

アルギニンによるインスリン分泌機構に関する研究

吉 江 康 正

群馬大学医学部第一内科学教室 (主任: 小林節雄教授)

(昭和50年8月22日受付)

緒 言

近年、糖尿病患者は、増加傾向にあり、その病態に関して多くの研究が集積されつつあるが、わけても、インスリン分泌機構に関する問題は、その中心をなすものであり、radioimmunoassay¹⁾ 確立以後、インスリンの微量定量が可能となり、急速に多くの知見が得られつつある。しかしながら、インスリン分泌機構に関する問題は多くの不明な点を含んでおり、今後に残された課題も多いと思われる。その要因の一つとして、インスリン分泌は、糖質、アミノ酸、脂質、ペプチドホルモン等多数の因子の影響をうけているが、さらに膵臓自身も、インスリンのみでなく、グルカゴン、ガストリン等も分泌しており、これらの因子の影響も加わって、インスリン分泌が複雑な機構によってなっているためであろうと思われる。これらのインスリン分泌刺激作用のある多数の因子のうちでも、糖が最も強い分泌刺激作用を有し、多くの研究は、糖を用いてなされて来た。最近、Grodsky²⁾ らは、摘出脾の灌流実験を行い、ブドウ糖によるインスリン分泌が第一相と第二相とに分かれており、この二つの分泌相が異なった機構によって起こることを報告している。

また、糖と並び重要なインスリン分泌刺激物質であるアミノ酸によるインスリン分泌に関しても多くの報告があり、特にアミノ酸の中でインスリン分泌刺激効果の最も強いアルギニン³⁾ によるインスリン分泌において、Fajans 等⁴⁾⁵⁾ によりアルギニン点滴開始直後の小さな第一相と、ほぼ点滴終了時の30分前後にあらわれる第二相が存在することが指摘されているが、アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相との分泌機構の差異について論じた報告は未だない。今回、アルギニンによるインスリン分泌が極めて低反応であると云われている甲状腺機能亢進症患者及び正常人にアルギニンを点滴し、血糖及び血中インスリンを測定し、アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相とを検討し、また正常人に glucophosphoisomelase

level で糖と競合阻害する 2-Deoxy-D-Glucose を持続点滴しながら血糖上昇の影響のない状態で、アルギニンを点滴し、この二つの分泌相が異った分泌機構により起っていると思われる幾つかの点を見出し得たので若干の考察を加えて報告する。

対象及び方法

1. 対 象

対象は17才より50才までの正常人男2名、女6名計8名(表1)、及び群馬大学医学部第一内科内分泌代謝外来を受診した臨床症状及び検査成績より診断された甲状腺機能亢進症患者男3名、女11名計14名(表2)、及び正常人4名(表3)とし、肝機能、腎機能に異常を認めない、肥満度 $\pm 20\%$ 以内で、空腹時血糖100 mg/dl以下であり表2に示した群の甲状腺機能亢進症以外臨床的に他の疾患のないものを対象とした。

2. 方 法

正常人及び甲状腺機能亢進症患者を前日の夕食後絶食とし、早朝空腹時にそれぞれ体重1 kgあたり0.5 gのL-塩酸アルギニンを生食200 mlに溶解し、30分間にて肘静脈より点滴静注した。投与前、投与後2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45, 60分に他側肘静脈にあらかじめ採血用に留置しておいた翼付カテーテルより採血した。また表3に示した正常人は、同様にアルギニン点滴静注を行い、他日早朝空腹時に、体重1 kgあたり50 mgの2-Deoxy-D-Glucoseを生食200 mlに溶解し、45分間にて点滴静注し、点滴開始15分後よりL-塩酸アルギニンを前回と同様点滴静注した。採血は、2-Deoxy-D-Glucose 静注前及び静注後2, 5, 10, 15分、及びアルギニン点滴静注後2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45, 60分に同様に採血した。採血後血液は血糖測定用に一部とり、残りは遠沈し、血清分離して -20°C で凍結保存し、血清インスリン(以下IRI)を測定した。血糖は auto-analyser (Hoffman 氏法)、インスリンは radioimmunoassay による二抗体法⁶⁾ により測定した。またT₃-resin sponge uptake は triosorb⁷⁾ にて測定し、正常

範囲は 25~40%である。相関係数 (r) は Pearson の積率法により求めた。また計算値はすべて mean ± S.E. である。

結 果

1. 正常人におけるアルギニンによるインスリン分泌。

正常人におけるアルギニンによる IRI の変動及び血糖の変動を表 I に示した。アルギニン投与前の IRI の平均値は 14.3±1.9 μU/ml であり、血糖値の平均値は 79.4±3.6 mg/dl であった。アルギニン投与前の IRI を基準として投与後の IRI の増加量 (以下 Δ IRI) を経時的に見てみると、アルギニン点滴開始より Δ IRI は上昇し、4 分後に Δ IRI 23.7±7.4 μU/ml の第一の頂値があり、その後漸減し、点滴開始 10 分後に Δ IRI 19.4±6.3 μU/ml の底値となり、再度上昇して、アルギニン点滴開始 30 分後に Δ IRI 40.9±10.6 μU/ml の第二の頂値となり、以後漸減する二相性の曲線を描く (図 1)。またアルギニン投与前の血糖値を基準として投与後の血糖の増加量 (以下 Δ BS) を経時的に見てみると、アルギニン点滴開始後より徐々に増加し点滴開始 30 分後に Δ BS 22.0±3.0 mg/dl の頂値を有し以後漸減する一相性の曲線を描く (表 1)。

2. 甲状腺機能亢進症患者におけるアルギニンによるインスリン分泌。

甲状腺機能亢進症患者におけるアルギニンによる

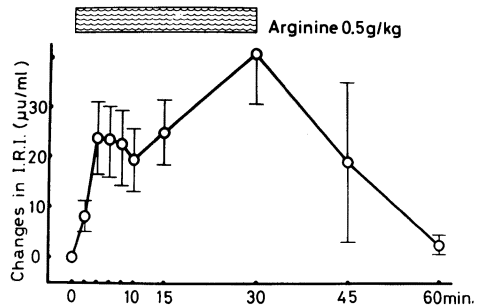


図 1 正常人におけるアルギニン投与によるインスリンの変動。

IRI の変動及び血糖の変動を表 2 に示した。アルギニン投与前の IRI の平均値は 13.1±1.7 μU/ml であり、血糖値の平均値は 79.0±2.3 mg/dl であり、ともに正常人群との間に有意差を認めなかった。Δ IRI はアルギニン点滴開始後より急上昇し、点滴開始 2 分後に Δ IRI 13.6±2.7 μU/ml の第一の頂値を示し、その後漸減し、点滴開始 10 分後には点滴開始前とほぼ同じ Δ IRI 0.6±0.6 μU/ml となり、以後は平坦で増加せず、第二の頂値を認めない一相性の曲線を描く (図 2)。また第一相の頂値の Δ IRI 値は正常者との間に有意差を認めなかった。Δ BS の変化はアルギニン点滴開始後もほとんど変化なく平坦な曲線を描いた (表 2)。

3. アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相との差異。

表 1 正常人におけるアルギニンによる血中インスリン及び血糖の変動

No.	Name	Sex	Age	RSU	I.R.I. (μU/ml)												B.S. (mg/dl)											
					y.	%	0	2	4	6	8	10	15	30	45	60	0	2	4	6	8	10	15	30	45	60min.		
1)	S.T.	F.	28	29.4	10	26	26	21	20	20	18	26	—	5	85	90	95	100	101	104	105	109	—	70				
2)	S.H.	M.	29	28.2	13	12	29	20	—	19	22	24	—	14	88	85	87	95	—	102	105	105	—	85				
3)	T.M.	F.	21	25.6	10	13	34	37	42	30	23	49	—	14	87	84	90	94	98	100	—	115	—	90				
4)	Y.Y.	M.	26	30.5	18	18	32	33	27	24	30	38	—	20	74	74	74	80	80	80	87	98	—	80				
5)	K.K.	F.	17	26.9	6	20	68	54	45	28	61	101	—	11	70	75	80	82	83	85	88	102	—	70				
6)	N.Z.	F.	28	27.1	20	20	20	34	31	34	43	42	23	16	60	60	63	69	69	70	75	65	45	50				
7)	T.M.	F.	39	35.8	21	32	30	33	29	37	49	75	56	32	85	80	75	77	90	95	103	112	110	100				
8)	I.A.	F.	50	26.5	16	38	64	70	66	77	66	86	—	22	86	90	85	95	98	80	96	105	—	80				
Mean					29.8	28.8	14.3	22.4	37.9	37.8	37.1	33.6	39.0	55.1	39.5	16.8	79.4	79.8	81.1	86.5	88.4	89.5	94.1	101.4	77.5	78.1		
S.E.					3.7	1.2	1.9	3.2	6.3	5.9	5.8	6.6	6.5	10.2	16.5	2.9	3.6	3.5	3.6	3.9	4.4	4.4	4.3	5.5	32.5	5.3		

アルギニンによるインスリン分泌構に関する研究

正常人及び甲状腺機能亢進症患者のアルギニンによるインスリン分泌の第一相における血中インスリンの上昇と血糖値の上昇との関係を見るために、アルギニン点滴開始2分後の Δ BS値を横軸に、 Δ IRI値を縦軸にとると相関係数は -0.08 となり相関関係を認めない(図3)。同様に第二相における血中インスリンの上昇と血糖の上昇との関係を見るために、点滴開始30分後の Δ BS値を横軸に、 Δ IRI値を縦軸にとると相関係数は 0.72 となり、有意($p < 0.01$)な正の相関関係を認めた(図4)。

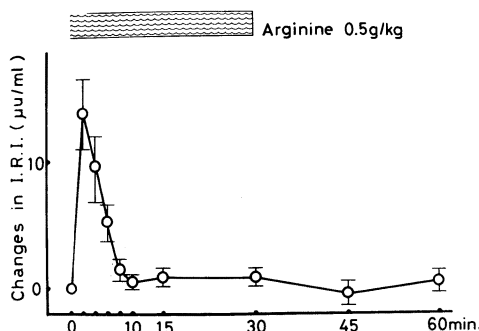


図2 甲状腺機能亢進症患者におけるアルギニンによるインスリンの変動。

表2 甲状腺機能亢進症患者におけるアルギニンによる血中インスリン及び血糖の変動

No.	Name	Sex	Age	RSU	I.R.I. (μ U/ml)										B.S. (mg/dl)										
					y.	%	0	2	4	6	8	10	15	30	45	60	0	2	4	6	8	10	15	30	45
1)	S.T.	M.	20	50.0	11	33	23	16	13	11	14	14	—	11	75	74	75	75	75	72	75	77	—	75	
2)	Y.T.	F.	45	57.0	14	22	24	23	18	16	16	12	—	18	75	77	76	75	75	75	74	74	—	72	
3)	T.H.	M.	27	58.5	20	27	27	24	—	22	22	22	20	20	85	87	90	94	—	94	95	95	95	95	
4)	M.I.	F.	39	53.3	14	18	18	18	13	13	14	—	—	—	75	75	78	80	74	72	84	—	—		
5)	K.M.	F.	49	56.6	16	35	27	22	20	14	16	—	—	—	97	95	105	95	93	98	98	—	—		
6)	K.L.	F.	33	51.0	19	56	56	37	24	22	20	—	—	—	95	90	95	92	85	95	95	—	—		
7)	S.T.	F.	32	61.6	4	6	8	6	5	4	4	3	2	3	75	75	76	76	74	75	80	77	75	74	
8)	K.S.	F.	38	64.0	8	20	14	12	11	8	7	5	6	11	78	78	76	77	76	80	79	78	75	76	
9)	I.S.	M.	59	52.4	6	20	8	6	3	5	4	3	2	3	83	75	75	75	78	80	88	93	95	100	
10)	I.T.	F.	27	61.1	16	46	40	31	24	21	22	22	14	18	78	78	80	83	84	85	80	90	88	85	
11)	N.H.	F.	20	59.6	7	17	13	10	7	7	7	10	10	10	65	63	63	65	63	65	64	70	64	63	
12)	T.K.	F.	48	49.0	14	24	20	16	12	13	14	14	14	12	80	78	74	68	70	65	65	67	66	67	
13)	M.S.	F.	37	54.7	8	10	8	5	5	6	5	5	5	6	75	76	78	70	78	79	80	83	84	82	
14)	H.S.	F.	48	52.5	27	40	31	30	27	30	31	34	30	30	70	69	68	65	63	64	65	63	63	63	
Mean				37.3	55.8	13.1	26.7	22.6	18.3	14.0	13.7	14.0	13.1	11.4	12.9	79.0	77.9	79.2	77.9	76.0	78.5	80.1	78.8	78.3	78.5
S.E.				3.1	1.3	1.7	3.7	3.6	2.7	2.2	2.1	2.1	2.9	3.1	2.4	2.3	2.2	2.9	2.6	2.3	2.9	3.0	3.2	4.2	3.9

またアルギニンによるインスリン分泌の第一相と甲状腺機能との関係を見ると、甲状腺機能としてRSUを横軸にとり、アルギニン点滴開始2分後の Δ IRI値を縦軸にとると相関係数は 0.22 となり相関関係を認めない(図5)。同様に第二相におけるRSUと Δ IRIとの関係を見るために、点滴開始30分後の Δ IRI値を縦軸に、RSUを横軸にとると相関係数は -0.71 となり有意($p < 0.01$)な逆相関関係を認めた(図6)。

4. アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相に及ぼす2-Deoxy-D-Glucoseの影響。

正常人におけるアルギニン単独及び2-Deoxy-D-Glucose投与時のアルギニンによるIRIの変動及び血糖値の変動を表3に示した。 Δ IRIの変動をみると、アルギニン単独群においては、点滴開始4分後に Δ IRI $41.0 \pm 9.5 \mu$ U/mlの第一の頂値となり、その後漸減し点滴開始10分後に Δ IRI $17.3 \pm 3.6 \mu$ U/mlの低値とな

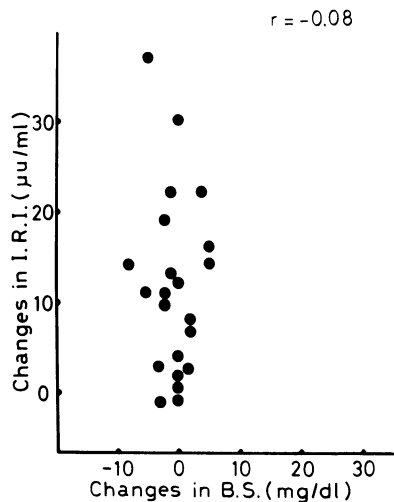


図3 アルギニンによるインスリンの分泌の第一相における血糖の上昇量(ΔBS)とインスリンの増加量(ΔIRI)との関係。

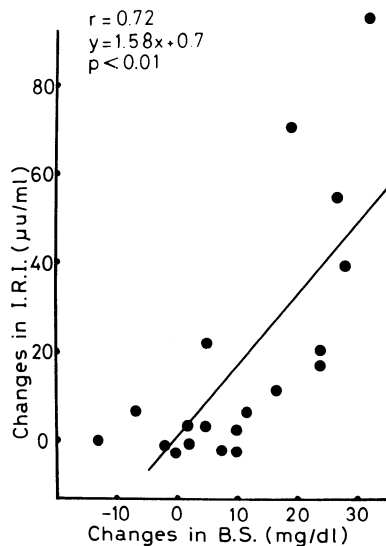


図4 アルギニンによるインスリン分泌の第二相における血糖の上昇量(ΔBS)とインスリンの増加量(ΔIRI)との関係。

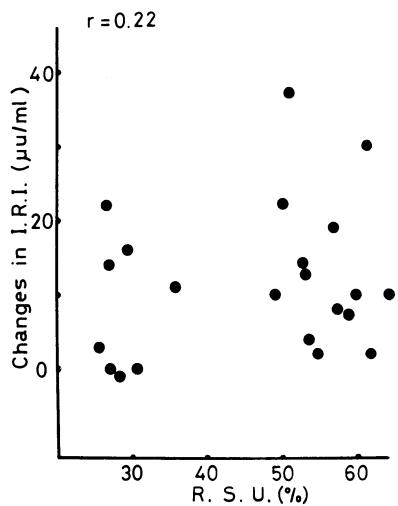


図5 アルギニンによるインスリン分泌の第一相における T_3 -レジン摂取率(RSU)とインスリンの増加量(ΔIRI)との関係。

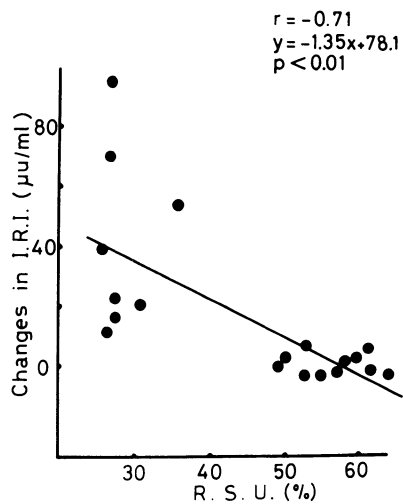


図6 アルギニンによるインスリン分泌の第二相における T_3 -レジン摂取率(RSU)とインスリンの増加量(ΔIRI)との関係。

アルギニンによるインスリン分泌構に関する研究

表3 正常者におけるアルギニンによるインスリン分泌に対する2-Deoxy-D-G lucose の影響
Arginine (0.5 g/kg/30 min.)

No.	Name	Age	Sex	I.R.I. (μ U/ml)									
				0	2	4	6	8	10	15	30	45	60min.
1)	F.K.	25	M.	5	26	63	57	44	31	37	61	18	18
2)	T.M.	24	M.	19	19	56	53	40	38	66	68	23	5
3)	Y.Y.	27	M.	9	18	62	56	34	24	39	68	40	22
4)	M.A.	19	M.	14	32	30	23	23	23	31	39	26	14
	Mean	23.8		11.8	23.8	52.8	47.3	35.3	29.0	43.3	59.0	26.8	14.8
	S.E.	1.7		3.0	3.3	7.7	8.1	4.6	3.5	7.8	6.9	4.7	3.6

No.	B.S. (mg/dl)												
	-15	-13	-10	-5	0	2	4	6	8	10	15	30	45
1)	77	78	69	79	77	80	80	77	80	77	72	70	70
2)	69	68	70	75	80	75	83	142	79	62	62	62	62
3)	92	83	87	82	84	86	94	113	103	92	92	92	92
4)	77	77	79	85	88	93	95	102	99	78	78	78	78
	Mean	78.8	76.5	76.3	80.3	82.3	83.5	88.0	108.5	88.3	75.5	75.5	75.5
	S.E.	4.8	3.1	4.2	2.1	2.4	3.9	3.8	13.5	7.5	6.4	6.4	6.4

2-Deoxy-D-Glucose (50 mg/kg/45min.) + Arginine (0.5 g/kg/30min.)

No.	I.R.I. (μ U/ml)														
	-15	-13	-10	-5	0	2	4	6	8	10	15	30	45	60min.	
1)	5	7	4	4	7	13	44	37	37	25	31	27	12	9	
2)	4	6	7	4	4	14	21	4	4	4	5	13	4	4	
3)	34	34	31	34	34	34	110	96	75	51	48	70	65	34	
4)	30	—	30	34	34	33	62	72	61	57	52	60	53	35	
	Mean	18.3	15.7	18.0	19.0	19.8	23.5	59.3	52.3	44.3	34.3	34.0	42.5	33.5	20.5
	S.E.	8.0	9.2	7.2	8.6	8.3	5.8	18.9	20.1	15.5	12.2	10.7	13.5	15.0	8.1

No.	B.S. (mg/dl)														
	-15	-13	-10	-5	0	2	4	6	8	10	15	30	45	60min.	
1)	96	92	85	84	98	99	100	95	90	97	114	84	93	114	
2)	87	81	86	80	90	87	86	88	90	94	94	101	100	92	
3)	78	73	72	75	73	73	75	77	85	87	91	100	94	80	
4)	91	—	93	98	92	103	103	94	110	103	110	119	115	97	
	Mean	88.0	82.0	84.0	84.3	88.3	90.5	91.0	88.5	93.8	95.3	102.3	101.0	100.5	95.8
	S.E.	3.8	5.5	4.4	4.9	5.6	6.8	6.5	4.1	5.5	3.3	5.7	7.1	5.1	7.1

り、再度上昇し30分後に $47.3 \pm 7.7 \mu\text{U/ml}$ の第二の頂値となり、その後漸減する曲線である。これに対し、2-Deoxy-D-Glucose 処置群では、アルギニン点滴以前は ΔIRI にほとんど変化なく、アルギニン点滴後より ΔIRI は上昇し点滴開始4分後に $\Delta\text{IRI} 41.0 \pm 12.5 \mu\text{U/ml}$ のアルギニン単独群と有意差のない第一相の頂値となり、その後漸減し点滴開始10分後に $\Delta\text{IRI} 15.8 \pm$

$5.5 \mu\text{U/ml}$ となり、再度 ΔIRI は軽度上昇し点滴開始30分後に $\Delta\text{IRI} 21.8 \pm 4.6 \mu\text{U/ml}$ のアルギニン単独群に比し有意($p < 0.05$)に低い第二の頂値となり、以後漸減する曲線を描く(図7)。また ΔBS の変動はアルギニン単独群、2-Deoxy-D-Glucose 投与群ともに有意差のない一相性の曲線を描いた(表3)。

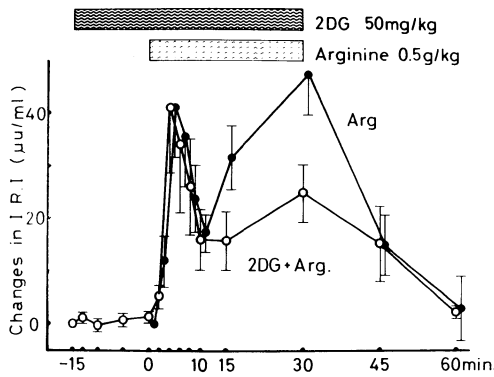


図7 アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相に対する 2-Deoxy-D-Glucose の影響。

考 按

糖質（ブドウ糖，マンノース等），アミノ酸（アルギニン，ロイシン等），脂肪酸，ペプチドホルモン（glucagon, secretin, pancreatico-zym, gastrin, ACTH 等）， β -stimulant, α -blocker, acetylcholine, cyclic AMP, phospho-diesterase の阻害剤，陽イオン（Ca 等），スルフォニール尿素剤などがインスリン分泌刺激物質として知られている。この中で最も重要なのは糖質，特にブドウ糖であり，インスリン分泌機構に関する研究の多くはブドウ糖を用いて行われて来た。またこれと並んでアミノ酸も重要であり，特にインスリン分泌刺激作用の最も強いアルギニン³⁾ と glucose-independent-agent として知られるロイシン⁸⁾ が種々の研究に使用されて来た。

1966年 Floyd 等⁹⁾ はアミノ酸によりインスリン分泌が起る事を報告し，その後アミノ酸を正常人に点滴を行いインスリン分泌が起ることを認めている⁹⁾。また Fajans 等⁴⁾ は正常人にアルギニンを点滴するとインスリン分泌は二相性を示すと報告している。今回の成績でも正常人においては，点滴開始直後にみられる小さなピークと，点滴終了時にみられる大きなピークをもつ二相性のインスリン分泌を示した（図1）。一方，甲状腺機能亢進症患者のアルギニンによるインスリン分泌は鈴木¹⁰⁾ が報告している如く極めて低反応であることが知られている。しかし点滴開始直後の第一相まで追求してみると，第一相は正常人とほぼ同様保たれており，第二相のみが極めて低反応であることが

明らかとなった（図2）。アルギニンによるインスリン分泌の第一相頂値の Δ IRI 値は正常者と甲状腺機能亢進症との間に有意差はなく，また第一相の頂値までの時間は正常人は4分であるのに対し甲状腺機能亢進症群では2分と正常人群の方がやや遅れる傾向にある。これは正常人群では第一相はすでに第二相の影響をうけており，このために頂値までの時間が甲状腺機能亢進症群に比し見かけ上延長し，頂値の値も多少高くなったものと思われる。正常者におけるアルギニンによるインスリン分泌の第二相は従来の報告⁵⁾¹⁰⁾ の如く点滴終了時にあるのに対し，甲状腺機能亢進症では第二相が全く欠如している。血糖の変動をみても，インスリン分泌の第二相に相当する点滴30分後に正常者では血糖上昇の頂値があるが，甲状腺機能亢進症ではインスリン分泌と同じく，全く欠如している。そこでこれらの事を解明するために，第一相と第二相との血糖の増加量とインスリンの増加量との関係を調べてみると，第一相では全く相関関係を認めず，第二相では強い相関関係（ $p < 0.01$ ）を示す（図3, 4）。このことは第二相は血糖の上昇と強い関係にあり，第二相が血糖の上昇のためのインスリン分泌増加，少なくともアルギニン本来の刺激と上昇した血糖の刺激との相乗された刺激によるインスリン分泌である可能性は強いと思われる。これに対し第一相はアルギニンそのものの刺激によるインスリン分泌と考えられる。そこで，これらの事を更に証明するために，glucophosphoisomerase レベルで Glucose-6-P と競合阻害することで糖によるインスリン分泌を抑制するといわれている 2-Deoxy-D-Glucose¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ を糖によるインスリン分泌を抑制するのに充分量である 50 mg/kg を点滴しておきながら，アルギニンを点滴し，アルギニン単独で点滴した場合と比較してみた。アルギニンによるインスリン分泌の第一相はほとんど差がなく，第二相のみが 2-Deoxy-D-Glucose により抑制された。このことから第一相は比較的糖と関係なく，第二相が特に糖の影響を受けていると思われる。Milner¹⁴⁾ は家兎脾切片を用いて，アルギニンによるインスリン分泌には糖の存在が必要であると示し，Grotsky 等¹⁵⁾¹⁶⁾ はラット脾の灌流実験でアルギニンによるインスリン分泌が二相性を示すためには，ある程度以上のブドウ糖の存在が必要であると報告している。Efendic 等¹⁷⁾ は正常人において外因性インスリンによる低血糖状態では，アルギニンによるインスリン分泌は抑制されるとしている。

また絶食時にはアルギニンによるインスリン分泌は抑制される¹⁸⁾。一方、ブドウ糖の前処置ではアルギニンによるインスリン分泌は高反応する^{17)19~22)}。また、最近成長ホルモン分泌抑制因子である somatostatin²³⁾ がブドウ糖によるインスリン分泌を抑制すると報告されている^{24~26)}。Gerich 等²⁷⁾ はラット膵灌流実験で、この somatostatin がアルギニンによるインスリン分泌の第一相を抑制せず、第二相のみを抑制すると報告している。Epinephrine や cyclic AMP を減少させると云われる propranolol はアルギニンによるインスリン分泌を第一相、第二相ともに抑制しないこと¹⁷⁾²⁸⁾ を考え合わせると、somatostatin のアルギニンによるインスリン分泌の第二相の抑制効果は cyclic AMP を介してではなく、糖の影響を介してと考えられ、アルギニンによるインスリン分泌は特に第二相が糖による依存度が高く、影響をうけやすいと思われる。

鈴木¹⁰⁾ が報告している様にアルギニンによるインスリン分泌は甲状腺機能と良く相関すると云われている。今回の成績でも RSU と第二相の Δ IRI とは相関係数 -0.71 と良い相関を示し(図6)、一方、第一相は相関関係を認めない(図5)。甲状腺機能に影響をうけないという点においてもアルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相とは著しく異なった性質を有している。甲状腺機能亢進症でアルギニンによるインスリン分泌が極めて低反応である原因は現在のところ不明であるが、一般に甲状腺機能亢進症における肝グリコーゲンが減少していること²⁹⁾、及び甲状腺ホルモンは肝グリコーゲンを減少させること³⁰⁾、さらに肝グリコーゲンを減少させる作用のある clofibrate³¹⁾ を投与したラットにおいてはアルギニンによるインスリン分泌の第二相が抑制されること³²⁾ 等を考慮に入れると、甲状腺機能亢進症のアルギニンによるインスリン分泌の第二相の低反応の原因は肝グリコーゲンの減少に由来するアルギニンによる血糖の上昇の少なさが重要な要因となっていると考えられ、成長ホルモン³³⁾³⁴⁾、glucagon³⁵⁾、カテコールアミン³⁶⁾ 等の影響は考え難い。

インスリン分泌機構は複雑であり、インスリン分泌刺激物質が異なればまた機構も異なるといわれている³⁷⁾。糖によるインスリン分泌機構の解明が不十分な現在、アルギニンによるインスリン分泌機構は更に不明な点が多い。Luft 等²⁸⁾ は propranolol が糖によるインスリン分泌に影響を与えるがアルギニンによるインスリン分泌に影響を与えないことから、膵 β 細胞の

glucose receptor と beta-adrenergic receptor は類似しているか密接に関連しているが、アルギニンのインスリン分泌刺激の作用部位は glucose receptor と異なるものであろうと推測している。

ブドウ糖によるインスリン分泌が二相性を呈することは古くより知られているが、その第一相、第二相成立の機序は異なるとされ、Grodsky³⁸⁾ はインスリンの貯蔵状態を stable と labile の二つの compartment に分け、ブドウ糖の刺激があるとまず labile の compartment からインスリンが分泌され、第一相を形成するものであるとしている。アルギニンによるインスリン分泌の第一相、第二相成立の機序は不明であるが、アルギニンによるインスリン分泌の第一相がブドウ糖によるインスリン分泌の第一相と同様、この labile compartment により形成されている可能性もあると推測される。

結 論

正常人8名、甲状腺機能亢進症患者14名に0.5 g/kgの塩酸アルギニンを30分間に点滴静注し、投与前、投与後2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45, 60分に採血して血清インスリン及び血糖を測定した。また正常人に2-Deoxy-D-Glucoseを50 mg/kg点滴静注しておき、15分後より塩酸アルギニンを同量投与して、その影響をみた。

- i) 正常人群では点滴開始4分後に Δ IRI 23.6 ± 7.4 μ U/mlの第一相の頂値と10分後に Δ IRI 19.4 ± 6.3 μ U/mlの底値と、30分後に Δ IRI 40.9 ± 10.6 μ U/mlの第二相の頂値を有する二相性の曲線を描いた。
- ii) 甲状腺機能亢進症群では、いままでアルギニンに対するインスリン反応は極めて低い反応とされていたが、点滴開始後2分に Δ IRI 13.6 ± 2.7 μ U/mlと第一相の頂値を有し、10分後には Δ IRI 0.6 ± 0.6 μ U/mlと前値に復し、その後平坦で第二相の欠如した曲線を描いた。
- iii) アルギニン負荷時の血糖の増加量とインスリンの増加量との間には第一相においては $r = -0.08$ と相関関係を認めず、第二相においては $r = 0.70$ と強い正の相関関係を認めた。
- iv) 甲状腺機能とインスリンの増加量との間には第一相においては $r = 0.22$ と相関関係を認めず、第二相においては $r = -0.71$ と強い逆相関関係を認めた。
- v) アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二

相に対する 2-Deoxy-D-Glucose の影響は、第一相は影響なく、第二相のみが ΔIRI $47.3 \pm 7.7 \mu U/ml$ が $21.8 \pm 4.6 \mu U/ml$ と抑制をうけた。

これらのことより、アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相は異なった分泌機構によりインスリン分泌が起っていると思われた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師小林節雄教授に深謝すると共に、直接御指導、御教示頂いた独協医科大学内分泌内科竹村喜弘助教授、群馬大学第一内科鈴木洋先生に心より謝意を表します。

文 献

- 1) Yalow, R.S. and Berson, S.A. : Assay of plasma insulin in human subjects by immunologic methods. *Nature*, 184 : 1648, 1959.
- 2) Curry, D.L., Bennett, L.L. and Grodsky, G. M. : Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 83 : 572, 1968.
- 3) Floyd, J.C., Fajans, S.S., Conn, J.W., Knopf, R. F. and Rull, J. : Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J. Clin. Invest.*, 45 : 1487, 1966.
- 4) Fajans, S.S., Floyd, J.C., Knopf, R.F., Pek, S., Weissman, P. and Conn, J.W. : Amino acids and insulin release in vivo. *Israel J. Med. Sci.*, 8 : 233, 1972.
- 5) Rodriguez, R.R. and Vallance-Owen, J. : Diabetes, *Excerpta medica*. The Netherland 1971. p. 125.
- 6) Morgan, C.R. and Lazarow, A. : Immunoassay of insulin : Two antibody system. *Diabetes*, 12 : 115, 1963.
- 7) Mitchell, M.L., Hardema, A.B. and O'Rourke, M. : The in vitro resin sponge uptake of triiodothyronine- I^{131} from serum in thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 20 : 1474, 1960.
- 8) Grodsky, G.M. : Insulin and the pancreas. *Vitamines and Hormones*. 28 : 37, 1970.
- 9) Floyd, J.C., Fajans, S.S., Conn, J.W., Knopf, R. F. and Rull, J. : Insulin secretion in response to protein ingestion. *J. Clin. Invest.*, 45 : 1479, 1966.
- 10) 鈴木 洋 : 甲状腺機能とアルギニンによるインスリン分泌, *糖尿病*, 17 : 433, 1974.
- 11) Goldsmith, S.J., Yalow, R.S. and Berson, S. A. : Effects of 2-deoxy-D-glucose on insulin-secretory responses to intravenous glucose, glucagon, tolbutamide and arginine in man. *Diabetes*, 19 : 453, 1970.
- 12) Wegienka, L.C., Grodsky, G.M., Karam, J.H., Grasso, S.G. and Forsham, P.H. : Comparison of insulin and 2-deoxy-D-glucose-induced glucopenia as stimulators of growth hormone secretion. *Metabolism*, 16 : 245, 1967.
- 13) Müller, W.A., Faloon, G.R. and Unger, R. H. : The effect of experimental insulin deficiency on glucagon secretion. *J. Clin. Invest.*, 50 : 1992, 1971.
- 14) Milner, R.D.G. : Stimulation of insulin secretion in vitro by essential aminoacids. *Lancet*, 1 : 1075, 1969.
- 15) Levin, S.R., Grodsky, G.M., Hagura, R., Smith, D.F. and Forsham, P.H. : Relationships between arginine and glucose in the induction of insulin secretion from the isolated, perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 90 : 624, 1972.
- 16) Gerich, J.E., Charles, M.A. and Grodsky, G. M. : Characterization of the effects of arginine and glucose on glucagon and insulin release from the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.*, 54 : 833, 1974.
- 17) Effendic, S., Cerasi, E. and Luft, R. : Role of glucose in arginine-induced insulin release in man. *Metabolism*, 20 : 568, 1971.
- 18) Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H. : Effects of starvation on plasma pancreatic glucagon in normal man. *Diabetes*, 18 : 717, 1969.
- 19) Edgar, P., Rabinowitz, D. and Merimee, T. J. : Effects of amino acids on insulin release from excised rabbit pancreas. *Endocrinology*, 84 : 835, 1969.
- 20) 池田正毅, 宮本義勝, 清野 裕, 井村裕夫 : 甲状腺疾患におけるインスリン分泌異常, *糖尿病*,

- 17 : Supplement : 47, 1974.
- 21) Edgar, P., Rabinowitz, D., Merimee, T.J. and Almogela, E. : Effect of arginine on insulin-release in vitro. *Metabolism*, 18 : 84, 1969.
 - 22) Levin, S.R., Karam, J.H., Hane, S., Grodsky, G.M. and Forsham, P.H. : Enhancement of arginine-induced insulin secretion in man by prior administration of glucose. *Diabetes*, 20 : 171, 1971.
 - 23) Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. and Guillemin, R. : Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 179 : 77, 1973.
 - 24) Alberti, K., Christensen, N., Christensen, S., Hansen, A., Iversen, J., Lundbaek, K., Seyerhansen, K. and Orskov, H. : Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *Lancet*, 2 : 1299, 1973.
 - 25) Curry, D.L., Bennett, L.L. and Choh Hao Li : Direct inhibition of insulin secretion by synthetic somatostatin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 58 : 885, 1974.
 - 26) Sakurai, H., Dobbs, R. and Unger, R.H. : Somatostatin-induced changes in insulin and glucagon secretion in normal and diabetic dogs. *J. Clin. Invest.*, 54 : 1395, 1974.
 - 27) Gerich, J.E., Lovinger, R. and Grodsky, G. M. : Inhibition by somatostatin of glucagon and insulin release from the perfused rat pancreas in response to arginine, isoproterenol and theophylline : Evidence for a preferential effect on glucagon secretion. *Endocrinology*, 96 : 749, 1975.
 - 28) Efendic, S., Cerasi, E. and Luft, R. : Arginine-induced insulin release in relation to the cyclic AMP system in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34 : 67, 1972.
 - 29) Pipher, J. and Poulsen, E. : Liver biopsy in thyrotoxicosis. *Acta. Med. Scand.*, 127 : 439, 1947.
 - 30) McIver, M.A. and Winter, E.A. : Further studies on increased susceptibility to chloroform poisoning produced in the albino rat by injection of crystalline thyroxin. *J. Clin. Invest.*, 21 : 191, 1942.
 - 31) Zakin, D., Paradini, R.S. and Herman, R.H. : Effect of clofibrate feeding on glycolytic and lipogenic enzymes and hepatic glycogen synthesis in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 19 : 305, 1970.
 - 32) Eaton, R.P. : Effect of clofibrate on arginine-induced insulin and glucagon secretion. *Metabolism*, 22 : 763, 1973.
 - 33) Reitano, G., Grasso, S., Distefano, G. and Messina, A. : The serum insulin and growth hormone response to arginine and to arginine with glucose in the premature infant. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33 : 924, 1971.
 - 34) Parker, M.L., Hammond, J.M. and Daughaday, W.H. : The arginine provocative test : An aid in the diagnosis of hyposomatotropism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27 : 1129, 1969.
 - 35) Seino, Y., Goto, T., Taminato, T., Ikeda, M. and Imura, H. : Plasma insulin and glucagon responses to arginine in patients with thyroid dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38 : 1136, 1974.
 - 36) Stofer, S.S., Jiang, N., Gorman, C.A. and Pikler, G.M. : Plasma catechol amine in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36 : 587, 1973.
 - 37) Fajans, S.S., Floyd, J.C., Knopl, R.F. and Conn, J.W. : Effects of amino acids and proteins on insulin secretion in man. *Rec. Pro. Horm. Res.*, 23 : 617, 1969.
 - 38) Grodsky, G.M. : A threshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modeling. *J. Clin. Invest.*, 51 : 2047, 1972.

STUDIES ON THE INSULIN RELEASE MECHANISM BY ARGININE.

YASUMASA YOSHIE

The 1st Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Gunma University, Maebashi, Japan.
(Director : Prof. Setsuo Kobayashi)

The insulin release induced by arginine was studied in normal subjects and hyperthyroid patients. Arginine hydrochloride (0.5 g / kg) dissolved in 200ml of physiological saline was administered by intravenous infusion from a cubital vein over 30 minutes to normal subjects and hyperthyroid patients after overnight fasting. Blood samples were taken before and 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45, and 60 minutes after the start of the infusion. 2-deoxy-D-glucose (50 mg/kg) was administered over 45 minutes to normal subjects, and after 15 minutes of the start of its infusion, arginine was administered over 30 minutes. Plasma insulin was determined by the double antibody radioimmunoassay and the blood glucose was determined by autoanalyzer. The biphasic insulin release by arginine infusion was observed in normal subjects. The Δ IRI of the first peak at 4 minutes was $23.6 \pm 7.4 \mu\text{U}/\text{ml}$, and the second peak at 30 minutes was $40.9 \pm 10.6 \mu\text{U}/\text{ml}$. Whereas, the monophasic insulin release by arginine infusion was observed in hyperthyroid patients. The Δ IRI of the first peak at 2 minutes was $13.6 \pm 2.7 \mu\text{U}/\text{ml}$, but the second peak was very low. The correlation coefficient between Δ IRI and Δ BS was -0.08 (not significant) in the first phase of insulin release and 0.72 ($p < 0.01$) in the second phase of insulin release. This suggests that the second phase of insulin release is influenced by elevated blood glucose by arginine infusion. The correlation coefficient between Δ IRI and RSU was 0.22 (not significant) in the first phase of insulin release and -0.71 ($p < 0.01$) in the second phase of insulin release. The Δ IRI of the first peak of arginine infusion was not reduced following 2-deoxy-D-glucose as compared to control studies, but the second peak was significantly ($p < 0.05$) reduced from $47.3 \pm 7.7 \mu\text{U}/\text{ml}$ to $21.8 \pm 4.6 \mu\text{U}/\text{ml}$. We observed the different character of the first and the second phases of insulin release at correlation between Δ IRI and Δ BS, Δ IRI and RSU, and at the effect of 2-deoxy-D-glucose. We concluded that the first and the second phases of insulin release by arginine infusion seem to occur from the different mechanisms of insulin release.