食事組成が血漿インクレチン値に及ぼす影響

小川恒夫*, 穂積李沙, 木本早紀

南九州大学 管理栄養学科 生理学研究室 〒880-0032 宮崎県宮崎市霧島5丁目1-2

Effects of meal composition on plasma incretin levels

Tsuneo Ogawa*, Risa Hozumi, Saki Kimoto

Laboratory of Physiology

Department of Nutrition Management, Minami Kyushu University

5-1-2 Kirishima, Miyazaki, 880-0032 Japan

Three major nutrients, i.e. protein, fat and carbohydrate in the intestines stimulate incretin secretion in different mechanisms. Recently, the diet in Japanese people has changed and nutritional balance has been disturbed. Therefore, in the present study, effects of food composition on plasma incretin levels were investigated. Seven healthy female university students aged 21 to 22 were enrolled. Three different breakfasts i.e. high carbohydrate meal (HC) (PFC ratio = 7:3:90), moderate carbohydrate meal (MC) (PFC ratio = 22:17:61), low carbohydrate meal(LC) (PFC ratio = 43:49:8)were taken at 9:00 AM in about 20 min in fasting conditions. Those three experiments were conducted with an interval of at least two weeks each other. Blood was taken from cubital vein before and 30, 60 and 120 min after each meal, and plasma glucose, triglyceride, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels were measured. Areas under curves (AUC) were calculated based on the plasma levels. The glucose AUC reduced with the decrease in carbohydrate content in the meal. The triglyceride AUCs in MC and LC were significantly higher than that in HC. The insulin AUC in LC was significantly lower than those in HC and MC. The GIP AUCs in MC and LC were significantly higher than that in HC. The GLP-1 AUC in LC was significantly higher than those in HC and MC. From the results above, it can be said that protein or fat elicited greater incretin secretion compared to carbohydrate. Because secretion of insulin decreased, GIP did not change and GLP-1 increased in LC compared to MC, weight loss seen in low-carbohydrate diet may be partly caused by the changes of these hormones.

Key words:incretin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), food composition.

緒言

インクレチンは食後に腸管より分泌されるホルモンで、膵臓の β 細胞に働いて高血糖時のインスリン分泌を増強させる作用を有している. 現在, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) ξ glucagon-like peptide-1 (GLP-1)の2つのホルモンがインクレチンとして知られている. インクレチンは腸管壁にある腸管

内分泌細胞で産生され血中に分泌されるが、GIPを産生する細胞はK細胞、GLP-1を産生する細胞はL細胞と呼ばれている¹⁾. K細胞は主に十二指腸と空腸に見られるのに対し、L細胞は小腸から大腸にかけて広く存在しており特に回腸末端部に多く見られる. これらの内分泌細胞の多くは腸管壁の腸管内腔側に存在し、腸管内の糖質、脂質、タンパク質を感知しインクレチン分泌を刺激している. 消化管内のグルコースはsodium glucose transporter 1 (SGLT1)とよばれる輸送体によって腸管壁の細胞内に吸収されるが、この際に細

^{*}連絡著者: E-mail:togawa@nankyudai.ac.jp

胞膜が脱分極し細胞膜電位が変化することにより細 胞内に Ca^{2+} が流入しインクレチン分泌が刺激される 2 . 食事中の中性脂肪は消化管内で分解されて脂肪酸やモ ノグリセライドとなるが、これらは腸管内分泌細胞に 見られるGタンパク質共役受容体(GPR40, GPR119, GPR120) に作用し、フォスフォリパーゼ Cおよびイノ シトール3リン酸を介して細胞内Ca²⁺濃度を上昇させ てインクレチン分泌を刺激している³⁻⁵⁾. タンパク質 については、いくつかのアミノ酸がインクレチン分泌 に関与しているとの報告がある. グルタミンは細胞内 のCa²⁺およびcAMP濃度を上昇させる事によって、オ ルニチンはGタンパク質共役受容体(GPRC 6A)を介し て、フェニルアラニンはCaSR(カルシウム感受性受容 体)を介してそれぞれインクレチンの分泌を刺激して いる6-8). 以上のことから腸管内に入った3大栄養素 はいずれもインクレチンの分泌を刺激することが分 かっている. ここで我々が日常摂取している食事につ いて考えてみると、もともと日本人は栄養バランスの よい和食を摂取していたが、最近はコンビニ食や外食 の普及、減量のための低糖質ダイエットなど栄養バランスが偏った食事を摂取している者も少なくない。そこで今回我々は栄養バランスの偏りがインクレチン分泌に与える影響を調べるために通常食に近い中炭水化物食(MC)、MCに比べて炭水化物量を増減させた高炭水化物食(HC)、低炭水化物食(LC)の3種類の献立を作成した。これらの食事を別の日に摂取し、摂取後のインクレチンの血中濃度を測定して栄養バランスとインクレチンとの関連を検討した。

方法

1. 対象

南九州大学管理栄養学科の健康な女子学生(21~22歳)で、研究に同意した7名を対象とした。本研究はヘルシンキ宣言の精神に則り、南九州大学倫理委員会の承認を経て実施した。毎年行われる大学の健康診断

表1 3種類の献立 高炭水化物食(HC)の献立

| 献立名 | 材料 | 重量 (g) | カロリー (kcal |) タンパク質 (g) | 脂質(g) | 炭水化物(g) |
|--------|-----|--------|------------|-------------|-------|---------|
| トースト | 食パン | 90 | 237 | 8.4 | 3.9 | 42.0 |
| | 蜂蜜 | 30 | 88 | 0.1 | 0 | 23.9 |
| バナナ | | 100 | 86 | 1.1 | 0.2 | 22.5 |
| 野菜ジュース | | 200 | 80 | 0.6 | 0 | 19.3 |
| ヨーグルト | | 80 | 62 | 1.0 | 0.1 | 14.9 |
| 合計 | | 320 | 553 | 10.1 | 4.2 | 122.6 |

中炭水化物食 (MC) の献立

| 献立名 | 材料 | 重量 (g) | カロリー (kcal) | タンパク質 (g) | 脂質 (g) | 炭水化物(g) |
|--------------|--------|--------|-------------|-----------|--------|---------|
| トースト | 食パン | 90 | 237 | 8.4 | 3.9 | 42.0 |
| | イチゴジャム | 25 | 49 | 0.1 | 微量 | 12.1 |
| 目玉焼き | 卵(2個) | 100 | 152 | 12.4 | 10.4 | 0.4 |
| | 植物油 | 2 | 18 | 0 | 2.0 | 0 |
| ハムとほうれん草のソテー | | | | | | |
| | ハム | 10 | 20 | 1.7 | 1.4 | 0.1 |
| | ほうれん草 | 50 | 10 | 1.1 | 0.3 | 1.6 |
| | バター | 2 | 15 | 微量 | 1.6 | 微量 |
| | トマト | 20 | 6 | 0.2 | 微量 | 1.4 |
| バナナ | | 50 | 43 | 0.6 | 0.1 | 11.3 |
| 合計 | | 349 | 550 | 24.5 | 19.7 | 68.9 |

低炭水化物食 (LC) の献立

| 献立名 | 材料 | 重量 (g) | カロリー (kcal |) タンパク質 (g) | 脂質 (g) | 炭水化物(g) |
|--------|----------|--------|------------|-------------|--------|---------|
| トースト | 低糖質パン | 80 | 212 | 18.2 | 11.0 | 3.2 |
| | マーガリン | 8 | 61 | 微量 | 6.5 | 0.2 |
| 目玉焼き | 卵(2個) | 100 | 152 | 12.4 | 10.4 | 0.4 |
| | 植物油 | 2 | 18 | 0 | 2.0 | 0 |
| ベーコンとほ | うれん草のソテー | - | | | | |
| | ベーコン | 20 | 81 | 2.7 | 7.9 | 0.1 |
| | ほうれん草 | 50 | 10 | 1.1 | 0.3 | 1.6 |
| | バター | 2 | 15 | 微量 | 1.6 | 微量 |
| トマト | | 20 | 6 | 0.2 | 微量 | 1.4 |
| 合計 | | 282 | 555 | 34.6 | 39.7 | 6.9 |

で、血圧、血糖、血中脂質に異常がないことを確かめて実験を開始した.

2. 体脂肪率, 血圧測定

実験開始時に身長,体重,体脂肪,血圧を測定した. 体脂肪率はオムロン体脂肪計(HBF-306),血圧はオムロン電子血圧計(HEM-7130)を用いた.

3. 実験方法

炭水化物量を変化させた3種類の朝食(HC, MC, LC)を2週間以上の間隔をあけて摂取し、それぞれの朝食摂取前後に採血を行った。各食事の献立を表1に示す。食事の献立を作成するにあたり総カロリーは同じになるようにした。総カロリーとPFC比(タンパク質・脂質・炭水化物の重量比)を表2に示す。各実験の前日夜9時より絶食とし、朝9時に肘静脈よりEDTA-2Na入りの採血管で採血した。その後、上記のいずれかの朝食を20分かけて摂取し、摂取終了後より30分、60分、120分後に肘静脈よりEDTA-2Na入り採血管で採血した。前日夜より実験開始までの水、お茶などカロリーを含まない水分摂取は自由とした。実験開始後から終了までの間、運動は控えることとした。

表2. 3種類の食事の比較

| 食事名 | 総カロリー (Kcal) | PFC 比 |
|------------|--------------|------------|
| 高炭水化物食(HC) | 553 | 7 : 3 : 90 |
| 中炭水化物食(MC) | 550 | 22:17:61 |
| 低炭水化物食(LC) | 555 | 43:49:8 |

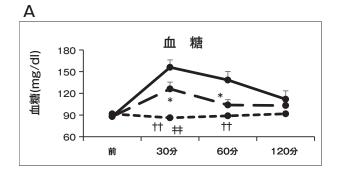
PFC 比:タンパク質、脂質、炭水化物の重量比

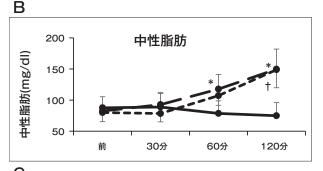
4. 血液の測定方法

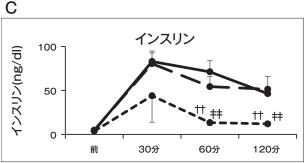
採血した血液を3000回転で15分間遠心分離して得ら れた血漿を複数のチューブに分注し-20℃で保存し た. 総コレステロール, HDL-コレステロール, グルコー スおよび中性脂肪は富士ドライケム臨床化学分析装 置(FDC3500)および富士ドライケムスライド(TCHO-PIII, HDL-C-PIII, GLU-PIII, TG-PIII)を使用して測 定した. LDL-コレステロールは(総コレステロール) - (HDL-コレステロール) - (中性脂肪 / 5)の計算式 で計算した値を使用した. インスリンはMercodia社の ELISAキット (Mercodia Human Insulin ELISA Kit, 10-1113-01)、GIPおよびGLP-1はIBL社のELISAキット(Human GIP, Total Assay Kit, #27203 およびGLP-1, Inactive form Assay Kit, #27788) を使用して測定した. 各血液検査項 目について、食前から食後2時間までのグラフから 三角形および台形の面積の公式を使って曲線下面積 (AUC)を求めた.

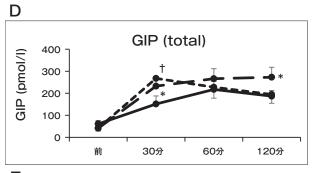
5. 統計処理

採血結果およびAUCについて、3種類の献立で比較し、対応のあるt検定を用いて解析した。統計解析にはエクセル統計(Ver 7.0)(株式会社エスミ)を使用した。p<0.05を有意差有りとした。被験者の特性については平均値±標準偏差で示し(表3)、献立毎の血液検査結果については平均値±標準誤差で示した(図1、図2)。









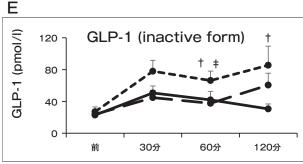
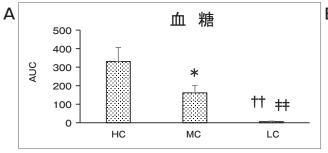
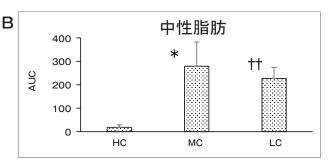
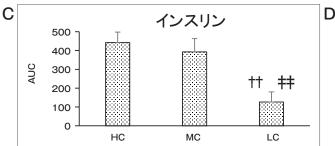


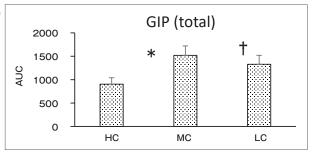
図1. 食事摂取前後の血中濃度.

——高炭水化物食(HC)——中炭水化物食(MC) ——低炭水化物食(LC)GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide. GLP-1: glucagon-like peptide-1. *<0.5, **<0.01, HC v.s. MC. †<0.5, † †<0.01, HC v.s. LC. ‡<0.5, ‡ ‡<0.01, MC v.s. LC. n=7









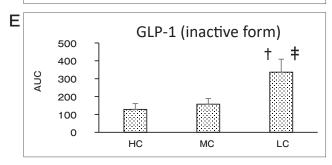


図2. 食事摂取後2時間の血中濃度曲線下面積 (AUC). GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide. GLP-1: glucagon-like peptide-1. HC:高炭水化物食、MC:中炭水化物食、LC:低炭水化物食. *<0.05, **<0.01, HC v.s. MC. †<0.05、† †<0.01, HC v.s. LC. ‡<0.05, ‡ ‡<0.01, MC v.s. LC. n=7

結果

1. 被験者の体格, 血圧, 採血結果

被験者7名の体格検査,血圧,採血結果の平均値は すべて正常範囲であった(表3).

表3. 被験者の特性

| 項目 | 平均 ± 標準偏差 |
|-------------|----------------------------|
| 身長 | 153.8 ± 1.3 cm |
| BMI | 20.8 ± 2.0 |
| 体脂肪率 | $28.7 \pm 3.3 \%$ |
| 収縮期血圧 | $100 \pm 9.7 \text{ mmHg}$ |
| 拡張期血圧 | $63 \pm 4.9 \text{ mmHg}$ |
| 血糖 | $86 \pm 2.9 \text{ mg/dl}$ |
| 中性脂肪 | $73 \pm 21 \text{ mg/dl}$ |
| HDL-コレステロール | $70 \pm 10 \text{ mg/dl}$ |
| LDL-コレステロール | $121 \pm 24 \text{ mg/dl}$ |

BMI: body mass index, HDL: high-density lipoprotein LDL: low-density lipoprotein. n=7

2. 血液検査結果

血糖値は食後30分および60分でHC摂取に比べMCおよびLCで有意に低下し、食後30分でMCに比べLCで有意に低下した(図1). 中性脂肪は食後60分および120分でHCに比べMCで有意に増加し、食後120分でHCに比べLCで有意に増加した。インスリンは食後60分および120分でHCおよびMCに比べLCで有意に低下した。GIPは食後30分および120分でHCに比べMCで有

意に増加し、食後30分でHCに比べLCで有意に増加した。GLP-1は食後60分および120分でHCに比べLCで有意に増加した。

図1の血液検査のグラフより台形および三角形の面積公式を使ってAUCを計算した(図2). 血糖のAUCは、MCではHCに比べ有意に低下し、LCではMCおよびHCに比べ有意に低下した。中性脂肪のAUCは、MCおよびLCではHCに比べ有意に増加したが、MCとLCの間では差が認められなかった。インスリンのAUCはHCおよびMCに比べLCで有意に低下したが、HCとMCの間では差が認められなかった。GIPのAUCはMCおよびLCではHCに比べ有意に増加したが、MCとLCの間では差が認められなかった。GLP-1のAUCはLCではHCおよびMCに比べ有意に増加したが、HCとMCの間では差が認められなかった。

考察

今回作成した3種類の献立に含まれる炭水化物量は、HC、MC、LCでそれぞれ122.6g、68.9g、6.9gであるが、炭水化物の含有量が減るに従って食後血糖および血糖曲線のAUCは減少した。消化管内のグルコースは小腸上皮細胞の管腔側からNa $^{+}$ /グルコース共輸送体であるsodium dependent glucose transporter 1 (SGLT1)により上皮細胞内へ吸収され、glucose transporter 2 (GLUT2)により上皮細胞の基底膜側から血管内へ移動する 9 、食事中のグルコース量が増えるとSGLT1の

遺伝子およびタンパク質の発現量が増加すると報告されている¹⁰⁾. またGLUT2を介した腸管上皮細胞から血管内への移動は促進拡散により行われており, グルコースの濃度差によって移動速度が決まる¹¹⁾. 以上の事より, 消化管内のグルコース量が増加するとグルコースの吸収量が増加し血糖値が増加することになる.

3種類の献立に含まれる脂質量は、HC、MC、LCではそれぞれ4.2g、19.7g、39.7gとなった。食後の中性脂肪値および中性脂肪のAUCはMCおよびLCではHCに比べ増加した。中性脂肪は食事中の脂質の90~95%を占めている。十二指腸に運ばれた中性脂肪は膵液中のリパーゼにより脂肪酸、グリセロール、モノグリセライドに分解され腸管上皮細胞に取り込まれるが、この取り込みは酵素的あるいはエネルギー的関与が不必要な受動輸送によって行われ、細胞内で再び中性脂肪に合成される 12 、腸管上皮細胞内で再合成された中性脂肪はカイロミクロンとなり細胞の基底膜の間隙を通ってリンパ管へ入り胸管を経て血管に移動する。したがって腸管内の脂質量が増えるとそれに応じて血中の中性脂肪が増えると考えられる.

血糖が 5 mmol/l (90mg/dl)以上に上昇すると、膵臓 のβ細胞膜に存在するGLUT2と呼ばれる輸送タンパ ク質によって グルコースのβ細胞内への取り込みが 増加する13). 増加した細胞内のグルコースは解糖系で 代謝されATPが産生されるが、産生されたATPは細胞 膜にあるATP感受性K⁺チャネルを閉鎖する. K⁺チャ ネルの閉鎖により細胞膜の脱分極が生じ電位依存性 Ca^{2+} チャネルが開口し Ca^{2+} が細胞内へ流入してインス リン分泌顆粒を刺激しインスリンを分泌させる. し たがって高血糖がインスリンの分泌刺激となってい る. インクレチンも膵β細胞に働いてインスリンの分 泌を刺激する. GIPやGLP-1は膵β細胞膜上にある受 容体に結合してアデニル酸シクラーゼを活性化し細胞 内 cyclic AMP(cAMP) 濃度を増加させる。増加した cAMP はATP 感受性 K⁺チャネル(KATPチャネル) の 閉鎖, 細胞外 Ca2+の流入促進, 細胞内に貯蔵されて いた Ca²⁺の放出促進によりインスリン分泌を増強す る14). しかしインクレチンのインスリン分泌促進作用 はグルコース濃度依存性であり、血糖上昇時のみイン スリン分泌を促進させることが知られている。以上の ことからインスリン分泌の主要な刺激因子は高血糖で あり、インクレチンの働きは高血糖によるインスリ ン分泌刺激を増幅することであると考えられている. 今回の研究でLC摂取後のインクレチンの分泌はMCや HCに比べ増加しているにもかかわらずインスリン分 泌の増加は見られなかった。LC摂取後には血糖値は ほぼ90mg/dlで推移しており、血糖値の上昇がほとん ど見られず高血糖によるインスリン分泌刺激が起こら なかったため、 増幅経路としてのインクレチンによる インスリン分泌刺激作用は起こらなかったと考えられ る.

LCとHCの2種類の食事摂取後のインクレチン分泌

について比較してみる. LC摂取後のGIPとGLP-1の血 中濃度のAUCはHC摂取に比べ有意に増加していた. LCはタンパク質と脂質を合わせた栄養素の比率を高 くし、HCは炭水化物の比率を高くし、総熱量は両者 で等しくなるように計算して献立を作成した. した がって脂質やタンパク質の方が糖質に比べインクレチ ンの分泌を刺激する作用が強いと考えられる。タンパ ク質と糖質とを比較した論文を調べてみると、肥満女 性を対象にした研究ではタンパク質を含んだ飲料を摂 取後の血中GLP-1は糖質を含んだ飲料摂取後よりも有 意に増加したと報告されている15)。また健常者を対象 にした研究では高タンパク質の朝食を摂取後の血中 GIPおよびGLP-1は、高糖質の朝食摂取後に比べ増加 する傾向が見られた16).次に脂質と糖質を比較した研 究を調べてみると、高脂質の飲料または食事を摂取し た後の血中GLP-1は高糖質の飲料または食事を摂取し た後に比べ有意に増加したと報告されている17,18). 高 脂質. 高タンパク. 高糖質の朝食を摂取後のGLP-1を 比較した研究では、食後1~2時間においては高脂質 および高タンパク質を摂取した場合にGLP-1 が高値で あった¹⁹⁾. では炭水化物に比べなぜ脂質やタンパク質 の方がインクレチン分泌刺激作用が強いのであろう か、脂質やタンパク質は胃での停滞時間が長く、長時 間かけて胃から小腸へ内容物が移動するため、栄養成 分が長時間、消化管内分泌細胞を刺激するのではない かと考えられる200. また脂肪が十二指腸に入るとコレ シストキニンが分泌され胆嚢に働いて胆嚢収縮を引き 起こす。すると胆嚢内の胆汁が消化管内に流入するこ とになるが、胆汁自体にインクレチン分泌刺激作用が ある事が知られている21).

次にLC、MC、HCの3種類の食事の摂取後のイン クレチン分泌を比較して考察する. 今回の研究では, HC, MC, LCのタンパク質と脂質を合計した量はそ れぞれ14.3g, 44.2g, 74.3gであった. 図2を見ると, HCに比べMCではGIPのAUCは増加したがGLP-1の AUCは変化しなかった。一方MCに比べLCではGLP-1 のAUCは増加したがGIPのAUCは変化しなかった。 言 いかえると、食事中のタンパク質と脂質の合計量が 14.3gから44.2g に増加するとGIPの分泌が増加する が、GLP-1の分泌が増加するためには、タンパク質と 脂質の合計量が14.3gから74.3gまで増加する事が必要 であった、インクレチンを分泌するK細胞とL細胞は ともに、腸管内の栄養素を感知するために同じような 機構を持っている²²⁾.しかしGIPを分泌するK細胞は GLP-1を分泌するL細胞に比べ、少量のタンパク質お よび脂質に反応してホルモンの分泌量を増加させてい る. K細胞は十二指腸や空腸に多く見られるため. 糖 質からタンパク質・脂質への変化が直接K細胞に作用 するのに対し、L細胞は回腸末端にあるため、摂取し た栄養素の多くはL細胞のある下部回腸に達する前に 吸収されてしまい、糖質とタンパク質・脂質の差が現 れにくかったのではないかと考えられる. L細胞から のGLP-1分泌刺激については栄養素が下部消化管のL 細胞を直接刺激する作用の他に、十二指腸に流入した 脂質やタンパク質を十二指腸の上皮細胞が感知し、そ

の情報が迷走神経を介した経路を通じてL細胞に伝わりL細胞からGLP-1が分泌されるという間接作用も知られている²³⁻²⁵⁾. もし迷走神経を介した間接刺激がL細胞からのGLP-1分泌に大きな役割を果たしているならGIPと同様にタンパク質や脂質の摂取が少し増えただけでGLP-1の分泌が増加すると考えられる. しかし今回の実験でタンパク質や脂質の摂取が大幅に増加して初めてGLP-1の分泌が増加していることよりGLP-1の分泌刺激は下部消化管のL細胞に直接栄養素が作用する直接刺激が重要であると推測される.

GIPおよびGLP-1はインスリン分泌を増幅するホル モンとして発見されたが、膵臓以外にも作用すること が知られている.脂肪細胞をGIPで刺激するとリポタ ンパク質リパーゼが活性化され、血中の中性脂肪が分 解され、脂肪細胞への遊離脂肪酸の取り込みが増加す る²⁶⁾. GIP受容体欠損マウスやGIP受容体拮抗薬を投 与されたマウスでは肥満の抑制、インスリン抵抗性改 善,脂肪肝の改善などが報告されている27-29).以上よ りGIPは栄養成分を身体に蓄積し肥満を促進する作用 があると考えられる. 一方, GLP-1は中枢神経に働き 食欲を低下させたり、胃の蠕動運動を抑制し胃内容物 の小腸への移動を遅らせたりする作用があり、体重を 減らすことが報告されている³⁰⁾. また血圧低下作用や 心筋保護作用も知られており, 生活習慣病の予防改善 効果も期待されている31,32). 厚生労働省の食事摂取基 準によると、全摂取エネルギー量に対する炭水化物に よるエネルギー摂取量の割合を50~65%とすること が望ましいとされている33). 今回の研究の炭水化物の エネルギー比はMCで50.2%, LCで5.1%となっている ことからMCが通常食、LCが低炭水化物食と考えるこ とが出来る. ホルモン分泌量を比べてみると、LCで はMCに比べ、インスリンは減少、GIPは不変、GLP-1 は増加している事が分かる. インスリンはブドウ糖か らグリコーゲンの合成、中性脂肪の合成、アミノ酸か らタンパク質の合成などの作用があり、摂取したエネ ルギーを身体にため込む働きがある³⁴⁾. LCではMCに 比べ体重増加作用のあるインスリンが減少し、体重減 少作用のあるGLP-1が増えていることから低炭水化物 食により体重が減少する理由の一つにこれらのホルモ ンが影響している可能性が考えられる。しかしLCで はMCに比べ血中の中性脂肪が増加しているので、低 炭水化物食では体重は減るものの血管の動脈硬化が促 進する可能性があると考えられるため血管病変を予防 できるかどうかは今後さらなる研究が必要と思われ

今回の研究では熱量を変化させず食事組成を変化させた3種類の献立を作成したが、脂質は炭水化物やタンパク質に比べ単位重量あたりの熱量が高いために各献立の食事総重量が異なることとなった。食事の総重量はHCで320g、MCで349g、LCで282gとなり、MCはLCに比べて1.24倍となった。腸管を通過する食事量が多ければそれだけ腸管壁の内分泌細胞を刺激する時間が長くなり、インクレチンの分泌量が増加することが考えられる。LCはMCに比べて摂取した脂質量が多

いにもかかわらず分泌されたGIP総量(AUC)が変化なかったのは食事量の違いが影響している可能性も否定できない。総重量を変化させずに食事組成を変化させた献立での研究も検討してみたい。

まとめ

21~22歳の健康な女子学生7名を対象に、食事組 成が血漿インクレチンに及ぼす影響について調べた. 高炭水化物食(HC)(PFC比 = 7:3:90), 中炭水化物食 (MC) (PFC比 = 22:17:61), 低炭水化物食(LC) (PFC比 = 43:49:8) の 3 種類の食事をそれぞれ 2 週間以上あけ て朝9時に空腹状態で20分かけて摂取した。食事の摂 取前, 摂取後30分, 60分, 120分の4回, 肘静脈より 採血し、血糖、中性脂肪、インスリン、GLP-1、GIP を測定した. 各食事摂取後の血中濃度および曲線下面 積(AUC)を求めた. 血糖のAUCは含まれる炭水化物 量が減少するに従って減少した. 中性脂肪のAUCは HCに比べMCおよびLCで有意に増加した. インスリ ンのAUCはHCおよびMCに比べLCで有意に低下した. GIPのAUCはHCに比べMCおよびLCで有意に増加し た. GLP-1のAUCはHCおよびMCに比べLCで有意に 増加した. 以上の結果より、炭水化物よりもタンパク 質および脂肪の方がインクレチンの分泌刺激作用は強 いと考えられる. LCはMCに比ベインスリンは低下し GIPは不変でありGLP-1が増加したことより、低炭水 化物食の際の体重減少はこれらのホルモンが影響して いる可能性が考えられた.

謝辞

この研究は南九州学園研究奨励費によって行われたものである.

参考文献

- 1) Nauck, M. A. et al. (2018) Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* **20**: 5-21.
- 2) Gribble, F. M. (2003) A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* **52**: 1147-1154.
- 3) Hirasawa. A. et al. (2005) Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 11: 90-94.
- 4) Lauffer, L. M. et al. (2009) GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell. *Diabetes* **58**: 1058-1066.
- Edfalk, S. et al. (2008) Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes* 57: 2280-2287.
- 6) Tolhurst, G. et al. (2011) Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by

- raising cytosolic Ca2+ and cAMP. *Endocrinology* **152**: 405-413.
- 7) Oya, M. et al. (2013) The G protein-coupled receptor family C group 6 subtype A (GPRC6A) receptor is involved in amino acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells. *J Biol Chem* 15: 288: 4513-4521.
- 8) Mace, O. J. et al. (2012) The regulation of K- and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine. *J Physiol* **590**: 2917-2936.
- 9) Karasov, W. H. (2017) Integrative physiology of transcellular and paracellular intestinal absorption. *J Exp Biol* **220**: 2495-2501.
- 10) Margolskee, R. F. et al. (2007) T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na+-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 15075-15080.
- 11) 石川義弘他 総監訳 (2018) ガイトン生理学 原著 13版 「消化管における消化と吸収」pp.750-759. エルゼビア・ジャパン.
- 12) 管野道廣 (1980) 脂質の消化・吸収. 化学と生物 **18**: 687-694.
- 13) MacDonald, P. E. et al. (2005) Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**: 2211-2225.
- 14) Ishii, H. et al. (2011) Glucose-incretin interaction revisited. *Endocrine J* **58**: 519-525.
- 15) Rigamonti, A. E. et al. (2019) Whey proteins reduce appetite, stimulate anorexigenic gastrointestinal peptides and improve glucometabolic homeostasis in young obese women. *Nutrients* 11: E247.
- 16) Blom, W.A. et al. (2006) Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr* **83**: 211-220.
- 17) Ingves, S. et al. (2017) A randomized cross-over study of the effects of macronutrient composition and meal frequency on GLP-1, ghrelin and energy expenditure in humans. *Peptides* **93**: 20-26.
- 18) Maffeis, C. et al. (2010) A high-fat vs. a moderatefat meal in obese boys: nutrient balance, appetite, and gastrointestinal hormone changes. *Obesity (Silver Spring)* 18: 449-455.
- 19) van der Klaauw, A. A. et al. (2013) High protein intake stimulates postprandial GLP1 and PYY release. *Obesity (Silver Spring)* **21**: 1602-1607.
- 20) 石川義弘他 総監訳(2018)ガイトン生理学 原著 13版 「消化管での食物の輸送と混和」pp.725-733. エルゼビア・ジャパン.
- 21) Brighton, C. A. et al. (2015) Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors. *Endocrinology* **156**: 3961-3970.
- 22) Reimann, F. et al. (2016) Mechanisms underlying glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 secretion. *J Diabetes Investig*

- 7: 13-19
- 23) Rocca, A. S. et al. (1999) Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* **140**: 1687-1694.
- 24) Hira, T. et al. (2009) GLP-1 secretion is enhanced directly in the ileum but indirectly in the duodenum by a newly identified potent stimulator, zein hydrolysate, in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **297**: G663-G671.
- 25) Krieger, J. P. et al. (2016) Knockdown of GLP-1 Receptors in vagal afferents affects normal food intake and glycemia. *Diabetes* **65**: 34-43.
- 26) Kim, S. J. et al. (2010) GIP increases human adipocyte LPL expression through CREB and TORC2-mediated trans-activation of the LPL gene. *J Lipid Res* **51**: 3145-3157.
- 27) Miyawaki, K. et al. (2002) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 8: 738-742.
- 28) Joo, E. et al. (2017) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide receptor signaling in adipose tissue reduces insulin resistance and hepatic seatosis in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* **66**: 868-879.
- 29) Nakamura, T. et al. (2018) Gastric inhibitory polypeptide receptor antagonist, SKL-14959, suppressed body weight gain on diet-induced obesity mice. *Obes Sci Pract* 4: 194-203.
- 30) Shah, M. et al. (2014) Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord* **15**: 181-187.
- 31) Sun, F. et al. (2015) Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 110: 26-37.
- 32) Nauck, M. A. et al. (2017) Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* **136**: 849-870.
- 33) 菱田明他 (2014) 日本人の食事摂取基準 2015年 版 pp.143-152. 第一出版.
- 34) 石崎泰樹 監訳 (2015) イラストレイテッド生化学原著6版「インスリンとグルカゴンによる代謝の調節」pp.395-412. 丸善出版.