

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

早老症のバイオマーカー検索に関する研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科教授
研究協力者 ハツ賀 秀一 久留米大学医学部小児科講師
古賀 靖敏 久留米大学医学部小児科教授

研究要旨

ハッチンソン・ギルフォード症候群（HGFS）の3例における血清中 FGF-21（線維芽細胞増殖因子 21）、GDF-15（マクロファージ抑制サイトカイン 1）濃度を測定した。FGF-21 は 657.0, 4.3, 21.6pg/mL（正常<281）、GDF-15 は 817.7, 523.2, 960.3pg/mL（正常<707.4）であった。GDF-15 は典型的な遺伝子変異を有する2例で高値であり、もう一例の非典型例でもやや高かった。GDF-15 はHGFS でみられる早期の老化と関連している可能性が高く、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。

A. 研究目的

早老症（ハッチンソン・ギルフォード症候群：HGFS）は、400 万人から 800 万人に1人の頻度で発症する極めて稀な疾患で、成長障害、早期の老化などを特徴とする。Lamin A 遺伝子の変異により異常な蛋白が生成され、細胞傷害を来すことがあきらかにされており、なかでも、動脈硬化の早期の進行は、心血管障害、脳卒中の原因となり、本疾患の予後に大きな影響を与えている。最近、原因遺伝子の機能解析が進み、世界レベルでの薬剤治験が実施されているが、治療効果の客観的な指標に乏しく、評価判定が難しいのが現状である。

FGF-21（線維芽細胞増殖因子 21）は、糖や脂質の代謝に重要な役割を持つことで最近注目されている物質で、肝臓や脂肪組織、筋肉組織などで産生され、加齢とともに血清中濃度が上昇することが知られている。一方、GDF-15（マクロファージ抑制

サイトカイン 1）は、TGF- β ファミリーに属し、悪性腫瘍や加齢により上昇することが知られている。

今回、私たちは、FGF-21 と GDF-15 が HGFS の診断や治療効果の指標になりうるかどうかを明らかにすべく、検討を行うこととした。

B. 研究方法

（1）FGF-21 と GDF15 の濃度測定
遺伝子レベルで診断の確定している HGFS 患者 2 例（症例 1, 5 歳女性；症例 2, 15 歳女性）と臨床的に診断されている非典型例 1 例（症例 3, 27 歳女性）血清中の FGF-21 と GDF-15 の濃度を ELISA 法で測定し、同年齢の正常値と比較する。

（倫理面への配慮）

本研究は佐賀大学医学部臨床研究倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

(1) FGF-21 と GDF-15 の血清中濃度

	症例1	症例2	症例3	正常値
FGF-21 (pg/mL)	657	21.6	4.3	FGF-
GDF-15 (pg/mL)	817.7	960.3	523.2	

21, <281pg/mL、GDF-15, <707.4pg/mL。

D. 考察

FGF-21 は、ミトコンドリアストレス、飢餓や肥満などの代謝ストレス、運動、寒冷刺激などで分泌が刺激されるといわれており、加齢とともに上昇する。GDF-15 も細胞への酸化ストレスや加齢などによって血清中濃度が上昇することが知られている。

今回は、3 症例のみでの検討であるが、FGF-21 は、症例 1 で高かったものの、残りの 2 例では上昇はなく、疾患との関連性は乏しいと考えられる。一方、GDF15 は、HGPS に典型的な遺伝子変異 (c. 1824C>T) を有する 2 例でいずれも基準値に比較して高値を示した。症例 3 は臨床的には発症時期が遅く症状がややマイルドな非典型例であるが、HGPS でみられる早期の老化と関連している可能性が高く、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。

FGF21, GDF15 の年齢別の正常値はまだ明らかでないため、今後各年代別の正常値についてのデータを蓄積する必要がある。また、HSPG 患者における継時的な変化、治療介入前後での変化についても検討を行っていく予定である。

E. 結論

HGPS 患者 3 例で血清中 GDF-15 濃度を測定し、典型例 2 例で高値であった。HGPS でみ

られる早期の老化と関連している可能性が高く、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato-Kawano, N., Takemoto, M., Okabe, E., Yokote, K., Matsuo, M., Kosaki, R., Ihara, K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet* 1-5, 2017
doi:10.1038/jhg.2017.90

2. 学会発表

1. Matsuo, M, Kawano, N, Takemoto, M, Yokote, K, Kosaki, R, Ihara, K. Sclerotic skin lesion as an initial manifestation of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. The International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, Chiba, Feb 17, 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし