GI値(グリセミック・インデックス)が血漿インクレチンにおよぼす影響について

誌名	南九州大学研究報告. A, 自然科学編
ISSN	1348639X
著者名	小川,恒夫 木本,早紀
発行元	南九州大学
巻/号	49号
掲載ページ	p. 1-7
発行年月	2019年4月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council Secretariat

GI値（グリセミック・インデックス）が血漿インクレチンにおよぼす影響について

小川恒夫*, 木本早紀

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

Effects of Glycemic Index on Plasma Incretin Levels

Tsuneo Ogawa*, Saki Kimoto

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

Summary

It is known that consumption of low glycemic index (GI) food inhibits the increase in plasma glucose compared to high GI food. However, the effects of low GI food on plasma incretin levels which are secreted from enteroendocrine cells of the intestines have not been studied sufficiently. Seven female university students in twenties were enrolled in the study. High GI meal and low GI meal were taken with an interval of one week or more, and blood was taken from the cubital vein before and 30, 60 and 120 min after each meal. Blood tests of low GI meal were compared with those of high GI meal. Plasma glucose at 30 and 60 min in low GI meal were significantly decreased and area under the curve (AUC) of glucose in low GI meal were significantly decreased. Plasma triglyceride at 60 and 120 min in low GI meal were significantly increased. Plasma insulin at 30 min in low GI meal was significantly decreased. Plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) at 30 and 60 min in low GI meal were significantly decreased and AUC of GIP in low GI meal were significantly decreased. Plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) was significantly decreased only at 30 min in low GI meal. Incretins are known to augment the insulin secretory responses initiated by hyperglycemia at the pancreas. In addition, GIP stores lipid in adipose tissues which induces obesity, while GLP-1 reduces appetite, protects heart muscle and decreases blood pressure. Because low GI meal decreases plasma GIP with a little change of plasma GLP-1, the meal with low GI food may have potential benefits in the prevention or regression of obesity and cardiovascular diseases. However, the cardiovascular diseases preventive effects of low GI meal require further study because low GI meal increased plasma TG levels compared to high GI meal.

Key words: glycemic index, incretin, gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1.

緒言

糖質を摂取すると血糖値が上昇するが，食品にはさまざまな栄養素が含まれているため，同じ量の糖質を摂取しても血糖の上昇程度は食品ごとに異なっており，これを数値で表現したものをGI値（グリセミック・インデックス）と呼んでいる[1]．食品のGI値は，健常者がグルコースを50g摂取した際の食後120分の血糖上昇曲線下面積（S0）と，50gの糖質を含むその食品を摂取した際の血糖上昇曲線下面積（S1）の比をパーセントで表したもので，GI値 = S1 / S0 × 100で計算される．すなわちGI値が高い食品ほど摂取後に血糖値が上昇しやすいことを表している．糖尿病の食事療法は，標準体重および身体活動量により1日の摂取エネルギー量を設定し，そのうちの50%から60%を炭水化物で摂取し，タンパク質は20%以下を目安とし，残り

*連絡著者：小川恒夫
連　絡　先：〒880-0032　宮崎市霧島5丁目1-2　南九州大学管理栄養学科 Tel, 0985-83-3564　Fax, 0985-83-3560

を脂質とするのが基本である[2]．しかし同じ炭水化物量を摂取してもそこに含まれる食品のGI値が異なれば，血糖上昇の程度が異なることになる．GI値が低い食品を摂取することにより血糖上昇が抑制されればそれだけインスリンを節約することになり，健常者ではもちろんのこと，インスリンの分泌が低下している糖尿病患者には特に有益であると考えられる．

インクレチンは，摂取した食物が十二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，高血糖により刺激されるインスリン分泌を増強する働きがある[3]．現在，インクレチンとして，十二指腸や空腸などの上部消化管壁にある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）と回腸や結腸などの下部消化管壁に多く見られる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[3-5]が，摂取する食品のGI値がインクレチン分泌に与える影響についてあまり研究されていない．今回我々は，GI値の高い食材で作った朝食（高GI食）とGI値の低い食材で作った朝食（低GI食）を，1週間以上間隔をあけて摂取し，摂取後の血中インクレチンを測定し，高GI食と低GI食摂取後のインクレチンの上昇程度を比較した．

方法

1. 対象

南九州大学管理栄養学科の健康な女子学生（22～24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．

2. 体脂肪率，血圧測定

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）を用いて測定した．

表1　高GI食の献立

献立名	材料	GI値	重量（g）	熱量（kcal）	たんぱく質(g)	脂質（g）	炭水化物（g）
トースト	食パン（6枚切りを1枚半）	95	90	237	8.4	3.9	42.0
	イチゴジャム	82	30	50	0.2	Tr	12.3
ハムエッグ	鶏卵1個	30	50	76	6.2	5.2	0.2
	ハム	46	20	39	3.3	2.8	0.3
	植物油		2	18	0	2.0	0
野菜スープ	ジャガイモ	90	60	46	1.0	0.1	10.6
	キャベツ	26	50	12	0.7	0.1	2.6
	ニンジン	80	30	11	0.2	Tr	2.6
	スイートコーン	75	20	70	1.7	1.0	14.1
	コンソメ	15	2.7	6	0.2	0.1	1.1
	塩、こしょう		少々				
	水		200				
緑茶	緑茶		200				
合計			752	565	21.9	15.2	85.8

GI：グリセミック・インデックス、Tr：トレース、微量．

表2　低GI食の献立

献立名	材料	GI値	重量（g）	熱量（kcal）	たんぱく質(g)	脂質（g）	炭水化物（g）
トースト	ライ麦パン（6枚切りを2枚）	55	120	298	10.0	3.2	57.5
ハムエッグ	鶏卵1個	30	50	76	6.2	5.2	0.2
	ハム	46	20	39	3.3	2.8	0.3
	植物油		2	18	0	2.0	0
野菜スープ	キャベツ	24	50	12	0.7	0.1	2.6
	ブロッコリー	25	50	17	2.2	1.3	2.6
	しめじ	27	30	5.4	0.8	0.2	1.5
	プチトマト2個	30	20	6	0.2	Tr	1.4
	コンソメ	15	2.7	6	0.2	0.1	1.1
	塩、こしょう		少々				
	水		200				
オレンジジュース		42	200	91	1.5	0.2	20.7
合計			745	568	25.1	15.1	87.9

GI：グリセミック・インデックス、Tr：トレース、微量．

2. 実験方法

GI値の高い食品で献立を作成した朝食（高GI食）と，GI値の低い食品で作成した朝食（低GI食）を，1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．高GI食，低GI食の献立を作成するにあたり，総カロリーおよびタンパク質・脂質・炭水化物の比が同じになるようにした（表1，2）．それぞれの実験の前日夜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，高GIまたは低GI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は水，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．

3. 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け－20℃で保存した．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（GLU-PIIIおよびTG-PIII）を使用して測定した．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．

4. 統計処理

それぞれの採血項目について，高GI食と低GI食を摂取したときの値を比べ，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 6.0）（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

1. 被験者の体格，血圧（表3）

表3．被験者の特性

項目	平均±標準偏差
身長（kg）	161±3.8
BMI（kg/m^2）	18.9±3.1
体脂肪率（%）	22.6±2.4
収縮期血圧（mmHg）	96±8.3
拡張期血圧（mmHg）	62±5.7

被験者7名のBMI，体脂肪，血圧の平均値はすべて正常範囲であった．

2. 血液検査結果（図1, 2）

低GI食摂取後の血糖値は，高GI食と比べて食後30分と60分で有意に低下したが，食後120分では低下傾向を示したものの有意差は認めなかった（$p=0.059$）．低GI食摂取後の血中の中性脂肪値は，食後60分と120分で高GI食と比べて有意に上昇した．低GI食摂取後の血中インスリン値は，食後30分で高GI食と比べて上

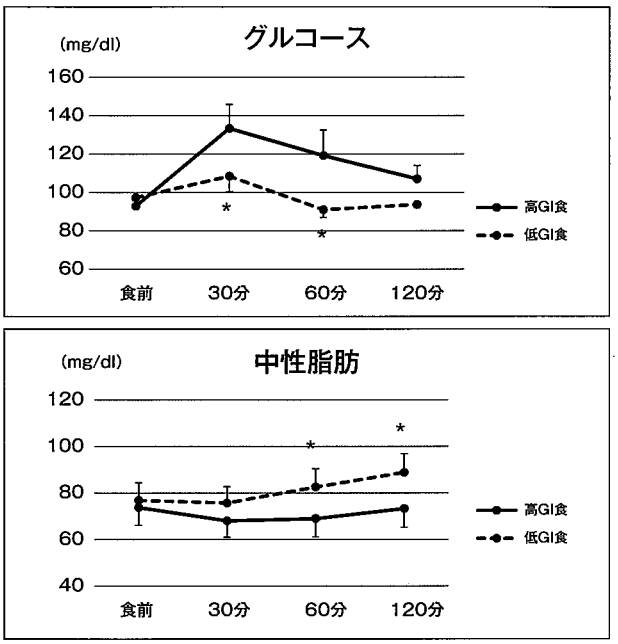

図1．高GI食および低GI食摂取前後の血中のグルコースおよび中性脂肪．
GI: グリセミック・インデックス．*p<0.05 v.s.高GI食．n＝7．

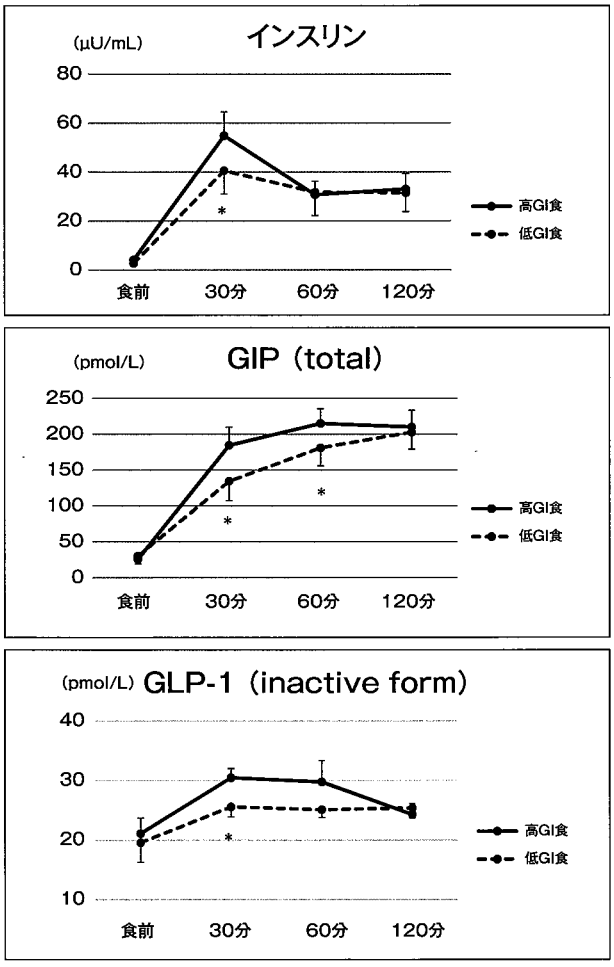

図2．高GI食および低GI食の摂取前後の血中のインスリン、GIP（グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド）およびGLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）．
GI: グリセミック・インデックス
***p<0.05 v.s.高GI食．n＝7．**

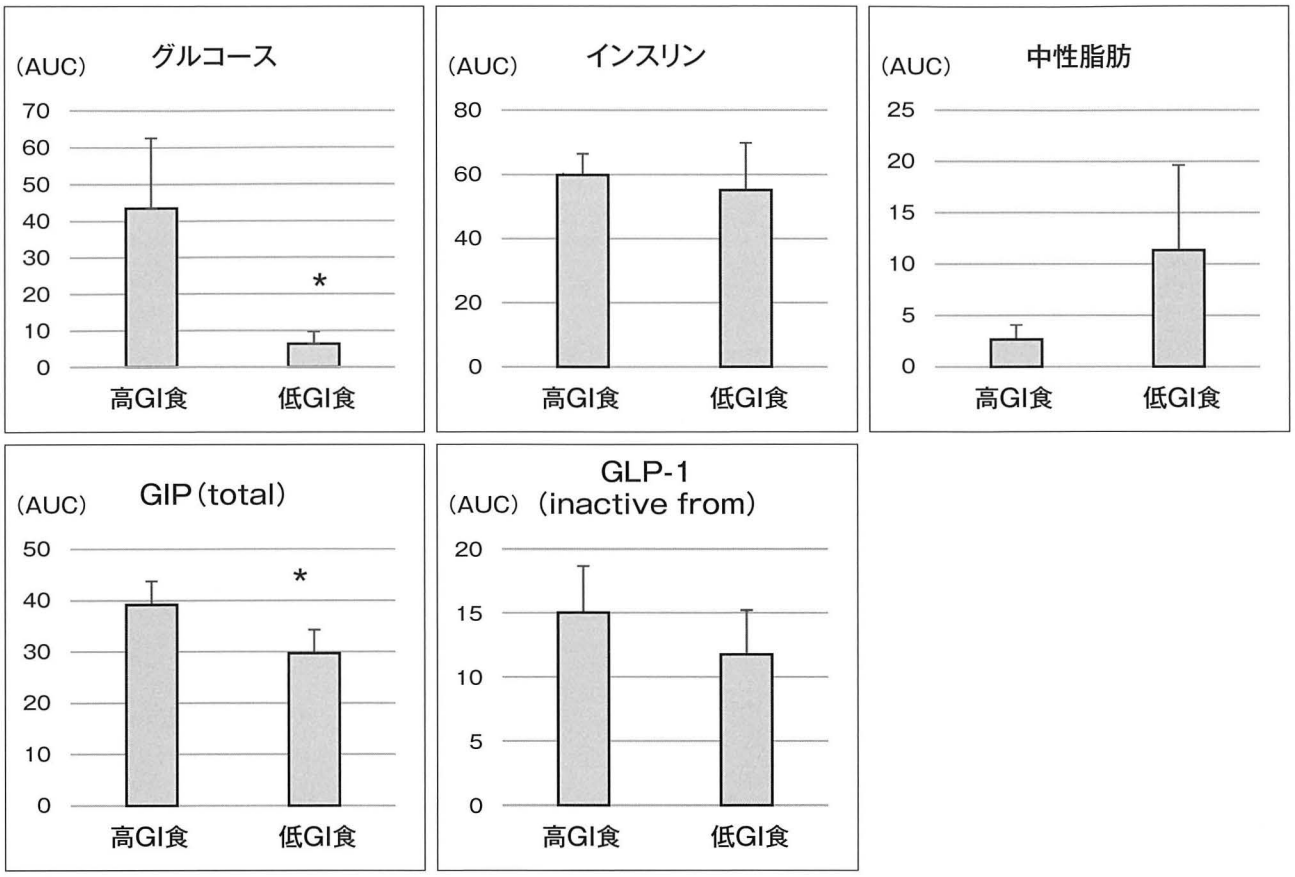

図3. 高GI食および低GI食摂取後2時間における血中濃度から求めたAUC（曲線下面積）.
GI: グリセミック・インデックス
GIP：グルカゴン依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド.　GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1. *p<0.05 v.s. 高GI食.
n＝7.

昇の程度が有意に減少した．低GI食摂取後の血中GIP値は，食後30分と60分で高GI食と比べて上昇の程度が有意に減少した．低GI食摂取後の血中GLP-1値は高GI食と比べて，食後30分で上昇の程度が有意に減少したが，食後60分では低下傾向はあるものの有意差は認めなかった．(p=0.066)

3. 血液検査の曲線下面積（AUC）（図3）

上記の血液検査の結果をもとにグラフを作成し，三角形および台形の面積を求める公式を使って曲線下面積（AUC）を計算した．血糖およびGIPのAUCは，低GI食では高GI食に比べて有意に低下した．中性脂肪，インスリン，GLP-1のAUCは低GI食と高GI食で有意差が見られなかった．

考察

GIは同じ量の炭水化物を摂取した際の血糖値の上昇程度を120分にわたって見ているものである[1]．同じ重量の炭水化物でも単糖類まで分解する必要がある多糖類とそのまま吸収される単糖類とでは，経口摂取後消化管で吸収されるまでの時間が異なる．また食物線維はグルコースを消化管に長くとどめておく作用があり，食材に含まれる食物線維の量が多いとグルコースの吸収量は低下する[6]．このように様々な要因により摂取した食物のグルコースの吸収程度が異なるため食材ごとにGI値が設定されている[7, 8]．実際に献立を作成する場合には，炭水化物以外の栄養素も使用する．脂肪やたんぱく質およびそれらの分解産物が胃から十二指腸に運ばれると，自律神経およびホルモンの働きにより胃の蠕動運動を抑制し，十二指腸への移動を遅らせる働きがある[9]．したがって，たんぱく質や脂質が多いとグルコースの吸収が遅れるために血糖上昇にも影響が出てくると考えられる．そこで今回の献立作成に当たっては，高GI食と低GI食のたんぱく質および脂質の量をできるだけ同じになるように調節し，炭水化物以外の栄養素の影響を受けないようにした．

食後30分と60分の血糖値は，高GI食に比べて低GI食で有意に低下した．高GI食ではGI値の高い食材，低GI食ではGI値の低い食材を主に使用しており，予想通り血糖値に有意差を認めた．食後120分になるとp値が0.059と高GI食と低GI食の間の有意差を認めなくなった．一般に食後の血糖のピークは30分から60分の間でその後徐々に低下する．血糖値が高い時には2種類の献立で有意差が出たものの，血糖値が低下してくると有意差が出にくくなったものと思われる．AUCは食後120分までの血糖値から計算したもので，この間に吸収されたグルコースの総量を表していると考えられる．低GI食ではグルコースの吸収が抑えられたために低GI食のAUCは高GI食に比べて低下したと考えられる．

中性脂肪は1分子のグリセロールに3分子の脂肪酸が結合したもので，食事中の脂質の大部分を占めている．十二指腸に運ばれた中性脂肪はリパーゼの働きで，2分子の脂肪酸が遊離し，1分子のグリセロールに1分子の脂肪酸が結合したモノグリセライドと脂肪酸となってそれぞれ小腸の上皮細胞から吸収され，その後小腸上皮細胞で再び中性脂肪に再合成されキロミクロンとなって全身に運ばれる[10]．食後の中性脂肪値は摂取した脂質量によって決まると考えられる．しかし今回の研究では高GI食と低GI食の脂質量は同じになるように調節したにも関わらず，低GI食では高GI食に比べて有意に血中の中性脂肪値は高くなった．また低GI食では高GI食に比べて血中GIPが低くなった．GIPは脂肪細胞の毛細血管内皮細胞表面にあるリポタンパク質リパーゼの働きを活性化させ，血中の中性脂肪を分解し，脂肪組織に取り込む働きがある[11]．低GI食では高GI食に比べて血中GIPが低いため脂肪組織でのリポタンパク質リパーゼ活性が弱く，血中の中性脂肪の分解が低下した事により血中の中性脂肪値が上昇したと推察される．

インスリンは血糖上昇にともなって膵臓のβ細胞から血中に分泌されるホルモンであり，筋肉や脂肪組織に働きグルコースの取り込みを促進させると同時に，肝臓に働き肝臓からのグルコースの放出を抑制することにより血糖値を下げる働きがある[12]．グルコースが膵β細胞に取り込まれて代謝されるとアデノシン三リン酸（ATP）が増加しATP感受性カリウムチャネルが閉鎖する．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ネルが開いてカルシウムイオンが細胞内に流入する．細胞内のカルシウムイオンの上昇に反応して，細胞内のインスリン顆粒の開放分泌が促進される[13]．したがって血糖値が上昇するとインスリン分泌は亢進することになる．今回の研究では食後30分で低GI食では高GI食に比べてインスリン分泌は有意に低下したが，これは食後30分間における血糖値の差によるものと考えられる．しかし食後60分後では血糖値に差が見られるにもかかわらず，インスリン分泌は高GI食と低GI食で変化はなかったが，その理由について今回の研究からは明らかにすることは出来なかった．

インクレチンは，膵β細胞に対して高血糖刺激によるインスリン分泌を増幅させる作用を有するホルモンである[3]．したがって低GI食で血糖値の急激な増加が抑えられている状態では，インクレチンの膵β細胞に対する作用はほとんど見られないが，高GI値で血糖値が増加している状態ではインクレチンの作用が充分に働いていると考えられる．したがって，高GI食では低GI食に比べてインクレチンの血中濃度はわずかに増加している程度であるが，インクレチンのβ細胞に対する作用については，高GI食では低GI食に比べて血中濃度の差以上に増加しているのではないかと推察される．

インクレチンは消化管壁の内分泌細胞から分泌されるホルモンで，十二指腸および空腸壁のK細胞から分泌されるGIPと回腸および結腸に多く見られるL細胞から分泌されるGLP-1の2つが知られている[2-4]．消化管内のグルコースは腸管上皮細胞の細胞膜にあるNa+/グルコース共輸送体であるSGLT-1によって腸管上皮細胞内へ運ばれる．このときグルコースがSGLT-1と結合するとATP感受性カリウムイオンチャネルが閉鎖し，細胞膜の脱分極が起こり，細胞内カルシウム濃度が上昇する．細胞内のカルシウム濃度の上昇に反応して，K細胞からはGIPが，L細胞からはGLP-1が分泌される[14, 15]．したがってインクレチンの分泌量はグルコースの吸収量に応じて増えると考えられる．今回の研究では，食後30分と60分のGIPが低GI食では高GI食に比べて上昇の程度が有意に低下し，GIPのAUCも低GI食では高GI食に比べて有意に低下した．しかしGLP-1に関しては低GI食では高GI食に比べて上昇の程度が有意に低下したのは食後30分値のみであった．K細胞は消化管の上部に局在しているため，高GI食と低GI食でのグルコースの吸収の差が血中GIPの有意差に反映したものと思われる．GLP-1の分泌に関しては，L細胞が多く存在する回腸や上行結腸に食事が流入してL細胞に働いて直接分泌を刺激する機構の他に，迷走神経を介した間接的な機構があると考えられている．十二指腸以降に食物が流入しないようにしたラットの十二指腸にコーン油を投与すると血中GLP-1が上昇したが，迷走神経を遮断するとGLP-1の上昇が抑制された[16]．また別の研究でラットの十二指腸，空腸，回腸にコーンタンパク質を局所的に投与すると，いずれも血中GLP-1が上昇した．次に迷走神経を遮断した状態で同様の実験を行うと十二指腸に投与した場合のみ血中GLP-1の上昇が抑制された[17]．これらの研究結果から上部消化管にタンパク質や脂質が入ると，迷走神経を介した作用により下部消化管のGLP-1の分泌が刺激されると考えられる．以上より血中のGLP-1値は直接刺激および間接刺激の両方の作用によって決まると考えられる．今回の研究では高GI食と低GI食で脂質やタンパク質の量は変えていないため，両群の迷走神経を介した刺激の程度に差が見られず，高GI食と低GI食摂取後のグルコースの吸収の差が血中GLP-1の差に反映しなかった可能性が考えられる．16名の健常者に対して高GI食を28日摂取し，最終日に高GI食摂取前後で採血を行い，その後，別の日に低GI食で同様の採血を行い，両者の結果を比べた研究では，低GI食で血中GIPは有意に低下し血中GLP-1はわずかに増加したと報告されている[18]．また別の研究で，6名の健常者と6名の2型糖尿病患者に対して高GIおよび低GIの飲料を飲用し飲用前後の血中GLP-1を測定したところ，健常者と糖尿病者のいずれにおいても高GI食と低GI食の間に有意差を認めなかった[19]．これらの研究および我々の実験結果を合わせると，血中GIPは低GI食では高GI食に比べて有意に低下することがわかる．しかし，血中GLP-1は低GI食と高GI食の比較では，結果が一定にならなかった．上記に述べたように，血中GLP-1はL細胞への直接刺激と間接刺激の両者によって決まり，炭水化物だけでなく脂質やタ

ンパク質の摂取量，迷走神経の活動性など様々な要因の影響を受けたためと考えられる．

GIPおよびGLP-1の受容体は膵臓のβ細胞に存在し，インスリンの分泌を刺激することが知られている．それに加えて，GIP受容体は脂肪細胞にも存在する．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[11]．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[20-22]．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の膵臓以外の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に働き蠕動運動を抑制し，胃内容物の小腸への移動を遅らせる作用があり，その結果体重を減少させることが報告されている[23]．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[24, 25]．今回の研究では，低GI食の摂取では高GI食に比べ，血中GLP-1がほとんど低下することなく血中GIPが低下したことより，GI値の低い食材を使った食事は肥満の予防改善に有用である可能性が示唆された．しかし低GI食では高GI食に比べて血中の中性脂肪値が上昇したことより，低GI食が心血管疾患の予防改善効果を認めるかどうかについては今後さらなる研究が必要と考えられた．また今回は1回の食事が食後120分間の血中インクレチン濃度に対する影響を調べた研究である．GLP-1を分泌するL細胞は空腸から結腸まで認めることより低GI食の血中GLP-1への影響を正しく評価するためには一定期間，低GI食を摂取するという実験が必要と考えられた．

まとめ

GI値（グリセミック・インデックス）が低い食品を摂取すると，GI値が高い食品に比べて摂取後の血糖値の上昇が抑制されることが知られている．しかし，GI値の低い食品を摂取した際に消化管から分泌されるインクレチンがどのように変化するかは明かではない．今回我々は20代女性7名を対象とし，GI値の高い食材を使った朝食（高GI食）と低い食材を使った朝食（低GI食）の2種類を1週間以上の間隔をあけて摂取し，それぞれの朝食の摂取前，摂取後30分･60分･120分の4回，静脈より採血した．低GI食の結果を高GI食と比較した．血糖値については，食後30分と60分の値が低GI食で有意に低下し，血糖値のAUCは低GI食で有意に低下した．血中の中性脂肪値は，食後60分と120分の値が，低GI食で有意に上昇した．血中インスリン値は，食後30分値が，低GI食で有意に低下した．血中GIP値は食後30分および60分値が低GI食で有意に低下し，AUCも低GI食で有意に低下した．血中GLP-1値は食後30分値においてのみ低GI食で有意に低下した．インクレチンは高血糖により刺激されるインスリン分泌を増強する働きがあることが知られている．それに加えて，膵外への作用として，GIPは血中脂質の脂肪組織への蓄積作用があり肥満を引き起こすのに対し，GLP-1は食欲抑制作用，体重減少作用，心筋保護作用，血圧低下作用などを有している．低GI食では高GI食に比べ，GLP-1の分泌をほとんど変化させずに，GIPの分泌を低下させたが，血中の中性脂肪値を上昇させた．以上よりGI値の低い食材を使った食事は肥満の予防改善に有用である可能性が示唆されたが，心血管疾患の予防改善効果を認めるかどうかについては今後さらなる研究が必要と考えられた．

謝辞

この研究は南九州学園研究奨励費により行われたものである．

参考文献

1）Jenkins DJ et al. (1981) Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*. **34**: 362-366.

2）日本糖尿病学会　編・著（2016）食事療法「糖尿病ガイドライン2016」pp.37-66 南江堂.

3）Nauck MA et al. (2018) Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. **20 Suppl 1**: 5-21.

4）Moody AJ et al. (1984) The isolation and sequencing of human gastric inhibitory peptide（GIP）. *FEBS Lett*. **172**: 142-148.

5）Orskov C et al.（1989）Complete sequences of glucagon-like peptide-1 from human and pig small intestine. *J Biol Chem*. **264**: 12826-12829.

6）Schwartz SE et al.（1980）Effects of dietary fiber on intestinal glucose absorption and glucose tolerance in rats. *Gastroenterology*. **79**（**5 Pt 1**）: 833-836.

7）Atkinson FS et al.（2008）International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values : *Diabetes Care* **31**: 2281-2283.

8）亀山 詞子他（2013）見直される糖尿病の食事療法 2. GI とカーボカウント. 糖尿病 **56**: 906-909.

9）御手洗玄洋　総監訳（2010）ガイトン生理学 原著 第11版「消化管内における食物の推進と混和」pp.822-832. エルゼビア・ジャパン（株）.

10）石崎泰樹　監訳（2015）イラストレイテッド生化学 原著6版「食事由来脂質の代謝」pp.227-236. 丸善出版.

11) Kim SJ 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.

12) 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.

13) MacDonald PE et al. (2005) Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. **360**: 2211-2225.

14) Gribble FM et al. (2003) A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes*.**52**: 1147-1154.

15) Ogata H et al. (2014) KATP channel as well as SGLT1 participates in GIP secretion in the diabetic state. *J Endocrinol*.**222**: 191-200.

16) Rocca AS et al. (1999) Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology*.**140**: 1687-1694.

17) Hira T et al. (1999) 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.

18) Runchey SS et al. (2013) Effect of low- and high-glycemic load on circulating incretins in a randomized clinical trial. *Metabolism*.**62**: 188-195.

19) Milton JE et al. (2007) Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide response to low versus high glycaemic index preloads in overweight subjects with and without type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*.**61**: 1364-1372.

20) Miyawaki K et al. (2002) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. **8**: 738-742.

21) Joo E et al. (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.

22) 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.

23) Shah M et al. (2014) Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord*. **15**: 181-187.

24) 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.

25) Nauck MA et al. (2017) Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. **136**: 849-870.