

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17923

研究課題名（和文）慢性的ストレスの指標となる新たなバイオマーカーの探究

研究課題名（英文）Implication of alpha-Klotho as a novel predictor of stress

研究代表者

中西 香織（Nakanishi, Kaori）

大阪大学・キャンパスライフ健康支援センター・助教

研究者番号：10650872

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ストレス状態を示す客観的指標となるバイオマーカーについて明らかでないことから、本研究ではストレスと Klotho（s-KI）との関係性に着目し、検討を加えた。ストレス状態を示す回答群で血清 s-KI 値は有意に上昇しており、さらに s-KI 値は、ストレス状態との関係性について、うつ・不安障害のスクリーニングとして用いられる K6 スコアと同様の傾向を示したことから、血清 s-KI 値の上昇はストレス状態を予測している可能性が考えられた。さらに、コホート研究から血清 s-KI 値は健康障害の増悪に関与している可能性も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性的なストレスはメンタルの不調だけでなく心血管疾患、消化器疾患、メタボリックシンドロームなど様々な疾患や健康障害を増悪させ、現代社会において大きな問題となっており、ストレスへの対策は疾病予防の観点からも極めて重要である。しかし、今までストレスを客観的に評価する確立された指標は明らかにはなっていない。本研究で、ストレスや睡眠の質が血中の老化関連分子クロトーに影響を与えることを発見したことから、ストレス状態を示す新しいバイオマーカーとして、血清 Klotho が今後利用できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：While stress is known as one of the major health problems in modern society, a biomarker of stress has not yet been well established. In the present study, we focused on the serum levels of Klotho as a possible objective biomarker of stress. Serum levels of soluble Klotho (s-KI) were significantly elevated in subjects who had poor stress management and unsatisfactory sleep, suggesting that stress management and sleeping conditions influenced the s-KI levels. Since s-KI showed the same tendency as the total Kessler Screening Scale for Psychological Distress (K6) score in terms of the relationship between stress management and sleeping conditions, increased s-KI levels could be associated with considerable psychological stress.

We also evaluated the role of s-KI in preventing disease progression. A decrease in s-KI levels could be associated with the progression of pre-clinical disorders.

研究分野：呼吸器内科

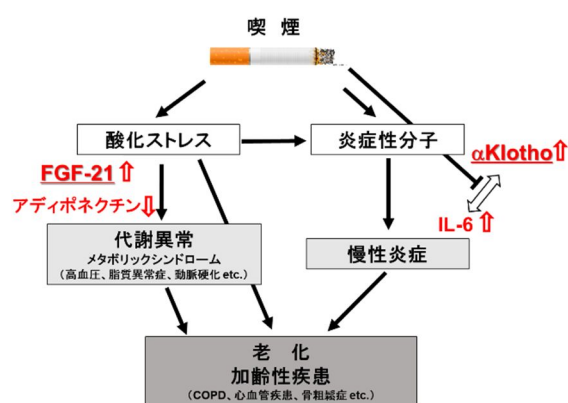
キーワード：ストレス 健康障害 Klotho バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

慢性的なストレスはメンタルの不調だけでなく、心血管疾患、消化器疾患、メタボリックシンドロームなど様々な疾患や健康障害を増悪させるリスク因子であることは広く知られている。しかし、ストレスと全身性の疾患・健康障害を結ぶ詳細なメカニズムについては明らかにはなっていない。

慢性的ストレスの一つとして喫煙習慣が挙げられる。喫煙は慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの肺疾患、心血管疾患、メタボリックシンドロームなどの発症要因である。申請者はメタボリックシンドローム抑制作用を持つサイトカインであるアディポネクチン(APN)のノックアウトマウスが加齢と共に肺気腫や全身性炎症などヒト COPD に類似した病態を呈することを世界で初めて報告した(Nakanishi et al. AJRCCM, 2011)。喫煙によって APN 分泌が減少する報告もあることから、喫煙が APN 分泌を抑制することで COPD 類似の病態を起こすことが推測される。

喫煙の健康障害の一つである老化についても着目し、喫煙習慣と老化関連分子 α Klotho との関係性について検討を行った。 α Klotho は老化遺伝子として知られており、遺伝子変異マウスは早老症状を示すことが報告されている(Kuro-o et al. Nature, 1997)。申請者は喫煙習慣が老化関連分子である α Klotho と代謝関連分子である線維芽細胞増殖因子(FGF)-21 という2つの Klotho 関連分子の血中濃度を同時に上昇させることを発見



し、 α Klotho は炎症性サイトカインである IL-6 と、FGF-21 は APN とそれぞれ関与することを報告した(Nakanishi et al. Scientific Reports, 2015)。また、Klotho 関連分子の喫煙による血中濃度変化について男女別の解析を行い、その性差についても明らかにした(Nakanishi et al. Clin Chim Acta, 2017 in press)。以上の結果から、喫煙は Klotho 関連分子を介して IL-6 や APN と関わることで体内の炎症・代謝異常に影響を与え、老化を促進する可能性が考えられた。

さらに、喫煙習慣だけではなく睡眠不足といった炎症性サイトカイン IL-6 を上昇させるストレスでも α Klotho の血中濃度が上昇することを発見した(Nakanishi et al. Scientific Reports, 2015)。

本研究では、ストレスと Klotho 関連分子との関係に着目し、ストレスが Klotho 関連分子にどのような影響を及ぼすかを検討することで、慢性的なストレスによる全身性疾患・健康障害増悪のメカニズムを明らかにする。

2. 研究の目的

α Klotho は老化遺伝子として発見され、遺伝子変異マウスは動脈硬化や肺気腫、骨粗鬆症、皮膚の萎縮など早老症状を示す。 α Klotho は血液中にも分泌されており、動脈硬化や糖尿病など様々な疾患群と血清 α Klotho 値についての報告が数多くなされている。FGF-21 は α Klotho のホモログである β Klotho と協同することで代謝異常に関与し、脂肪肝、脂質異常症、高血圧、動脈硬化などのメタボリックシンドロームで上昇するといわれ、代謝異常の新しいバイオマーカーとして注目されている。

このように近年、Klotho 関連分子は様々な疾患群との関連が報告されている。

しかしながら、ストレスとの関係性についての報告は未だほとんどない。申請者は喫煙習慣とい

うストレスによって α Klotho と FGF-21 の血中濃度が同時に上昇することを初めて発見した (Nakanishi et al. Scientific Reports, 2015)。

α Klotho は IL-6 の血中濃度と相関しており、 α Klotho が抗炎症作用を示すことが報告されていることから、IL-6 の上昇に伴う α Klotho の増加はストレスによる相補的な増加の可能性が考えられる。さらに、喫煙習慣以外のストレスでも α Klotho の血中濃度の上昇が認められたことから、血清 α Klotho 値は喫煙をはじめとする様々なストレスの指標として用いることができる可能性も示唆される。また、FGF-21 は APN の血中濃度と逆相関しており、肝機能やコレステロール値との相関が認められたのは喫煙者群のみであった。しかも、まだメタボリックシンドロームを呈していない喫煙者で FGF-21 が上昇していたことから、喫煙者における FGF-21 上昇は代謝異常促進を予見していると推測された。

以上の結果より、Klotho 関連分子はストレスやそこから引き起こされるメタボリックシンドロームなどの疾患と強く関係している可能性が示唆される。

ストレスが現代社会で問題となっている様々な疾患や健康障害の危険因子であることは広く知られており、ストレスへの対策は疾病予防の観点からも極めて重要である。しかし、ストレスには客観的な指標となるものが乏しい。

本研究によりストレスによる Klotho 関連分子の動態を明らかにし、それが生活習慣やメタボリックシンドロームなどの病態にどのように関与しているかを検討することで、ストレスがもたらす全身性疾患・健康障害増悪の指標として Klotho 関連分子が利用できるかを明らかにすることを研究目的とする。

3．研究の方法

大阪大学の定期健康診断を受診した職員の内、無作為抽出した基礎疾患のない非喫煙者を対象として、身体計測や各種サイトカインの測定を含む血液検査、問診による生活習慣の調査、またうつ病・不安障害などの精神疾患のスクリーニングとして開発された質問票で、心理的ストレスを含む何らかの精神的な問題の程度を表す指標として利用されている Kessler 6 (K6)スコアを問診項目に取り入れ、血清 α Klotho 値との関連について解析を行った。

さらに、血清 α Klotho 値測定群の追跡調査を行い、肥満・腹部肥満・血圧上昇・脂質異常・高血糖といった健康障害を呈する群と呈さない群とでベースラインの血清 α Klotho 値を比較し、 α Klotho が健康障害とどのような関係性をもつかについて解析した。

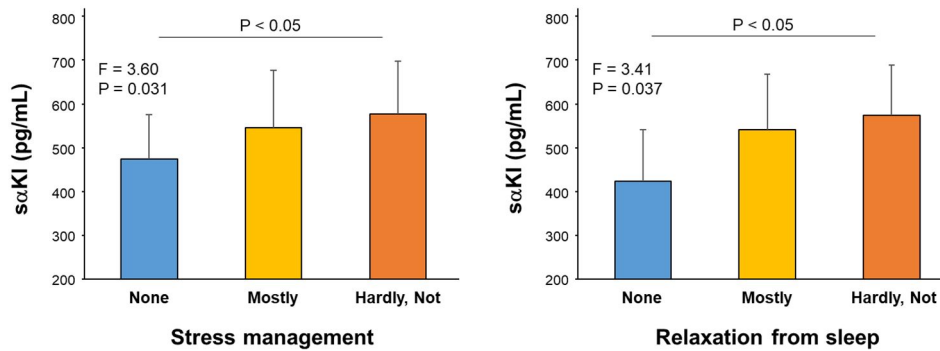
4．研究成果

本研究では、ストレスによる血清 α Klotho 値の動態変化調べることで、ストレス状態を示すバイオマーカーとしての血清 α Klotho 値の可能性について検討を加えた。さらに、血清 α Klotho 値がその後の健康障害の増悪にどのような影響をもたらすかについても検討した。

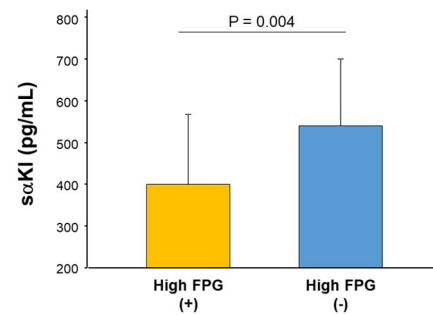
(1) ストレス状態を示す新たなバイオマーカーとしての α Klotho の可能性について

基礎疾患のない非喫煙者の男性を対象として、ストレスに関係した問診項目において血清 α Klotho 値を比較したところ、「ストレス管理ができていない」「睡眠で十分な休養が取れていない」と回答した群で血清 α Klotho 値が有意に上昇していた。さらに、精神的ストレスや睡眠の質は α Klotho 値と相関関係がある事も認められた。これらの事から、精神的ストレスや睡眠状態が血清 α Klotho 値に影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、「ストレスを常に感じる」「ストレス管理ができていない」「睡眠で十分な休養が取れていない」と回答した群での K6 スコアは有意に上昇していた。血清 α Klotho 値が精神的ストレスや睡眠状態における関係性につ

いて K6 スコアと同様の傾向を示したことから、血清 α Klotho 値の上昇はストレス状態を予見している可能性が考えられた。(Nakanishi et al. J of Investig Med, 2019)



(2) α Klotho の健康障害増悪における役割について α Klotho の血中濃度を測定した対象者のコホート研究を行い、血清 α Klotho 値が健康障害の増悪にどのような影響をもたらすか検討を加えた。腹部肥満・血圧上昇・脂質異常・高血糖などの健康障害を呈する群と呈さない群とのベースラインの血清 α Klotho 値を比較したところ、高血糖を呈する群のベースラインの血清 α Klotho 値は高血糖を呈さない群と比較して有意に低値であった。また、腹部肥満・血圧高値・高



LDL 血症などを呈する群でもこれらを呈さない群に対してベースラインの血清 α Klotho 値は低い傾向が認められた。

ロジスティック回帰分析からもベースラインの血清 α Klotho 値・空腹時血糖値が高血糖の促進に影響を及ぼす結果となった。さらに、高血圧・高 TG 血症・高血糖など複数の健康障害を呈する程、ベースラインの血清 α Klotho 値は低い傾向が認められた。これらの結果から、血清 α Klotho 値の低下は健康障害の増悪に関与している可能性が示唆された。(Nakanishi et al. International J of General Medicine, 2021)

α Klotho は抗炎症作用をはじめとして様々な保護的な作用を持つことが報告されている。本研究から、血清 α Klotho 値は喫煙習慣以外のストレス状態でも上昇しており、ストレスに対する相補的な上昇の可能性が考えられた。また、血清 α Klotho 値は健康障害の増悪にも深く関与していることが示唆された。

慢性的なストレスは現代社会において大きな問題となっているが、今までストレスを客観的に評価する指標は確立されていない。本研究で、ストレスや睡眠の質が血中の老化関連分子 α Klotho に影響を与えることを発見し、本研究成果はテレビニュースをはじめ、各紙新聞で報道された。ストレス状態やそれによる健康障害を示す新しいバイオマーカーとして、血清 α Klotho が今後利用できる可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakanishi Kaori, Nishida Makoto, Taneike Manabu, Yamamoto Ryohei, Moriyama Toshiki, Yamauchi-Takahara Keiko	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Serum Klotho Levels Contribute to the Prevention of Disease Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of General Medicine	6. 最初と最後の頁 229 ~ 236
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/IJGM.S291437	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Taneike Manabu, Nishida Makoto, Nakanishi Kaori, Sera Fusako, Kioka Hidetaka, Yamamoto Ryohei, Ohtani Tomohito, Hikoso Shungo, Moriyama Toshiki, Sakata Yasushi, Yamauchi-Takahara Keiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Alpha-Klotho is a novel predictor of treatment responsiveness in patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-81517-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi Kaori, Nishida Makoto, Taneike Manabu, Yamamoto Ryohei, Adachi Hiroyoshi, Moriyama Toshiki, Yamauchi-Takahara Keiko	4. 巻 67
2. 論文標題 Implication of alpha-Klotho as the predictive factor of stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Medicine	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1086
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jim-2018-000977	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学キャンパスライフ健康支援センターホームページ
<https://hacc.osaka-u.ac.jp/ja/>
ResOU (リソウ)
<https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------