

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860891

研究課題名(和文) 血漿FGF21はミトコンドリア病の臨床症状を反映できるか？

研究課題名(英文) Does serum FGF21 determine severity for mitochondrial disorders?

研究代表者

八ツ賀 秀一 (Yatsuga, Shuichi)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10454919

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)：日本人において、血漿FGF21はミトコンドリア病のバイオマーカーになることを明らかとした。同時に、重症度スコアのJMDS、NMDASを使用し、ミトコンドリア病の重症度とFGF21には相関性があり、FGF21はミトコンドリア病の重症度と相関することを明らかにした。
さらに、GDF15がミトコンドリア病のバイオマーカーになることを明らかにし、感度97.9%、特異度95.2%で、ミトコンドリア病のバイオマーカーの中ではもっとも有用であることを報告した(Yatsuga S, et al 2015)。

研究成果の概要(英文)：We evaluated that serum FGF21 was a useful biomarker for mitochondrial disorders in Japanese population. At the same time, FGF21 was correlated with severity for mitochondrial disorders. Severity score was used for JMDS and NMDAS. Moreover, we evaluated that serum GDF15 was a most useful biomarker for mitochondrial disorders compared conventional biomarkers including FGF21. Severity was 97.9% and Specificity was 95.2% (Yatsuga S, et al. 2015).

研究分野：ミトコンドリア病

キーワード：ミトコンドリア病 GDF15 FGF21 バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) FGF21 は、肝臓、膵臓、筋肉、白色脂肪細胞など広範囲の組織から分泌されるサイトカインの1つである。内分泌・代謝的な機能を持ち、肝臓・末梢組織でのインスリン抵抗性の改善、脂質の低下など抗肥満、抗メタボリック症候群の働きを有する。

(2) 一方で、機序は明確ではないが、ミトコンドリア病で血漿 FGF21 が上昇する報告があり、ミトコンドリア病の診断バイオマーカーとしての有用性が期待されていた (Suomalainen A, 2011)。

2. 研究の目的

(1) ミトコンドリア病の中でも、特に多い MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes) において、血漿 FGF21 が、MELAS の重症度、性別、年齢、症状、発症してから期間、病型 (小児型、成人型) と相関するかを確かめる。

(2) 欧米人では、FGF21 がミトコンドリア病のバイオマーカーとして有用である報告があったが、日本人 (アジア人) でも血漿 FGF21 がミトコンドリア病のバイオマーカーになり得るのかを確かめる。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子診断のついている MELAS 患者から血液を 1-2mL 採取し、ELISA 法で血漿 FGF21 を測定する。

(2) 遺伝子診断のついでない MELAS 患者は、血液、尿などから DNA を抽出して遺伝子診断を行う。

(3) 上記診断した患者から FGF21 を測定する。

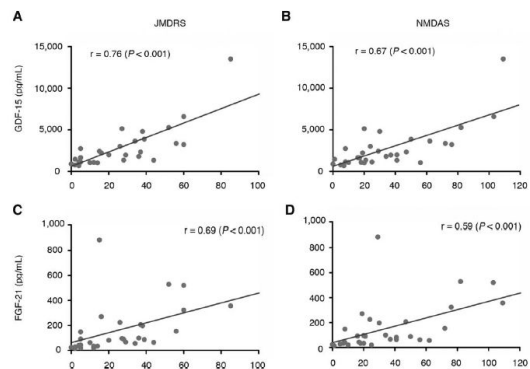
(4) 診療録から、重症度スケール (JMDRS、NMDAS) を使用し、MELAS 患者の重症度を計測する。年齢、性別、発症年齢についても、統計的手法を用いて比較検討した。

(5) 途中から GDF15 もミトコンドリア病のバイオマーカーに有用である可能性があり、ELISA 法で測定した。

4. 研究成果

(1) 日本人において、欧米の報告 (Suomalainen A, 2011) と同様にミトコンドリア病のバイオマーカーとして有用であることを明らかにした。

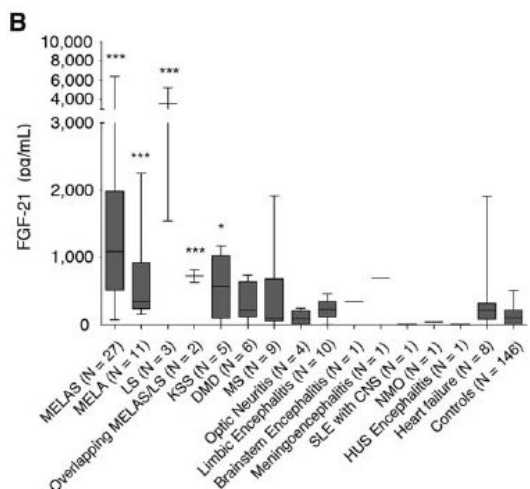
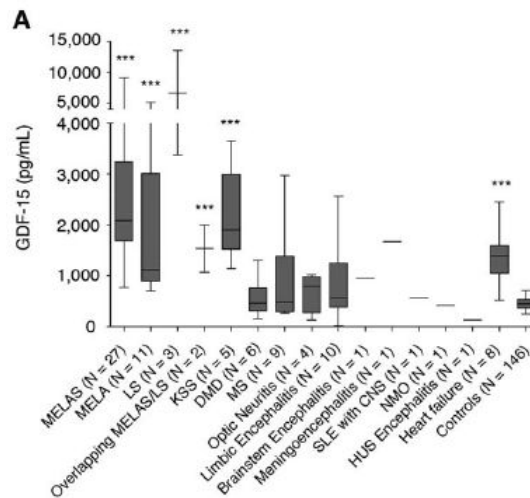
(2) 重症度スケールにおいて、JMDRS、NMDAS のどちらも FGF21 と相関することを明らかにした (Yatsuga S, 2015)。



(3) その後、growth differentiation factor 15 (GDF15) が、ミトコンドリア病のバイオマーカーである可能性が、Fujita Y ら (2015) により報告された。

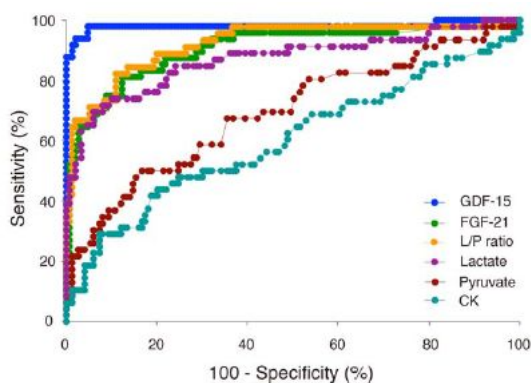
(4) 確実に診断されたミトコンドリア病 48 名 (MELAS、MELA、Kearns-Sayer syndrome (KSS)、Leigh syndrome (LS)、LS/MELAS) を GDF15、FGF21 測定した。

(5) コントロールは、健康で肥満のない 1 歳から 50 歳までの男女 146 名の GDF15、FGF21 を測定した。

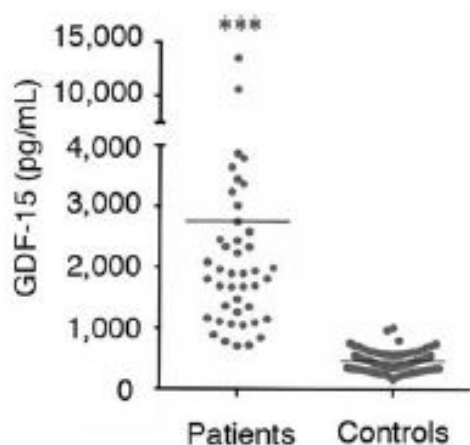


(6) Disease コントロールとして、Duchenne 型筋ジストロフィー、各種脳炎、視神経炎、左心不全、42 人の患者から GDF15、FGF21 を測定した。

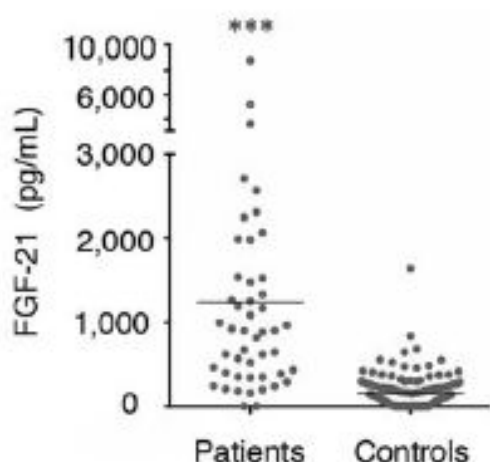
(7) ROC で、ミトコンドリア病の感度・特異度は、GDF15 は 97.9%、95.2%、FGF21 は 77.1%、87.7%であった。GDF15 は FGF21 よりもより有用なミトコンドリア病のバイオマーカーであることを報告した。



A



B



(8) GDF15 と FGF21 は相関性があることも明らかにしたが、ミトコンドリア病で上昇するメカニズムは不明である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, Fukumoto Y, Arahata H, Kakuma T, Kojima T, Ito M, Tanaka M, Saiki R, Koga Y, Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders, *Annals of Neurology*, 査読有, 2015, 814-823

DOI: 10.1002/ana.24506.

2. Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y, Tanaka M, GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases, *Mitochondrion*, 査読有, 2015, 34-42

Doi: 10.1016/j.mito.2014.10.006.

〔学会発表〕(計 16 件)

1. 八ツ賀秀一 他、ミトコンドリア病類縁疾患における GDF15・FGF21 の検討、日本ミトコンドリア学会、2015 年 11 月 19 日、福井県国際交流会館、福井県福井市

2. Yatsuga S, Development of biomarkers for mitochondrial diseases, Public Seminar in University of Helsinki, 2015 年 10 月 8 日、Finland, Helsinki

3. Yatsuga S, The development of novel biomarkers for mitochondrial diseases, Molecular mitochondria - Joint Seminar of Young Finnish-Japanese Mitoscientists, 2015 年 10 月 7 日、Finland, Helsinki

4. 八ツ賀秀一 他、GDF15 : 最も有用なミトコンドリア病のバイオマーカー、日本小児神経学会、2015 年 5 月 28 日、大阪国際会議場、大阪府大阪市

5. 八ツ賀秀一 他、GDF15 と FGF21 はミトコンドリア病の重症度と相関する、日本小児神経学会、2015 年 5 月 28 日、大阪国際会議場、大阪府大阪市

6. 八ツ賀秀一 他、健康な日本人における FGF21 の検討、日本内分泌学会、2015 年 4 月 23 日、帝国ホテル、東京都

7. Yatsuga S, et al, GDF-15 is a novel biomarker for mitochondrial disorders, Society for inherited metabolic disorders 2015, USA, Utah

8. 八ツ賀秀一 他、GDF15 & FGF21 : ミトコンドリア病の新規バイオマーカー、日本ミトコンドリア学会、2015年12月4日、九州大学百年講堂、福岡県福岡市

9. Yatsuga S, et al、Growth differentiation factor (GDF15): a most reliable biomarker for mitochondrial disorders、2014年11月23日、ホテル光陽、日本先天代謝異常学会、宮城県仙台市

10. 八ツ賀秀一 他、健康日本人の血漿 FGF21 の検討、日本小児内分泌学会、2014年9月25日、大阪国際会議場、大阪府大阪市

11. Yatsuga S, et al、Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases、European society for paediatric endocrinology、2014年9月18日、Ireland、Dublin

12. Yatsuga S, et al、Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases、EuroMIT、2014年6月16日、Finland、Tampere

13. Yatsuga S, et al、Growth differentiation factor 15 (GDF15) and fibroblast growth factor 21 (FGF21): novel biomarkers for mitochondrial diseases、UMDF symposium 2014、2014年6月6日、USA、Pittsburgh

14. 八ツ賀秀一 他、血漿 FGF21 は筋症状を伴うミトコンドリア病のバイオマーカーになる、日本小児神経学会、2014年5月31日、アクトシティ浜松、静岡県浜松市

15. Yatsuga S, et al、Follow-up study: FGF21 is a new biomarker to diagnose muscle-related mitochondria diseases in Japanese patients、日本ミトコンドリア学会、2013年11月7日、六本木ヒルズ、東京

16. Yatsuga S, et al、Fibroblast growth factor 21 (FGF21): A biomarker of mitochondrial diseases but not endocrine diseases、European society for paediatric endocrinology、2013年9月18日、Italy、Milan

〔図書〕(計 6 件)

1. 八ツ賀秀一、古賀靖敏、ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体 I (CI) 欠損症、日本臨牀、新領域別症候群・先天代謝異常症候群(下) 2015、167-171

2. 八ツ賀秀一、古賀靖敏、ミトコンドリア呼

吸鎖酵素複合体 II (CII) 欠損症、日本臨牀、新領域別症候群・先天代謝異常症候群(下) 2015、172-175

3. 八ツ賀秀一、古賀靖敏、ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体 III (CIII) 欠損症、日本臨牀、新領域別症候群・先天代謝異常症候群(下) 2015、176-180

4. 八ツ賀秀一、古賀靖敏、ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体 IV (CIV) 欠損症、日本臨牀、新領域別症候群・先天代謝異常症候群(下) 2015、181-185

5. 八ツ賀秀一、古賀靖敏、ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体 V (CV) 欠損症、日本臨牀、新領域別症候群・先天代謝異常症候群(下) 2015、186-189

6. 八ツ賀秀一、古賀靖敏、ミトコンドリア病の新しいバイオマーカー-FGF21、中外医学社、Clinical Neuroscience、2014、704-705

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
なし

取得状況(計 0 件)
なし

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

八ツ賀 秀一 (YATSUGA, Shuichi)
久留米大学・小児科・助教
研究者番号: 10454919

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

古賀 靖敏 (KOGA, Yasutoshi)
久留米大学・小児科・教授
研究者番号: 00225400

西岡 淳子 (NISHIOKA, Junko)
久留米大学・小児科・助教
研究者番号: 00449919

佐々木 孝子 (SASAKI, Takako)
久留米大学・小児科・助教
研究者番号: 80726547

牛嶋 規久美 (USHIJIMA, Kikumi)
久留米大学・小児科・助教
研究者番号: 00750829

齊木 玲央 (SAIKI, Reo)
久留米大学・小児科・助教
研究者番号： 40726577

喜多村 美幸 (KITAMURA, Miyuki)
久留米大学・小児科・助教
研究者番号： 70772911