

## 綜 説

膵  $\beta$  細胞における代謝一分泌連関からみたヒトの糖代謝異常

相 澤 徹

信州大学健康安全センター

Understanding Human Hyper- and Hypo-Glycemic Disorders from the  $\beta$  Cell Metabolism-Secretion Coupling

Toru AIZAWA

Center for Health, Safety and Environmental Management  
Shinshu University**Key words**: insulin secretion, diabetes mellitus, pancreatic  $\beta$  cell, metabolism-secretion couplingインスリン分泌, 糖尿病, 膵  $\beta$  細胞, 代謝一分泌連関

## I はじめに

細胞外ブドウ糖濃度が上昇すると膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌が増加する, これはヒトの血糖値を一定範囲に制御 (glucose homeostasis) するために最も重要な反応である。当然のことながら, 血糖が正常範囲を超えて上昇する境界型高血糖や糖尿病の患者ではインスリン分泌は低下している。かつて欧米では Two-Step Model が喧伝された<sup>1)</sup>。この説は, ①境界型高血糖の範囲までの血糖上昇の原因はインスリン抵抗性 (insulin resistance, IR) の増大で, このステージでは膵  $\beta$  細胞機能は IR 増大を代償すべくむしろ亢進している, ②境界型の血糖上昇から糖尿病に移行する時には  $\beta$  細胞が代償しきれなくなってインスリン分泌障害 (インスリン不足) が起こる, という具合に糖尿病発症を明確に 2 段階に分ける考えである。この仮説は極めて分かりやすいが, 疑義を唱える研究者もあり, 特に肥満度が低い患者が少ない日本人の場合, 当てはまらない可能性が考えられていた。実際, 日本人では正常血糖から境界型高血糖への移行に IR 増大とインスリン分泌障害が「独立した因子」として関与しており, その寄与度はむしろ後者の方が大きい<sup>2)3)</sup>。近年, ピマインディアンでも欧米人でも境界型高血糖の時期からインスリン分泌障害 ( $\beta$  細胞障害) が重要, という論文が相次いでおり<sup>4)~7)</sup>, 冒頭に述べた単純な

Two-Step Model はほぼ否定され, ヒトの糖代謝異常の原因として  $\beta$  細胞機能障害の普遍的な重要性が確認された。

また, インスリン分泌制御の異常が起こって, 高インスリン血症が持続すると糖尿病と反対の病態, すなわち低血糖症が起こる。

ブドウ糖によるインスリン分泌刺激にはブドウ糖の膵  $\beta$  細胞での代謝が不可欠である。かつてブドウ糖のレセプターが  $\beta$  細胞膜に存在するという仮説が提唱され<sup>8)</sup>, 著者らもその可能性をある程度支持する成績を得ていたが<sup>9)</sup>, 他の多くのデータを総合して考えると, ブドウ糖によるインスリン分泌刺激シグナルはブドウ糖の代謝によって増加し代謝抑制によって減少する, と考えることが妥当である。

PubMed のキーワードとして代謝一分泌連関 (Metabolism-Secretion Coupling) という言葉を調べると, 初めて論文に登場するのは 97 年, 執筆者は Wollheim らである<sup>10)</sup>。もちろん, Metabolism-Secretion Coupling は Excitation-Contraction Coupling<sup>11)</sup>, Stimulus-Secretion Coupling<sup>12)</sup> を下敷きにした用語である。筆者は「代謝一分泌連関 (Metabolism-Secretion Coupling)」は  $\beta$  細胞の特性をよく表現しており, 極めて有用な概念と考えている。未だ一般的な用語として定着していないが, 本稿を最後までお読み頂いた方は, この言葉の意義を認めてくださると確信している。

別刷請求先: 相澤 徹 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学健康安全センター

## II $\beta$ 細胞での代謝

### A オーバービュー

$\beta$ 細胞もほ乳類であるヒトの体細胞のひとつであり、他の細胞と共通した代謝経路を備えている<sup>13)14)</sup>。その中で $\beta$ 細胞の特性をインスリン分泌および糖代謝異常との関連で理解するには以下の2点を念頭に置くことが重要である。第1点は「細胞を維持するための代謝」と「インスリン分泌シグナルを生成する代謝」の区別である。第2点は、生理的な代謝律速段階がどこか、ということである。後者は特に病態（高血糖および低血糖症）との関連で重要である。他の代謝経路が正常に流れている状態で、あるステップでの metabolic flux を（選択的に）刺激または抑制した時に、その刺激、抑制の程度に従って（容量反応性をもって）インスリン分泌が増加または減少するステップのみが（病態）生理的に重要な意味のある代謝経路である。あるステップが50%抑制を受けても（亢進していても）インスリン分泌が全く変化せず、90%以上抑制される（または2倍以上亢進する）と初めてインスリン分泌が明らかに変化する、というような場合、このステップには一般的には病態生理的意義は薄い。典型的な例は $\beta$ 細胞における糖取り込みのステップである<sup>15)</sup>。稀な劣性遺伝を示す病態ではこうしたステップの異常が原因であることも考えられる。

$\beta$ 細胞における代謝経路の中でインスリン分泌シグナル生成にとって重要であることが充分確立されている経路は解糖系、TCA回路、呼吸鎖、TCA回路へのアミノ酸流入、ATP産生などである<sup>14)</sup>。近年、FFAおよび acylCoA 代謝の重要性も確認されつつある（後述）。その他の代謝、すなわち、グリコーゲン合成・分解、糖新生、乳酸産生、脂質合成、pentose-phosphate shunt、核酸合成、などは量的に微量で、かつ細胞外ブドウ糖濃度の変化にともなって増減しない。したがって、これらの代謝は $\beta$ 細胞を細胞として維持することに必要であっても（少なくとも一部はそう考えられる）、インスリン分泌を制御するシグナルを生成していない。

すなわち、 $\beta$ 細胞では、細胞内代謝の一部分（解糖系、TCA回路、呼吸鎖での代謝、脂質代謝など）がインスリン分泌という極めて高度に分化した細胞機能を制御するシグナルを生成するために利用されている。この「栄養物の代謝が高度に分化した細胞機能を制御する」、つまり細胞が fuel sensor として機能している、

という点が $\beta$ 細胞の際立った特徴である。細胞内代謝が高度に分化した細胞機能を制御する fuel sensor としては（ $\beta$ 細胞以外には）グルカゴンを分泌する膵 $\alpha$ 細胞、視床下部の満腹中枢のニューロンなどがあるのみである。

### B インスリン分泌からみた $\beta$ 細胞での代謝各ステップの意義

#### 1 解糖系（図1, A）

##### a 糖取り込み（図1-①）

脂質2重膜である細胞膜を通して水溶性のブドウ糖を取り込むために細胞には糖輸送担体（glucose transporter, GLUT）がある。齧歯類の $\beta$ 細胞では主に GLUT 2 によってブドウ糖が取り込まれる。これに対してヒトの $\beta$ 細胞では GLUT 2 の発現は極めて低く、主に GLUT 1 によって糖取り込みが起こる<sup>16)</sup>。いずれにせよ、糖取り込みのステップは $\beta$ 細胞の糖代謝、インスリン分泌制御にとって「生理的に」重要な調節段階となっていない。

##### b ブドウ糖リン酸化（図1-②）

ブドウ糖の6位の炭素のリン酸化はブドウ糖代謝の出発点である。 $\beta$ 細胞ではヘキソキナーゼIVが発現しており、この酵素がブドウ糖リン酸化を主に触媒している。 $\beta$ 細胞研究の領域ではこのヘキソキナーゼを単にグルコキナーゼ（glucokinase, GK）と呼ぶことが多い<sup>17)</sup>。GKはブドウ糖に対する親和度は低く（ $K_m$  10–12mM）高容量である。また、GKは生成物であるブドウ糖6リン酸による抑制を受けない。つまり、GKが存在するために、 $\beta$ 細胞では細胞外ブドウ糖濃度が生理的範囲（5–10mM）で変動したときにブドウ糖リン酸化が大きく増減し、解糖系全体の flux rate が決まる。つまり GK は $\beta$ 細胞糖代謝の律速段階を形成している。GKはインスリン分泌という目的達成のために細胞外ブドウ糖濃度を感知している、という意味で $\beta$ 細胞の glucose sensor と見ることができる<sup>17)</sup>。

これを詳しく見てゆくと、まず細胞外ブドウ糖濃度を上昇させたときに起こる $\beta$ 細胞でのブドウ糖リン酸化反応とその時に起こるインスリン分泌の間には強い正相関がある。GK活性を人為的に抑制すると $\beta$ 細胞からのインスリン分泌は低下する。GKの機能が低下する遺伝変異は強い催糖尿病性を示し、こうした変異を持つ患者の高血糖の程度はGKの活性低下の強さに対応している<sup>18)19)</sup>。一方、GKの機能が亢進する遺伝変異は、インスリン過剰による低血糖症の原因となる<sup>20)</sup>。最近、GK活性を増強する薬剤が2型糖尿病モ

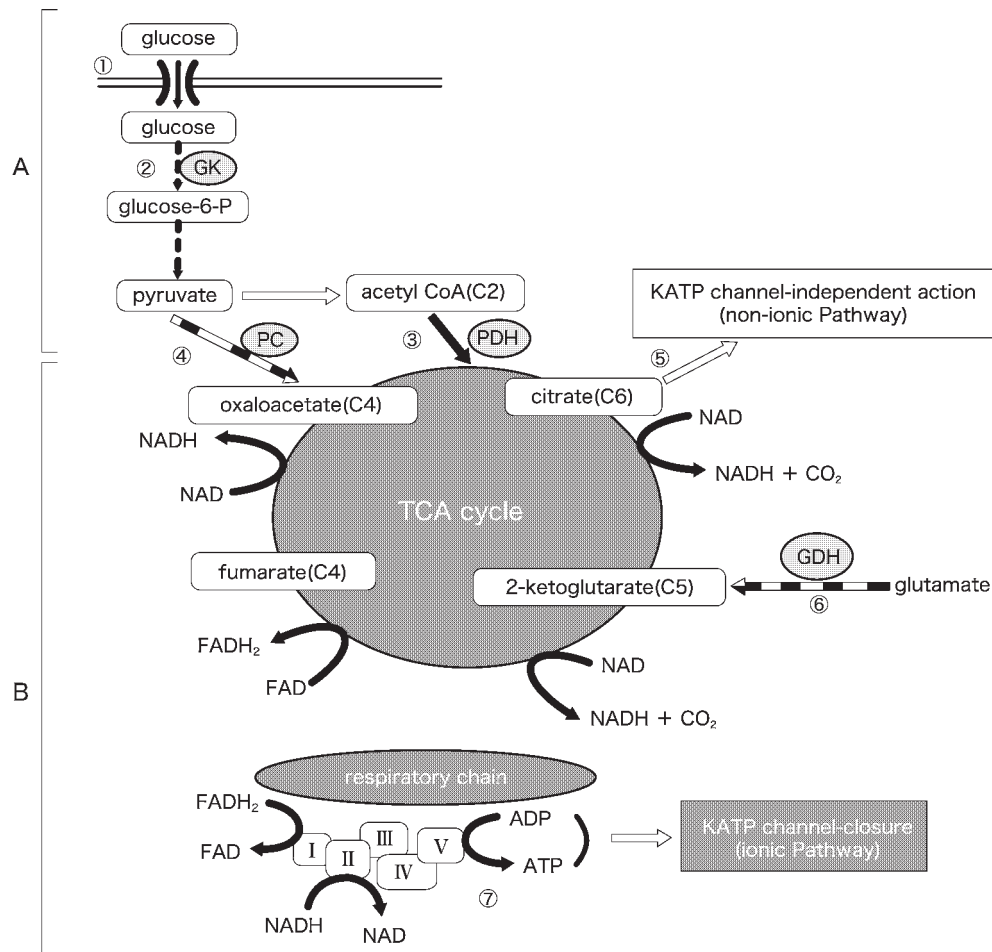


図1 インスリン分泌の基礎となるβ細胞代謝経路

A ブドウ糖取り込みからピルビン酸までの代謝（解糖系）；B ミトコンドリア代謝。解糖系の律速酵素はGK。ピルビン酸以降は黒矢印で示したKATPチャネル依存性経路と白矢印で示した非依存性経路が機能的に分岐している可能性が高い。Anaplerosis（白黒矢印、律速酵素はPC）はATP産生（⑦）を介してKATPチャネル依存性経路の基盤となると同時にcitrate fluxなどのcataplerotic output（⑤）を介してKATPチャネル非依存性経路の基盤（白矢印）となっている可能性が高い。グルタミン酸代謝はanaplerotic inputとなる（⑥）。灰色の楕円はそのステップの律速酵素。かっこ内はその物質の炭素数。GK, glucokinase；PDH, pyruvate dehydrogenase；PC, pyruvate carboxylase；GAD, glutamate dehydrogenase。詳細は本文参照。

デル動物でインスリン分泌促進および血糖降下作用をもつことが報告されて臨床応用の可能性も示された<sup>21)</sup>。我々は膵β細胞GKノックアウトマウスのヘテロ接合体（GK遺伝子発現、蛋白発現、活性が全て50%低下）のβ細胞機能を*in vitro*で詳細に検討する機会を得たが<sup>22)</sup>、極めて興味深いことに、GKの量の減少がβ細胞のブドウ糖感受性低下を起こすことが判明した。このことは、GK遺伝子の変異（GKの質の異常）でなくとも、GK遺伝子発現量の異常（正常なGK蛋白の増減）が糖代謝異常（糖尿病や低血糖症）の原因遺伝変異となりうることを示している。

## 2 ミトコンドリア代謝（図1，B）

### a TCA回路

解糖系での代謝で生成されたピルビン酸は次にTCA回路で代謝されるが、ピルビン酸がTCA回路に流入する経路は2つ存在する<sup>23)</sup>。ピルビン酸がpyruvate dehydrogenase(PDH) complexでアセチルCoAに変換されて(oxaloacetateと縮合して)TCA回路に入る経路(図1-③)と、ピルビン酸がpyruvate carboxylase(PC)によってoxaloacetateに変換されてTCA回路に入る経路(図1-④)である。前者はcataplerosis（またはcataplerotic input）、後者はanaplerosis（またはanaplerotic input）と呼ばれる。

$\beta$ 細胞では anaplerosis による代謝がかなり活発で cataplerosis と anaplerosis がおよそ半々、つまり細胞内に流入したブドウ糖の約半分が anaplerosis を受け、残りの半分が cataplerosis を受ける<sup>24)</sup>。

CataplerosisではアセチルCoA (炭素数2)がTCA回路に流入して、TCA回路一回転でCO<sub>2</sub>2分子が生成される。この反応で水素イオンがトラップされ(NADがNADHに、FADがFADH<sub>2</sub>に変換)、NADHおよびFADH<sub>2</sub>由来のHが呼吸鎖でのATP産生(図1-⑦)に利用される。Cataplerosisでは過剰の炭素がTCA回路に流入することはない。

一方、anaplerosisではoxaloacetate (炭素数4)がTCA回路に流入する。TCA回路は過剰の炭素分子を貯留できず anaplerosisはTCA回路(ミトコンドリア)から細胞質への炭素化合物の放出をとまなう。これらはcataplerotic outputと総称され、citrate, glutamate, malateなどである。つまり、anaplerotic inputは、cataplerosisと同様にATP産生を増加させるだけでなく、citrateなどの細胞質へのfluxをとまなう(図1-⑤)点に特徴がある。

#### b Cataplerosis vs anaplerosis

骨格筋などではピルビン酸は主にcataplerosisで代謝され、生成されたATPは筋収縮のエネルギーとなる。そこではcataplerosisを制御するPDHの抑制はTCA回路の抑制(=ATP産生の抑制)を、反対にPDHの活性化はTCA回路の活性化(=ATP産生の増加)をもたらす。一方、肝細胞などではピルビン酸が活発にanaplerosisで代謝され、その結果生成されたcitrate, glutamate, malateなどは脂質合成、アミノ酸合成、糖新生などに利用される<sup>25)</sup>。かつて $\beta$ 細胞では、骨格筋などと同様にピルビン酸は専らcataplerosisによって代謝されると考えられていた<sup>14)</sup>が、90年代になって $\beta$ 細胞では解糖系で生成されたピルビン酸の約50%がanaplerosisを受けることが明らかとなった<sup>23)24)</sup>。

$\beta$ 細胞でanaplerosisによって生成されたATPがKATPチャンネル閉鎖を起こすことは容易に理解できる。しかし、anaplerosisの結果生ずるcataplerotic outputの生理的意義は $\beta$ 細胞では不明であった。 $\beta$ 細胞では、肝細胞などと異なり、脂質合成やアミノ酸合成がほとんど起こらないことが以前から知られていたからである<sup>13)14)</sup>。

#### c マロニルCoA仮説とKATP非依存性のブドウ糖作用(図2)

1989年、CorkeyとPrentkiらは $\beta$ 細胞を高濃度ブドウ糖で刺激した時に、細胞質でのマロニルCoA増加→ミトコンドリア外膜のCPT1抑制→細胞質fatty acylCoA蓄積、という一連の反応が起こることを確認し、この経路がインスリン分泌に重要な役割を果たしているという仮説を提唱した<sup>26)</sup>。Corkeyら<sup>26)</sup>は、この反応の起点にanaplerosisがあり、この結果、citrateの細胞質へのflux(図2-①)→細胞質でのcitrateからアセチルCoAへの変換(図2-②)→アセチルCoAからマロニルCoAへの変換(図2-③)→( $\beta$ 細胞ではマロニルCoAからの脂質合成に必要な酵素fatty acid synthaseがほとんど発現していないので)細胞質でのマロニルCoA増加(図2-④)、という一連の反応が起こると推測した。

これとは別に我々はKATPチャンネル非依存性のブドウ糖によるインスリン分泌刺激作用(図3)を見出し、ATP以外にインスリン分泌を制御する分子が存在する可能性を提唱した<sup>27)28)</sup>。現在のところ、我々はKATPチャンネル非依存性のブドウ糖作用をmediateするシグナルは、anaplerosisを起点とするマロニルCoA蓄積によって生成される可能性が高いと考えている<sup>29)–31)</sup>(図2)。

さらに、最近 $\beta$ 細胞のPDH(図1-③, cataplerosisの律速酵素)活性を人為的に変化させても高濃度ブドウ糖によるインスリン分泌が変化しないこと<sup>32)</sup>、しかし、PC(図1-④, anaplerosisの律速酵素)を抑制するとその程度に従ってブドウ糖によるインスリン分泌が容量依存的に抑制されること<sup>33)</sup>が報告された。こうした経緯で $\beta$ 細胞でのanaplerosisの(cataplerosisに対する相対的)重要性はほぼ確立した。

一方、anaplerosis(TCA回路への過剰な炭素分子の流入)はアミノ酸代謝の結果としても起こる<sup>25)</sup>。その代表例が $\beta$ 細胞ではglutamate代謝である(図1-⑥)。 $\beta$ 細胞では、細胞質にglutamateが多く含まれていて、glutamate代謝の律速段階はglutamate dehydrogenase(GDH)である。glutamateはこの酵素によって2ケトグルタル酸(2-ketoglutarate, 2KG, 炭素数5)に変換されてTCA回路に流入する。GDHは高濃度ロイシンによって活性化されるが、そもそも健常人ではGDH活性が比較的低く、血中ロイシン濃度が急上昇することはないので、インスリン分泌がこの経路によって大きく影響されることはない。しかし、稀なGDHのgain of functionの変異を持つ患者では、GDHはconstitutiveに活性化されており、

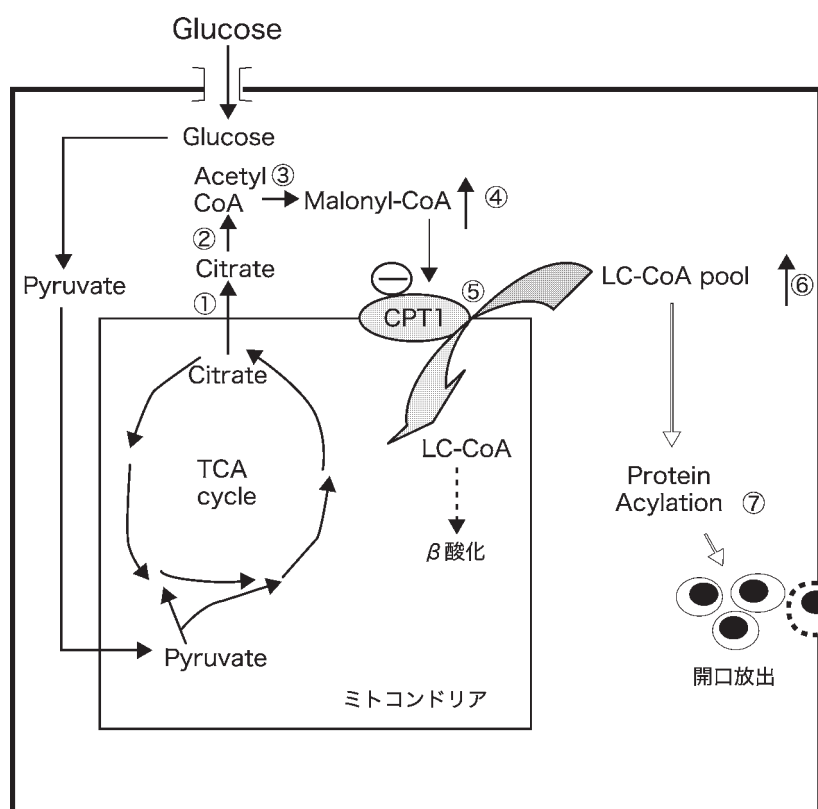


図2 マロニル CoA 経路と KATP チャンネルを介さないブドウ糖作用に関する仮説

ブドウ糖代謝 (anaplerosis) の結果、細胞質への citrate flux が増加し (①)、citrate がアセチル CoA に変換され (②)、アセチル CoA がマロニル CoA に変換され (③)、細胞質のマロニル CoA 濃度が上昇し (④)、CPT 1 を抑制する (⑤)。その結果、LC-CoA のミトコンドリアへの流入が減少し、細胞質で LC-CoA が蓄積し (⑥)、蛋白の acylation が起こって (⑦)、インスリン分泌が刺激される。CPT 1, carnitine palmitoyltransferase ; LC-CoA, long chain CoA。詳細は本文参照。

ロイシン濃度が低くても glutamate が持続的に 2 KG に変換される。この結果、anaplerosis が恒常的に起こり、血糖値が低くてもインスリンの過剰分泌が持続し、高インスリン性の新生児低血糖症 (hypoglycemia of infancy, HI) となる<sup>34)</sup>。

### C 代謝シグナルと effector molecule との機能連関

#### 1 ATP 増減による KATP チャンネル制御 (KATP-dependent pathway or ionic pathway)

Cataplerosis でも anaplerosis でもミトコンドリア呼吸鎖での ATP 合成が増加する (図 1-⑦) と ATP が細胞質に移行し、これと同時に ADP が細胞質からミトコンドリアに移行する。その結果、細胞質の ATP/ADP 比が上昇する。β細胞膜には KATP チャンネルがあり (図 3-①)、このチャンネルは sulfonylurea receptor 1 (SUR 1) と inwardly rectifying K channel 6.2 (Kir6.2) それぞれが 4 つずつから構成される heterooctamer である (図 4)<sup>35)-37)</sup>。Kir6.2 はカリウムイオンを通すチャンネル (pore) そのものであ

り、SUR 1 は Kir6.2 の開放・閉鎖状態を制御する調節分子である。Kir6.2 に、ATP が結合するとチャンネルが閉鎖し、SUR 1 に結合している ADP が減少するとチャンネルが閉鎖する。つまり、代謝亢進にともなって細胞質の ATP/ADP 上昇が起こると、このチャンネルは閉鎖する。そして、カリウムイオン流出減少 (図 3-②) → 膜電位上昇 → 脱分極 (図 3-③) → (L 型) 電位依存性カルシウムチャンネル開放 (図 3-④) → カルシウム流入 (図 3-⑤) → 細胞内遊離カルシウム ( $[Ca^{2+}]_i$ ) 上昇 (図 3-⑥) → 顆粒膜と細胞膜の融合促進 (図 3-⑦) → 開口放出増加、という一連の反応が起こり、インスリン分泌が刺激される<sup>37)</sup>。この反応はブドウ糖濃度上昇後数分以内に起こる急峻な第 1 相 (インスリン分泌の triggering) の mediator となっている。

一方、細胞外ブドウ糖濃度が低下すると ATP/ADP 比が低下して KATP チャンネルが開く。その結果、上記と反対の反応が起こってインスリン分泌は低

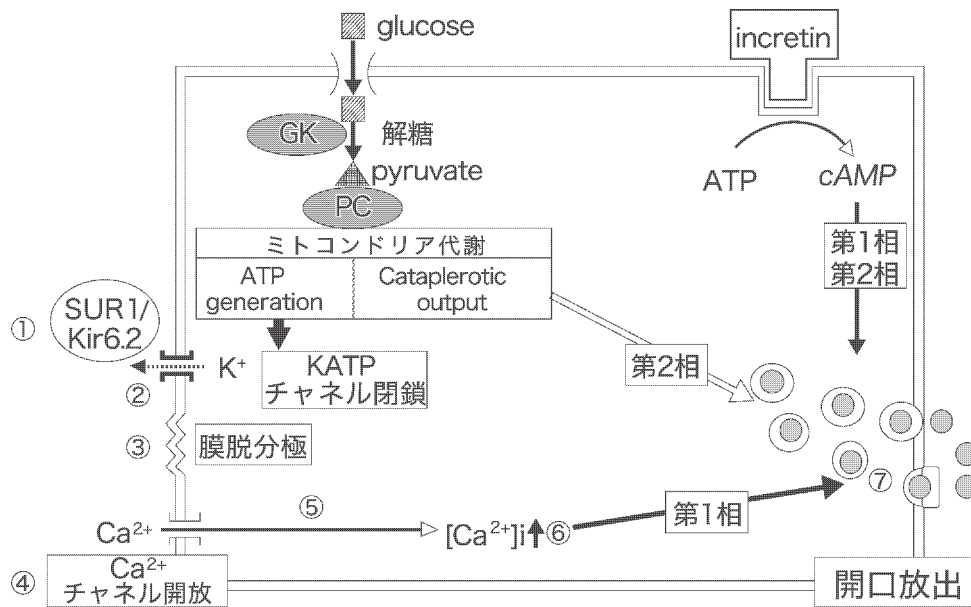


図3 KATPチャンネルを介したブドウ糖作用とKATPチャンネルを介さないブドウ糖作用

ATP合成増加（細胞質ATP/ADP比の上昇）はKATPチャンネルの閉鎖（①）、K<sup>+</sup>イオン流出減少（②）、膜脱分極（③）、Ca<sup>2+</sup>チャンネル開放（④）、Ca<sup>2+</sup>流入（⑤）、細胞内遊離Ca<sup>2+</sup>濃度上昇（⑥）、膜融合促進（⑦）、を介してインスリン分泌を刺激する（第1相、KATP依存性経路、ionic pathway）。一方、ブドウ糖は細胞内遊離Ca<sup>2+</sup>濃度上昇のない状態でもインスリン分泌を促進する（第2相、KATP非依存性経路、non-ionic pathway）。KATP非依存性経路はanaplerosisを起点として活性化される可能性が高い（図2）。詳細は本文参照。さらに、小腸上皮細胞から分泌されるincretin (glucagon-like peptide 1やglucose-dependent insulinotropic peptide)は膵β細胞のG蛋白共役受容体に結合してcAMPを増加させてインスリン分泌を全体に増強する。GK, gucokinase; PC, pyruvate carboxylase; SUR1, sulfonylurea receptor 1; Kir6.2, inwardly rectifying K channel 6.2。

下する。つまりKATPチャンネルは低血糖を回避するためにも必須の分子であることがわかる。

SUR1に結合するグリベンクラミドやナテグリニドなどのインスリン分泌促進薬はKATPチャンネルを閉鎖して、以下はATP/ADP上昇と同様のメカニズムでインスリン分泌を刺激する。

KATPチャンネルの欠損は持続性のチャンネル閉鎖と同様の状態となるのでHIを引き起こし<sup>38)</sup>、遺伝子変異によってKATPチャンネルのATP感受性が低下すると（血糖上昇に反応するインスリン分泌が不足するので）糖尿病を発症しやすくなる<sup>39)</sup>。また、稀にはKATPチャンネルの遺伝子変異が新生児期からの永続的な糖尿病<sup>40)</sup>、または新生児期低血糖で長じて高血糖という複雑なphenotype<sup>41)</sup>をもたらす。

## 2 Anaplerosisにともなうeffector moleculeの活性化

β細胞でのanaplerosisはATP増加と共にcataplerotic outputも引き起こす。ATP増加は前項に述べたようにKATPチャンネル閉鎖を起こしてインスリン分泌を刺激するが、β細胞でのcataplerotic outputの

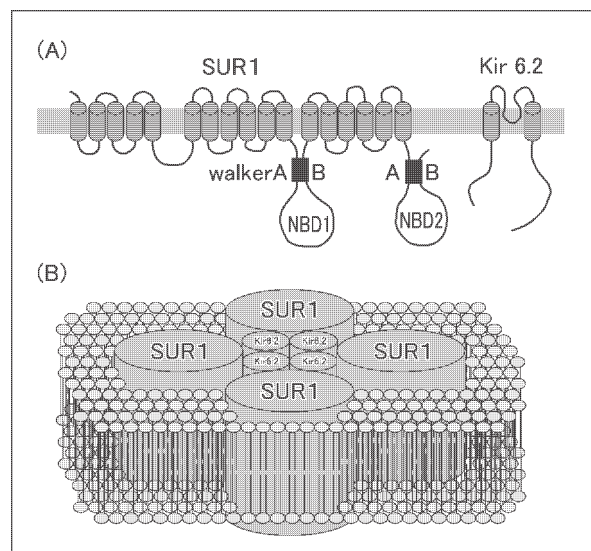


図4 膵β細胞KATPチャンネルの構造

KATPチャンネルはKir6.2 4分子による“pore-forming”サブユニットとそれを取り囲むSUR1 4分子からなる8量体。SUR1, sulfonylurea receptor 1; Kir6.2, inwardly rectifying K channel 6.2。(A)予想される膜トポロジー; (B)予想されるストイキオメトリー。文献37より改変。

本態, その下流の effector molecule, その活性化機構などは未だに完全には明らかになっていない。2相性のインスリン分泌との関連では, このメカニズムが KATPチャネル非依存性のブドウ糖効果, すなわち第2相の mediator である可能性が極めて高い(図3)<sup>42)43)</sup>。この系によるインスリン分泌増強は  $[Ca^{2+}]_i$  上昇のない状態でも起こる<sup>44)</sup>ので我々は non-ionic pathway と総称している<sup>28)42)</sup>。このブドウ糖作用を,  $[Ca^{2+}]_i$  上昇によって trigger された分泌の増強, つまり amplification に限定する単純な考えの研究者もいる。

Corkey と Prentki らは高濃度ブドウ糖でβ細胞を刺激した時に起こるマロニル CoA の増加が anaplerosis/cataplerotic output (citrate の細胞質への flux) によるものと推測し<sup>26)</sup>, 我々もその意義を重視している(図2)<sup>45)</sup>。しかし, 高濃度ブドウ糖刺激時, β細胞ミトコンドリアからの citrate flux が有意に増加しない, という結果も得られている<sup>46)</sup>。一方, anaplerosis の結果生ずる pyruvate/citrate shuttle の活性化がブドウ糖刺激時のインスリン分泌に重要であることを示唆するデータも得られている<sup>47)</sup>。

我々を含む複数のグループは蛋白のアシル化を阻害する cerulenin がブドウ糖を含む栄養物によるインスリン分泌を強く抑制することから, 細胞質でのアシル CoA 蓄積の意義を認めている(図2)<sup>30)48)49)</sup>。我々はアシル化の中でも特に palmitoylation が重要と考え, anaplerosis/cataplerotic output の下流でミトコンドリア脂質代謝の抑制(図2-⑤)→細胞質 LC-CoA 増

加(図2-⑥)→第2相分泌に関わる標的蛋白のアシル化(図2-⑦)が起こってインスリン分泌が刺激される可能性を報告した<sup>31)</sup>。最近ミトコンドリア脂質代謝を調節する遺伝子の変異によってミトコンドリアで LC-CoA が代謝されにくくなると高インスリン性の HI を発症することが報告された<sup>50)51)</sup>。この事実はヒトで上に述べたメカニズムでインスリン分泌制御が起こっている可能性を強く支持している。

### III ま と め

β細胞では特にブドウ糖, アミノ酸, FFA 代謝がインスリン分泌刺激との関連で重要である。こうした栄養物濃度の増減が KATP チャネルに依存した ionic pathway と KATP チャネルに依存しない non-ionic pathway を通じてインスリン分泌を制御している。β細胞の研究には, ①ラ氏島に存在する膵β細胞と人工的に作られたβ細胞腫瘍株細胞に大きな違いがある, ②ラ氏島は膵臓の2%を占めるのみで大量に集めて実験に供することが困難, ③ラ氏島にはβ細胞以外にα細胞などの内分泌細胞が混在しラ氏島からβ細胞のみを取り出すことが困難, ④ラ氏島からβ細胞のみを取り出すとラ氏島の3次構造を破壊することとなるために正常の機能が失われる, などの隘路が多い。しかし, 近い将来, β細胞の metabolism-secretion coupling がさらに詳細に解明されて, 糖尿病の新しい治療法へと発展してゆくことが強く期待される。

### 文 献

- 1) Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH: A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 90: 229-235, 1991
- 2) Sato Y, Komatsu M, Katakura M, Ohfusa H, Yamada S, Yamauchi K, Hiramatsu K, Ichikawa K, Aizawa T, Hashizume K: Diminution of early insulin response to glucose in subjects with normal but minimally elevated fasting plasma glucose. Evidence for early β-cell dysfunction. *Diabet Med* 19: 566-571, 2002
- 3) Katakura M, Komatsu M, Sato Y, Hashizume K, Aizawa T: Primacy of β-cell dysfunction in the development of hyperglycemia: a study in the Japanese general population. *Metabolism* 53: 949-953, 2004
- 4) Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 24: 89-94, 2001
- 5) Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Pettiti M, Natali A, Mari A, DeFronzo RA: Predominant role of reduced β-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 46: 1211-1219, 2003
- 6) Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA: β-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 47: 31-39, 2004

- 7) Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG : Loss of  $\beta$  cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia* 47 : 1157-1166, 2004
- 8) Niki A, Niki H, Miwa I, Okuda J : Insulin secretion by anomers of D-glucose. *Science* 186 : 150-151, 1974
- 9) Aizawa T, Sato Y, Ishihara F, Komatsu M, Taguchi N, Hashizume K, Yamada T : ATP-sensitive  $K^+$  channel-independent glucose action in rat pancreatic  $\beta$ -cell. *Am J Physiol* 266 : C622-C627, 1994
- 10) Maechler P, Kennedy ED, Pozzan T, Wollheim CB : Mitochondrial activation directly triggers the exocytosis of insulin in permeabilized pancreatic  $\beta$ -cells. *EMBO J* 16 : 3833-3841, 1997
- 11) Sandow A : Excitation-contraction coupling in muscular response. *Yale J Biol Med* 25 : 176-201, 1952
- 12) Douglas WW, Poisner AM : Stimulus-secretion coupling in a neurosecretory organ : the role of calcium in the release of vasopressin from the neurohypophysis. *J Physiol* 172 : 1-18, 1964
- 13) Hedekov CJ : Mechanism of glucose-induced insulin secretion. *Physiol Rev* 60 : 442-509, 1980
- 14) Meglasson MD, Matschinsky FM : Pancreatic islet glucose metabolism and regulation of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 2 : 163-214, 1986
- 15) Guillam MT, Hummler E, Schaerer E, Yeh JI, Birnbaum MJ, Beermann F, Schmidt A, Deriaz N, Thorens B, Wu JY : Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking GLUT-2. *Nat Genet* 17 : 327-330, 1997
- 16) De Vos A, Heimberg H, Quartier E, Huypens P, Bouwens L, Pipeleers D, Schuit F : Human and rat beta cells differ in glucose transporter but not in glucokinase gene expression. *J Clin Invest* 96 : 2489-2495, 1995
- 17) Matschinsky FM : Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 45 : 223-241, 1996
- 18) Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, Lesage S, Velho G, Iris F, Passa P, Froguel P, Cohen D : Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356 : 721-722, 1992
- 19) Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L, Massa O, Barbetti F, Undlien DE, Shiota C, Magnuson MA, Molven A, Matschinsky FM, Bell GI : Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 344 : 1588-1592, 2001
- 20) Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, Stanley CA, Thornton PS, Permutt MA, Matschinsky FM, Herold KC : Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 338 : 226-230, 1998
- 21) Grimsby J, Sarabu R, Corbett WL, Haynes NE, Bizzarro FT, Coffey JW, Guertin KR, Hilliard DW, Kester RF, Mahaney PE, Marcus L, Qi L, Spence CL, Teng J, Magnuson MA, Chu CA, Dvoroziak MT, Matschinsky FM, Grippo JF : Allosteric activators of glucokinase : potential role in diabetes therapy. *Science* 301 : 370-373, 2003
- 22) Aizawa T, Asanuma N, Terauchi Y, Suzuki N, Komatsu M, Itoh N, Nakabayashi T, Hidaka H, Ohnota H, Yamauchi K, Yasuda K, Yazaki Y, Kadowaki T, Hashizume K : Analysis of the pancreatic  $\beta$  cell in the mouse with targeted disruption of the pancreatic  $\beta$  cell-specific glucokinase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 229 : 460-465 1996
- 23) MacDonald MJ : Glucose enters mitochondrial metabolism via both carboxylation and decarboxylation of pyruvate in pancreatic islets. *Metabolism* 42 : 1229-1231, 1993
- 24) Schuit F, De Vos A, Farfari S, Moens K, Pipeleers D, Brun T, Prentki M : Metabolic fate of glucose in purified islet cells. Glucose-regulated anaplerosis in  $\beta$  cells. *J Biol Chem* 272 : 18572-18579, 1997
- 25) Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW : The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem* 277 : 30409-30412, 2002
- 26) Corkey BE, Glennon MC, Chen KS, Deeney JT, Matschinsky FM, Prentki M : A role for malonyl-CoA in glucose-stimulated insulin secretion from clonal pancreatic  $\beta$ -cells. *J Biol Chem* 264 : 21608-21612, 1989
- 27) Aizawa T, Sato Y, Komatsu M, Hashizume K : ATP-sensitive  $K^+$  channel-independent, insulinotropic action of



- glucose in the B-cell. *Endocrine Regulation* 26 : 159-170, 1992
- 28) Aizawa T, Komatsu M, Asanuma N, Sato Y, Sharp GW : Glucose action 'beyond ionic events' in the pancreatic  $\beta$  cell. *Trends Pharmacol Sci* 19 : 496-499, 1998
  - 29) Komatsu M, Yajima N, Yamada S, Kaneko T, Sato Y, Yamauchi K, Hashizume K, Aizawa T : Augmentation of  $\text{Ca}^{2+}$ -stimulated insulin release by glucose and long chain fatty acids in rat pancreatic islets : free fatty acids mimic ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channel-independent insulinotropic action of glucose. *Diabetes* 48 : 1543-1549, 1999
  - 30) Yajima H, Komatsu M, Yamada S, Straub SG, Kaneko T, Sato Y, Yamauchi K, Hashizume K, Sharp GWG, Aizawa T : Cerulenin, an inhibitor of protein acylation, selectively attenuates nutrient stimulation of insulin release : a study in rat pancreatic islets. *Diabetes* 49 : 712-717, 2000
  - 31) Yamada S, Komatsu M, Sato Y, Yamauchi K, Aizawa T, Kojima I : Nutrient modulation of palmitoylated 24 kDa protein in rat pancreatic islets. *Endocrinology* 144 : 5232-5241, 2003
  - 32) Nicholls LJ, Ainscow EK, Rutter GA : Glucose-stimulated insulin secretion does not require activation of pyruvate dehydrogenase : impact of adenovirus-mediated overexpression of PDH kinase and PDH phosphate phosphatase in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 291 : 1081-1088, 2002
  - 33) Farfari S, Schulz V, Corkey B, Prentki M : Glucose-regulated anaplerosis and cataplerosis in pancreatic  $\beta$ -cells : possible implication of a pyruvate/citrate shuttle in insulin secretion. *Diabetes* 49 : 718-726, 2000
  - 34) Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, Perlman K, Rich BH, Zammarchi E, Ponzc M : Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 338 : 1352-1357, 1998
  - 35) Inagaki N, Gono T, Clement IJP, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, Bryan J : Reconstitution of  $I_{\text{KATP}}$  an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 270 : 1166-1170, 1995
  - 36) Inagaki N, Gono T, Seino S : Subunit stoichiometry of the pancreatic  $\beta$ -cell ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channel. *FEBS Lett* 409 : 232-236, 1997
  - 37) Seino S, Miki T : Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channels. *Prog Biophys Mol Biol* 81 : 133-176, 2003
  - 38) Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, Aguilar-Bryan L, Gagel RF, Bryan J : Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 268 : 426-429, 1995
  - 39) Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glumer C, Thorsteinsson B, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O : The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 52 : 573-577, 2003
  - 40) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT : Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350 : 1838-1849, 2004
  - 41) Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft FM, Laakso M : A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet* 361 : 301-307, 2003
  - 42) Aizawa T, Sato Y, Komatsu M : Importance of non-ionic signals for glucose-induced biphasic insulin secretion. *Diabetes* 51 (Suppl 1) : S96-98, 2002
  - 43) Straub SG, Sharp GWG : The two phases of glucose-stimulated insulin secretion. Mechanisms and controls. In : LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds), *Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text*, pp 3-14, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
  - 44) Yamada S, Komatsu M, Aizawa T, Sato Y, Yajima H, Yada T, Hashiguchi S, Yamauchi K, Hashizume K : Time-dependent potentiation of the  $\beta$  cell, a  $\text{Ca}^{2+}$ -independent phenomenon. *J Endocrinol* 172 : 345-354, 2002

- 45) Corkey BE, Deeney JT, Yaney GC, Tornheim K, Prentki M: The role of long-chain fatty acyl-CoA esters in beta-cell signal transduction. *J Nutr* 130 (2S Suppl): 299S-304S, 2000
- 46) MacDonald MJ: The export of metabolites from mitochondria and anaplerosis in insulin secretion. *Biochim Biophys Acta* 1619: 77-88, 2003
- 47) Liu YQ, Moibi JA, Leahy JL: Chronic high glucose lowers pyruvate dehydrogenase activity in islets through enhanced production of long chain acyl-CoA: prevention of impaired glucose oxidation by enhanced pyruvate recycling through the malate-pyruvate shuttle. *J Biol Chem* 279: 7470-7475, 2004
- 48) Straub SG, Yajima H, Komatsu M, Aizawa T, Sharp GW: The effects of cerulenin, an inhibitor of protein acylation, on the two phases of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 51 (Suppl 1): S91-95, 2002
- 49) Deeney JT, Gromada J, Hoy M, Olsen HL, Rhodes CJ, Prentki M, Berggren PO, Corkey BE: Acute stimulation with long chain acyl-CoA enhances exocytosis in insulin-secreting cells (HIT T-15 and NMRI  $\beta$ -cells). *J Biol Chem* 275: 9363-9368, 2000
- 50) Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, Datta V, Malingre HE, Berger R, van den Berg IE: Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 108: 457-465, 2001
- 51) Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njolstad PR, Jellum E, Sovik O: Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes* 53: 221-227, 2004

(H 16. 9. 28 受稿)

---