HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	２型糖尿病病態と血漿乳酸・アラニン値との関連性［全文の要約］
Author(s)	樋口，一世
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。【担当：薬学部図書室】 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/75824
Type	doctoral thesis
File Information	Issei_HIGUCHI_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）　氏 名　　樋 口 一 世

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

【序論】

日本国内の糖尿病患者は、厚生労働省発表の平成28年の国民健康・栄養調査結果によると、糖尿病の疑いが強い人は約1,000万人、糖尿病の可能性を否定できない人を含めると2,000万人に及ぶとも言われる。我が国の糖尿病患者の大部分を占めるのは2型糖尿病であり、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かねない新規透析導入の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、変動することが報告されている。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、検証はまだ十分ではない。このような背景から本研究では乳酸値、アラニン値ならびにMCT遺伝子多型が糖尿病病態と関連するかを検証することで糖尿病の進展予防の一助とすることを目的とする。

【方法】

本研究は新たな糖尿病病態の予測因子の探索のために行った前向き観察研究であり、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認を受けた（自 013-0196)。本研究の主要評価項目である糖尿病患者における乳酸値、アラニン値と既知の糖尿病診断マーカーとの関連ありとする相関係数の絶対値0.3、αエラーを0.05、βエラーを0.2として必要症例数を算出した。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に行った。入院時の検査データ、合併症、服用薬などの詳細な臨床情報は患者の診療録から得た。入院時の検査データは血漿乳酸、アラニン値ならびにDNA測定用の採血の際、同時に採取した。

【結果】

1. <u>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</u>

2型糖尿病入院患者83名の臨床データの早朝空腹時血漿血糖値(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。インスリン分泌の指標(ΔCPR, S-CPR, U-CPR/day)、糖尿病性腎症の指標(UACR, eGFR, S-Cr) ならびに肝酵素は基準範囲内であった。今回の我々の症例における年齢、糖尿病期間、喫煙状況、Body mass index (BMI)、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、低密度リポタンパク質(LDL)、ならびに高密度リポタンパク質(HDL)は 他の日本の2型糖尿病患者のデータと同様であった。L-乳酸値はFPG（ρ=0.388, p=0.0003)と有意な正の相関が認められ、HbA1c（ρ=0.294, p=0.007)に関しても同様に有意な関連を示した。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

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)と有意な関連を認め、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)に関しても同様に有意な正の相関を示した。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みられなかった。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されているTGや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ている。一方で、本研究の2型糖尿病患者のMCT1 T1470A多型に関して、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MCT4 C641T多型(rs368788465)は日本の健常人と同様に本研究でもみられたが、その頻度は低かった。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)より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。MCT1 T1470A多型の変異型(WM+MM)は、野生型(WW)と比較してAST（20.0 U/L（17.0-27.0）versus 28.5 U/L（22.8-51.8），p=0.005），ALT（19.0 U/L（15.5-36.5）versus 36.5 U/L（19.0-54.3），p=0.003），γ-GTP（25.0 U/L（17.0-38.0）versus 39.5 U/L（21.8-73.0），p=0.024)のいずれにおいても有意に低いことが示された。

【結論】

1. 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あり、2型糖尿病において増加することが示唆された。
2. 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みられなかった。
3. L-乳酸値は2型糖尿病の予測因子として報告のあるALTおよびγ-GTPとも関連があり、2型糖尿病予測のためのバイオマーカーとなる可能性が示された。
4. L-乳酸値は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比と有意な相関が認められた。
5. D-乳酸値またはアラニン値とTGおよびTG/HDL比や肝酵素のALTおよびγ-GTPのいずれも有意な相関はみられなかった。
6. 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が示された。