

## 乳酸輸送担体 MCT の発現と乳酸の代謝との関係

八田秀雄\*

### Relationship Between the Expression of MCTs and Lactate Metabolism

Hideo HATTA\*

#### Summary

Transport of lactate through plasma membrane, that had been thought to be free diffusion, is now revealed to be carrier mediated process. MCTs (Monocarboxylate Transporters) are the transporters of lactate and other monocarboxylates such as pyruvate. MCT1 is the first MCT cloned in 1994. MCT1 is rich in slow type muscle fibers and myocardium. The expression of MCT1 is related to the muscle oxidative capacity and to the uptake of lactate into the skeletal muscles and heart. Endurance training can increase the amount of MCT1 in the muscle and heart. MCT1 is possibly located not only at the plasma membrane but also at the mitochondrial membrane. On the other hand, MCT4 is rich in fast type muscle fibers. There is a reasonable concordance between the expression of MCT4 and the glycolytic capacity in the skeletal muscle. MCT4 is thought to relate mainly to extrusion of lactate out of glycolytic muscles. Therefore, MCTs particularly MCT1 and MCT4 play important roles for influx and extrusion of lactate into and out of skeletal muscle and other tissues during and after exercise. Further studies are required to elucidate the regulation of the expression of MCTs and the effect of changes in the expression of MCTs on lactate metabolism during and after exercise.

本稿では、乳酸（モノカルボン酸）輸送担体 MCT (Monocarboxylate Transporter) について、またそれらの発現と運動中や運動後における乳酸の代謝との関係、またそれらの発現が運動によって受ける影響について概説する。最初の MCT として MCT1 がクローニングされ報告されたのが 1994 年であることからわかるように、MCT についてはここ数年の研究で全体像がつかめるようになった段階である。したがって今後新たな報告によって MCT についての理解が改訂される可能性もあるが、MCT と運動との関係が大まかにわかり全体像が見えてきたと思われる現時点で、MCT の知見をまと

めておくにはよいタイミングであるかもしれない。また MCT に関して述べる前に、まず乳酸の代謝様相について述べる必要があると思われる。なぜなら常に作られると同時に主として酸化されている乳酸の代謝様相が理解されなければ、乳酸を取り込む乳酸輸送担体 MCT1 などの存在理由や働きが、理解できないからである。

#### 乳酸の代謝様相

乳酸は運動中に酸素がないことで作られた老廃物で、運動後には主として肝臓で糖に戻されるとばかり考えていては、MCT に関する知見から明らかに

\* 東京大学大学院総合文化研究科身体運動科学研究室（〒153-8902 目黒区駒場3-8-1）  
Dept. of Sport Sciences, University of Tokyo, Komaba 3-8-1, Meguro-ku, Tokyo, 153-8902

なる乳酸の代謝様相は理解できないであろう<sup>10,18,19,20)</sup>。乳酸は酸素がないからという理由のみでできるのではない。基本的には糖が分解されたことによってできるものである。乳酸の産生量が急激に増加し血中乳酸濃度が急激に上昇する LT (乳酸性作業閾値) は、60-70%VO<sub>2</sub>max 程度という、酸素が足りないならまだかなり酸素摂取量を増加でき、筋内が無酸素になるとは考えられない強度である。そうした強度でなぜ乳酸が多くできるようになるのかというと、アドレナリンなどのホルモンが多く分泌され、それによって筋グリコーゲンの分解が上昇し、このことにより乳酸の産生が高まるからと考えることができる。また運動開始時の乳酸の産生についても、グリコーゲンが分解される最初の鍵となるステップはホスホリラーゼによる反応であり、この酵素は運動開始時に無酸素によってではなく、運動開始による ADP, AMP, Pi, Ca などの蓄積によって数秒で活性化される。こうしたことによって、運動開始数秒でグリコーゲンの分解が活発になり、乳酸が多量に産生されるというように考えられる。またグリコーゲンが分解されるのは細胞質でのことであり、そこでできたピルビン酸が酸化されるのはミトコンドリアである。したがってピルビン酸が酸化されるには、まずミトコンドリアに入る必要がある。ところが細胞質には多量の LDH (乳酸脱水素酵素) がある。したがってグリコーゲンが分解されてピルビン酸ができれば、そのピルビン酸がミトコンドリアに入って酸化されるよりは、そのまま細胞質で乳酸になる方が自然である<sup>9,10)</sup>。このようにグリコーゲンを中心とする糖の分解は、ミトコンドリアの処理量とは密接にリンクしておらず、糖が多く分解される状況では必ず乳酸の産生が高まる (図 1)<sup>43)</sup>。そしてこのことは、ADP, Ca などの蓄積、アドレナリンなどの緊急ホルモンの分泌などによって筋グリコーゲンの分解が高まることで、乳酸の産生を高めるということである。

こうして乳酸ができる一方で、その乳酸は酸化して使うこともできる。すなわち乳酸は筋線維の中でもミトコンドリアの少ない fast タイプの線維で多く作られる。一方ミトコンドリアの多い slow タイプの筋線維では、乳酸が完全に酸化されて使われる。このようにミトコンドリアの多い組織、すなわち slow タイプの筋線維や心筋では、乳酸を取り込んで完全に酸化して利用している。特に運動中には乳

酸は多くが酸化されて使われている。したがって肝臓で糖に戻されるのが、乳酸の最も主要な代謝運命ではない<sup>18,19,20,28)</sup>。このように運動中及び運動直後には、主として fast タイプ線維で乳酸が作られ、その乳酸が主として心筋や slow タイプの線維で酸化されて利用されている (図 2)。以上の乳酸の代謝様相を理解していただき、MCT について論を進めたい。

### 乳酸の細胞膜通過の特性

fast タイプの筋線維で産生され、心筋や slow タイプの筋線維で酸化されて利用されるという乳酸の代謝様相を考えると、乳酸の代謝には必ず細胞膜の通過が伴うことがわかる。同一筋内において fast タイプの線維で作られた乳酸が、slow タイプで酸化されるということがあるとしても、その場合でも細胞

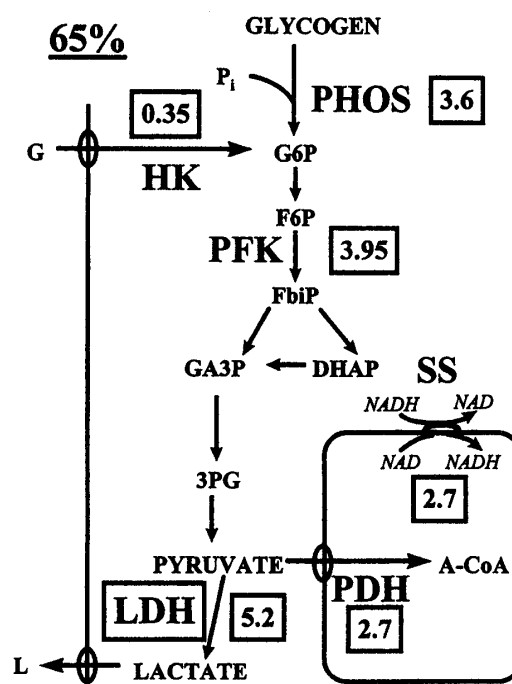


図 1 65%VO<sub>2</sub>max の運動時における糖代謝の流れ。ヒト外側広筋で、数字は mmol/kg。解糖系の律速段階である PFK (ホスホフルクトキナーゼ) の段階で 3.95mmol/kg 流れている。この後 2 分子となるので 7.9mmol/kg のピルビン酸産生のうち、ミトコンドリアでの酸化は約 2.7mmol/kg であり、乳酸産生が 5.2mmol/kg となる。糖の分解の高進で乳酸の産生が高まっていることがわかる<sup>43)</sup>。

## 乳酸輸送担体 MCT の発現と乳酸の代謝との関係

膜通過が必要である。そして乳酸は分子量が90と小さいことから、乳酸は細胞膜を自由拡散すると考えられてきていた。しかし乳酸の細胞膜通過は自由拡散ではないということを示唆する研究も、以前から報告はされてきている<sup>3,11,14,34,40)</sup>。

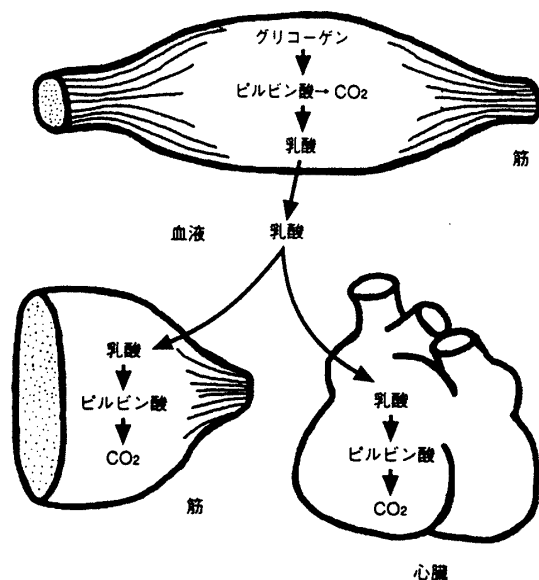


図2 乳酸の使われ方。fast タイプの筋線維を中心として作られた乳酸が、心筋やslow タイプの筋線維に取り込まれて酸化される。またこうした乳酸の代謝過程の中では、細胞膜通過が伴っている<sup>20)</sup>。

ここで乳酸の細胞膜通過は大まかには以下のような特徴がある(図3)<sup>3,28,32,33,40)</sup>。1. 乳酸濃度を上昇させると乳酸輸送量が増加するが、乳酸濃度がかなり高くなると、乳酸濃度の上昇に対して輸送量が飽和する。2. L-型とD-型の立体異性体を考えた場合に、乳酸といえば一般にL-乳酸のことをいうが、自然界にD-乳酸もわずかに存在する。そしてL-乳酸とD-乳酸とで、輸送量や輸送特性が異なる。3. 一般的な輸送担体の阻害剤により、乳酸輸送が同様に阻害される。4. pHによって乳酸輸送量が影響を受け、pHが低い方が乳酸の細胞膜通過が高まる。こうした特徴は乳酸に特異的なH<sup>+</sup>とL-乳酸を共輸送する乳酸輸送担体の存在を示唆している。またもしも乳酸輸送担体が明らかになったならば、その輸送担体による乳酸輸送も、同様に以上の特徴を備えている必要がある。おそらく乳酸輸送担体が存在することは、1980年代から示唆されてきていたが、乳酸輸送担体そのものを明らかにした最初の報告は1994年である。

## MCT1

コレステロール代謝に関係するメバロン酸の輸送担体について研究していたグループが、偶然にピルビン酸の輸送が非常に活発な輸送担体を発見し、クローニングして1994年に最初に報告したのがMCT1である<sup>15)</sup>。彼らはその輸送担体を最初ピルビン酸輸

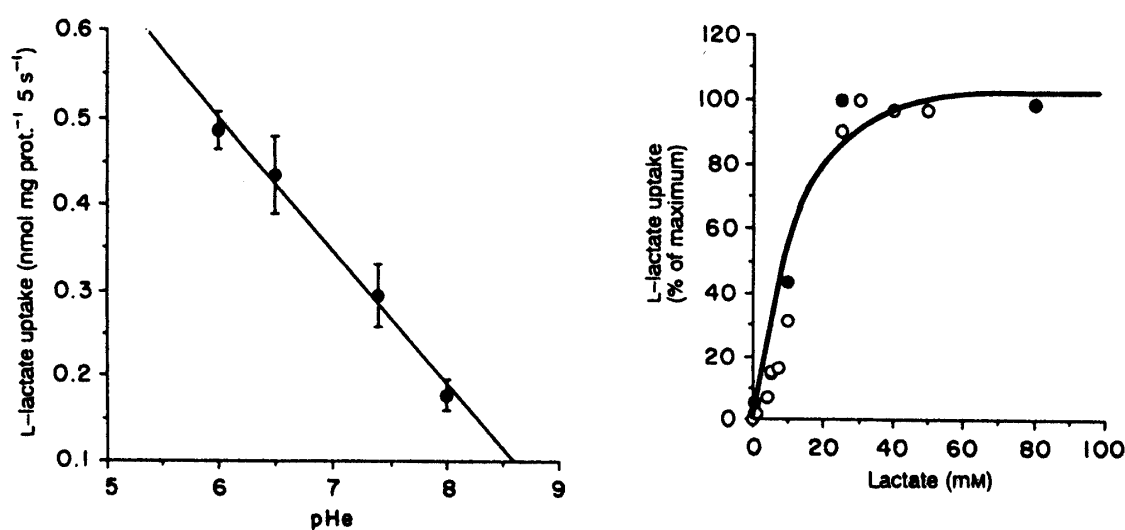


図3 乳酸の細胞膜通過におけるpH(左)と乳酸濃度(右)の影響。pHが下がると乳酸輸送が高まる。乳酸濃度を上げると乳酸輸送は増加するが、かなり乳酸濃度が上がると輸送が飽和する。これらのことは乳酸とH<sup>+</sup>の共輸送担体の存在を示唆する<sup>33)</sup>。

送担体と考えたのだが、その担体は乳酸の輸送も行い乳酸輸送の特徴を全て備えていたので、ピルビン酸や乳酸つまりモノカルボン酸の輸送担体であることを見いだした。そしてこの輸送担体はモノカルボン酸の最初に見つかった輸送担体ということで、MCT1と名付けられた。これを受けて、それまで乳酸などの輸送に積極的に取り組んできた Halestrap のグループが、さらに MCT1 の特性について明らかにしていった<sup>5,23,24,28,41,42)</sup>。MCT1 は 494 アミノ酸で、細胞膜を 12 回貫通し、N 末端 C 末端部分とも内側にあり、特に C 末端部分のアミノ酸配列に特異性が高い (図 4)。こうした特徴はグルコース輸送担体を始め、多くの輸送担体に見られる特徴である<sup>44,46)</sup>。またこうした輸送担体は、ATP の結合部位がないので、濃度勾配に従って目的の基質を輸送し、濃度勾配に逆らって輸送することはできないと考えられる。これを受けて、運動やトレーニングによる MCT1 の発現の変化についての研究を積極的に行ったのが Bonen のグループである。そして MCT1 は心筋やヒラメ筋など酸化能力の高い筋に多く、骨格筋では酸化系の筋線維組成と正の関係にあり、同様にミトコンドリアの酸化酵素の活性とも正の関係があることなどが明らかになった (図 5, 図 6)<sup>3,5,31)</sup>。特に酸化能力の非常に高い心筋には非常に多くの MCT1 が発現している。運動との関連では、一回の運動程度では発現は高まらないが、持続的トレーニングで MCT1 の発現が高まる (図 7, 図 8)<sup>2,4)</sup>。ただし MCT1 を増やすには、ある程度トレーニングの運動強度が高いことが必要のようである。以上のように、MCT1 は心筋や slow タイプの線維に多くあり、酸化酵素の活性とも関係が深いのであるから、MCT1 は乳酸の取り込みと酸化に関係が深いことが示唆される。事実 MCT1 の発現量と乳酸の取り込み量とは有意な関係があり、MCT1 発現が高い筋ほど乳酸取り込み量も高く、持続的トレーニングで MCT1 が高まった状態では、乳酸の取り込みも高まっている (図 7, 図 9)。したがってミトコンドリアが多く酸化能力の高い筋や筋線維で MCT1 が多く、多く乳酸を取り込み、多く乳酸を酸化できる<sup>3,25,31)</sup>。

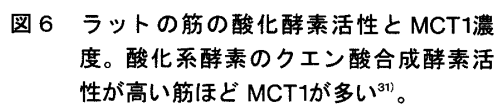
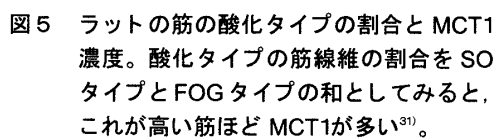
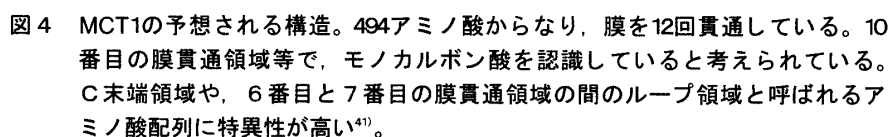
### 運動以外の観点からの MCT1

MCT1 はこのように、乳酸の取り込みと酸化利用に密接に関係する乳酸輸送担体である。それでは

MCT1 は運動以外の観点で考える時は関係ないかという、乳酸やピルビン酸を取り込む場面は運動に限ったことでないので、運動以外の観点からでも MCT1 の発現が検討されている。まず発育発達での MCT1 の変化を見ると、胎児期でも働いている心筋では、胎児期でも多くの MCT1 が発現している。胎児期には主として糖が使われているのが誕生後には脂質も利用可能になるので、誕生後に心筋の MCT1 の発現は低下傾向にある<sup>3,21)</sup>。筋などの MCT1 の発現は、これと異なり他の代謝酵素と同様に誕生時から高まっていく。次に乳酸やピルビン酸を取り込むのは筋細胞だけでなく、食品や飲料から多くの乳酸などのモノカルボン酸が取り込まれるので、例えば消化管でも MCT1 が多く存在する<sup>44)</sup>。また脳もモノカルボン酸の代謝に関係する組織である。古くから脳血管関門としてふるいのような関門があって、脳内への物質の流入がコントロールされていると考えられていた。しかしこうした関門ではなく MCT1 などの輸送担体が、脳内の物質の流入と流出を決めているようである<sup>16,35)</sup>。また心筋と同様に胎児期で脳の MCT1 の発現が高いようである<sup>16)</sup>。このように乳酸やピルビン酸などのモノカルボン酸は、身体中に多量にあるのであるから、MCT1 もまたいろいろな組織に存在し、それらの組織で運動以外の観点からも MCT1 の発現が検討できる。ここでは MCT1 を中心に述べたが、これはこれまでのところ比較的良好に研究されているのが、最初に見つかった MCT1 であるということでもある。他の MCT についても同様に、多くの組織での MCT の発現とモノカルボン酸代謝との関係などが今後研究されると思われる。

### MCT2

偶然に MCT1 を発見した Garcia たちは、その時に MCT1 が肝臓にはあまりないことから、肝臓には別の MCT があるものと考えた。そしてその MCT は MCT1 と似た性質があるだろうと推察して肝臓に捜して発見し命名したのが、MCT2 である<sup>22)</sup>。このような経緯からして、肝臓には MCT2 が多いということになるのだが、実際には現時点では必ずしもよくわかっていないことが多い。MCT2 は肝臓に多いともそう多くはないとも言われている。また MCT2 は骨格筋にもあるともないとも言われ、はっきり断定できない状態である<sup>5,6)</sup>。また MCT2 は、乳酸というよりピルビン酸の輸送を主として行う輸送担体であ



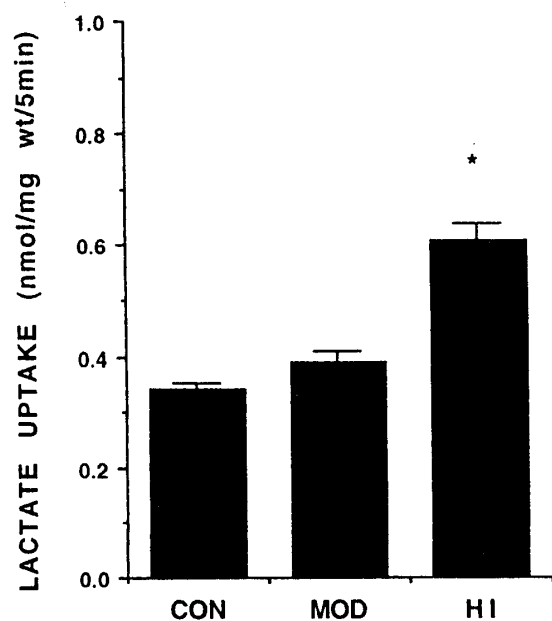
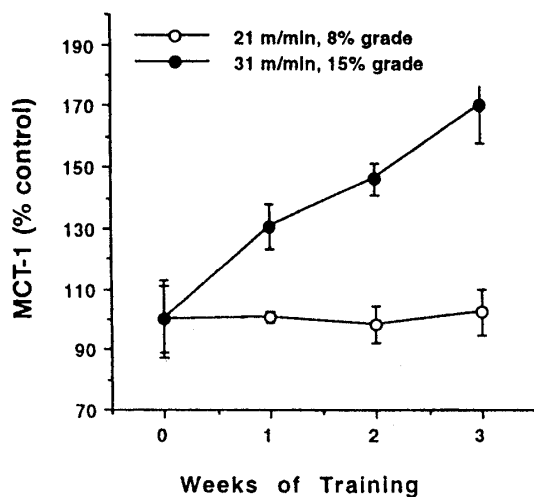


図7 持久的トレーニングによるラットのヒラメ筋のMCT1濃度の変化(左)と乳酸の取り込み(右)。ある程度高い強度の持久的トレーニングを行うことによってMCT1濃度が高まり、また乳酸の取り込みも高まっている<sup>2)</sup>。

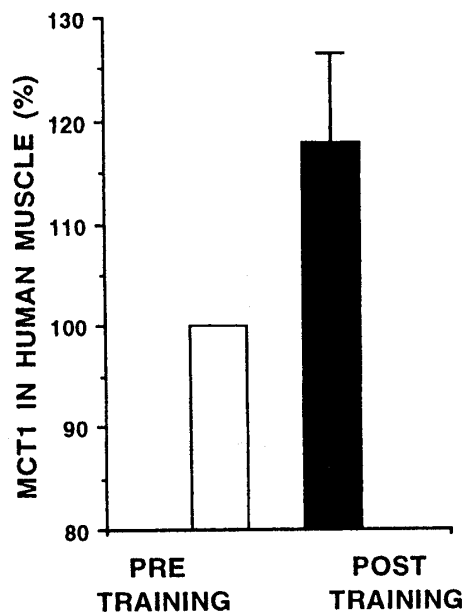


図8 持久的トレーニングによるヒト骨格筋でのMCT1濃度の増加。ヒトでも持久的トレーニングをすればMCT1の発現が高まる<sup>4)</sup>。

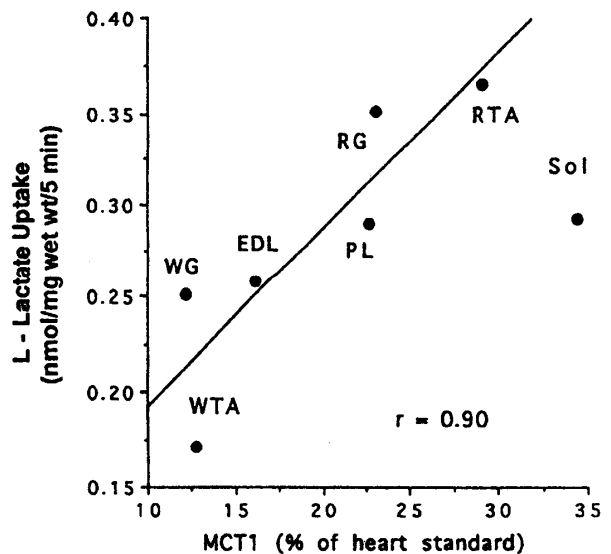


図9 ラットの骨格筋における乳酸の取り込みとMCT1濃度との関係。MCT1が多い筋ほど乳酸の取り込みも高い。ただしヒラメ筋(SOL)は他の筋とは特性が異なり、ヒラメ筋を除くと $r=0.90$ の高い相関が得られる。またヒラメ筋を含んでも $r=0.67$ の有意な関係になっている<sup>31)</sup>。

るという報告もある<sup>30)</sup>。このように最初の肝臓にあるという発見からすれば、MCT1と同様にMCT2の肝臓での局在や機能などある程度すでに分かっているにもかかわらず、実際には必ずしもそう

でもない。これはヒトとラットとのように種による構造や機能の差が、MCT1ではあまりないが、

## 乳酸輸送担体 MCT の発現と乳酸の代謝との関係

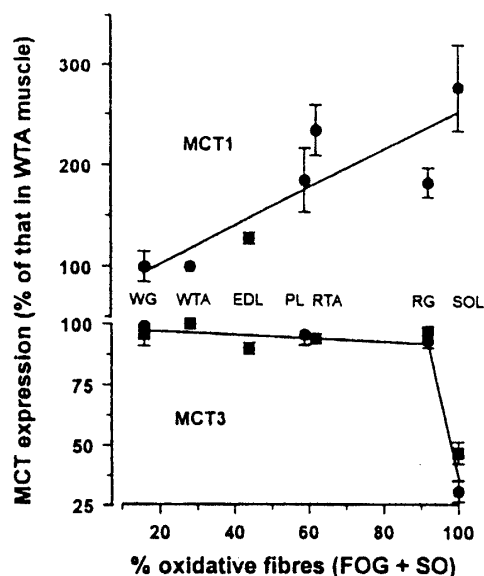


図10 ラット筋の酸化タイプの割合と MCT1 (上) 及び MCT4濃度 (下)。MCT1は酸化タイプが高い筋の方が多いが、MCT4では逆に酸化タイプが高い方が少ない。しかし MCT1に比較して、MCT4ではヒラメ筋 (SOL) を除くと、筋での濃度の差は少ない。ここでは MCT3とされているが、現在では MCT4と呼ばれる<sup>45)</sup>。

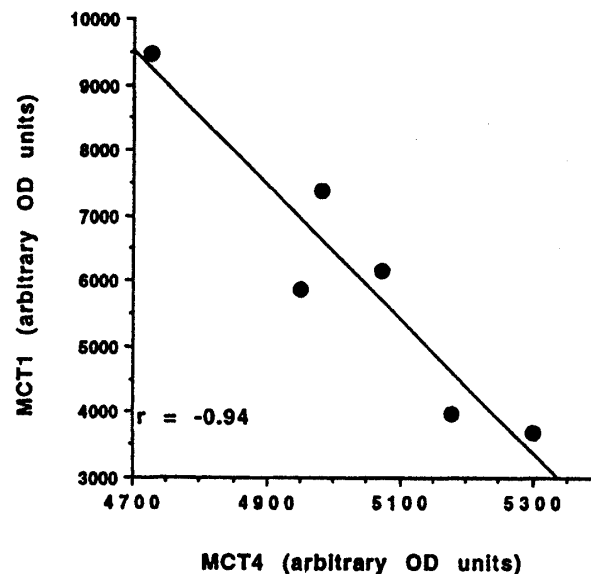


図11 ラットの fast タイプを主とする筋での MCT1と MCT 4 の関係。fast タイプを主とする筋では、MCT1と MCT4との発現が逆の関係にある。ただし MCT4の発現は MCT1に比較して筋による差が小さい<sup>6)</sup>。

MCT2では比較的大きいということである可能性も考えられる<sup>24)</sup>。

#### MCT4

MCT1が最初に報告されて以降、必然的に次に検討されることは、MCT1は乳酸を酸化して利用する組織に多いのであるから、乳酸を多く作る fast タイプの筋線維を中心とする組織には別の MCT があるのだろうか、ということである。そして Halestrap のグループによって、fast タイプの筋線維に多い MCT として報告されたのが MCT4である<sup>45)</sup>。ここでこの1998年での報告では、この MCT のことが MCT 3とネーミングされていたが、すでにそれより前に眼にある MCT が、MCT3として報告されていたので、この MCT はその最初の報告以降 MCT4と呼ばれることとなり、現在では定着している。そして MCT4についても、MCT1と同様に C 末端部分のオリゴペプチドから抗体が作製され、その発現が検討された<sup>5,6,13,39)</sup>。するとラットの心筋やヒラメ筋には MCT4の発現はほとんどなく、fast タイプの筋では多くの MCT4があり、fast タイプの筋では MCT1と

MCT4の濃度が負の関係にあること、ただし非常に slow タイプの多い筋であるヒラメ筋を除くと、筋による MCT4の発現量には MCT1と比較すると余り差がないことなどが明らかになった (図10, 図11)<sup>12,13,39,45)</sup>。また運動の影響では、一回の運動程度では発現が変化しないことは MCT1と同様である。またトレーニング効果についても、持続的トレーニングでは、予想されるように MCT4発現の変化が見られないようである。ただし解糖系酵素活性であれば持続的トレーニングで低下することも考えられるが、持続的トレーニングで MCT4の発現は低下しないようである。一方高強度トレーニングで MCT4の発現が高まることも考えられ、報告されている (図12)<sup>39)</sup>。しかしここで MCT4の発現を高強度トレーニングで高めることは必ずしも容易ではなく、MCT1と比較すると MCT4の発現は変化しにくいようである<sup>5,13)</sup>。こうしたことから MCT1と MCT4とは発現調節が別のメカニズムによるのではないかと考えられている<sup>6,38)</sup>。また発現調節ということでは、MCT1も MCT4も、タンパクレベルでの発現が mRNA レベルでの転写の変化とは必ずしも一致しない、ということも報告されている (図13)<sup>5,6,21,24,38)</sup>。こうした MCT の発現調節については不明の点が多

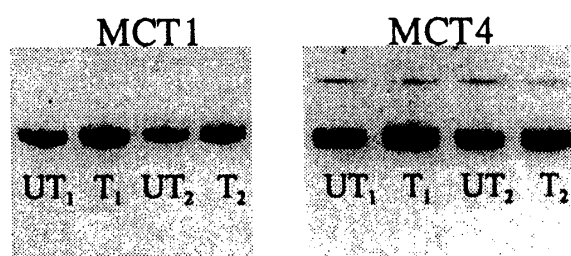


図12 ヒトの高強度トレーニングによる MCT1 及び MCT4 の変化。ヒトで高強度のトレーニングをした群 (T) では対照群 (UT) に比較して、MCT1 及び MCT4 の発現が高まっている<sup>39)</sup>。

いので、今後の研究が待たれる。

以上のように乳酸が fast タイプの筋線維で作られ、slow タイプの筋線維や心筋で酸化され利用されるという乳酸の代謝において、fast タイプの筋線維には MCT4 が、また slow タイプの筋線維には MCT1 が多く発現して、乳酸の放出や取り込みに関わり、これら MCT の発現が乳酸の代謝に大きく影響するということが明らかになってきた。

#### 他の MCT

眼にある MCT3 をはじめ、他にも数種類の MCT が存在する<sup>5,10,36,42)</sup>。現時点では MCT は 7 種類とも、10 種類とも言われている。ただしこれらの全てが乳酸の代謝に関係するののかというと、明らかではないことも多いが、おそらく MCT5 以降の MCT は、モノカルボン酸を輸送するといっても、乳酸の代謝にはあまり大きくは関係しないのではないかと考えられている。もちろん今後別の MCT が発見される可能性もあるし、MCT2 のように現時点では働きが必ずしもはっきりしないいくつかの MCT について、もう少し機能が明らかにならないと断定できない点が多い。しかし現時点では運動による乳酸の代謝様相という観点から考えれば、MCT1 と MCT4 について考えればよいといえよう。

#### 乳酸 /H<sup>+</sup> 共輸送と乳酸の運動中の取り込み

Bonen と並んで乳酸の細胞膜通過について多くの研究をしてきているのが、Juel のグループである。彼らは特に筋細胞膜を精製した vesicle を用いる方法を中心にして、乳酸の細胞膜通過の特徴を研究してきた。そして最近まで輸送担体というより、乳酸

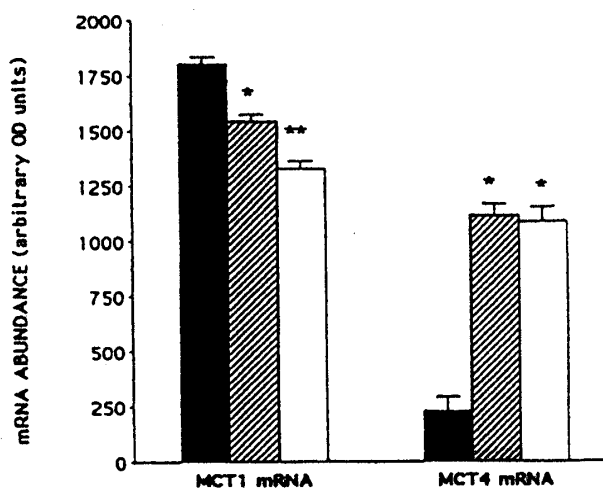
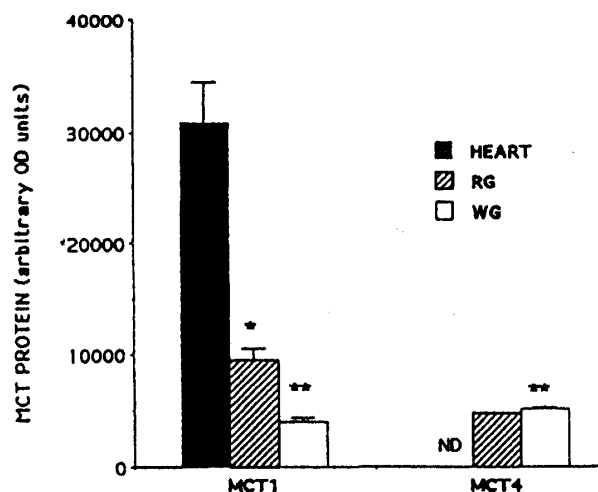


図13 ラットの心筋、腓腹筋深層 (RG) と浅層 (WG) における、MCT1 と MCT4 のタンパク (上) と mRNA (下) の発現。mRNA とタンパクの発現とが必ずしも一致していない。心筋には MCT4 のタンパクは発現していない<sup>9)</sup>。

/H<sup>+</sup> 共輸送という観点での研究結果を多く発表している<sup>26,27,28,37)</sup>。乳酸の細胞膜通過は pH が低い状況では促進されることは以前から知られている。このことは、乳酸は単独ではなく、H<sup>+</sup> と共に輸送されるということであると考えられる。そこで乳酸/H<sup>+</sup> 共輸送という観点で乳酸の細胞膜通過を捉えて、運動やトレーニングの影響を検討している。その結果でも、持続的トレーニングなどで乳酸/H<sup>+</sup> の共輸送がより活発になるということである<sup>27,37)</sup>。このことは MCT1 や MCT4 が H<sup>+</sup> と乳酸を共輸送し、H<sup>+</sup> が結合することによって輸送が高まること、またトレーニ



ングで MCT の発現が高まるということともほぼ等しい。そして最近では彼らも MCT の発現という観点で、乳酸の細胞膜通過を捉えている<sup>38,39)</sup>。

また運動中などに実際に乳酸が骨格筋に多く取り込まれているということを、Gladden がこれまで多く報告してきている<sup>17,18)</sup>。MCT そのものの研究ではないが、骨格筋は運動中に乳酸の産生源というより消費源 (consumer) であるとした彼のデータも、MCT の研究の進展に大きく貢献してきている。

### MCT の局在

MCT の発現量とともに検討されるべきは、MCT の細胞内での局在である。本来輸送担体は細胞膜にあって細胞膜通過に関わるものである。しかしグルコース輸送担体である GLUT4 は、普段は細胞質にあって細胞膜にはなく、インスリンや運動によって細胞膜へ移動する (トランスロケーション) ことによって、筋や脂肪細胞内へグルコースが取り込まれるようになることがよく知られている<sup>46)</sup>。同様に MCT がどこにあるのか、GLUT4 のように移動することがあるのかについても検討され始めてきている。そして MCT については、運動刺激などによって移動することはなく、細胞膜にいつも存在すると考えられている<sup>5)</sup>。ただし細胞膜内では、細胞膜の陥没部位である T 管に GLUT4 等が多いことは知られているが、MCT も同様に T 管に多いようである。

乳酸の代謝に関する代表的研究者である Brooks も、乳酸の細胞膜通過について検討してきたが、最近新たな観点からの MCT1 を中心とする乳酸の代謝様相を、intracellular lactate shuttle 「細胞内乳酸シャトル」と呼んで提唱している (図14)。まず彼らが明らかにしたことは、ミトコンドリア膜に MCT1 が存在するということである<sup>8,9,13)</sup>。さらに LDH (乳酸脱水素酵素) もミトコンドリア内に存在すると報告した。LDH は基本的にはピルビン酸を乳酸にする酵素で細胞質にある。一方乳酸をピルビン酸にする反応に向いている H 型の LDH もある。これまでもミトコンドリアと H 型 LDH とが接触しており、乳酸はこのことによって酸化されやすいという報告があった<sup>1)</sup>。そして彼らによれば LDH は細胞質だけでなく、ミトコンドリア内にも存在しているという。またその LDH は H 型ではなくピルビン酸を乳酸にする方向が強い M 型であるという。し

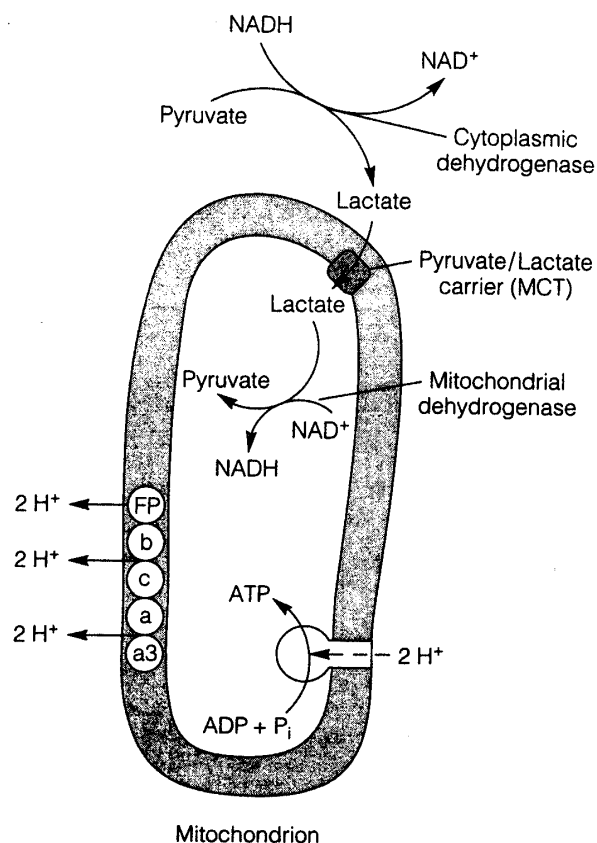


図14 ミトコンドリアに MCT1 があることから示唆される「細胞内乳酸シャトル」。細胞質でピルビン酸が乳酸となり、その乳酸がミトコンドリアの MCT1 によってミトコンドリアに入り、ピルビン酸を経て完全に酸化される<sup>10)</sup>。

かし細胞質では乳酸産生向きの反応を司ることになる M 型 LDH も、ミトコンドリア内にあるならば、ピルビン酸は常に酸化されているのであるから、乳酸に比較してピルビン酸の濃度は相当低くなり、乳酸からピルビン酸産生向きに反応を進めるとしている。

つまり彼らの考えをまとめれば、細胞質では筋グリコーゲンを中心とする糖が分解されてピルビン酸になると、M 型の LDH により乳酸になる。乳酸はその細胞内でも、あるいは一度 MCT4 を介して細胞外に放出された後に再び MCT1 を介して細胞内に取り込まれてからでも、細胞質からミトコンドリアの MCT1 を介してミトコンドリアに取り込まれ、ミトコンドリア内で LDH によりピルビン酸になり完全に酸化される。結局糖が完全に酸化される過程でまず乳酸ができ、それが MCT1 を介してミトコンドリアに取り込まれ完全に酸化されるというように、乳

酸が糖の代謝の途中でピルビン酸との間を往復しているという捉え方である。この考え方には非常に興味深いところがあり、糖が分解されれば常に乳酸ができるということや、酸化のエネルギー源が fast タイプの筋線維のグリコーゲンから乳酸の形で全身に配分されることなどをよく説明できる。また MCT1 がミトコンドリアに存在するというのは、乳酸の酸化を考える上で有力である。ただし MCT1 はピルビン酸も輸送するのであるから、ミトコンドリアに MCT1 があるとしても、ピルビン酸を輸送するのではなくて本当に主として乳酸を輸送するのか、ミトコンドリア内で M 型 LDH が本当に乳酸からピルビン酸産生の反応をしているのかといった点など、まだまだ検討すべき課題も多いと言える。

### MCT からみる乳酸の代謝

以上のように偶然見つかった MCT1 の 1994 年の Garcia らの報告<sup>15)</sup> から始まり、これまでの 6 年程度で MCT の全体像が徐々に明らかになってきている。現時点では一言で言えば、主として fast タイプの筋線維で作られた乳酸は MCT4 によって放出され、MCT1 によって心筋や slow タイプの筋線維に取り込まれ、完全に酸化される、ということになる。また持続的トレーニングなどによって MCT の発現が変化し、特に MCT1 の発現が高まるが、MCT4 は MCT1 に比較すれば変化が生じにくいと考えられる。そこで両者は別の機構によって制御されている可能性が高い。しかしこうした知見もこれからの数年でさらに修正される可能性はもちろんある。特に MCT の発現の調節や細胞内での局在については、まだまだ明らかにすべき点が多いと言える。最後にこうした乳酸を取り込む輸送担体 MCT1 とミトコンドリアの酸化酵素との関係などを考えれば、乳酸が酸素が足りなくて作られた老廃物で、運動後に糖に戻されるという考え方は通用しないこともご理解いただけることであろう。

### 引用文献

- 1) Baba N and Sharma H (1971) Histochemistry of lactic dehydrogenase in heart and pectoralis muscles of rat. *J Cell Biol* 51: 621-635
- 2) Baker S K, McCullagh KJA and Bonen A (1998) Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT1 in heart and muscle. *J Appl Physiol* 84: 987-994
- 3) Bonen A, Baker S K and Hatta H (1997) Lactate transport and lactate transporters in skeletal muscle. *Can J Appl Physiol* 22: 531-552
- 4) Bonen A, McCullagh K J A, Putman C T, Hultman E, Jones N L and Heigenhauser G J F (1998) Short-term training increases human muscle MCT1 and femoral venous lactate in relation to muscle lactate. *Am J Physiol* 274: E102-E107
- 5) Bonen A (2000) Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscles. *Med Sci Sports Exerc* 32: 778-789
- 6) Bonen A, Miskovic D, Tonouchi M, Lemieux K, Wilson M C, Marette A and Halestrap A P (2000) Abundance and subcellular distribution of MCT1 and MCT4 in heart and fast-twitch skeletal muscles. *Am J Physiol* 278: E1067-E1077
- 7) Brooks G A, Dubouchaud H, Brown M, Sicurello J P and Butz C E (1999) Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. *Proc Natl Acad Sci* 96: 1129-1134
- 8) Brooks G A, Brown M A, Butz C E, Sicurello J P and Dubouchaud H (1999) Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. *J. Appl. Physiol* 87: 1713-1718
- 9) Brooks G A (2000) Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc*, 32: 790-799
- 10) Brooks G A, Fahey T D, White T P and Baldwin K M (2000) Exercise Physiology, Third Edition, Human Bioenergetics and Its Applications, Mayfield: 55-114
- 11) Brown M A and Brooks G A (1994) Trans-stimulation lactate transport from rat sarcolemmal membrane vesicles. *Arch Biochem Biophys* 313: 22-28
- 12) Dimmer K S, Friedrich B, Lang F, Deitmer J W and Broer S (2000) The low-affinity monocarboxylate transporter MCT4 is adapted to the export of lactate in highly glycolytic cells. *Biochem J* 350: 219-227
- 13) Dubouchaud H, Butterfield G E, Wolfel E E, Bergman B C and Brooks G A (2000) Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 278: E571-E579
- 14) Fishbein W N (1986) Lactate transporter defect: a new disease of muscle. *Science* 234: 1254-1256
- 15) Garcia C K, Goldstein J L, Pathak R K, Ander-

## 乳酸輸送担体 MCT の発現と乳酸の代謝との関係

- son G W and Brown M S (1994) Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implications for the Cori cycle. *Cell* 76: 865-873
- 16) Gerhart D Z, Enerson B E, Zhdankina O Y, Leino R L and Drewers L R (1997) Expression of monocarboxylate transporter MCT1 by brain endothelium and glia in adult and suckling rats. *Am J Physiol* 273: E207-E213
  - 17) Gladden L B (1991) Lactate uptake during progressive steady-level contractions in canine skeletal muscle. *J Appl Physiol* 71: 514-520
  - 18) Gladden L B (2000) Muscle as a consumer of lactate. *Med Sci Sports Exerc* 32: 764-771
  - 19) Gleeson T T (1996) Post-exercise lactate metabolism: A comparative review of sites, pathways, and regulation. *Annu. Rev. Physiol* 58: 565-581
  - 20) 八田秀雄 (1997) 乳酸: 9-28, ブックハウス HD, 東京
  - 21) Hatta H, Tonouchi M, Miskovic D, Wang Y, Heikkila J and Bonen A, Tissue specific post-natal developmental changes in MCT1 and MCT4 in rat heart and soleus muscle. Submitted
  - 22) Kim-Garcia C, Brown M S, Pathak R K and Goldstein J L (1995) cDNA cloning of MCT2, a second monocarboxylate transporter expressed in different cells than MCT1. *J Biol Chem* 270: 1843-1849
  - 23) Jackson V N, Price N T and Halestrap A P (1995) cDNA of MCT1, a monocarboxylate transporter from rat skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*, 1238: 193-196
  - 24) Jackson Vn, Price N T, Carpenter L and Halestrap A P (1997) Cloning of the monocarboxylate transporter isoform MCT2 from rat testis provides evidence that expression in tissues is species-specific and may involve post-transcriptional regulation. *Biochem J* 324: 447-453
  - 25) Johannsson E, Nagelhus E A, McCullagh K J A, Sejersted O M, Blackstad T W, Bonen A and Ottersen O P (1997) Cellular and subcellular expression of the monocarboxylate transporter MCT1 in rat heart. *Circ. Res* 80: 400-407
  - 26) Juel C, Kristiansen S, Pilegaard H, Wojtaszewski J and Richter E A (1994) Kinetics of lactate transport in sarcolemmal giant vesicles obtained from human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 76: 1031-1036
  - 27) Juel C and Pilegaard H (1995) Lactate/H<sup>+</sup> transport kinetics in rat skeletal muscle related to fiber type and changes in transport capacity. *Pflügers Arch*, 436: 560-564
  - 28) Juel C and Halestrap A P (1999) Lactate transport in skeletal muscle - role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* 517: 633-642
  - 29) Kido Y, Tamai I, Okamoto M, Suzuki F and Tsuji A (2000) Functional clarification of MCT1-mediated transport of monocarboxylic acids at the blood-brain barrier using in vitro cultures cells and in vivo BUI studies. *Pharm. Res* 17: 55-62
  - 30) Lin R Y, Vera J C, Chaganti R S K and Golde D W (1998) Human monocarboxylate transporter 2 (MCT2) is a high affinity pyruvate transporter. *J Biol Chem* 273: 28959-28965
  - 31) McCullagh K J A, Poole C, Halestrap A P, O'Brien M and Bonen A (1996) Role of lactate transporter (MCT1) in skeletal muscles. *Am J Physiol* 271: E143-E150
  - 32) McDermott J C and Bonen A (1993) Endurance training increases skeletal muscle lactate transport. *Acta Physiol Scand* 147: 323-327
  - 33) McDermott J C and Bonen A (1994) Lactate transport in rat sarcolemmal vesicles and intact skeletal muscle, and after muscle contraction. *Acta Physiol Scand* 151: 17-28
  - 34) Monson J P, Smith J A, Cohen R D and Iles R A (1982) Evidence of lactate transporter in the plasma membrane of the rat hepatocytes. *Clin Sci* 62: 411-420
  - 35) Pellerin L, Pellegrini G, Martin J L and Magistretti P J (1998) Expression of monocarboxylate transporter mRNAs in mouse brain: support for a distinct role as an energy substrate for the neonatal vs. adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3990-3995
  - 36) Philp N C, Yoon H and Grollman E F (1998) Monocarboxylate transporter MCT1 is located in the apical membrane and MCT3 in the basal membrane of rats RPE. *Am J Physiol* 274: R1824-R1828, 1998
  - 37) Pilegaard H, Juel C and Wibrand F (1993) Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from rats: effect of training. *Am J Physiol* 264: E156-E160
  - 38) Pilegaard H, Domino K, Noland T, Juel C, Hellsten Y, Halestrap A P and Bangsbo J (1999) Effect of high-intensity exercise training on lactate/H<sup>+</sup>

- transport capacity in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 276: E255-E261
- 39) Pilegaard, H., Terzis G, Halestrap A P, Juel C (1999) Distribution of the lactate/H<sup>+</sup> transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol* 276: E843-E848
  - 40) Poole R C and Halestrap A P (1993) Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. *Am J Physiol* 264: C761-C782
  - 41) Poole R C, Sansom C E and Halestrap A P (1996) Studies of the membrane topology of the rat erythrocyte H<sup>+</sup>/lactate cotransporter (MCT1). *Biochem J* 320: 817-824
  - 42) Price N T, Jackson V N and Halestrap A P (1998) Cloning and sequencing of four new mammalian monocarboxylate transporter (MCT) homologues confirms the existence of a transporter family with an ancient past. *Biochem J*, 329: 321-328, 1998
  - 43) Spriet L L, Howlett R A and Heigenhauser G J F (2000) An enzymatic approach to lactate production in human skeletal muscle during exercise. *Med Sci Sports Exer*, 32: 756-763
  - 44) Takanaga H, Tamai I, Inaba S, Sai Y, Higashida H, Yamamoto H and Tsuji A (1995) cDNA cloning and functional characterization of rat intestinal monocarboxylate transporter. *Biochem Biophys Res Comm* 217: 370-377
  - 45) Wilson M C, Jackson V N, Heddle C, Price N T, Pilegaard H, Juel C, Bonen A, Montgomery I, Hutter O F and Halestrap A P (1998) Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. *J Biol Chem*, 273: 15920-15926, 1998
  - 46) Zorzano A, Fandos C and Palacin M (2000) Role of plasma membrane transporters in muscle metabolism. *Biochem J*, 349, 667-668

(平成12年9月1日受理)