

総説, 講座

ネコ尿管の線維化メカニズムの解明

岩井 聡美

北里大学獣医学部獣医学科 小動物第2外科学研究室

要 約

ネコの尿管閉塞における最も多い原因は結石によるものであるが、それに付随して血餅などの凝固物、炎症産物、組織片や腫瘍、外傷、線維症、ミネラルやマトリックスからなる塞栓子などによっても閉塞を招来する。ネコの閉塞の原因として、尿管結石が72～87%を占めるが、主な結石の種類としては、シュウ酸カルシウム結石、ストルバイト結石である。現在では、上部尿路における結石の約99%がシュウ酸カルシウム結石であるといわれている。そこに付随して、ネコは尿管の線維化が強く発現するため、結石を摘出した後も、狭窄や閉塞として腎後性腎障害が継続する可能性が高い。今回、マウスを用いて、シュウ酸カルシウムビーズを尿管に埋め込み、尿管内腔からの尿管損傷と尿管閉塞を同時に誘発できるモデルを作成し、ネコの尿管線維化のメカニズムと早期発見マーカー、治療へ向けた検討について概要を解説する。

キーワード：ネコ尿管結石症、シュウ酸カルシウム結石、尿管線維化、尿管損傷・閉塞マウスモデル、ネコ・マウス相同性

はじめに

ネコの尿管閉塞における最も多い原因は結石によるものであるが、それに付随して血餅などの凝固物、炎症産物、組織片や腫瘍、外傷、線維症、ミネラルやマトリックスからなる塞栓子などによっても閉塞を招来する^{1～3)}。ネコの閉塞の原因として、尿管結石が72～87%を占めており^{4, 5)}、主な結石の種類としては、シュウ酸カルシウム結石、ストルバイト結石である。現在では、ネコの上部尿路における結石の約99%がシュウ酸カルシウム結石であるといわれている^{6～10)}。

シュウ酸カルシウム結石の原因は、尿中へのカルシウム排泄が増加するためにおこる高カルシウム尿症（吸収性カルシウムの過剰摂取、パラソルモンによる骨吸収、ビタミンD過剰による消化管吸収促進など）、高シュウ酸塩尿症（シュウ酸塩の過剰摂取

およびシュウ酸前駆物質であるビタミンCの過剰摂取、ビタミンB6不足によるシュウ酸生成の増加など）、低クエン酸尿症（尿細管性アシドーシスなど）、シュウ酸カルシウム形成阻害因子（マグネシウムやオステオポンチンなどのタンパク質）の減少、高比重尿症、尿pHの酸性化などあげられる^{11～14)}。一般的に、シュウ酸カルシウム結石は老齢での発生が多いといわれているが、特にネコの腎臓では老齢性変化として尿細管間質性腎炎が発生し、尿細管でのカルシウム再吸収が低下するため、高カルシウム尿症へ発展することが一つの要因である。さらに、シュウ酸カルシウム結石は下部尿路よりも上部尿路である腎臓や尿管で発生しやすい傾向にあり、これもまた老齢性変化である高カルシウム尿症を示唆する理由の一つと考えられている。一方で、若齢でありながら、腎盂や尿管にシュウ酸カルシウム結石が発生する症例も多く、この理由の一つとして、ストルバイ

ト用のフードとして市販されている食餌の過剰な普及が関連しているともいわれている^{12,14)}。ストルバイト用フードの作用として、①尿pHを酸性化させること、②シュウ酸カルシウム阻害因子である尿中のマグネシウム濃度が減少すること、③塩化ナトリウムの添加により尿中カルシウム排泄量を増加させて高カルシウム尿症を招来することなどがあり、これらの要因が関連して尿中にシュウ酸カルシウム結晶や結石が析出しやすくなると考えられている¹⁵⁾。

ネコの尿管閉塞

尿管組織の経時的变化は、閉塞していた期間に

よってかわる。ラットの尿管における線維化の流れは、尿管組織が受傷すると平滑筋層の肥大が起こり、6週間程度かけて徐々に線維組織へと置換していくと報告されている¹⁶⁾。線維化の速度や重症度は種差が存在するが、ネコでも同様の変化が、同じような経過で起こる可能性があるといわれているが^{17,18)}、ネコにおいては線維化が重篤化する可能性は高い。特に、ネコの組織治癒はその組織や周囲組織の損傷度にも影響を受け、犬と比較して肉芽腫を招来しやすいうえに、進行が緩徐である¹⁹⁾。結石はすでに膀胱内へ移動していたとしても、損傷が強かった部位の尿管は線維化が継続して狭窄や閉塞する(図1)。

尿管は左右二本存在するために、片側の腎臓が正

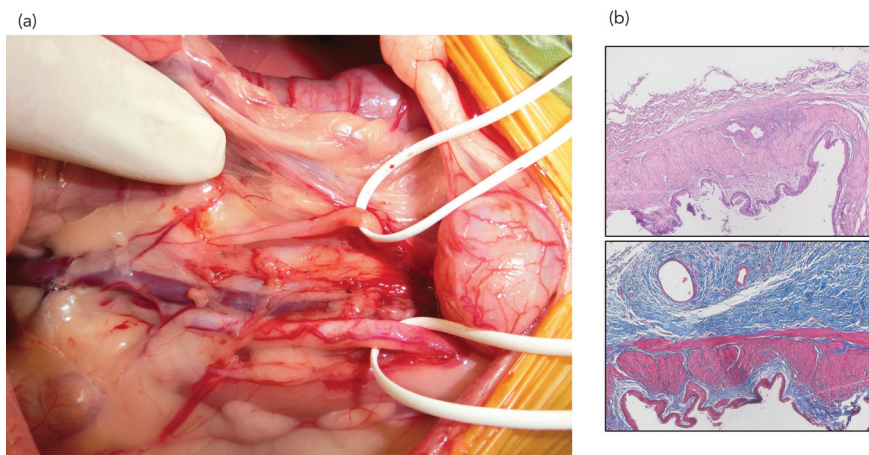


図1 ネコの尿管の線維化

- a. ネコ尿管の手術中写真。尿管が白く重度な線維化を起こしている。
b. ネコの線維化した尿管の病理組織学的所見。上段；ヘマトキシリンエオジン染色，下段；マッソントリクローム染色

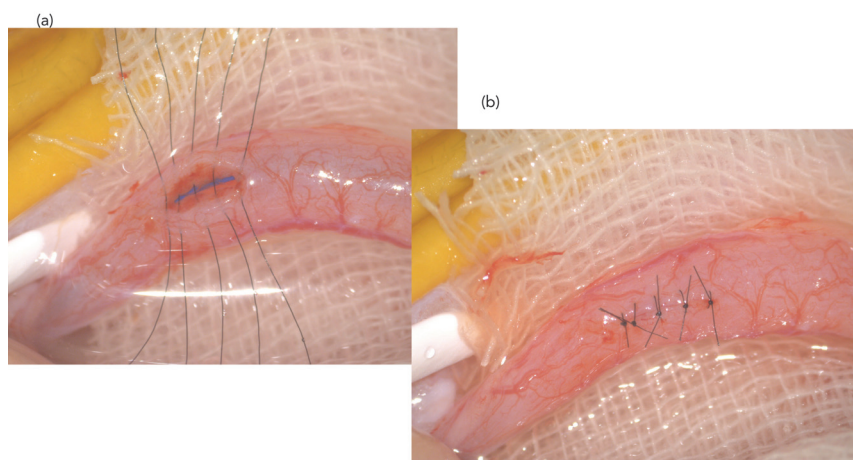


図2 尿管切開術

- a. 結石を摘出したのち、9-0ナイロンにて創面の組織が併置されるように運針して、縫合糸を設置する。
b. 創面が合致していることを確認しながら単純結節縫合する。

常時の25%以上で尿管が閉塞していなければ、一方の尿管閉塞のみでは尿毒症のような重篤な症状を発現しない。このため、偶発的に発見されるか、もう片方の尿管も閉塞が起こるまで見逃されることとなり、閉塞している期間が明確でない場合が多い。

ネコ尿管結石に対する治療とジレンマ

尿管閉塞に対する現在の治療選択肢としては、尿管瘻造設術、尿管切除術と吻合術、尿管ステント留置術、皮下尿管バイパス（SUB）システム設置などの外科的再建術がある^{20,21)}。しかし、ネコの尿管の解剖学的特徴と外科的再建術の技術的な難しさから、

これらの手術を実施できる施設は限られている。

本学附属動物病院小動物診療センターでは、手術用顕微鏡を用いた組織学的再建術を行っている。尿管切開術（図2）、尿管の部分切除による尿管端々吻合術（図3）、尿管膀胱新吻合術（図4）が主な術式となる²⁰⁾。術式の選択は、尿管内腔の閉塞状態を確認した上でおこなっており、術式選択そのものにも経験が必要である。

SUBシステムは他の外科的方法よりも実施が容易で、広く用いられているが、慢性尿路感染症、チューブの移動、システム再閉塞など数多くの合併症が報告されている^{22,23)}。これらの問題により、術後管理の負担が増加し、この手術に対する不安もで

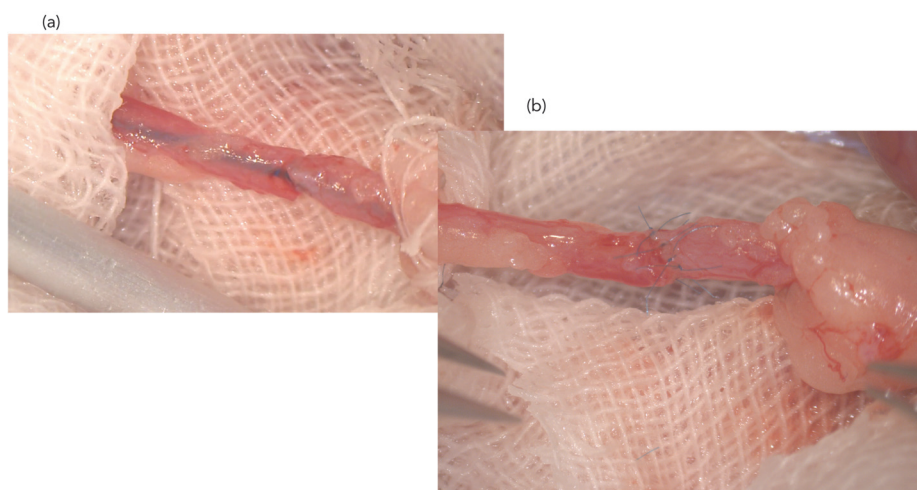


図3 尿管端々吻合術

- a. 断端の断面積を拡大するために、縦切開を加え、尿管がねじれないように配置する。
b. 全周を単純結節縫合し、縫合糸間から漏れがないようにリークチェックしたところ。

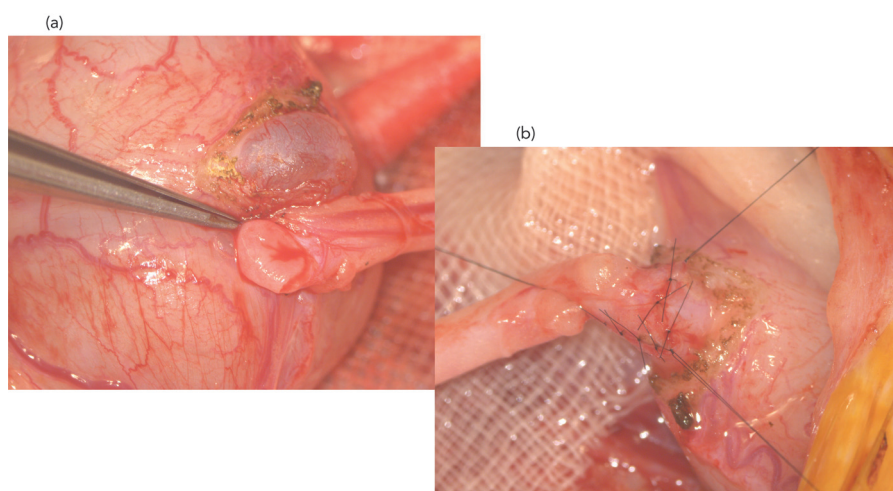


図4 尿管膀胱新吻合術

- a. 尿管を縦切開し、膀胱の粘膜を露出した。
b. 支持糸を設置したのち、それらの間に単純結節縫合を加えた。

は始めている。

ACVIMコンセンサス²⁴⁾に記載されているように、腎機能低下のリスクがあるため、特に、ネコにおいては内科的治療が推奨されておらず、有効な内科的治療法はない。

尿管結石症は、尿管の機能的および形態的变化を引き起こし、典型的な変化としては、閉塞による近位部の拡張、結石による慢性肉芽腫形成、線維化、そして尿管狭窄のなどがあげられる。特に、ネコの尿管径は約0.4mmで²⁵⁾、犬よりもかなり狭く、結石が尿管内に留まりやすいことが特徴である。加えて、ネコにおける尿管結石症による尿管損傷の程度は、犬、ヒト、マウスとは異なると考えられる。これらの組織学的変化に伴い、尿管平滑筋の蠕動運動は低下する。実際に、ネコの尿管結石症手術では、蠕動運動はほとんど観察されないが、犬では蠕動運動が維持されることが多く、小さな結石や炎症産物は膀胱へ排出することができる。さらに、ネコの組織治癒は肉芽組織形成を起こしやすく、犬よりも再生能力が低いと考えられている。ネコの尿管損傷のメカニズムは他の動物種とは異なり、依然として不明な点が多いため、線維化を予防したり、尿管機能を回復させたりする治療法は現在存在していない。

マウスを用いた尿管損傷・閉塞モデルの開発

これまでの研究では、マウスやラットにおいて尿管結紮術によって尿管閉塞モデル、腎後性の腎傷害モデルが作製されてきた。しかしながら、こうした実験において尿管障害に特化したモデルは存在しなかった。一方で、尿管特異的な傷害モデルは存在するが、挫滅といった外からの傷害や単純な結紮による圧負荷であり、尿管内腔からの傷害モデルはこれまで作られてこなかった。腎盂と尿管が拡張した状態が長く続くと、腎臓から膀胱へ尿を送り込むための尿管の蠕動も妨げられ、その結果、尿管壁を構成する筋組織が線維化することが知られているが、尿路結石による尿管損傷については調べられていない。ネコでは、結石は不可逆的な尿管損傷を引き起こし、結石だけでなく尿管自体の治療も必要となる²¹⁾。しかし、このネコ特異的な尿管損傷のメカニズムは依然として不明である。

そこで我々は、人為的に尿管内腔にシュウ酸カルシウムを埋め込むことで尿管の線維化の程度について検討を行い、今後のシュウ酸カルシウム結石による尿管の線維化の研究に有用なモデルマウスの作出を行なった(図5)²⁶⁾。

このモデル作出は、20gのマウスの尿管にシュウ酸カルシウムビーズを埋め込む作業であり、安定したモデルの作出には熟練のマイクロサージェリー技術を要するかなり高度なモデルとなる。したがって、

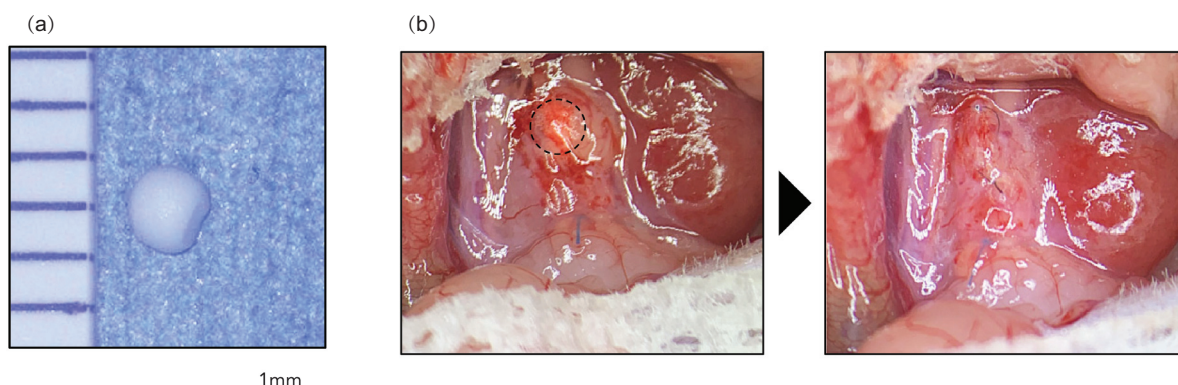


図5 尿管内腔からの尿管損傷・閉塞マウスモデルの作成

- a. シュウ酸カルシウムビーズ
- b. 左より、シュウ酸カルシウムを尿管内に埋め込み(点線内)、切開部分を10-0ナイロン糸にて連続縫合を行った。

尿管内腔からの損傷と、それによって生じる炎症や線維化のメカニズム、ひいては予防法や治療法を正確に検討するために重要なモデルとなった²⁶⁾。

その結果、変性好中球の浸潤、異物巨細胞の出現、移行上皮の過形成などの尿管炎症が認められた。加えて、肉芽組織形成、上皮剥離、筋層への結合組織の伸展といった線維化の特徴も観察された(図6)²⁶⁾。ここで重要なポイントは、①尿管が拡張しているだけでも線維化は進行すること、②シュウ酸カルシウムが存在することで、線維化が重篤化すること、③もちろん、腎臓への腎後性損傷は必然的に起こることである。

これから理解しなければならないことは、①尿管拡張を放置することによって、尿管の線維化を重篤化させること、②線維化することによって外科的組織再建が難しくなる可能性が高まること、③腎後性腎障害により急性腎障害だけでなく慢性腎臓病へ移行させてしまうリスクが上昇することである。

したがって、我々の本検討から、尿管閉塞の病態を発見した場合には、臨床徴候の有無にかかわらず、ACVIMのコンセンサスに従い²⁴⁾、外科的対応あるいは精密検査を実施することを推奨する根拠を明確にすることができた。

しかしながら、マウスとネコでは尿管損傷の種差

があるため、これらのマウスモデルをネコの尿管閉塞に直接適用することはできない。したがって、閉塞のメカニズムを解明し、結石治療を研究し、尿管損傷に対する治療法を開発するためには、適切なネコの尿管閉塞モデルが必要である。

ネコとマウスの相同性

ネコとマウスの病態変化は全て同じという訳ではない。したがって、ネコとマウスのシュウ酸カルシウム結石によって損傷した尿管組織をもとに、線維化に関わる分子の選定を行っている。未だ進行中であるため全容を記載できないが、すでに解明に至っている部分をご紹介します。

ネコにおける尿管線維化メカニズムの一端の解明

我々はまずマクロファージのアポトーシス阻害因子(AIM; Apoptosis Inhibitor of Macrophage, 別名CD5L)に着目した。

1999年に、宮崎らが発見したAIMは²⁷⁾、マクロファージによって産生される循環血液タンパク質であり、血流中でIgMペンタマーと不活性複合体を形成する²⁸⁾。AIMはIgMから解離して活性化すると、

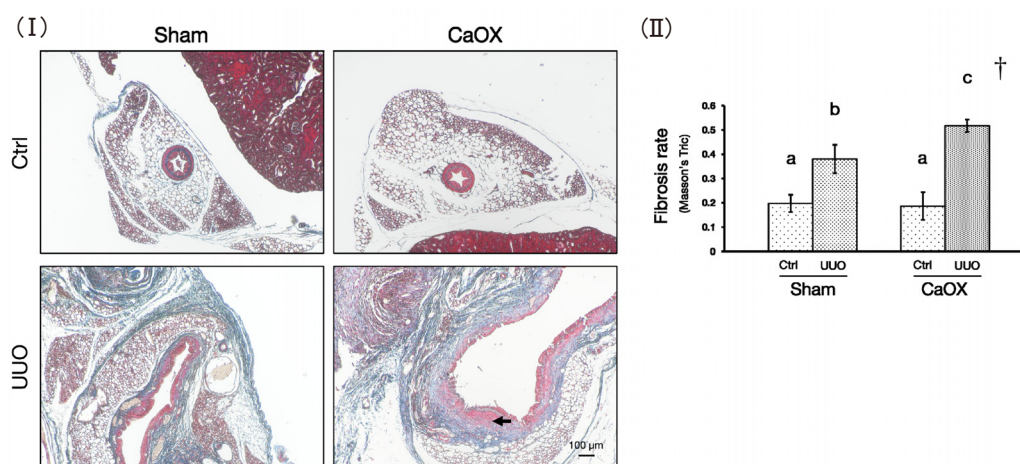


図6 マウス尿管損傷・閉塞マウスモデルにおける尿管の病理組織学的所見

- I. マッソントリクローム染色を施した代表的な顕微鏡写真(×100, 各群 n = 5)。矢印は線維化した筋層を示す。スケールバーは100 μmを示す。
- II. 線維化スコア(各群 n = 5)。データは一元配置分散分析(†)を用いて比較し、続いてTukey-Kramerの事後検定を行った。データは3～6個の独立したサンプルからの平均値±標準偏差で表した。†: P < 0.001
a vs. b: P < 0.05 a vs. c: P < 0.05 b vs. c: P < 0.05

細胞残骸や損傷関連分子パターン (DAMPs) などの様々な生物学的老廃物に結合し、マクロファージによる食食を促進するように標識する。AIMのこのメカニズムは、様々な疾患の発生と関連している。

我々は、ネコのAIMはヒトやマウスのものとは異なることがわかった^{29,30)}。急性腎障害 (AKI) において、AIMはヒトやマウスでは自己修復を促進する³¹⁾が、ネコではこの回復機構が障害されている³⁰⁾。通常、IgMに結合したAIMは糸球体濾過バリアを通過できない。しかし、AKI時には、ヒトやマウスのAIMはIgMから解離し、糸球体を通過して近位尿細管の老廃物に結合して、尿細管上皮細胞による食食作用を促進することで早期回復を促す³¹⁾。

対照的に、ネコのAIMはマウスのAIMよりもIgMに対する親和性が1000倍高く³⁰⁾、AKI発症時に解離を防ぎ、それによって原尿への濾過を阻害する。その結果、回復が阻害され、線維化が進行し、慢性病態へと至る一つの機序であることを解明することができた。さらに、我々は、過去の研究において、ネコAIMを導入したマウスは、野生型マウスと比較して急性腎障害 (AKI) による死亡率が高く、組換えAIMの投与は腎機能と生存率の両方を改善することを発見した³⁰⁾。AKIからの回復が阻害されると、慢性腎臓病 (CKD) へと容易に進行する可能性があり、ネコのAIMが腎疾患による死亡率に大きく影響している可能性を示唆している。

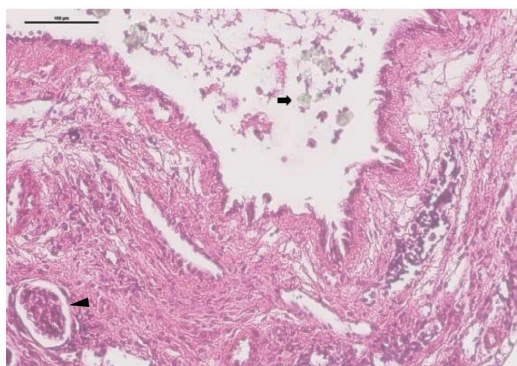
これらの知見に基づき、ネコの腎疾患におけるAIMの役割はこれまで報告されているが、ネコの尿管損傷におけるAIMの関与についてはこれまで研究されていない。そのため、ネコAIMの種特異的な挙動を考慮すると、ネコの尿管結石症による尿管損傷および線維化に見られる種差にAIMが関与しているのではないかと仮説を立て、研究を進めた。

次の研究では、ネコAIMを導入したマウスにシュウ酸カルシウムビーズを移植することで尿管損傷・閉塞モデルを作製し、このマウスモデルが尿路結石症によるネコの尿管閉塞の適切なモデルとなり得るかどうかを検討した。遺伝子改変マウスモデルを用いてネコAIMの尿管損傷への影響を検討した研究は、これが初めてであった³²⁾。

シュウ酸カルシウム結石は表面が粗く、尿管内を移動する際に粘膜損傷をおこす。尿管の組織損傷は線維化を惹起し、尿管壁の肥厚、狭窄、または閉塞を引き起こす。組織病理学的変化では、尿管上皮の剥離、好中球、マクロファージ、リンパ球、形質細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖、肉芽組織の形成、筋層と固有層の境界の不明瞭化などが認められ (図7, 図8)、これらの変化は以前我々が報告したように³⁶⁾、シュウ酸カルシウムビーズを尿管に移植したC57BL/6Jマウスでも誘発された変化と同様であった。

本研究の結論として、ネコのAIMがマウスのAIM

(a)



(b)

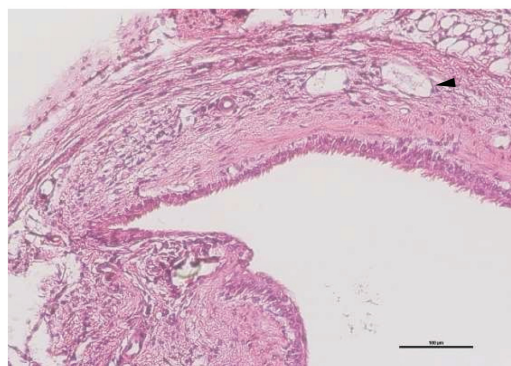


図7 マウス実験における尿管組織の病理組織学的所見

HE染色画像 (×100)。スケールバーは100 μ mを示す。

- 軽度の炎症細胞浸潤と血管拡張 (矢じり)、およびシュウ酸カルシウムビーズによる尿路上皮の剥離 (矢印) が観察される。
- 尿路上皮の剥離は認められない。

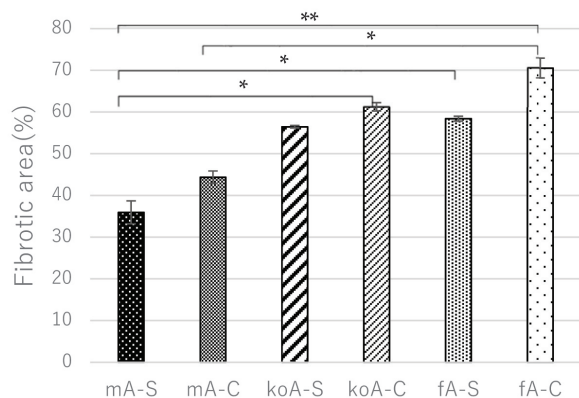


図8 線維化面積の比較

マッソントリクローム染色において線維化面積を定量化した。ネコ化したAIMマウスやAIMノックアウトマウスは線維化が有意に高まった。データは、Kruskal-Wallis検定に続いてSteel-Dwass検定によるペアワイズ比較を用いて比較した（各群n=6, 各サンプル3視野）。

とは異なる表現型を示し、尿管内腔損傷に対する反応が特異的であることを明らかにした³²⁾。これは、AIMが尿管結石症に対する組織反応に関与していること、そしてネコのAIMがネコに見られる線維化の感受性増加に寄与している可能性を示唆した³²⁾。これは、IgMに対する高い親和性を特徴とするネコのAIMが、シュウ酸カルシウム誘発性損傷に対する尿管線維化の増加と関連していることを初めて明らかにし、これらの知見は、ネコ特有の尿管病変および線維化の進行の分子基盤に関する新たな考察となった。

しかし一方で、線維化メカニズムは一筋縄ではない複雑なメカニズムを有している。この一つの機序によってのみ制御されている訳ではなく、さらなる検討がこれからも必要であることを示している。我々は、このようにネコの尿管線維化のメカニズムやマーカーの探査を進めながら、早期に発見し、治療に入ることができる情報解明に邁進している。

ネコ尿管閉塞における治療への警鐘

尿管閉塞が生じることによって、尿管の線維化が悪化することは理解していただけたと思う。腎後性腎障害に対する考察は今回割愛しているが、もちろん尿管閉塞による腎臓の損傷、その後の病態変化に対する研究は、モデル作成もたやすいため数多く行

われている。AKI to CKDという概念は人でもいわれているが、特にネコにおいては強くその病態を発現していると考えられる。

臨床において、尿管閉塞時にステロイドを用いた治療について問われることが多かったが、筆者としては腎臓への影響を考慮すると使用しない方がよいであろうという返答に留まっていた。したがって、先行のマウスモデルを用いて、尿管へのステロイドの影響についても探査することにした。

ステロイド系抗炎症薬は次の二つの主要な経路により強力な抗炎症作用を示す。一つ目はアネキシン-1 (annexin A1) の発現を誘導することによりホスホリパーゼA₂ (PLA₂) の活性を抑制する経路である。これによりアラキドン酸の放出が抑えられ、COX経路が阻害されることによりプロスタグランジンやロイコトリエンなど炎症性エイコサノイドの産生が抑制される。二つ目は細胞内グルココルチコイド受容体 (GR) と結合し、核内へ移行することで転写因子NF- κ Bの活性を抑制する経路である。NF- κ BはIL-1 β , TNF- α , IL-6などの炎症性サイトカインや接着分子の発現を誘導する主要経路であるため、その抑制により慢性炎症反応が広範に抑えられる。また、AP-1 (c-Fos/c-Jun) など他の転写因子も抑制され、炎症性遺伝子群の発現が抑制される。

一方で、ステロイドにより抑制されるPGの一つであるPGE₂は線維芽細胞の増殖・遊走・コラーゲン産生および筋線維芽細胞化を抑制し、EP2/EP4経路を介して抗線維化的に働くことが示されている。実際にEP2作動薬は複数の腎線維化モデルにおいて線維化を抑制し、またCOX-2を阻害するとコラーゲンの沈着が促進されることが報告されている。

このように、ステロイド系炎症薬は尿管閉塞の治療において抗炎症作用や鎮痛作用を期待して投与されている一方で、PGE₂の産生を抑制することにより尿管や腎臓の線維化をむしろ促進している可能性がある。腎後性AKI時のステロイドによる腎損傷については報告されているが、ステロイドが尿管に対して及ぼす影響についてはまったく解明されていない。

本研究の結果から、unilateral ureteral obstruction (UUO) を行ったAKIモデルにおいて、尿管では線

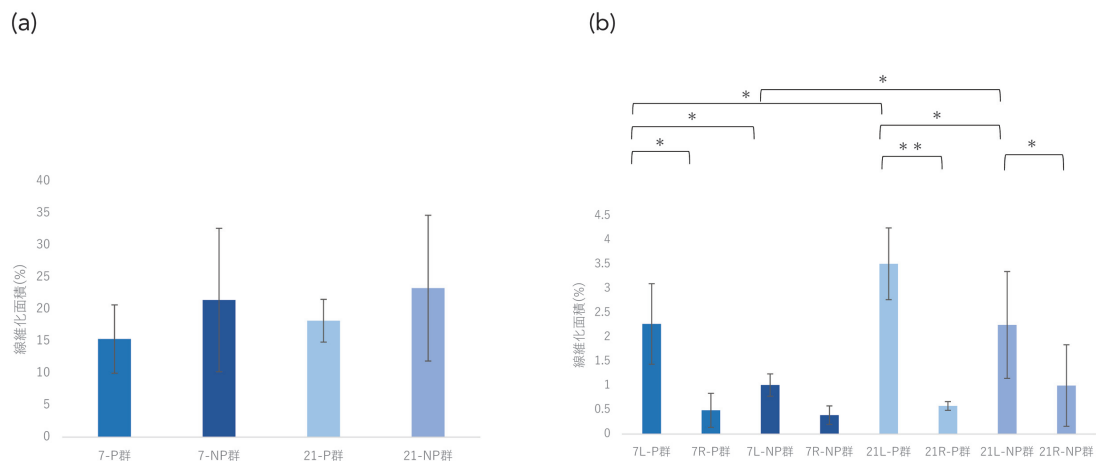


図9 尿管損傷・閉塞マウスモデルにおけるステロイドの影響

- a. 尿管組織：ステロイドを使用しても尿管の線維化はほぼ変化なかった。
 b. 腎臓組織：尿管閉塞によってAKIとなった腎臓組織は、ステロイドを投与することで有意に線維化した。

維化の抑制効果はみられず、AKIの腎臓での線維化が促進したことがわかった。以上より、UUOによる尿管拡張と腎後性AKIに対するステロイド投与は、尿管への作用はほぼないうえに、腎臓に対しては副作用としての反応をもたらしした(図9)(投稿準備中)。この結果は、臨床での治療において経験的な治療を行ってはいけないことを明確にしたものであり、大変重要な情報を示すことができた。

展望

我々は、ネコにおける尿管の病態変化が特異的であり、他動物種と異なる部分が多くあるため、その解明に尽力してきた。線維化のメカニズム解明、早期診断マーカー、新規治療法の確立など、未だ道中半であるが、確実に歩みを進めてきている。線維化のメカニズムは尿管だけでなく、全身の線維化にも通ずる部分があるはずで、ネコの組織治癒におけるメカニズム解明の一助ともなると考えている。もちろん、尿管閉塞時の尿管蠕動の停止が引き金となる腎後性腎障害を軽減できる治療法が開発されれば、完全閉塞で緊急的に死亡するリスクを軽減できることはもちろん、さらには、尿管の線維化を予防することで、腎後性にかかる腎臓への圧負荷を減らし、腎機能の緩徐な悪化をもくいとめることができるよ

うになり、ひいては腎臓病に関連する死期を延ばし延命につなげることが可能となることも念頭に研究を進めている。

これらの解明は壮大な目標、テーマであり、本項では、研究が進行段階のものも含め、全てを開示できないが、今後の診療に生きる情報をお届けしていけるような研究を進め、多くの命が救われるよう尽力していきたい。最後まで読んでいただき感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Lane IF: Urinary system. In: Consultations in feline internal medicine, 6th ed. (August, J. R. ed.), pp. 467-532. Saunders Elsevier, St. Louis (2009)
- 2) McLoughlin MA, Bjorling DE: Ureters. In: Textbook of small animal surgery, 3rd ed. (Slatter, D. ed.), pp. 1619-1628. WB Saunders, Philadelphia (2003)
- 3) Westropp JL, Ruby AL, Bailiff NL *et al.*: Dried solidified blood calculi in the urinary tract of cats, J Vet Intern Med, 20, 828-834 (2006)
- 4) Kyles AE, Stone EA, Gookin J *et al.*: Diagnosis and surgical management of obstructive ureteral calculi in cats: 11 cases (1993-1996), J Am Vet Med Assoc, 213, 1150-1156 (1998)
- 5) Wormser C, Clarke DL, Aronson LR: Outcomes of ureteral surgery and ureteral stenting in cats: 117 cases (2006-2014), J Am Vet Med Assoc, 248, 518-525 (2016)
- 6) Kyles AE, Hardie E, Wooden BG *et al.*: Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with

- ureteral calculi: 163 cases (1984–2002), J Am Vet Med Assoc, 226, 932–936 (2005)
- 7) Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL *et al.*: Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985–2004), J Am Vet Med Assoc, 231, 570–576 (2007)
- 8) Kyles AE, Hardie EM, Wooden BG *et al.*: Management and outcome of cats with ureteral calculi: 153 cases (1984–2002), J Am Vet Med Assoc, 226, 937–944 (2005)
- 9) Low WW, Uhl JM, Kass PH *et al.*: Evaluation of trends in urolith composition and characteristics of dogs with urolithiasis: 25,499 cases (1985–2006), J Am Vet Med Assoc, 236, 193–200 (2010)
- 10) Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP *et al.*: Trends in the frequency of calcium oxalate uroliths in the upper urinary tract of cats, J Am Anim Hosp Assoc, 41, 39–46 (2005)
- 11) Ching SV, Fettman MJ, Hamar DW *et al.*: The effect of chronic dietary acidification using ammonium chloride on acid-base and mineral metabolism in the adult cat, J Nutr, 119, 902–915 (1989)
- 12) Kirk CA, Ling GV, Franti CE *et al.*: Evaluation of factors associated with development of calcium oxalate urolithiasis in cats, J Am Vet Med Assoc, 207, 1429–1434 (1995)
- 13) Smith BH, Stevenson AE, Markwell PJ: Urinary relative supersaturations of calcium oxalate and struvite in cats are influenced by diet, J Nutr, 128, 2763S–2764S (1998)
- 14) Thumchai R, Lulich J, Osborne CA *et al.*: .Epizootiologic evaluation of urolithiasis in cats: 3,498 cases (1982–1992), J Am Vet Med Assoc, 208, 547–551 (1996)
- 15) Lulich JP, Osborne CA, Thumchai R *et al.*: Epidemiology of canine calcium oxalate uroliths. Identifying risk factors, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 29, 113–122 (1999)
- 16) Chuang YH, Chuang WL, Liu KM *et al.*: Tissue damage and regeneration of ureteric smooth muscle in rats with obstructive uropathy, Br J Urol, 82, 261–266 (1998)
- 17) Kyle M: Ureters. In: Veterinary Surgery Small Animal, 2nd ed., E-BOOK. (Johnston, S. A., Tobias, K. M. eds.), Elsevier, St. Louis (2018)
- 18) Zaid MS, Berent AC, Weisse C *et al.*: Feline ureteral strictures: 10 cases (2007–2009), J Vet Intern Med, 25, 222–229 (2011)
- 19) Bohling MW: Wound healing. In: Feline soft tissue and general surgery. (Langley-Hobbs, S. J., Demetriou, L., Ladlow, J. F. eds), pp.171–175. Saunders Elsevier, New York (2014)
- 20) 岩井 聡美: 猫の尿管結石症, 日本獣医麻酔外科学会誌, 52(1), 1–13 (2021)
- 21) Zaid MS, Berent AC, Weisse C *et al.*: Feline ureteral strictures: 10 Cases (2007–2009), J Vet Intern Med, 25, 222–229 (2011)
- 22) Berent AC, Weisse CW, Bagley DH *et al.*: Use of a subcutaneous ureteral bypass device for treatment of benign ureteral obstruction in cats: 174 ureters in 134 cats (2009–2015), J Am Vet Med Assoc, 253, 1309–1327 (2018)
- 23) Kulendra NJ, Borgeat K, Syme H *et al.*: Survival and complications in cats treated with subcutaneous ureteral bypass, J Small Anim Pract, 62, 4–11 (2020)
- 24) Lulich JP, Berent AC, Adams LG *et al.*: ACVIM Small Animal Consensus Recommendations on the Treatment and Prevention of Uroliths in Dogs and Cats, J Vet Intern Med, 30, 1564–1574 (2016)
- 25) Kochin EJ, Gregory CR, Wisner E *et al.*: Evaluation of a method of ureteroneocystostomy in cats, J Am Vet Med Assoc, 202, 257–260 (1993)
- 26) Watanabe M, Ando R, Sugisawa R *et al.*: A novel in vivo model of ureteral fibrosis induced by calcium oxalate beads in C57BL/6J mice, Urolithiasis, 51, 119 (2023)
- 27) Miyazaki T, Hirokami Y, Matsushashi N *et al.*: Increased susceptibility of thymocytes to apoptosis in mice lacking AIM, a Novel murine macrophage-derived soluble factor belonging to the scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily, J Exp Med, 189, 413–422 (1999)
- 28) Hiramoto E, Tsutsumi A, Suzuki R *et al.*: The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein, Sc. Adv, 4, eaau 1199 (2018)
- 29) Sugisawa R, Komatsu G, Hiramoto E *et al.*: Independent modes of disease repair by AIM protein distinguished in AIM-felinized mice, Sci Rep, 2018, 8, 13157.
- 30) Sugisawa R, Hiramoto E, Matsuoka S *et al.*: Impact of feline AIM on the susceptibility of cats to renal disease, Sci Rep, 2016, 6, 35251.
- 31) Arai S, Kitada K., Yamazaki T *et al.*: Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice, Nat Med, 22, 183–193 (2016)
- 32) Machida Y, Watanabe M, Suzuki F *et al.*: Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) modulates calcium oxalate-induced ureteral fibrosis in AIM-felinized mice, Int J Mol Sci, 2025, 26 (18). 9117; <https://doi.org/10.3390/ijms26189117>