, we have developed a comprehensive treatment and prevention method for urolithiasis. [1] MTOR inhibitors have been shown to reduce autophagy and stone formation. [2] Using M² isolated from mouse bone marrow, it was revealed that M2M² inhibited calculus formation. [3] We elucidated the mechanism by which FABP4 is involved in stone formation. [4] Omics analysis of stone model mice and human GWAS data identified new factors involved in stone formation. [5] An experimental system for phagocytosing calcium oxalate crystals was established by differentiating M² from iPS cells.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：尿路結石 オートファジー マクロファージ 脂質代謝異常 iPS細胞 低分子化合物ライブラリー

1. 研究開始当初の背景

尿路結石は、生涯罹患率が12%に達し、再発率は5年で50%と高いが、予防法は確立していない。尿路結石の形成機序の解明に関しては、結石と尿中の成分に対する解析研究、培養細胞・動物モデルを用いた研究を中心に行われている。尿中成分では、結石内に90%含まれる無機成分からのアプローチが主体であった。しかし、その治療効果に限界があったことから、私たちは結石内にわずか数%しか含まれていない有機物質(マトリックス)が結石形成に重要な作用をしていると考えた。これまでの研究で、ミトコンドリア傷害を介した細胞傷害を介し、マトリックスであるオステオポンチン(OPN)の発現を介して尿路結石が形成される分子機構を解明した。また、世界に先がけて尿路結石モデルマウスの確立を行い、その過程において「腎結石が自然消失する」という興味深い現象を捉えることに成功した。これには、尿細管上皮細胞のオートファジーや、免疫細胞であるM₁による結晶貪食が関わることで、これまでの基礎データから示唆される。さらに私たちは、メタボリックシンドローム(MetS)との関連として、脂肪細胞が炎症性アディポサイトカインの産生を介して、これらM₁や尿細管上皮細胞に働き、結石形成を促進することを明らかにした。

本研究では、これらの研究成果から、尿細管上皮細胞・M₁・脂肪細胞らの細胞間ネットワークに焦点を当て、尿路結石の包括的な治療法・予防法の開発を目指した。

2. 研究の目的

私たちは、これまでの成果を踏まえ、遺伝子改変マウスを含むin vitro/vivo実験と、ヒト検体を用いたomics解析、さらにはiPS細胞からの化合物ライブラリーという最新の手法を用い、以下の5つの研究から結石学の概念を変える「結石の溶解療法」の開発を目指した。

- (1) **オートファジーを応用した尿路結石形成機序の解明と制御法の確立**：結石形成の初期における尿細管細胞内の傷害が、オートファジーによって消化される機序を解明することに取り組んだ。
- (2) **M₁分化を応用した尿路結石の消失現象の解明と予防法の開発**：M1(炎症性)とM2(抗炎症性)のM₁への極性分化における結晶貪食に関する機能変化を調べ、予防法の開発を行った。
- (3) **脂質代謝障害におけるオートファジー・M₁機能の障害と結石形成変化の解明**：脂肪酸輸送を担うFABP4のノックアウトマウスを使用し、M₁機能障害への影響を解明した。
- (4) **ヒト腎乳頭・尿中蛋白におけるオートファジー/M₁/脂質代謝関連分子のomics解析**：腎乳頭組織におけるオートファジー・M₁・脂肪細胞の関連分子のomics解析を行った。
- (5) **低分子化合物ライブラリーによる細胞間結晶貪食作用を介した創薬**：結石患者のiPS細胞由来の尿細管上皮細胞を用いて、化合物ライブラリーを用いた薬剤の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) オートファジーを応用した尿路結石形成機序の解明と制御法の確立

本研究ではこれらを踏まえ、in vitro、in vivoの手法により、オートファジーを用いた尿路結石の抑制法の確立を試みた。

：オートファジーにおける結晶を内包したエンドソームの3次元微細構造の観察

in vitro研究として、シュウ酸カルシウム結晶が処理される過程をSBF-SEM(Serial block-face scanning electron microscopy)を用いて3次元微細構造を観察した。オートファジーを抑制する3-メチルアデニン、亢進するTorin1などの薬剤を用いて、結石形成における選択的オートファジー機序の解明を試みた。

：遺伝子改変マウスを用いたオートファジーの制御による結石抑制研究

オートファジーの可視化マウス(GFP-LC3#53マウス)、近位尿細管特異的オートファジー関連遺伝子(Autophagy protein 5)の欠損マウス(Atg5F/K:KAPマウス)を用いて、オートファジーの制御による結石抑制を試みた。

(2) M₁分化を応用した尿路結石の消失現象の解明と予防法の開発

私たちは、腎M₁の極性に着目し、炎症性M1-M₁と抗炎症性M2-M₂がそれぞれ尿路結石の形成を促進あるいは抑制に作用することを証明した。本研究では、M1M₁とM2M₂に分化した際の結晶貪食と処理に関する機能変化を調べた。

：ヒト末梢血M₁を用いた表現型の相違による結晶貪食能の比較解析

ex vivoの研究として、末梢血から自動磁気細胞分離装置(autoMACS™)を用いて、M₁をM1-

M と M2-M に分離した。さらにそれらにシュウ酸カルシウム結晶を添加して走化および貪食能をフローサイトメーター、共焦点/電子顕微鏡で解析した。

：結石モデルマウスを用いた骨髄由来 M の投与による尿路結石形成の抑制

8 週齢雄の C57BL/6J マウスの骨髄から自動磁気細胞分離装置 (autoMACS™) で遊離した M を M1・M2 に分化、ソート (SH800Z セルソーター) 後、静脈注射によって投与し、M1/ M2M 分化に伴う結晶貪食と処理に関する細胞内機能変化と結石形成について検討を行った。

(3) 脂質代謝障害におけるオートファジー・M 機能の障害と結石形成変化の解明

これまでの私たちの研究から、脂質代謝に関わる FABP4 (fatty acid binding protein 4) が結石形成に重要な役割を担うことが分かっている。本研究では、FABP4 をターゲットとした in vitro/in vivo の実験系を用いて、脂質代謝異常時におけるオートファジー・M 機能の解析から結石形成の病態解明を試みた。

：FABP4 ノックダウン系における尿細管上皮細胞・M 細胞の結晶処理能の解析

尿細管上皮細胞・M ・脂肪細胞を共培養し、FABP4 の発現をノックダウンさせた系における結晶の尿細管上皮細胞への付着能、オートファジー発現、M の結晶貪食率と、結石関連および M 関連遺伝子・アディポサイトカインの発現を定量化し、比較した。

：FABP4 ノックアウトマウスを用いたオートファジー・M の機能解析

尿細管上皮細胞・M は、ともにそれぞれオートファジー・結晶貪食による結石形成に対する抑制能を持っている。FABP4 の機能障害におけるマウス生体内でのそれぞれの機能解析を行った。

(4) ヒト腎乳頭・尿中蛋白におけるオートファジー/M /脂質代謝関連分子の omics 解析

モデルマウスとヒト GWAS データから、Omics 解析によって結石形成に関わる因子を探索し、同定した。

雄マウにグリオキシル酸 100mg/Kg を連日腹腔内投与して、結石モデルマウスを作成した。投与日数を 0 日、1 日、6 日として 4 匹づつ用意した。採取した腎臓について遺伝子発現解析 (RNA-seq)、プロテオーム解析 (LC-MS) を用い、遺伝子発現、タンパク、リン酸化ペプチドを網羅的に定量した。バイオバンクジャパンが公開している尿路結石症ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の要約統計量を用いて遺伝的リスク遺伝子を MAGMA を用いて推定した。モデルマウスとヒトゲノム解析の結果を統合して解析し、関連遺伝子の同定を行った。また、研究の展開のため、ヒト乳頭組織からの検体採取方法の開発を行った。

(5) 低分子化合物ライブラリーによる細胞間結晶貪食作用を介した創薬

これまでの研究成果から、「尿路結石患者では M2-M による結石処理能が低い」ことが考えられる。本研究では、結石患者と健常者の体細胞から iPS 細胞由来の腎組織系を作成した。次いで 2 つの研究で結晶貪食能を高める低分子化合物を同定することを試みた。

：疾患 iPS 細胞の樹立と尿路上皮細胞・M ・脂肪細胞の共培養系の確立

体細胞から iPS 細胞を作成し、M を分化させ、結晶貪食能の解析を試みた。健常者と結石患者の iPS 細胞を作成し、オルガノイドを作成し、薬物評価系の確立を試みた。

：低分子化合物ライブラリー

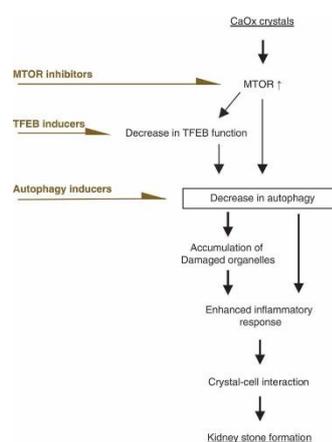
表面マーカー等の検索により、疾患 iPS 細胞由来の細胞間ネットワークによる結晶貪食因子を改善させる化合物のスクリーニングのモデル系を構築し、低分子化合物ライブラリーを用いた創薬研究の基盤確立を試みた。

4. 研究成果

(1) オートファジーを応用した尿路結石形成機序の解明と制御法の確立

結石形成時のオートファジーに関わる機構を以下 (右図) のように解明した。(Unno, Yasui, et al. Autophagy 2020)

腎結石発生時には、MTOR が活性化され、核内 TFEB の発現が抑制され、オートファジーが損なわれる。オートファジーの阻害は、損傷したオルガネラの蓄積を引き起こす。これにより炎症反応が亢進し、結晶-細胞間の相互作用が促進され、腎結石形成が促進される。したがって、MTOR-TFEB 軸の調節不全によるオートファジーの欠損は、腎結石形成の有効なターゲットとなり得る。MTOR 阻害剤、TFEB 誘導剤、またはオートファジー誘導剤は、腎臓結石の発生を抑制することができる。MTOR-TFEB 軸の制御が、腎臓結石形成の有効なターゲットとなり得ることを示した。



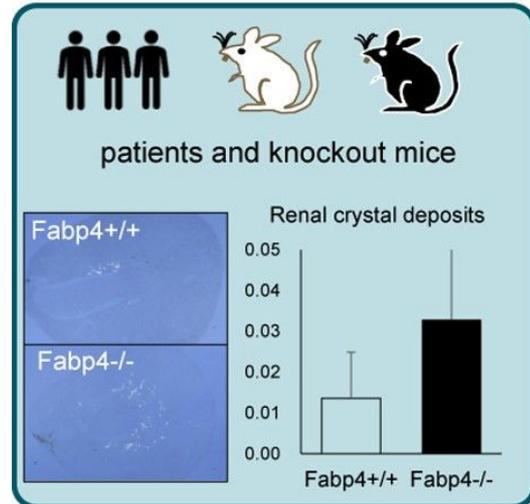
(2) M 分化を応用した尿路結石の消失現象の解明と予防法の開発

M2-M がシュウ酸カルシウム結晶を貪食する様子を走査電顕で観察した。8 週齢雄の C57BL/6J マウスの骨髓から自動磁気細胞分離装置 (autoMACS™) で遊離した M を M1・M2 に分化、ソート (SH800Z セルソーター) 後、静脈注射によって投与し、M1/ M2M 分化に伴う結晶貪食と処理に関する細胞内機能変化と結石形成について検討を行い、M2M の注射によって結石形成量を減少させること明らかにした。M の分化を制御することが、結石形成の予防に繋がる可能性を示した。

(3) 脂質代謝障害におけるオートファジー・M 機能の障害と結石形成変化の解明

これまでの私たちの研究から、脂質代謝に関わる FABP4 (fatty acid binding protein 4) が結石形成に重要な役割を担うことが分かっている。本研究では、FABP4 をターゲットとした in vitro/in vivo の実験系を用いて、脂質代謝異常時におけるオートファジー・M 機能の解析から結石形成の病態解明を試みた。

Fabp4 ノックアウトマウスでは、野生型とくらべて、脂質代謝およびマクロファージ関連遺伝子の低下から、腎結石形成量、尿中結晶排出量が増加することがわかった (右図) (Taguchi, Yasui et al. *Kidney Int* 2020)。このことから FABP4 はマクロファージ関連遺伝子の発現を亢進させ、結石形成を抑制することが考えられる。脂質代謝の制御による予防法につながることを期待できる。



(4) ヒト腎乳頭・尿中蛋白におけるオートファジー/M /脂質代謝関連分子の omics 解析

GWAS Summary の解析では、134 の遺伝子を有意な結石関連遺伝子として同定した。結石モデルマウスの発現変動解析では、RNA-seq で 1173/10828 遺伝子、LC-MS で 372/4969 のタンパク、516/7217 のリン酸化ペプチドが有意に変動していた。ヒト - マウスの統合解析では、遺伝子発現解析で 31 遺伝子、21 リン酸化部位が共通して有意に関連が認められた。eQTL (expression Quantitative Trait Loci) の観点から本結果を検証し、尿路結石のリスクとなる新規の遺伝子を同定した (投稿中)。この分子は、モデル動物と、ヒトの統合解析するマルチオミクス解析で初めて同定し得た分子であり、解析とともに研究のターゲットとなる。ヒトの検体採取については、内視鏡手術で低侵襲に組織を採取する方法を確立した。

(5) 低分子化合物ライブラリーによる細胞間結晶貪食作用を介した創薬

体細胞から iPS 細胞を作成し、M を分化させた。iPS 由来の M が結晶を貪食することを確認し、その定量評価法を確立した。健常者と結石患者の iPS 細胞を作成し、貪食能が異なる因子の同定を今後、試みていく。貪食能の定量から低分子ライブラリーを用いた創薬研究の基盤を確立した。また、iPS 細胞由来のオルガノイドを作成し、薬物評価系の確立を試みている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Okada Atsushi, Matsumoto Toshio, Ohshima Hiroshi, Isomura Tatsuya, Koga Tadashi, Yasui Takahiro, Kohri Kenjiro, LeBlanc Adrian, Spector Elisabeth, Jones Jeffrey, Shackelford Linda, Sibonga Jean	4. 巻 6
2. 論文標題 Bisphosphonate Use May Reduce the Risk of Urolithiasis in Astronauts on Long Term Spaceflights	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JBMR Plus	6. 最初と最後の頁 e10550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm4.10550	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 該当する
1. 著者名 Tanaka Yutaro, Maruyama Mihoko, Okada Atsushi, Furukawa Yoshihiro, Momma Koichi, Sugiura Yuki, Tajiri Rie, Sawada Koichi P., Tanaka Shunichi, Takano Kazufumi, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Tsukamoto Katsuo, Yoshimura Masashi, Mori Yusuke, Yasui Takahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Multicolor imaging of calcium-binding proteins in human kidney stones for elucidating the effects of proteins on crystal growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95782-1	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 Unno Rei, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Hattori Tatsuya, Kawase Kengo, Okada Tomoki, Chaya Ryosuke, Tanaka Yutaro, Sugino Teruaki, Kato Taiki, Etani Toshiki, Ando Ryosuke, Okada Atsushi, Yasui Takahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 A novel approach in creating nephrostomy using a double-lumen access sheath during endoscopic combined intrarenal surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Andrology and Urology	6. 最初と最後の頁 4181 ~ 4191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tau-21-611	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 Sugino T, Taguchi K, Hamamoto S, Okada T, Isogai M, Tanaka Y, Unno R, Fujii Y, Hamakawa T, Ando R, Okada A, Yasui T.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Risk Factors for Failure of Endoscopic Management of Stone-related Ureteral Strictures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Urol J.	6. 最初と最後の頁 6697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22037/uj.v18i.6697.	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 Hamamoto Shuzo, Okada Shinsuke, Inoue Takaaki, Taguchi Kazumi, Kawase Kengo, Okada Tomoki, Chaya Ryosuke, Hattori Tatsuya, Okada Atsushi, Matsuda Tadashi, Yasui Takahiro, the SMART Study Group	4. 巻 28
2. 論文標題 Comparison of the safety and efficacy between the prone split leg and Galdakao modified supine Valdivia positions during endoscopic combined intrarenal surgery: A multi institutional analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1129 ~ 1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14655	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 Okada Tomoki, Hamamoto Shuzo, Taguchi Kazumi, Okada Shinsuke, Inoue Takaaki, Fukuta Hidekatsu, Chew Ben H., Penniston Kristina, Okada Atsushi, Yasui Takahiro	4. 巻 35
2. 論文標題 Validation of the Japanese Version of The Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire: Results from SMART Study Group	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Endourology	6. 最初と最後の頁 1852 ~ 1856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/end.2021.0292	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 Taguchi Kazumi, Okada Atsushi, Unno Rei, Hamamoto Shuzo, Yasui Takahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Macrophage Function in Calcium Oxalate Kidney Stone Formation: A Systematic Review of Literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 673690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.673690	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 Taguchi Kazumi, Yamashita Shimpei, Hamamoto Shuzo, Deguchi Ryusuke, Kawase Kengo, Okada Tomoki, Kato Taiiki, Ando Ryosuke, Okada Atsushi, Kohjimoto Yasuo, Hara Isao, Yasui Takahiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Ureteroscopy assisted puncture for ultrasonography guided renal access significantly improves overall treatment outcomes in endoscopic combined intrarenal surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 913 ~ 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14603	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 Ando Ryosuke, Nagaya Teruo, Suzuki Sadao, Takahashi Hidekatsu, Kawai Makoto, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi, Yasui Takahiro	4. 巻 53
2. 論文標題 Independent and interactive effects of kidney stone formation and conventional risk factors for chronic kidney disease: a follow-up study of Japanese men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 1081-1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-021-02803-z	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 Thongboonkerd Visith, Yasui Takahiro, Khan Saeed R.	4. 巻 12
2. 論文標題 Editorial: Immunity and Inflammatory Response in Kidney Stone Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 795559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.795559	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 該当する

1. 著者名 Daniel J Klionsky, Takahiro Yasui, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280	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 該当する

1. 著者名 Taguchi Kazumi, Chen Ling, Usawachintachit Manint, Hamamoto Shuzo, Kang Misun, Sugino Teruaki, Unno Rei, Tzou David T., Sherer Benjamin A., Okada Atsushi, Yasui Takahiro, Ho Sunita P., Stoller Marshall L., Chi Thomas	4. 巻 97
2. 論文標題 Fatty acid-binding protein 4 downregulation drives calcification in the development of kidney stone disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1042 ~ 1056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.01.042	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 該当する

1. 著者名 Okada Atsushi, Aoki Hiromasa, Onozato Daichi, Kato Taiki, Hashita Tadahiro, Takase Hiroshi, Sugino Teruaki, Unno Rei, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Mizuno Kentaro, Tozawa Keiichi, Matsunaga Tamihide, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Active Phagocytosis and Diachronic Processing of Calcium Oxalate Monohydrate Crystals in an in vitro Macrophage Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney and Blood Pressure Research	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501965	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 Unno Rei, Kawabata Tsuyoshi, Taguchi Kazumi, Sugino Teruaki, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Okada Atsushi, Kohri Kenjiro, Yoshimori Tamotsu, Yasui Takahiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Deregulated MTOR (mechanistic target of rapamycin kinase) is responsible for autophagy defects exacerbating kidney stone development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 709 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2019.1635382	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 Sugino Teruaki, Okada Atsushi, Taguchi Kazumi, Unno Rei, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Mogami Tohru, Kohri Kenjiro, Yamashita Hitoshi, Yasui Takahiro	4. 巻 316
2. 論文標題 Brown adipocytes and 3-stimulant-induced brown-like adipocytes contribute to the prevention of renal crystal formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F1282 ~ F1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00523.2018	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 Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi, Sugino Teruaki, Unno Rei, Ando Ryosuke, Gao Bing, Tozawa Keiichi, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Helper T cell signaling and inflammatory pathway lead to formation of calcium phosphate but not calcium oxalate stones on Randall's plaques	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 670 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13950	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 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Kawase Kengo, Hamamoto Shuzo, Hattori Shota, Chaya Ryosuke, Okada Tomoki, Tanaka Yutaro, Sugino Takeru, Unno Rei, Taguchi Kazumi, Ando Ryosuke, Okada Atsushi, Nakamura Masanori, Yasui Takahiro
2. 発表標題 STONE FORMATION BY ANALYSIS OF UROFLOW DYNAMICS IN THE RENAL PELVIS
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawase Kengo, Hamamoto Shuzo, Hattori Tatsuya, Okada Tomoki, Tanaka Yutaro, Sugino Takeru, Unno Rei, Taguchi Kazumi, Ando Ryosuke, Okada Atsushi, Yasui Takahiro
2. 発表標題 THE MECHANISM OF KIDNEY STONE SUPPRESSION BY PROLINE HYDROXYLASE INHIBITOR ADMINISTRATION
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taguchi Kazumi, Unno Rei, Sugino Teruaki, Kawase Kengo, Heiko Yang, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi, Marshall Stoller, Yasui Takahiro, Tom Chi,
2. 発表標題 FATTY ACID BINDING PROTEIN 4 ATTENUATES MACROPHAGE AND TUBULAR CELLS CRYSTAL PHAGOCYTOSIS TO DRIVE RENAL CALCIUM OXALATE STONE DEVELOPMENT
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Unno Rei, Taguchi Kazumi, Manint Usawachintachit, Heiko Yang, Fadl Hamouche, Justin Ahn, David Bayne, Marshall Stoller, Thomas Chi,
2. 発表標題 MATERNAL FAMILY HISTORY OF UROLITHIASIS IS ASSOCIATED WITH EARLIER ONSET OF URINARY STONE DISEASE: RESULTS FROM RISKU
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasui Takahiro
2. 発表標題 Pathophysiology based treatment of urolithiasis.
3. 学会等名 The 10th IAU (International Alliance of Urolithiasis) Annual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井孝周
2. 発表標題 尿路結石診療の基本と未来～泌尿器科医になる先生方へ～
3. 学会等名 2020年度日本泌尿器科学会ウィンターセミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 1280.Taguchi K, Hamamoto S, Sugino T, Kawase K, Unno R, Okada A, Stoller M.L., Chi T, Yasui T
2. 発表標題 Fatty acid binding protein 4 drives calcium oxalate crystallization in the development of kidney stone disease.
3. 学会等名 EAU 2020(European Association of Urology Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 1281.Sugino T, Okada A, Chaya R, Tanaka Y, Unno R, Taguchi K, Hamamoto S, Ando R, Mogami T, Yamashita H, Yasui T
2. 発表標題 Brown adipocytes prevent kidney stone formation via heat-producing protein, uncoupling protein.
3. 学会等名 AU 2020(European Association of Urology Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 1284.Okada Atsushi, Aoki Hiromasa, Onozato Daichi, Kato Taiki, Takase Hiroshi, Ohshima Shigeru, Banno Rika, Taguchi Kazumi, Hashita Tadahiro, Matsunaga Tamihide, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 M2 macrophages differentiated from iPS cells have higher abilities to phagocytose and process calcium oxalate crystals than similarly induced M1 macrophages.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 1296.Taguchi Kazumi, Chen Ling, Hamamoto Shuzo, Sugino Teruaki, Kang Misun, Unno Rei, Benjamin A Sherer, Manint Usawachintachit, David T Tzou, Okada Atsushi, Sunita P Ho, Marshall L Stoller, Yasui Takahiro, Thomas Chi
2. 発表標題 Fatty acid binding protein 4 drives calcification in the development of kidney stone disease.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安井孝周
2. 発表標題 尿路結石診療における研究の未来
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 3.Unno Rei, Kawabata Tsuyoshi, Takase Hiroshi, Sugino Teruaki, Tanaka Yutaro, Unno Naoko, Fujii Yasuhiro, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Okada Atsushi, Kamiya Hiroyuki, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Deregulated mTOR is responsible for autophagy defect exacerbating kidney stone development.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 22.Yasui Takahiro, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi
2. 発表標題 In Japan -Treatment Guidelines and Daily Practice of Urolithiasis-
3. 学会等名 The 36th Korea-Japan Urology Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	田口 和己 (Taguchi Kazumi) (00595184)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	安藤 亮介 (Ando Ryosuke) (30381867)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	松永 民秀 (Matsunaga Tamihide) (40209581)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授 (23903)	
研究分担者	海野 怜 (Unno Rei) (40755683)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員 (23903)	
研究分担者	川端 剛 (Kawabata Tsuyoshi) (60734580)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・助教 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	岡田 淳志 (Okada Atsushi) (70444966)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	
研究分担者	濱本 周造 (Hamamoto Shuzo) (80551267)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	

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