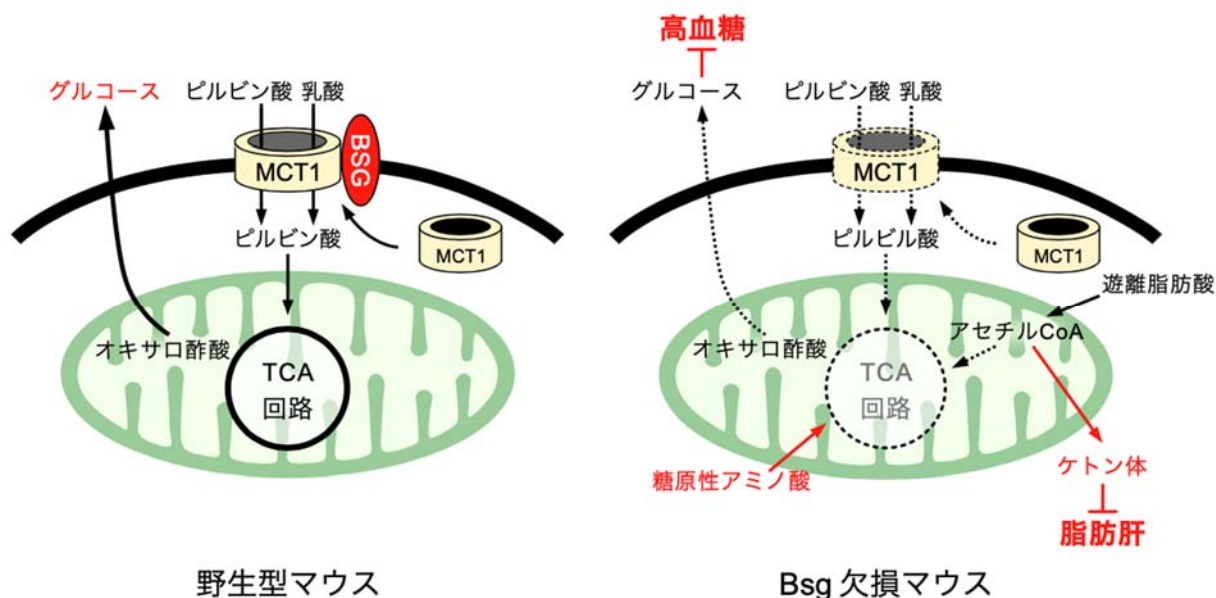




糖尿病・脂肪肝の新たな治療標的を発見！ ～乳酸輸送を担う細胞膜蛋白 Basigin の喪失による 糖新生の抑制及びケトン産生による脂肪肝の抑制～

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科分子生物学の門松 健治(かどまつ けんじ)教授、同大医学系研究科 腎臓内科学の丸山 彰一(まるやま しょういち)教授、龍華 章裕(りゅうげ あきひろ)客員研究者と慶應義塾大学先端生命科学研究所を中心とする研究グループは、細胞膜蛋白である CD147/Basigin(Bsg)が糖尿病・脂肪肝の治療標的であることを明らかにしました。

糖尿病および脂肪肝は近年増加傾向にあり、その治療開発は喫緊の課題です。糖尿病はインスリン抵抗性※1により、糖新生※2が亢進しています。糖新生の基質として主に乳酸が使われますが、Bsgは乳酸輸送体である Monocarboxylate transporter 1 (MCT1)を細胞膜に移動させることで、乳酸の輸送を担います。

今回、研究グループは糖尿病・脂肪肝誘導モデルである高脂肪食負荷を行うと、Bsg欠損マウスでは糖新生の抑制を介して血糖値が低下し、脂肪肝が抑制されること、その機序として Bsg 欠損マウスが乳酸輸送を低下させることで糖新生が低下すること、肝臓でのケトン体の合成が増加することで酸化ストレス※3が抑制されること、を見出しました。今後、糖尿病・脂肪肝の治療標的として Bsg をターゲットとした治療法の開発が期待されます。

本研究は、日本学術振興会の科学研究費助成事業などの支援を受けて行われたもので、国際科学誌 JCI insight に掲載されました(2021年10月22日付)。

ポイント

○Bsg 欠損マウスでは糖尿病・脂肪肝の発症が抑制。

○Bsg 欠損により乳酸の肝臓への輸送が低下し、それによる糖新生の低下により血糖が低下。

○Bsg 欠損による乳酸の肝臓への輸送低下により、肝臓内でのケトン合成が増加し、それによる抗酸化作用により脂肪肝が抑制。

1. 背景

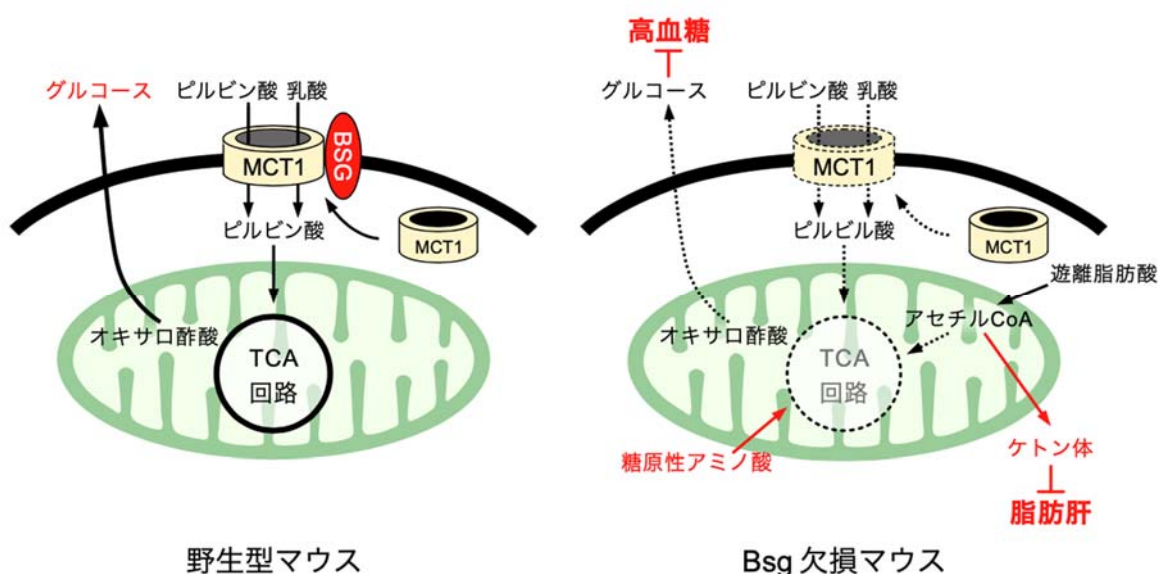
全世界で 4 億 1500 万人もの糖尿病患者がおり、6 秒に 1 人が糖尿病で亡くなっていると言われています。脂肪肝もアジアでは約 30%もの有病率であると言われており、両疾患に対する新規治療は喫緊の課題です。糖尿病はインスリン抵抗性により糖新生が亢進しています。糖新生の基質としては乳酸が一番多いことは知られていましたが、この乳酸の輸送を抑制することが糖尿病の治療手段となるかについてはこれまで検証されていませんでした。

この乳酸輸送を担う Monocarboxylate transporter 1 (MCT1) に着目しましたが、MCT1 欠損マウスは胎生致死であることが知られているため、MCT1 を細胞膜に輸送するのに必要である細胞膜蛋白である CD147/Basigin(Bsg)に注目しました。今回、Bsg 欠損マウスを用いて、これまでにない新たな機序で糖尿病の治療標的となるかを検証しました。

2. 研究成果

Bsg 欠損マウスは、肝細胞における MCT の発現が低下し、乳酸・ピルビン酸の臓器の取り込みが減り、肝臓でのグルコース産生が低下することを発見しました。さらに、乳酸・ピルビン酸の肝臓の取り込み低下は TCA 回路のフラックスが低下し、そのことにより、脂肪酸からのケトン体合成を増加させることがわかりました。

これらのマウスに、2 型糖尿病および脂肪肝のマウスモデルである高脂肪食投与を 16 週間行いました。Bsg 欠損マウスでは、糖尿病及び脂肪肝が抑制されることがわかりました。



3. 今後の展開

本研究で、Bsg 欠損マウスが 2 型糖尿病および脂肪肝が抑制されることがわかりました。糖尿病の治療として、乳酸の輸送を抑えることを主眼としている点がユニークといえます。近年、SGLT2 阻害薬の臨床研究の結果などからケトン体の臓器保護効果が注目されており、今回の Bsg 欠損マウスでもそれにより脂肪肝の抑制が認められました。糖尿病および脂肪肝という克服すべき疾患に対する治療として臨床応用が期待されます。

4. 用語説明

※1 インスリン抵抗性

膵臓からインスリンが分泌されているにも関わらず、標的臓器のインスリンに対する感受性が低下しているために、その作用が鈍くなっている状態。

※2 糖新生

乳酸、ピルビン酸、糖原性アミノ酸、など、糖質以外の物質から、グルコースを生産する経路。

※3 酸化ストレス

酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れ酸化反応が生体に対して悪影響を及ぼしている状態で、脂肪肝の原因である。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：JCI Insight

論文タイトル：Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis

著者：Akihiro Ryuge^{1,2}, Tomoki Kosugi¹, Kayaho Maeda¹, Ryoichi Banno³, Yang Gou³, Kei Zaitzu⁴, Takanori Ito⁵, Yuka Sato¹, Akiyoshi Hirayama⁶, Shoma Tsubota², Takashi Honda⁵, Kazuki Nakajima⁷, Tomoya Ozaki², Kunio Kondoh⁸, Kazuo Takahashi⁹, Noritoshi Kato¹, Takuji Ishimoto¹, Tomoyoshi Soga⁶, Takahiko Nakagawa¹⁰, Teruhiko Koike³, Hiroshi Arima¹¹, Yukio Yuzawa¹², Yasuhiko Minokoshi⁸, Shoichi Maruyama¹, Kenji Kadomatsu²

所属：Department of Nephrology¹, Biochemistry², Legal Medicine & Bioethics⁴, Gastroenterology and Hepatology⁵, and Endocrinology and Diabetes¹¹, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Research Center of Health³, Physical Fitness and Sports, Nagoya University, Nagoya, Japan

Institute for Advanced Biosciences⁶, Keio University, Tsuruoka, Japan

Center for Joint Research Facilities Support⁷, Research Promotion and Support Headquarters, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

Division of Endocrinology and Metabolism⁸, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan

Department of Biomedical Molecular Sciences⁹ and Nephrology¹², Fujita Health University

School of Medicine, Toyoake, Japan

Department of Nephrology¹⁰, Rakuwakai Otowa Hospital, Kyoto, Japan

DOI : 10.1172/jci.insight.142464