



Title	2 型糖尿病病態と血漿乳酸・アラニン値との関連性 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	樋口, 一世
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第13775号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/75823
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Issei_HIGUCHI_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学）氏 名 樋口 一世

審査担当者	主 査	教 授	井関 健
	副 査	教 授	菅原 満
	副 査	教 授	武田 宏司
	副 査	准教授	小林 正紀

学 位 論 文 題 名

2 型糖尿病病態と血漿乳酸・アラニン値との関連性

博士学位論文審査等の結果について（報告）

2 型糖尿病は、日本国内の糖尿病患者の大部分を占め、生活環境の変化により、今後も患者数の増加が懸念される。病態の進行により医療制度の破綻に繋がりにくい新規透析導入の 4 割を占める糖尿病腎症を引き起こすことに加えて、最近では認知機能の低下や悪性腫瘍との関連も報告されており、糖尿病の進展予防は極めて重要となる。2 型糖尿病の進行には骨格筋における酸化能(oxidative capacity)の低下が示唆されており、酸化能の指標である乳酸値がインスリン抵抗性のマーカーと関連することが海外において報告されている。また、糖原性アミノ酸である血漿中のアラニン値が 2 型糖尿病病態時に糖新生が亢進し、変動することが示唆されている。一方で、乳酸の血中濃度および組織内濃度はモノカルボン酸輸送担体(MCT)により厳密に制御されている。これまで糖尿病病態時において MCT 発現が変動することが知られているものの、未だに不明な点が多く、検証は十分ではないのが現状である。そこで本研究では乳酸値やアラニン値が糖尿病病態と関連するかを検証するとともに、MCT 遺伝子多型が糖尿病病態に及ぼす影響を精査し、糖尿病の進展予防の一助とすることを目的として種々の検討を行った。

1. 2 型糖尿病患者における L-、D-乳酸値、アラニン値と既知の糖尿病診断マーカーとの関連

本研究では 2014 年 4 月～2017 年 3 月に北海道大学病院内科Ⅱ病棟に入院した 20 歳以上で、かつ説明後文書同意を得られた 83 名の 2 型糖尿病患者を対象とした。その結果、これら患者の早朝空腹時血漿グルコース値(FPG)および HbA1c を含む糖尿病診断マーカーは高値であり、糖尿病病態の特性を有した。また、L-乳酸値は FPG および HbA1c を含む糖尿病診断マーカーと有意な相関が認められた。さらに L-乳酸値四分位数解析では、FPG は L-乳酸値第 1 四分位数(Q1)と比較して L-乳酸値第 3 四分位数(Q3)および L-乳酸値第 4 四分位数(Q4)、HbA1c では L-乳酸値第 1 四分位数(Q1)と比較し、L-乳酸値第 4 四分位数(Q4)において有意に高いことが示された。一方で、D-乳酸値やアラニン値は既知の糖尿病診断マーカーと有意な相関は認められなかった。

2. 2 型糖尿病患者における L-、D-乳酸値、アラニン値と他のマーカーとの関連

次に L-および D-乳酸値、血漿アラニン値と他のマーカーとの関連について検討を行った。L-乳酸値は肝酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)およびγ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)と有意な相関が認められた。さらに、L-乳酸値四分位数解析では、ALT

はL-乳酸値第1四分位数(Q1)と比較してL-乳酸値第4四分位数(Q4)、 γ -GTPではL-乳酸値第1四分位数(Q1)と比較し、L-乳酸値第3四分位数(Q3)およびL-乳酸値第4四分位数(Q4)において有意に高かった。一方で、D-乳酸値またはアラニン値と肝酵素との間に有意な相関は観察されなかった。また、いくつかの先行研究においてインスリン抵抗性のサロゲートマーカーとして報告があるTGおよびTG/HDL比とL-乳酸値においても有意な相関を認めた。一方で、D-乳酸値およびアラニン値とこれらのマーカーのいずれとの間にも有意な相関はみられなかった。

3. MCT 遺伝子多型が糖尿病病態に及ぼす影響

遺伝子多型解析はダイレクトシーケンス法により行った。我々はこれまでに日本の健常人においてMCT1 T1470A 多型 (rs1049434) の頻度について検討し、対立遺伝子頻度は0.701であることを見出した。一方で、本研究において2型糖尿病患者のMCT1 T1470A 多型は、頻度は0.590であり、健常人と比較して低い結果となった。またMCT基質である乳酸を輸送するMCT1 遺伝子多型と検査値における関連解析を行った結果、MCT1 T1470A 多型のヘテロ・ホモ変異型(WM+MM)は野生型(WW)と比較してFPGが有意に低いことが明らかとなり、HbA1cに関しても同様の傾向が認められた。また、MCT1 T1470A 多型の変異型(WM+MM)は、野生型(WW)と比較してAST、ALT、 γ -GTPのいずれにおいても有意に低いことが示された。

以上、本研究ではL-乳酸値とFPGおよびHbA1cを含む糖尿病診断マーカーとの間に有意な相関があることを見出し、2型糖尿病においてL-乳酸値が増加することを明らかにした。また、L-乳酸値は2型糖尿病の予測因子として報告があるALTおよび γ -GTPやインスリン抵抗性のサロゲートマーカーとして報告があるTGおよびTG/HDL比と相関が認められたことから、酸化能マーカーである血漿L-乳酸値は2型糖尿病の有用な予測因子である可能性を示した。また、MCT1 T1470A 多型の変異型(WM+MM)は、野生型(WW)と比較して血糖値や肝酵素活性をより低減させ、高い酸化能をもたらす可能性を示した。本検討結果はL-乳酸値が2型糖尿病の進行または病状にとって重要な潜在的なバイオマーカーとなりうる可能性があり、糖尿病の進展予防における有用なエビデンスを構築する上で大きく貢献するものである。

よって著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。