

朝食欠食時のインクレチンについて

小川恒夫*, 野間(児玉)朱里, 本部優佳

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

Effects of breakfast skipping on metabolism

Tsuneo Ogawa*, Akari Noma-Kodama, Yuka Honbu

Laboratory of Physiology
Department of Nutrition Management,
Minami Kyushu University
Kirishima 5-1-2, Miyazaki, 880-0032 Japan

To investigate the hormonal changes during the breakfast skipping, the following two experiments were conducted. (1) Eight university students were enrolled, and were instructed to skip breakfast, and blood was taken before and 30, 60 and 120 minutes after lunch. More than one week later, similar experiment was repeated except that the subjects ate breakfast. (2) Another 6 university students were enrolled, and were instructed to skip breakfast for three consecutive days, and blood was taken before and 45 minutes after lunch for three days. More than one week later, similar experiment was repeated except that the subjects ate breakfast. The results are as follows; (1) When the subjects skipped breakfast, blood glucose in 30 and 60 minutes after lunch were increased, insulin before the lunch was decreased, and all the tests after lunch were increased, glucose-dependent insulintropic polypeptidein (GIP) of all the tests except 120 min after lunch were decreased, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in all the tests were decreased compared to breakfast eating. (2) When the subjects skipped breakfast, blood glucose in 45 minutes after lunch was increased compared to breakfast eating in all three days, although the difference in glucose levels between two experiments decreased as the days go by. From the results above, it is confirmed that the increase in blood glucose after lunch in case of breakfast skipping is related to insulin resistance, and that this effect is weakened when breakfast skipping continues. In addition to the stimulatory effect of insulin secretion from the β cells in pancreas, GIP accumulates nutrition and induces obesity whereas GLP-1 reduces appetite, decreases blood pressure and prevents cardiovascular diseases. The adverse effects of breakfast skipping such as obesity may be related to the differences of GIP and GLP-1 plasma levels.

Key words: breakfast skipping, glucose-dependent insulintropic polypeptidein (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1).

緒言

平成29年の国民健康・栄養調査によると、朝食を欠食した者の割合は男性で15.0%、特に20代男性に限ると30.6%にのぼるとされている¹⁾。20代女性では男性に比べてやや少ないものの23.6%が朝食を欠食している。朝食欠食者は肥満、脂質異常症、高血圧、2型糖尿病、心臓血管病に罹患するリスクが増加すると報告されている²⁻⁶⁾。また朝食を食べる習慣は、バランスのよい栄養素や食品摂取、良好な生活リズム、心の健康、高い学力や体力、良好な学習習慣などと関係しているとい

う報告がある⁷⁻¹⁰⁾。最初の食事内容の変化が、次の食事の後の血糖値に影響を及ぼす現象をセカンドミール効果と呼び1981年ジェンキンスが初めて報告した¹¹⁾。その後、食事内容が変わるだけでなく、食事を欠食した場合も、その次の食後の血糖上昇をはじめとして、様々な代謝の変化が見られる事が報告されている^{12,13)}。血糖値を上昇させるホルモンにはグルカゴン、ノルアドレナリン、成長ホルモン、副腎皮質ホルモンなど複数のホルモンがあるが、血糖値を低下させるホルモンはインスリンのみであり、インスリンの分泌や働きが障害されると糖尿病が発症する。高血糖になると膵臓の β 細胞からのインスリン分泌が刺激されるが、そのインスリン分泌を増強するのが腸管から分泌されるインクレチンである¹⁴⁾。インクレチンは、摂取した食物が十二

*連絡著者:E-mail: togawa@nankyudai.ac.jp

指腸以下の消化管内に流入すると消化管壁の内分泌細胞より分泌されるホルモンで、K細胞から分泌されるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)とL細胞から分泌されるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)の2種類が知られている¹⁴⁾。今回我々は朝食欠食が糖代謝、脂質代謝、インスリン分泌、インクレチン分泌にどのような影響を及ぼすかを調べるために、朝食を欠食し昼食後の血中のグルコース、中性脂肪、遊離脂肪酸、インスリン、インクレチンを測定し、朝食を摂取した場合と比較した。また朝食欠食時の昼食後の血糖変化がどれくらい持続するのかを調べるために3日間連続して朝食を欠食し、昼食後の血糖値の変化を朝食摂取時と比較した。

方法

1. 対象

実験1は南九州大学管理栄養学科の健康な学生(20~22歳)8名(男性2名,女性6名)を対象とした。実

験2は同学科の健康な学生(20~21歳)6名(全員が女性)を対象とした。対象とした学生は年1回の採血を含めた健康診断で異常は指摘されておらず、普段の生活では朝食を毎日摂取していた。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得て実施した。被験者に対し研究の説明を行い書面による同意を得てから実験を実施した。

2. 体格指数の計算

被験者の身長、体重を測定し、 $\text{体重(kg)} \div \text{身長(m)} \div \text{身長(m)}$ の計算式で体格指数BMI(kg/m^2)を求めた。

3. 実験プロトコール

【実験1】1日実験:朝食摂取1日実験と朝食欠食1日実験を1週間以上の間隔をあけて行った。朝食摂取1日実験では、実験前日の夜19時に夕食を摂取し、実験当日は朝8時30分に朝食を、昼12時30分に昼食を摂取した。昼食摂取前および昼食摂取後30分、60分、120分の合計4回、肘静脈より採血した(表1)。各食事の内容、熱量、栄養組成を表2に示す。実験期間中は激しい運

表1. 実験プロトコール

【実験1】1日実験(朝食摂取1日実験)

	8:30	12:30	19:00
前日			夕食
1日目	朝食	昼前採血 昼食	昼食後30分・60分・120分に採血

採血は肘静脈より7mlを採取した。

朝食欠食1日実験は朝食を摂取しない事以外は朝食摂取1日実験と同じプロトコールで行った。

【実験2】3日実験(朝食摂取3日実験)

	8:30	12:30	19:00
前日			夕食
1日目	朝前採血 朝食	昼前採血 昼食	昼食後45分に採血 夕食
2日目	朝食	昼前採血 昼食	昼食後45分に採血 夕食
3日目	朝食	昼前採血 昼食	昼食後45分に採血

採血は指先より血液1滴を採取し血糖を測定した。

朝食欠食3日実験は3日も朝食を摂取しない事以外は朝食摂取3日実験と同じプロトコールで行った。

表2. 摂取した食事内容

【実験1】と【実験2】での食事は同じ内容のものを摂取した。

		熱量 (K cal)	タンパク質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)
朝食	ミックスサンド	287	12.4	15.3	25.0
	オレンジジュース	96	1.2	0	22.6
	チーズ	59	3.7	4.7	0.2
	ヨーグルト	53	2.5	1.2	7.9
	朝食合計	495	19.8	21.2	55.7
昼食	「幕の内弁当」	765	30.5	28.5	100.9
夕食	「肉野菜炒め弁当」	646	22.7	16.9	106.3

お茶、水分の摂取は自由とした。昼食および夕食の各弁当は「ほっともっ」とのものである。

動は控え、お茶または水の摂取は自由とした。朝食欠食1日実験では、朝食を摂取しない事以外は、朝食摂取1日実験と同じ方法で行った。

【実験2】3日実験:朝食摂取3日実験と朝食欠食3日実験を1週間以上の間隔をあけて行った。朝食摂取3日実験では、実験前日の夜19時に夕食を摂取し、実験日は朝8時30分に朝食を、昼12時30分に昼食を摂取した。

1日目の朝食前、1~3日目の昼食前および昼食摂取45分後に指先より採血した(表1)。各食事の内容、熱量、栄養組成を表2に示す。実験期間中は激しい運動は控え、お茶または水の摂取は自由とした。朝食欠食3日実験は、朝食を摂取しない事以外は、朝食摂取3日実験と同じ方法で行った。

4. 採血方法および血液の測定方法

【実験1】肘静脈よりEDTA-2Naの入った採血管(7ml)で採血した。採血後3000回転15分で遠心し、血清を複数のマイクロチューブに分注し、下記の項目を測定するまでの間、-20度で保存した。グルコースと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(TG-PIII, GLU-PIII)を使用して測定した。遊離脂肪酸はビー・エム・エル社に測定を依頼した。インスリンはMercodia社のELISAキット(Mercodia Human Insulin ELISA kit, #10-1113-01)、GIP(total)およびGLP-1(inactive form)はIBL社のELISAキット(Human GIP, Total Assay Kit, #27203 およびGLP-1, Inactive form Assay Kit, #27788)で測定した。

【実験2】穿刺器具(三和化学:アイピット)を使用して指先を穿刺し、血液1滴を採取し、血糖自己測定器(ニプロ:フリースタイルメータフリーダム)と測定チップ(ニプロ:FS血糖センサーライト)で血糖を測定した。

5. 統計処理

それぞれの測定項目について朝食摂取時と朝食欠食時の値を比較し、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。

結果

【体格指数(BMI)】

BMIは、1日実験については男性では 18.4 ± 0.0 (平均 ± 標準偏差)、女性では 20.0 ± 1.4 、3日実験については 20.9 ± 2.7 (全員女性)となった。男性が2名と少なかったため、男女間での有意差検定は施行しなかった。

【実験1】1日実験(図1,2)

朝食欠食時の血糖値は、昼食後30分と60分において朝食摂取時に比べて有意に高値を示した。朝食欠食時の中性脂肪値は、昼食前・昼食後30分・60分において朝食摂取時に比べて有意に低値を示した。朝食欠食時の遊離脂肪酸は、昼食前において朝食摂取時に比べて有意に高値を示したが、昼食後のすべてにおいて有意に

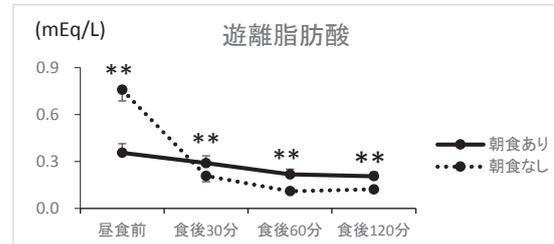
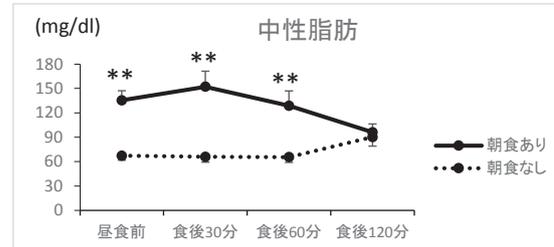
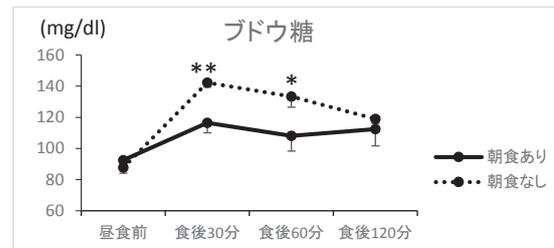


図1. 朝食摂取時および欠食時における昼食前後の血漿中のグルコース、中性脂肪、遊離脂肪酸の値。n=8。*p<0.05, **p<0.01 朝食摂取時v.s. 朝食欠食時。

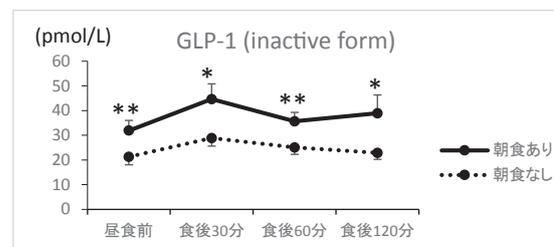
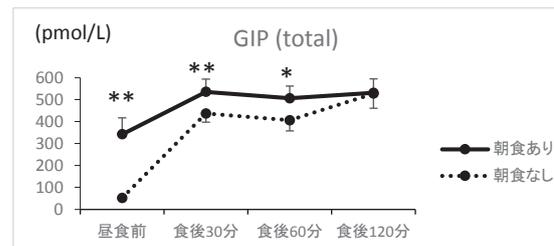
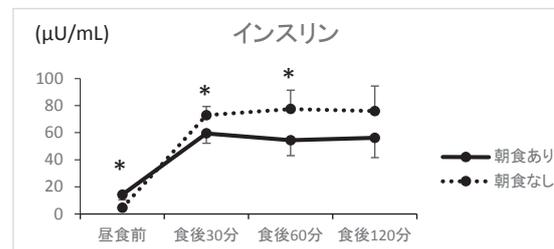


図2. 朝食摂取時および欠食時における昼食前後の血漿中のインスリン、GIP (total)、GLP-1 (inactive form) の値。n=8。*p<0.05, **p<0.01 朝食摂取時v.s. 朝食欠食時。GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptidein. GLP-1: glucagon-like peptide-1.

低値を示した。朝食欠食時のインスリンは、昼食前において朝食摂取時に比べて有意に低値を示したが、昼食後30分・60分では有意に高値を示した。昼食後120分のインスリンは、朝食欠食時には摂取時に比べ高い傾向にあったが有意差は認めなかった。朝食欠食時のGIP (total)は、昼食前・昼食後30分・60分において朝食摂取時に比べて有意に低値を示した。朝食欠食時のGLP-1 (inactive form)は、昼食前後すべてにおいて朝食摂取時よりも有意に低値を示した。

【実験2】3日実験(図3)

朝食欠食時の昼食後45分の血糖値は朝食摂取時に比べ3日間すべてにおいて有意に高値を示した。昼食後45分における朝食摂取時と欠食時の血糖値の平均の差は、1日目が 26.0 mg/dl 、2日目が 23.7 mg/dl 、3日目が 11.5 mg/dl と日にちが経つにしたがって減少した。

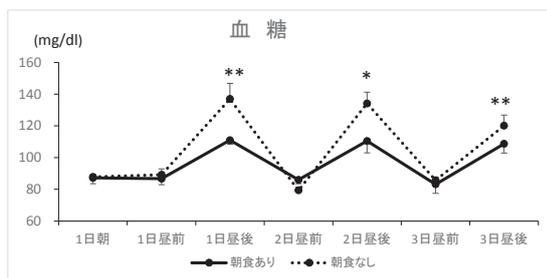


図3. 朝食摂取および欠食を3日間連続して行った際の血糖値。n=6。* $p<0.05$, ** $p<0.01$ 朝食摂食時v.s. 朝食欠食時。

考 察

朝食を摂取した場合と欠食した場合とで昼食後の血糖値の違いがあるかどうかを検討したところ、同じ内容の昼食を摂っているにもかかわらず、朝食を欠食すると昼食後30分と60分の血糖値は朝食を摂取した場合に比べ有意に高値を示した。これは1982年にJenkinsらが初めて報告したセカンドミール効果とよばれる現象で、1番目の食事内容が2番目の食事後の血糖値の変化に影響を与えるというものである¹¹⁾。セカンドミール効果が生じるメカニズムについて以下の様に説明されている。空腹状態が長く続くと、グルカゴン、アドレナリン、副腎皮質ホルモンなどのホルモンの刺激を受けて、脂肪組織のホルモン感受性リパーゼが活性化され、脂肪組織に蓄えられている中性脂肪が分解されて遊離脂肪酸として血中に放出され、血中の遊離脂肪酸は高値となる^{15,16)}(図4)。食事をすると腸管から吸収されたブドウ糖の刺激により膵臓から分泌されたインスリンがホルモン感受性リパーゼの活性を低下させるため、脂肪組織からの中性脂肪の分解が止まり、血中の遊離脂肪酸が低下する。以上のことより、朝食を摂取するとインスリンの働きで遊離脂肪酸は低下し昼食前には低値となるが、朝食を摂取していない場合には遊離脂肪酸は高い状態が維持されるため、昼食摂取前の遊離脂肪酸は高値となる。骨格筋細胞ではインスリンの作用によりグルコース輸送体(glucose transporter type 4: GLUT4)が細胞表面に移動しブドウ糖の細胞内

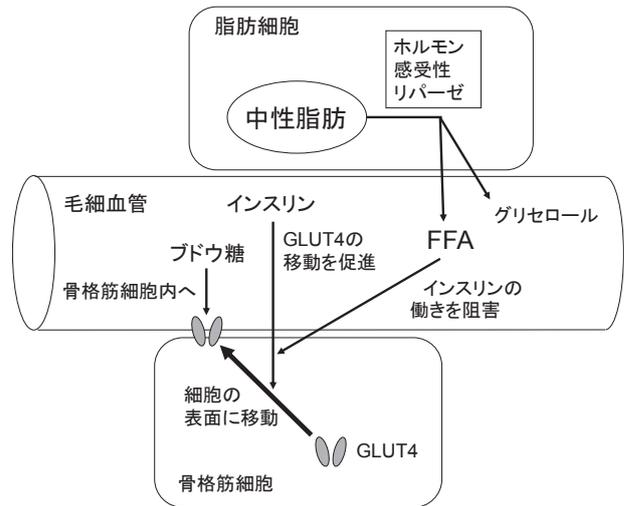


図4. 脂肪細胞、骨格筋細胞における糖、脂質代謝。FFA: free fatty acid(遊離脂肪酸)。GLUT4: glucose transporter type 4(グルコース輸送体)。

への取り込みを促進するが、遊離脂肪酸はインスリンのGLUT4への作用を抑制することによりインスリン抵抗性を引き起こすことが知られている¹⁷⁾。したがって朝食を欠食した場合は昼食前には遊離脂肪酸が高値を示すため骨格筋細胞でのインスリン抵抗性が惹起され、ブドウ糖が骨格筋細胞に取り込まれなくなり、血中ブドウ糖が増えると考えられる。Jovanovicらは朝食欠食実験を行った際に3gの放射性同位元素¹³Cを含んだグルコースを昼食時に摂取し、magnetic resonance spectroscopy(MRS)を使って体内に蓄積されたグリコーゲン量を一定時間間隔で測定したところ、昼食摂取9時間後には朝食を欠食した場合の骨格筋内のグリコーゲン量は朝食を摂取した場合に比べ有意に低下したと報告している¹³⁾。

今回の実験では昼食後30分、60分の血糖はセカンドミール効果のため朝食欠食時の方が昼食摂取時に比べ有意に高値を示したが、昼食後120分にはすでに血糖値の差は消失していた。他の同様の研究では、朝食欠食時と摂食時の血糖値の差が消失するまでに昼食後3時間半~4時間かかっている^{12,13)}。これらの研究では朝食摂取時の朝食の炭水化物量が100g以上あり我々の研究の55.7gの2倍となっており、朝食のカロリーも我々の研究よりも多くなっている。朝食のカロリーや炭水化物量が多いほど遊離脂肪酸の低下が強くなり、インスリン抵抗性が改善された状態が持続し、昼食後の血糖値の低下が長時間続いたものと考えられる。

一般的に血中の中性脂肪値は食後から徐々に上昇し4~5時間でピークとなりその後、低下し始める事が知られている¹⁸⁾。今回の実験において、朝食摂取時では昼食前の中性脂肪値が朝食欠食時に比べて有意に高値を示した。朝食を摂取し約4時間後の昼食前には中性脂肪は最高値となっていたものと考えられる。朝食摂食実験と欠食実験の中性脂肪値の差は、昼食後時間が経つにしたがって減少し、昼食後120分には両実験の差は消失しているが、この時間(朝食摂取後約6時間)には朝食の影響が消失したものと考えられる。

昼食前の遊離脂肪酸は、朝食を摂取した場合には低値を示したが、朝食を欠食した場合は高値を示した。セカンドミール効果の説明で考察したとおり、朝食を摂取する事によりインスリンが分泌されホルモン感受性リパーゼの働きが抑制され血中遊離脂肪酸が低下したものと考えられる。昼食後の血中の遊離脂肪酸は食事を欠食した場合には摂取した場合よりも低値を示した。後述するとおり、昼食後のインスリンの血中濃度は朝食欠食時の方が摂取時よりも高くなっており、それに伴って朝食欠食時は摂食時に比べてホルモン感受性リパーゼ活性が低下し、遊離脂肪酸が低下したものと考えられる。

インスリンは膵臓の β 細胞から分泌されるホルモンで、糖代謝に関しては、糖輸送体であるGLUT4を細胞表面に移動させることにより筋や脂肪細胞でのグルコースの取り込みを増加し、細胞内でグリコーゲン合成や解糖を促進する働きがある¹⁹⁾。インスリンの分泌を主に刺激するのはグルコースである。グルコースが β 細胞に取り込まれると、アデノシン三リン酸(ATP)が増加し、ATP増加に反応してATP感受性カリウムチャンネルが閉鎖する²⁰⁾。すると細胞膜の電位が上昇し、電位依存性カルシウムチャンネルが開いてカルシウムイオンが細胞内に流入しインスリン分泌が促進される。今回の実験では昼食前の血中インスリンは朝食摂取時では、朝食欠食時に比べてわずかであるが有意に高かった。朝食摂取後2~3時間で増加した血糖は空腹時の値に戻るが、インスリンの分泌が空腹時の値に戻るまでに時間がかかり、わずかに高値を示したものと思われる。一方昼食後のインスリンは朝食欠食時の方が高くなっているが、これは昼食後の血糖値が朝食欠食時の方が高くなったためと考えられる。

インクレチンには、GIPとGLP-1の2種類があり、GIPを分泌するK細胞は十二指腸や空腸などの上部消化管壁に認められるのに対し、GLP-1を分泌するL細胞は回腸や結腸などの下部消化管壁に多く見られるが消化管全体に分布している¹⁴⁾。朝食摂取後、数時間後より十二指腸に食物が到達することから、朝食摂取後約4時間を経過した12時30分頃には、朝食の影響で血中GIPはかなり上昇したが、朝食欠食時には、この時刻には朝食の影響はないので血中GIPは低値のままであったと考えられる。朝食摂取6時間後(昼食摂取2時間後)には朝食で摂取した食物はほとんどが十二指腸を通過してしまっているので、この時間にK細胞を通過する食物は主として昼食として摂取した内容と考えられ、朝食摂取時と欠食時のGIP値に差が見られなくなったものと考えられる。一方GLP-1は消化管全体に存在するため、朝食摂取6時間後(昼食摂取2時間後)においても朝食として摂取した内容物がL細胞を刺激し続けていると考えられる。したがって、朝食摂取6時間後(昼食摂取2時間後)には、朝食を摂取した場合は朝食および昼食で摂取した内容物の両方がL細胞を刺激し続けているのに対し、朝食を欠食した場合は昼食で摂取した分のみがL細胞を刺激していると考えられる。このような理由で、昼食後2時間経過しても朝食摂食時と欠食時の血中GLP-1に差が生じたものと考えられる。

GIPおよびGLP-1の受容体は膵臓の β 細胞に存在し、高血糖によるインスリンの分泌を増幅するが、それに加えてGIP受容体は脂肪細胞にも存在する²¹⁾。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²²⁾。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²³⁻²⁵⁾。以上よりGIPは栄養成分をからだ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の膵外臓器に対する作用として、中枢神経に働き食欲を低下させると同時に胃の蠕動運動を抑制する作用を有し、その結果体重を減少させることが報告されている²⁶⁾。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^{27,28)}。朝食を欠食した場合、昼食後2時間を経過するとGIPは朝食を摂取した場合と差が無くなってしまいが、GLP-1は昼食後2時間が経過しても朝食を摂取した場合に比べて低い状態が持続している。朝食を欠食すると肥満、脂質異常症、2型糖尿病、高血圧、心血管疾患などに罹患しやすいと報告されている²⁻⁶⁾が、その原因としてGIPとGLP-1の血中濃度の違いが関係している可能性がある。

朝食の欠食を続けた場合、セカンドミール効果が何日くらい持続するのかを調べるために、3日間連続して朝食を欠食したところ、朝食欠食時の昼食後45分の血糖値は、朝食摂取時に比べ3日間とも有意に高い値を示した。しかし朝食欠食時と摂取時の昼食後の血糖値の差は1日目が最も大きく、日にちが経つにしたがってその差は減少していった。Ogataらは、朝食欠食実験と朝食摂食実験をそれぞれ6日連続して行ったところ、実験開始した日には朝食欠食時の昼食後の血糖値が朝食摂取時に比べて増加していたが、2日目以降はその差は認められなかったと報告している²⁹⁾。セカンドミール効果が生じる機序として説明されているホルモン感受性リパーゼの活性亢進、血中の遊離脂肪酸の増加、インスリン抵抗性の増加などが、朝食欠食を続けていくうちに、からだの恒常性を維持しようとする何らかの働きによって消失していくのではと予想されるが、今回の3日実験での採血は指先で行ったため、血糖以外の項目は測定できなかった。朝食欠食を続けることによりセカンドミール効果が消失する機序について今後解明していきたいと考えている。また今回の研究は朝食の摂取習慣のある被験者で行ったが、欠食習慣のある被験者についても今後検討して行きたいと考えている。今回の被験者には、男女が含まれている。男女間で筋肉量や基礎代謝が異なる可能性があるため、BMIを計算したところ、男性は女性に比べて約10%低い値となった。しかし今回測定した血糖値等の検査は、いずれも基準値に男女差がないことから、男女の被験者が含まれている事が今回の研究結果に影響を及ぼす事はないと考えている。

まとめ

朝食欠食時の糖代謝に関するホルモンの変化を調べるために以下の2つの実験を行った。(実験1)20代の学生8名を対象に朝食摂取および欠食実験を行った。両実験とも同じ内容の昼食を摂取し、昼食摂取前および摂取後30分、60分、120分の合計4回、肘静脈より採血した。(実験2)20代の学生6名を対象に朝食摂取および欠食実験を3日連続して行った。1日目の朝食前および1~3日の昼食摂取前および摂取後45分に指先より採血した。実験1では、朝食を欠食した場合、朝食摂取時と比較し、血糖値は昼食後30分と60分で増加、インスリンは、昼食前で低下、昼食後30分、60分で増加、GIP(total)は、昼食前・昼食後30分・60分で低下、GLP-1(inactive form)は、昼食前後すべての採血で低下した。実験2では、昼食摂取後の血糖値は3日とも朝食欠食時は、朝食摂取時と比較し増加していたが、両実験の昼食後の血糖値の差は日にちが経過するに従って減少した。今回の実験結果より朝食欠食時にはインスリン抵抗性が生じていることが推測された。インクレチンには膵臓でのインスリン分泌増幅作用があるが、それに加えてGIPは栄養成分を蓄積し肥満を促進するのに対し、GLP-1は食欲低下、血圧低下、心臓保護作用があると言われている。朝食を欠食すると2型糖尿病や心血管疾患に罹患する危険が増加すると言われているが、その原因として朝食欠食時のGIPとGLP-1の違いが関係している可能性が考えられた。

文 献

- 厚生労働省. 平成29年国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000351576.pdf>
- Deshmukh-Taskar P., Nicklas T.A., Radcliffe J.D., O'Neil C.E., and Liu Y. (2013) The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumed with overweight/obesity, abdominal obesity, other cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in young adults. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 1999-2006. Public Health Nutrition* 16: 2073-2082
- Farshchi H.R., Taylor M.A., and Macdonald I.A. (2005) Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 81: 388-396
- Witbracht M., Keim N.L., Forester S., Widaman A., and Laugero K. (2015) Female breakfast skippers display a disrupted cortisol rhythm and elevated blood pressure. *Physiology & Behavior* 140: 215-221
- Bi H., Gan Y., Yang C., Chen Y., Tong X., and Lu Z. (2015) Breakfast skipping and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutrition* 18: 3013-3019
- Rong S., Snetelaar L.G., Xu G., Sun Y., Liu B., Wallace R.B., and Bao W. (2019) Association of skipping breakfast with cardiovascular and all-cause mortality. *Journals of the American College of Cardiology* 73: 2025-2032
- 山本 美紀子・下田 妙子・菅 淑江・辻 とみ子・佐々木 敏 (2006) 青年期女子の栄養素等摂取量および食品群別摂取量に及ぼす朝食欠食の影響. *健康支援* 8: 97-105
- 徳村 光昭・南里 清一郎・関根 道和・鏡森 定信 (2004) 朝食欠食と小児肥満の関係. *日本小児科学会雑誌* 108: 1487-1494
- 田村 典久・田中 秀樹 (2013) 眠気・イライラ感の軽減に重要な生活習慣の提案 -広島県の小児16,421名における生活習慣調査から-. *小児保健研究* 72: 352-362
- 野々上 敬子・平松 清志・稲森 義雄 (2008) 中学生の生活習慣および自覚症状と学業成績に関する研究 -岡山市内A中学校生徒を対象として-. *学校保健研究* 50: 5-17
- Jenkins D.J., Wolever T.M., Taylor R.H., Griffiths C., Krzeminska K., Lawrie J.A., ... Bloom S.R. (1982) Slow release dietary carbohydrate improves second meal tolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition* 35: 1339-1346
- Ogata H., Hatamoto Y., Goto Y., Tajiri E., Yoshimura E., Kiyono K., ...Tanaka H. (2019) Association between breakfast skipping and postprandial hyperglycaemia after lunch in healthy young individuals. *British Journal of Nutrition* 122: 431-440
- Jovanovic A., Leverton E., Solanky B., Ravikumar B., Snaar J.E., Morris P.G., and Taylor R. (2009) The second-meal phenomenon is associated with enhanced muscle glycogen storage in humans. *Clinical Science (London, England : 1979)* 117: 119-127
- Nauck M.A., and Meier J.J. (2018) Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 20 Suppl. 1: 5-21
- Kim T.D. (2017) Bacterial hormone-sensitive lipases (bHSLs): emerging enzymes for biotechnological applications. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 27: 1907-1915
- 石崎泰樹 監訳 (2019) イラストレイテッド生化学原著7版「貯蔵脂質の動員と酸化」pp.246-253 丸善出版, 東京
- Dresner A, Laurent D., Marcucci M., Griffin M.E., Dufour S., Cline G.W., Shulman GI. (1999) Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *Journal of Clinical Investigation* 103: 253-259
- Lambert J.E., and Parks E.J. (2012) Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans. *Biochimica et Biophysica Acta* 1821: 721-726
- Jaldin-Fincati J.R., Pavarotti M., Frendo-Cumbo S., Bilan P.J., and Klip A. (2017) Update on GLUT4 vesicle traffic: A cornerstone of insulin action. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 28: 597-611

- 20) MacDonald P.E., Joseph J.W., and Rorsman P. (2005) Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360: 2211-2225
- 21) Beaudry J.L., Kaur K.D., Varin E.M., Baggio .L.L., Cao X., Mulvihill E.E., Drucker D.J. (2019) Physiological roles of the GIP receptor in murine brown adipose tissue. *Molecular Metabolism* 28: 14-25
- 22) Kim S.J., Nian C., and McIntosh C.H. (2010) GIP increases human adipocyte LPL expression through CREB and TORC2-mediated trans-activation of the LPL gene. *Journal of Lipid Research* 51: 3145-3157
- 23) Miyawaki K., Yamada Y., Ban N., Ihara Y., Tsukiyama K., Zhou H., Seino Y. (2002) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature Medicine* 8: 738-742
- 24) Joo E., Harada N., Yamane S., Fukushima T., Taura D., Iwasaki K., Inagaki N. (2017) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide receptor signaling in adipose tissue reduces insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* 66: 868-879
- 25) Nakamura T., Tanimoto H., Mizuno Y., Okamoto M., Takeuchi M., . Tsubamoto Y., Noda H. (2018) Gastric inhibitory polypeptide receptor antagonist, SKL-14959, suppressed body weight gain on diet-induced obesity mice. *Obesity Science & Practice* 4: 194-203
- 26) Shah M., and Vella A. (2014) Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 15: 181-187
- 27) Sun F., Wu S., Guo S., Yu K., Yang Z., Li L., Zhan S. (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 Research and Clinical Practice* 110: 26-37
- 28) Nauck M.A., Meier J.J., Cavender M.A., Abd El Aziz M., and Drucker D.J. (2017) Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 136: 849-870
- 29) Ogata H., Kayaba M., Tanaka Y., Yajima K., Iwayama K., Ando A., Tokuyama K. (2019) Effect of skipping breakfast for 6 days on energy metabolism and diurnal rhythm of blood glucose in young healthy Japanese males. *The American Journal of Clinical Nutrition* 110: 41-52.