

氏名	たなか りえ 田中 里江
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成30年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	慢性閉塞性肺疾患における血漿中 growth differentiation factor 11 についての検討
論文審査委員	主査 教授 一ノ瀬 正和 教授 中澤 徹 教授 井上 彰

論文内容要旨

【背景】慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; 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た肺の炎症性疾患である。近年、COPD の病因の1つとして細胞老化が注目されている。Growth differentiation factor 11 (GDF11) は、マウスにおいて損傷筋の再生効果、筋力や持久力の向上などが報告され、抗老化・再生液性因子として注目されている分子である。GDF11 は様々な臓器で発現が認められるが、とりわけ骨格筋で発現量が高いことが報告されている。最近、当教室では COPD 患者の血漿中 GDF11 発現量は健常者と比較して低下していることを明らかにしたが、この血漿中 GDF11 の COPD 病態における意義は明らかでない。本研究では、COPD 患者における血漿中 GDF11 の発現量と、呼吸機能、身体活動性、下肢筋力、運動耐容能、全身性炎症の程度など種々の臨床指標との関連について検討することで、血漿中 GDF11 発現量の低下の意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】既喫煙健常者 18 名、COPD 患者 70 名を対象として、ウェスタンブロット法を用いて血漿中 GDF11 発現量の評価を行った。対象者の呼吸機能を評価し、3 軸加速度計を用いて身体活動性を評価し、下肢筋力を測定、6 分間歩行試験による運動耐容能の測定を行った。さらに全身性炎症の程度を評価して、それらと血漿中 GDF11 発現量との関連について検討した。

【結果】血漿中 GDF11 の発現量は、健常者と比較して COPD 患者で有意に低下しており、COPD 患者において、血漿中 GDF11 発現の程度と閉塞性換気障害、肺過膨張、肺拡散能の程度との間に有意な相関関係を認めた。また、血漿中 GDF11 発現量は、身体活動性、下肢筋力、運動耐容能との間に有意な正の相関関係がみられ、全身性炎症の程度と有意な負の相関関係を認めた。さらに、重回帰分析により、身体活動性は他の交絡因子の影響を除いても血漿中 GDF11 発現量に関与することが示された。

【結論】COPD 患者において、身体活動性の低下は血漿中 GDF11 発現量の低下と関与した。身体活動性をはじめとする COPD 病態と GDF11 の関与について明らかにすることで COPD 病態解明ならびに COPD の治療的アプローチとなる可能性がある。

審査結果の要旨

博士論文題目慢性閉塞性肺疾患における血漿中 growth differentiation factor 11 についての検討.....

所属専攻・分野名医科学専攻 呼吸器内科分野.....

学籍番号 B4MD5100 氏名 田中 里江.....

【背景】 慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease; 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た肺の炎症性疾患である。近年、COPD の病因の 1 つとして細胞老化が注目されている。Growth differentiation factor 11（GDF11）は、マウスにおいて損傷筋の再生効果、筋力や持久力の向上などが報告され抗老化・再生液性因子として注目されている分子である。GDF11 は様々な臓器で発現が認められるが、とりわけ骨格筋で発現量が高いことが報告されている。最近、当教室では COPD 患者の血漿中 GDF11 発現量は健常者と比較して低下していることを明らかにしたが、この全身性 GDF11 の低下の COPD における意義は明らかでない。本研究では、COPD 患者における GDF11 の発現量と、呼吸機能、身体活動性、下肢筋力、運動耐容能、全身性炎症の程度など種々の臨床指標との関連について検討することを目的とした。

【方法】 既喫煙健常者 18 名、COPD 患者 70 名を対象として、ウェスタンブロット法を用いて血漿中 GDF11 発現の評価を行った。対象者の呼吸機能の評価し、3 軸加速度計を用いて身体活動性を評価し、下肢筋力を測定、6 分間歩行試験による運動耐容能の測定を行った。さらに全身性炎症の程度を評価して、それらと血漿中 GDF11 発現量との関連について検討した。

【結果】 血漿中 GDF11 の発現量は、健常者と比較して COPD 患者で有意に低下しており、COPD 患者において、血漿中 GDF11 発現の程度と閉塞性換気障害、肺過膨張、肺拡散能の程度との間に有意な相関関係を認めた。また、血漿中 GDF11 発現量は、身体活動性、下肢筋力、運動耐容能との間に有意な正の相関関係がみられ、全身性炎症の程度と有意な負の相関関係を認めた。さらに、重回帰分析により、身体活動性は他の交絡因子の影響を除いても血漿中 GDF11 発現量に関与することが示された。

【結論】 COPD 患者において、身体活動性の低下は血漿中 GDF11 発現量の低下と関与した。身体活動性をはじめとする COPD 病態と GDF11 の関与について明らかにすることで COPD 病態解明ならびに COPD の治療的アプローチとなる可能性がある。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。