

綜 説

ブドウ糖による膵B細胞刺激

相澤 徹* 佐藤吉彦 田口奈穂子
石原藤樹 駒津光久 橋爪潔志
信州大学医学部老年医学教室

Stimulation of pancreatic B-cell by glucose

Toru AIZAWA, Yoshihiko SATO, Nahoko TAGUCHI
Fujiki ISHIHARA, Mitsuhsa KOMATSU and Kiyoshi HASHIZUME
*Department of Geriatrics, Endocrinology and Metabolism,
Shinshu University School of Medicine*

Key words: pancreatic B-cell, glucose, insulin secretion, signal transduction
膵B細胞, ブドウ糖, インスリン分泌, シグナル伝達

I はじめに

A 糖尿病と膵B細胞疲弊

糖尿病の発症原因としてもっとも重要な異常は膵B細胞からのインスリン分泌障害である。糖尿病の全ての合併症は血中ブドウ糖濃度(血糖値)が長期にわたってある値以上に上昇しない限り生じないものであり、血糖値の長期にわたる異常高値はインスリン分泌不全がない限り起こらない。ブドウ糖は人体にとってもっとも重要な栄養素、エネルギー源でありその血中濃度は正常人では3.5~7mM(63~126mg/dl)という比較的狭い範囲にコントロールされている。血糖値の調節に関与しているホルモンはインスリン、グルカゴン、副腎皮質、髄質ホルモン、成長ホルモン、甲状腺ホルモンなど多数あるが、インスリンだけが血糖値を下げるホルモンであり、他の全てのホルモンはインスリンに拮抗して血糖値を上げる。人類の誕生した頃のヒトをとりまく環境から考えるとこれは合理的である。おそらくヒトの血糖調節の機構は元来食物が充分でない、そしてかなり筋肉を使う生活をしなければ生存してゆ

けない、そうした状況の下でいかにして血糖値が下がらないようにエネルギーを節約して生き延びるか、ということを目標に設計されたと推定される。そこでは血糖を下げるホルモンであるインスリンを分泌する膵B細胞はあまり活躍する必要がなく、むしろ多くの血糖を上げるホルモンを分泌する細胞が活躍しなければならない。しかしヒトをとりまく環境は大きく様変わりした。現在わが国では大多数のヒトはむしろ過剰の栄養摂取と極端な運動不足の中で、いかにして血糖値を上げずに(糖尿病にならずに)体内諸臓器を過血糖に基づく障害から守るかという試練に曝されている。そこでインスリンを分泌する膵B細胞は、当初ヒトが誕生した頃とはかけ離れた過剰な仕事を恐らく胎生期から強いられて、文字どおり孤軍奮闘している。かくして近年わが国でも増加しているいわゆる成人発症型糖尿病の発症メカニズムを考える上で、膵B細胞疲弊が重要視されているのは至極当然のことといえる。

B 血糖値の変動/膵B細胞インスリン分泌のシグナルの特徴

血糖値の変動を膵B細胞の側からみると、インスリン分泌刺激としてのシグナルと捉えることができる。他の血中に存在する物質と比較して特徴的な事項とし

* 別冊請求先: 相澤 徹
〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部老年科

て血糖値の絶対値とその変動幅についてここで言及しておく。前項で健常人では血糖値は比較的狭い範囲(3.5~7mM)にコントロールされていると述べたが、実はこの表現は余り正確でない。実際はブドウ糖は我々の血中に高濃度(mMの範囲)で存在する物質の中ではむしろ例外的にその血中濃度が激しく変動し得る物質である。血漿浸透圧を概算で求める場合、 $[2(Na+K)+(BUN/2.8)+(血糖値/18)]$ という式(NaおよびKの単位はmEq/L, BUNおよび血糖値の単位はmg/dl)を用いることからわかるように、血漿浸透圧の変動をきたし得るほど血漿に高濃度に溶解している物質はNa, K, BUN, ブドウ糖しかない。このmMの範囲で血中に存在する物質の血中濃度は通常では2倍になったり1/2になったりはしない。NaやKがそうした変動をすればそれは確実に個体の死を意味する。しかし血糖値は健常人でもやや長時間(18時間前後)の絶食と飽食後を比べると簡単に2倍に増加し得る。また、短期の負荷テスト(ブドウ糖静注テスト)などに際しては血糖値は空腹時の実に約5倍に上昇してもまったく症状はない。このように見ると、血糖値はかなり広い許容範囲の中で変動している、ともいえる。これはブドウ糖が栄養素であり、栄養の摂取は大きく変動することが元来ヒトにとって予想されることであり、かつ脳細胞のように重要な細胞にとって血糖が唯一のエネルギー源でもあるので血糖値がある値以下には絶対に下がらない安全弁が必要、といった諸事実を鑑みると不可避の変動であるのかもしれない。

ところで膵B細胞をブドウ糖が刺激してインスリン分泌を惹起するという至極当然と考えられている、しかも重要な、反応のメカニズムがいまだ明らかになっていない。我々は上記の2点を心にとどめつつ膵B細胞のインスリン分泌機構の研究を続けている。以下に我々自身の最近の研究成果に重点をおいてブドウ糖による膵B細胞の刺激機構の生理について概説する。

II ブドウ糖による膵B細胞刺激の多様性

A Initiation

膵B細胞からのインスリン分泌は細胞外ブドウ糖濃度を0から3mMまで上昇させても増加しない¹¹⁻¹³⁾。そこで3mMまでを閾値以下(subthresholdまたはsubstimulatory)のブドウ糖濃度と呼ぶ¹⁾。細胞外ブドウ糖濃度を閾値以下から閾値以上に急速に上昇させ、そのまま高値で維持した場合(以下こうした濃度変化

を矩形波「L」状と呼ぶ)、B細胞からのインスリン分泌は2相性の変化を示す。まずインスリン分泌はブドウ糖濃度の上昇から10~20秒遅れて増加し始め⁹⁾、2~3分で1回目の頂値に達する(第1相)。その後いったん徐々に減少し6分後に刺激前値よりやや高い程度の底値まで落ちたあと再び急速に2~3分で増加しその後緩やかに上昇し続けてゆく(第2相)¹¹⁾。さらに一定の高値で細胞外ブドウ糖濃度を維持し続けると数時間後に徐々にインスリン分泌は低下する(一部の研究者はこの変化を第3相と呼んでいる)⁵⁾。

このように他のインスリン分泌を刺激する物質の共存しない条件下で細胞外ブドウ糖濃度を閾値以下から矩形波状に閾値以上に上昇させたときに起こるインスリン分泌は通常ブドウ糖によるインスリン分泌のinitiationと呼ばれる。我々は後に述べるような事実から、ブドウ糖による第1相の急峻なインスリン分泌のみが純粋にinitiationによるものでその後に続く第2相のインスリン分泌増加は以下に述べるpotentiationとaugmentationの総和によるもの、と考えている。

B Potentiation

膵B細胞は高濃度ブドウ糖に曝した後細胞外ブドウ糖濃度を閾値以下に戻しても約1時間以内はある種の励起状態となっている¹⁷⁾。この間にインスリン分泌刺激物質を作用させるとブドウ糖処理したB細胞は無処置のB細胞に比べて有意に大量のインスリンを分泌する。これはインスリン含量の増加によるものではない。ブドウ糖によるB細胞刺激状態が高濃度ブドウ糖を溶液中から除いた後も持続するこうした現象をブドウ糖によるpotentiationと呼んでいる⁸⁾。このpotentiationはB細胞を高濃度ブドウ糖に暴露してから5分経つと起こり、細胞外ブドウ糖濃度を閾値以下に戻してから約60分持続する、といった時間的特性があるのでGrillら⁸⁾はTime Dependent Potentiation (TDP)という言葉を提唱し以後の研究者もTDPという表現を用いることが多い⁹⁾。同様の現象を別の研究者はmemory¹⁰⁾、priming¹¹⁾、またはsensitization¹²⁾とも呼んでいる。この綜説では最も一般的と思われるpotentiationという用語を用いることとする。

ブドウ糖によるB細胞のpotentiationは2回目の刺激がどのようなものであっても非選択的に起こる¹³⁾。具体的には2回目の刺激は高濃度カリウムによる単なる膜の脱分極でも、cAMPのアゴニストでも、ブドウ糖をはじめとする代謝される栄養物でも、血糖降下剤であるスルフォニル尿素(SU)剤でも、いずれの

場合にもブドウ糖による potentiation を観察することができる。つまりブドウ糖はインスリンの開口放出に関わるシグナル伝達経路の中でかなり distal のステップ¹⁴⁾を活性化することを介して、どのような刺激によって惹起されるインスリン分泌も非選択的に potentiate するものと思われる。

C Augmentation

我々は1992年、ブドウ糖によるインスリン分泌を完全に抑制する濃度のジアゾキシドの存在下でも、高濃度カリウムによってB細胞を脱分極させ細胞内カルシウム濃度を上昇させておくと、ブドウ糖がインスリン分泌を刺激することを見いだした¹⁵⁾¹⁶⁾。我々は無処置のラット膵B細胞を用いたが、まったく同時期にベルギーの Gembal ら¹⁷⁾、Henquin¹⁸⁾も高濃度ブドウ糖で前処置したマウスの膵B細胞を用いて同じ現象を報告した。また同年英国の Best ら¹⁹⁾もブドウ糖がATP感受性K⁺チャネルの開鎖を介さずにインスリン分泌を刺激し得ることを報告した。ジアゾキシドのおもな作用はATP感受性K⁺チャネルの開放であり²⁰⁾、それまでブドウ糖によるインスリン分泌はB細胞内のブドウ糖代謝の結果ATP濃度が上昇しATP感受性K⁺チャネルが開鎖することを介して起こる(後記)²¹⁾²²⁾と信じられていた。そこで、我々もHenquinらも上述の事実を以下の如く解釈した。つまり、ブドウ糖は細胞内カルシウム濃度が上昇していればATP感受性K⁺チャネル非依存性にインスリン分泌を刺激する。言い換えると、ATP感受性K⁺チャネル開鎖を介さずにブドウ糖が膵B細胞を刺激するメカニズムが存在すると考えた。

しかし、我々はその後この現象をやや違った角度からとらえなおし、以下に述べるようにブドウ糖によるインスリン分泌の augmentation と考えている。

ジアゾキシドでATP感受性K⁺チャネルの開鎖を完全に阻止しておいても高濃度カリウムによる膜の脱分極を介したインスリン分泌はまったく抑制されない。ここに高濃度ブドウ糖が共存すると高濃度カリウムによって惹起されたインスリン分泌が増強 (augment) される、という解釈である。つまり、高濃度ブドウ糖が他のインスリン分泌刺激物質と共存した場合他のインスリン分泌刺激物質によるインスリン分泌を増強 (augment) し、この増強作用 (augmentation) がブドウ糖によるATP感受性K⁺チャネル開鎖を介していない²³⁾²⁴⁾、と考えている。

ここに誤解のないように明記しておくが、上述の

initiation と potentiation の区別は広く一般的に受け入れられているが、高濃度ブドウ糖が他の刺激物質によるインスリン分泌を増強する効果を augmentation としてひとつの独立したブドウ糖作用とみなす考えは現時点では一般的でない。しかし後に述べるようにブドウ糖によるインスリン分泌の augmentation のメカニズムは initiation のメカニズムとも potentiation のメカニズムとも同一ではないので、我々はこうした解釈が適切であると考えている。

なお、Hedeskov¹⁾は1980年の Physiological Reviews の古典的な総説の中でB細胞からインスリン分泌をそれ自身のみで(ブドウ糖が存在しなくても)惹起し得る物質を“initiator”, 他の物質によるインスリン分泌を増強するがそれ自身のみではインスリン分泌を initiate できない物質を“potentiator”と呼んでいる。しかしHedeskovが“potentiator”として挙げた物質の少なくとも一部はその後の報告に基づき現在ではインスリン分泌に影響のない物質と考えられており、かつその後の研究の発展から上述のように“potentiation”という言葉は膵B細胞においてはもっぱらTDPを指し示すようになってきている。したがって筆者らはHedeskovの提唱した意味での“potentiator”という概念は現在ではほとんどその有用性を失っていると考えている。そこで本論文の中では“potentiation”は上述のように、いわゆるTDPをさす言葉として用いることとした。

III ブドウ糖による膵B細胞刺激のメカニズム

A Initiation

このブドウ糖によるインスリン分泌の initiation のメカニズムは最も詳細に研究されており、一般の教科書ではこれのみを「ブドウ糖によるインスリン分泌刺激のメカニズム」として記載している²¹⁾²²⁾。このインスリン分泌は以下の一連の反応の結果生ずると考えられている。膵B細胞には低親和性、大容量のGlut2糖輸送担体が存在する²⁵⁾ため、細胞外ブドウ糖濃度がmMの範囲で上昇(または下降)すると細胞内外のブドウ糖濃度はきわめて速やかに平衡状態に達する。細胞内でブドウ糖はグルコキナーゼの作用により磷酸化されグルコース6磷酸となり、以下解糖系で代謝され、さらにミトコンドリアで酸化的な代謝を受ける²⁶⁾²⁷⁾。解糖系の他の酵素反応に比べてグルコキナーゼによる磷酸化が起こりにくいいため、実質的にはB細胞内の解糖反応の律速段階はこのグルコキナーゼによる磷酸化

である²⁷⁾。こうした一連のグルコース代謝の結果生じた物質（現在のところATPが最も有力視されている）が細胞膜にあるATP感受性K⁺チャンネルを閉鎖し、膜の脱分極が起こり、電位依存性Ca²⁺チャンネル（voltage-dependent calcium channel, VDCC）²⁸⁾が開いて²⁹⁾細胞外からカルシウムの流入が起こる。この結果細胞内遊離カルシウム濃度が上昇し、カルシウム依存性にインスリンの開口放出が起こる。

このいわゆる“代謝説”を支持する事実は多数見いだされている。まず、B細胞でブドウ糖代謝が細胞外ブドウ糖濃度の上昇に依存して増加する容量反応曲線と、その時に起こるブドウ糖によって惹起されるインスリン分泌反応の容量反応曲線は、いずれも5~27.8 mM (90~500mg/dl)の範囲でsigmoidalな変化を示し、よく一致している¹⁾²⁰⁾²⁷⁾。またブドウ糖代謝の抑制、ATP感受性K⁺チャンネルを閉鎖の阻害、VDCC開放の阻止、細胞外カルシウムのあるレベル以下（必ずしもEGTAを加えて遊離カルシウム濃度を0に少なくとも、カルシウム無添加で作成した数10 μ Mのカルシウムを含んだ溶液でもよい）、などはブドウ糖によるインスリン分泌のinitiationを消失させる¹¹⁻⁹⁾。一方解糖系で代謝されない糖（2デオキシグルコースや3メチルグルコースなど）はインスリン分泌のinitiatorたりえず¹⁾、他の代謝される糖やアミノ酸（マンノース、フラクトース、ロイシン、2ケトイソカプロエイトなど）はその代謝されやすさにおよそ比例してインスリン分泌を惹起する¹⁾。またATP感受性K⁺チャンネルまたはその調節部位に結合してこのチャンネルの閉鎖を起こすSU剤（経口血糖降下薬）はインスリン分泌を惹起し²¹⁾、高濃度カリウムによる膜の脱分極やBayK8644などのCa²⁺チャンネルアゴニストによってもインスリン分泌はinitiateされる²²⁾。

このインスリン分泌のinitiationに細胞膜に存在しブドウ糖分子を直接認識する“グルコレセプター”が関与している事を示唆するデータも報告されている³⁰⁾³¹⁾。またB細胞でのブドウ糖による細胞内カルシウム上昇の機序として、最近Okamotoら³²⁾はcyclic ADP-riboseの関与を報告している。そのほかにも、ブドウ糖によるカルシウム非依存性、ATP依存性フォスホリパーゼA₂の活性化とそれに続くアラキドン酸の遊離³³⁾⁻³⁵⁾、ブドウ糖によるCa²⁺チャンネルの直接の開放³⁶⁾なども報告されている。これらの反応が前述のブドウ糖代謝、ATP感受性K⁺チャンネルの閉鎖、脱分極、VDCCの開放、カルシウム流入、細胞内カ

ルシウムの上昇、という過程とどのように関わっているか、また生理的にどの程度重要な反応か、は確立されていない。

いずれにせよ、こうした反応のメデイエータである、グルコース代謝、ATP感受性K⁺チャンネルの閉鎖、膜の脱分極³⁷⁾、VDCCの開放、細胞内カルシウムの上昇²⁸⁾³⁸⁾、は全てブドウ糖刺激後1相性に増加するのみであり、ブドウ糖による2相性のインスリン分泌と経時的に一致しない。そして、前述のブドウ糖以外のインスリン分泌をinitiateする物質は、どれもブドウ糖のような2相性のインスリン分泌を惹起せず、1相性または緩徐に上昇するのみのパターンでインスリン分泌を惹起する。これらのことは、ブドウ糖による2相性のインスリン分泌のメカニズムは上述の一連のシグナルの変化だけでは説明できないことを明確に示している。

B Potentiation

ブドウ糖による膵B細胞のpotentiationの容量反応性はブドウ糖によるインスリン分泌のinitiationにおける容量反応性とほぼ同一である⁴⁰⁾。この反応にはブドウ糖の代謝が必要であり¹⁰⁾、Cキナーゼの活性化¹²⁾⁴¹⁾、IP₃の増加（フォスホリパーゼCの活性化）⁴²⁾も関与している可能性が高い。ブドウ糖の代謝が抑制される条件下¹⁰⁾、Cキナーゼ阻害¹²⁾⁴¹⁾、などはブドウ糖によるB細胞のpotentiationを抑制し、Cキナーゼの薬剤による活性化はpotentiationをある程度再現する¹²⁾⁴¹⁾。

Initiationとpotentiationのメカニズムの最大の違いはATP感受性K⁺チャンネル閉鎖の必要性の有無と細胞外カルシウム濃度への依存性の差である。ジアゾキシドなどによりATP感受性K⁺チャンネル閉鎖を阻害するとブドウ糖によるインスリン分泌のinitiationは完全に消失するが²⁰⁾、potentiationは明らかに残存する¹⁰⁾。またカルシウムを添加せずに作成した緩衝液（実際には数10 μ Mのカルシウムを含有する）中ではinitiationは完全に消失する¹¹⁻³⁾が、potentiationはまったく正常に起こる⁴³⁾。なおEGTAを加えた遊離カルシウム濃度が実際に0の緩衝液中ではブドウ糖によるB細胞のpotentiationも消失する¹¹⁾。前述のブドウ糖以外の代謝される糖やアミノ酸はinitiationもpotentiationも起こす⁴⁴⁾が、高濃度カリウムによる単なる膜の脱分極やSU剤によるATP感受性K⁺チャンネルの閉鎖はinitiationは起こすがpotentiationを起こさない。

C Augmentation

我々は以下に述べるような事実からブドウ糖が他の刺激物と共存するとき、他の刺激により惹起されたインスリン分泌を増強することを augmentation と呼んで前期の initiation および potentiation と区別すべきであると考えている。しかしこうした考えは現在のところ我々以外の研究者によって提唱されておらず、その意味で我々の“仮説”であることを断っておく。

ブドウ糖によるインスリン分泌の augmentation の濃度依存性は initiation, potentiation とほぼ同一であり、5~27.8mM の範囲で sigmoidal な容量反応曲線が得られる²³⁾。この反応は前述のように ATP 感受性 K⁺ チャネル閉鎖が阻止されていてもまったく正常に起こる¹⁵⁾¹⁷⁾²³⁾²⁴⁾。Augmentation はブドウ糖代謝が抑制されて、ブドウ糖によるインスリン分泌の initiation が完全に消失するような条件下(低温での実験や長期絶食動物の膵B細胞など)でもある程度認められる²³⁾。ブドウ糖によるインスリン分泌の augmentation はCキナーゼ阻害によって抑制される²³⁾。一方舌の甘味レセプター阻害剤であるパラニトロフェニルグルコピラノシド⁴⁵⁾はその α アノマーのみが augmentation を抑制し、β アノマーには抑制作用がない²³⁾。さらに詳細な検討が必要であるが、上記のデータは augmentation のメカニズムが initiation と同 potentiation とも同一ではなく、両者と一部分ずつ共通のメカニズムを介していることを示唆している。

IV ブドウ糖による膵B細胞刺激—initiation, potentiation, augmentation—の生理的意義

生体内では血糖値は通常閾値 (3mM=54mg/dl) 以下には低下しない。また血糖値は生体内ではどんな食事をしてもどのような運動負荷をしても矩形波状には変化せず、もっと緩やかに上昇したり低下したりする。さらに生体内ではB細胞は純粹にブドウ糖のみによって調節されているのではなく、常に他のインスリン分泌刺激(または抑制)シグナル(神経性、ペプチド性、アミノ酸など)とブドウ糖刺激の増減によって協調的な支配を受けてインスリンを分泌している。したがって閾値以下のブドウ糖濃度を他のインスリン分泌刺激が一切存在しない条件下で急激に矩形波状に上昇させた時に起こるインスリン分泌—いわゆる initiation—は非生理的な条件下での反応である。しかし、条件が純粹でありデータの解釈も容易であることと *in vitro* でも確実に再現性を持って反応を惹起できる

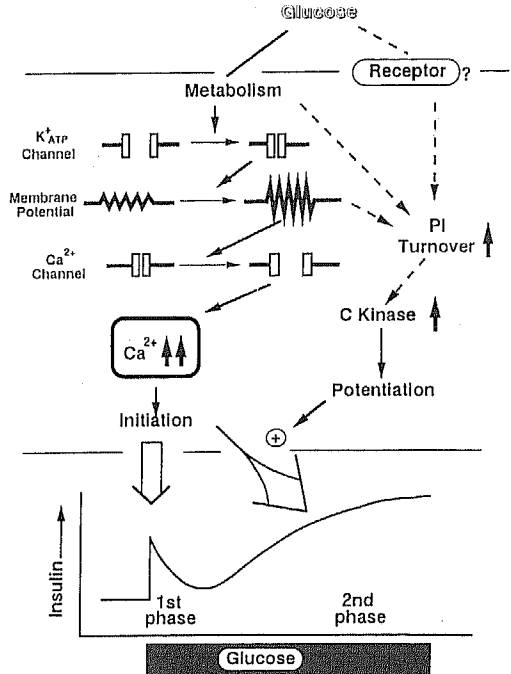


図1 ブドウ糖によって惹起される2相性インスリン分泌のメカニズム

ブドウ糖は Glut2 により膵B細胞内へ移行し、代謝され、代謝の結果生じた物質(ATP?)がATP感受性K⁺チャネルを閉鎖する。その結果細胞膜が脱分極し、VDCCが開き、カルシウムが流入し細胞内カルシウム濃度が上昇する。そしてカルシウム依存性にインスリンの開口放出が起こる。これがブドウ糖によるインスリン分泌の initiation であり、第1相を形成する。第2相以降の漸増するインスリン分泌はCキナーゼ活性化やIP₃合成を介した augmentation や potentiation の結果生ずる。

ことから、この刺激方法が標準的な方法として最も頻用されている。

これに対し potentiation や augmentation は閾値以上のブドウ糖の存在がその後の(様々な刺激に対する)B細胞の反応をどのように変化させるかまたはブドウ糖が、共存する他のインスリン分泌刺激による反応をどのように変えるか、をみている。したがって、条件はやや複雑ではあるがそれだけ生体内で起こっている現象に近い条件下での反応を観察しているともいえる。別のいい方をすると、膵B細胞は生体内ではおもにブドウ糖による (initiation でなく) augmenta-

tion と potentiation を受けながら緩やかにインスリン分泌量を変化させていると考えられる。

V ま と め

ブドウ糖による膵B細胞からのインスリン分泌刺激様式には, initiation, potentiation, augmentation の3者を区別できる。この3通りの反応はいずれも細胞外ブドウ糖濃度を矩形波状に上昇させたときに5~27.8mMの範囲で sigmoidal な容量反応性をもって増加する。Initiation と potentiation はB細胞内のブドウ糖代謝に非常に強く依存しており, 代謝がある程度以上抑制されると消失する。一方 augmentation はブドウ糖代謝への依存度が他の2つの反応に比べて弱く, ある程度代謝が抑制されても残存する。ブドウ糖によるATP感受性K⁺チャンネル閉鎖は initiation に

は不可欠のステップであるが potentiation と augmentation には不要である。生理的な観点からは恐らく potentiation と augmentation がより重要な反応である。

実際に細胞外ブドウ糖濃度を閾値以下の値から閾値以上に矩形波状に上昇させた時には, まず initiation が起こり, これがいわゆるブドウ糖による第1相のインスリン分泌を形成する。ついでこの initiation をブドウ糖自身が augment し, さらにそのあとブドウ糖によるB細胞の potentiation が起こり, こうした反応がいわゆる第2相を形成する。これらの総和が典型的なブドウ糖による2相性のインスリン分泌をかたち作ると考えられる(図1)。現在我々は, このモデルに従って糖尿病ではどのステップにどのような異常が生じ, その原因は何か, を求めて努力を続けている。

文 献

- 1) Hedekov CJ: Mechanism of glucose-induced insulin secretion. *Physiol Rev* 60: 442-509, 1980
- 2) Wollheim CB, Sharp GWG: Regulation of insulin release by calcium. *Physiol Rev* 61: 914-973, 1981
- 3) Prentki M, Matschinsky FM: Ca²⁺, cAMP, and phospholipid-derived messengers in coupling mechanism of insulin secretion. *Physiol Rev* 67: 1185-1248, 1987
- 4) Matschinsky FM, Ghosh AK, Meglasson MD, Prentki M, June V, von Allman D: Metabolic concomitants in pure, pancreatic beta cells during glucose-stimulated insulin secretion. *J Biol Chem* 261: 14057-14061, 1986
- 5) Bolaffi JL, Heldt A, Lewis LD, Grodsky GM: The third phase of in vitro insulin secretion: evidence for glucose insensitivity. *Diabetes* 35: 370-373, 1986
- 6) Grodsky GM: A threshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modeling. *J Clin Invest* 51: 2047-2059, 1972
- 7) Cerasi E: Potentiation of insulin release by glucose in man. Quantitative analysis of the enhancement of glucose-induced insulin secretion by pretreatment with glucose in normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 97: 483-501, 1975
- 8) Grill V, Adamson U, Cerasi E: Immediate and time-dependent effects of glucose on insulin release from rat pancreatic tissue. Evidence for different mechanism of action. *J Clin Invest* 61: 1034-1043, 1978
- 9) Bliss CR, Sharp GWG: Glucose-induced insulin release in islets of young rats: time-dependent potentiation and effects of 2-bromostearate. *Am J Physiol* 263: E890-E896, 1992
- 10) Grill V, Adamson U, Rundfeldt M, Andersson S, Cerasi E: Glucose memory of pancreatic B and A₂ cells. Evidence for common time-dependent actions of glucose on insulin and glucagon secretion in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 64: 700-707, 1979
- 11) Chalmers JA, Sharp GWG: The importance of Ca²⁺ for glucose-induced priming in pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta* 1011: 46-51, 1989
- 12) Thams P: Role of protein kinase C and Ca²⁺ in glucose-induced sensitization/desensitization of insulin secretion. *Experientia* 47: 1201-1208, 1991
- 13) Grill V, Rundfeldt M: Effects of priming with D-glucose on insulin secretion from rat pancreatic islets: increased responsiveness to other secretagogues. *Endocrinology* 105: 980-987, 1979

- 14) MacDonald MJ : Elusive proximal signals of β -cells for insulin secretion. *Diabetes* 39 : 1461-1466, 1990
- 15) Sato Y, Aizawa T, Komatsu M, Okada N, Yamada T : Dual functional role of membrane depolarization/ Ca^{2+} influx in rat pancreatic B-cell. *Diabetes* 41 : 438-443, 1992
- 16) Aizawa T, Sato Y, Komatsu M, Hashizume K : ATP-sensitive K^{+} channel-independent, insulinotropic action of glucose in the B-cells. *Endocrine Regulation* 26 : 159-170, 1992
- 17) Gembal M, Gilon P, Henquin J-C : Evidence that glucose can control insulin release independently from its action on ATP-sensitive K^{+} channels in mouse B cells. *J Clin Invest* 89 : 1288-1295, 1992
- 18) Henquin J-C : Adenosine triphosphate-sensitive K channels may not be the sole regulators of glucose-induced electrical activity in pancreatic B-cells. *Endocrinology* 131 : 127-131, 1992
- 19) Best L, Yates AP, Tomlinson S : Stimulation of insulin secretion by glucose in the absence of diminished potassium ($^{86}\text{Rb}^{+}$) permeability. *Biochem Pharmacol* 43 : 2483-2485, 1992
- 20) Lebrun P, Antoine M-H, Herchuelz A : K^{+} channel openers and insulin release. *Life Sci* 51 : 795-806, 1992
- 21) Cook DL, Taborsky GJJr : B-cell function and insulin secretion. In: Rifkin H, Porte DJr (eds), *Diabetes Mellitus*. 4th ed, pp 89-103, Elsevier, New York, 1990
- 22) Malaisse WJ : Insulin biosynthesis and secretion in vitro. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (eds), *International textbook of diabetes mellitus*. pp 261-284, John Wiley and Sons, Chichester, 1992
- 23) Aizawa T, Sato Y, Ishihara F, Taguchi N, Komatsu M, Suzuki N, Hashizume K, Yamada T : ATP-sensitive K^{+} channel-independent glucose action in rat pancreatic β -cell. *Am J Physiol* (in press)
- 24) Gembal M, Detimary P, Gilon P, Gao Z-Y, Henquin J-C : Mechanism by which glucose can control insulin release independently from its action on adenosine triphosphate-sensitive K^{+} channels in mouse B cells. *J Clin Invest* 91 : 871-880, 1993
- 25) Pessin JE : Mammalian facilitative glucose transporter family : structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 54 : 911-930, 1992
- 26) Sener A, Malaisse WJ : Nutrient metabolism in islet cells. *Experientia* 40 : 1026-1035, 1984
- 27) Meglasson MD, Matschinsky FM : Pancreatic islet glucose metabolism and regulation of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 2 : 163-214, 1986
- 28) Seino S, Chen L, Seino M, Blondel O, Takeda J, Johnson JH, Bell GI : Cloning of the α_1 subunit of a voltage-dependent calcium channel expressed in pancreatic β cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 : 584-588, 1992
- 29) Komatsu M, Yokokawa N, Takeda T, Nagasawa Y, Aizawa T, Yamada T : Pharmacological characterization of the voltage-dependent calcium channel of pancreatic B-cell. *Endocrinology* 125 : 2008-2014, 1989
- 30) Niki A, Niki H : Hexose anomers, insulin release, and diabetes mellitus. *Biomed Res* 1 : 189-206, 1980
- 31) Niki A, Niki H, Hashioka T : Receptors of paraneurons, with special reference to glucoreceptors. *Arch Histol Cytol* 52 : 33-38, 1989
- 32) Takasawa S, Nata K, Yonekura H, Okamoto H : Cyclic ADP-ribose in insulin secretion from pancreatic β cells. *Science* 259 : 370-373, 1993
- 33) Turk J, Gross RW, Ramanadham S : Amplification of insulin secretion by lipid messengers. *Diabetes* 42 : 367-374, 1993
- 34) Gross RW, Ramanadham S, Kruszka KK, Han X, Turk J : Rat and human pancreatic islet cells contain a calcium ion independent phospholipase A_2 activity selective for hydrolysis of arachidonate which is stimulated by adenosine trisphosphate and is specifically localized to islet β -cells. *Biochemistry* 32 : 327-336, 1993

- 35) Ramanadham S, Gross RW, Han X, Turk J: Inhibition of arachidonate release by secretagogue-stimulated pancreatic islets suppresses both insulin secretion and the rise in β -cell cytosolic calcium ion concentration. *Biochemistry* 32 : 337-346, 1993
- 36) Smith PA, Rorsman P, Ashcroft FM: Modulation of dihydropyridine-sensitive Ca^{2+} channels by glucose metabolism in mouse pancreatic β cells. *Nature* 342 : 550-553, 1989
- 37) Ozawa S, Sand O: Electrophysiology of excitable endocrine cells. *Physiol Rev* 66 : 887-952, 1986
- 38) Hellman B, Gylfe E, Grapengiesser E, Lund P-E, Berts A: Cytoplasmic Ca^{2+} oscillations in pancreatic β -cells. *Biochim Biophys Acta* 1113 : 295-305, 1992
- 39) Komatsu M, Aizawa T, Takasu N, Yamada T: Glucose raises cytosolic free calcium in the rat pancreatic islets. *Horm Metab Res* 21 : 405-409, 1989
- 40) Grill V: Time and dose dependencies for priming effect of glucose on insulin secretion. *Am J Physiol* 240 : E24-E31, 1981
- 41) Niki I, Tamagawa T, Niki H, Niki A, Koide T, Sakamoto N: Possible involvement of diacylglycerol-activated, Ca^{2+} -dependent protein kinase in glucose memory of the rat pancreatic B-cell. *Acta Endocrinol (Copenh)* 118 : 204-208, 1988
- 42) Zawulich WS, Diaz VA, Zawulich KC: Role of phosphoinositide metabolism in induction of memory in isolated perfused rat islets. *Am J Physiol* 254 : E609-E616, 1988
- 43) Malaisse WJ, Sener A: Interaction between D-glucose and Ca^{2+} in the priming of the pancreatic B-cell. *Diabetes Res* 4 : 5-8, 1987
- 44) Grill V: Nutrient-induced priming of insulin and glucagon secretion. Effects of α -ketoisocaproic acid. *Endocrinology* 110 : 1013-1014, 1982
- 45) Vlahopoulos V, Jakinovich MJr: Antagonism of the gerbil's sucrose taste response by p -nitrophenyl- α -glucopyranoside and chloramphenicol. *J Neurosci* 6 : 2611-2615, 1986

(6. 4. 4 受稿)