

Title	Association of Carotid Atherosclerosis with Genetic Polymorphisms of Klotho Gene in Patients with Hypertension
Author(s)	小黑, 亮輔
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54073
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	小黒亮輔
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第23640号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Association of Carotid Atherosclerosis with Genetic Polymorphisms of the Klotho Gene in Patients with Hypertension (Klotho遺伝子の一塩基多型は高血圧患者の頸動脈硬化に関連する)
論文審査委員	(主査) 教授 栗木 宏実 (副査) 教授 澤 芳樹 教授 下村伊一郎

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

Klotho遺伝子欠損マウスは動脈硬化、骨粗鬆症、肺気腫など早期老化症状に似た表現形を示し野生型に比し短命に終わる。ヒトKlotho遺伝子はマウスと86%の相同性を持ち、これまでにヒトKlotho遺伝子の遺伝素因、特に一塩基多型(SNP)と各疾患との関連が検討されているが、対象疾患や人種によって報告されたSNPの部位は様々である。また動脈硬化性疾患に関しては冠動脈疾患との関連が報告されているが、動脈硬化の指標とされる頸動脈内中膜肥厚(IMT)との関連は不明のままである。本研究では日本人におけるKlotho遺伝子のSNPを明らかにし、ヒト動脈硬化との関連性について頸動脈IMTを用いて検討することを目的とする。

〔 方法ならびに成績 〕

書面による遺伝子解析のインフォームドコンセントが得られた国立循環器病センター受診中の高血圧患者853人、および吹田地区一般住民検診受診者1783人を対象に解析を行った。これらの研究対象者に対してB-mode頸動脈エコーにて総頸動脈IMTを計測し、頸動脈壁肥厚を $IMT \geq 1.1mm$ 以上と定義した。Klotho遺伝子のSNPを同定するため、96人の高血圧患者に対しプロモーター、全コーディング領域ならびに近傍イントロン領域に対してダイレクトシーケンシングを行った。同定されたSNPから連鎖不平衡($r^2 > 0.5$)を考慮しハプロタイプブロックを求め、その中でマイナー・アレル頻度5%以上を示した4SNP(rs7323281;intron1、rs5644481;exon4、rs3752472;exon3 Pro→Ser、rs650439;intron4)をTag SNPとし、全研究対象者に対してTaqMan PCR法にて遺伝子型の決定を行った。

高血圧患者群および一般住民集団の背景を比較したところ、一般住民集団にくらべて高血圧患者群において、BMI、血圧、糖尿病、高脂血症、慢性腎臓病などの動脈硬化リスクを持つ割合が高かった。頸動脈壁肥厚を有する患者は、高血圧患者群で184人(21.6%)、一般住民集団で70人(3.9%)であった。高血圧患者において、各アレル間の頸動脈壁肥厚の頻度を χ^2 乗検定で検討したところrs3752472(CC+TC vs. TT: $P=0.036$)および、rs650439(TT vs. TA vs. AA: $p=0.024$, TT+TA

vs. AA: $p=0.012$) に有意な関連を認めた。動脈硬化リスクを交絡因子とした多重ロジスティック解析を行ったところ、rs650439のみで頸動脈壁肥厚との有意な関連を認め、AAアレルに比べてTA+TTアレルで頸動脈壁肥厚のリスクが高かった (TT+TA vs. AA: オッズ比=1.69 $p=0.005$)。各アレルとIMT実測値との関連を検討するため、交絡因子を考慮した共分散分析を施行したところ、rs650439で多型間のIMT値に有意差を認めた (TT+TA=0.851mm, AA=0.827mm: $P=0.039$)。

一般住民検診者においても高血圧患者と同様の解析を施行したが、Tag SNPと頸動脈壁肥厚およびIMT値との間に有意な相関は認めなかった。

[総 括]

Klotho遺伝子のSNPであるrs650439 (intron4)は日本人において高血圧患者の頸動脈壁肥厚および頸動脈IMT値と関連し、TTアレルおよびTAアレル保持者に比べてAAアレル保持者で頸動脈硬化のリスクが低下することが示唆された。rs650439のKlotho蛋白機能への影響、および予後への影響は不明であり今後の検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

Klotho遺伝子欠損マウスは早期老化症状によく似た表現形を示し動脈硬化や血管内皮障害を有する。これまでにKlotho遺伝子の一塩基多型 (SNP) と冠動脈疾患との関連が報告されているが動脈硬化指標との直接的な関連は検討されていないため、頸動脈内中膜肥厚 (IMT) と *Klotho* のSNPとの関連を検討した。96人の高血圧患者を対象にプロモーター領域、エクソンおよび近傍イントロンにおける *Klotho* のSNPを同定しハプロタイプブロックを求め4つのTag SNPを選出した。高血圧患者853人および一般住民1783人を対象に頸動脈エコーを施行しIMT1.1mm以上を頸動脈肥厚ありと判定し、4つのTag SNPとの関連を検討した。その結果、高血圧患者においてrs650439と頸動脈IMT肥厚との間に有意な相関を認め ($P<0.01$)、rs650439はIMT実測値との間にも有意な相関を示した ($P=0.04$)。患者背景を比較したところ高血圧集団は一般集団に比べ糖尿病や慢性腎臓病などリスク疾患の罹患率が高く *Klotho* のSNPは高リスク状態の患者において動脈硬化促進と関連していることが示唆された。

本研究は、日本人におけるKlotho遺伝子の一塩基多型と頸動脈肥厚との関連を示した初めての報告であり、学位授与に値すると思われる。