

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	左官 弘和
Reduced Renal $\alpha$ -Klotho Expression in CKD Patients and Its Effect on Renal Phosphate Handling and Vitamin D Metabolism (和訳) 慢性腎臓病症例での腎臓における $\alpha$ -Klotho発現の低下とその腎臓でのリン制御とビタミンD代謝に対する影響についての検討			

### 論文内容の要旨

【背景】 $\alpha$ -Klotho(KL)蛋白は、主に腎臓で発現する膜蛋白で、線維芽細胞増殖因子(FGF)23の共同受容体として作用し、腎臓でのリン利尿および活性型ビタミンD( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )合成の抑制に関与し、リン代謝の中心的役割を果たす。慢性腎臓病(CKD)では、腎臓でのKL発現が低下、血中FGF23値が上昇することが報告され、ミネラル代謝異常を引き起こすと考えられている。しかし、腎臓におけるKL発現低下と血中FGF23の上昇との関連性に関しては、未だ不明な点が多い。【目的】軽症から重症でのCKDにおいて、重症度別に腎臓でのKL発現低下と血中FGF23上昇との関係を明らかにする。【対象・方法】腎生検を施行しえたCKD例(236例)を対象に、腎臓でのKL発現量と血中FGF23値を測定し、尿中リン排泄率と血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 値との関連性について検討した。また血中可溶性 $\alpha$ -Klotho蛋白(sKL)を測定し、腎臓でのKL発現量との関連性を検討した。【結果】軽症から中等症のCKD例(推算糸球体濾過量(eGFR)が $30\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上)では、eGFRの低下に伴って有意に腎臓でのKL発現が低下、血中FGF23値が上昇していたが、血清リン値は正常範囲内であった。また重回帰分析で、血中FGF23値の上昇は、腎機能の低下および血清リン値の上昇と有意な相関関係を認めたが、腎臓でのKL発現低下とは有意な相関関係は認めなかった。また、腎臓でのKL発現低下にも関わらず、血中FGF23値の上昇に伴い有意に尿中リン排泄率が上昇、血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 値が低下していた。一方、重症CKD例(eGFRが $30\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満)では、さらに血中FGF23値は上昇したが、それに伴う尿中リン排泄率の有意な上昇は認められなかった。また、CKDの進行に伴い血中sKL値は有意に低下し、腎臓でのKL発現量が血中sKL値の有意な規定因子であった。【結論】CKDの進行に伴い腎臓でのKL発現量は有意に低下するが、軽症から中等症では、血中FGF23の上昇がFGF23-KLシグナルを介してリン利尿を促進、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成を抑制し、血清リン値が正常範囲に保持される、一方、重症では、FGF23-KLシグナルが破綻、血清リン値が上昇し、その結果血中FGF23はさらに増加すると考えられた。また、血中sKL値は腎臓でのKL発現量の有用な指標となる可能性が示唆された。