

【35】

氏 名	矢 澤 寛 子 や ざわ ひろ こ
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第831号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管／循環器）)
学位論文題目	Association of serum growth differentiation factor-15 with eGFR and hemoglobin in healthy older females (地域在住高齢女性における血清成長分化因子-15とeGFRおよびヘモグロビンとの関連について)
論文審査委員	(主査) 教授 美津島 隆 (副査) 教授 福田 宏 嗣 教授 田 口 功

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

昨今の高齢化社会において、自立した日常生活を送るためにサルコペニアの予防が大切である。高齢者では、プレサルコペニアの状態にある骨格筋量測定が必要であり、プレサルコペニアを推定できるバイオマーカーの存在が望まれる。特に、慢性腎機能障害を有するものでは、サルコペニアは身体能力を低下させる大きな問題となっており、正常腎機能患者と比較し、フレイルが多い。更には、貧血も高齢者に多く認めるが、これも身体機能および認知機能に強く関連しており、QOL（生活の質）の低下に繋がる。特に推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が30mL/min/1.73m²未満の患者においては貧血併存が著しい。

成長分化因子-15（growth differentiation factor-15：GDF-15）はトランスフォーミング増殖因子- β （transforming growth factor- β ：TGF- β ）cytokine familyの一員であり、心血管疾患や、炎症、癌、腎臓病を含んだ様々な病的状態において多様な役割を果たす。これまで、GDF-15が腎機能障害と関連していることは報告されているが、腎機能障害はサルコペニアや貧血等の複合的な要因と関連しており、そのいずれと相関しているかは明らかではない。また、我々の知る範囲では、これまで健常高齢者においてGDF-15を予測する独立因子としてeGFR、ヘモグロビン（Hb）、身体機能及び骨格筋量との関連を評価した研究はない。

【目 的】

本研究では、日本在住の健常高齢女性におけるGDF-15と、腎機能障害、Hb、および、身体機能及

び骨格筋量、サルコペニアとの関連について検討した。

【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学、および、神奈川県立福祉大学倫理委員会によって承諾を得て行われた。

地域在住の健康高齢女性66名を対象とし、血清GDF-15は、酵素結合免疫吸着法（ELISA法）により、human quantikine ELISA Kit（DGD150 for GDF-15, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA）を用い、測定した。eGFRの評価は次の式 $eGFR=0.739 \{194 (\text{クレアチニン}^{-1.094}) (\text{年齢}^{-0.287})\}$ により算出した。握力は右手で2度測定し、高い数値を採用した。歩行速度は10m歩行を2度行い、高い数値を採用した。サルコペニアの評価はAsian working group for sarcopenia (AWGS) criteriaにより行った（握力<18kg、または歩行速度 $\leq 0.8\text{m/s}$ 、かつSkeletal Muscle Mass Index (SMI) $< 5.7\text{kg/m}^2$ ）。

統計解析は、Kolmogorov-Smirnov法による正規検定の後、正規分布パラメータとしてPearson法を、非正規分布パラメータとしてSpearman法を用いて関係性を検定した。相関性のある独立因子を規定するために、log（血清GDF-15濃度）、log（eGFR）、およびHbを従属因子として、多重線形回帰解析を行った。制御因子として年齢とBody Mass Index (BMI) を使用した。統計解析はSPSS version 26 for Windows (IBM Corp. New York, NY) を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

【結 果】

血清GDF-15濃度は、年齢と有意な正の相関（ $r=0.486$ 、 $p < 0.001$ ）を認め、eGFR（ $r=-0.535$ 、 $p < 0.001$ ）と歩行速度（ $r=-0.363$ 、 $p=0.003$ ）とは、負の相関を認めた。SMIとは、有意な相関は見られなかった（ $r=-0.131$ 、 $p=0.296$ ）。重回帰解析において、年齢、BMIで補正後も、eGFR（ $\beta=-0.423$ 、 $p < 0.001$ ）とHb（ $\beta=-0.363$ 、 $p=0.004$ ）はGDF-15を予測する規定因子であった。また、血清GDF-15濃度は、eGFR（ $\beta=-0.479$ 、 $p < 0.001$ ）、およびHb（ $r=-0.380$ 、 $p=0.004$ ）を予測する規定因子であった。サルコペニアは、4例（6%）にみられたが、サルコペニアの有無と血清GDF-15濃度には、有意な差はみられなかった。

【考 察】

GDF-15は、TGF- β ファミリーに属するストレス応答性サイトカインで、組織のストレスや損傷に応答して上昇するとともに、細胞増殖、アポトーシス、炎症に関与し、さまざまな病態に関与していることが知られている。老化に伴うミトコンドリア障害との関係も報告されており、今回の我々の健康高齢女性の検討においても血清GDF-15濃度は加齢とともに増加した。また、GDF-15濃度は、歩行速度と逆相関を認めるとともに、Hb、eGFRと相関をみとめ、サルコペニアや老化等の複合的な要因と関連していると思われた。今後、さらに、被験者数を増やすとともに、血清GDF-15濃度を継続的に測定することにより、加齢に伴う身体機能及び骨格筋量、サルコペニアとの関連について検討する必要があると思われた。現在、心疾患患者において、血清GDF-15濃度とサルコペニアとの関連につき研究が進行している。

【結 論】

健康高齢女性において、加齢とともに、血清GDF-15濃度は上昇し、歩行速度の低下と関連していた。また、血清GDF-15濃度は、加齢にともなう腎機能障害、貧血と関連していた。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

昨今の高齢化社会において、自立した日常生活を送るためにサルコペニアの予防が大切であり、サルコペニアを推定できるバイオマーカーの存在が望まれる。特に、慢性腎臓病や、貧血を有する患者では、サルコペニアは身体能力を低下させる大きな問題となっており、身体機能、認知機能に大きな影響を与え、生活の質の低下に繋がる。Growth differentiation factor-15 (GDF-15) はtransforming growth factor- β (TGF- β) cytokine familyの一員であり、心血管疾患や、炎症、癌、腎臓病を含んだ様々な病的状態において多様な役割を果たす。過去に、GDF-15と腎機能障害との関連は報告されているが、健常高齢者においてGDF-15を予測する独立因子としてeGFR、ヘモグロビン (Hb)、身体機能及び骨格筋量との関連を評価した研究はない。申請者らは、日本在住の健常高齢女性における血清GDF-15濃度と、腎機能障害、Hb、および、身体機能及び骨格筋量 (skeletal muscle mass index : SMI)、サルコペニアとの関連について検討した。

地域在住の健常高齢女性66名を対象とし、血清GDF-15濃度は、酵素結合免疫吸着法 (ELISA法) で測定した。eGFRの評価は次の式 $eGFR=0.739 \{194 (\text{クレアチニン}^{-1.094}) (\text{年齢}^{-0.287})\}$ により算出し、サルコペニアの評価はAsian working group for sarcopenia criteria (2014年版) により行った。結果、血清GDF-15濃度は、年齢と有意な正の相関を認め、eGFRと歩行速度とは、負の相関を認めた。サルコペニアは12%に見られ、血清GDF-15濃度はSMIとは、有意な相関は見られなかった。重回帰解析において、年齢、BMIで補正後も、eGFRとHbは血清GDF-15濃度を予測する規定因子であり、血清GDF-15濃度は、eGFR、およびHbを予測する規定因子であった。健康高齢女性において、加齢とともに血清GDF-15濃度は上昇し、歩行速度の低下と関連を認めた。申請者らは、地域在住の健康高齢女性において、HbとeGFRが血清GDF-15濃度の予測因子であり、血清GDF-15濃度と腎機能障害、貧血の関連を示したがサルコペニアとは関連がないと結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、血清GDF-15濃度が、地域在住の健常高齢女性66名における腎機能障害、貧血、サルコペニアのマーカーとして有用かの検討を行っている。単一施設の観察研究ではあるが、客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、これまで報告のなかった健康高齢女性における血清GDF-15濃度とeGFR、Hb、およびサルコペニアとの関連を検討しており、eGFR、Hb、および歩行速度と相関を認めることを発表した。今後、血清GDF-15濃度が、高齢者医療における、各々の評価指標となり得ることを見出している。これらは新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な統計解析法を用いてGDF-15の有用性を検討しており、そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく妥当であった。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、健康高齢女性における、Hb、eGFR、および歩行速度との相関性を示した。これは、GDF-15が今後の高齢者医療の介入指標を検討する新たなバイオマーカーとして極めて有用である可能性が示唆され、本研究は大変意義深い研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌へ掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

International Journal of Cardiology Heart & Vasculature
(31 : 100651, 2020)