

2 型糖尿病患者における ACE 遺伝子 Deletion/ Insertion 多型とインスリン抵抗性及び インスリン分泌能との関係について

宗 田 聡

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座内分泌・代謝分野

(主任：相澤 義房教授)

The Relationship between the ACE Deletion/Insertion Genotype and Insulin Resistance and Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Patients

Satoshi SODA

Division of Endocrinology and Metabolism,

Department of Homeostatic Regulation and Development,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)

要 旨

Angiotensin - I 変換酵素遺伝子 (以下 ACE 遺伝子と略す) の intron 16 における欠失 Deletion/挿入 Insertion 多型 (以下 D/I 多型と略す) については, これまで虚血性心疾患, 糖尿病性腎症との関連が報告されて来たが, 近年 2 型糖尿病との関連が報告された. しかしその機序については不明であり, インスリン抵抗性との関連については一定の見解が得られておらず, またインスリン分泌能との関連についても報告がない. そこで今回我々は, 2 型糖尿病患者 63 名 (男性 45 名, 女性 18 名) を対象として, ミニマルモデル解析を施行し, ACE 遺伝子 D/I 多型とインスリン抵抗性およびインスリン分泌能との関係を検討した. II, ID, DD 型 3 群間において年齢, BMI, 推定糖尿病罹病期間, 合併症頻度, 平均血圧, HbA1c, 空腹時血糖, 空腹時インスリン, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL-C, LDL-C に有意差は認められなかった. インスリン感受性は II 群 ($1.6 \pm 1.4 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$), ID 群 ($1.0 \pm 0.8 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$), DD 群 ($0.4 \pm 0.7 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) と低下した ($p < 0.05$). 一方インスリン分泌能は II 群 ($45.4 \pm 91.4 \mu\text{I/ml}$) vs DD 群 ($16.7 \pm 16.7 \mu\text{I/ml}$) ($p < 0.002$)

Reprint requests to: Satoshi SODA
Division of Endocrinology and Metabolism
Department of Homeostatic Regulation and
Development Niigata University Graduate
School of Medical and Dental Sciences
1-754 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り 1-754
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座
内分泌・代謝分野 宗 田 聡

および ID 群 vs DD 群 ($p < 0.001$) で DD 群が低値であった。DD 型は他の遺伝子型より約 2 倍の ACE 活性を持つとされ、アンギオテンシン-II の増加およびブラジキニンの不活性化によって末梢組織血流の低下、ひいてはインスリン抵抗性の増悪に関与すると考えられる。また、アンギオテンシン II は脾臓の血流を減少させ、ブドウ糖に対するインスリン分泌を遅延させることが知られていることから、DD 型においてはアンギオテンシン II の増加により脾血流量の低下、ひいてはインスリン分泌能の低下をもたらしている事も推測された。

キーワード：ACE 遺伝子多型，ミニマルモデル解析，インスリン抵抗性，インスリン分泌能，2 型糖尿病

緒 言

近年わが国においては 2 型糖尿病患者が年々増加し、社会問題となっており、原因の検討とそれに基づいた対策が求められている。2 型糖尿病の原因としては食べ過ぎ、運動不足、加齢、肥満等の環境因子に加え、遺伝素因の関与が示唆されているが、未だ詳細は不明である^{1) - 4)}。

Angiotensin-1 変換酵素 (以下 ACE と略す) 遺伝子の intron 16 における欠失 Deletion/挿入 Insertion 多型 (以下 D/I 多型と略す) については、これまで虚血性心疾患⁵⁾、糖尿病性腎症^{6) - 8)}との関連が報告されて来ていたが、最近 2 型糖尿病との関連が報告された⁹⁾。しかしその機序については明らかでなく、これまでの報告ではインスリン抵抗性との関連性については Cong らが経口糖負荷試験にて DD 型は他の遺伝子型よりもインスリン感受性が高いとの報告をしたが^{10) 11)}、一方 Huang らは同じく経口糖負荷試験を用いて検索した結果 DD 型のインスリン感受性の有意な低下を報告している¹²⁾。また、Jing-Ren らは steady-state plasma glucose (以下 SSPG と略す) 法で高血圧を有する 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性を評価し、ACE 遺伝子 D/I 多型との関連性がなかったことを報告した¹³⁾。この様に ACE 遺伝子 D/I 多型とインスリン抵抗性に関しては一定の見解が得られていない^{14) 15)}。一方 ACE 遺伝子 D/I 多型とインスリン分泌能の関連についてはこれまで報告がない。そこで今回我々は、2 型糖尿病患者を対象としてミニマルモデル解析を施行し、ACE 遺伝子 D/I 多型とインスリン抵抗性およびインスリン分泌能との関係を検討したので報告す

る。

対象と方法

1. 対象

新潟大学医学部附属病院第 1 内科外来通院もしくは入院中の 2 型糖尿病患者のうち、本研究の目的、内容や個人情報の保護、予測される成果及び危険について十分説明し、同意が得えられた 63 名 (男性 45 名、女性 18 名) を対象とした。1 型糖尿病、2 次性糖尿病、悪性腫瘍、感染症、心不全の他、重篤な合併症を有する患者は除外した。本検討は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得た。

2. ACE 遺伝子 D/I 多型の検索

末梢血を EDTA 添加スピッツに 7ml 採取後 2000rpm で 5 分間遠心後血清を除去した。残った血球成分に 0.2 % NaCl を加え溶血を生じさせ、さらに 1500rpm で 5 分間遠心し、白血球細胞を得、DNA 抽出キット SepaGene (三光純薬社) を用い genome DNA を抽出した。

Polymerase chain reaction 法 (以下 PCR と略す) は、0.05U/ μ L Taq DNA polymerase (TAKARA), reaction buffer (Mg^{2+} free 25mM KCl, 5mM Tris-HCl), 1.5mM $MgCl_2$, 0.04mM の各 dNTP, 0.2 μ M の各 primer (sense 5'-GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT-3', antisense 5'-GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC-3') を含む 50 μ L の系に患者の genome DNA100ng を加え thermal cycler を用いて、94 $^{\circ}C$ 1 分、60 $^{\circ}C$ 1 分、72 $^{\circ}C$ 1 分を 1cycle とし 30cycle 反応させた後、72 $^{\circ}C$ 10 分間 incubate した。

PCR産物は2%アガロースゲルで電気泳動し、エチジウムブロマイドで染色した後、紫外線で発色させ608bpのI allele, 308bpのD alleleを同定した。

3. ミニマルモデル解析

今回我々はインスリン感受性やインスリン分泌能を測定する方法として、Richard N Bergmanらが提唱するミニマルモデル解析¹⁶⁾を用いた。糖尿病治療薬によるインスリン抵抗性やインスリン分泌能への影響を除くため、経口糖尿病治療薬のうちスルフォニル尿素剤、ビグアナイド剤、インスリン抵抗性改善剤は検査の3日前より内服を中止し、 α -グルコシダーゼ阻害薬は検査当日朝より中止した。持続型、中間型および混合型インスリンは検査2日前より速効型インスリンに変更し、検査前日夕食前を最終として中止とした。検査前日夕食後より、水・茶以外のカロリーのある飲食物は摂取せず、当日朝も検査終了まで禁飲食とした。検査開始30分前より臥床安静に保ち、両側肘静脈に輸液カテーテルを刺入の上、0.9%生理食塩水を75mL/hで持続点滴静脈内注射し、一方を薬剤投与側、他方を採血側とした。ベースライン用血液を採取後、50%ブドウ糖液で調整した0.3g/kgのブドウ糖を約1分で静注、直ちに生理食塩水50mlでラインをフラッシュした。検査開始20分後に速効型インスリンを0.05U/kg（ただしBMI>25またはHbA1c \geq 8.0%の患者は0.07U/kg）を約1分で静注し、直後に生理食塩水50mlでフラッシュした。ブドウ糖投与前、投与後2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180分に血糖およびインスリン測定用の血液を採取した。各時間における血糖およびインスリン値をミニマルモデル解析用コンピュータプログラム(MINMOD version 3.0)¹⁷⁾に入力し、インスリン感受性(Insulin sensitivity; SI)、インスリン分泌能(ブドウ糖投与後10分までのインスリン分泌増加分の平均; Acute insulin response to glucose; AIRg)を得た。

4. 統計

各パラメーターの平均値の3群間の有意差検定は一元配置分散分析法を用いて行い、二群間の比

表1 Genotype and allele distribution of D/I polymorphism of the ACE gene

	ACE genotype			D/I allele	
	II	ID	DD	D	I
(%)	30.1	62	7.9	38.9	61.1

較にはWelchのt検定、Studentのt検定もしくはMann-WhitneyのU検定にて行った。

結 果

1. 対象の臨床所見

今回の対象におけるACE遺伝子D/I多型の遺伝子型頻度はII群30.1%, ID群62%, DD群7.9%で、allele頻度はD allele 38.9%, I allele 61.1%であった(表1)。II, ID, DD三群間において年齢, BMI, 推定糖尿病罹病期間, 合併症頻度, HbA1c, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL-C, LDL-Cには有意差を認めなかった。血压については収縮期がII群(122.5 \pm 4.4 mmHg), ID群(128.4 \pm 2.6 mmHg), DD群(136.4 \pm 4.5 mmHg), また拡張期についてはII群(70.4 \pm 2.5 mmHg), ID群(71.1 \pm 1.6 mmHg), DD群(80.8 \pm 5.5 mmHg)といずれもDD群で高値となる傾向を認めるも統計学的には有意差を認めなかった。また、同様に空腹時血糖(II群139.3 \pm 9.8 mg/dl, ID群149.7 \pm 9.6 mg/dl, DD群148.6 \pm 20.3 mg/dl)および空腹時インスリン(II群7.1 \pm 1.7 μ l/ml, ID群6.9 \pm 4.6 μ l/ml, DD群9.6 \pm 4.8 μ l/ml)においてもDD群で高値の傾向を認められたが有意差を認めなかった(表2)。

2. ACE遺伝子D/I多型とインスリン感受性

SIはII群(1.6 \pm 0.3 $\times 10^{-4}$ \cdot min $^{-1}$ \cdot μ U $^{-1}$ \cdot ml $^{-1}$), ID群(1.0 \pm 0.1 $\times 10^{-4}$ \cdot min $^{-1}$ \cdot μ U $^{-1}$ \cdot ml $^{-1}$), DD群(0.4 \pm 0.3 $\times 10^{-4}$ \cdot min $^{-1}$ \cdot μ U $^{-1}$ \cdot ml $^{-1}$)と低下し、3群間の比較で有意差を認め(p<0.05), 2群間の比較ではII群vs ID群(p<0.05), II群vs DD群(p<0.001), およびID群vs DD群(p<0.001)のそれぞれに有意差を認められた(図1)。

表2 Clinical characteristics of Diabetic patients

	Genotype			P
	II (n = 19)	DI (n = 39)	DD (n = 5)	
(%)	30	62	8	
gender (M/F)	16/3	27/12	2/3	
Age (years)	52.1 ± 3.5	59.8 ± 2.2	60.2 ± 5.3	NS
Duration (years)	8.1 ± 1.8	12.9 ± 1.6	12.6 ± 3.8	NS
SBP (mmHg)	122.5 ± 4.4	128.4 ± 2.6	136.4 ± 4.5	NS
DBP (mmHg)	70.4 ± 2.5	71.1 ± 1.6	80.8 ± 5.5	NS
HbA1c (%)	8.1 ± 0.4	8.7 ± 0.3	8.7 ± 1.6	NS
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 0.9	23.7 ± 0.6	21.7 ± 1.6	NS
FBS (mg/dl)	139.3 ± 9.8	149.7 ± 9.6	148.6 ± 20.3	NS
FIRI (μI/ml)	7.1 ± 1.7	6.9 ± 4.6	9.6 ± 4.8	NS
TC (mg/dl)	210.0 ± 8.8	194.9 ± 5.3	187.4 ± 30.4	NS
TG (mg/dl)	174.5 ± 35.7	136.4 ± 14.1	96.8 ± 15.2	NS
HDL (mg/dl)	50.1 ± 4.4	47.3 ± 1.8	50.8 ± 9.1	NS
LDL (mg/dl)	125.1 ± 10.2	120.3 ± 5.0	117.2 ± 22.4	NS

Data are represented as mean ± SE

Comparisons were made using one-way layout ANOVA

SBP, Systolic blood pressure. DBP, Diastolic blood pressure. HbA1c, Hemoglobin A1c

BMI, Body mass index. FBS, Fasting blood sugar

FIRI, Fasting immunoreactive insulin TC, Total cholesterol. TG, Triglyceride.

HDL, High density lipoprotein. LDL, Low density lipoprotein.

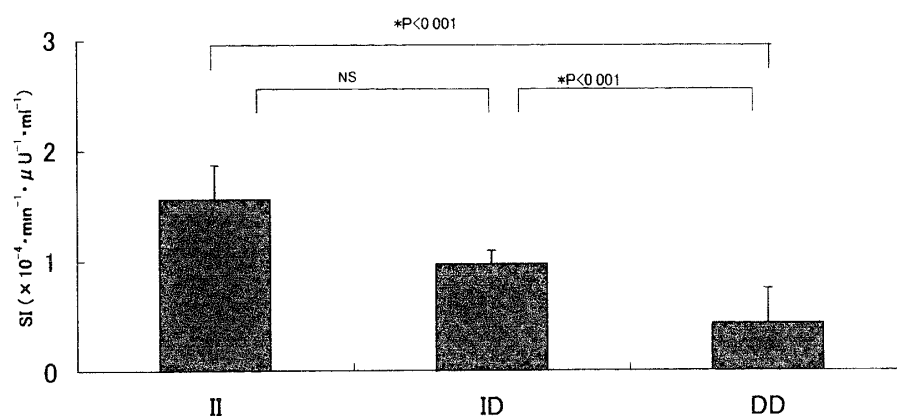


図1 Insulin sensitivity in each genotype in diabetic patients.

P<0.05 by ANOVA between three genotypes. The SI was lower in the DD genotype than II genotype and ID genotype. *Mann-Whitney's U-test

3. ACE D/I 多型とインスリン分泌能

AIRg は II 群 (45.4 ± 20.0 μU/ml), ID 群 (18.6 ± 6.8 μU/ml), DD 群 (16.7 ± 7.5 μU/ml) と低下する傾向を示したが, 3 群間の比較では統計的な有意には到達しなかった (p=0.279). し

かし 2 群間の比較では II 群 vs DD 群 (p<0.002) および ID 群 vs DD 群 (p<0.001) で有意に DD 群が低値であった (図2).

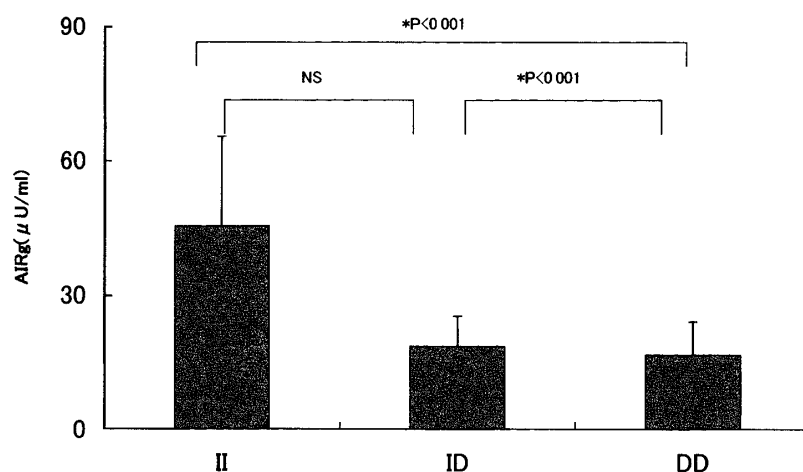


図2 Acute insulin response to glucose (AIRg) in each genotypes.

P = 0.279 by ANOVA between three genotypes. The AIRg was lower in the DD genotype than II genotype and ID genotype. *Mann - Whitney's U - test

考 察

今回我々はACE遺伝子D/I多型とインスリン感受性及びインスリン分泌能の関連について、ミニマルモデル法を用いて解析し、DD型においてインスリン感受性及びインスリン分泌能が有意に低値であることを報告した。その機序としては、今回各遺伝子型におけるBMI、中性脂肪、HbA1c（血糖コントロール状態）など各臨床パラメーターの比較において差が認められなかったことから、肥満、脂肪毒性、糖毒性等を介したものではないと考えられる。

ACEは血管内皮細胞膜上においてAngiotensin Iからアミノ酸2個(His-Leu)を切断しAngiotensin IIを生成する酵素で、その遺伝子は第17番染色体(17q23)に存在し、26個のエクソンと25個のイントロンからなる。これまでAlu配列欠失/挿入多型(D/I多型)を含めて20個の多型部位が報告されている。D/I多型はintron 16に存在しCambienら⁵⁾によって初めてDD型において虚血性心疾患の頻度が高いことが報告され、また本態性高血圧患者においてはDD型で高度に頸動脈肥厚病変や左室肥大などが認められると報告された¹⁸⁾。その後糖尿病性腎症との関連についてはMarreら⁶⁾が初めて報告し、さらに羽入ら⁸⁾

は既に増殖網膜症を有する2型糖尿病患者においては、糖尿病性腎症の無い群で有意にII型が多く、またII, DI, DD型の順で尿中アルブミン排泄率が増加する傾向を示し、ACE遺伝子が糖尿病性腎症の発症に関与している可能性を示した。近年Soliniら¹⁹⁾は2型糖尿病患者のDD型はIIやID型に比べて基底膜の肥厚、糸球体当りのメサンギウムの比率が高く、糸球体病変はより進行していたことを報告している。

ACE遺伝子D/I多型と2型糖尿病との関連に関してはDoiら²⁰⁾が初めて報告し、D alleleは2型糖尿病において有意に頻度が高かったとし、注目されたがその機序については明らかでない。インスリン抵抗性と同多型の検討に関しては、これまでsteady-state plasma glucose (SSPG)¹³⁾、homeostatic model assessment (HOMA)²¹⁾、経口糖負荷試験¹⁰⁾²²⁾などの手法を用いて検討されてきているが、一定の見解が得られていない。その原因としてSSPGは主に骨格筋のみのインスリン感受性を評価し²³⁾、またHOMAはインスリン分泌が保たれ空腹時血糖が上昇していない症例でのみインスリン抵抗性を反映するため、その応用範囲を広げた場合は誤差が多くなり²⁴⁾、また経口糖負荷試験は簡便であるが再現性に欠ける点²⁵⁾などが考えられる。今回、我々が用いたミニマル

モデル法は肝臓や末梢組織を含めた全身のインスリン感受性が測定できる点で有用であると考えられ、今回の検討に用いた。その結果DD型が他の遺伝子型に比してインスリン感受性が低値であるとの結果が得られた。

ACE 遺伝子 D/I 多型がインスリン感受性に影響を与える機序に関しては、一般にインスリン作用は末梢組織の血流量にも影響を受けるとされているが²⁶⁾ ACE は Angiotensin-I から Angiotensin-II を生成し血管収縮作用を呈するのみならず、血管拡張物質であるブラジキニンを分解するキニナーゼ II としても作用し、組織内のブラジキニン濃度を減らすことでその血管拡張作用を阻害する。DD 型は他の遺伝子型より約 2 倍の ACE 活性を持つと報告されており²⁷⁾、Angiotensin-II の増加およびブラジキニンの不活性化によって血管拡張が障害され、引いては末梢血流量の低下からインスリン抵抗性の増悪に関与すると考えられる。この点に関しては、一般に ACE 阻害薬服用者ではインスリン感受性が改善すると報告されている点と矛盾しない²⁸⁾²⁹⁾。これは ACE 阻害薬の作用によって Angiotensin-II の生成およびブラジキニンの分解が抑制され、その結果血管拡張作用がもたされ、インスリン感受性が増加するものと推測されている。

一方インスリン分泌と ACE 遺伝子 D/I 多型との関連はこれまで報告が無かったが、今回我々は DD 型では有意にインスリン分泌能が低値であるとの結果を得た。このメカニズムに関して、アンギオテンシン II は臓臓の血流量を減少させ、ブドウ糖に対するインスリン分泌を遅延させる現象³⁰⁾が知られていることから、DD 型においては ACE 活性が高値のためアンギオテンシン II 濃度が上昇し、臓臓血流量の低下、ひいてはインスリン分泌能の低下をもたらしている可能性が示唆されるが、今後さらなる検討を要する。

今回我々は ACE 遺伝子 D/I 多型がインスリン感受性及びインスリン分泌能に影響を持つ可能性を示したが、今後はそのメカニズムの解析、更には ACE 阻害剤やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬によるインスリン抵抗性やインスリン分泌能の

改善作用と、ACE 遺伝子 D/I 多型によるこれら薬剤の反応性の違いなどを検討することにより、糖尿病各患者毎の個別最適化医療の端緒としていく必要がある。

謝 辞

最後に、御指導、御校閲を頂いた新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野(第一内科)相澤義房教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科内分泌・代謝学分野(第一内科)羽入 修博上に深甚なる謝意を表すとともに、本研究に多大な協力を頂きました新潟大学医学部第一内科の井藤ひろみ女史に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Odawara M, Kadowaki T, Yamamoto R, Shibasaki Y, Tobe K, Accili D, Bevins C, Mikami Y, Matsuura N and Akanuma Y: Human diabetes associated with a mutation in the tyrosine domain of the insulin receptor. *Science* 245: 66-68 1989.
- 2) Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP and Raben N: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Eng J Med* 333: 343-347 1995.
- 3) Chinookoswong N, Wang JL and Shi ZQ: Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes* 48: 1487-1492 1999.
- 4) Busch CP and Hegele RA: Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus. *Clin Genet* 60: 243-254 2001.
- 5) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L and Ricard S: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359: 641-644 1992.
- 6) Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, Cambien F, Passa P and Alhenc-Gelas F: Relationships between angio-

- tensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 43: 384-388 1994.
- 7) 羽入 修, 埜 晴雄, 中川 理, 谷 長行, 安藤 伸朗, 相澤義房, 柴田 昭: 増殖型網膜症を有するNIDDMにおけるACE遺伝子多型と腎症の関係. *糖尿病* 39: 835-841 1996.
 - 8) Hanyu O, Hanawa H, Nakagawa O, Tani N, Andou N, Aizawa Y and Shibata A: Polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in diabetic nephropathy in type II diabetic patients with proliferative retinopathy. *Ren Fail* 20: 125-133 1998.
 - 9) Feng Y, Niu T, Xu X, Chen C, Li Q, Qian R, Wang G and Xu X: Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 1986-1988 2002.
 - 10) Cong ND, Hamaguchi K, Saikawa T, Hara M and Sakata T: The I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene to oral glucose in Japanese. *Proc Soc Exp Biol Med* 220: 46-51 1999.
 - 11) Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM and Ferrell RE: The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care* 24: 1646-1652 2001.
 - 12) Xiao-Hong H, Vappu R, Ole W, Amos P, Timo H, Tapio N and Terho L: Relationship of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism to glucose intolerance, insulin resistance, and hypertension in NIDDM. *Hum Genet* 102: 372-378 1998.
 - 13) Jeng JR, Shieh SM, Harn HJ, Lee MM, Sheu WH and Jeng CY: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in patient with hypertension. *Journal of Hypertension* 15: 963-968 1997.
 - 14) Katsuya T, Horiuchi M, Chen YD, Koike G, Pratt RE, Dzau VJ and Reaven GM: Relation between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and dislipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 779-782 1995.
 - 15) Chiu KC and MacCarthy JE: The insertion allele at the angiotensin-converting enzyme gene locus is associated with insulin resistance. *Metabolism* 46: 395-399 1997.
 - 16) Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR and Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J physiol* 236: E667-E677 1979.
 - 17) Pacini G and Bergman RN: MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed* 23: 113-122 1986.
 - 18) Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Giacomelli F, Bezante GP, Sacchi G, Ravazzolo R and Deferrari G: Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 57: 561-569 2000.
 - 19) Solini A, Dalla Vestra M, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G and Fioretto P: The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 251-255 2002.
 - 20) Doi Y, Yoshizumi H, Yoshinari M, Iino K, Yamamoto M, Ichikawa K, Iwase M and Fujishima M: Association between a polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM. *Diabetologia* 39: 97-102 1996.
 - 21) Panahloo A, Andres C, Mohamed-Ali V, Gould MM, Talmud P, Humphries SE and Yudkin JS: The insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism candidate gene for insulin resistance? *Circulation* 92: 3390-3393 1995.
 - 22) Cong ND, Hamaguchi K, Saikawa T, Hara M and Sakata T: The I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene but not the angiotensinogen gene is associated with insulin response to oral glucose in Japanese. *Proc Soc Exp Biol Med* 220: 46-51 1999.
 - 23) Harano Y, Ohgaku S, Kosugi K, Yasuda H,

- Nakano T, Kobayashi M, Hidaka H, Izumi K, Kashiwagi A and Shigeta Y: Clinical significance of altered insulin sensitivity in diabetes mellitus assessed by glucose, insulin, and somatostatin infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 982-987 1981.
- 24) 小野利夫, 志賀伯弘, 種田嘉信, 梅村周香: HOMA係数の適応範囲について—インスリン抵抗性と空腹時血糖値の関係からの考察—. *糖尿病* 42: 1005-1011 1999.
- 25) Takeuchi M, Kanazawa A, Suzuki M, Hasegawa M, Kimura Y, Kodama K, Ryomoto K, Hattori Y and Harano Y: Evaluation of factors during OGTT to correlate insulin resistance in non-diabetic subjects. *Endocr J* 47: 535-542 2000.
- 26) Baron AD and Brechtel Hook G: Skeletal muscle blood flow A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 21: 129-135 1993.
- 27) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P and Soubrier F: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86: 1343-1346 1990.
- 28) Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG and Porsius A: Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 345: 1195-1198 1995.
- 29) Berne C, Pollare T and Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 14 Suppl 4: 39-47 1991.
- 30) Carlsson PO, Berne C and Jansson L: Angiotensin II and the endocrine pancreas effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 41: 127-133 1998.

(平成14年12月19日受付)