

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15699

研究課題名（和文）パーキンソン病におけるGDF15測定の有用性の検討と神経炎症に及ぼす作用の解析

研究課題名（英文）Clinical utility of GDF15 measurement in Parkinson's disease and the effect of GDF15 on neuroinflammation

研究代表者

宮上 紀之（Miyae, Noriyuki）

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10785497

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、パーキンソン病（PD）患者とパーキンソン症候群患者において血清 growth differentiation factor 15（GDF15）値の比較および、PDの病態におけるGDF15の関与について検討した。PD、進行性核上性麻痺（PSP）、多系統萎縮症（MSA）患者ではいずれも血清GDF15値は加齢とともに上昇することがわかった。年齢を考慮すると、PDとPSPおよびMSAの血清GDF15値に有意差はなかった。また、PDモデルラットにおいてGDF15のmRNA発現は増加し、GDF15がin vivoおよびin vitroの両方でミクログリアを起炎症型に誘導することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、血清GDF15値はPDとパーキンソン症候群（PSP、MSA）患者で差がみられなかったことから、GDF15単独ではこれら疾患の鑑別のバイオマーカーにはならないと考えられる。また、GDF15はミクログリアの活性化し炎症性サイトカイン増加させたことから、PDの病態の一つである神経炎症に関与している可能性が示唆された。GDF15は、神経疾患のみならず様々な領域で注目されており、その作用については今後もさらなる検討が必要と考えられる。

研究成果の概要（英文）：We previously reported that serum growth differentiation factor 15 (GDF-15) levels are elevated in patients with Parkinson's disease (PD). In this study, we investigated serum GDF15 in patients with parkinsonian syndromes other than PD and the involvement of GDF15 in the pathogenesis of PD. Serum GDF15 levels were increased with age in both patients with PD, progressive supranuclear palsy (PSP) and multiple system atrophy (MSA). After accounting for age differences, serum GDF-15 levels were not significantly different between groups. Furthermore, GDF15 mRNA expression was increased in PD model rats, and GDF15 was shown to induce microglia to become inflammatory both in vivo and in vitro.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 GDF15 パーキンソン症候群 ミクログリア 神経炎症 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) はアルツハイマー病に次いで 2 番目に多い神経変性疾患であり、年々患者数が増加している。PD の発症メカニズムは未だ全ては解明されていないものの、PD 患者の黒質ではミトコンドリア呼吸鎖 Complex I の活性が低下しており、少なくとも遺伝性 PD の一部ではミトコンドリア機能維持に関わるタンパク質の障害により発症すると考えられている。また、PD 動物モデルの作成に用いられる MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) の作用機序がドパミン神経細胞に取り込まれてミトコンドリア Complex I を阻害することで細胞変性をもたらすことであることから、ミトコンドリア機能異常は PD の病態に深く関連すると考えられている。ミトコンドリア病患者では血中の growth differentiation factor 15 (GDF15) が有意に上昇し、高い感度・特異度で診断可能なバイオマーカーとなりうると報告された。我々は、PD 患者では健常対照者と比べて血中 GDF15 値が有意に高値であり、PD の診断におけるバイオマーカーとなる可能性を報告した。しかしながら、PD 以外のパーキンソン症候群での検討は行われていないため、鑑別のバイオマーカーとなりうるかは不明である。また、GDF15 は PD の病態へ関連していることが想定されるが、その生理作用の詳細なメカニズムは十分解明されていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究では、PD 患者とパーキンソン症候群患者の血中 GDF15 値を比較することで、PD の鑑別診断における血中 GDF15 測定の有用性の検証を目的とする。さらに、PD の病態の一つと目される神経炎症に着目し、その中核を担うミクログリアに GDF15 が与える影響を調べることで PD の病態における GDF15 の関与を検討した。

## 3. 研究の方法

### バイオマーカーとしての血中 GDF15 の検討

PD、進行性核上性麻痺 (PSP) および多系統萎縮症 (MSA) 患者を対象として、ELISA 法で血中 GDF15 値の測定を行った。過去 1 年間で悪性腫瘍の診断 / 治療が行われた患者、心筋梗塞または心不全に対して治療中の患者、血中クレアチニン値が 1.5mg/dL を超える患者は除外した。

### GDF15 の PD の病態への関与の検討

In vitro: プライマリーカルチャーミクログリアを含む培地に GDF15 を投与し、フローサイトメトリー解析、qPCR、亜硝酸塩の測定を行った。

In vivo: ラットの側脳室に GDF15 を注射し、取り出した脳からフローサイトメトリーを行い、ミクログリアの解析と単離を行った。さらに、単離したミクログリアに発現する mRNA を qPCR により測定した。また、6-hydroxydopamine (6-OHDA) を用いた片側性 PD モデルラットを作成し、GDF15 の発現を調べた。

## 4. 研究成果

### バイオマーカーとしての血中 GDF15 の検討

PD 患者 46 人 (平均年齢 73.00 ± 8.25 歳)、PSP 15 人 (平均年齢 72.00 ± 8.20 歳)、MSA 患者 12 人 (平均年齢 67.00 ± 8.50 歳) に対して血中 GDF15 値の測定を行った。血中 GDF15 値は、PD 患者が 1394.67 ± 558.46 pg/mL であり、MSA 患者の 978.42 ± 334.66 pg/mL より有意に高い ( $p=0.014$ )。一方、PSP 患者の 1491.27 ± 620.78 pg/mL とは有意差はなかった ( $p=0.573$ )。各患者群で血中 GDF15 値と関連する因子を検討したところ、PD 患者では、年齢 ( $r=0.458$ ,  $p=0.001$ )、罹病期間 ( $r=0.314$ ,  $p=0.034$ )、modified Rankin Scale ( $r=0.407$ ,  $p=0.005$ ) と有意な相関を認めた。PSP 患者では、年齢 ( $r=0.565$ ,  $p=0.028$ ) とのみ相関を認めた。MSA 患者では、年齢 ( $r=0.708$ ,  $p=0.010$ )、罹病期間 ( $r=-0.638$ ,  $p=0.026$ ) と相関がみられ、MSA-P 患者と MSA-C 患者では差は見られなかった。いずれの群においても血中 GDF15 値は年齢との間に正の相関を認めたことから、年齢を考慮した多変量解析を行ったところ、PD 群と MSA 群の間の血中 GDF15 値の差は有意ではなかった ( $p=0.144$ )。以上より、血中 GDF15 値のみでは PD 患者とパーキンソン症候群 (PSP、MSA) 患者の鑑別は困難であることが示唆された。

### GDF15 の PD の病態への関与の検討

プライマリーカルチャーミクログリアでは、GDF15 の投与により、炎症性サイトカイン IL-1、活性化ミクログリアマーカー CD32 の mRNA 発現が増加し、亜硝酸塩の放出も増加した。また、GDF15 の投与後のラットの脳においても、CD11b、CD45 が増加し、IL-1、CD32 の mRNA 発現が増加していたことから、GDF15 はミクログリアの活性化および炎症性サイトカインの増加をもたらすことが示された。加えて、6-OHDA 投与 PD モデルラットにおいて、病側 (6-OHDA 投与側) では、対側 (6-OHDA 非投与側) と比べて、GDF15 の mRNA 発現が増加していた。

以上より、PD 患者の血中と同様に PD モデルラットにおいても脳内の GDF15 の mRNA 発現が有意

に増加し、GDF15 が in vivo および in vitro の両方でミクログリアを起炎症型に誘導することが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyae Noriyuki, Yabe Hayato, Nagai Masahiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Serum GDF-15 Levels in Patients with Parkinson's Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Multiple System Atrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology International	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/neurolint15030066	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 Miyae Noriyuki, Kubo Madoka, Nagai Masahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Ascorbic acid can alleviate the degradation of levodopa and carbidopa induced by magnesium oxide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e2672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.2672	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 Miyae Noriyuki, Hosokawa Yuko, Yamanishi Yuki, Tada Satoshi, Ando Rina, Nagai Masahiro	4. 巻 441
2. 論文標題 Clinical use of CSF neopterin levels in CNS demyelinating diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 120385 ~ 120385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2022.120385	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 -
1. 著者名 Miyae Noriyuki, Yabe Hayato, Nagai Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Concomitant use of magnesium oxide significantly decreases absorption of levodopa preparations in patients with Parkinson's disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 100227 ~ 100227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prdoa.2023.100227	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮上紀之、伊藤裕子、山西祐輝、多田聡、安藤利奈、矢部勇人、永井将弘
2. 発表標題 パーキンソン症候群患者における血中GDF15値の検討
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruto Yamamoto, Noriyuki Miyae, Mohammed E. Choudhury, Junya Tanaka, Masahiro Nagai
2. 発表標題 Growth differentiation factor (GDF)-15 induced pro-inflammatory states of microglia
3. 学会等名 第64回日本神経病理学会総会学術研究会 第66回日本神経化学会大会 合同大会
4. 発表年 2023年

〔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
---------	---------