

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23249074

研究課題名(和文) 遺伝・環境要因からみた尿路結石形成機序の統合的解明と新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Integrated elucidation of the urinary stone formation mechanism considered from heredity and environment factors, and development of the new therapeutic medicines

研究代表者

郡 健二郎 (KOHRI, KENJIRO)

名古屋市立大学・その他部局等・学長

研究者番号：30122047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,500,000円

研究成果の概要(和文)：多因子疾患である尿路結石に対し以下の5研究を行った。
 ・オステオポンチン(OPN)を分子標的とするため、ヒト腎乳頭組織のマイクロアレイ解析と重合型OPNの機能解析を進めつつある。
 ・ミトコンドリア膜輸送体の主要蛋白cyclophilin D(CpD)阻害剤NIM811の腎結石形成抑制効果とCyD欠損マウスの結石増大を確認した。
 ・M^{-/-}欠損マウスを用い抗炎症型M₂(M2)の結石防御能を証明した。
 ・ob/obマウスの結石増大とアディポネクチン・PPAR- α 作動薬の結石抑制効果を確認した。
 ・ヒトゲノムワイド関連解析で同定した3SNPのリスクアレル重複による結石形成リスク増大を示した。

研究成果の概要(英文)：We performed 5 following studies for the urinary stone, which is multifactorial disease.

I. Microarray analysis of the human renal papilla tissue and functional analyses of polymerized osteopontin (OPN) are in progress to assume OPN as a molecular target. II. A suppressant effect for the renal stone formation by cyclophilin D (CpD) repressor, NIM811 and increased stone formation in the CyD deficient mice were confirmed. III. In M^{-/-} deficient mice, stone preventive ability of anti-inflammatory M₂ (M2) was determined. IV. Increased stone formation in the ob/ob mice and stone preventive effect with adiponectin and PPAR- α promoter were confirmed. V. It was shown that overlap of the risk alleles of 3SNPs identified by human genome wide association analysis increased stone formation risks.

研究分野：医歯薬学

キーワード：尿路結石 オステオポンチン 酸化ストレス マクロファージ メタボリックシンドローム ゲノムワイド解析

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

わが国の尿路結石の生涯罹患率は急増し、男性では100人中15人にまで達しておりその過程にはオステオポニン(OPN)などの物質が係わり、結石形成初期には腎尿細管細胞のミトコンドリア障害が生じることを発見した。また、これらの病態には脂質代謝異常などの環境要因と、遺伝的要因の関与を証明した。これらの発見は、これまでの結石学の概念を根本的に変えるものとして国内外から注目されてきた。

I. 抗 OPN 抗体を用いた分子標的治療薬の開発

私たちは、尿路結石内に数%含まれる有機物質(マトリックス)が結石形成に重要と考え、OPN など数種類の物質を同定した。さらに OPN 遺伝子欠損マウスと、2つの機能ドメイン (Ca 結合領域と細胞接着領域)の変異マウスを作成し、尿路結石は OPN の存在下で結晶が尿細管細胞と接着して形成される機序を解明した。さらに細胞接着領域に隣接するトロンビン切断領域(活性型 OPN)に対する特異抗体を作成し、結石形成を抑制した。

II. 尿細管細胞ミトコンドリア障害による結石形成からみた予防薬の開発

尿路結石形成の初期段階では、酸化ストレスにより腎尿細管細胞のミトコンドリア障害が生じ、細胞の崩壊物質が尿中結晶と結合し、結石の核を形成することを見だし、ミトコンドリア膜輸送体 (MPTP)の開口阻害剤である cyclosporine A(CysA)が結石形成を抑制することを証明した。

III. マクロファージ(M ϕ)による結晶貪食作用を応用した結石溶解療法の樹立

私たちは、「尿路結石の自然消失」現象を発見し、結石消失時には M ϕ 関連遺伝子発現の増加と、腎 M ϕ が結晶を貪食する像を電子顕微鏡で捉えることに成功した。

IV. アディポサイトカインを用いた脂質ダイナミクス制御による結石予防法の開発

尿路結石と動脈硬化は、好発年齢、構成成分、高脂肪食の関与など、類似点が多く、「尿路結石はメタボリックシンドローム(MetS)の一疾患」との概念を私たちは提唱してきた。

V. ヒトゲノムワイド解析による新規関連遺伝子の同定と機能解析

再発性尿路結石患者と対照群の DNA 解析より OPN の promoter 領域の haplotype に結石形成リスクがあることを報告した。さらに尿路結石およびコントロール各 4000 症例を用いたゲノムワイド関連解析の結果、2か所に尿路結石の疾患感受性領域を同定した。

2. 研究の目的

I. 抗 OPN 抗体を用いた分子標的治療薬の開発

抗 OPN 抗体を用いた分子標的治療薬の開発を目指し、サルモデルを用いて研究を行う。

II. 尿細管細胞ミトコンドリア障害による結石形成からみた予防薬の開発

①MPT 阻害剤 NIM811 を用いた研究、② CysA 内服患者の結石有病率の調査を行う。

III. M ϕ による結晶貪食作用を応用した結石溶解療法の樹立

①M ϕ 機能不全マウスの結石形成、②結石患者と健常者の M ϕ の結石処理能に違いを

調べ、結石溶解療法に向けた基礎研究を行う。

IV. アディポサイトカインを用いた脂質ダイナミクス制御による結石予防法の開発

①MetS モデルマウスの結石形成とその機序を解明する。②アディポサイトカインと MetS 治療薬の結石予防・治療法を確認する。

V. ヒトゲノムワイド解析による新規関連遺伝子の同定と機能解析

同定された遺伝子の疾患発症への寄与を明らかにし、リスク診断による発症予防や病態解明、新規治療法の開発に結び付ける。

3. 研究の方法

【1】サル尿路結石形成モデルの作成

研究は、京都大学霊長類研究所の共同研究にて行い、実験用サル(2~4 齢 カニクイザル)に高脂肪食および活性型ビタミンD3を投与することで MetS と高 Ca 尿症を惹起させ、尿路結石モデルを作成する。結石形成の評価は、不要な殺処置を避けるために動物用 CT で行う。

【2】尿路結石の治療予防法確立に向けた5つのアプローチ

I. 抗 OPN 抗体による活性型 OPN をターゲットとした分子標的治療薬の開発

・サル尿路結石モデルを用いた結石予防効果

果:サル尿路結石モデルに対し抗体投与を行い、結石抑制効果と安全性を確認する。電子顕微鏡用に腎組織を採取し、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。腎結晶の形態は、偏光顕微鏡によって観察する。

・サル結石モデルの腎結石関連遺伝子の発現動態と腎尿細管細胞傷害の観察:腎組織・血液・24 時間蓄尿を採取し、OPN, SOD, TNF, Caspase 3 の発現定量を行う。また血液・尿検査では、結石関連因子(Ca, P, Mg, Cre, シュウ酸, クエン酸, 尿酸など)を測定する。

II. 尿細管細胞ミトコンドリア障害による結石形成とその予防法の確立

・MPTP 特異的阻害剤 NIM811 投与による結石予防効果:MPTP の中心構造である cyclophilin D (CpD)の特異的阻害剤する NIM811 (N-Methyl-4-isoleucine cyclosporine)を用い、①腎尿細管培養細胞(MDCK)へのシュウ酸カルシウム結晶の暴露によるミトコンドリア崩壊を介したアポトーシスへの NIM811 の抑制効果と、②結石モデルラットの腎結石形成に対する NIM811(2~200mg/kg/day)の抑制効果を評価する。

・CysA 投与患者における尿路結石有病率の疫学調査:CysA 投薬疾患群(移植患者、ネフローゼ症候群、重症筋無力症など)の尿路結石発生率を、非使用群と一般発生率と比較する。調査はカルテベースにて行い、結石の既往および腹部 CT における尿路結石の存在から調べる。

・サル尿路結石モデルへの NIM811 による結石予防効果:サル尿路結石モデルに NIM811 を投与し、尿路結石予防効果を確認する。

III. M ϕ による結晶貪食作用を応用した結石溶解療法の樹立

・M ϕ 機能不全マウスを用いた研究:単球刺激因子 CSF-1 遺伝子変異を有する M ϕ 機能不全マウス(op/op)を用い、結石形成を観察すると共に、腎組織での M ϕ の動向を免疫組織化学的、電子顕微鏡的(TEM, SEM)に観察する。

・結石患者尿・血液を用いたサイトカイン・ケ

モカインのマルチプレックス解析：患者の血液・尿(結石群 100 名 非結石群 100 名)を用い、MagPix®システムで 51 種類のサイトカインを同時測定し、群間で有意差検定を行う。

・結石患者と健常者の Mφ を用いたリアルタイム細胞解析：ヒト血液(結石群 20 名 非結石群 20 名)を、マイクロビーズ用分離装置を用いて Mφ を分離し培養する。MagPix®研究で同定されたサイトカインの投与が、Mφ 形態・機能に与える影響を、リアルタイム細胞解析システムで評価する。また尿管細胞への COM 結晶暴露によって産生される因子の Mφ 遊走能への影響を評価する。TEM, SEM および偏光顕微鏡を用い、各群の Mφ の結晶貪食能を評価する。

IV. アディポサイトカインを用いた脂質ダイナミクス制御による結石予防法の開発

・MetS モデルマウスを用いた結石形成促進効果：レプチン遺伝子変異を有する MetS モデルマウス (ob/ob) の腎結石形成を研究する。予備実験で ob/ob の結石形成促進を確認しており、その病態解明のために腎組織を用いたマイクロアレイを行い、関連遺伝子群の変化を捉え、治療標的となる分子マーカーを同定する。

・アディポサイトカインおよび MetS 治療薬 (PPAR 作動薬)による予防効果：ob/ob に対し、PPAR 作動薬 (PPAR-α 作動薬 fenofibrate、PPAR-γ 作動薬 pioglitazone、PPAR-α+β 作動薬 bezafibrate)を投与し、結石予防効果を確認する。

V. ヒトゲノムワイド解析による新規関連遺伝子の同定と機能解析

・ゲノムワイド関連 SNP 解析 (GWAS) を用いた新規遺伝子の同定：明らかにした尿路結石感受性領域について、疾患の発症原因となる遺伝子多型を探索する。連鎖不平衡ブロックをもとに、領域内のアミノ酸置換を伴う SNP、転写調節領域の SNP を中心にタグ SNP を抽出し、もっと強い関連を示す SNP を明らかにする。

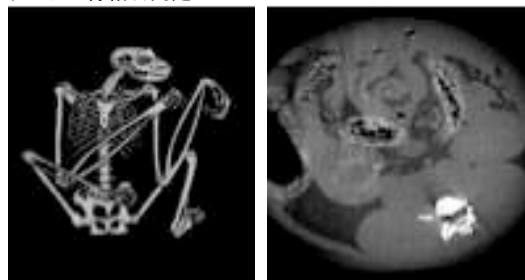
・新規同定遺伝子ノックアウトマウスの作成と機能解析：同定した遺伝子の結石発症への関与を検討する。まず免疫染色で腎における発現を確認し、遺伝子多型と血中・尿中 Ca 濃度との関連も検討する。また肥満や食事との関連を検討し、これらの遺伝子の疾患発症における生理的意義や分子メカニズムを明らかにするため、ノックアウトマウスを作成する。

4. 研究成果

【1】サル尿路結石形成モデルの作成

まずは京都大学霊長類研究所において、CT スキャンによってサルの結石有病率を確認した。しかし予想に反し、確認しうる CT のすべてで、腎結石はまったく同定することができなかった。2 年間の検討の結果、サルにおける腎結石モデル形成自体がヒトモデルとしての実験に適さないと判断した (図 1)。

図 1 サル腎結石同定のための CT scan



【2】尿路結石の治療予防法確立に向けた 5 つのアプローチ

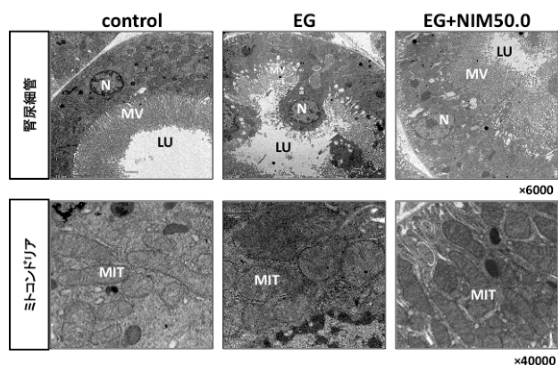
I. 抗 OPN 抗体による活性型 OPN をターゲットとした分子標的治療薬の開発

上記【1】の結果より、サル尿路結石モデルに対する抗 OPN 抗体の投与研究の一連は中止された。このため、研究をヒト腎に対する抗体投与研究へと移行させるため研究期間中、①臨床研究として内視鏡手術時に腎乳頭生検を実施し、マイクロアレイ解析による結石原基 (Randall's plaque) に関わる遺伝子変化を検討した。その結果、OPN は結石形成部位で高値を呈したが、定量 PCR での再検では有意差を認めなかった。現在免疫電子顕微鏡観察にて OPN 分布を解析している。②OPN の主要な機能として、架橋反応による重合化が報告されており、重合化 OPN は骨・動脈硬化内で確認されており、尿路結石においても強く関連が示唆される。今後、結石形成モデル動物における重合 OPN の解析を行い、抗重合 OPN 抗体を作成し、結石予防効果を検証する。

II. 尿管細胞ミトコンドリア障害による結石形成とその予防法の確立

・NIM811 投与による結石予防効果：マウス結石モデルに対し NIM811 を投与したところ、①腎尿管培養細胞 (MDCK) で有意に結晶付着を抑制し、②結石モデルラットにおいても、腎結石形成を抑制できた。電子顕微鏡観察では、ミトコンドリア崩壊の抑制を確認した (図 2)。

図 2 尿管細胞の電子顕微鏡像



MIT:ミトコンドリア, N:核, MV:微絨毛, LU:尿管管内腔

・CysA 投与患者における尿路結石有病率：名古屋市立大学病院にて、Cyclosporine A の投与を受けている患者についてカルテベースで検討した。その結果、対象疾患の CysA (ネオラル®またはサンディミュン®)投与患者 523 名中、詳細を確認できたのは 94 症例で、うち 5 例 (5.3%) に腎結石を認めた。今後の課題として母集団が少ない点と、CysA 投与量、投与期間、ステロイド併用例など、多岐にわたる関連因子が存在することが判明したため、さらなる症例の解析を進めるとともに、多変量解析を用いたリスク因子解析を行っていく。

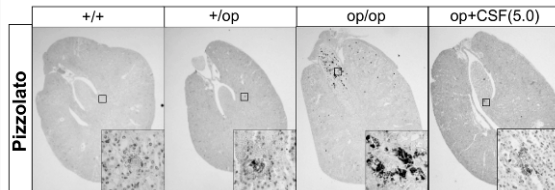
・サル尿路結石モデルを用いた NIM811 投与による結石予防効果

【1】に示した理由で研究は中止となった。このため、ヒトへの応用を検討するため、ヒト尿中 cyclophilin D の排出量を ELISA を用いて検討した。対象者は結石患者 190 名 (平均年齢 54.3 [20-86 歳]、初発 70 名、再発 111 名)、対照群 56 名 (平均年齢 58.4 歳 [23-84 歳])。尿中 CpD 値は、初発群が対照群と比較して高値の傾向を示したが、有意差を見いだせなかった。

Ⅲ. マクロファージ(Mφ)による結晶貪食作用を応用した結石溶解療法の樹立

・Mφ機能不全マウス研究: op/op に G0x 投与を行ったところ、野生型に比較して結石形成量が有意に多く、Mφサブタイプの免疫染色では、op/op ではM2(抗炎症型Mφ)が有意に減少していた。Op/op に対するM-CSFの投与は、M2の遊走を促し、結石形成を減少させた(図4)。

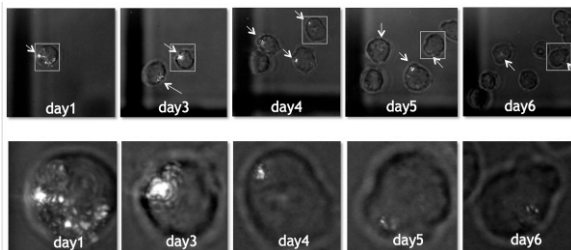
図4. op/opにおける腎結石形成



・マルチプレックス解析: 結石患者と健常者の一時尿を用い MagPix 解析を行った結果、結石群は M2 関連因子(IL-4)の尿中濃度が低く、M1 関連因子(MCP-1, GRO)が有意に高値であった。

・結石処理機能に係わるリアルタイム細胞解析: 培養 Mφ を用いた結晶貪食系を確立した。J776.1 細胞を用い、LysoTracker 処理で COM 結晶がリソゾーム内で酸性環境に暴露されることが判明した。また経時的観察で、貪食された結晶が経時的消失する像を捉えた(図5)。

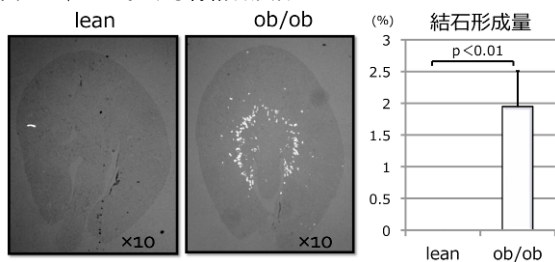
図5 Mφ貪食結晶の経時的な消失



Ⅳ. アディポサイトカインを用いた脂質ダイナミクス制御による結石予防法の開発

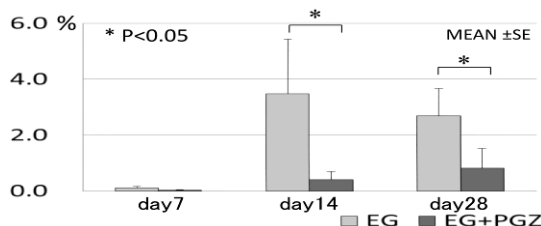
・MetS モデルマウス研究: ob/ob の腎結石形成は野生型よりも多く(図6)、マイクロアレイで酸化ストレス・炎症の亢進を同定した。

図6 ob/obにおける腎結石形成



・アディポサイトカインおよびPPAR作動薬による予防効果: ob/ob にアディポネクチン(APN)を投与し、結石形成は有意に減少した。マイクロアレイ解析で炎症反応の抑制を認めた。またラットに PPAR- γ 作動薬 pioglitazone を投与し、結石形成の抑制を認めた。(図7)

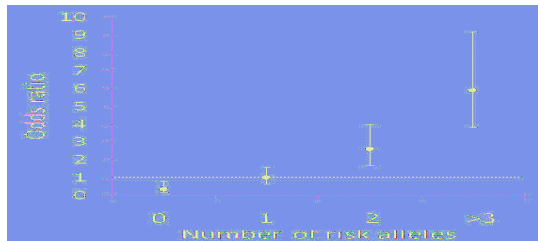
図7. PPAR- γ 投与によるラット腎結石の抑制



Ⅴ. ヒトゲノムワイド解析による新規関連遺伝子の同定と機能解析

・ゲノムワイド関連 SNP 解析(GWAS)を用いた新規遺伝子の同定: 対象: 結石患者 6,397 例 健常者 17,533 例の DNA を用い、東京大学との共同研究で新たな 3 領域の SNP (rs12654812, Rs12669187, Rs7981733) を同定した。Replication study にてこれらの SNP のリスクアレルの存在が、結石形成リスクが増加につながる事が同定された(図8)。

図8. リスクアレル数と結石リスクの増大



・新規同定遺伝子ノックアウトマウスの作成と機能解析: Replication study に時間を要したため、マウス研究までは着手できていない。しかし、上記リスクアレルはアミノ酸配列や遺伝子発現量に関連が低い領域に存在するため、ノックアウトマウス作成の意義が低いと予想された。このため、リスクアレルの有無による結石形成の前向き研究を行うため、準備を進めている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Hirose M, Matsui Y, Kon Shigeyuki, Sakai Fumihiko, Kojima Y, Hayashi Y, Tozawa K, Ueda T, Kohri K: Crucial role of the cryptic peptide SLAYGLR within osteopontin in renal crystal formation of mice. Journal of Bone and Mineral Research, 26:2967-2977, 2011(doi: 10.1002/jbmr.495.)
- Kohri K, Yasui T, Okada A, Hirose M, Hamamoto S, Fujii Y, Niimi K, Taguchi K. Biomolecular mechanism of urinary stone formation involving osteopontin. Urol Res 40:623-37.2012(doi: 10.1007/s00240-012-0514-y.)
- Niimi K, Yasui T, Hirose M, Hamamoto S, Itoh Y, Okada A, Kubota Y, Kojima Y, Tozawa K, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K: Mitochondrial permeability transition pore opening induces the initial process of renal calcium crystallization. Free Radical Biology & Medicine, 52:1207-1217, 2012 (doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.005.)
- Taguchi K, Okada A, Yasui T, Kobayashi T, Ando R, Tozawa K, Kohri K: Pioglitazone, a peroxisome proliferator activated receptor γ agonist, decreases renal crystal deposition, oxidative stress and inflammation in hyperoxaluric rats. J Urol. 2012 Sep;188(3):1002-11. (doi: 10.1016/j.juro.2012.04.103.)
- Fujii Y, Okada A, Yasui T, Niimi K, Hamamoto S, Hirose M, Kubota Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Effect of adiponectin on kidney crystal formation in metabolic syndrome model mice via inhibition of inflammation and apoptosis. PLoS One 8:e61343.2013 (doi: 10.1371/journal.pone.0061343.)
- Ichikawa J, Okada A, Taguchi K, Fujii Y, Li Z, Niimi K, Hamamoto S, Kubota Y, Umemoto Y, Itoh Y, Yasui T, Kawai N, Tozawa K, Kohri K: Increased crystal-cell interaction in vitro under co-culture of renal tubular

- cells and adipocytes by in vitro co-culture paracrine systems simulating metabolic syndrome. *Urolithiasis*, 42:17-28, 2014 (doi: 10.1007/s00240-013-0612-5)
7. Li Z, Okada A, Yasui T, Taguchi K, Ito Y, Hirose Y, Fujii Y, Niimi K, Hamamoto S, Ando R, Itoh Y, Zuo J, Tozawa K, Kohri K: A Paracrine Mechanism Involving Renal Tubular Cells, Adipocytes, and Macrophages Promotes Kidney Stone Formation in a Simulated Metabolic Syndrome Environment. *The Journal of Urology*, 2014 (doi: 10.1016/j.juro.2014.01.013)
 8. Niimi K, Yasui T, Okada A, Hirose Y, Kubota Y, Umemoto Y, Kawai N, Tozawa K, Kohri K: Novel effect of the inhibitor of mitochondrial cyclophilin D activation, N-methyl-L-isoleucine cyclosporine, on renal calcium crystallization. *International Journal of Urology*, 2014 (doi: 10.1111/iju.12425)
 9. Taguchi K, Okada A, Kitamura H, Yasui T, Naiki T, Hamamoto S, Ando R, Mizuno K, Kawai N, Tozawa K, Asano K, Tanaka M, Miyoshi I, Kohri K: Colony-stimulating factor-1 signaling suppresses renal crystal formation. *J Am Soc Nephrol*. 25:1680-97.2014 (doi: 10.1681/ASN.2013060675.)

[学会発表] (計 28 件)

1. 瀧本周造, 安井孝周, 岡田淳志, 田口和己, 小島祥敬, 戸澤啓一, 佐々木昌一, 上出利光, 郡健二郎: オステオポンチン中和抗体を用いた腎結石形成のメカニズムの解明と分子標的治療への応用. 第99回日本泌尿器科学会総会, 2011.4.21-24, 名古屋市
2. 岡田淳志, 瀧本周造, 中岡和徳, 田口和己, 窪田泰江, 小島祥敬, 梅本幸裕, 安井孝周: 実験動物モデルとの相違点から見たヒト尿路結石形成機序の解明. 第99回日本泌尿器科学会総会, 2011.4.21-24, 名古屋市
3. Okada A, Yasui T, Ichikawa J, Nakaoka K, Hirose Y, Taguchi K, Niimi K, Fujii Y, Usami M, Kobayashi T, Ando R, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Renal macrophage migration and crystal phagocytosis via inflammatory-related gene expression during kidney stone formation and elimination in mice. *AUA 2011*, 2011.5.14-19, Washington (U.S.A)
4. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Matsui Y, Kon S, Sakai F, Tozawa K, Uede T, Kohri K: A specific antibody against thrombin-cleaved osteopontin contributes to inhibition of renal crystal formation in mice. 第10回オステオポンチン研究会, 2011.6.18-19, 札幌市
5. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Niimi K, Fujii Y, Taguchi K, Tozawa K, Uede T, Kohri K: Crucial role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in renal crystal formation of mice. 1st Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS), 2011.9.7-10, London(United Kingdom)
6. Okada A, Taguchi K, Hirose Y, Niimi K, Fujii Y, Kobayashi T, Usami M, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Calcium oxalate crystals could be engulfed by macrophages during kidney stone formation in vitro and in vivo models. *European Association of Urology Annual Congress 2012*, 2012.2.24-28, Paris (France)
7. 岡田淳志, 安井孝周, 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, 伊藤恭典, 戸澤啓一, 郡健二郎: マクロファージは腎結石形成過程においてシュウ酸カルシウム結晶を貪食する. 第100回日本泌尿器科学会総会, 2012.4.21-24, 横浜市

8. Okada A, Yasui T, Taguchi K, Zaumi, Hirose Y, Niimi K, Fujii Y, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Renal macrophages could engulf calcium oxalate crystals during kidney stone formation in vitro and in vivo models. *American Urological Association Annual Meeting 2012*, 2012.5.19-24, Atlanta(USA)
9. Okada A, Yasui T, Taguchi K, Niimi K, Fujii Y, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Crystal Kinetics and Processing in Human Kidney Stone Formation: Comparison of Clinical and Pathological Findings in Stone Formers and Non-Stone Formers. *American Urological Association Annual Meeting 2012*, 2012.5.19-24, Atlanta(USA)
10. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Niimi K, Taguchi K, Tozawa K, Kohri K: A specific antibody against thrombin-cleaved osteopontin contributes to inhibition of renal crystal formation in mice. *American Urological Association Annual Meeting 2012*, 2012.5.19-24, Atlanta(USA)
11. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Niimi K, Tozawa K, Kohri K: Antigen-specific induction of thrombin-cleaved form of osteopontin contributes to inhibit renal stone formation. 第32回国際泌尿器科学会 (SIU), 2012.9.30-10.4, 福岡市
12. Okada A, Yasui T, Z Li, Taguchi K, Fujii Y, Itoh Y, Hirose Y, Usami 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)
13. 安井孝周, 岡田淳志, 宇佐美雅之, 伊藤恭典, 戸澤啓一, 東義人, 佐藤嘉一, 郡健二郎: ゲノムワイド関連解析による尿路結石の新規遺伝子領域の同定と発症リスク診断法への応用. 第101回日本泌尿器科学会総会, 2013.4.25-28, 札幌市
14. 岡田淳志, 安井孝周, 田口和己, 藤井泰普, 瀧本周造, 伊藤恭典, 戸澤啓一, 郡健二郎: 腎結石の溶解療法の開発に向けたマクロファージによるシュウ酸カルシウム結晶の貪食機序の解明. 第101回日本泌尿器科学会総会, 2013.4.25-28, 札幌市
15. Yasui T, Okada A, Usami M, Hamamoto S, Ando R, Itoh Y, Sasaki S, Tozawa K, Higashi Yoshihito, Sato Yoshikazu, Kohri K: Association of the loci 5q35.3, 7q14.3, and 13q14.1 with urolithiasis: A case-control study in the Japanese population, involving genome-wide association study. *American Urological Association Annual Meeting 2013*, 2013.5.4-8, San Diego(USA)
16. 安井孝周, 岡田淳志, 新美和寛, 田口和己, 戸澤啓一, 郡健二郎: 尿路結石のゲノムワイド解析による再発リスク診断法の確立. 第56回日本腎臓学会学術総会, 2013.5.10-12, 東京都
17. 岡田淳志, 安井孝周, 田口和己, 伊藤靖彦, 廣瀬泰彦, 宇佐美雅之, 藤井泰普, 小林隆宏, 新美和寛, 瀧本周造, 広瀬真仁, 安藤亮介, 伊藤恭典, 戸澤啓一, 郡健二郎: 腎結石の溶解療法の開発に向けたマクロファージのシュウ酸カルシウム結晶貪食機序の解明. *日本尿路結石症学会 第23回学術集会*, 2013.8.30-31, 東京都
18. Yasui T, Okada A, Usami M, Ito Y, Taguchi K, Fujii Y, Niimi K, Hamamoto S, Ando R, Hirose M, Itoh Y, Tozawa K, Higashi Yoshikazu, Sato Yoshikazu, Matsuda K, Kohri K: Association of the loci 5q35.3, 7p14.3 and 13q14.1 with urolithiasis in the Japanese population. 2nd Meeting of the EAU Section of

- Urolithiasis, 2013.9.5-7, Copenhagen
19. Okada A, Yasui T, Taguchi K, Ito Y, Hirose Y, Fujii Y, Niimi K, Usami M, Kobayashi T, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Macrophage-derived cytokines and chemokines may be novel markers to predict calcium oxalate stone formation in humans. 2nd Meeting of the EAU Section of Urolithiasis, 2013.9.5-7, Copenhagen
20. 岡田淳志, 安井孝周, 田口和己, 藤井泰普, 新美和寛, 濱本周造, 広瀬真仁, 戸澤啓一, 郡健二郎: 腎結石溶解療法に向けたマクロファージ機能解析。第63回日本泌尿器科学会中部総会、2013.11.28-30、名古屋市
21. Yasui T, Okada A, Usami M, Hamamoto S, Ando R, Itoh Y, Sasaki S, Hayashi Y, Higashi Yoshihito, Sato Yoshikazu, Kohri K: Three novel susceptibility loci identified from a genome-wide association study (GWAS) are associated with urolithiasis risk. 29th Annual EAU Congress, 2014.4.11-15, Stockholm, Sweden
22. 岡田淳志, 田口和己, 藤井泰普, 新美和寛, 濱本周造, 安井孝周, 広瀬真仁, 戸澤啓一, 郡健二郎: マルチプレックス解析を用いた尿路結石患者に特異的な尿中マクロファージ関連因子の同定。第102回日本泌尿器科学会総会、2014.4.24-27、神戸市
23. 安井孝周, 岡田淳志, 宇佐美雅之, 田口和己, 廣瀬泰彦, 新美和寛, 濱本周造, 安藤亮介, 伊藤恭典, 戸澤啓一, 東義人, 佐藤嘉一, 郡健二郎: ゲノムワイド関連解析による尿路結石リスク診断法の開発。第102回日本泌尿器科学会総会、2014.4.24-27、神戸市
24. Yasui T, Okada A, Usami M, Hamamoto S, Ando R, Itoh Y, Tozawa K, Sasaki S, Hayashi Y, Sato Yoshikazu, Higashi Yoshihito, Kohri K: Three novel loci associated with susceptibility to urolithiasis from a genome-wide association study: A case-control association study. American Urological Association Annual Meeting 2014, 2014.5.16-21, Orlando, USA
25. Okada A, Yasui T, Taguchi K, Fujii Y, Niimi K, Hamamoto S, Hirose M, Ando R, Kubota Y, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Possible new urine markers for calcium oxalate "stone formers": macrophage-related cytokines/chemokines detected by multiplex analysis. American Urological Association Annual Meeting 2014, 2014.5.16-21, Orlando, USA
26. Yasui T, Usami M, Okada A, Hirose Y, Ito Y, Fujii Y, Ando R, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Genome-wide association study identifies polymorphisms at three novel loci as urolithiasis risk factors by using single-nucleotide polymorphism analysis. SIU 2014, 2014.10.12-15, Glasgow, Scotland
27. Yasui T, Niimi K, Okada A, Taguchi K, Hamamoto S, Hirose M, Tozawa K, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K, Rodgers A: N-methyl-4-isoleucine cyclosporine: An inhibitor of cyclophilin D activation, prevents kidney stone formation by alleviating oxidative stress. SIU 2014, 2014.10.12-15, Glasgow, Scotland
28. Okada A, Yasui T, Zou Li, Unno Rei, Fujii Y, Taguchi K, Hamamoto S, Ando R, Itoh Y, Tozawa K, Sasaki S, Rodgers Allen, Kohri K: A paracrine mechanism promotes kidney stone formation in a simulated metabolic syndrome environment using in vitro and in vivo studies. 2nd of Experts in Stone Disease (ESD),

2014.12.10-13, Cape Town, South Africa

[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]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

郡 健二郎 (KOHRI KENJIRO)

名古屋市立大学 その他部局等・学長

研究者番号: 30122047

(2) 研究分担者

・松田 浩一 (MATSUDA KOUICHI)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号: 90401257

・上出 利光 (UEDE TOSHIMITSU)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授(退職)

研究者番号: 00160185

・戸澤 啓一 (TOZAWA KEIICHI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 40264733

・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

・濱本 周造 (HAMAMOTO SHUZO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 80551267

(3) 連携研究者

・広瀬 真仁 (HIROSE MASAHIRO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号: 70529172

・新美 和寛 (NIIMI KAZUHIRO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号: 70551274

・田口 和己 (TAGUCHI KAZUMI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号: 00595184

・藤井 泰普 (FUJII YASUHIRO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号: 30566229

・廣瀬 泰彦 (HIROSE YASUHIKO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号: 60381894

・宇佐美 雅之 (USAMI MASAYUKI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号: 30534755