
原 著

2型糖尿病患者における β_2 アドレナリン受容体 Arg16Gly多型のインスリン抵抗性及び インスリン分泌に与える影響について

五十嵐 智 雄

新潟大学大学院医歯学総合研究科

内分泌・代謝学分野

(主任：相澤義房教授)

Arg16Gly Polymorphism of the β_2 -Adrenergic Receptor and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients

Tomoo IKARASHI

Division of Endocrinology and Metabolism,

Niigata University Graduate School of

Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)

要 旨

β_2 アドレナリン受容体 (β_2 受容体) は血管平滑筋, 脂肪組織及び膵 β 細胞などに発現しており, インスリン抵抗性及びインスリン分泌に関与している可能性があるが, 詳細は明らかではない. 今回我々は, 2型糖尿病患者の β_2 受容体 Arg16Gly多型をPCR-RFLP法により解析し, 各遺伝子型のインスリン抵抗性及びインスリン分泌に及ぼす影響を解析した. 各遺伝子型間において, HbA1c, 尿酸, CRP, 脂質関連検査値, ブドウ糖負荷によるインスリン分泌能では有意な差を認めなかったが, Gly/Gly群において, 空腹時血中インスリン濃度及びHOMA-RはArg/Arg群に比し有意に高値であった. Gly16アレルはagonist-promoted downregulationを促進するという報告があり, β_2 受容体の末梢血管拡張作用を阻害しインスリン抵抗性を惹起している可能性がある. また, このアレルは脂肪分解を促進すると報告されていることから, 門脈血中の遊離脂肪酸増加によった膵 β 細胞のインスリン分泌刺激・肝でのインスリン抵抗性惹

Reprint requests to: Tomoo IKARASHI
Division of Endocrinology and Metabolism
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
内分泌・代謝学分野 (第一内科) 五十嵐智雄

起により、空腹時血中インスリン濃度及びHOMA-Rが上昇するという機序も推察される。

キーワード： β_2 アドレナリン受容体，Arg16Gly多型，2型糖尿病，インスリン抵抗性，インスリン分泌

緒 言

2型糖尿病は膵 β 細胞からのインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の双方を有する疾患であり、その原因としては、過食、運動不足、加齢などの環境因子に加え、遺伝因子の存在が想定されている^{1)–4)}。なかでも β アドレナリン受容体(β_1 , β_2 , β_3)は、様々な生体内反応を調節し、糖代謝にも影響を与えられている受容体であるが故に、この遺伝子変異と糖尿病との関連が注目されている。

近年、 β_3 アドレナリン受容体のArg64ホモ接合体では、ブドウ糖負荷に対するインスリン分泌反応(acute insulin response to glucose (AIRg))が減弱していることが報告されたが、そのメカニズムは不明である⁵⁾。

一方、 β_2 アドレナリン受容体(β_2 受容体)は、脂肪細胞⁶⁾⁷⁾、動脈⁸⁾、膵 β 細胞⁹⁾などの、インスリン感受性及びインスリン分泌に関与する数多くの組織に発現しているため、同受容体がインスリン抵抗性及びインスリン分泌に関与している可能性があると思われるが、これまでその詳細は明らかになっておらず、また現在までに報告された同受容体の遺伝子多型と糖尿病との関連は明らかになっていない。

このような理由から、我々は2型糖尿病患者における β_2 受容体のArg16Gly多型とインスリン抵抗性及びインスリン分泌との関連を検討することとした。

対象と方法

1. 対象

新潟大学医学部附属病院に通院中の2型糖尿病患者のうち、51名を無作為に抽出した。2型糖尿病の診断は日本糖尿病学会の診断基準に準拠した³⁾。他の内分泌疾患を有する患者、body mass index

(BMI) 30 kg/m² 以上ないし 18.5 kg/m² 未満の患者は対象から除外した。多嚢胞性卵巣症候群、急性あるいは慢性炎症疾患、気管支喘息、うっ血性心不全、非糖尿病性の慢性糸球体腎炎、脾疾患などの合併は全ての対象患者で否定された。 β 遮断薬投与中の患者はいなかった。

本研究については、新潟大学遺伝子倫理委員会の承認を得、また全ての対象患者に事前に十分な説明を行い、書面による同意を得た。

2. 遺伝子解析

β_2 受容体Arg16Gly多型の解析は、Largeらの報告¹⁰⁾に準拠して行った。末梢血白血球中のゲノムDNAを凝集勾配法(三光純薬、東京)により抽出し、100ng DNA、各0.2mMのdeoxynucleoside triphosphate(宝酒造、大津)、各0.2mMのプライマー(forward: 5'-CTTCTTGCTGGCACGCAAT-3', reverse: 5'-CCAGTGAAGTGATGAAGTAGTTGG-3', Invitrogen, Carlsbad, CA)、50mM KCl、10mM Tris-HCl (pH 8.3)、1.5mM MgCl₂、1.0U Taq DNAポリメラーゼ(宝酒造、大津)を含む計25 μ lの反応液を調製した後、サーマルサイクラー(Thermal Cycler 480, 宝酒造、大津)を用いて、94 $^{\circ}$ C \times 4分のincubation後、94 $^{\circ}$ C \times 1分、56 $^{\circ}$ C \times 1分、72 $^{\circ}$ C \times 1分を計30サイクル、その後72 $^{\circ}$ C \times 10分のfinal extensionを行い、polymerase chain reaction法(PCR)による増幅を行った。PCR産物のサイズは201bpであった。増幅したPCR産物を2.0U BsrDI(New England Biolabs., Beverly, MA)を用いて65 $^{\circ}$ C \times 3時間で切断し、Tris-ホウ酸EDTA緩衝液を用いて3% Nusieve GTGアガロースゲル(FMC Bioproducts, Rockland, ME)にて電気泳動を行い、ethidium bromide染色後UV下にて観察した。BsrDI切断後の断片は、Arg/Arg: 14, 56, 131 bp, Arg/Gly: 14, 23, 56, 108, 131 bp, Gly/Gly: 14, 23, 56, 108 bpであった。

3. Frequently Sampled Insulin - Modified Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)

スルホニル尿素薬、ピグアナイド薬、チアゾリジン誘導体は検査の72時間前、中間型インスリンは48時間前、 α -グルコシダーゼ阻害薬と速効型インスリンは12時間前に中止した。検査は一晚の絶食後、午前8時より開始した。22ゲージの留置針を両側肘静脈にそれぞれ留置し、検査中は生理食塩水を75 ml/時で点滴静注した。被験者に15分間の安静臥位を保たせた後、検査前値の採血を行い、検査開始と共にブドウ糖(0.3 g/kg; 50%溶液として)を2分以内で静注し、ついで検査開始20分後、速効型ヒトインスリン(0.05~0.07 単位/kg; Novo Nordisk Pharmaceuticals, Princeton, NJ)をボラスで静注した。検査開始後2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180分と経時的に採血を行い、血糖値と血中インスリン濃度を測定した¹¹⁾。血糖値はhexokinase-G-6-PDH法(シノテスト, 東京)にて、血中インスリン濃度はmicroparticle EIA法(ダイナボット, 東京)にて測定した(CV値3.19~3.27%)。

Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-R)及びHOMA- β は下記の如く算出した¹²⁾。

$$\text{HOMA-R} = \text{空腹時血中インスリン濃度} (\mu\text{U/ml}) \times \text{血糖値} (\text{mg/dl}) / 405$$

$$\text{HOMA-}\beta = \text{空腹時血中インスリン濃度} (\mu\text{U/ml}) \times 360 / (\text{血糖値} (\text{mg/dl}) - 63)$$

acute insulin response to glucose (AIRg), insulin sensitivity (Si)及びglucose effectiveness (Sg)は、経時的に採血した血中インスリン濃度及び血糖値より、ミニマルモデル法¹³⁾¹⁴⁾を用いて算出した。

4. 臨床生化学検査

全ての患者において、FSIVGTT施行時の前採血にて、血中HbA1c、ヘモグロビン濃度、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、アポリポ蛋白、Lp(a)、尿酸、CRPを測定した。

5. 定義

安静臥位による収縮期血圧が140mmHg以上、または拡張期血圧が90mmHg以上、あるいはすでに降圧剤を服用している場合を高血圧症とした¹⁵⁾。

糖尿病性網膜症はDevisらの分類¹⁶⁾に従って、網膜症なし、単純型、前増殖型、増殖型に分類した。

糖尿病性腎症については、24時間尿中アルブミン排泄率が $15\mu\text{g}/\text{分}$ 以上かつ $200\mu\text{g}/\text{分}$ 未満¹⁷⁾、あるいは早朝尿のアルブミン-クレアチニン比が $30\text{mg}/\text{gCr}$ 以上かつ $300\text{mg}/\text{gCr}$ 未満¹⁸⁾の場合を微量アルブミン尿とし、AER $200\mu\text{g}/\text{分}$ 以上あるいはACR $300\text{mg}/\text{gCr}$ 以上の場合を顕性蛋白尿とした。

糖尿病性神経障害については、(1)両側足趾先及び足裏のしびれ、疼痛、感覚低下、感覚異常のうちいずれかの症状の存在、(2)両側足関節内踝での振動覚の低下(128Hz音叉にて10秒未満)、(3)両側アキレス腱反射の低下あるいは消失、のうち2項目以上を満たす場合を神経障害ありとした¹⁹⁾。また、臨床的に明らかな糖尿病性自律神経障害がある場合も、神経障害ありとした。

6. データの解析

β_2 受容体 Arg16Gly 多型により患者を3群(Arg/Arg群, Arg/Gly群, Gly/Gly群)に分け、3群間で各々の患者背景、FSIVGTT(ミニマルモデル法)による各指標、臨床生化学検査値を、Mann-WhitneyのU検定と χ^2 検定あるいはFisherの直接確率法を用いて比較検討し、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

1. β_2 受容体 Arg16Gly 多型と患者背景との関連

対象者51名のうち、Arg/Arg型は18名、Arg/Gly型は20名、Gly/Gly型は13名であり、Gly16アレル頻度は0.45であった。

表1に示すように、性、年齢、糖尿病推定罹患歴、BMIは3群で有意な差を認めず、高血圧症患者、喫煙、高脂血症薬服用患者、アスピリン服用

表1 β_2 受容体 Arg16Gly 多型別にみた患者背景

対象数 (男/女)	Arg/Arg 18 (15/3)	Arg/Gly 20 (18/2)	Gly/Gly 13 (11/2)
年齢 (年)	58.9±3.3	57.6±2.6	59.2±4.3
糖尿病罹病歴 (年)	11.3±2.0	9.4±1.7	10.4±1.8
BMI (kg/m ²)	21.9±0.6	23.5±0.5	23.1±0.7
男性	21.8±0.7	23.8±0.6	22.9±0.8
腹囲 (cm)	80.9±1.8	84.5±3.1	79.0±6.5
男性	81.8±2.0	86.8±2.2	79.0±6.5
収縮期血圧 (mmHg)	118±2	125±3	130±6
拡張期血圧 (mmHg)	68±2	71±2	75±4
高血圧症 (%)	44	60	69
高脂血症薬服用者 (%)	28	50	38
アスピリン服用者 (%)	28	35	46
喫煙者 (%)	39	30	31
糖尿病の治療内容 (%)			
食事療法のみ	28	45	54
経口糖尿病薬	38	40	15
経口糖尿病薬とインスリン	17	10	0
インスリン	17	5	31
糖尿病性網膜症 (%)			
なし	44	80	69
単純型	17	10	8
前増殖型	22	5	15
増殖型	17	5	8
cf. 前増殖型～増殖型	39	10	23
微量アルブミン尿～顕性蛋白尿 (%)	44	20	31
糖尿病性神経障害 (%)	61	40	38
虚血性心疾患 (%)	33	40	46
脳血管障害 (%)	11	20	8
閉塞性動脈硬化症 (%)	11	20	15
メタボリックシンドローム (%)	44	50	69

Data = mean ± SE. *p*, 全て有意差なし.

患者, 糖尿病に対する薬物治療を受けている患者の頻度にも差は認められなかった. Gly/Gly 群では Arg/Arg 群に比して収縮期血圧が高い傾向が見られたものの, 有意な差ではなかった (130 ± 6 対 118 ± 2mmHg, *p* = 0.085). 糖尿病性網膜症, 微量アルブミン尿～顕性蛋白尿, 糖尿病性神経障害, 大血管障害, メタボリックシンドローム²⁰⁾を有する者の頻度についても, 有意な差は認められなかった.

2. β_2 受容体 Arg16Gly 多型とインスリン抵抗性との関連

FSIVGTTにおけるブドウ糖及びインスリン静注負荷に対する血糖値と血中インスリン濃度の経時的变化を図1及び2に示す. Gly/Gly 群では Arg/Arg 群に比して空腹時血中インスリン濃度は有意に高値であり (6.39 ± 0.71 対 3.83 ± 0.57 μ U/ml, *p* = 0.006), HOMA-R も Gly/Gly 群では Arg/Arg 群に比して有意に高値を示した (2.11 ± 0.27 対 1.30 ± 0.23, *p* = 0.007) が, ミニマ

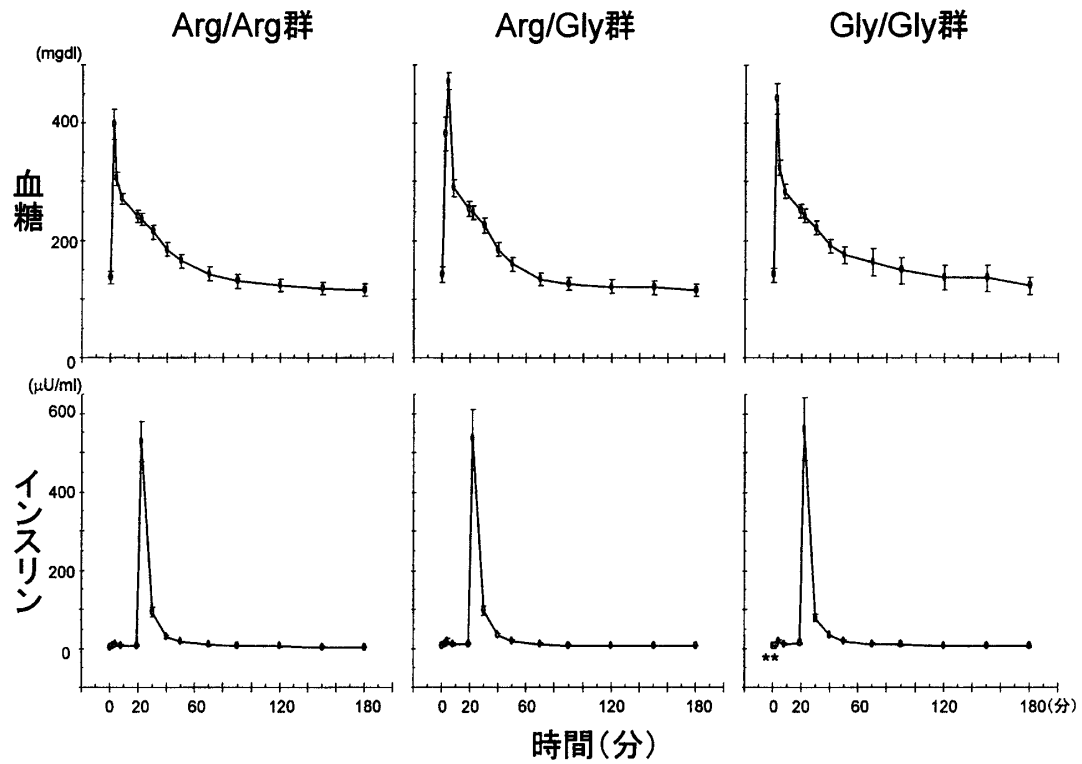


図1 β_2 受容体 Arg16Gly 多型別にみた FSIVGTT における血糖値と血中インスリン濃度の経時変化. インスリン (0.05 ~ 0.07 単位/kg) は開始後 20 分で静注した. (mean \pm SE, ** p < 0.01).

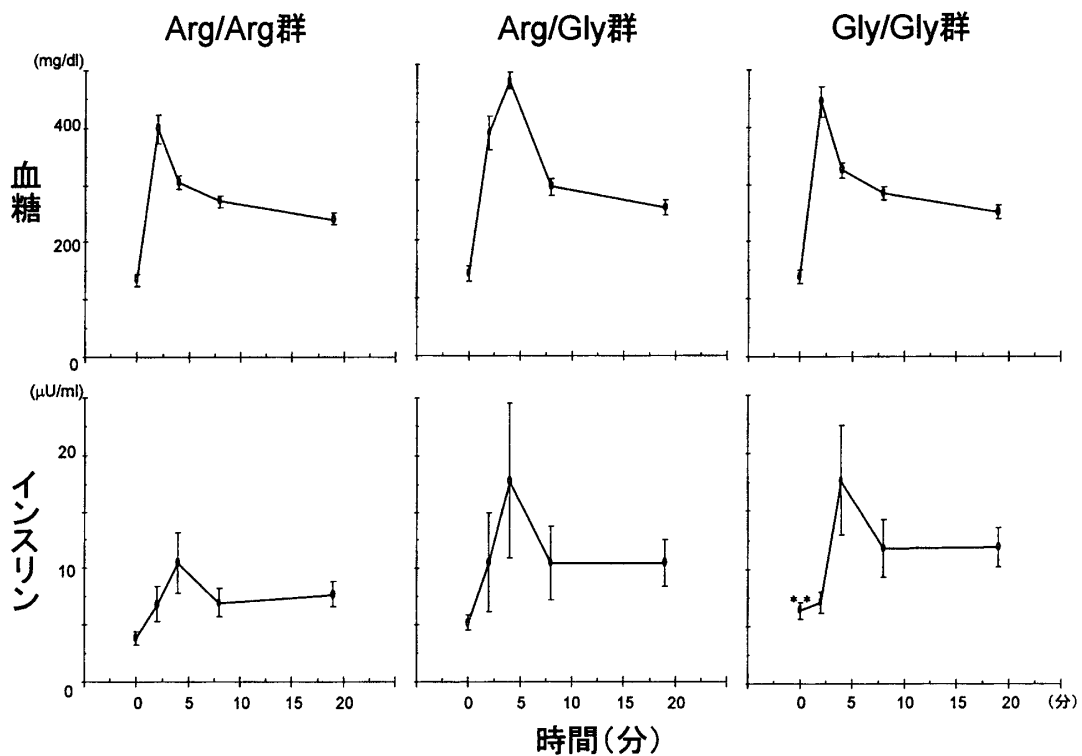


図2 β_2 受容体 Arg16Gly 多型別にみた AIRg. ブドウ糖 (0.3g/kg) は開始 0 分で静注した. (mean \pm SE, ** p < 0.01).

表2 β_2 受容体 Arg16Gly 多型別にみた FSIVGTT の結果

対象数 (男/女)	Arg/Arg 18 (15/3)	Arg/Gly 20 (18/2)	Gly/Gly 13 (11/2)
空腹時血糖値 (mg/dl)	135.4±10.5	140.7±12.5	139.0±12.5
空腹時インスリン濃度 (mU/ml)	3.83±0.57	5.25±0.63	6.39±0.71**
HOMA-R	1.30±0.23	1.76±0.22	2.11±0.27**
HOMA- β (%)	26.5±4.6	35.4±5.9	49.0±12.1
血糖下曲線 _{0-10分} (min×mg/dl)	1572±83	1638±68	1791±83
AIRg (mU/ml)	39.7±15.3	69.8±40.4	61.2±22.2
AIRg/空腹時インスリン濃度	14.54±5.72	14.66±7.95	9.00±3.02
AIRg/血糖下曲線 _{0-10分}	0.024±0.009	0.043±0.024	0.039±0.013
Si (×10 ⁻⁴ min ⁻¹ per mU/ml)	1.30±0.27	1.57±0.27	0.97±0.26
Di (Si×AIRg)	87.0±48.5	143.1±78.7	85.1±53.5
Sg (min ⁻¹)	0.017±0.001	0.017±0.001	0.021±0.002

Data = mean ± SE.

** Arg/Arg 群に比して有意差あり, $p < 0.01$.

ルモデル法による Si では 3 群間に有意な差を認めず, Sg についても有意な差を認めなかった (表 2).

3. β_2 受容体 Arg16Gly 多型とインスリン分泌との関連

前述の如く, Gly/Gly 群では Arg/Arg 群に比して空腹時血中インスリン濃度は有意に高値であった (6.39 ± 0.71 対 3.83 ± 0.57 μ U/ml, $p = 0.006$) が, HOMA- β には差を認めず, またミニマルモデル法による AIRg には有意な差を認めなかった (表 2).

4. β_2 受容体 Arg16Gly 多型と他の臨床生化学検査値との関連

Lp(a) については Gly/Gly 群では Arg/Gly 群に比して有意に高値であった (39.2 ± 8.6 対 16.5 ± 5.8 mg/dl, $p < 0.05$) が, 他の臨床生化学検査値については, 3 群間で差は認められなかった (表 3).

考 察

1. β_2 受容体 Arg16Gly 多型とインスリン抵抗性

今回我々は, β_2 受容体 Arg16Gly 多型において, Gly/Gly 群では Arg/Arg 群に比して空腹時血

中インスリン濃度及び HOMA-R が有意に高値であることを報告した.

ヒト β_2 受容体は血管平滑筋, 気管支平滑筋, 脂肪組織, 膵 β 細胞などの数多くの組織に発現し, 血管拡張⁸⁾, 気管支平滑筋の弛緩²¹⁾, 脂肪分解⁶⁾⁷⁾, インスリン分泌⁹⁾ など, 様々な生体反応を調節している²²⁾.

β_2 アドレナリン受容体 Gly16 アレルは高血圧症に関与するという報告がある²³⁾. 本研究でも, 有意な差ではなかったものの, Gly/Gly 群では収縮期血圧が高い傾向が見られた. また, 同アレルは agonist による血管拡張作用を阻害する²⁴⁾ という報告もある. これらを説明するメカニズムとして, β_2 受容体 Gly16 アレルは agonist-promoted downregulation を促進することによって末梢血管拡張作用を阻害するのではないかと考察する報告があり²³⁾²⁵⁾²⁶⁾, また実際, この agonist-promoted downregulation の促進は, Gly 変異型 β_2 アドレナリン受容体を強制発現させた線維芽細胞²⁷⁾ や気道平滑筋細胞²⁸⁾ にて証明されている.

ところで, 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²⁹⁾ ことから, この β_2 受容体 Gly アレルによる agonist-

表3 β_2 受容体 Arg16Gly 多型別にみた臨床生化学検査値

対象数 (男/女)	Arg/Arg 18 (15/3)	Arg/Gly 20 (18/2)	Gly/Gly 13 (11/2)
HbA1c (%)	8.1±0.3	7.5±0.4	7.6±0.6
ヘモグロビン濃度 (g/dl)	12.9±0.4	13.7±0.4	13.8±0.4
総コレステロール (mg/dl) ^a	203.3±12.9	192.1±11.9	183.9±8.9
LDLコレステロール (mg/dl) ^a	125.2±11.9	115.6±10.6	117.7±8.5
HDLコレステロール (mg/dl) ^a	46.6±2.6	45.0±3.1	45.1±4.7
中性脂肪 (mg/dl) ^a	154.5±37.7	137.3±26.5	95.3±15.5
アポ A1 (mg/dl) ^a	119.4±7.3	111.0±7.2	110.9±9.1
アポ A2 (mg/dl) ^a	25.0±2.1	23.3±1.8	19.7±1.1
アポ B (mg/dl) ^a	103.6±10.4	100.1±10.1	95.8±6.8
アポ C2 (mg/dl) ^a	4.60±0.72	5.31±0.93	3.47±0.60
アポ C3 (mg/dl) ^a	8.98±1.01	9.09±1.36	7.37±1.01
アポ E (mg/dl) ^a	4.26±0.48	3.87±0.45	3.87±0.25
Lp(a) (mg/dl) ^a	35.5±10.9	16.5±5.8	39.2±8.6*
尿酸 (mg/dl)	5.30±0.27	4.81±0.33	5.40±0.38
CRP (mg/dl)	0.25±0.10	0.17±0.02	0.35±0.10

Data = mean ± SE.

^a 高脂血症薬服用者を除く

* Arg/Gly 群に比して有意差あり, $p < 0.05$.

promoted downregulation の促進が, β_2 受容体を介した末梢血管拡張作用を阻害しインスリン抵抗性を惹起している可能性があり, これは今回我々が見出した Gly/Gly 群での空腹時血中インスリン濃度の上昇や HOMA-R 高値という所見を説明しうるのかもしれない.

一方, 脂肪組織での脂肪分解は β_{1-3} アドレナリン受容体を介したカテコラミンの作用により制御されている³⁰⁾³¹⁾. なかでも β_2 受容体は中心的な役割を担っており, 脂肪分解と脂肪組織の血流増加を促進する⁶⁾⁷⁾. Gly16 アレルはヒト脂肪細胞におけるカテコラミンによる脂肪分解に対する感受性を増強するという報告がある¹⁰⁾. また, Gly アレルを有する者は, Arg/Arg 群に比して減量療法による体重減少効果が大きいという報告もある³²⁾. よって, Gly/Gly 群で空腹時血中インスリン濃度と HOMA-R が高くなる機序として, 脂肪細胞におけるカテコラミンによる脂肪分解が促進され, 門脈血中の遊離脂肪酸濃度が高まり, 膵 β 細胞からのインスリン分泌と, 肝でのインス

リン抵抗性が増大し³³⁾⁻³⁵⁾, 空腹時血中インスリン濃度と HOMA-R が上昇するという機序も推察され, 今後の検討課題である.

本研究では, ミニマルモデル法による Si 値は Gly/Gly 群で最も低値であったが, 統計学的には有意ではなかった. 一方, HOMA-R は同群が有意に低値であった. この違いの機序として, ミニマルモデル法は全身の動的なインスリン感受性を評価しているのに対し, HOMA-R は主に肝・膵におけるインスリン抵抗性を表すとされており, 前述のように, Gly/Gly 群では門脈血中の遊離脂肪酸の増加により肝インスリン抵抗性増大を来している可能性があり, HOMA-R の方がより強く相関したものと推察される.

2. β_2 受容体 Arg16Gly 多型と膵 β 細胞のインスリン分泌能

本研究では, Gly/Gly 群では空腹時血中インスリン濃度が有意に高値であったが, HOMA- β 及び AIRg については有意な差はみられず, β_2 受容体の Gly16 アレルが膵 β 細胞のインスリン分泌に

影響を及ぼすという確証は得られなかった。

AIRgは「ブドウ糖静注に対しての」急性インスリン分泌反応であるが、これは主としてカテコラミンを介したインスリン分泌反応を表すものではないのかもしれない。従って、Gly16アレルは空腹時血中インスリン濃度の上昇に関連するのにも関わらず、AIRgの上昇には関連しないのであろうとも推察しうる。

今後、アレル受容体の膵 β 細胞への発現実験により、 β_2 受容体のインスリン分泌に対する直接的役割が明らかになるものと思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の御指導及び論文の御校閲を頂きました相澤義房教授、羽入修博士、中川理博士に深謝致します。また、本研究の為に様々な面から御協力を頂きました、新潟大学大学院医歯学総合研究科内分泌・代謝学分野の鈴木克典博士をはじめとする諸博士・大学院生・医員・技官の皆様にあらためて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Raffel LJ, Scheuner MT and Rotter JI: Genetics of diabetes. In: Porte D, Sherwin RS (eds) *Ellenberg & Rifkin's diabetes mellitus: theory and practice*. 5th ed, Appleton & Lange, Stamford, pp401-454 1997.
- 2) Groop LC and Tuomi T: Non-insulin-dependent diabetes mellitus — a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 29: 37-53 1997.
- 3) 糖尿病診断基準検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 42: 385-404 1999.
- 4) Silver KD and Shuldiner AR: Candidate genes for type 2 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI and Olefsky JM (eds) *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp705-719 2000.
- 5) Walston J, Silver K, Hilfiker H, Andersen RE, Seibert M, Beamer B, Roth J, Poehlman E and Shuldiner AR: Insulin response to glucose is lower in individuals homozygous for the Arg64 variant of the β_3 -adrenergic receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4019-4022 2000.
- 6) Enocksson S, Shimizu M, Lönnqvist F, Nordenstrom J and Arner P: Demonstration of an *in vivo* functional β_3 -adrenoceptor in man. *J Clin Invest* 95: 2239-2245 1995.
- 7) Barbe P, Millet L, Galitzky J, Låfontan M and Berlan M: *In situ* assessment of the role of the β_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoceptors in the control of lipolysis and nutritive blood flow in human subcutaneous adipose tissue. *Br J Pharmacol* 117: 907-913 1996.
- 8) Guimarães S and Moura D: Vascular adrenoceptors: an update [erratum in *Pharmacol Rev* 53: 451 2001]. *Pharmacol Rev* 53: 319-356 2001.
- 9) Lacey RJ, Cable HC, James RF, London NJ, Scarpello JH and Morgan NG: Concentration-dependent effects of adrenaline on the profile of insulin secretion from isolated human islets of Langerhans. *J Endocrinol* 138: 555-563 1993.
- 10) Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L and Arner P: Human β_2 -adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte β_2 -adrenoceptor function. *J Clin Invest* 100: 3005-3013 1997.
- 11) Welch S, Gebhart SS, Bergman RN and Phillips LS: Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1508-1518 1990.
- 12) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS and Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419 1985.
- 13) Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR and Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236: E667-E677 1979.
- 14) Pacini G and Bergman RN: MINMOD: a com-

- puter program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed* 23: 113-122 1986.
- 15) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン 2000年版 (JSH 2000). 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 16) Davis MD, Myers FL and Bresnick GH: Natural evolution. In: L'Esperance FA Jr (ed) *Current diagnosis and management of chorioretinal disease*. Mosby, St Louis, pp179-184 1977.
- 17) 糖尿病性腎症早期診断基準. 平成2年度糖尿病調査研究報告書, p251, 厚生省, 1991.
- 18) American Diabetes Association: *Diabetic nephropathy*. *Diabetes Care* 22: S66-S69 1999.
- 19) 糖尿病性神経障害を考える会: 糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準. *自律神経* 10: 169 2000.
- 20) Alberti KGMM and Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553 1998.
- 21) Johnson M: The β -adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 158: S146-S153 1998.
- 22) Insel PA: Adrenergic receptors - evolving concepts and clinical implications. *N Engl J Med* 334: 580-585 1996.
- 23) Kotanko P, Binder A, Tasker J, DeFreitas P, Kamdar S, Clark AJ, Skrabal F and Caulfield M: Essential hypertension in African Caribbeans associates with a variant of the β_2 -adrenoceptor. *Hypertension* 30: 773-776 1997.
- 24) Gratze G, Fortin J, Labugger R, Binder A, Kotanko P, Timmermann B, Luft FC, Hoehle MR and Skrabal F: β_2 -adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians. *Hypertension* 33: 1425-1430 1999.
- 25) O'Byrne S and Caulfield M: Genetics of hypertension. Therapeutic implications. *Drugs* 56: 203-214 1998.
- 26) Liggett SB: Molecular and genetic basis of β_2 -adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol* 104: S42-S46 1999.
- 27) Green SA, Turki J, Innis M and Liggett SB: Amino-terminal polymorphisms of the human β_2 -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties [erratum in *Biochemistry* 33: 14368, 1994]. *Biochemistry* 33: 9414-9419 1994.
- 28) Green SA, Turki J, Bejarano P, Hall IP and Liggett SB: Influence of β_2 -adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13: 25-33 1995.
- 29) Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A and Hardin D: Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 21: 129-135 1993.
- 30) Lãfontan M and Berlan M: Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 34: 1057-1091, 1993.
- 31) Arner P: Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 27: 435-438 1995.
- 32) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A and Kondo M: β_2 -adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 353: 1976 1999.
- 33) Boden G, Chen X, Rosner J and Barton M: Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 44: 1239-1242 1995.
- 34) Boden G: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM [erratum in *Diabetes* 46: 536, 1997]. *Diabetes* 46: 3-10 1997.
- 35) Bollheimer LC, Skelly RH, Chester MW, McGarry JD and Rhodes CJ: Chronic exposure to free fatty acid reduces pancreatic β cell insulin content by increasing basal insulin secretion that is not compensated for by a corresponding increase in proinsulin biosynthesis translation. *J Clin Invest* 101: 1094-1101 1998.