

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	宮上 紀之
審査委員	主査 茂木 正樹
	副査 田中 潤也
	副査 伊賀瀬 圭二
	副査 岡 靖哲
	副査 永井 勅久

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  
審査結果の要旨

### 【研究の背景と目的】

社会の高齢化に伴いパーキンソン病 (PD) 患者は急増しており、今後患者数が倍増する PD パンデミックが危惧されている。PD の主要な原因の一つにミトコンドリアの機能不全が示唆されているが、ミトコンドリア病 (MD) 患者において顕著な上昇を示し、診断マーカーとして期待されているストレス応答性サイトカイン、growth and differentiation factor 15 (GDF15) に着目し、PD 患者における血中 GDF15 値の測定と、MD の診断に用いられる好気性運動負荷試験に伴う血中乳酸値の変化を PD 患者において検討した。

### 【対象と方法】

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 患者群 (36 名) と患者家族を健常対照群 (30 名) として、ELISA 法による血中 GDF15 値の測定と好気性運動負荷試験に伴う血中乳酸値を測定した。また比較として MD 患者 (5 名) において血中 GDF15 値を測定した。

### 【結果】

平均年齢は健常対照群 (71.93 歳) と PD 患者群 (72.44 歳) で有意差なくほぼ一致していたが、MD 患者群は 43.60 歳と若年であった。平均血中 GDF15 値は健常対照群の 1,093 pg/mL に対して、PD 患者群で 1,472 pg/mL と有意に高値を認め、ROC 曲線では、70 歳以上の群でより高い感度と特異度を示した。一方、MD 患者群では 3,363 pg/mL とさらに有意な高値であった。健

常対象群 18 名と PD 患者群 20 名において好気性運動負荷試験を施行したが、両群間で血中乳酸値に有意な差は認められなかった。血中 GDF15 値を目的変数とした単回帰分析では、GDF15 値は健常対象群、PD 患者群で年齢と正の相関を認めたが、PD 患者群において、罹患期間や UPDRS スコアによる重症度との相関は認められなかった。また性別、body mass index との関連も認めなかった。一方、健常対照群において、GDF15 値は認知機能の指標である MMSE スコアおよび肉の摂取頻度と有意な負の相関を認めた。

#### 【結語】

以上より、PD 患者において血中 GDF15 値は好気性運動負荷試験よりも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示唆された。

本論文に対する公開審査会は、令和 2 年 8 月 11 日に開催された。申請者は学位論文の内容について、英語で明確に発表した。PD の疫学・病態から PD におけるミトコンドリアの機能異常について明瞭に示した後、本研究の目的と、得られた結果について詳細に述べ、過去に報告された論文と比較した本研究の特徴と意義を含めた考察を示した。その後、審査委員からは本研究に関連する以下の質問がなされた。

①方法論として、1)GDF15 の測定キットの感度、2) 好気性運動負荷試験を行う対象者の身体的重症度、3) GDF15 値は心不全や糖尿病で影響を受けることから、患者選択を詳細に行ったかどうか、4) 好気性運動負荷試験の結果への GDF15 の関与について。②GDF15 の病態への関与として、1) 他の神経変性疾患における GDF15 の働きとバイオマーカーとしての可能性、2) GDF15 は細胞保護的に働く役割があることから、血中での上昇が病態にどう関与しているのか、3) リコンビナント GDF15 の投与の効果、4) 振戦や固縮などの PD の症状と GDF15 値との関連、5) 注意力低下や睡眠障害など PD の早期症状との関連、6) GDF15 のオーファン受容体である GFRAL の病態への関与について。③今後の応用として、1) GDF15 値を髄液中で測定した場合の感度と有用性、2) より感度を上げるために他のパラメータを組み合わせることの有用性とパラメータの候補、3) 画像診断との関連性、4) PD とパーキンソン症候群での GDF15 値の違い、5) 脳腫瘍との関連性、6) 予後の見込みへの GDF15 値の有用性について。④その他として、1) MD 患者が PD を起こすのかどうか、2) 他の GDF アイソフォームと神経変性疾患との関連、3) 他論文で紹介されている GDF15 が与える食欲への影響についてなど、質問項目は 30 以上の多岐に渡った。

これら多くの試問に対して申請者は、質問者の意図を十分に理解した上で、先行研究や文献的考察を交えながら、明瞭かつ的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。