

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注: 欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Inhibition of the Mammalian Target of Rapamycin May Augment the Increase in Soluble Klotho Levels in Renal Transplantation Recipients

(腎移植レシピエントにおける mammalian target of rapamycin の抑制による可溶性 Klotho 増加)

内科学 腎・透析科 学 (指導教授又は研究科紹介教授 石原 正治)

氏 名 水崎 浩輔

α Klotho は主に腎臓の遠位尿細管に発現する蛋白であり、Klotho 変異マウスでは血管石灰化などの加齢変化が認められる。Klotho は、血中に可溶性 Klotho(sKlotho)として存在し遠隔臓器に作用する。血中 Klotho レベルは、慢性腎臓病(CKD)患者で低下し、腎移植により回復する。最近の報告で、ヒト大動脈平滑筋細胞において mammalian target of rapamycin (mTOR)シグナルの阻害によって、Klotho 発現が増加する事が示された。本検討では、腎移植レシピエントにおいて腎移植による sKlotho の変化を検討し、mTOR シグナル阻害による影響を検討した。本研究は 2001 年 1 月から 2016 年 10 月の期間に当院で腎移植を施行したレシピエント 36 人を対象とした後ろ向きコホート研究である。腎移植前と移植 1 年後の sKlotho 値を測定し、mTOR 阻害薬であるエベロリムス(EVR)投与群と非投与群で比較した。透析歴は中央値が 57.9 か月で、27 人(75%)が生体腎移植であった。移植前に比して移植後の血清 sKlotho 値は高値であった($p < 0.0001$)。移植前の sKlotho 値との間に、有意な関連をみとめる因子はなかった。13 人(36.1%)において EVR が投与されており、レシピエントにおける腎移植後の sKlotho 値を EVR 投与群と非投与群で比較したところ、投与群の方が非投与群に比して sKlotho 値が有意に高かった (中央値 536.7 vs 332.4 pg/ml, $p = 0.026$)。ビタミン D 製剤やレニンアンジオテンシン系阻害薬の投与の有無による移植後 sKlotho 値の差はみられなかった。腎移植による sKlotho の変化量に関連する因子を検討したところ、移植前のヘモグロビン値(Hb)、血清リンおよびマグネシウム、収縮期血圧が、また移植後の総コレステロール値(TC)および 1,25 ヒドロキシビタミン D が sKlotho の変化量との間に正の相関を示し、拡張期血圧との間に負の相関を示した。多変量解析の結果、移植前の Hb、移植後の TC が sKlotho 変化量に対する独立した規定因子として採択された($R^2 = 0.720$, $p = 0.0092$)。Klotho レベルと腎機能との関連については、sKlotho 値と腎機能の指標との間に関連がみられなかったとの報告が散見されており、本検討でも sKlotho の変化と種々の腎機能パラメーター [血清クレアチニンおよび尿素窒素、推算糸球体濾過量(eGFR)、ドナー腎容積] との間に有意な相関はみられなかった。Bleskested らは eGFR をマッチさせた腎移植レシピエントと CKD 患者において sKlotho 値を比較し、前者の方が sKlotho 値が低い傾向にあると報告した。Klotho 作用の不足は、レシピエントにおける心血管合併症などの合併症の発症および進展に関連する可能性がある。レシピエントにおいて、mTOR シグナルの抑制により sKlotho 増加が増大する可能性がある。