

## 審査結果の要旨

論文提出者 榎木泰介

これまで乳酸は運動時に糖からできる老廃物で、蓄積されて疲労を起こす原因とされてきた。しかし近年乳酸は糖分解の途中で一時的にできるエネルギー基質であることが明らかになってきている。乳酸の代謝様相として、速筋線維で産生されて遅筋線維や心筋で酸化されることが提唱されている。このような乳酸の代謝においては、乳酸が細胞膜を通過することが必要である。以前は乳酸は細胞膜を濃度勾配に従って自由拡散すると考えられてきた。しかし1994年に細胞膜の乳酸輸送担体がクローニングされて報告された。この輸送担体は乳酸だけでなくピルビン酸だけでも輸送することから、モノカルボン酸輸送担体 (Monocarboxylate Transporter : MCT) と呼ばれる。特に骨格筋には MCT1 と MCT4 が多く存在し、これらは主として乳酸の輸送に関わることが明らかになってきている。本論文では、細胞内外への乳酸輸送を司る MCT の適応変化を、様々な代謝環境下において検討することを目的とした。

本論文ではまず第1章では、ストレプトゾトシン投与 (STZ : 50mg/体重 kg) によって糖尿病状態のラットを作成し、糖代謝が低下した環境下における MCT の適応変化を検討した。4週齢のラットを Control 群、Run 群 (30分の持久的トレーニング)、STZ 群 (糖尿病発症) と STZ+Run 群 (糖尿病発症+持久的トレーニング) に分けた。糖尿病ラットでは、骨格筋の MCT1 と MCT4 が共に減少することが確認された。しかしトレーニングによって糖代謝を活性化させた STZ+Run 群では、STZ 群と比較して MCT の増加が確認された。また筋細胞膜単離法 (Giant Sarcolemmal Vesicle) を用いて、糖尿病ラットにおける細胞膜 MCT の減少も確認された。STZ 投与による糖尿病では、インスリンを介するグルコース取り込みが阻害され、筋の糖代謝が低下する。これにより乳酸の代謝も低下することから、MCT が減少することが考えられる。一方運動によりインスリンを介さないグルコース取り込みが高まることから、持久的トレーニングは筋の糖利用を高め、そのことが乳酸の代謝も高めて、MCT が増加すると考えられた。

第2章では、ホルモン投与によって MCT が受ける影響と、それによる乳酸輸送の変化について検討した。第2章1節では7週齢のラットにテストステロン (10mg/体重 100g) を7日間連続投与した。この環境下で、代謝特性の異なる7種類の後肢骨格筋と心筋における MCT1 と MCT4 を、筋細胞全体と Plasmalemmal MCT に分けて検討した。テストステロン投与によって下肢骨格筋の筋重量が有意に増加し、後肢骨格筋における MCT1 と MCT4 が共に有意に増加した。また骨格筋の乳酸取り込みも増加した。このようにテストステロン投与は、MCT と筋の乳酸取り込みを亢進させ、乳酸代謝機能を向上させることが示唆された。このことには、筋の代謝変化だけでなく、筋肥大そのものが影響している可能性が考えら

れた。

第2章2節では7週齢のラットにコルチコステロン（5mg/体重100g）を7日間連続投与し、MCT1とMCT4の変化を、筋細胞全体とPlasmalemmal MCTに分けて検討し、骨格筋における乳酸取り込みを測定した。コルチコステロン投与によって、後肢骨格筋の筋重量が有意に減少し、それらにおけるMCT1とMCT4がどちらも減少した。一方、乳酸取り込みは骨格筋で減少し、これはPlasmalemmal MCTの減少と密接に関係していた。コルチコステロン投与は、MCTと筋の乳酸取り込みを減少させ、乳酸代謝機能を低下させることが示唆された。

第3章では糖代謝と脂質代謝をそれぞれ個別に活性化し、それぞれの代謝環境下におけるMCTの適応変化を検討した。第3章1節では脂質代謝やそれに関係する酵素、細胞膜輸送タンパク質の発現調節を司る転写活性因子であるPPAR（Peroxisome Proliferator-activated Receptor）の活性化薬であるPPAR作用薬を用いた。ラットに2種類のPPAR作用薬（WYとROSI）をそれぞれ投与した。その効果は、後肢骨格筋における脂質輸送担体の増加によって確認した。この代謝環境下において、MCT1とMCT4は共に有意な減少を示した。PPAR作用薬投与によって脂質代謝の亢進と糖代謝の抑制が報告されており、この代謝環境の変化が、乳酸代謝を司るMCTを低下させたと考えられる。

第3章2節では、解糖系代謝を中心として代謝を亢進させるAICAR（5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Ribonucleoside）を投与して、糖代謝の活性化とMCTの変化を検討した。AICAR投与は、実験では7週齢のラットにAICAR（1mg/体重g）を7日間連続で投与した。AICARの効果は、後肢骨格筋におけるグルコース輸送担体（GLUT4）の増加によって判断した。AICARによる糖代謝活性化の影響がより強い解糖系（速筋）筋線維では、筋細胞全体のMCT1、MCT4が共に増加し、細胞膜表面のMCT4も増加した。また乳酸取り込みは、遅筋線維と速筋線維の両方において有意な増加を示した。心筋ではMCT1が増加し、乳酸の取り込みも増加した。AICAR投与による解糖系代謝の活性化は乳酸の代謝（産生と酸化）を亢進させ、MCTも増加することが示唆された。

第4章の統括論議ではこれらの結果を踏まえて、乳酸の代謝について総合的に論議した。第1章や第3章2節の結果は生体のエネルギー代謝が亢進し、糖代謝が活性化し、そのことから乳酸より多く産生されると、MCTが増加することを示している。逆に第1章のように糖代謝が低下した環境や、第3章1節の脂質代謝が高まることで、糖代謝と乳酸代謝が低下すると、おそらくその代謝変化によってMCTも減少したと考えられる。このように糖代謝の変化が乳酸の代謝に影響し、そのことがMCTの増減につながることを示唆された。また第2章では骨格筋そのものの変化もMCTに関係している可能性が示された。そうした骨格筋のMCTの増減に伴って、乳酸の輸送能力も変化することが明らかとなった。

以上のように本論文では、MCTを中心に新たな検討がなされ、有益な知見が得られており、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。