第85回日本内科学会講演会（1988年）

特 別 講 演

成人病解明への分子生物学的アプローチ：

インスリン産生細胞の変性，がん化，再生の分子機構*

東北大学医学部第一医化学教室 岡本 宏

現代のような高令化社会では我々が蒙る病気のほとんどは臓器や血管の変性によるものか“がん”ではないかと思われまふ。このような、いわゆる成人病はもともと遺伝子に欠陥がある遺伝病や先天性代謝異常症などとは異なり、いろいろな外来性の因子により引き起こされる場合が多いわけでありまふ。この外来性の傷害が非常に強力な場合、例えば大量の放射線を瞬時に浴びた場合には全身の細胞は不可逆的に変性し細胞は壊死に陥りまふ。このような例はまれであり、通常はいろいろの外来性の因子により細胞が傷害されまふと細胞はそれに対して応答するはずでありまふ。この修復応答によりほとんどの細胞はもとの正常な状態に修復されるわけでありまふが、ある場合には修復の過程で異常が生じることが考えられまふ。このような場合には、細胞のがん化といったようなことが発生すると考えられまふ。また修復しようとして細胞が一生懸命頑張る結果、細胞の能力を使い果たし自滅的に細胞が変性してゆくといったことも考えられるわけでありまふ。いわゆる成人病の多くはこのような修復応答による細胞の変性、また修復異常による細胞のがん化といったことによるのではないかと考えられまふ。

本稿ではまず最初にインスリンを作っている膵臓のランゲルハンス島 β -細胞について、この細胞

の変性のメカニズム、すなわち、いろいろな要因により β -細胞のDNAが損傷されまふと細胞はこれを修復しようとして強力な修復応答をする結果、この細胞が自滅的に変性するメカニズムについてお話ししてみようと思ひまふ。これは、とりもなおさずインスリン依存性（I型）糖尿病の発症の基本をなすメカニズムでもありまふ。次にランゲルハンス島 β -細胞のDNAが損傷され、これを修復する際にDNA上に異常が生じrig遺伝子といった“がん遺伝子”が活性化され、この細胞ががん化するメカニズムについてお話し、第三にはランゲルハンス島の β -細胞の絶対数が減少した場合、この不足を補うために細胞の複製応答が起こる、そしてこの細胞が再生増殖する場合には、reg遺伝子といった再生に関係する遺伝子が働くということをお話ししてみようと思ひまふ。そして最後に、血管の平滑筋細胞について、この細胞が腫瘍性に増殖した結果が動脈硬化ということではないかという新しい考え方もご紹介したいと思ひまふ。

I. 膵ランゲルハンス島 β -細胞変性の基本機構（The OKAMOTO model for β -cell damage）^{1)~4)}

これまでインスリン依存性（I型）糖尿病の発症要因として免疫異常、ウイルス感染、膵島炎、放射線などの物理的要因、また実験的にはアロキ

* 本講演は、1988年3月31日、仙台市国分町3-3-7、宮城県民会館にて行なわれた。

Special Article: Molecular mechanism of degeneration, oncogenesis and regeneration of pancreatic β -cells of islets of Langerhans.

Hiroshi OKAMOTO, Prof. The Department of Biochemistry, Tohoku University School of Medicine, Sendai

サンやストレプトゾトシンといったランゲルハンス島 β -細胞に親和性の化学物質が考えられてきました。我々はまずアロキサンとストレプトゾトシンという糖尿病を起こす代表的な化学物質について、これらの物質がランゲルハンス島 β -細胞を変性させるメカニズムを明らかにしようとしたのであります。

ラット膵臓から分離したランゲルハンス島を用いたin vitro実験およびラットにアロキサンやストレプトゾトシンを投与したin vivo実験から、これらの物質はランゲルハンス島 β -細胞のDNAを切断するということが解ってまいりました⁵⁾。アロキサンは一種のキノン様物質であり、これが酸素と反応しますと活性酸素、特にhydroxyl radical($\text{OH}\cdot$)が発生し、これがDNAのリボースの部分に作用してDNAを切断します。またストレプトゾトシンはアルキル化剤であり、このメチルラジカルがDNAの塩基を修飾し、ヌクレアーゼなどが働きDNAは切断されます。このようにフリーラジカルによるDNAの切断がアロキサンやストレプトゾトシンのprimaryの作用と考えられました²⁾⁶⁾。

このように細胞のDNAが切断されますと核に存在するポリADP-リボース合成酵素⁷⁾という酵素が活性化され働き出します。この酵素はNADすなわちニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチドを基質としてポリADP-リボースを作る酵素であります。この酵素はDNAの断片や切り目(nick)が存在するとはじめて働きます。従いまして、DNAが切断され、この酵素が強力に働きますと細胞内のNADが分解され消費されることとなります。

分離ランゲルハンス島を用いたin vitro実験⁵⁾⁶⁾およびラットを用いたin vivo実験⁸⁾⁹⁾の結果から、我々はアロキサンとストレプトゾトシンのランゲルハンス島 β -細胞に対する作用機構は図1に示したものであろうという結論に至りました。すなわち、アロキサンやストレプトゾトシンからhydroxyl radicalやメチルラジカルといったフリーラジカルが発生し、これらが β -細胞DNAを切

図1. アロキサン、ストレプトゾトシンの作用機構

断します。 β -細胞はこのDNAの損傷を修復しようとしてポリADPリボース合成酵素を働かせます。すなわち、 β -細胞にはDNAを修復しようとする修復応答が起こるわけであり、DNAの損傷が非常にextensiveなものでありますと、 β -細胞の修復応答は非常に激しいものとなり細胞のNADを使いきってしまうこととなります。NADは細胞の中で最も多量に存在する助酵素であり細胞機能に必須の200以上の生化学反応に携わっている助酵素であります。このNADが短時間で不可逆的に消費されますと細胞機能は停止し細胞は変性していくこととなります。すなわちDNAを修復しようとする細胞の応答によりランゲルハンス島 β -細胞が自滅的に変性していくというのが我々の考え方であり、このように考えますと、フリーラジカルを消去したり、ポリADP-リボース合成酵素を制御することにより、 β -細胞の変性が防止することとなります。実際、我々はスーパーオキシドジスムターゼやニコチン酸アミドのようなポリADP-リボース合成酵素阻害物質を投与することによりアロキサン糖尿、ストレプトゾトシン糖尿を防止できることを確かめております⁶⁾⁹⁾。

以上述べてきましたのはアロキサン糖尿、ストレプトゾトシン糖尿といった実験的糖尿病の発症とその防止のメカニズムについてであります。ヒトのI型糖尿病発症の要因については免疫異常、ウイルス感染、ランゲルハンス島炎(Insulinitis)などが考えられております。我々はアロキサン糖尿、ストレプトゾトシン糖尿についての考え方をさらにextendして、免疫異常により発症する糖尿病、

Figure 2. The OKAMOTO model for β -cell damage.

さらにはウイルス感染やランゲルハンス島炎により発症する糖尿病でも β -細胞が変性するメカニズムはDNAの切断、ポリADPリボース合成酵素の活性化、NADの涸渇、そして β -細胞機能の停止、という同一の一連の分子機構で説明できるのではないかと考えたのであります(図2)。すなわちI型糖尿病を発症させる要因は多種多様であっても β -細胞で起こっている変性のメカニズムは図2に示しましたように同一のものではないかという考え方であります。

近年、塩野義製薬研究所で自然発症 I 型糖尿病のモデル動物として NOD マウスが開発されました。この NOD マウスは免疫異常により発症するヒト I 型糖尿病と極めて類似の糖尿病状態を示すモデル動物であります。従って、NOD マウスの糖尿病症状は免疫抑制剤であるシクロポリンや immunomodulator である OK-432 で寛解することが、慈恵医大の池田助教授ら¹⁰⁾や東北大学第三内科の豊田助教授、後藤教授ら¹¹⁾により明らかにされております。ところが、この NOD マウスの糖尿病状態はラジカルスカベンジャーであるデスフェリオキサミンやポリ ADP リボース合成酵素の阻害剤であるニコチン酸アミドや 3-アミノベンズアミドでも改善されることが米国バーバラデビビス糖尿病センターの Lafferty 教授ら¹²⁾や大阪大学の垂井教授ら¹³⁾により明らかにされてまいりました。Lafferty 教授やジュネーブ大学の Renold 教授はこの β -細胞変性のメカニズムを“The OKAMOTO model for β -cell damage”と呼ぶことを提案しております。

このように I 型糖尿病はラジカルスカベンジャーでフリーラジカルを消去したり、ニコチン

酸アミドなどでポリADP-リボース合成酵素を制御することにより発症を防止したり、症状を改善することが理論的に可能になってきたわけであり、**実際、最近フランスのVagueらはヒト I 型糖尿病患者にニコチン酸アミドを連日3g経口投与すると糖尿病が寛解したことを報告しております¹⁴⁾。**彼等は糖尿病患者を2群に分けニコチン酸アミド投与群では7例中5例が6カ月間インスリン投与の必要性がなくなり、そのうち3例は1年間、また2例は3年以上インスリンの投与が必要でないことを認めております。

このようにラットの場合もヒトの場合もニコチン酸アミドを投与してポリADPリボース合成酵素を制御し、NAD量の低下を防ぐことにより糖尿病の発症を防止したり症状を改善することが可能となってきたのであります。

II. 膵 β -細胞のがん化とインスリノーマ

遺伝子rig

ところがラットにアロキサンやストレプトゾトシン投与の前後にニコチン酸アミド等のポリADPリボース合成酵素阻害剤を投与し、この酵素を制御しますと、図1から解りますように β -細胞のNAD量の減少、機能低下は防止されラットは糖尿病から免れるのでありますが、切断されたDNAは修復されない可能性が考えられてくるのであります。そして実際、一部の β -細胞は腫瘍化しインスリノーマが発生してくるのであります^{15)~17)}。

このように細胞が腫瘍化するにはおそらく正常の細胞では発現していないある種のがん遺伝子とか増殖関連遺伝子が発現していることが考えられます。そこで我々は正常の β -細胞では発現してなくてインスリノーマにだけ発現しているような遺伝子を探そうとしたのであります。実験としては正常の β -細胞とインスリノーマからメッセンジャーRNAを抽出し、それぞれからcDNAライブラリーを作製して両者を差し引くことによりインスリノーマで特異的に発現している遺伝子を探したのであります。

このような操作で見出されたのが、図3に示します“rig”という遺伝子であります¹⁸⁾。その構造を

図3. インスリノーマ遺伝子rig (rat insulinoma gene)

遺伝子組換え法で決定してみますと、この遺伝子(cDNA)は約700塩基から構成され、145個のアミノ酸からなる蛋白質を作っていることがわかりました。このアミノ酸配列には核局在化シグナルとDNAと結合すると考えられる領域が認められ、この遺伝子から作られる蛋白質は核に移行してDNAに作用することが考えられました。この遺伝子の塩基配列と遺伝子から作られる蛋白質のアミノ酸配列はこれまで報告されている遺伝子や蛋白質にはない全く新しいものであったので、我々はこの遺伝子をラットインスリノーマから見出されたことでRat Insulinoma Gene, “rig”と名付けたのであります。

rig mRNAは正常の β -細胞にもわずかに存在することも解ってまいりましたが、正常の β -細胞とインスリノーマ細胞のmRNAには構造上変化が認められませんでした。従って、おそらくインスリノーマ細胞ではrig遺伝子の調節領域に変異が起こった結果、rig遺伝子が持続的に過剰発現したのではないかと考えられました。

以上これまで述べてきたことをまとめてみますと、アロキサン、ストレプトゾトシンといった化

学物質あるいは免疫反応や膵島炎の際に発生するラジカルにより β -細胞DNAがextensiveに切断されますと、 β -細胞にはこのDNA損傷を修復しようとする修復応答が起こります。この応答が非常に激しい場合には β -細胞のNADが消費され、インスリン合成などの β -細胞機能が停止し、 β -細胞は壊死に陥り、動物は糖尿病になるものと考えられます。この際、ニコチン酸アミドなどでポリADPリボース合成酵素を制御し修復応答が起こらないようにすればNAD量の低下、 β -細胞機能の低下が防止され細胞は壊死から免れ、動物は糖尿病にならないことになります。しかしながら、この場合には切断されたDNAが正常に修復されない可能性が考えられてくるわけであり、そして例えばrig遺伝子の調節領域に変異が生じ正常の β -細胞では発現していなかったrig遺伝子が発現し、この細胞が“がん化”しインスリノーマが発生してくるのではないかと考えられます。このように考えますと、DNAの損傷という同一のきっかけで細胞の変性とがん化が起こるという現象を図4に示しますような統一的な概念で捉えることができます。そうしますと糖尿病にならないければ、“がん”

図4. 膵β細胞の変性とがん化の統一概念

になるといった悲劇的な状態が考えられてくるわけですが、原理的にはそのように考えてもよいのではないかと思います。しかしながら、我々人間の細胞はラットのような動物の細胞に比べましてDNAの修復は非常に厳密かつ強力であります。ですからヒトではDNA修復の方に応答がより起こりやすいと言ってもよいかもしれません。言いかえますならば人間は“がん”(インスリノーマ)よりも、より糖尿病になりやすいと考えてもよいのではないかと思います。

このようなDNAの切断で細胞の変性とがん化が生じることはランゲルハンス島β細胞だけに限ったことではないと思われます。例えば、紫外線で皮膚のDNAが損傷され皮膚の細胞が変性しますと、いわゆる“日やけ”、日光皮膚炎、が生じますし、また、皮膚がんが、特に白人では、発生してくるということもあります。またDNAを切断するような制がん剤でがん細胞を変性させ、がんを消滅させることもできるわけですが、この場合にも、がん細胞DNAに変異が起こり生き残った場合には二次的に“別のがん”が出現してくることも考えられます。肝硬変という変性疾患に肝癌が合併しやすいといったことにも、このようなことが関係しているのかもしれません。

ここで現在までに得られたrig遺伝子から作られるrig蛋白質の性質と機能をまとめてみますと¹⁹⁾、rig蛋白質は分子量17,040の核に存在する塩基性蛋白質であり、DNAと結合する性質があります。また、この蛋白質は動物種間で強く保存されており現在まで調べたヒト、ラット、マウス、ハ

1) 対照群

90% Pancreatectomy

Saline /day i.p.

0 7 97th day

2) ニコチン酸アミド投与群

90% Pancreatectomy

Nicotinamide 0.5g/kg/day i.p.

0 7 97th day

3) 3-アミノベンズアミド投与群

90% Pancreatectomy

3-Aminobenzamide 0.05/kg/day i.p.

0 7 97th day

図5. 90%膵切除ラットを用いたβ細胞再生モデル

ムスターで同一構造であります。従いましてrig遺伝子は進化上、強力に保存されてきた遺伝子であり、動物の生存に共通した重要な役割を担っていることが考えられます。その機能としましてインスリノーマだけでなく、最近では食道癌、大腸癌などの腫瘍細胞の増殖にも関係しているのではないかと考えられてきました。また、再生肝の初期にも一時的に発現しますし、胎児の細胞にも発現していることが解ってまいりました²⁰⁾。従いましてrigは正常細胞の増殖にも関係している遺伝子ではないかと考えられます。また、rig遺伝子を細胞に注入しヌードマウスに移植しますとtumorを形成するところから、いわゆるトランスホーミング活性も認められております。また、培養細胞ではDNA合成を促進する作用が認められております。

III. 膵β細胞の再生と再生遺伝子reg

これまで述べてきましたのはアロキサンやストレプトゾトシンといったランゲルハンス島β細胞

図6. β 細胞が再生増殖して巨大化した膵島(右)、左は正常膵島。

のDNAを損傷するような条件で糖尿病を発症させた場合のメカニズムについてであります。

実験的糖尿病の歴史をふりかえってみますとアロキサンやストレプトゾトシンが発見される以前、前世紀の終りにvon MeringとMinkowskiがイヌの膵臓を外科的に切除して糖尿病を作ったのが最初であります。この“surgical diabetes”では正常の β -細胞の絶対数を減少させることにより糖尿病が発症してくるわけであります。この糖尿病モデルは膵臓の部分摘出術が技術的に難しいため現在ではあまり行なわれておりません。しかし我々はこのモデルは β -細胞の再生現象を追究する上の、またI型だけでなくインスリン非依存性のII型糖尿病の一つのモデルになるのではないかと考えたのであります。

実験的には図5に示しますようにラットの膵臓をparabiliary segmentを残して90%切除いたします。そしてこの動物にニコチン酸アミドあるいは3-アミノベンズアミドといったポリADPリボース合成酵素阻害剤を連日腹腔内投与します。1~3カ月間投与しますと90%膵臓を摘出したラットに比べてニコチン酸アミドや3-アミノベン

ズアミドを投与したラットでは尿糖は著明に減少したことが認められました²¹⁾。3カ月後の残存膵臓をインスリン染色してみますと90%膵切除したラットではランゲルハンス島は変性し、その形態をほとんど失いインスリン産生細胞はわずかしこ認められませんでした。ところがポリADPリボース合成酵素阻害剤を投与したラットではインスリン産生細胞の数が増加した巨大なランゲルハンス島が多数残存膵臓中に認められたのであります(図6)²¹⁾。すなわち、この動物ではランゲルハンス島 β -細胞が再生増殖したのではないかと考えられました。そこで、この β -細胞の再生のメカニズムを知る目的で再生 β -細胞には正常 β -細胞やインスリンノーマ細胞には発現していない遺伝子が発現しているのではないかと考えて、その探索を行なったのであります。そこで分離されてきたのが図7に示します“reg”という遺伝子であります²²⁾。この遺伝子(cDNA)は約700塩基から構成され、これは165個のアミノ酸から成る蛋白質を作っていることが推定されました。このアミノ酸配列の中には分泌性蛋白質に特徴的なシグナルペプチドが存在しますことから、この蛋白質は細胞内で作られ細

胞外へ分泌されることが考えられました。この遺伝子の塩基配列、アミノ酸配列はこれまで知られている遺伝子や蛋白質にはない全く新しいものでありましたので、我々はこの遺伝子を再生遺伝子、regenerating gene, “reg”と名付けました。

reg遺伝子の発現の時間経過を追跡してみますと、1カ月、2カ月、3カ月とランゲルハンス島が大きくなるにしたがって、この遺伝子の発現量が増加しておりランゲルハンス島が十分大きくなり動物の糖尿病状態が改善された時点では、最早この遺伝子は発現していないことが解りました。また、この遺伝子は正常のランゲルハンス島、インスリノーマ、脳、肝臓、腎臓、再生肝などには全く発現しておらず、 β -細胞の再生増殖期に極めて特異的に発現している遺伝子であります²²⁾。

regは最初ラットの膵臓から分離されたのでありますが、最近になり我々はヒトの膵臓からもregに相当する遺伝子を分離しました²³⁾。ヒトとラットのreg遺伝子は極めて類似しており、塩基配列で

は75%の類似性があり、アミノ酸配列では約70%の類似性が認められました。ラットとヒトのreg蛋白質にはいずれも7個のシステイン残基が存在し、これらは完全に両方で保存されているところからラットとヒトのreg蛋白質は同一の立体構造をとることが考えられました。そして、reg蛋白質は分泌蛋白質でありますから、この蛋白質がauto-crineあるいはparacrineに β -細胞に作用して β -細胞を再生増殖させる可能性もあるのではないかと思います。もしそうであれば、ヒトreg蛋白質を遺伝子工学の手法で作り、糖尿病患者に投与すれば患者自身の β -細胞の再生を促すという糖尿病の理想的な治療法となることも考えられるわけがあります。また、膵 β -細胞は膵管の細胞から発生してくるという説²³⁾もありますのでreg遺伝子の機能を追求することにより膵 β -細胞のstem cellを明らかにできるのではないかと考えられます。

以上、ランゲルハンス島 β -細胞の変性、がん化、再生について述べてきました。 β -細胞のDNAが化

図7. 再生遺伝子reg (regenerating gene)

学物質（アロキサン、ストレプトゾトシン）や免疫異常、ウイルス感染などでextensiveに切断されますと細胞はこれを修復しようとして応答致します。この際、細胞内のNADを消費しますので β -細胞は修復応答のために自滅的に変性していくわけであり（図8）、ポリADP-リボース合成酵素阻害剤で、この酵素を制御しNADの減少を防止しますと、細胞は変性から免れ生きつづけることができるのでありますが、DNAが正常に修復されない可能性も生じ、例えばrig遺伝子の調節領域に異常が生じ、この遺伝子が活性化された細胞はがん化することになります（図8）。一方、脾臓を外科的に切除し β -細胞数の減少といったことが起こりますと生体はこの細胞数の減少を補おうとして β -細胞の複製応答を起こすことが考えられます。一般にDNAの複製の際にはいわゆる“岡崎フラグメント”というDNAの断片が多数存在することになります。そうしますと、ここでもポリADPリボース合成酵素が活性化され細胞内のNADが消費されることが考えられます。従いまして細胞は複製しようとするのですが、それによって逆に変性するということになります。この場合にもポリADPリボース合成酵素を抑制しておきますと細胞の再生応答は維持され β -細胞は再生できるということになります。この β -細胞の再生には“reg”といった遺伝子が関係しているのではないかと考えられます（図8）。

IV. 動脈硬化は血管平滑筋細胞の腫瘍性増殖か

以上、脾臓ランゲルハンス島 β -細胞のがん化や再生には“rig”とか“reg”といったがん遺伝子や増殖関連遺伝子が関係しているのではないかということ述べてきました。ところで最近、動脈硬化も血管平滑筋細胞の一種の腫瘍性増殖ではないかという考え方もでてきているのであります。この考え方は米国のBenditt²⁴⁾、ドイツのHabenicht²⁵⁾、スイスのBlockら²⁶⁾により提唱されている考え方であり、すなわち血中の低比重リポタンパク（LDL）濃度が高まったり、糖尿病の場合には、さらにglycosylated proteinsが増加

図8. DNAの修復応答と複製応答による β 細胞の変性、がん化、再生

しますとマクロファージがこれらを貪食し血管の内皮細胞に血小板と共に付着し、いわゆる“plaque”が形成されます（図9）。そうしますとマクロファージからインターロイキン1（IL-1）が放出され、また血小板からPlatelet-Derived Growth Factor（PDGF）やTransforming Growth Factor- β （TGF- β ）が放出されます。PDGFなどの平滑筋細胞を増殖させるという作用はLDLにより著しく増強されます。従いましてplaqueが形成され局所のLDL濃度が高まり平滑筋細胞がどんどん増殖した結果が動脈硬化ではないかという考え方であり、我々はこれまで動脈硬化という現象をどちらかという血管の細胞の変性ではないかと考えてきたわけでありましたが、この新しい考え方では動脈硬化も一種の腫瘍ではないかということであり、実際、我々は最近ヒトの動脈硬化の部分からRNAを抽出しrigメッセンジャーRNAを測定してみました。その結果、動脈硬化を起こした血管では我々が見出したがん遺伝子rigが活性化している例があることが解りました。

V. おわりに

本稿では脾臓ランゲルハンス島 β -細胞の変性、がん化、再生のメカニズムを我々の実験結果から考察しました。また、血管の平滑筋細胞が腫瘍性に増殖した結果が動脈硬化ではないかという新しい考え方も紹介しました。最初にお話し致しましたように高令化社会の我々が暮る、いわゆる成人

図9. 動脈硬化は血管平滑筋細胞の腫瘍性増殖か。

病のほとんどは臓器や血管の変性によるものか“がん”ではないかと考えられます。本稿で述べましたように、細胞の変性とかがん化といったことは、細胞が傷害を受けた時に、これを修復しようとする応答の結果生じたものではないかと、私は考えたいのであります。我々の実験成績のほとんどは培養細胞や実験動物から得られたものでありますが、成人病を理解する上の一つの考え方として、皆様方に多少なりともお役にたてば幸いと思います。

本稿の執筆にあたり図表の作製を担当された山本 博助教授、井上千代子女士に感謝いたします。

文 献

- 1) Okamoto H: Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes. *Mol Cell Biochem* 37: 43, 1981.
- 2) Okamoto H: Molecular basis of experimental diabetes: Degeneration, oncogenesis and regeneration of pancreatic B-cells of islets of Langerhans. *Bioessays* 2: 15, 1985.
- 3) Okamoto H, et al: Molecular mechanism of degeneration, oncogenesis and regeneration of pancreatic B-cells of islets of Langerhans. Shafir E, Renold AE, ed. *Frontiers in Diabetes Research*, John Libbey & Company Ltd, Lon-

don, 1988, p70.

- 4) Okamoto H: Molecular basis of experimental diabetes. Okamoto H, ed. *Molecular Biology of Islets of Langerhans*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, in press.
- 5) Yamamoto H, et al: Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly (ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature* 294: 284, 1981.
- 6) Uchigata Y, et al: Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin-induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. *J Biol Chem* 257: 6084, 1982.
- 7) Ueda K, Hayaishi O: ADP-ribosylation. *Ann Rev Biochem* 54: 73, 1985.
- 8) Yamamoto H, et al: DNA strand breaks in pancreatic islets by in vivo administration of alloxan or streptozotocin. *Biochem Biophys Res Commun* 103: 1014, 1981.
- 9) Uchigata Y, et al: Effect of poly (ADP-ribose) synthetase inhibitor administration to rats before and after injection of alloxan and streptozotocin on islet proinsulin synthesis. *Diabetes* 32: 316, 1983.
- 10) Mori Y, et al: Preventive effects of cyclosporin on diabetes in NOD mice. *Diabetologia* 29: 244, 1986.
- 11) Toyota K, et al: Streptococcal preparation (OK-432) inhibits development of type I diabetes in NOD mice. *Diabetes* 35: 496, 1986.
- 12) Nomikos IN, et al: Combined treatment with nicotinamide and desferrioxamine prevents islet allograft destruction in NOD mice. *Diabetes* 35: 1302, 1986.
- 13) Yamada K, et al: Preventive and therapeutic effects of large-dose nicotinamide injections on diabetes associated with insulinitis: An observation in nonobese diabetic (NOD) mice. *Diabetes* 31: 749, 1982.
- 14) Vague Ph, et al: Nicotinamide may extend remission phase in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1: 619, 1987.
- 15) Rakieten N, et al: Pancreatic islet cell tumors produced by the combined action of streptozotocin and nicotinamide. *Proc Soc Exp Biol Med* 137: 280, 1971.
- 16) Kazumi T, et al: Pancreatic islet tumors found in rats given alloxan and nicotinamide. *Endocrinol Japon* 27: 387, 1980.

- 17) Yamagami T, et al: Induction of rat pancreatic B-cell tumors by the combined administration of streptozotocin or alloxan and poly (Adenosine Diphosphate Ribose) synthetase inhibitors. *Cancer Res* 45: 1845, 1985.
- 18) Takasawa S, et al: Novel gene activated in rat insulinomas. *Diabetes* 35: 1178, 1986.
- 19) Inoue C, et al: Evolutionary conservation of the insulinoma gene *rig* and its possible function. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 6659, 1987.
- 20) Inoue C, et al: Expression of the insulinoma gene *rig* during liver regeneration and in primary cultured hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 150: 1302, 1988.
- 21) Yonemura Y, et al: Amelioration of diabetes mellitus in partially depancreatized rats by poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors. —Evidence of islet B-cell regeneration—. *Diabetes* 33: 401, 1984.
- 22) Terazono K, et al: A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem* 263: 2111, 1988.
- 23) Teitelman G: Proliferation, senescence, and neoplastic progression of β cells in hyperplastic pancreatic islets. *Cell* 52: 97, 1988.
- 24) Benditt EP, Benditt JM: Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 1753, 1973.
- 25) Habenicht AJR, et al: Low density lipoprotein receptor-dependent prostaglandin synthesis in Swiss 3T3 cells stimulated by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 1344, 1986.
- 26) Block LH, et al: Low density lipoprotein causes general cellular activation with increased phosphatidylinositol turnover and lipoprotein catabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 885, 1988.