

PRESS RELEASE

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、
名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブと同時発表

平成 31 年 1 月 28 日
名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

尿路結石の新規尿中マーカーを発見

(—尿路結石患者では、マクロファージ機能が低い可能性を証明—)

研究成果は、科学誌「Clinical and Experimental Nephrology (クリニカル・アンド・
エクスペリメンタル・ネフロロジー)」
2019 年 1 月 21 日掲載

尿路結石は、腎臓内で形成され、それが下降することで尿管（尿の通り道）が詰まり、
強烈な背部痛を引き起こし、放置をすると腎不全や尿路感染を引き起こし命にも関わる疾
患です。尿路結石は、戦後、食生活の欧米化とともに増加し、わが国では約 10%の人が
罹患する国民病になりつつあり、多くの人々を苦しめています。またその再発率は 5 年で
50-60%と大変高く、新たな予防薬や再発リスク法の開発は重要な課題となっています。
これまでの尿路結石のリスク評価は、尿中のカルシウムなどを測定する生化学検査が中心
であったが、有効とはいいがたいものでした。

またその治療法は、結石のサイズが小さい場合は体外への自然排石を待ちますが、なか
なか排石されなかったり、あるいはサイズが大きい場合には、衝撃波や内視鏡で破碎をす
る手術が行われています。しかし、それはできてしまった結石を砕くだけの方法であり、
次の結石の再発に対しては何も効果を持ちません。現在においても、結石のもっとも有効
な再発予防法は「水分をしっかりと摂ること」であり、これは約 2000 年前から全く変わっ
ていません。

名古屋市立大学大学院医学研究科の岡田淳志准教授（腎・泌尿器科学分野）らは、
2008 年にマウスを用いた研究で「尿路結石が自然に消える」現象を世界で初めて捉え、
その現象がマクロファージによる結石溶解であることを報告しました。その後の研究によ
り、マクロファージのうちM2と呼ばれる炎症を抑えるマクロファージが、結石を予防し
うることを発見しています。そしてこのたびの臨床研究においては、尿路結石患者と健康
な人ではM2の誘導因子であるインターロイキン4（IL-4）など炎症関連蛋白の尿中
濃度が明らかに違うことを世界で初めて発見しました。

尿路結石は、動脈硬化を悪化させるようなメタボリックシンドローム（高血圧、糖尿
病、高脂血症）や高尿酸血症、骨粗鬆症などでも再発率が増加することが分かっています。
そのため、再発予防には多量の飲水その他、食事指導やそうした疾患の薬物療法が行わ

れています。またそのリスク診断は、尿中のカルシウムなどを測定する尿生化学が中心であるが有効とは言えず、尿路結石は増え続けています。

岡田准教授らの研究グループは、かねてより「結石ができやすい人はマクロファージの能力が弱い可能性がある。ヒトが本来持つマクロファージの機能をサポートすることにより、結石を溶解する治療法に繋がる」との仮説のもと研究を続けてきました。この仮説を証明するため、人の尿中の炎症関連蛋白質を複数測定することによって、尿路結石患者と健康な人とを区別できる因子を発見することに成功しました。特にその中で、IL-4 は岡田准教授らが長年研究してきた結石溶かす可能性がある M2 マクロファージの誘導因子であり、尿路結石患者では IL-4 が明らかに低いことを証明しました。

尿路結石において、M2 マクロファージの機能が結石患者で低いことを証明した研究成果は、新たな診断マーカーとなりうるだけでなく、M2 マクロファージを活性化させることが尿路結石の予防に繋がる可能性を示す重要なものです。

なお、これらのマーカー値と尿路結石のリスクなどの検証は、今後行う予定です。

ポイント

- 尿路結石は増加の一途を辿っており、新たな予防法・リスク診断法の開発が望まれています。
- 岡田准教授らによるマウスを用いた実験によって、抗炎症性マクロファージ(M2)が尿路結石を予防しうることを、過去に報告しています。
- 本研究では、ヒトの尿を解析することによって、尿路結石患者と健康な人で尿中濃度が大きく異なる炎症関連因子があることを証明しました。
- その中で、抗炎症性マクロファージ(M2)の誘導因子である IL-4 は尿路結石患者で低い値を示すことが分かりました。
- これにより、ヒトにおいても抗炎症性マクロファージ(M2)の機能が弱いことが結石ができる原因である可能性が、世界で初めて示されました。
- この成果は、尿中 IL-4 が新たな診断マーカーとなりうる可能性を示しただけでなく、M2 マクロファージを活性化させることが尿路結石の予防に繋がることを示す重要な発見となります。

【研究成果の概要】

名古屋市立大学大学院医学研究科の岡田淳志准教授（腎・泌尿器科学分野）らは、ヒトの尿を用いた解析で、尿路結石患者と健常者をはっきりと区別しうる尿中マーカー（IL-4, IL-1a, GM-CSF, IL-1b, IL-10）を発見し、さらに尿中のマグネシウムを加えることによって、その診断力はさらに増すことを証明しました。

背景

尿路結石のリスク評価は、おもに尿生化学を用いて行われてきました。私たちは尿生化学と炎症関連因子を統計学的に解析することにより、尿素結石のリスク因子を同定することを試みました。

方法

名古屋市立大学病院を受診した男性患者(20-79歳)を、結石の経験がない対照群(48名)と、シュウ酸カルシウム結石の経験がある2つの結石群(初発群22名と再発群40名)の3群に分類しました。25 μ Lの一時尿サンプルを用い、18個の候補尿中蛋白を1 MagPix[®]システムを用いたマルチプレックス解析(図1)で測定しました。

図1. マルチプレックス解析



結果

対照群と初回群を分類する単変量ロジスティック回帰モデルでは、インターロイキン(IL)-1aとIL-4はROC曲線下の有意に高い面積(それぞれ1.00と0.87、両方で $P < 0.01$)を示す独立した因子でした。

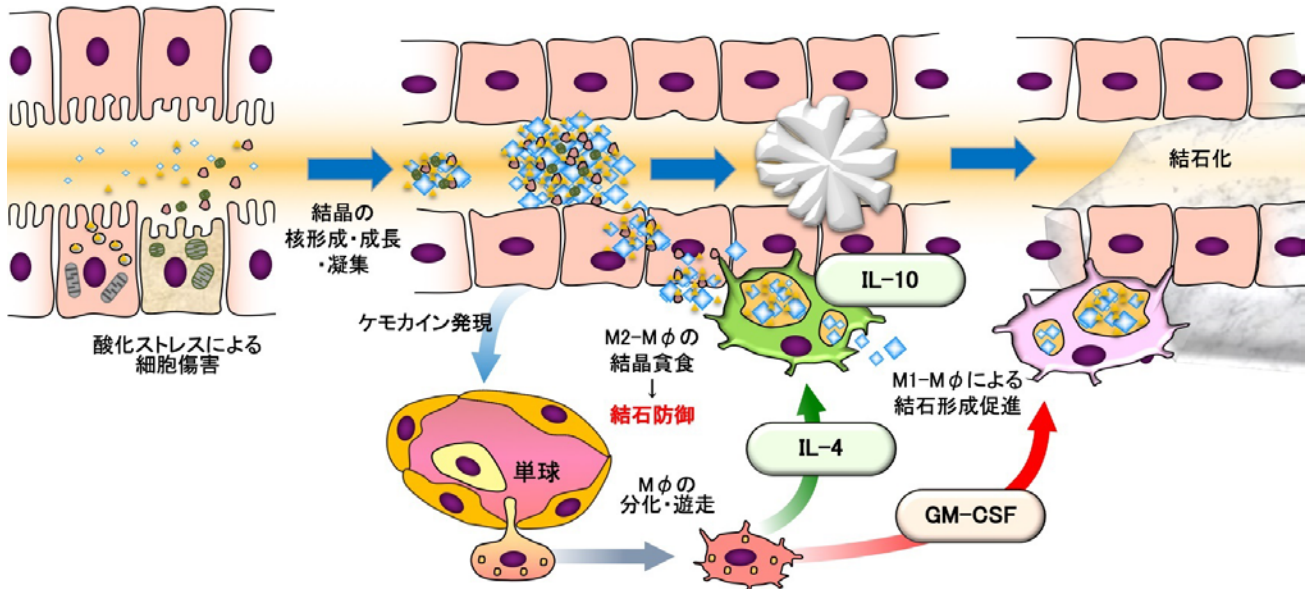
IL-4および顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を用いた多変量モデルは、IL-4を用いた単変量モデルと比較して、ROC曲線の下でより高い領域(0.93)を示しました。対照群、初回群、および再発群の分類では、IL-4、GM-CSF、IL-1b、IL-10、および尿中マグネシウムを含む多項ロジットモデルの精度が最も高くなりました(一致率82.6%)。

結論

IL-4、IL-1a、GM-CSF、IL-1b、およびIL-10は、尿路結石を有する患者から対照個体を正確に区別することができる尿中炎症関連因子として同定されました。さらに尿生化学データ

を組み合わせた分析は、尿結石形成のリスクをより明確に評価する指標を提供する可能性があります。(図2に模式図を示す)

図2. 本論文の結果から推定される尿路結石形成機序



マウスを用いた研究から、腎臓内でできた結石のもと(結晶)は、IL-4によって誘導されたM2マクロファージ(IL-10を産生)が取り込んで溶かしてしまうことが分かっている。また、結石形成を促進するM1マクロファージは、メタボリックシンドロームなどによってGM-CSFで誘導されることが分かっている。

本研究の成果から、結石患者ではIL-4とIL-10が少なく、GM-CSFが高いことから、ヒトにおいてもマクロファージのM1/M2のバランスで結石ができる可能性があることを、世界で初めて発見した。

【研究助成】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金(JSPS 科研費 JP 15H04976, 15K10627, 16K11054, 16K15692, 16K20153)、武田科学財団、日本尿路結石学会による助成を受けて行われました。

【掲載された論文の詳細】

【論文タイトル】

Identification of new urinary risk markers for urinary stones using a logistic model and multinomial logit model.

「ロジスティックモデルと多項ロジットモデルを用いた、尿路結石の新規尿中リスクマーカーの
同定」

【著 者】

岡田淳志* (*Corresponding author) 、安藤亮介、田口和己、濱本周造、海野怜、杉野
輝明、田中勇太郎、水野健太郎、戸澤啓一、郡健二郎、安井孝周

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野

【掲載学術誌】

「Clinical and Experimental Nephrology (クリニカル・アンド・エクスペリメンタ
ル・ネフロロジー)」

【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

岡田 淳志 (おかだ あつし)

名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授

腎・泌尿器科学分野

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Tel : 052-853-8266 Fax : 052-852-3179

E-mail : a-okada@med.nagoya-cu.ac.jp