

(第 12 号様式)

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 宮上 紀之

学位論文名 パーキンソン病患者における血清 GDF15 と好気性運動負荷試験の検討

学位論文の要約

【背景および目的】

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、黒質のドパミン神経細胞の変性・脱落に伴う神経変性疾患であり、ミトコンドリア機能不全は PD 発症の主要な原因の一つであると考えられている。GDF15 (growth and differentiation factor 15) は種々のストレスに応じて産生されるサイトカインであり、心不全、悪性腫瘍、糖尿病患者で高値となる。また、ミトコンドリア病 (mitochondria disease: MD) 患者において著明に上昇し、診断マーカーとして期待されている。本研究では PD 患者を対象として血中 GDF15 値測定に加えて、MD の診断に用いられる好気性運動負荷試験を含む検討を行った。

【方法】

2017 年 7 月から 2019 年 4 月の間に愛媛大学医学部附属病院を受診した心臓血管疾患、糖尿病、悪性腫瘍の既往のない PD 患者および健常対照群である患者家族を対象とした。患者背景 (年齢、性別、BMI、病歴、内服薬、運動頻度、食事)、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、Hoehn and Yahr scale、Mini-Mental State Examination (MMSE)、ELISA 法による血中 GDF15 値測定、および好気性運動負荷試験に伴う血中乳酸値測定を行った。また、MD 患者においても血中 GDF15 値測定を行った。本研究は愛媛大学医学部の倫理委員会の承認を受けて実施された。

【結果】

PD 患者 36 人、健常者 30 人、MD 患者 5 人に対して血中 GDF15 値測定を行った。年齢に関して、PD 群は平均 72.44 歳であるのに対して健常者群は平均 71.93 歳と有意差はなく、また MD 群は平均 43.60 歳であった。平均血中 GDF15 値は、健常者群は 1,093 pg/mL であるのに対して、PD 患者群では 1,472 pg/mL、MD 患者群では 3,363 pg/mL と有意に高値であった。PD 患者 20 人と健常者 18 人を対象に行った好気性運動負荷試験では群間に有意差は認めなかった。血中 GDF15 値を目的変数とした単回帰分析で、PD 群では年齢と有意な正の相関を示したが、罹病期間および UPDRS スコアによる重症度とは相関を認めなかった。健常者群では年齢と正の相関、MMSE スコアおよび肉摂

取頻度と有意な負の相関を認め、さらに、年齢、MMSE スコア、肉摂取頻度を説明変数とした重回帰分析では年齢との有意な相関を認めた。また、健常者群においてステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析では、肉摂取頻度は MMSE スコアと有意な正の相関を認めた。

【考察】

PD 患者において黒質のミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性低下が確認されており、また骨格筋においても同様の活性低下が報告されている。好気性運動負荷試験は骨格筋におけるミトコンドリア機能を反映することから MD 診断の非侵襲的バイオマーカーとして用いられている。本研究では、PD 患者において血中 GDF15 値は健常者より高値であり、好気性運動負荷試験では群間差を認めなかった。PD 患者では骨格筋のミトコンドリア活性低下が軽微である可能性、また血中 GDF15 は好気性運動負荷試験より鋭敏にミトコンドリアストレスを検出するバイオマーカーとなる可能性が考えられた、その他、本研究の健常者群において肉摂取頻度は MMSE スコアと正の相関を認めたが、肉摂取量が多いほど認知機能が保たれるとの報告があることから、肉摂取が認知機能低下の予防につながる可能性が示唆された。

【結論】

血中 GDF15 値は年齢との相関を認め、また PD 患者では健常者より高値となることが示された。好気性運動負荷試験では両群に差は見られなかった。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Noriyuki Miyaue, Hayato Yabe, Masahiro Nagai: Serum growth differentiation factor 15, but not lactate, is elevated in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological science* 409:116616, DOI: 10.1016/j.jns.2019.116616