

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670685

研究課題名(和文)「腎結石の自然消失」という新しい概念の樹立と溶解療法の開発への応用

研究課題名(英文) Establishment of the new concept, 'spontaneous elimination of kidney stones' and application to development of the dissolution therapy

研究代表者

岡田 淳志 (OKADA, ATSUSHI)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：70444966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：「腎結石が自然消失する」というこれまでの結石学にない新しい現象を、世界に先駆けて私たちは発見した。さらに、この現象には抗炎症性マクロファージ(M2型M<sup>s</sup>)の貪食作用が係わることを証明した。これらの結果を踏まえ、本研究は腎結石の溶解療法の開発に向け、M2型M<sup>s</sup>欠損マウスとヒト腎乳頭組織を用いたゲノムワイド発現解析を行った。

M2型M<sup>s</sup>欠損マウスでは、野生型マウスと比較し結石形成が有意に多く、結石形成期において免疫・炎症に関連する遺伝子発現の低下が認められた。またヒト腎乳頭組織においても、結石形成部位であるRandall's plaque周囲組織においてM2型M<sup>s</sup>関連遺伝子群の発現低下を認めた。

研究成果の概要(英文)：We discovered the new phenomenon, "spontaneous elimination of kidney stones" ahead of the world. Furthermore, We proved that the crystal phagocytosis by the anti-inflammatory macrophages (M2-typed M<sup>s</sup>) affected this phenomenon. Based on these results, this study analyzed M2-typed M<sup>s</sup> deficient mice and the genome-wide expression using the human renal papilla tissue for development of the dissolution therapy of the kidney stones.

There was significantly increased number of stones in the M2-typed M<sup>s</sup> deficient mice, and decreased expression of genes related with immunity, inflammation was recognized in comparison with the wild-type mice in the stone formative period. In addition, We recognized decreased expression of the M2-typed M<sup>s</sup>-related gene clusters in the Randall's plaques which is the original part of kidney stones at the human renal papilla tissues.

研究分野：尿路結石

キーワード：尿路結石 マクロファージ op/op Randall's plaque M2マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究の学術的背景

わが国の腎結石症の発症率は、この40年間で約3倍にも増加し、5年再発率も40~50%と難治性である。しかし予防治療薬として新たに認可された薬剤は皆無であり、現在でも飲水と食事療法が主流である。私たちは腎結石を「遺伝関連疾患」と捉え、腎結石成分の数%を占める有機物質(結石マトリックス)の遺伝因子について、結石形成機序の解明に取り組んで来た。

私たちは、腎結石形成モデルマウスの確立に世界で初めて成功し、「一度できた腎結石が自然消失する」というこれまでの結石学にない新しい現象を発見した。私たちはマイクロアレイ解析を行い、腎結石の消失には腎尿細管細胞からのM走化因子産生、結石形成領域へのM遊走、Mによる結石貪食という機序を推察した。その成果を踏まえ、M欠損マウス(op/op)による研究を行い、特に抗炎症性M(M2型M)に腎結石防御能が存在する可能性を示した。

(2) 本研究の斬新性、チャレンジ性

「一度形成された腎結石は、自排石するか外科的に除去するしかない。」というのが結石学の常識であった。このため腎結石の治療は手術が中心であり、年々最新機器が開発・導入され続けている。しかし腎結石の再発率は40~50%と非常に高く、繰り返す結石発作や手術治療は、患者の腎機能障害を進行させるだけでなく、医療費をも圧迫する要因となっている。

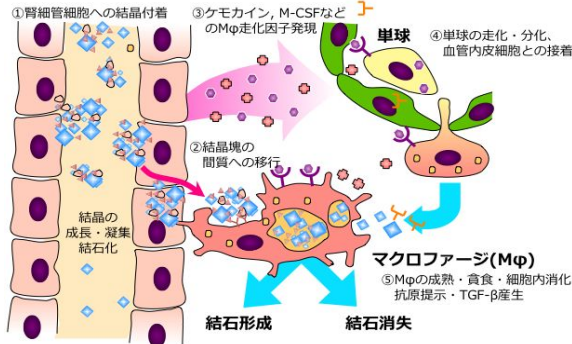


図1 これまでの研究によりマクロファージによる腎結石防

「腎結石の自然消失」は、これまでの結石学の常識を覆す概念で、この機序には、結晶の付着 結晶の間質移行 M走化因子の発現 単球の走化 Mの結晶貪食が関与することを私たちは見いだした(図1)。この機序を応用した腎結石の溶解療法の開発を私たちは目指している。腎結石溶解療法は、これまで生活習慣指導と手術療法によってのみ管理されていた腎結石を積極的に溶解できるようになる。

2. 研究の目的

本研究は腎結石の溶解療法の開発に向け、

以下の3つの研究を行う。

- (1) M2型M機能不全マウス(op/op)におけるゲノムワイド解析
- (2) ヒト血液抽出Mを用いた結晶貪食 in vitro モデルの確立と貪食制御試験
- (3) 動物を用いた腎結石防御 in vivo モデルの確立と制御因子の機能解析

3. 研究の方法

- (1) M2型M機能不全マウス(op/op)におけるゲノムワイド解析

Colony stimulating factor-1 (Csf1)遺伝子の変異を有する op/op は、macrophage-colony stimulating factor 1 (M-CSF)の産生が欠損するため、抗炎症性M(M2型M)の分化誘導が阻害されている。

これまでの研究成果として、op/opマウスに対し、腎結石モデルマウスの手法に準じてグリオキシル酸(GOx) 80mg/kgを投与した結果、投与開始6日後に野生型(wild-type)と比較して腎結石形成量が増加した。さらにM-CSFをop/opに追加投与した群では、腎結石形成量は有意に減少した(図2)。

野生型

op/op型

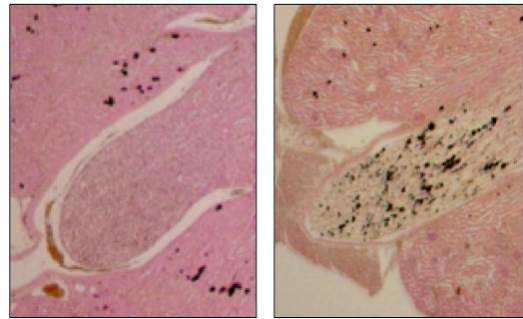


図2. M2型M欠損マウス(op/op)の腎結石形成

・本実験

8週齢雄のop/opおよび野生型に対し、GOx 80mg/kgを15日間連日腹腔内投与を行う。投与0,3,6,9,12,15日後に腎検体・血液の採取と24時間蓄尿を行う。血液・尿について結石関連生化学因子(Ca, P, Mg, 尿酸, シュウ酸, クエン酸)を調べる。腎結石形成は、シュウ酸カルシウム染色(Pizzolato染色)と偏光顕微鏡で同定し、画像解析ソフト(Image Pro Plus®)で定量化する。腎Mは、免疫染色(F4/80染色)により同定する。total RNAを抽出、cDNAに変換後、GeneChip IVT Labeling Kitを用いてビオチン標識cRNAを作成する。これをGeneChip® Mouse Genome 430 2.0 Array上にハイブリダイズさせ、洗浄・発色後スキャンする。検出された発色光より発現定量データを取得し、GeneSpring® softwareにてデータマイニングを行う。具体的には、炎症・免疫に関わるGene Pathway解析、ならびにGene Ontology解析により、M2型Mが結石形成に与える遺伝学的変化をゲノムワイドに同定する。同定された遺伝子発現変化については、摘出腎組織の免疫染色、

ならびに Western Blotting、および定量 PCR によって発現変化を確認する。

## (2) ヒト血液抽出 M を用いた結晶貪食 in vitro モデルの確立と貪食制御試験

腎結石患者及び健常者の採血を施行する。末梢血からマイクロビーズ用分離装置 (VarioMACSTM Separation Unit) を用いて M を分離培養する。また培養 M にシュウ酸カルシウム 1 水和物 (COM) 結晶を添加し、結晶貪食率を測定する。腎結石患者と健常者それぞれ 30 人のサンプルを用いて、腎結石の既往 (初発・再発) と分離 M の結晶貪食能との相違を比較する。

ヒト血液からの分離 M に対し、ヒト組換え型 M-CSF (hrM-CSF) および研究 (1) にて同定された M 関連因子で入手可能な物質を投与し、COM 結晶貪食率の変化を観察する。研究に用いた M からは RNA、蛋白を抽出し、定量 PCR、Western blotting にて関連遺伝子発現の変化を確認する。最終的に、結晶貪食率に有意な増加を認めた因子についてのみ、次段階の研究 (3) に採用する。

## (3) 動物を用いた腎結石防御 in vivo モデルの確立と制御因子の機能解析

ラットに対しシュウ酸前駆物質であるエチレングリコール (EG) を投与すると、腎シュウ酸カルシウム結石が形成される。この手法を応用して、サルにおいても腎結石形成モデルを確立する。特にサルにおいて、腎結石形成量の定量は、動物用 CT 装置をレンタルして用いることによって、同一個体による経時的な観察を実施できるとともに、動物に対する苦痛を和らげ、実験に用いる個体数を減ずることができる。EG 投与後、麻酔下に腎を採取し、Pizzolato 染色・偏光顕微鏡観察により結石形成を確認する。M 関連因子の発現に関しては、研究 (1) と同様に、摘出腎組織の免疫染色、ならびに Western Blotting、および定量 PCR によって確認する。さらに透過型電子顕微鏡を用いて、腎 M が腎結石を貪食する像を捉える。

EG 投与と併行して、研究 (1) (2) を通じて選出した M 制御因子を動物モデルに投与する。腎結石の定量は原則 CT によって行うが、採取した腎組織においても、偏光顕微鏡によって捉えた結晶を画像解析ソフトで (Image Pro Plus®) で定量化する。さらに投与薬剤による副作用を確認するため、血液を採取して肝・腎機能傷害を含めた確認を行う。

## 4. 研究成果

研究 (1) を行った成果に基づき、より現実的なヒトの臨床応用を目指した研究を行うため、研究 (2) 以降を、おもにヒト検体・組織を用いて行うものに移行させた。

### (1) M2 型 M 機能不全マウス (op/op) におけるゲノムワイド解析

+/+ および op/op マウスにグリオキシル酸 80mg/kg を連日腹腔内投与し、day0, 3, 6, 9, 12

にて腎組織を採取して RNeasy mini kit (Qiagen®) を用いて RNA を精製し、3' IVT Express kit (Affymetrix®) にて aRNA を合成後、Mouse Genome 430 2.0 Array への hybridization を行った。Data は GeneSpring GX11.0 (Affymetrix®) を用いて解析した。

その結果、グリオキシル酸投与前の op/op マウスの腎組織は +/+ と比べて、Gene Ontology 解析において、抗原結合、免疫複合体、液性免疫反応、貪食、免疫炎症反応の down-regulation を認めた。

特に結石形成期である day3-6 にかけて、op/op マウスでは血管内皮細胞の調整や炎症・細胞周期に係わる遺伝子群の up-regulation を認め、ケモカイン産生や顆粒球の活性化の促進や adenosine receptor の活性化に係わる遺伝子群の down-regulation を認めた。

一方、結石消失期である day9-12 にかけては、op/op マウスでは B 細胞やリンパ球を介した免疫機構に係わる遺伝子群の up-regulation を認め、また細胞増殖や細胞周期に係わる遺伝子群の down-regulation を認めた。

これらの結果から、op/op マウスの腎では、免疫機構の破綻によって炎症・細胞障害が促進され、結石形成の増加と消失の低下を生じた可能性が示唆された。

さらにこのデータに基づき、マウス骨髄を採取し、マイクロビーズ用分離装置 (VarioMACS™ Separation Unit) を用いて M を分離培養した。これに対し、LPS・GM-CSF を投与し M1-M を誘導させ、IL-4・M-CSF を投与し M2-M を誘導させた。各細胞に対し、シュウ酸カルシウム 1 水和物 (COM) 結晶を暴露させたところ、M2-M が有意に多くの COM 結晶を貪食した。以上の成果は論文化し、Journal of American Society of Nephrology 誌に掲載された。

### (2) M1/M2 マクロファージに着目したヒト Randall プラーク解析

先の研究成果に基づき、ヒト血液抽出 M を用いた結晶貪食 in vitro モデルの確立と貪食制御試験を行う予定であったが、この近年欧米における腎乳頭粘膜下石灰化 (Randall's plaque) が結石形成起点であるとの学説が主流となりつつあった。本研究の主目的は、ヒトに応用出来るマクロファージを応用した溶解療法の開発であるため、この学説に対応した「ヒトを対象とした臨床研究」がまずは重要であると判断した。

名古屋市立大学病院臨床試験倫理委員会での承認をえた後、「尿路結石分子標的治療を目指したゲノムワイド解析による Randall's Plaque の発症制御遺伝子の同定」を行った。

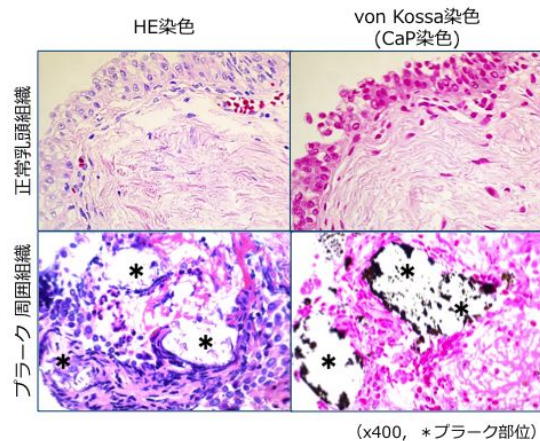
当院を含む他施設共同研究の承認をうけた病院を受診した患者のうち、他疾患にて尿管鏡視または腎摘除を施行した患者 7 名の正

常腎乳頭を対照とした。また上部尿路結石に対し経尿道的腎尿管碎石術を施行したシュウ酸 Ca 結石患者において、同一患者のプラークのない正常腎乳頭と Randall's Plaque 部位の腎乳頭組織を比較した。組織採取は内視鏡下に生検鉗子で行った。

【結果 1】プラークおよび周囲組織の形態

プラークは、リン酸 Ca の染色である von kossa にて濃染され、周囲上皮細胞などの剥離や層構造の崩壊を伴っていた(図 3)。

図 3 プラークおよび周囲組織の形態観察



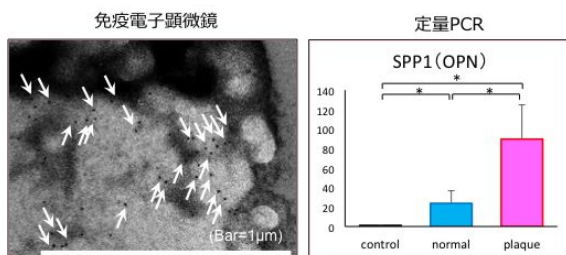
透過型電子顕微鏡では、プラークを周囲細胞の細胞質内にコラーゲン様物質の集積を認めた。X 線解析による元素分析でもプラークは Ca と、P で構成されていた。

【結果 2】プラーク周囲における OPN・M 関連遺伝子の発現

免疫電子顕微鏡で、プラーク上にびまん性に、OPN 集積を認め、定量 PCR でも Plaque 部位では、control・normal と比べ有意に OPN 発現が高値であった(図 4)。

図 4 プラークおよび周囲組織での OPN 発現

また、プラーク部位では抗炎症 M マーカー CCR2 発現が低値で、炎症性ケモカイン・サ



イトカイン CCL2・IL6 の発現が高値であった。

【結果 3】Microarray によるプラーク周囲組織の網羅的遺伝子発現解析

クラスタリング解析によって、Control と、シュウ酸 Ca 結石患者の腎乳頭組織の遺伝子発現は、正常部・プラーク部にかかわらず発現パターンは有意に分離された。特に control に比べ、結石患者の正常・プラーク部位で発現増加・低下する遺伝子は共通していた。

さらに Gene Ontology 解析では、control に比べて、イオンチャネル、チャネル・シグナル活性、細胞間シグナル経路に関連する遺伝子群が発現増加し、コラーゲン、蛋白・Ca イオン結合、細胞接着・創傷治癒に関連する遺伝子群が発現低下した。

一方、シュウ酸 Ca 結石患者のプラーク部と正常部の比較では、NGAL、インターロイキン、OPN、好中球、M の関連遺伝子がプラーク部位で 2 倍以上発現増加し、GO 解析で細胞マトリックス・リモデリング・免疫反応が抽出された。また、Na・K・水チャネルに関連する遺伝子が 0.5 倍以下に発現低下し、GO 解析でプラーク周囲では、チャネル活性、Na・K イオン・水輸送、腎形成能が抽出された。

さらに遺伝子ネットワーク解析で、インターロイキンや好中球・M を中心としたシグナル伝達・炎症性サイトカインの活性化と、Na・K チャネルなどの抑制系が関連していた。

これらの結果を定量 PCR で確認した結果、プラーク周囲では LCN2, IL11, SLP1, MMD の発現が高値で、SLA12A1, NALCN の発現が低値であった。同様に免疫染色では、プラーク部位では、上皮細胞・周囲間質において、LCN2・IL11 の発現が強く、SLC12A1・NALCN の発現が弱くなっていた。

以上の結果 1~3 の結果を踏まえ、Randall's Plaque の発生機序を以下に考察する。まず正常腎盂乳頭部に、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、水チャネルの異常、尿細管上皮細胞の障害、好中球・M の活性化・遊走が起こる。次いで、尿細管上皮細胞が apoptosis し、コラーゲン・OPN が集積して Randall's Plaque が形成され、結石が形成されると考えられる。この成果は論文文化し、Journal of American Society of Nephrology 誌に近日 Accept された。

本研究の成果は、動物モデルを元に推論した結石形成メカニズムと強く関連するものであり、これらのデータは将来の治療創薬・診断法への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

1. Taguchi K, Hamamoto S, Okada A, Unno R, Kamisawa H, Naiki T, Ando R, Mizuno K, Kawai Y, Tozawa K, Kohri K, Yasui T: Genome-wide gene expression profiling of Randall's plaques in calcium oxalate stone formers. J Am Soc Nephrol 2016 [Accepted](査読あり).
2. Taguchi K, Okada A, Hamamoto S, Unno R, Kobayashi T, Ando R, Tozawa K, Gao B, Kohri K, Yasui T. Differential Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and Receptor- $\gamma$  on Renal Crystal Formation in Hyperoxaluric Rodents. PPAR Res. 2016;2016:9605890. doi: 10.1155/2016

- /9605890. (査読あり)
- Rodgers A, Mokoena M, Durbach I, Lazarus J, de Jager S, Ackermann H, Breytenbach I, Okada A, Usami M, Hirose Y, Ando R, Yasui T, Kohri K. Do teas rich in antioxidants reduce the physicochemical and peroxidative risk factors for calcium oxalate nephrolithiasis in humans? Pilot studies with Rooibos herbal tea and Japanese green tea. *Urolithiasis*. 2015 [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00240-015-0855-4 (査読あり)
  - Taguchi K, Okada A, Hamamoto S, Iwatsuki S, Naiki T, Ando R, Mizuno K, Tozawa K, Kohri K, Yasui T: Proinflammatory and Metabolic Changes Facilitate Renal Crystal Deposition in an Obese Mouse Model of Metabolic Syndrome. *J Urol*. 194:1787-96. 2015 doi: 10.1016/j.juro.2015.07.083. (査読あり)
  - Taguchi K, Hamamoto S, Okada A, Mizuno K, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K, Yasui T. First case report of staghorn calculi successfully removed by mini-endoscopic combined intrarenal surgery in a 2-year-old boy. *Int J Urol*. 22:978-80. 2015 doi: 10.1111/iju.12860. (査読あり)
  - Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Koiwa S, Taguchi K, Itoh Y, Kawai N, Hashimoto Y, Tozawa K, Kohri K: Efficacy of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position for staghorn calculi. *J Endourol*. 29:19-24. 2015 doi: 10.1089/end.2014.0372. (査読あり)
  - Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Takeuchi M, Taguchi K, Shibamoto Y, Iwase Y, Kawai N, Tozawa K, Kohri K. Developments in the technique of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position. *Urology* 84:565-70. 2014 doi: 10.1016/j.urology.2014.04.020. (査読あり)
  - 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. (査読あり)
  - Zuo L, Tozawa K, Okada A, Yasui T, Taguchi K, Ito Y, Hirose Y, Fujii Y, Niimi K, Hamamoto S, Ando R, Itoh Y, Zou J, Kohri K: A paracrine mechanism involving renal tubular cells, adipocytes and macrophages promotes kidney stone formation in a simulated metabolic syndrome environment. *J Urol*191:1906-12. 2014 doi: 10.1016/j.juro.2014.01.013. (査読あり)
  - Ichikawa J, Okada A, Taguchi K, Fujii Y, Zuo L, 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. (査読あり)

〔学会発表〕(計 16 件)

- 岡田淳志:ガイドラインに基づいた尿路結石症の診断と治療。第 22 回愛知県泌尿器科医学会総会・理事会、2015.6.20、ウェスティンナゴヤキャッスル(愛知県名古屋市中)
- 岡田淳志, 田口和己, 安藤亮介, 安井孝周, 梅本幸裕, 河合憲康, 戸澤啓一, 佐々木昌一, 林祐太郎, 郡健二郎: 尿路結石の破碎効果を高める正しい修得法。第 103 回日本泌尿器科学会総会、2015.4.18-21、石川県立音楽堂 他(石川県金沢市)
- 岡田淳志, 安井孝周, 田口和己, 海野怜, 藤井泰普, 瀨本周造, 広瀬真仁, 戸澤啓一, 郡健二郎: シュウ酸カルシウム結石患者に特異的な新規尿中因子 IL-4 の同定。第 103 回日本泌尿器科学会総会、2015.4.18-21、石川県立音楽堂 他(石川県金沢市)
- Okada A, Taguchi K, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: The roles of osteopontin in the kidney stone formation process as a stone matrix and activator of crystal elimination by macrophages. The 30th Annual Congress of the European Association of Urology, 2015.3.20-24, Madrid (Spain)
- Okada A, Yasui T, Zou Li, Unno R, 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. 2<sup>nd</sup> of Experts in Stone Disease (ESD), 2014.12.10-13, Cape Town (South Africa)
- 岡田淳志: 2. 尿路結石の再発予防(2) 薬物療法。第 66 回西日本泌尿器科学会卒後教育プログラム、2014.11.6-8、倉敷市芸文館(岡山県倉敷市)
- 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)
- 岡田淳志, 田口和己, 藤井泰普, 新美和寛, 瀨本周造, 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、神戸国際会議場 他（兵庫県神戸市）
9. 岡田淳志、田口和己、安藤亮介、窪田泰江、安井孝周、梅本幸裕、河合憲康、戸澤啓一、林祐太郎、郡健二郎：トレーニングは治療成績を向上させる。第 27 回日本泌尿器内視鏡学会、2013.11.7-9、ウェスティンナゴヤキャッスル他（愛知県名古屋市）
  10. 岡田淳志、田口和己、安藤亮介、窪田泰江、安井孝周、梅本幸裕、河合憲康、戸澤啓一、林祐太郎、郡健二郎：ESWL の破砕効率 100%を目指すためのテクニック。第 27 回日本泌尿器内視鏡学会、2013.11.7-9、ウェスティン名古屋キャッスル 他（愛知県名古屋市）
  11. 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 (Denmark)
  12. 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、濱本周造、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。第 23 回日本尿路結石症学会、2013.8.30-31、学術総合センター（東京都千代田区）
  13. Okada A, Taguchi K, Ando R, Umemoto Y, Itoh Y, Yasui T, Sasaki S, Kohri K, Hamamoto S: Effect of an ultrasonic targeting method for kidney and proximal ureter stones on the success rate of shock wave lithotripsy. American Urological Association Annual Meeting 2013, 2013.5.4-8, San Diego (USA)
  14. 岡田淳志、安井孝周、田口和己、藤井泰普、濱本周造、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、2013.4.25-28、さっぽろ芸術文化の館（北海道札幌市）
  15. 岡田淳志、飯田啓太郎、田口和己、藤井泰普、岩月正一郎、内木拓、井村誠、神沢英幸、広瀬真仁、梅本幸裕、河合憲康、佐々木昌一、郡健二郎：R2-U1 結石に対する ESWL 成功率における超音波照準の有用性。第 101 回日本泌尿器科学会、2013.4.25-28、さっぽろ芸術文化の館（北海道札幌市）
  16. Okada A, Yasui T, Zuo 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)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

郡 健二郎 (KOHRI Kenjiro)  
名古屋市立大学・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

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： 70529172

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

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

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

### (3) 連携研究者

なし