

氏名	北川正史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第4874号
学位授与の日付	平成25年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	A Decreased Level of Serum Soluble Klotho Is an Independent Biomarker Associated with Arterial Stiffness in Patients with Chronic Kidney Disease (血清可溶性Klothoの低下は慢性腎臓病患者の動脈スティフネスを規定する独立したバイオマーカーである)
--------	--

論文審査委員	教授 公文 裕巳 教授 大塚 愛二 教授 森田 宏
--------	---------------------------

学位論文内容の要旨

抗老化因子である Klotho 蛋白はリン代謝を制御しており、Klotho 変異マウスでは血管石灰化が亢進する。Klotho はヒト血管中膜に発現し慢性腎臓病(CKD)においてその発現は低下する。本研究では CKD 患者において Klotho が動脈硬化の指標になり得るとの仮説を検証した。

CKD 患者 114 名において、動脈スティフネスの指標として上腕・足首脈波伝播速度(baPWV)を、また血管内皮機能 (FMD)、頸動脈内膜中膜肥厚 (IMT)、腹部大動脈石灰化 (ACI) を併せて評価した。血中可溶性 α -Klotho (sKlotho) は ELISA 法で測定した。

baPWV と sKlotho の間には有意な負の相関が見られた。baPWV の予後不良群 (≥ 1400 cm/sec)において sKlotho は有意に低値であった。多変量解析で代謝モデル、CKD モデル、CKD-MBD モデルのいずれにおいても sKlotho は $baPWV \geq 1400$ cm/sec の独立した規定因子であったが、FMD、IMT、ACI では有意ではなかった。baPWV ≥ 1400 cm/sec に対する sKlotho (100 pg/mL 上昇毎)の調節オッズ比は 0.60 (95%信頼区間: 1.16-3.73; $p=0.0075$)であった。

CKD において、血中可溶性 Klotho の低下は動脈硬化、特に動脈スティフネスを規定する独立したバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、抗老化因子である Klotho 蛋白が慢性腎臓病(CKD)患者において動脈硬化の指標になりうるとの仮説を検証するために実施したものである。CKD 患者 114 名を対象に動脈スティフネス評価の 4 種指標 (baPWV, FMD, IMT, ACI) と血中可溶性 α -Klotho (sKlotho)とを測定した。その結果、baPWV (上腕・足首脈波伝達速度) と sKlotho の間に有意な負の相関が見られ、多変量解析で sKlotho は $baPWV \geq 1400$ cm/sec の独立した規定因子であることを確認した。CKD において、sKlotho の低下が動脈硬化の独立したバイオマーカーとなり得ることを示した価値ある業績と判断される。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。