HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	モノカルボン酸輸送担体（MCT）11が2型糖尿病病態に与える影響に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	木村, 有希
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第14410号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81477
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Kimura_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　木 村 有 希

審査担当者	主　査	准教授	小 林 正 紀
	副　査	教　授	菅 原 満
	副　査	特任教授	武 田 宏 司
	副　査	教　授	井 関 健　（北海道医療大学薬学部）

学 位 論 文 題 名

モノカルボン酸輸送担体（MCT）11 が 2 型糖尿病病態に与える影響に関する研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

2 型糖尿病（Type 2 diabetes；T2D）は、糖尿病全体の約 9 割を占める、血糖値の上昇を特徴とする慢性の代謝性疾患である。その要因には遺伝因子と環境因子が知られており、これまでに T2D 発症リスク因子として数十種類の遺伝子が報告されている。モノカルボン酸輸送担体（Monocarboxylate transporter；MCT）は、推定 12 回膜貫通型の膜タンパク質であり、14 種類のアイソフォームが知られている。近年、メキシコ人やラテンアメリカ人におけるゲノムワイド関連解析により、MCT11 遺伝子多型が T2D の発症リスク因子となることが報告された。しかしながら、MCT11 の基質や生体内における機能は不明であり、MCT11 が T2D リスク因子となるメカニズムやその病態に及ぼす影響の詳細も分かっていない。そこで本研究では、MCT11 の機能や T2D 病態に及ぼす影響に関する基礎研究並びに臨床研究を計画し、T2D の個別化医療の一助とすることを目的として、種々検討を行った。

1. 健常人における MCT11 遺伝子多型

MCT11 は 5 つの一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism ； SNP）からなるハプロタイプが T2D の発症に関与するとされているものの、日本人における SNP やハプロタイプ頻度の報告はない。そこで、まず日本人における MCT11 プロファイルについて明らかにすべく、日本人健常者での MCT11 遺伝子多型頻度を解析することとした。

T2D に罹患していない日本人健常者 92 名を対象者として解析を行ったところ、5 つの SNP（G337A、A380G、T561C、G1018A、C1327A）が観察された。12 名で同時にこれら 5 つの SNP が確認されたことから、ハプロタイプ解析を行い、この 5 つの SNP はこの集団でハプロタイプにあることが推定された（ハプロタイプ頻度 0.065）。以降、このハプロタイプを 5SNP haplotype とする。

2. T2D 患者における MCT11 遺伝子多型

MCT11 5SNP haplotype は T2D 発症リスク因子であることが報告されているものの、T2D 病態に及ぼす影響に関する臨床研究の報告はほとんどない。そこで、MCT11 遺伝子多型が T2D 病態に及ぼす影響に関して検討すべく、T2D 患者における MCT11 遺伝子多型並びに各種検査値等との関連を検討することとした。

対象患者は、2014 年 4 月から 2017 年 3 月に北海道大学病院内科Ⅱ病棟に入院した T2D 患者 85 名とした。MCT11 遺伝多型頻度解析の結果、6 つの SNP（C79G、G337A、A380G、T561C、

G1018A、C1327A）が確認された。C79G 以外の 5 つの SNP は 13 名で同時に見られ、ハプロタイプ解析により、これらの SNP はこの集団でハプロタイプ（5SNP haplotype）にあることが推定された（ハプロタイプ頻度 0.076）。1 章の健常人における多型頻度並びにハプロタイプ頻度とは有意な差は見られなかった。次に、T2D 病患者 85 名を 5SNP haplotype の非キャリア 72 名とキャリア 13 名の 2 群に分け、各種検査値の比較を行った。解析の結果、早朝空腹時血糖、総コレステロール、LDL コレステロールにおいて、非キャリア群と比較してキャリア群で有意に高値であった。なお、2 群間で使用薬や合併症有病率に有意な差は見られなかったことから、MCT11 5SNP haplotype は糖や脂質の代謝に影響を及ぼすことが示唆された。したがって、本検討により MCT11 5SNP haplotype は T2D の病態や進行に関与することが推察された。

3. MCT11 の生体内機能の探索

MCT11 に関する基礎的検討の報告は限られており、脂質や糖代謝への影響に関する見解は一致していない。MCT11 の基質や生体内における機能は未だ検討の余地があることから、その基質及び機能の探索を行った。検討には、空ベクター（Vector）、野生型 MCT11（WT）及び 5SNP 変異型 MCT11（5SNP）プラスミドを HEK293T 細胞に導入して作成した強制発現細胞を用いた。

MCT11 の基質として示唆されているピルビン酸、同じ MCT アイソフォームの基質であり糖代謝や T2D 病態に関連することが知られている乳酸、2 章の臨床研究において MCT11 多型と関連が見られた早朝空腹時血糖に関わるグルコースに着目し、液体シンチレーションカウンター（Liquid Scintillation Counter；LSC）法による取り込み実験及び細胞内濃度測定を行った。ピルビン酸は、取り込み実験及び細胞内濃度測定のいずれにおいても各強制発現細胞間で有意な差は見られなかった。一方、乳酸及びグルコースは、Vector 細胞と比較して、WT 細胞、5SNP 細胞で有意に取り込み量が低下し、細胞内濃度が有意に高値であった。これらの結果より、既報と異なりピルビン酸は MCT11 の基質とならない可能性、MCT11 は乳酸や糖代謝に関わる可能性が示された。

以上、本研究では、臨床研究並びに基礎研究を行い、MCT11 が脂質、乳酸、糖の代謝に関わる可能性を示した。これは、オーファントランスポーターMCT11 に関して、その機能の一端を明らかとしたものであり、T2D の個別治療や新規治療薬の開発に繋がるエビデンスとして、治療の発展に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。