

令和元年6月21日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10003

研究課題名(和文) ミトコンドリア病の新規バイオマーカーGDF15とFGF21の交絡因子の解明

研究課題名(英文) A study of confounding factors in novel biomarkers GDF15 and FGF21 for mitochondrial disorders

研究代表者

八ツ賀 秀一 (Yatsuga, Shuichi)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：10454919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究は、ミトコンドリア病のバイオマーカーであるGDF15とFGF21の交絡因子を明らかにすることである。正常コントロール、ミトコンドリア病としてMELAS、CPEO/KSS、Leigh症候群、疾患コントロールとして多発性硬化症、視神経炎、辺縁系脳炎を用いところ、年齢、MCH、BUN、Cr、が交絡因子の候補となった疾患コントロール群の疾患とミトコンドリア病を鑑別するときには、GDF15やFGF21は脱髄疾患もしくは脱髄を伴うような状態のときには、高めになるため注意が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GDF15とFGF21の明かな交絡因子は見つけれなかったが、候補となるものを見つけることができた。多発性硬化症のような脱髄疾患では、GDF15もFGF21もともに上昇傾向を示す。辺縁系脳炎では、一部が脱髄を起こすその影響を受けていることが示唆される。この成果をもとに、基礎研究と共同して、GDF15、FGF21がどうして高値になるかを明らかにしなければならない。

研究成果の概要(英文)：Our study is to reveal the confounding factors in GDF15 and FGF21 as biomarkers for mitochondrial disorders. The samples were used in normal control MELAS, CPEO/KSS, Leigh syndrome, multiple sclerosis, optic neuritis, and limbic encephalitis. The candidates were age, MCH, BUN, and Cr. GDF15 was slightly correlated with FGF21 (0.56), MCH (-0.42), BUN (0.51), and Cr (0.45). Especially, BUN and Cr were significant factors without age. GDF15 was increased in demyelinating diseases including multiple sclerosis, and especially limbic encephalitis was influenced with demyelination. GDF15 and FGF21 were slightly correlation in optic neuritis. Caution was warranted that GDF15 and FGF21 showed high levels in demyelinating diseases.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：ミトコンドリア病 GDF15 FGF21 交絡因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリア病 (MD) の重症度スコアは、NMDAS (Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale) のみが評価スケールとして妥当性が認められている (Schaefer AM, et al. Neurology. 2006)。NMDAS は、生活状況や心不全、腎不全などの合併症について評価できる。しかし年齢毎に設問も異なるため、特に小児 MD 患者の比較は困難である。また患者だけでなく、介助者の評価も加わるため、主観的であり、重症度スコアとして客観性に少し欠ける問題点がある。長期的評価目的で作成されており、半年以上の間隔をあけて評価するように勤めており、合併症の急性増悪など短期的評価には不向きとされる。実際、我々の外来患者でも、一時的に合併症の急性増悪により入院をしても、重症度スコアとしては変化がなく、あってもごくわずかであることがわかっている。申請者らは、日本人 MD 患者の重症度スコアとして、JMDRS (Japanese Mitochondrial Disease Rating Scale) を作成した (厚生労働科学研究 (H14-小児-006) : 古賀班 2005 年 3 月作成)。JMDRS は、NMDAS と同様に生活状況や合併症について評価するが、年齢毎の区切りがない。また介助者の評価もなく、客観性はあると考える。しかし、生活状況において 6 歳未満で評価しにくい点、妥当性の評価がされていないことが問題となる。JMDRS も NMDAS と同じく、短期的評価には不向きである。我々の外来患者でも、NMDAS 同様、一時的な合併症の急性増悪による重症度スコアの変化は乏しい。つまり、グラフ に示すように、年単位で重症度をみると、直線で表記されるが、実際にはグラフ のように、日単位で重症度が変化していると考えられ、その平均をとるとグラフ になると考える。ミトコンドリア病は、心不全の急性増悪などを起こし、一時的に重症度が悪化するが、治療により軽快すると、従来の NMDAS などの重症度スコアではそれらを反映することは困難である。

NMDAS、JMDRS、どちらのスコアでも、MD 患者の重症度と GDF15/FGF21 は関連することを我々は明らかにしている (Yatsuga S, et al. Ann Neurol. 2015. )。しかし、MD 患者のどの病態が、GDF15/FGF21 をより上昇させているのかは不明である。つまり、Primary のミトコンドリア異常で GDF15/FGF21 が上昇するが、MD 患者における Secondary のミトコンドリア異常・合併症が GDF15/FGF21 の上昇にどれくらい寄与するのかは不明である。心不全、腎不全、糖尿病、腫瘍など、それぞれの疾患に対して、GDF15/FGF21 が上昇し、バイオマーカーや病態進行の予後を示すとの報告もあるが、MD 患者における心不全、MD 患者における腎不全、など MD 患者とその合併症について詳細に研究報告されたものはない。

### 2. 研究の目的

MD 患者における GDF15/FGF21 の交絡因子を明らかにする。

現在、MD 患者の重症度スコアに用いられている NMDAS、JMDRS は、長期的評価に優れている。しかし卒中様発作、急性心不全、糖尿病性ケトアシドーシスなど、MD の合併症により短期的に症状・病状が増悪したときに、客観的に評価できるものがない。我々の経験からも、NMDAS、JMDRS など短期的評価では患者自体の増悪・軽快を評価できないことがわかっている (date not shown)。

そこで、MD の診断バイオマーカーである GDF15/FGF21 を使用することで、短期的な MD 患者の状態・病態を評価し、どの程度の合併症なのか、どの程度改善したのかを評価できる重症度バイオマーカーを確立する。これにより、現在の重症度、そして合併症発生による影響がどの程度か、などを客観的に評価できる。

さらに、新規治療薬を使用するとき、治療薬によってどれくらい MD 症状が改善するのか、治療薬の適正量がどれくらいなのかを、客観的に評価することができる。

MD 患者の重症度、ADL、心不全、腎不全、糖尿病などの合併症の発症、または急性増悪など、患者ごとに GDF15/FGF21 のどちらを病態・予後のバイオマーカーに使用すべきかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

はじめの 2 年間で、診断のついている各疾患患者 (ミトコンドリア病、心不全、腎不全、血液腫瘍、糖尿病、肝不全、脳卒中急性期・寛解期) から血液を 1-2mL 採取し、ELISA 法にて GDF15、FGF21 を測定する。同時に、カルテから採血時の年齢、発症年齢、罹病期間、血液データ、治療方法などを調査する。3 年目に統計解析を行い、ミトコンドリア病とその合併症として起こりえる疾患について、交絡因子としてどれくらい寄与しているのかを解析する。

### 4. 研究成果

(1) 今回の研究の対象は、正常コントロール、ミトコンドリア病として MELAS、CPEO/KSS、Leigh 症候群、疾患コントロールとして多発性硬化症、視神経炎、辺縁系脳炎を用いた。疾患群で有意と考えられる変数は、年齢、MCH、BUN、Cr、FGF21 が有意であった。

(2) ミトコンドリア病群では有意と考えられる変数は年齢と MCHC であったがどちらも相関は弱かった。解析は、変数として年齢、身長、体重、WBC、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、PLt、ALT、ALP、LDH、ALP、GTP、BUN、Cr、eGFR、乳酸、ピルビン酸、FGF21 を使用した。単回帰解析で有意に関係があるのは年齢、MCH、BUN、Cr、FGF21 だった。GDF15 と弱い相関があるのは FGF21 (0.56)、MCH (-0.42)、BUN (0.51)、Cr (0.45) だった。BUN、Cr は年齢と関係なく有意な変数であることが分かった。

(3) 多発性硬化症のような脱髄疾患では、GDF15 も FGF21 もともに上昇傾向を示す。辺縁系脳

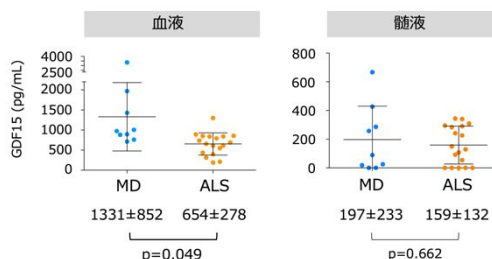
炎では、一部が脱髄を起こすしその影響を受けていることが示唆される。視神経炎では、GDF15とFGF21の相関は高くない。疾患コントロール群の疾患とミトコンドリア病を鑑別するときには、GDF15やFGF21は脱髄疾患もしくは脱髄を伴うような状態のときには、高めになるため注意が必要である。

(4)ミトコンドリア病におけるGDF15が髄液と血液で関連性があるかを検討した。ミトコンドリア病9人、筋萎縮性側索硬化症(ALS)18人の血液と髄液のGDF15を測定した。ミトコンドリア病の平均年齢は $13.4 \pm 19.4$ 歳、ALSの平均年齢は $59.0 \pm 17.2$ 歳であった。

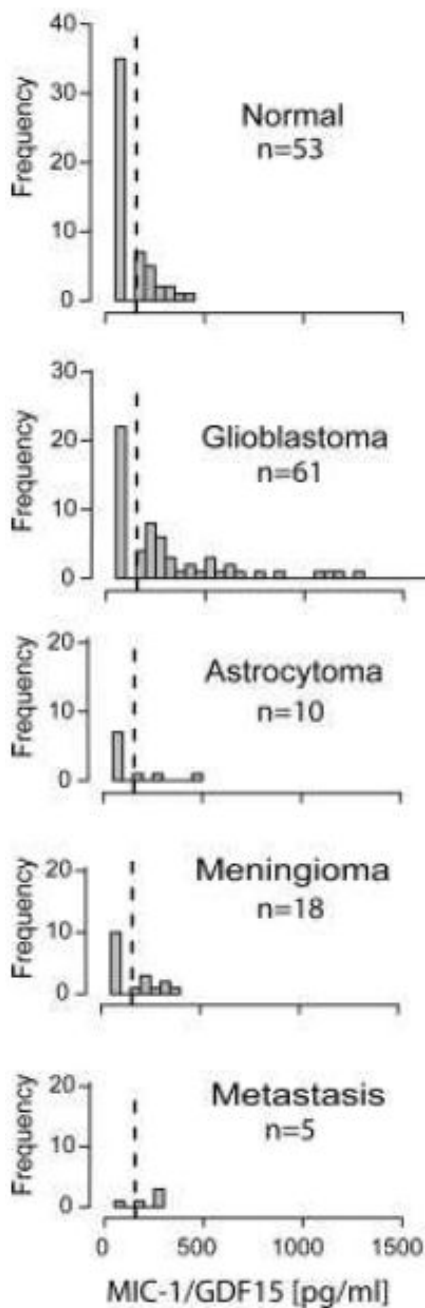
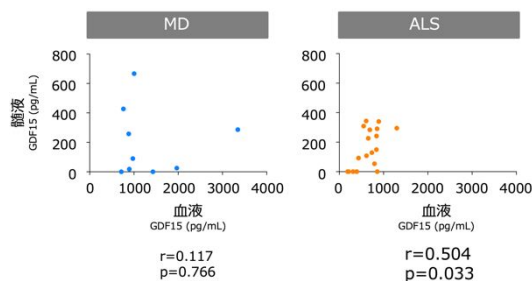
(5)GDF15受容体は、脳幹に局限するGFRALと報告された。グリア細胞が障害されると受容体を失い、リガンドとしての髄液GDF15は上昇するかもしれない。つまり、髄液GDF15の上昇はGFRALをもつ細胞傷害を示唆する可能性がある。

(6)ミトコンドリア病で血液と髄液のGDF15に相関性はなかったが、ALSでは相関性を認めた。正常なグリア細胞でないが、グリオーマの中でも悪性度が最も高いグリオブラストーマでは、髄液GDF15が高値になる報告がある。髄液GDF15はグリア細胞の高度なダメージを反省している可能性が示唆されている。

### MD、ALSの血液と髄液におけるGDF15



### MD、ALSの血液と髄液におけるGDF15



## 5. 主な発表論文等

なし

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：古賀靖敏

ローマ字氏名：(Koga Yasutoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。