

和文

食品摂取後の糖質吸収率及び中性脂肪動態に関する定量的解析

英文

An Estimation Method for Glycemic Index and Glucose Utilization in Healthy Subjects

## 研究内容および研究成果の概要

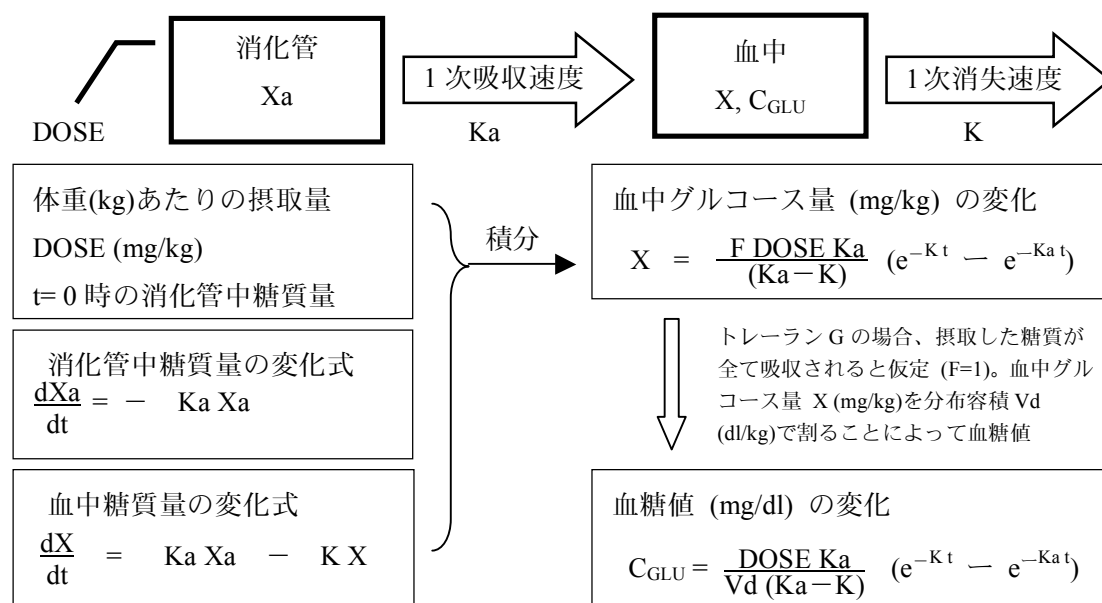
**緒言** 同じ量の炭水化物を摂取しても血糖値の上昇がでんぷんの種類の違いや調理方法の違いによって大きく異なることが報告されている。グライセミックインデックス (GI: Glycemic Index) とは、食品摂取後の血糖値上昇の違いに着目して、ブドウ糖やパンあるいはご飯を基準食として各試験食品摂取後の血糖曲線下面積を算出し、得られた値を利用して食事療法に応用しようとする値である<sup>(1)</sup>。血糖値上昇が緩やかな低 GI 食品は、高血糖や高コレステロール血症に対して有効であることが報告されており<sup>(2)</sup>、GI を用いた食事療法はメタボリック症候群の予防や治療に対して有効に作用すると考えられている。しかし、一方では GI の有用性を疑問視する報告も多数存在する<sup>(3)</sup>。その理由としては、①食事は単品ではなく、炭水化物や食物繊維以外にたんぱく質や脂肪も含まれ、また調理方法も各機関で異なっているため GI 表どおりにはならないこと、②摂食後の血糖値の変動が各個人で大きく異なる場合が多く、多数のボランティアを対象とすると GI のバラツキが大きくなること、③各報告機関での GI の値が必ずしも一致していないこと、などが挙げられる。このような GI の有用性を疑問視する最大の要因は、GI の算出法にあると考えられる。GI 算出法の最大の問題点は、食品摂取後の血糖値だけを用いて GI を算出している点にある。つまり、食品摂取後の血糖値の変動は、「消化管からの糖質の吸収速度」だけで決まるのではなく、「血中グルコースの消失速度：インスリンの分泌によって大きく変動する血中から組織中へのグルコースの取り込み速度」も密接に関与していると考えられる。従って、血糖値だけを用いて GI を算出した場合、同じ GI であっても“消化管での糖質吸収の抑制によって得られた GI なのか”あるいは“膵臓からインスリンが過剰に分泌された結果として得られた GI なのか”を区別して評価することはできない。このことが同一食品でも各機関で同一の GI が得られない原因であり、また、GI のバラツキを大きくしている要因でもある。これらのことは容易に理解できるが、その方法論が確立していないため、膵臓からのインスリンの分泌や作用を忠実に反映した“糖質利用率 ( $U_{GLU}$ )”を算出した報告は皆無である。本研究は、食品摂取後のインスリンの作用を忠実に反映した“ $U_{GLU}$  の算出法”を確立することを目的に行われた。更に、内臓脂肪蓄積 (メタボリック症候群の発症原因) と密接に関連していると考えられている血中中性脂肪と遊離脂肪酸動態についても検討を行った。

**試験方法** 試験はヘルシンキ宣言及び疫学研究に関する倫理指針を遵守し、新潟薬科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。試験の内容について同意が得られた健常成人男女 15 名 (男性 7 名：年齢  $21.4 \pm 0.5$  (平均  $\pm$  標準偏差) 歳、体重  $67.1 \pm 8.3$  kg、身長  $172.3 \pm 7.5$  cm、BMI

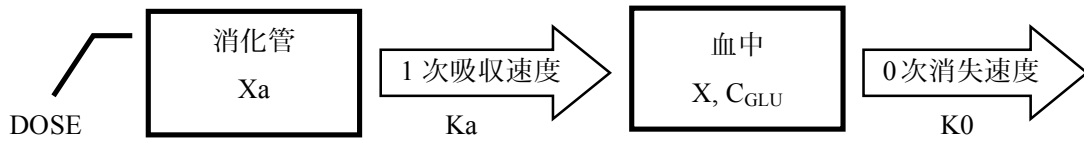
22.6±1.9 kg/m<sup>2</sup>、女性 8 名：年齢 21.8±0.7 歳、体重 50.3±5.5 g、身長 158.8±9.2 cm、BMI 20.0 ±1.9 kg/m<sup>2</sup> を被験者とした。トレラン G（経口糖耐容力試験用糖質液、投与量：12.5, 25, 50, 75 g）とインディカ米ご飯（糖質量 50 g）を摂食した後の血液を経時的に採取した。血液は、試験食摂取前（0 分）、15、30、45、60、90、120、150、180 分後に、指先穿刺によりヘパリンコーティングされたキャピラリー採血管を用いて採取した。血糖値・血漿中インスリン・中性脂肪・遊離脂肪酸濃度の測定は市販のキットを用いて行った。

**結果と考察** 図 1 (a), (b), (c), (d) にトレラン G（12.5g, 25g, 50g, 75g）摂取後の血糖値の経時的变化を示した。点線は 1 次の反応速度に従ってグルコースが吸収され、1 次の反応速度に従って血中のグルコースが消失すると仮定したモデル 1 を用いて解析を行った計算結果である。

= モデル 1 =



= モデル 2 =



|  |  |
|--|--|
| 消化管中糖質量の変化式<br>$\frac{dX_a}{dt} = - K_a X_a$ | 血中糖質量の変化式<br>$\frac{dX}{dt} = K_a X_a - K_0$ |
|--|--|

|  |
|--|
| 血糖値（血中グルコース濃度）の変化<br>$C_{GLU} = \frac{DOSE}{V_d} (1 - e^{-K_a t}) - \frac{K_0}{V_d} t$ |
|--|

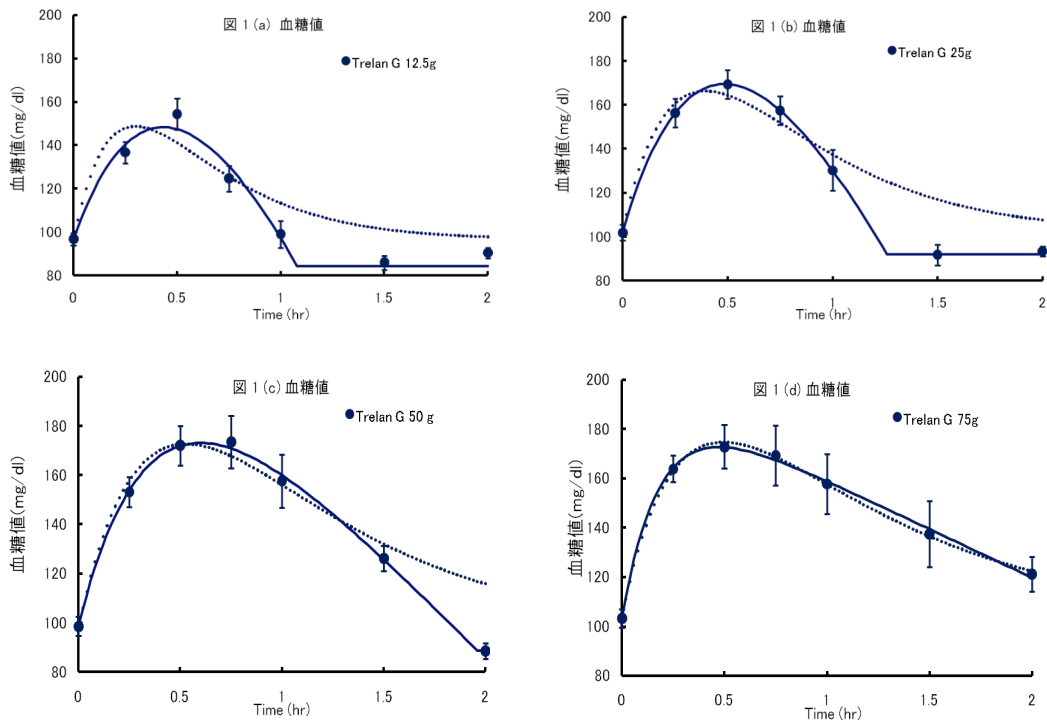
|  |
|--|
| DOSE : 摂取量 (mg/kg)<br>X <sub>a</sub> : 消化管コンパートメント中の糖質量 (mg/kg)<br>X : 血中コンパートメント中のグルコース量 (mg/kg)<br>K <sub>a</sub> : 消化管コンパートメントから血中コンパートメントへの1次吸収速度定数 (h <sup>-1</sup> )<br>K : 血中コンパートメントからのグルコースの1次消失速度定数 (h <sup>-1</sup> )<br>K <sub>0</sub> : 血中コンパートメントからのグルコースの0次消失速度定数 (mg/h)<br>C <sub>GLU</sub> : 血糖値 (mg/dl)<br>V <sub>d</sub> : 分布容積 (dl/kg) |
|--|

その結果、高投与量の75gにおいては実測値と一致する計算結果が得られるが、50g以下の投与量で観察される投与前の血糖値よりも低下する血糖値の変動は、消失に1次の反応速度を仮定しても説明できないことが明らかとなった。そこで、血中グルコースの消失過程に0次反応速度を仮定したモデル2を用いて解析を行った。その結果、実線で示した計算結果が得られ、投与前の血糖値よりも低下する血糖値の変動が定量的に説明できることが明らかとなった。得られた速度論的パラメータを下表に示した。

| DOSE (g)              | 12.5          | 25            | 50            | 75            |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ka (h <sup>-1</sup> ) | 1.656 ± 1.050 | 1.983 ± 1.019 | 2.664 ± 0.606 | 5.440 ± 1.043 |
| K0 (mg/h)             | 173.0 ± 41.6  | 324.6 ± 30.2  | 462.8 ± 21.6  | 530.7 ± 29.6  |
| Vd (dl/kg)            | 0.673 ± 0.572 | 1.588 ± 1.013 | 5.443 ± 1.020 | 13.47 ± 0.949 |

| DOSE (g)                     | 12.5      | 25        | 50       | 75        |
|------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| BW (kg)                      | 57.3      | 56.8      | 56.8     | 56.8      |
| DOSE (mg/kg)                 | 218.2     | 440.3     | 880.6    | 1320.9    |
| AUC <sub>GLU</sub> (mg/dl) h | 37.2±3.95 | 57.0±4.79 | 92.8±7.3 | 93.9±12.4 |
| AUC <sub>INS</sub> (μU/ml) h | 6.41±1.33 | 15.3±3.30 | 27.6±3.7 | 46.9±7.1  |
| CL <sub>GLU</sub> (dl/h)/kg  | 5.8       | 7.7       | 9.5      | 14.1      |

これらの結果は、トレラン G を経口投与した後の血中グルコースの消失速度がグルコース濃度とは比例しないことを示す結果であり、血中のグルコースの消失がインスリンによって促進されていることを示す結果であると考えられた。



そこで、血中グルコース濃度曲線下面積 (AUC<sub>GLU</sub>) と投与量 (DOSE) との関係について検討を行った (図2)。その結果、75 g を経口投与した場合の AUC<sub>GLU</sub> は 50 g を経口投与した場合の AUC<sub>GLU</sub> とほとんど同じ値であることが明らかとなり、50 g 以上の投与量の場合、投与量をそれ以上増加させても AUC<sub>GLU</sub> が増加しないことが明らかとなった。これらの結果は、トレラン G の投与量を増加させても血糖値が必要以上に増加しないことを示しており、生体が持っている血

糖値調節機構がインスリンの作用を介して効率良く作用している結果であると考えられた。

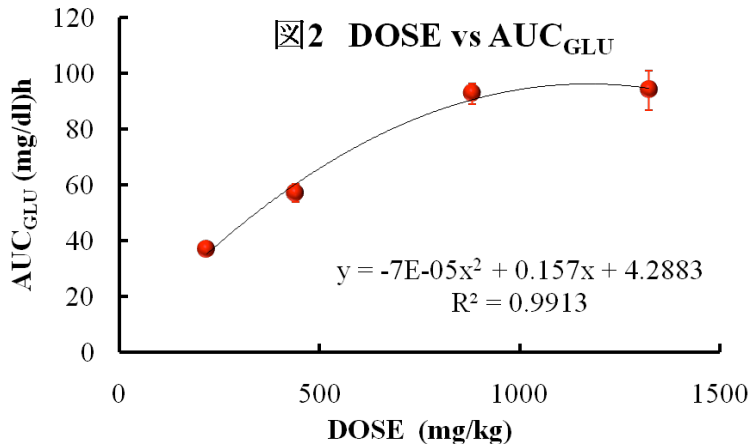
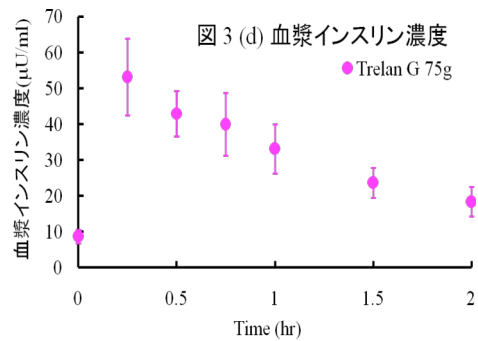
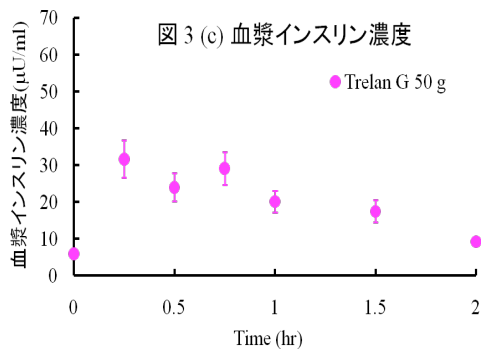
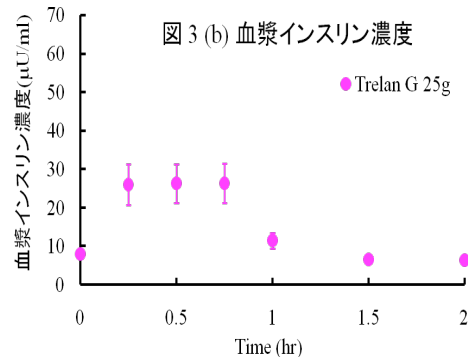
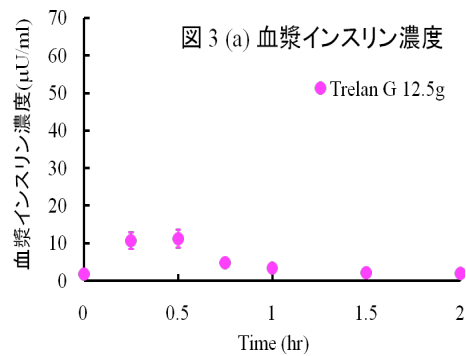


図 3(a), (b), (c), (d) にトレラン G (12.5g, 25g, 50g, 75g) 摂取後の血漿中インスリン濃度の経時的变化を示した。その結果、トレラン G 摂取後の血漿中インスリン濃度は、投与量の増加に従って上昇することが明らかとなった。



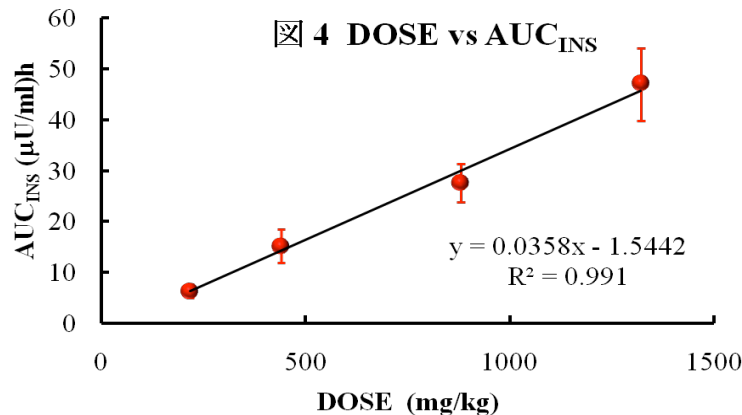
そこ

こ

つ

いて検討を行った (図 4)。その結果、DOSE の増加に従って AUC<sub>INS</sub> が増加することが明らかとなった。これらの結果は、トレラン G に含まれるグルコースが小腸に存在する K 細胞や L 細

胞を刺激し、インスリン分泌刺激ホルモンであるインクレチン（GLP-1、GIP）の遊離を促進させることによってインスリンが分泌されるために生じた結果であると考えられた。



本研究において、食品摂取後のグライセミックインデックス（GI） [糖質吸収率（F）] と糖質利用率（U<sub>GLU</sub>）を決定するために用いる最重要ポイントであるパラメータは、血中からのグルコース処理能力（組織内への取り込み）を表すグルコースクリアランス（CL<sub>GLU</sub>）である。この CL<sub>GLU</sub> は試験食品の糖質吸収率（F）、糖質摂取量（DOSE）と血糖曲線下面積（AUC<sub>GLU</sub>）から次式（1）より算出可能である。

$$CL_{GLU} \text{ (試験食品)} = CL_{GLU} / F = \frac{DOSE}{AUC_{GLU} \text{ (試験食品)}} \quad (1)$$

$$C_{GLU} \text{ (試験食品)} = \frac{F \cdot DOSE \cdot Ka}{Vd \cdot (Ka - K)} (e^{-Kt} - e^{-Ka})$$

$$AUC_{GLU} \text{ (試験食品)} = \int_0^{\infty} \frac{F \cdot DOSE \cdot Ka}{Vd \cdot (Ka - K)} (e^{-Kt} - e^{-Ka t}) dt$$

$$AUC_{GLU} \text{ (試験食品)} = \frac{F \cdot DOSE}{Vd \cdot K}$$

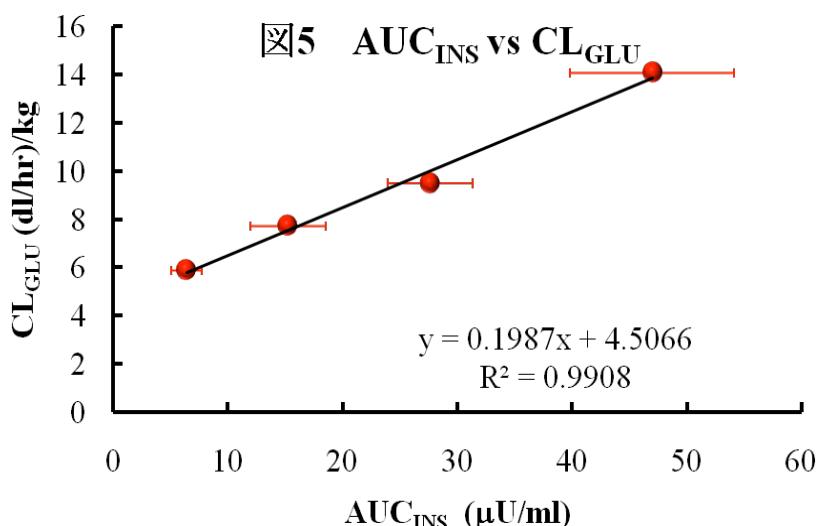
$$CL_{GLU} \text{ (試験食品)} = Vd \cdot K / F$$

$$C_{GLU} \text{ (基準食品)} = \frac{DOSE \cdot Ka}{Vd \cdot (Ka - K)} (e^{-Kt} - e^{-Ka})$$

$$AUC_{GLU} \text{ (基準食品)} = \frac{DOSE}{Vd \cdot K} \quad F = 1$$

$$CL_{GLU} \text{ (基準食品)} = Vd \cdot K \quad F = 1$$

食品摂取後の血糖値の変動が、“消化管からの糖質の吸収の抑制によって生ずるのか？ インスリンが過剰に分泌されて結果的に血糖値が下がったのか？”を分別評価し、糖質利用率 ( $U_{GLU}$ ) を算出するためには、食品摂取後に観察される血漿中インスリン濃度の上昇とインスリンの作用によって促進される GLUT4（筋肉や脂肪細胞に存在するグルコーストランスポーター）のトランスロケーションによるグルコースクリアランス ( $CL_{GLU}$ ) の増加を定量的に関連付ける必要がある。そこで、トレーラン G を経口投与した後の血漿中インスリン濃度下面積 ( $AUC_{INS}$ ) とグルコースクリアランス ( $CL_{GLU}$ ) を算出し、両者の定量的な関係について検討を行った。その結果、 $AUC_{INS}$  と  $CL_{GLU}$  に良好な相関関係が存在することが明らかとなった (図 5)。



これらの結果は、インスリンの上昇に伴ってグルコースの利用率が増加し、結果として血中グルコース濃度が下降することを示す結果であり、また、得られた  $AUC_{INS}$  と  $CL_{GLU}$  の関係を利用することによって、試験食品の  $AUC_{INS}$  から試験食品摂取後のグルコースクリアランス ( $CL_{GLU}$ ) が推定できることを示している。試験食品のグルコースクリアランス ( $CL_{GLU}$ ) が算出できれば、次式 (2) と (3) より、グライセミックインデックス (GI) と糖質利用率 ( $U_{GLU}$ ) が算出可能である。

$$GI = \frac{AUC_{GLU} (\text{試験食品}) \times CL_{GLU} (\text{基準食品})}{DOSE} \quad (2)$$

$$GI = \frac{AUC_{GLU} (\text{試験食品}) = F \cdot DOSE / CL_{GLU} = DOSE / (CL_{GLU} / F) (\text{試験食品})}{AUC_{GLU} (\text{基準食品}) = DOSE / CL_{GLU} (\text{基準食品})}$$

$$GI = F$$

$$AUC_{GLU} (\text{試験食品}) = \frac{F \cdot DOSE}{CL_{GLU} (\text{基準食品})}$$

$$GI = F = \frac{AUC_{GLU} (\text{試験食品}) \times CL_{GLU} (\text{基準食品})}{DOSE}$$

$$U_{GLU} = \frac{AUC_{GLU} (\text{試験食品}) \times CL_{GLU} (\text{試験食品}) (\text{AUC}_{INS} \text{ からの推定値})}{DOSE} \quad (3)$$

そこで、モデル食品として炊飯したインディカ米ご飯を選択し、インディカ米ご飯摂取後の血糖値と血漿中インスリン濃度を経時的に測定し、グライセミッククリアランス (GI) と糖質利用率 ( $U_{GLU}$ ) を算出した。図 6 と図 7 にインディカ米ご飯摂取後の血糖値と血漿中インスリン濃度を示した。

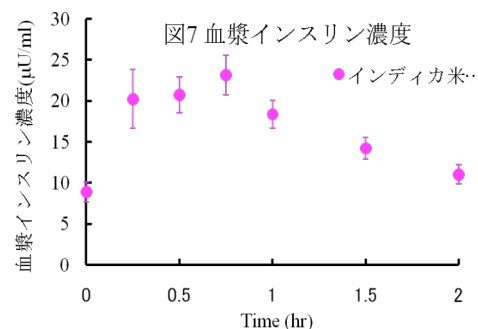
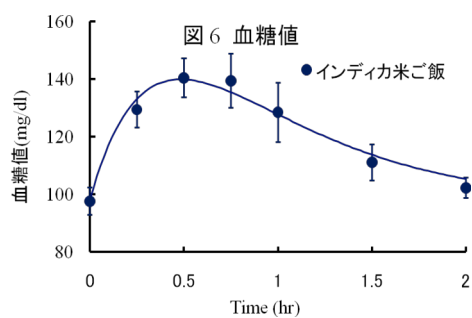


図 6 中の実線は 1 次の反応速度に従ってグルコースが吸収され、1 次の反応速度に従って血中のグルコースが消失すると仮定して計算した結果である。インディカ米ご飯摂取後の血糖値の変動はトレーラン G の場合と異なり、1 次の吸収速度と消失速度を用いることによって定量的に説明できることが明らかとなった。この結果は、食品摂取後の吸収過程にアミラーゼやグルコシダーゼのような酵素分解を伴う場合と酵素分解を伴わない場合、血中からの消失過程が異なる可能性を示している。インディカ米ご飯摂取後の血糖値と血漿中インスリン濃度より  $AUC_{GLU}$  と  $AUC_{INS}$  を計算した結果、 $AUC_{GLU}=48.6$  (mg/dl)h、 $AUC_{INS}=16.1$  ( $\mu$ U/ml)h であった。また、式 (2) と (3) を用いてグライセミックインデックス (GI) と糖質利用率 ( $U_{GLU}$ ) を計算した結果、 $GI = 52.4$ 、 $U_{GLU} = 42.5$  であった。インディカ米ご飯摂取後の  $AUC_{INS}$  がトレーラン G の  $AUC_{INS}$  よりも低いために糖質利用率 ( $U_{GLU}$ ) がグライセミックインデックス (GI) よりも低いことが明らかとなった。

|                                | トレーラン G | インディカ米ご飯 |
|--------------------------------|---------|----------|
| DOSE (g)                       | 50      | 50       |
| BW (kg)                        | 56.8    | 56.8     |
| DOSE (mg/kg)                   | 880.6   | 880.6    |
| $AUC_{GLU}$ (mg/dl) h          | 92.8    | 48.6     |
| $AUC_{INS}$ ( $\mu$ U/ml) h    | 27.6    | 16.1     |
| $CL_{GLU}$ (dl/h)/kg           | 9.5     | 18.1     |
| GI (F)                         | -       | 52.4     |
| II                             | -       | 58.3     |
| $CL_{GLU}$ (from $AUC_{INS}$ ) | -       | 7.7      |
| $U_{GLU}$                      | -       | 42.5     |



食品摂取後のGIの違いを「消化管からの糖質の吸収速度」と「血中グルコースの消失速度」を別々に評価して、コーンフレークとブラン（ふすま）シリアルでのGIの違いを定量的に分別評価した報告がある<sup>(4)</sup>。しかし、この方法は $[6,6-^2\text{H}_2]$ グルコースのような安定同位体を用いた方法であり、一般的に行われるのは困難であると考えられる。また、たんぱく質や脂質を含んだ混合食品のGIの予測性が検討され、GI表や過去に提出された式を用いてもGIを予測することはできず、唯一新たに構築したたんぱく質含量や脂質含量あるいはエネルギー値を含んだ式を用いることによってGIを予測できたとの報告がある<sup>(5)</sup>。この報告は非常に優れているが、用いた数式には各成分の相関関係を表している係数が多く見られ、普遍的に各食品に適用できる式ではないことが分かる。本研究で提出した糖質利用率の算出方法は、食品摂取後の血糖値と血漿中インスリン濃度の経時変化のデータが得られれば、全ての食品（料理）に対して適用可能であり、非常に有用な方法であると考えられる。

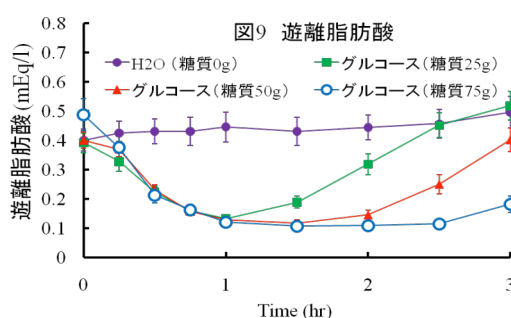
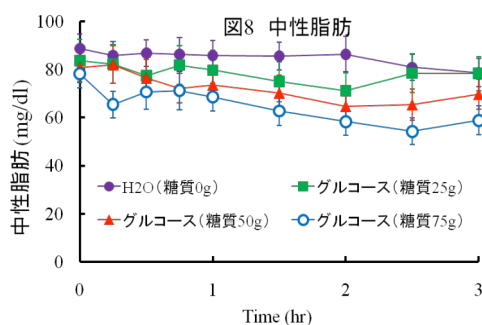


図8と図9にグルコース0、25、50、75gを摂取した後の血漿中中性脂肪濃度と遊離脂肪酸濃度の経時変化を示した。グルコースの摂取量の増加に従って血漿中中性脂肪濃度と血漿中遊離脂肪酸濃度が低下することが明らかとなった。これらの結果は、次の食事の後の血糖値の変動が低く抑えられる可能性（セカンドミール効果）を示している。これらの実際の結果については3時間に摂食した後の血糖値を測定する必要がある。今後、インディカ米摂取後の血糖値を測定することによって、炭水化物含有食品のセカンドミール効果について検討を行いたいと考えている。

## 参考文献

- (1) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL and Goff DV. "Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange" *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 362-366 (1981).
- (2) Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. "Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men" *Diabetes Care.*, **20**, 545-50 (1997).
- (3) Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM. "Glycemic effects of carbohydrates: a different

perspective" *Diabetes Care.*, **9**, 641-7 (1986)

(4) Schenk S, Davidson CJ, Zderic TW, Byerley LO, Coyle EF. "Different glycemic indexes of breakfast cereals are not due to glucose entry into blood but to glucose removal by tissue" *Am J Clin Nutr.*, **78**, 742-8 (2003).

(5) Flint A, Moller BK, Raben A, Pedersen D, Tetens I, Holst JJ, Astrup A. "The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals" *Br J Nutr.*, **91**, 979-89 (2004).