

2016
Feb
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

老化とくに骨粗鬆症の診断に有用な血中バイオマーカーの発見

本学 30 期生で現在、福島県立宮下病院において地域医療に従事している小山大輔医師は、本学・抗加齢医学研究部の黒尾 誠教授、幹細胞制御研究部の古川雄祐教授の協力のもとに、老化とくに骨粗鬆症の診断に有用な血中バイオマーカーを発見しました。その研究成果が *Biochemical and Biophysical Research Communications* 誌の平成 27 年 11 月 27 日号に掲載されましたので、小山先生に研究の経緯と意義を伺いました。

論文：Koyama, D., Sato, Y., Aizawa, M., Maki, T., Kurosawa, M., Kuro-o, M. and Furukawa, Y.: Soluble α Klotho as a Candidate for the Biomarker of Aging. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 467: 1019-1025, 2015.

リンク先 <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X15307221>>

Q1. 今回の研究で測定した可溶性 α Klotho とは何ですか？

α Klotho は本学・抗加齢医学研究部の黒尾 誠教授が 1997 年に同定した遺伝子で、その産物は FGF23 の共受容体として腎尿細管に発現し、リンの排泄に働いています。 α Klotho の発現が低下すると、血中リン濃度が上昇し、CPP と呼ばれるコロイド粒子を形成、無菌性炎症を惹起して、動脈硬化・肺気腫・骨粗鬆症などの老化現象を加速させると考えられています。慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease; CKD) においては α Klotho が低下しており、様々な合併症の原因となっています。 α Klotho は尿細管細胞の膜に局在しますが、N末端の切断ないしは alternative splicing によって短縮型 (可溶性 α Klotho) が生成されます。可溶性 α Klotho は血液・尿・髄液などで検出されることが分かっていますが、その生物学的意義はまだ完全には解明されていません。

Q2. 今回の研究のきっかけについて説明してください。

現在勤務している福島県立宮下病院は、福島県の奥会津と呼ばれる新潟県との県境に近い地域にあります。当院の診療圏である三島町、金山町、昭和村などはいずれも住民の過半数が 65 歳以上という日本屈指の高齢化率を誇っております。自治医科大学での後期研修中に、Klotho 遺伝子の腎特異的な発現制御に関する研究 (FASEB J. 2012; 26: 4264-74.) に携わったことから Klotho 遺伝子と老化の関連に興味を持っておりました。従来の Klotho に関する臨床研究は CKD との関連について焦点をおいた研究が多く、純粋に老化、あるいはそれに伴う疾病との関連を調べた研究はあまり報告されておられません。そこで後期研修が終了し、再度僻地勤務をするにあたり、宮下病院でもできる研究を行いたいと考え、今回の臨床研究を計画しました。

Q3. 今回の研究成果について説明してください。

同意が得られた通院患者様の定期検査の際に、血中の可溶性 α Klotho、FGF23 等を測定し、他の臨床検査値・病歴・合併症・服薬状況等との比較解析を行いました。その結果、血中可溶性 α Klotho は加齢に伴って減少しますが、CKD の各 stage 間での有意差は認められませんでした。その一方、血中 FGF23 は年齢との相関は見られず、CKD stage の

進行に伴って有意に増加していることが明らかになりました。

また、可溶性 Klotho と FGF23、活性型 VitD3 や intact PTH、その他のカルシウム・リン代謝に関わる因子との相関係数を求めると、可溶性 Klotho は estimated GFR と正の相関 ($r = 0.365$; $P < 0.01$)、また年齢 ($r = -0.453$; $P < 0.001$)、FGF23 ($r = -0.384$; $P < 0.01$)、血清リン値 ($r = -0.285$; $P < 0.05$) と負の相関を示すことが明らかになりました。さらに多変量解析によって高齢者において、可溶性 α Klotho は有意に年齢および FGF23 と逆相関し、eGFR とは有意な相関がないことが明らかになりました。また可溶性 α Klotho の発現と種々の合併症、服薬との関連を検討してみると、可溶性 α Klotho、FGF23 のいずれも骨粗鬆症の有無で有意差を認めました(図参照.)。過去に *in vitro*、*in vivo* で報告されていたアンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬、スタチン等の薬剤や他の合併症との関連は認められませんでした。

Q4. 今回の研究の意義と今後期待されることは？

従来の可溶性 α Klotho に関する臨床研究は CKD との関連についての報告がほとんどで、今回の論文は老化、特に骨粗鬆症との関連を示せたことに新規性があると考えられます。血中可溶性 α Klotho、FGF23 はいずれも比較的簡便に測定でき、骨粗鬆症のバイオマーカーとして臨床に応用できる可能性が高いと考えられます。今後、大規模臨床試験での追試や基礎的研究を行い、その有効性を検証していくことで臨床応用につなげることができればと考えております。

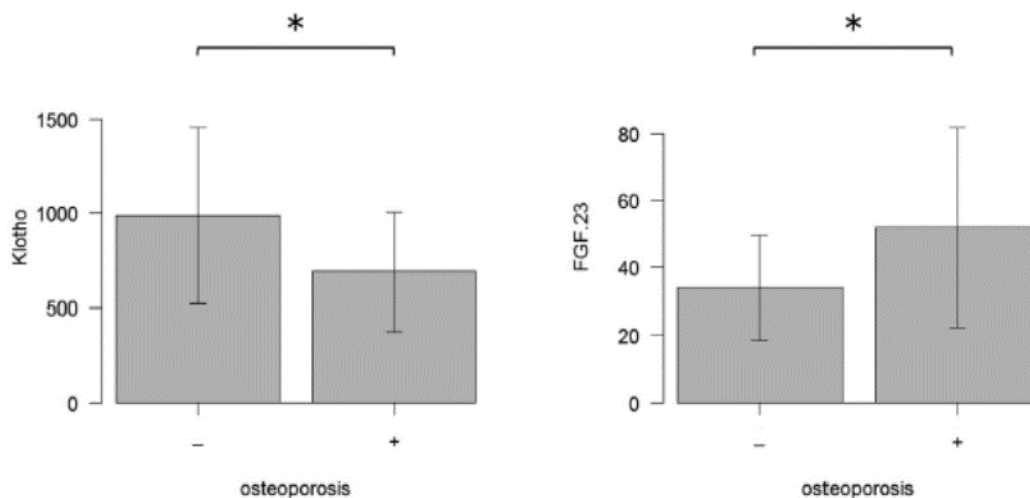


図. 血清可溶性 α Klotho、FGF23 の発現レベルを骨粗鬆症の有無で比較。* $P < 0.05$ by student t-test