

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 龍華 章裕

論 文 題 目

Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis

(Basigin の欠損は TCA 回路への補充反応を抑制し
インスリン抵抗性と脂肪肝を改善させる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 岡島 徹也
名古屋大学教授

委員 葛谷 雅文
名古屋大学教授

委員 室原 豊明
名古屋大学教授

指導教授 丸山 彰一

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、マウスの肝臓における Basigin (Bsg) が MCT1 による乳酸・ピルビン酸といったモノカルボン酸の輸送を担い、欠損させることにより TCA 回路への補充反応が低下し、それに伴い乳酸・ピルビン酸からの糖新生が低下し、それを代償するために糖原性アミノ酸による糖新生が亢進し、脂肪酸酸化の亢進およびケトン体合成の亢進が生じることを明らかにした。さらに、糖尿病・脂肪肝誘導モデルである高脂肪食負荷を行うと、Bsg 欠損マウスでは高血糖および脂肪肝が抑制されることを明らかにした。これらの結果から、Bsg が糖尿病・脂肪肝の治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 今回の研究では Bsg の MCT1 を介した作用が大きく表現系に影響したということであったが、MCT1 の haploinsufficiency マウスを用いた研究では本研究と同様、脂肪肝抑制という結果が報告されている。その機序として、乳酸の取り込み低下による AMPK の活性化が考えられている。
2. 今回の研究では、主に MCT1 の乳酸輸送が細胞外から細胞内に取り込まれることに着目しているが、癌細胞では MCT1 が細胞内から細胞外への乳酸輸送も担っていることが報告されている。生体においても乳酸を取り込めない Bsg 欠損マウスの血中乳酸値が野生型よりも低く、生体でも乳酸の細胞内から細胞外への輸送に寄与している可能性が示唆されている。
3. 生体における Bsg の制御に関しては報告がほとんどないが、肝細胞においては高脂肪食負荷で Bsg の発現が増加し、尿細管細胞では低酸素や蛋白負荷により Bsg の発現が増加することがわかっている。
4. MCT にはいくつかのアイソフォームがあるが今回の研究では肝臓と腎臓の MCT1 に注目している。それは他の MCT に関しては野生型と Bsg 欠損マウスの肝臓と腎臓に有意差がなく、筋肉では MCT4 に主に差が出ているものの今回の研究では特に肝臓と腎臓の代謝に注目していることから MCT1 のモノカルボン酸の輸送に注目している。

本研究は、Bsg の生体での代謝への影響に関する重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	龍華章裕
試験担当者	主査 岡島 徹也		副査 ₁ 葛谷 雅文	
	副査 ₂ 室原 豊明		指導教授 丸山 彰一	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. MCT1そのものの代謝への影響2. MCT1の乳酸輸送について3. Bsgの制御因子4. BsgのMCTの特異性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				