

## Comparisons of Soluble Klotho Concentration Between Healthy and Patient Cohorts

Myeong Kwan Kim<sup>1,3,\*</sup> and Dongju Jung<sup>2,3,†,\*\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biotechnology, Hoseo University Graduate School, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea

<sup>2</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea

<sup>3</sup>Klotho Sciences Corporation, Healthcare Innovation Park, Seoul National University Bundang Hospital Complex, Seongnam, Gyeonggi 13605, Korea

Since its first identification in 1995, klotho (*KL*) has become the most promising gene to consider for suppressing aging and aging-related diseases. *KL* knockout mice exhibited similar phenotypes found in human with premature aging such as short lifespan, osteoporosis, arteriosclerosis and hearing loss. Genetically modified mice overexpressing *KL* prolonged lifespan more than 20%. Also, clinical reports have indicated decreased concentration of the circulating *KL* protein in blood, which is called soluble klotho (sKL), is closely related to development of senile diseases. The best way to discover significance of sKL on the development of the diseases might be comparison of sKL concentration between controls and patients. Here we analyzed published clinical reports identified sKL concentration in the cohorts. The sKL concentrations were displayed using heatmap for better comparison. In most of the senile diseases, disease progression was inversely related with sKL concentration. Hypertension was the only disease had no relationship, while schizophrenia was the only disease had direct proportion to the disease progression. Overall, sKL concentration in blood could be a marker to determine current severity of the senile diseases and even to estimate disease progression for the patients at the onset of their senile diseases.

**Key Words:** Klotho proteins, Aging, Cohort studies

### 서 론

사람의 수명이 증가되면서 노화 및 노인성 질환에 대한 관심이 높아지고 있다. 노인성 질환은 치료가 어려워 기존의 치료 방법과는 다른 시도가 이어지고 있는데, 줄기세포를 이용하여 감소되는 세포를 보충하는 재생의학(regenerative medicine) 방법과, 노화관련 유전자의 변이를 찾아 이를 치료하는 방법 등이 고려되고 있다. 특히 최근

의 연구 결과를 통해 노화 현상은 가변적이어서 유전자 발현 조절을 통해 역노화를 일으킬 경우 노화된 개체가 젊어 지는 것도 가능하다는 것이 알려지게 되었다(Yang et al., 2023). 노화와 관련된 유전자를 찾기 위한 노력은 꾸준히 이루어져 왔다. 처음으로 노화관련 유전자로 보고된 것은 베르너증후군(Werner's syndrome)이라 불리는 조기 노화 질환의 원인 유전자로 발견된 Helicase 효소 집단이다(Epstein et al., 1966; Gray et al., 1997). 또한 마우스 AKR/J 종의 동족변식 과정 중 우연히 발견한 SAM (Senescence-

Received: February 24, 2023 / Accepted: March 27, 2023

\*Graduate Student, \*\*Professor.

†Corresponding author: Dongju Jung, Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea.

Tel: +82-41-540-9969, Fax: +82-41-540-9997, e-mail: djjungg@hoseo.edu

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Accelerated Mouse)도 급격한 노화 현상을 발생했는데, 이 쥐에서는 산화스트레스, 타우 및 아밀로이드 단백질 축적 변화, 뇌신경 세포 유지와 관련된 다수의 유전자의 발현 변화가 나타난 것이 확인되었다(Liu et al., 2020). 이들 노화관련 변이는 단일 유전자가 아닌 여러 유전자의 복합적인 변이를 통해 일어난 것으로서, 단일 유전자 변이에 의한 노화의 증가는 1997년에 노화억제 기능이 밝혀진 *klotho* 유전자가 현재까지는 유일하다(Kuro-o et al., 1997). *Klotho* 유전자를 없앤 쥐에서는 인간의 노화 현상과 유사한 생명의 단축, 골다공증, 동맥경화, 청력 감소 등이 나타났다(Kuro-o et al., 1997). 반대로 인위적으로 *klotho* 유전자를 더 발현시킨 마우스의 경우 수명이 20% 이상 증가하는 결과가 나타났는데, 이는 혈액 내로 떨어져 나온 *klotho* 단백질 부분이 호르몬처럼 작동하여 수용체와 결합함으로써 인슐린과 인슐린 유사 성장인자 1 (insulin-like growth factor 1, IGF 1)에 의한 신호전달을 억제하기 때문인 것으로 보고되었다(Kurosu et al., 2005). 이후 *klotho*와 노인성 질병 사이의 관계에 관한 많은 수의 연구 결과가 발표되었고, 이 결과들은 *klotho* 유전자의 발현을 통해 조절되는 혈액 내 soluble *klotho* (sKL) 농도가 질병과의 연관성이 높다는 것을 나타냈다. 특정 인구 집단의 전체적인 유전형이나 표현형을 비교하는 방법인 코호트 연구(cohort study)는 sKL와 질병과의 연관성을 파악하기에 매우 적절한 방법이라고 볼 수 있다. 이 논문에서는 코호트를 이용한 질병군(patients cohort)과 대조군(control cohort) 간의 혈액 중 sKL 농도를 보고한 논문을 이용하여 sKL 농도와 연관성이 높은 질환을 정리하고자 하였다. 비교를 쉽게 하기 위해서 히트맵(heat map)을 이용하여 발표된 결과를 통일성 있게 다시 표시했는데, 이를 위해 이용한 코호트 분석 논문은 알려진 모든 sKL 관련 코호트 연구 결과 중 질병군과 대조군이 명확히 구분되어 있고, 코호트 숫자가 통계적으로 충분한 연구 결과만을 선별하여 이용하였다.

## 본 론

### 스페인 코호트를 이용한 노화 정도에 따른 혈액 중 sKL 농도 변화 확인

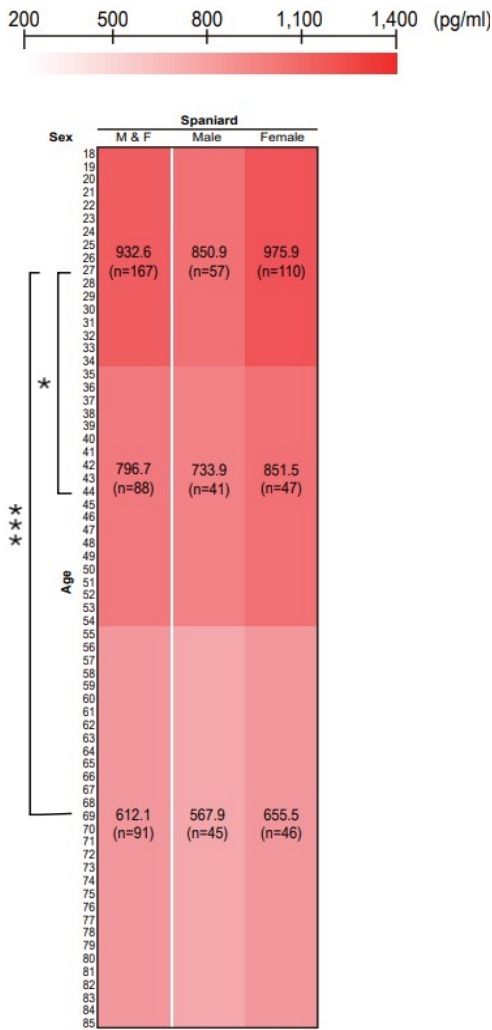
sKL는 노화상태를 설명하는 중요한 인자 중 하나로서 중요하다고 알려졌지만, 사람의 건강상태, 나이, 그리고 성별과 관련하여 참고할 수 있는 기준치에 대한 보고는 없었다. Espuch-Oliver 등은 sKL 혈액 농도에 대한 참고 기준치를 설정하기 위하여 건강한 성인의 sKL 농도를 연

구하였다. 스페인 남부의 Andalusian Public Health System 으로부터 18세 이상의 질병이 없는 건강한 백인 인종에 대한 혈액 샘플을 제공받았고, 혈액 중 sKL 농도는 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA; kit reference number: JP27998; IBL International GmbH laboratories, Hamburg, Germany)로 분석되었다. sKL의 평균 혈액 농도는 167명의 청년 그룹(18~34.9세)에서는 932.6 pg/mL, 88명의 중년 그룹(35~54.9세)에서는 796.7 pg/mL, 그리고 노인 그룹(55~85세)에서는 612.1 pg/mL로 확인되었다. 중년 그룹은 청년 그룹에 비해 sKL의 농도가 14.6%가 낮았고( $P < 0.05$ ), 노인 그룹은 청년 그룹에 비해 34.4% 낮았다( $P < 0.001$ ) (Espuch-Oliver et al., 2022). 보고된 논문을 통해 나이가 높아질수록 혈액 중 sKL의 농도가 통계적으로 유의하게 감소된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 이 논문에서는 정상인의 혈액 중 sKL의 농도가 나이가 증가함에 따라 비례적으로 감소하는 것을 나타냈으므로, 다음의 질병연관 코호트 분석 결과와 비교 시 히트맵 내에 참고자료로 이용하였다.

### 혈액 중 sKL의 농도와 노화 질환과의 연관성

#### 1. 고혈압(Hypertension)

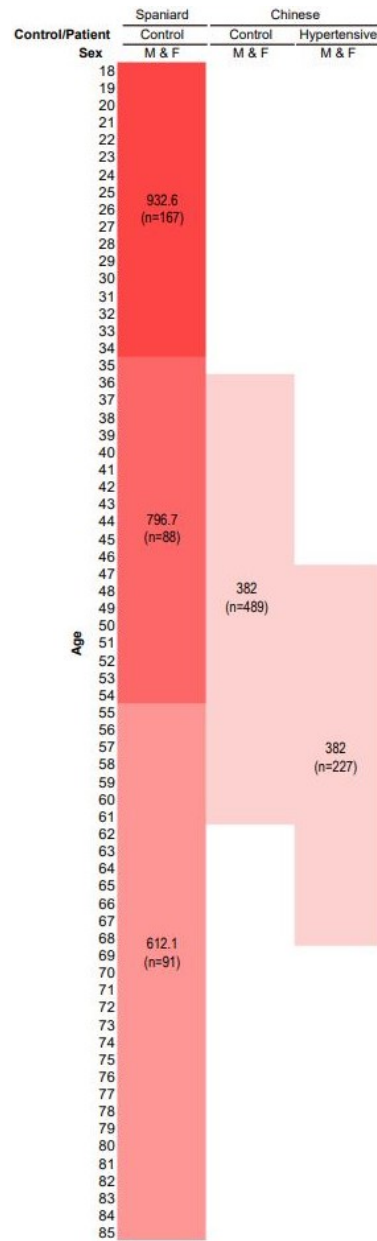
클로소 단백질이 고혈압 질병과 관계가 있다고 알려졌고, 이를 입증할 코호트 분석 실험이 보고되었다. 중국인 코호트 중 고혈압 환자 그룹과 정상인 그룹 간의 혈액 중 sKL 농도, 혈압 및 동맥경화 발생을 측정하여 sKL와 고혈압과의 연관성을 조사하였다. 코호트의 구성은 중국의 윈난성 달리에 거주하는 18세 이상의 716명이었다. sKL 농도를 위한 혈액 샘플은 ELISA (DY5334-05, R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) 방법에 의해 분석되었다. 227명의 고혈압 환자 그룹(58.3±10.4세)의 sKL 평균 농도는 382 pg/mL였고, 489명의 정상인 그룹(48.9±12.4세)의 sKL 평균 농도는 382 pg/mL로 측정되었다(Fig. 2). 두 집단 간의 통계적 차이는 없는 것으로 확인되었다( $P = 0.52$ ) (Liang et al., 2021). 고혈압은 노인성 질병이지만 중국인 코호트를 이용한 비교에서는 sKL의 양과는 관계가 없는 것으로 나타났다. 하지만 미국 Tuft medical center에서 진행한 코호트 연구에서는 혈액 중 sKL 농도가 수축기 혈압(systolic blood pressure)과는 관계가 없지만, 이완기 혈압(diastolic blood pressure)과는 관계가 있음이 보고되었다(Drew et al., 2021). 그러므로 향후 다른 코호트를 이용한 결과에서는 어떤 연관성이 나타날지 확인이 필요할 것으로 예상된다.



**Fig. 1.** Heatmap of a Spaniard cohort study. A total of 346 (59% women) healthy Spaniards from southern Spain were included for the study. Subjects were divided by sex and age as young group (18~34.9 years), middle-aged group (35~54.9 years), and senior group (55~85 years). Average sKL concentrations in blood for the aged groups are displayed. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants. Statistical significance is indicated using asterisks: \*indicates significant ( $P<0.05$ ), \*\*indicates highly significant ( $P<0.001$ ).

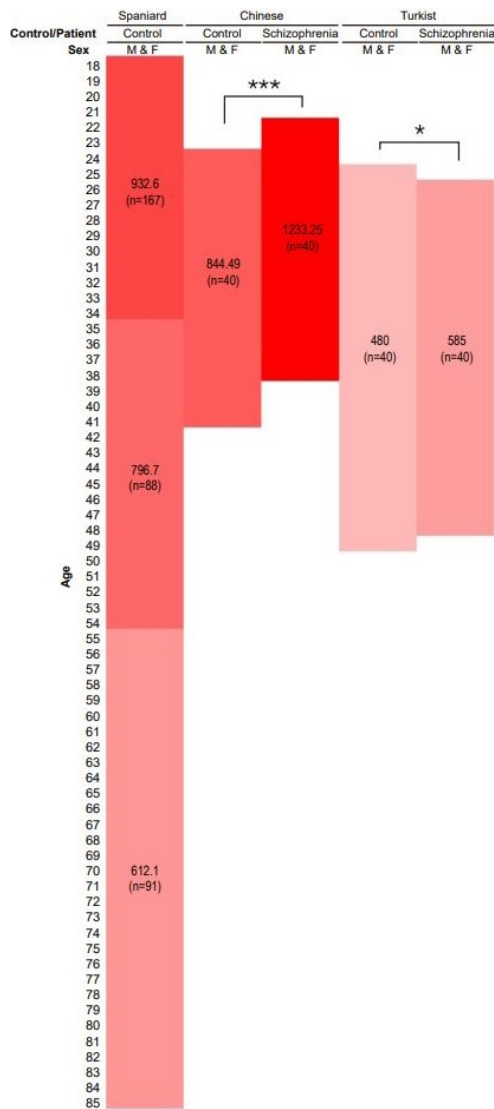
## 2. 조현병 (Schizophrenia)

중증 정신 장애 질환인 조현병은 노인성 질병은 아니지만, 최근 연구에 따르면 클로소 단백질이 뇌에서 인지 기능에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀져서(Chen and Sun, 2018) sKL 농도를 조사함으로써 조현병과의 연관성을 확인해보고자 시도되었다. 중국의 코호트는 Jiangxi Mental Hospital에 입원한 환자 40명과 지역 사회의 건강한 개인 40명을 모집하여 진행되었다. 정상인 그룹의( $33.23 \pm$



**Fig. 2.** Heatmap of a Chinese cohort study displaying sKL concentration in blood from the control (healthy) group and case (hypertensive) group. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants.

8.57세) 혈중 sKL 평균 농도는 844 pg/mL로 측정되었고, 조현병 환자 그룹( $30.36 \pm 7.97$ 세)은 평균 1,233 pg/mL로 측정되었다(Fig. 3). 두 그룹 간의 sKL 농도 차이는 통계적으로 높은 유의성이 있었다( $P<0.001$ ) (Xiong et al., 2020). 즉 혈중 sKL의 농도가 높은 것은 조현병 발생과 연관된다는 결과였다.



**Fig. 3.** Heatmap of Chinese and Turkist cohort studies displaying sKL concentration in blood from the control (healthy) group and case (schizophrenia) group. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants. Statistical significance is indicated using asterisks: \*indicates significant ( $P < 0.05$ ), \*\*\*indicates highly significant ( $P < 0.001$ ).

정상인과 조현병 환자 사이의 혈중 sKL 농도를 비교한 조사는 터키 코호트를 이용하여서도 연구되었다. Elazığ Fethi Sekin City Hospital에 입원한 40명의 조현병 환자와 정신 질환의 병력이 없는 정상인 40명을 대상으로 진행되었다. 정상인 그룹의( $37.4 \pm 11.9$ 세) 혈중 sKL 평균 농도는 480 pg/mL로 측정되었고, 조현병 환자 그룹의( $37.2 \pm 11.1$ 세) 혈중 sKL 평균 농도는 585 pg/mL로 측정되었다 (Fig. 3). 두 그룹 간의 sKL 농도 차이는 통계적으로 유의

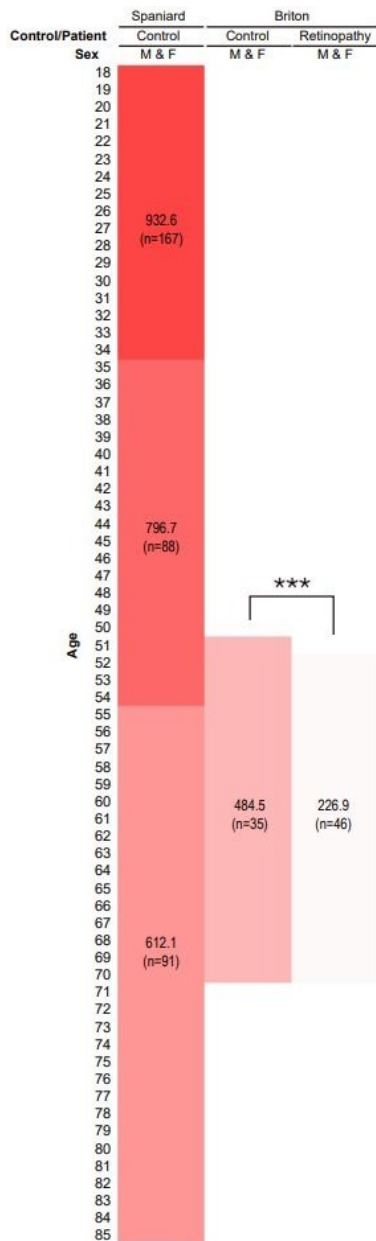
성이 있었다( $P < 0.05$ ) (Kilicaslan et al., 2022). 터키인 코호트와 중국인 코호트 결과 모두 조현병 환자의 경우 sKL의 혈중 농도가 정상인보다 높은 것으로 나타났다. 하지만 아직까지 sKL가 조현병 발생의 원인으로 작동하는지는 밝혀지지 않았다.

### 3. 당뇨병성 망막질환(Diabetic Retinopathy)

당뇨병성 망막질환은 당뇨병 환자에게서 흔히 나타나는 합병증 중 하나이며, 연구에 따르면 klotho 유전자 발현이 증가하는 KS-VS 변이체를 가지고 있는 제1형 당뇨병 환자의 경우 망막질환의 발병이 억제되는 것으로 보고되었다(Slominski et al., 2018). Corcillo A 등은 klotho 발현과 당뇨병성 망막질환 발생과의 연관성을 영국인 코호트를 이용하여 분석하였다. 이들은 제2형 당뇨병을 가진 환자 81명(남성 62%)을 평균 44개월 동안 관찰하면서 혈중 sKL 농도를 측정하였고, 망막질환 진행 정도는 동공을 통해 안저부의 사진을 찍어서 확인하였다. 이들 중 망막질환이 진행된 그룹과 진행되지 않은 그룹 간에 혈중 sKL 농도를 측정하여 비교함으로써 질병과의 연관성을 통계적으로 분석하였다. 그 결과 35명의 망막질환 비진행 그룹( $60.7 \pm 9.3$ 세)의 혈중 sKL 평균 농도는 484.5 pg/mL로 측정되었고, 망막질환 진행 그룹( $61.2 \pm 8.8$ 세)의 혈중 sKL 평균 농도는 226.9 pg/mL로 측정되었다(Fig. 4). 두 집단 간의 당뇨병성 망막질환 진행과 혈중 sKL 농도 사이에는 통계적인 연관성이 매우 높은( $P < 0.001$ ) 것으로 나타났다 (Corcillo et al., 2020). 즉 당뇨병 환자 중 망막질환이 더 악화되는 사람의 경우는 그렇지 않은 사람에 비해 혈중 sKL의 양이 적다는 것을 나타냈다.

### 4. 만성신장질환(Chronic Kidney Disease, CKD)

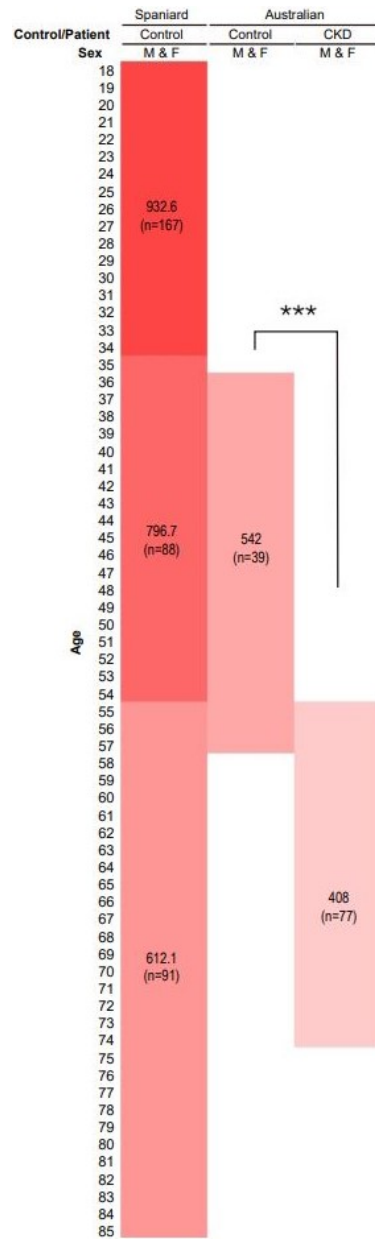
CKD는 대표적인 노화성 질병으로, sKL와의 연관성이 잘 알려져 있다(Hu et al., 2013; Hu et al., 2011; Giachelli, 2009; Lindberg et al., 2014). CKD 환자 그룹의 혈중 sKL 농도를 측정하여 질병과의 연관성을 조사한 결과가 Sven-Jean Tan 등에 의해 보고되었다. 호주의 Royal Melbourne Hospital (RMH)에서 CKD 진단을 받은 환자 77명과 정상인 39명을 대상으로 진행되었다. 77명의 CKD 환자 그룹(평균 57세)의 혈중 sKL 평균 농도는 408 pg/mL이었고, 39명의 정상인 그룹(평균 17세)의 혈중 sKL 평균 농도는 542 pg/mL였다(Fig. 5). 두 집단 간 sKL 농도는 통계적으로 매우 높은( $P < 0.001$ ) 정도로 차이가 있음을 확인할 수 있었다(Tan et al., 2017). 그러나 이 논문에서 이용한 환자 그



**Fig. 4.** Heatmap of Briton cohort study displaying sKL concentration in blood from the control (healthy) group and case (retinopathy) group. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants. Statistical significance is indicated using asterisks: \*\*\*indicates highly significant ( $P<0.001$ ).

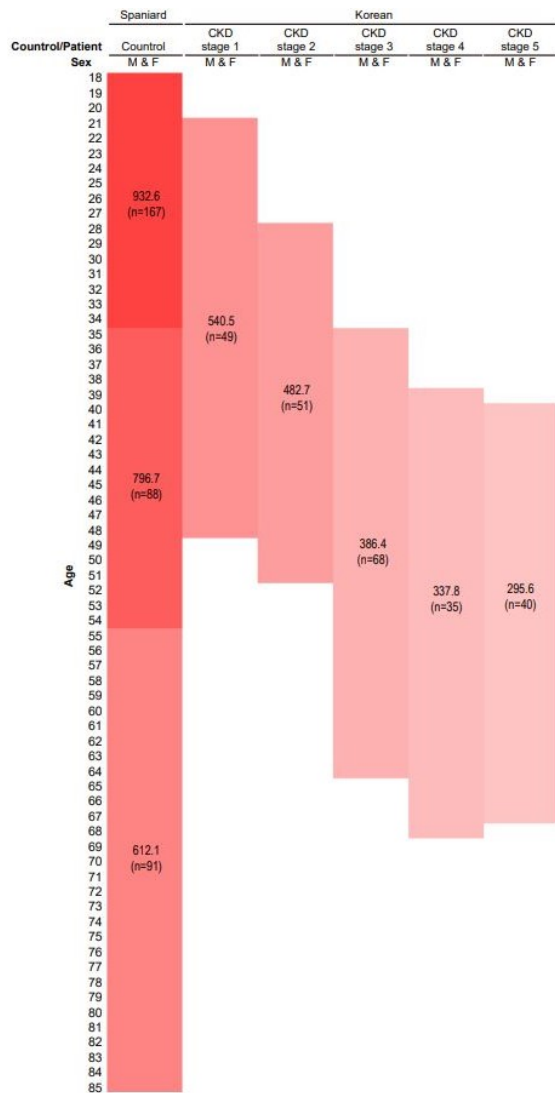
롭과 정상인 그룹 사이의 큰 평균 연령 차이로 인해 sKL 와 CKD 연관성을 설명하기에는 부족한 점이 있다고 판단된다. 비슷한 나이 집단 간 비교였으면 더 정확한 결과로 인식될 수 있을 것이다.

CKD와의 연관성은 한국인 코호트를 이용한 보고를 통



**Fig. 5.** Heatmap of Australian cohort study displaying sKL concentration in blood from the control (healthy) group and case (chronic kidney disease, CKD) group. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants. Statistical significance is indicated using asterisks: \*\*\*indicates highly significant ( $P<0.001$ ).

해서도 알려졌는데, CKD 환자 그룹에서 sKL의 농도가 낮아수록 대사증후군(metabolic syndrome) 발생 비율이 높았다(Kim et al., 2019). 또한 CKD를 환자 그룹에서 질병의 진행이 더 나빠지는 결과를 나타낸 환자들의 경우 낮은 sKL 농도를 가지고 있는 것이 확인되었다(Fig. 6) (Kim et



**Fig. 6.** Heatmap of Korean cohort study displaying sKL concentration in blood from the CKD patients. sKL concentrations were measured from the chronic kidney disease (CKD) patients at different stages. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants.

al., 2013). 이 결과들을 종합하면 호주인 코호트와 한국인 코호트를 이용한 조사에서 CKD 질환과 sKL 혈중 농도는 높은 연관성이 있어서 임상에서 CKD 질환에 대한 바이오 마커로서 sKL를 이용하는 것이 적절한 것임을 확인시켜주었다.

### 5. 심혈관질환(Cardiovascular Disease, CVD)

CVD는 대표적인 노화성 질병으로, klotho 단백질과의 연관성이 알려져 있다(Donate-Correa et al., 2015). CVD 질환

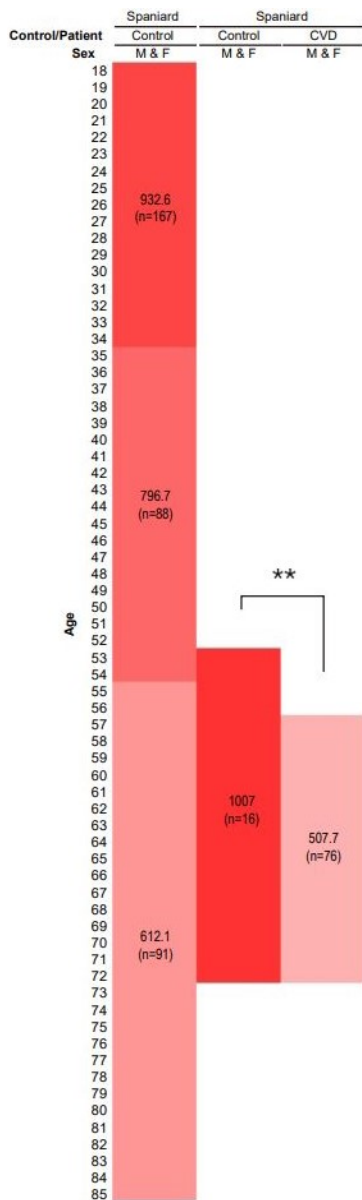
그룹과 정상인 그룹 사이의 혈중 sKL 농도 차이에 대한 분석이 스페인 코호트를 이용하여 연구되었다. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (UHNSC)의 CVD 환자 76명과 CVD와 연관 없는 16명의 장기 기증자를 정상인으로 하여 비교 실험이 진행되었다. CVD 환자 그룹의(65.3±7.4세) 혈중 sKL 평균 농도는 507.7 pg/mL로 측정되었고, 정상인 그룹의(63.2±9.3세) 혈중 sKL 평균 농도는 1,007 pg/mL로 관찰되었다(Fig. 7) (Martin-Nunez et al., 2022). 이 결과는 심혈관 질병의 발생과 혈중 sKL의 농도 사이에 통계적으로 높은( $P<0.01$ ) 연관성이 있음을 나타낸다.

### 6. 대사성질환 (Metabolic Disease)

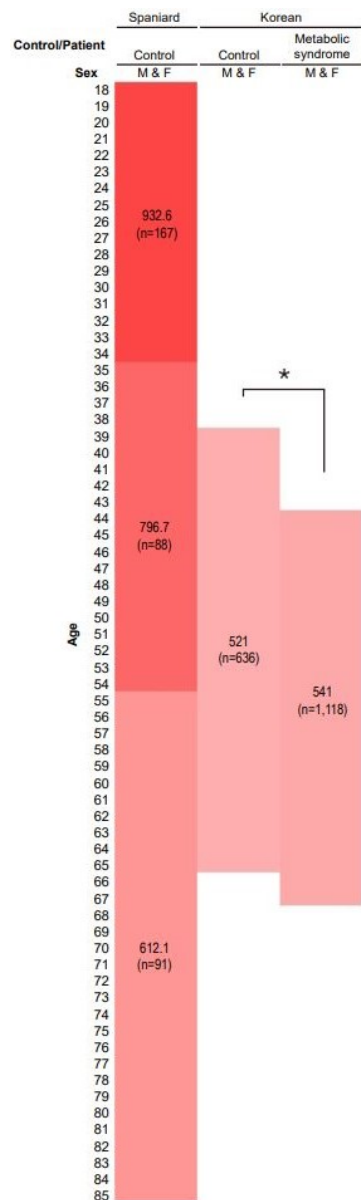
대사성질환은 나이가 들수록 발생이 증가하는데, 노화 관련 유전자인 klotho의 경우 대사성질환과 관련이 있는 것으로 건강검진 결과를 기초로 보고되었다(Cheng et al., 2022). 대사성질환 환자와 정상인 사이의 연관성에 대한 코호트 연구는 한국인에서 조사되었다. 한국 내 주요 대학 부속 병원의 20개 임상센터에서 피험자를 모집하여 대사성질환을 가진 환자 1,118명과 정상인 대조군 636명으로 구성된 코호트를 이용하여 대사성질환과 혈중 sKL 농도 간 관련성에 대해 실험을 진행하였다. 대사성질환 그룹의(56.3±11.4세) 혈중 sKL 평균 농도는 541 pg/mL로 측정되었고, 정상인 그룹의(52.3±12.8세) 혈중 sKL 평균 농도는 521 pg/mL로 측정되었다(Fig. 8) (Kim et al., 2019). 두 집단 간의 sKL 농도는 통계적으로 의미있는( $P<0.05$ ) 차이를 나타내는 것으로 보아 sKL의 혈중 농도는 대사성 질환의 발생과도 연관성이 있음을 확인할 수 있다.

### 7. 알츠하이머병(Alzheimer's Disease, AD)

퇴행성 뇌질환의 발생에 klotho 단백질이 관련되어 있음은 여러 연구보고를 통해 알려졌다(Torbus-Paluszczak et al., 2018). 특히 알츠하이머병 모델 마우스에 바이러스를 통해 뇌조직에 klotho의 과발현이 유도된 경우 치료 효과가 나타나는 것이 확인되었다(Zeng et al., 2019). 대표적인 노인성 질병 중 하나인 AD의 경우 klotho와의 연관성이 동물 모델을 통해 많이 연구되었으나, 사람의 경우 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 채취의 어려움으로 많은 사람으로부터 CSF 내 sKL의 양을 측정해 비교해야 하는 그룹 연구에는 어려움이 있었다. 미국의 존스 홉킨스 의과대학에서 치료 중인 AD 질환자들로부터 정기적인 검사 중 얻은 CSF, 그리고 척수 천자 검사를 받은 정상인



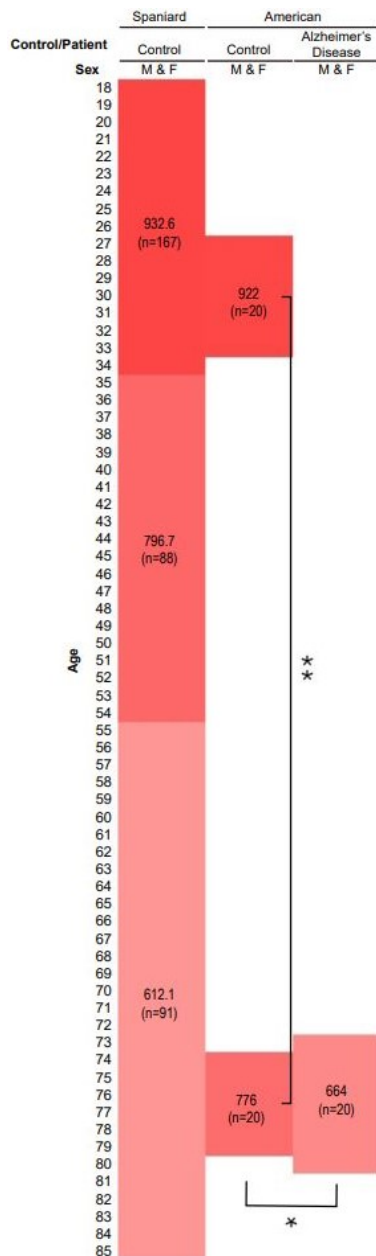
**Fig. 7.** Heatmap of Spaniard cohort study displaying sKL concentration in blood from the control (healthy) group and case (cardiovascular disease, CVD) group. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants. Statistical significance is indicated using asterisks: \*\* indicates very significant ( $P < 0.01$ ).



**Fig. 8.** Heatmap of Korean cohort study displaying sKL concentration in blood from the control (healthy) group and case (metabolic syndrome) group. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants. Statistical significance is indicated using asterisks: \* indicates significant ( $P < 0.05$ ).

으로부터 얻은 CSF를 이용하여 두 집단간 sKL의 농도를 비교한 결과가 보고되었다. AD 질환을 앓고 있는 노인 20명, 정상 노인 20명, 그리고 정상적인 젊은 성인 20명을 대상으로 검사가 진행되었으며, 혈액 검사와 마찬가지로 CSF 내의 sKL의 양을 ELISA 방법으로 분석하였다. 정상 노인 그룹의 CSF 내 sKL 평균 농도는 776 pg/mL로

측정되었으며, AD 환자 그룹에서의 CSF 내 sKL 평균 농도는 664 pg/mL로 두 집단 간에 통계적으로 유의한( $P < 0.05$ ) 차이가 있음이 나타났다. 젊은 정상 그룹의 CSF 내 sKL 평균 농도는 922 pg/mL로 측정되어 AD 환자 그룹과 통계적으로 매우 높은( $P < 0.01$ ) 정도로 차이가 있음이 나타났다(Fig. 9) (Semba et al., 2014). 즉 연령이 차이가 나는



**Fig. 9.** Heatmap of American cohort study displaying sKL concentration in cerebrospinal fluid (CSF) from the control (healthy) group and case (Alzheimer's disease) group. Numbers indicate concentration of sKL (pg/mL). M & F indicates male and female. n means number of participants. Statistical significance is indicated using asterisks: \*indicates significant ( $P<0.05$ ), \*\*indicates very significant ( $P<0.001$ ).

AD 질환 그룹과 정상 그룹 사이뿐만 아니라, 나이가 서로 비슷한 AD 질환 그룹과 정상 그룹 간에도 통계적으로 CSF 내의 sKL 농도 차이가 있음이 확인된 것이다. 최근 발표된 논문에 따르면 혈중 sKL 농도와 CSF 내 sKL 농도

는 서로 비례하여 증감한다는 결과가 보고되었다(Belloy et al., 2020). 그러므로 채취가 어려운 CSF 대신 혈중 sKL 농도를 측정함으로써 AD 질환의 상태를 모니터링 할 수 있다고 판단된다. 이는 매년 늘어나는 AD 환자들에 대한 질병 진행의 정도를 모니터링 하는 좋은 바이오 마커로서 혈중 sKL 농도가 유용하게 쓰일 수 있음을 제시한다.

## 결론

임상 실험을 통해 다수의 사람들로부터 얻은 혈액이나 뇌척수액에서 측정된 sKL의 농도는 대부분의 노인성 질병의 발생 그리고 병의 진행과 밀접한 연관성이 있음이 확인되었다. 젊은이에게서 주로 발생하는 조현병의 경우 혈중 sKL의 농도가 질병 그룹에서 높았으며, 대부분의 노인성 질병의 경우 혈중 또는 뇌척수액 내의 sKL의 농도는 질병의 발생 또는 진행과 반비례 관계임이 밝혀졌다. 고혈압의 경우 의외로 혈중 sKL 농도와 통계적으로 의미가 없는 것으로 나타났으나 향후 다른 코호트 분석 결과는 어떨지 기다려보는 것이 좋을 것으로 판단된다. 조현병의 경우 젊은 시기에 발생하는 것으로 알려져 있어서 노인성 질병은 아니지만 sKL 혈중 농도와 연관성은 있는 것으로 나타났다. 이는 향후 klotho 유전자를 타겟으로 개발되는 의약품은 노인성 질병의 치료제로서 개발되어야 하는 이유가 될 것으로 예상된다. 노화가 진행되면서 비례적으로 감소하는 혈중 sKL 농도는 노화의 마커로 사용될 수 있음과 동시에 노인성 질병의 마커로도 사용할 수 있음을 제시해준다.

## ACKNOWLEDGEMENT

None.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

## REFERENCES

- Belloy ME, Napolioni V, Han SS, Le Guen Y, Greicius MD, Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging. 'Association of Klotho-VS Heterozygosity With Risk of Alzheimer Disease in Individuals Who Carry APOE4'. JAMA Neurol. 2020. 77: 849-862.
- Chen K, Sun Z. 'Activation of DNA demethylases attenuates aging-



- associated arterial stiffening and hypertension'. *Aging Cell*. 2018. 17: e12762.
- Cheng YW, Hung CC, Fang WH, Chen WL. 'Association between Soluble alpha-Klotho Protein and Metabolic Syndrome in the Adult Population'. *Biomolecules*. 2022. 12.
- Corcillo A, Fountoulakis N, Sohal A, Farrow F, Ayis S, Karalliedde J. 'Low levels of circulating anti-ageing hormone Klotho predict the onset and progression of diabetic retinopathy'. *Diab Vasc Dis Res*. 2020. 17: 1479164120970901.
- Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Mora-Fernandez C, Muros-de-Fuentes M, Perez-Delgado N, Navarro-Gonzalez JF. 'Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives'. *World J Biol Chem*. 2015. 6: 351-357.
- Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, Ix JH, Shlipak MG, Newman AB, Hoofnagle AN, Fried LF, Samak M, Gutierrez OM, Semba RD, Neyra JA. 'Soluble Klotho and Incident Hypertension'. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021. 16: 1502-1511.
- Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. 'Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process'. *Medicine (Baltimore)*. 1966. 45: 177-221.
- Espuch-Oliver A, Vazquez-Lorente H, Jurado-Fasoli L, Haro-Munoz T, Diaz-Alberola I, Lopez-Velez MS, Haro-Romero T, Castukki MJ, Amaro-Gahete FJ. 'Reference values of soluble  $\alpha$ -klotho serum levels using an enzyme-linked immunosorbent assay in healthy adults aged 18-85 years'. *J Clin Med*. 2022. 11: 2415.
- Giachelli CM. 'The emerging role of phosphate in vascular calcification'. *Kidney Int*. 2009. 75: 890-897.
- Gray MD, Shen JC, Kamath-Loeb AS, Blank A, Sopher BL, Martin GM, Oshima J, Loeb LA. 'The Werner syndrome protein is a DNA helicase'. *Nat Genet*. 1997. 17: 100-103.
- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. 'Klotho and chronic kidney disease'. *Contrib Nephrol*. 2013. 180: 47-63.
- Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. 'Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease'. *J Am Soc Nephrol*. 2011. 22: 124-136.
- Kilicaslan AK, Yildiz S, Emir BS, Kilic F, Atmaca M. 'Serum klotho and FGF23 Levels in Patients with Schizophrenia'. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2022. 32: 229-236.
- Kim HJ, Lee J, Chae DW, Lee KB, Sung SA, Yoo TH, Han SH, Ahn C, Oh KH. 'Serum klotho is inversely associated with metabolic syndrome in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD study'. *Bmc Nephrology*. 2019. 20.
- Kim HR, Nam BY, Kim DW, Kang MW, Han JH, Lee MJ, Shin DH, Doh FM, Koo HM, Ko KI, Kim CH, Oh HJ, Yoo TH, Kang SW, Han DS, Han SH. 'Circulating alpha-Klotho Levels in CKD and Relationship to Progression'. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013. 61: 899-909.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. 'Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing'. *Nature*. 1997. 390: 45-51.
- Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. 'Suppression of aging in mice by the hormone Klotho'. *Science*. 2005. 309: 1829-1833.
- Liang WY, Wang LH, Wei JH, Li QL, Li QY, Liang Q, Hu NQ, Li LH. 'No significant association of serum klotho concentration with blood pressure and pulse wave velocity in a Chinese population'. *Sci Rep*. 2021. 11: 2374.
- Lindberg K, Amin R, Moe OW, Hu MC, Erben RG, Wernerson AO, Lanske B, Olauson H, Larsson TE. 'The Kidney Is the Principal Organ Mediating Klotho Effects'. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014. 25: 2169-2175.
- Liu B, Liu J, Shi JS. 'SAMP8 Mice as a Model of Age-Related Cognition Decline with Underlying Mechanisms in Alzheimer's Disease'. *J Alzheimers Dis*. 2020. 75: 385-395.
- Martin-Nunez E, Perez-Castro A, Tagua VG, Hernandez-Carballo C, Ferri C, Perez-Delgado N, Rodriguez-Ramos S, Cerro-Lopez P, Lopez-Castillo A, Delgado-Molinis A, Lopez-Tarruella VC, Arevalo-Gomez MA, Gonzalez-Luis A, Martin-Olivera A, Morales-Estevez CC, Mora-Fernandez C, Donate-Correa J, Navarro-Gonzalez JF. 'Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease'. *Sci Rep*. 2022. 12: 8422.
- Semba RD, Moghekar AR, Hu J, Sun K, Turner R, Ferrucci L, O'Brien R. 'Klotho in the cerebrospinal fluid of adults with and without Alzheimer's disease'. *Neurosci Lett*. 2014. 558: 37-40.
- Slominski B, Ryba-Stanislawowska M, Skrzypkowska M, Mysliwska J, Mysliwiec M. 'The KL-VS polymorphism of KLOTHO gene is protective against retinopathy incidence in patients with type 1 diabetes'. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. 1864: 758-763.
- Tan SJ, Smith ER, Holt SG, Hewitson TD, Toussaint ND. 'Soluble

- klotho may be a marker of phosphate reabsorption'. *Clinical Kidney Journal*. 2017. 10: 397-404.
- Torbus-Paluszczak M, Bartman W, Adameczyk-Sowa M. 'Klotho protein in neurodegenerative disorders'. *Neurol Sci*. 2018. 39: 1677-1682.
- Xiong JW, Zhan JQ, Luo T, Chen HB, Wan QG, Wang Y, Wei B, Yang YJ. 'Increased Plasma Level of Longevity Protein Klotho as a Potential Indicator of Cognitive Function Preservation in Patients With Schizophrenia'. *Frontiers in Neuroscience*. 2020. 14.
- Yang JH, Hayano M, Griffin PT, Amorim JA, Bonkowski MS, Apostolides JK, Salfati EL, Blanchette M, Munding EM, Bhakta M, Chew YC, Guo W, Yang X, Maybury-Lewis S, Tian X, Ross JM, Coppotelli G, Meer MV, Rogers-Hammond R, Vera DL, Lu YR, Pippin JW, Creswell ML, Dou Z, Xu C, Mitchell SJ, Das A, O'Connell BL, Thakur S, Kane AE, Su Q, Mohri Y, Nishimura EK, Schaevitz L, Garg N, Balta AM, Rego MA, Gregory-Ksander M, Jakobs TC, Zhong L, Wakimoto H, El Andari J, Grimm D, Mostoslavsky R, Wagers AJ, Tsubota K, Bonasera SJ, Palmeira CM, Seidman JG, Seidman CE, Wolf NS, Kreiling JA, Sedivy JM, Murphy GF, Green RE, Garcia BA, Berger SL, Oberdoerffer P, Shankland SJ, Gladyshev VN, Ksander BR, Pfenning AR, Rajman LA, Sinclair DA. 'Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging'. *Cell*. 2023. 186: 305-326 e27.
- Zeng CY, Yang TT, Zhou HJ, Zhao Y, Kuang X, Duan W, Du JR. 'Lentiviral vector-mediated overexpression of Klotho in the brain improves Alzheimer's disease-like pathology and cognitive deficits in mice'. *Neurobiol Aging*. 2019. 78: 18-28.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2023.29.1.1>

**Cite this article as:** Kim MK, Jung D. Comparisons of Soluble Klotho Concentration Between Healthy and Patient Cohorts. *Biomedical Science Letters*. 2023. 29: 1-10.