The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A klotho gene single nucleotide polymorphism is associated with the onset of stroke and plasma klotho concentration
Author(s)	横山, 世理奈
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72505
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　横山　世理奈

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	桑木 実実
	副　査	大阪大学教授	磯博康
	副　査	大阪大学寄附講座教授	中神啓徳

論文審査の結果の要旨

*Klotho*遺伝子は老化抑制遺伝子として知られている。その*Klotho*遺伝子多型は冠動脈疾患、骨粗鬆症、認知機能障害、耐糖能など様々な疾患との関連がこれまでに報告されている。我々の先行研究で、Klotho遺伝子のintron SNP rs650439と頸動脈内膜中膜複合体との関連を示した。今回の研究で、高血圧集団において、rs650439 TT群は脳卒中の発症リスクとなっていることがわかった。同一年齢集団において、血漿Klotho蛋白濃度は、AA, AT, TT群の順で減少傾向であった。これらの結果から、Klotho遺伝子のintron SNP rs650439は血中蛋白濃度の減少を介して、脳卒中の発症に寄与している可能性がある。以上の発見は、Klotho遺伝子と動脈硬化における新たな知見であり、学位の授与に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	横山　世理奈
論文題名 Title	A *klotho* gene single nucleotide polymorphism is associated with the onset of stroke and plasma klotho concentration（klotho遺伝子多型は脳卒中の発症及び血漿klotho濃度と関連がある）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Klotho遺伝子は老化抑制遺伝子として知られている。そのKlotho遺伝子多型は冠動脈疾患、骨粗鬆症、認知機能障害、耐糖能など様々な疾患との関連がこれまでに報告されている。我々の先行研究で、Klotho遺伝子のintron SNP rs650439と頸動脈内膜中膜複合体との関連を示した。今回、脳卒中のリスク因子である高血圧患者を母集団として、Klotho遺伝子のSNP rs650439と脳卒中の関連を検討した。また、rs650439と血漿Klotho蛋白濃度との関連も調べた。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

阪大病院通院高血圧患者観察研究(NOAH研究)の参加者813人のうち、追跡可能であり、DNAサンプルを採取し、ジェノタイピング可能であった523人を解析対象とした。追跡期間の中央値は2378日であり、AA群 214人、AT群 257人、TT群 52人であり、Hardy-Weinbergの平衡を満たしていなかった。Klotho SNP rs650439(A/T)と脳卒中との関連を、Kaplan-Meier法及びLog-rank検定を行ったところ、AA群、AT群、TT群の3群間では有意差を認めなかったが(p=0.142)、AA+AT群とTT群の2群間比較では有意差をもって、脳卒中の発症に差を認めた(p=0.049)。年齢、性別、BMI、高血圧の治療に有無を共変量因子にいれ、Cox比例ハザードモデルを行ったところ、ハザード比 2.14であった(p=0.045)。

次にrs650439と血中Klotho蛋白濃度の検討を行った。血中Klotho蛋白は加齢とともに減少するため、同年齢の地域在住高齢者コホートであるSONIC研究の70歳 433人を対象とした。AA群 188人、AT群 189人、TT群 40人となり、Hardy-Weinbergの平衡を満たしていた。AA群、AT群、TT群の中から、ランダムに29人ずつ抽出し、血漿Klotho蛋白濃度の測定を行った。AA群 204pg/ml、AT群 178pg/ml、TT群 167pg/mlであり、Jocnkheere-Terpstra検定にて、AA群、AT群、TT群の順に減少傾向であることがわかった(p=0.006)。さらに、AA＋AT群とTT群をMann-WhitneyのU検定で比較したところ、有意差をもってTT群が減少していた(p=0.016)。

〔総　括(Conclusion)〕

高血圧集団において、rs650439 TT群は脳卒中の発症リスクとなっていることがわかった。同一年齢集団において、血漿Klotho蛋白濃度は、AA,AT,TT群の順で減少傾向であった。これらの結果から、Klotho遺伝子のintron SNP rs650439は血中蛋白濃度の減少を介して、脳卒中の発症に寄与している可能性がある。

この研究の限界として、①イベント数が少なく、脳卒中の病型分類をわけていない点、②血漿Klotho蛋白濃度と脳卒中の関連をみていないこと、③SNPとKlotho濃度の関係を70歳という年齢でのみ検証した点、④NOAH研究にて、リスクの高いTT群が少ないため、Hardy-Weinbergの平衡を満たしていない点、があげられる。④はリスクの高いTTアレルが、罹患率、致死率に悪影響を及ぼし、研究参加に組み入れられなかった可能性がある。他の課題もあることから、新たな母集団で再検討が必要だと考える。