

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15916

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患患者の細胞老化、身体活動性における抗老化因子の役割の検討

研究課題名(英文) Role of anti-aging factor in cellular senescence and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease

研究代表者

小野寺 克洋 (Onodera, Katsuhiko)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80814855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)の成り立ちには細胞老化が影響していることが知られている。抗老化因子と考えられているGrowth differentiation factor 11(GDF11)とCOPD患者がどの程度動けるかという身体活動性との関連を研究した。血液中のGDF11量が維持されていると、より身体活動性が高く、またCOPDの症状が急に悪化する回数が少なかったことがわかった。この結果から、GDF11はCOPD患者の身体活動性の指標になり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COPD患者において身体活動性の低下はその後の寿命に最も影響を及ぼすことが知られている。抗老化因子と考えられているGDF11とCOPDにおける細胞老化、身体活動性の関係を解明することで、COPD患者の身体活動性の指標とできる可能性がある。一定期間にGDF11量が低下した患者に対して薬物治療やリハビリなどを行うことにより、身体活動性の低下を抑制し、COPD患者の予後の改善につなげられる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Cellular senescence is known to be associated with the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). I investigated the relationship between an anti-aging factor, Growth differentiation factor 11 (GDF11) and physical activity in COPD patients. Patients who maintained their plasma level of GDF11 showed higher physical activity and less frequent the acute deterioration of COPD symptoms. GDF11 could be a useful biomarker that reflects the physical activity in COPD.

研究分野：COPD

キーワード：身体活動性 COPD 抗老化因子 急性増悪

1. 研究開始当初の背景

(1) COPD は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。その有病率および死亡率は年々増加し、2030年には世界で死因の第3位になると予想されている。COPDの病態では、慢性炎症、酸化ストレス、蛋白分解酵素の活性化が重要であると考えられているが、近年、肺細胞の老化やオートファジー、アポトーシスに代表される細胞傷害が重要であることが明らかとなってきた。とりわけ COPD 患者における肺および全身の細胞老化は、肺組織の破壊や創傷治癒の遅延・障害、ならびに動脈硬化や筋力低下などの COPD 併存症を来し、COPD の病態に深く関与することが示唆されている (Barnes PJ. Eur Respir J 2015)。COPD 患者では、軽症期から身体活動性が低下し、その度合いは、COPD 患者の最も強い予後予測因子とされている (Waschki B et al. Chest 2011)。

(2) Growth differentiation factor 11 (GDF11) は TGF- β スーパーファミリーに属する成長因子で、胚発生の際の体軸決定に関わることで 1999 年に発見された分子である (McPherron AC et al. Nat Genet. 1999)。老年マウスの血中では、GDF11 が低下しており、GDF11 を投与することで加齢による心筋肥大、脳の幹細胞減少、骨格筋力の低下が改善することが報告され、抗老化物質として脚光を浴びている (Loffredo S et al. Cell 2013, Lida K et al. Science 2014, Manisha S et al. Science 2014)。研究者は、COPD と抗老化分子である GDF11 との関連に着目し、COPD 患者の血漿中、肺組織中の GDF11 が健常対照群と比較して有意に減少し、気流閉塞の程度と負の相関を有することを見出している。また肺線維芽細胞などの肺細胞をタバコ抽出液に慢性曝露することで、細胞老化と GDF11 の産生低下や組織修復能の低下を生じるが、GDF11 の投与により細胞老化や酸化ストレス、組織修復能が改善することを明らかにした。さらにエラストラーゼ誘導肺気腫モデルマウスに GDF11 を投与することで、肺構築細胞の細胞老化と気腫化の進展が抑制されることを明らかにした (Onodera K et al. Thorax 2017)。

血漿中の GDF11 は、COPD 患者において低下することが先行研究の結果、明らかになったが、血漿中の GDF11 の低下の原因については明らかではない。マウスによる検討では、GDF11 の主な産生臓器は骨格筋であることが示されており、COPD 患者の GDF11 の低下は、骨格筋の機能と関連する可能性もある。

2. 研究の目的

COPD 患者の身体活動性や運動耐容能と GDF11 の関連を明らかにする。COPD 患者を炎症や臨床病態の観点からサブタイプ解析を行い、COPD の病態解明に役立てる。

3. 研究の方法

(1) COPD 患者 24 名において、ベースライン時とフォローアップ時に身体活動性と呼吸機能検査、血液検査を行った。身体活動性に影響し得る、脳血管疾患、関節リウマチ、閉塞性動脈硬化症の既往がある患者は除外した。身体活動性は 3 軸加速度計を用いて 14 日間測定した。血液検体で血漿中 GDF11 と炎症性メディエーターとして IL-6、高感度 CRP、マロンジアルデヒド (MDA) を測定した。血漿中 GDF11 変化量と身体活動性、呼吸機能、炎症性メディエーターの各変化量との関連を検討した。

(2) ベースライン時の 2 年前までの期間の COPD 急性増悪の回数と血漿中 GDF11 変化量の関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 対象患者の COPD 重症度は GOLD 分類でステージ 2 名、ステージ 11 名、ステージ 8 名、ステージ 3 名であった。平均年齢 72.2 歳、平均%FEV₁ 54.4%、ベースライン時の 1 日歩数中央値 2846 歩であった。

(2) 対象者全体において、ベースライン時とフォローアップ時では 1 日歩数と血漿 GDF11 値に有意な差は認めなかった。血漿 GDF11 値の変化量と 1 日歩数の変化量には有意な正の相関を認めた。身体活動性を運動強度により、3.0METS 以上、2.5METS 以上、2.0METS 以上に分類し、各時間の変化量と血漿 GDF11 値の変化量に有意な正の相関を認めた (図 1)。

(3) COPD 患者では全身性炎症と身体活動性に関連あることが知られている。炎症性マーカーとして、血漿中 IL-6、高感度 CRP、マロンジアルデヒド (MDA) と 1 日歩数との関連を検討したところ、有意な関連は認めなかった。

(4) COPD 患者において身体活動性に影響を及ぼす因子を多変量解析で検討した。年齢、BMI、息切れの程度 (mMRC)、1 秒量変化量、最大吸気変化量、血漿 GDF11 変化量、血漿 IL-6 変化量の中で血漿 GDF11 変化量のみが、1 日歩数に影響を及ぼす独立因子であった。(表 1. $r = 0.93$, $p < 0.001$)

(5) COPD 急性増悪の回数と血漿 GDF11 の関連を検討した。血漿 GDF11 値がベースライン時において平均よりも高い群と低い群に分け、増悪回数を比較したところ、有意な差は認めなかった。血漿 GDF11 値がフォローアップ時にベースライン時と同等かそれ以上の群を維持群、低下した群を低下群としたところ、低下群において有意に増悪回数が多かった。($p < 0.041$)

以上の結果から、長期的な血漿 GDF11 値の変化は COPD 患者の身体活動性の変化と相関し、GDF11 は COPD 患者における身体活動性の液性因子となり得ることが示唆された。

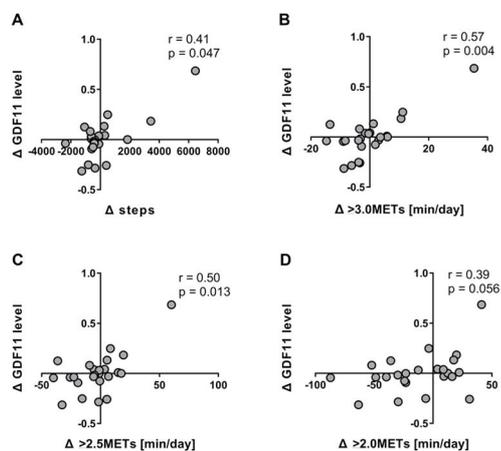


図 1. 長期的な血漿 GDF11 値と身体活動性の関連

| Variables | Change in Number of Steps | |
|----------------|---------------------------|---------|
| | β | p value |
| Age | 0.26 | 0.259 |
| BMI | -0.22 | 0.221 |
| mMRC scale | -0.17 | 0.371 |
| ΔFEV_1 | 0.26 | 0.209 |
| ΔIC | 0.24 | 0.258 |
| $\Delta GDF11$ | 0.93 | <0.001 |
| $\Delta IL-6$ | -0.20 | 0.298 |

表 1. 身体活動性変化量に対する多変量解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|--------------------------|
| 1. 著者名 Tanaka Rie, Koarai Akira, Yamada Mitsuhiro, Fujino Naoya, Ichikawa Tomohiro, Numakura Tadahisa, Onodera Katsuhiko, Kyogoku Yoriyuki, Tamada Tsutomu, Miura Motohiko, Minakata Yoshiaki, Ichinose Masakazu, Sugiura Hisatoshi | 4. 巻 Volume 16 |
| 2. 論文標題 Longitudinal Relationship Between Growth Differentiation Factor 11 and Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease | 6. 最初と最後の頁 999 ~ 1006 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/COPD.S301690 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|