

氏名	田中克
(ふりがな)	(たなか すぐる)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 号
学位審査年月日	平成28年12月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Association between FGF23, $\alpha$ -Klotho, and cardiac abnormalities among patients with various chronic kidney disease stages (様々な病期の慢性腎臓病における FGF23、 $\alpha$ -Klotho と心筋異常の関連)
論文審査委員	(主) 教授 勝間田 敬弘 教授 浮村 聡 教授 根本 慎太郎

## 学位論文内容の要旨

### 《背景と目的》

線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor-23: FGF23)は骨から分泌されるホルモンである。尿細管上皮において、FGF23 は、 $\alpha$ -Klotho と結合した FGF 受容体に結合し、尿中リン排泄を促進する。血清 FGF23 は血清リン値の増加に応じて上昇すると考えられており、腎機能低下には尿中のリン排泄減少、血清リンの上昇が生じるため FGF23 も上昇する。

Faul らは、3070 名の慢性腎不全患者を対象にした大規模コホート研究で、腎機能、収縮期血圧、副甲状腺ホルモン(PTH)を含む様々な交絡因子で補正後に血清 FGF23 は左室肥

大、左室収縮障害に関連することを示した。また、以前われわれは、循環器内科入院症例 100 名の検討において FGF23 は左室肥大(LVH)、左室収縮障害の独立した予測因子であることを示した。今回われわれは循環器内科入院症例 903 症例のデータを用い、様々な慢性腎臓病(CKD)病期において FGF23 が左室肥大と左室収縮障害に関連しているかどうかを検討した。

#### 《方法》

2012 年 1 月から 2014 年 4 月までの期間に当院循環器内科に入院となった患者のうち本研究に関し同意が得られた 903 名を対象とした。血清 FGF23 および $\alpha$ -Klotho 濃度は ELISA 法を用いて測定した。カルシウム、リン、C 反応性タンパク質(CRP)はルーチンの検査法で測定した。血清 intact parathyroid hormone(PHT)は免疫化学的検出法で算出した。腎機能は推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate: eGFR [mL/min/m<sup>2</sup>]) の値により分類し、G1:  $\geq 90$ 、G2: 60–89、G3a: 45–59、G3b: 30–44、G4: 15–29、G5:  $< 15$  とした。また、透析症例は除外した。左室駆出率(LVEF)は Simpson 法により算出し、G1/G2 (CKD なし群)、G3a、G3b、G4、G5 の 5 群に分けて解析した。左室重量係数(left ventricular mass index、LVMI)は Devereux らによって提案された式  $LVM = 0.8 \times 1.04 \times [(LVDd + IVST + PWT)^3 - LVDd^3] + 0.6$  (Left ventricular end-diastolic dimension: LVDd、Interventricular septal thickness: IVST、Posterior wallthickness: PWT) を体表面積で除して計算した。LVMI $\geq 118$  g/m<sup>2</sup>(男性)/108 g/m<sup>2</sup>(女性)を左室肥大と定義した。統計解析は、SPSS (Ver21.0)、STATA12 を用い、正規分布していない 2 変数の相関は Spearman の相関検定を用いた。

#### 《結果》

登録された 903 症例のうち 234 例(25.9%) が no-CKD 群であった。FGF23 と  $\alpha$ -Klotho はいずれの CKD 病期においても有意な相関を示さなかった。FGF23 は LVMI と G1/G2、G3a、G4 で有意な相関を示し、LVEF と G1/G2、G4 で有意に相関した。一方、 $\alpha$ -Klotho

は LVMI と G3a で有意な相関を示したが、LVEF とはいずれの CKD ステージでも統計的に有意な相関を示さなかった。

単変量解析では、LVH はヘモグロビン、アルブミン、尿酸、CRP、eGFR、副甲状腺ホルモン(PTH)と有意な相関を示した。

多変量ロジスティック回帰分析は FGF23 と  $\alpha$ -Klotho をその値により三分位に分けて解析した。FGF23 の最低三分位に対する中央分位、最高三分位の比較において、性別、年齢、eGFR、補正カルシウム、リン、CRP、利尿薬、PTH で補正後に G1/G2、G3a で LVH は有意に多かった。これらに収縮期血圧、高血圧の既往を補正に加えても FGF23 最高三分位では境界域(P=0.05)で有意であった。FGF23 最高三分位と LVEF<50%の関連は性別、年齢、eGFR、補正カルシウム、リンで補正後に有意であり、CRP、利尿薬を補正に加えると非有意となった。

$\alpha$ -Klotho の最高三分位に対する最低三分位の比較では、前出の共変量で補正後、G3a において  $\alpha$ -Klotho 最低三分位は LVH と関連を認め、G3b において LVEF<50%と関連を認めた。

ROC 曲線では、CKD 病期 G1-G4、G1/G2、G3-G4 において FGF23 は LVH の有意な予測因子であり、特に G1/G2 に関して優れたものであった。LVEF<50%に対しても同様の解析を行い、G1-G4 において FGF23 は有意な予測因子であった。

#### 《考察》

FGF23 は腎機能の低下に伴い、尿中リン排泄が減少することによって上昇するが、eGFR、カルシウム・リン代謝関連因子を共変数に加えても FGF23 は左室肥大と有意な関連を示した。更に、FGF23 と左室肥大との関連は CKD 病期によって異なり、特に no-CKD、G3a といった比較的腎機能の保たれた対照群においてより強い関連があることが示唆された。

以前のわれわれの 100 名(no-CKD 30 名)の報告では、FGF23 は no-CKD において左室肥大と関連を示さなかったが、本研究では対象数を約 9 倍に増やすことにより no-CKD においても統計的に有意な相関を示した。

本研究では血清  $\alpha$ -Klotho は年齢、性別、eGFR で補正した後、左室肥大および低左室駆出率の関連はそれぞれ CKD 病期 G3a と G3b で有意であった。これらの CKD 病期で  $\alpha$ -Klotho と FGF23 に有意な関連はなかった。この結果から、限定された CKD の状態において  $\alpha$ -Klotho が FGF23 に非依存性に左室肥大、低左室駆出率に関連している可能性が考えられる。

左室肥大心筋、収縮障害のある心筋では実際に FGF23 の発現が増加しているのかどうか、また薬物介入により FGF23 を低下させることで改善が得られるかどうかについて、更なる研究が必要である。

#### 《結語》

循環器内科入院症例において、血清 FGF23 値は CKD 症例だけでなく CKD のない症例においても、左室肥大、低左室駆出率と関連を示した。血清  $\alpha$ -Klotho は中等度の限られた CKD 病期において左室肥大、低左室駆出率と有意に関連していることが示された。

## 論文審査結果の要旨

心血管病変の進展にカルシウム-リン代謝が関与することが示唆されており、この代謝の調節に関わるホルモンとして同定された線維芽細胞増殖因子 23(fibroblast growth factor-23: FGF23)は、抗老化作用を示す蛋白として同定された  $\alpha$ -Klotho を共受容体として近位尿細管に作用しリン排泄を促進する。FGF23 は近年、心血管病の発症や予後と関連することが報告されている。

また、慢性腎障害(CKD)患者において FGF23 は左室肥大、左室収縮障害と関連を認めるという報告がある。しかしながら、CKD がないか、または軽微な対象群に対する報告は少ない。そこで申請者は循環器内科入院症例 903 例において、CKD の病期別に FGF23 ならびに  $\alpha$ -Klotho と左室肥大、低左室駆出率との関連を検討した。

FGF23 は三分位の比較において、性別、年齢、eGFR、カルシウム、無機リン、CRP、利尿剤、intact PTH で補正した後に no-CKD 群、G3a 群で LVH と有意な関連を示した(それぞれオッズ比 2.8、 $P<0.05$ 、オッズ比 3.01  $P<0.01$ )。LVEF $<50\%$ との関連は no-CKD 群、G3a 群で性別、年齢、eGFR、カルシウム、無機リンの補正後に有意であった(それぞれオッズ比 3.25  $P<0.05$ 、オッズ比 3.29  $P<0.01$ )。

$\alpha$ -Klotho は G3a において上記の共変量に収縮期血圧、高血圧の既往を加え補正した後に  $\alpha$ -Klotho 最低三分位は LVH と関連を認め(オッズ比 2.12  $P<0.05$ )、G3b において LVEF $<50\%$ と関連を認めた(オッズ比 3.96  $P<0.01$ )。

申請者は FGF23 が CKD のない患者においても、カルシウムとリンの代謝に関わる因子と独立して左室肥大、低左室駆出率に関連することを示した。また、 $\alpha$ -Klotho は限られた CKD 病期において、FGF23 と独立してこれらと有意な関連を示した。本研究結果は FGF23 ならびに  $\alpha$ -Klotho が左室のリモデリングと収縮障害のバイオマーカーとしての有用性を有することを示した。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

PloS one

11(7): 2016 e0156860. doi: 10.1371/journal.pone.0156860. 〈オンライン掲載〉