

目次

特集

企画編集 ● 保坂利男

食（食事、食品、食欲、食生活習慣）と糖尿病・糖代謝、肥満との関係

5 特集にあたって

保坂利男

6 1 咀嚼と血糖コントロール
～食欲との関係～

福田正博

13 2 食習慣と血糖コントロール
今井佐恵子, 梶山静夫

21 3 睡眠と食欲, 血糖コントロールの関係
塩見亮人, 三宅映己, 古川慎哉

29 4 時間栄養学からみた食と糖代謝

柴田重信

37 5 絶食・糖尿病状態におけるエネルギー産生栄養素代謝のダイナミズム

谷田亮太, 篁 俊成

46 6 発酵食品と血糖コントロール, 糖代謝, 肥満との関係

橋本善隆, 福井道明

53 7 食品成分と血糖コントロール, 糖代謝, 肥満との関係

齋藤従道

62 8 目標体重, 個別指導となった栄養指導の現状

原 純也

66 9 糖尿病における加齢性筋障害と生活習慣

松久宗英

71 10 情報通信技術を活用した食事指導～オンライン指導とアプリケーションの利用～

榛葉有希

79 11 SGLT2 阻害薬使用中の食事・栄養サポート

土屋恭一郎

86 12 インクレチン関連薬と食事の関係

山口裕子, 桑田仁司

93 次号特集内容



編集委員

渥美 義仁
永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長

荒木 栄一
熊本大学大学院 生命科学研究部 代謝内科学講座 教授
(日本糖尿病学会 常務理事)

池上 博司
近畿大学 医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 教授

稲垣 暢也
京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 教授
(日本糖尿病学会 常務理事)

門脇 孝
虎の門病院 院長
(日本糖尿病学会 理事)

谷澤 幸生
山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学講座 教授
(日本糖尿病学会 常務理事)

戸邊 一之
富山大学大学院 医学薬学研究部 内科学第一講座 教授
(日本糖尿病学会 理事)

羽田 勝計
旭川医科大学 名誉教授
(敬称略・五十音順)

医学出版のホームページ



インターネットで毎月新刊情報をお届け!
医学出版の書籍情報、雑誌の最新号・バックナンバーをご覧ください。



<http://www.igaku.co.jp/tonyobyoy/tonyobyoy.html>

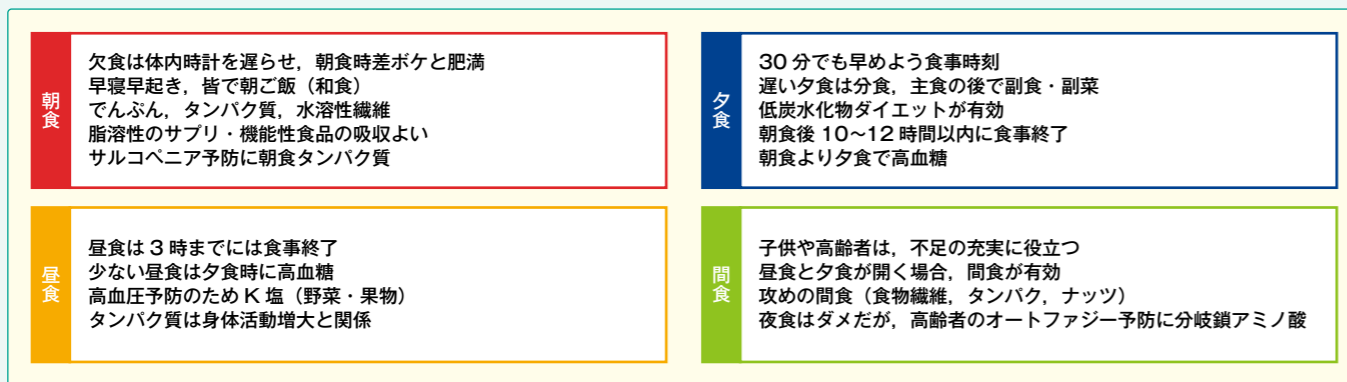


図1 時間栄養学による各食事の注意点や特徴のまとめ

食・栄養の体内時計に対する作用の側面

ヒトでもマウスでも食事の刺激は主時計のリズムに影響を与えない一方、末梢時計は食事の時間が刺激となり体内時計をリセットできる。1日3食とした場合にどの食事に同調するかという問いに対しては、一番長く絶食した後に摂る食事でもリセットされること、すなわち朝食〔breakfast=破る (break) 絶食 (fast)〕が重要であることがわかった。夕食を22時以降にすると末梢時計が夜型になったのを確認したマウスで、夕方の17時に夕食の半分を与え、22時以降に残りを与えるという分食を行ったところ、マウスの末梢時計の夜型化を防げた⁴⁾。したがって、ヒトの生活パターンを考えると、夕食が遅い人は日内リズムの夜型化を防ぐために分食がお勧めである。また、分食で主食を先に食べ、残りを遅い時間に食べると、主食による高血糖を防ぐことが、健常人でも2型糖尿病の人でも報告された(図1)。

食事による体内時計リセットのメカニズムはブドウ糖産生に続くインスリンの分泌と、インスリンの細胞内シグナルによることがわかっている。糖尿病モデルマウスの時計遺伝子発現リズムを視交叉上核と肝臓で調べると、視交叉上核の遺伝子発現リズムは影響を受けなかったが、肝臓の時計は振幅が低下した。肝臓の時計遺伝子の振幅低下は毎日のインスリン注射や制限給餌、あるいは糖尿病食の高蛋白質低炭水化物で回復した⁵⁾。また、糖尿病などでインスリンシグナルが使いにくい場合は、高蛋白質食によるIGF-1の働きでリセット可能であることがわかった⁶⁾。

ヒトの調査研究で、朝食の和食、洋食、シリアル食、欠食では、和食が一番早寝早起きで、欠食が一番遅寝遅起きであった。和食による体内時計リセットのメカニズムとして、和食は他の食事に比較してリセットにかかわる炭水化物・蛋白質を朝食に摂取していた。和食は魚油(DHA・EPA)、納豆や海藻に多いビタミンKの摂取が多いと考えられ、これらはインスリン分泌を介して体内時計リセットに役立っている。したがって、2型糖尿病で夜型がひどい患者には、和食を勧めてみるのもよいかもしれない。

食や栄養の効き方が体内時計の影響を受ける側面

体内時計は生体機能の時間管理を行っているので、種々の代謝機能や生化学反応は時間帯で異なることは十分考えられる。食・栄養も生体に入ると、薬物と同様に生体と相互作用をする。朝食と夕食を単純に考えてみても、今から活動的になる前の食事と、今から寝ようとする前の食事では意味が違っだろうと容易に想像できる。たとえば、まったく同じ内容の食事を朝食で食べた場合と、夕食で食べた場合の血糖値の推移とインスリン分泌を調べると、朝食の場合は、インスリンの感受性が高く血糖値がすみやかに基準値に戻るが、夕食の場合はインスリンの効きが悪く、高血糖が続く。とくに、夕食が遅いと血糖値が戻るまでに高血糖のまま睡眠に入ることになり、血糖を下げるのがよりできにくくなり、消費されない高血糖は脂肪合成に回される。

血糖、肥満、筋量と時間栄養

げっ歯類とヒトいずれでもリコピンや魚油(DHA, EPA)など脂溶性の食品成分は夕方の摂取より朝方の摂取で血中濃度が高く、魚油の中性脂肪低下効果も夜摂取より朝摂取で強く出現する。朝食では胆汁酸分泌が高いため脂溶性物質は吸収がよい可能性が指摘される。イヌリンを多く含む菊芋の朝食と夕食摂取を比較したところ、いずれの食事でも菊芋は血糖値の上昇を緩やかにした⁷⁾。一方、朝の菊芋摂取は昼食や夕食の血糖上昇も穏やかにし(セカンドミール効果と呼ぶ)、夕摂取に比較して便秘解消や糞便の善玉菌の割合の増加を血糖抑制依存的に示した。

約1万人の健康志向が強い20~70歳の女性の蛋白質摂取状況を調べたところ、朝15g、昼21g、夜26g、間食6gであった。サルコペニア予防では1食に0.4g/kg以上が推奨されているので、1食で20gは摂取したい。米国の研究で朝昼夕を30g均等で食べる群と、10、20、60gで食べる群を比較すると、筋合成が25%程度低下する。筆者らが行った、ヒトの調査研究では、絶対量でも相対量でも朝に蛋白質を多く摂る人は、筋量が多く握力も高めであった^{8,9)}。また、高齢者に乳蛋白10gを朝食に摂らせる介入をすると、夕食の介入に比較して筋量が増大した^{8,9)}。身体活動量の大きさと朝や昼の蛋白質摂取量には正の相関がみられ、夜の蛋白質摂取にはみられなかった。また、「蛋白質消化性補正アミノ酸スコア」の高い蛋白質の摂取が高い高齢者は、摂取が低い人に比較して8年間の観察研究で握力低下の危険率が0.5に低下し、これは昼食・夕食では観察されたという報告がある¹⁰⁾。糖尿病は筋肉量の低下をもたらす、また筋肉量の低下が糖尿病のリスクを高めるという双方向の関係が、さまざまな研究で報告されている。また、糖尿病患者は高齢になると筋肉量が低下することがよく知られている。そこで、糖尿病患者や高齢者は朝のとくに高品質の蛋白質摂取が筋肉保持に重要である可能性が高いので、朝食時に蛋白質摂取を指導し、難しい場合は、朝食後の間食時に蛋白質

製品や分岐鎖アミノ酸(BCAA)が豊富なサプリを勧めるとうい。

血圧と時間栄養

高塩分食が高血圧の原因の1つであり、日本人は塩化ナトリウムの摂取が相変わらず高い。一方、塩化カリウムは腎臓からのNaイオンの排泄を促進させ、高血圧には予防的に働く。また、コレステロール、飽和脂肪酸の過剰摂取は、動脈硬化を促進させ、結果的に高血圧となる。ここでは「あすけん」ユーザーを対象に、3大栄養素、コレステロール、食物繊維、飽和脂肪酸ならびに塩化ナトリウムや塩化カリウムの摂取を朝食、昼食、夕食ごとに集計し、これらの摂取と血圧との相関性について調べた¹¹⁾。年齢や性別を補正しても、昼食のNa/K比が高いと血圧に正の相関が、また昼食のK摂取と血圧に負の相関がみられた。つまり、Kイオンの含量が多い野菜類の摂取が昼食で少ないことが血圧上昇と関連している可能性が指摘される。また、飽和脂肪酸は夕食時の摂取と血圧に強い正の相関がみられることから、飽和脂肪酸を含む動物性脂肪の夕食時摂取は動脈硬化が進み血圧が上がる可能性が指摘できた。さらに、理由はよくわからないが、朝の蛋白質摂取が血圧に負の相関があるので、朝食の蛋白質摂取は筋肉維持のみならず、高血圧予防に役立つかもしれない。さらに、夕方の運動が血圧が高くなることと相関が強いこともわかった¹²⁾。

朝食、昼食、夕食の摂り方と肥満・糖尿病

朝食、昼食、夕食の欠食

朝食欠食

朝食欠食者は、一般的に朝を中心として活動量が低く、そのことが肥満に結びつく。次に、朝食内容として低炭水化物の朝食を摂った場合、夕方の運動のパフォーマンス

特集 食と糖尿病・糖代謝、肥満との関係

6 発酵食品と 血糖コントロール、糖代謝、 肥満との関係

橋本善隆^{1,2)}，福井道明¹⁾1) 京都府立医科大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科学
2) パナソニック健康保険組合 松下記念病院 糖尿病・内分泌内科

発酵食品とは、微生物の働きによって食物が変化し、人間にとって有益な作用をもたらす食品である。近年、世界中のさまざまな発酵食品の有効性について報告されている。本稿では、発酵食品のなかでも日本伝統の発酵食品である味噌や納豆の血糖コントロール、糖代謝および肥満に対する有効性についてまとめる。

味噌や納豆は、肥満や糖尿病で生じている腸内細菌叢の異常(dysbiosis)を改変することで、短鎖脂肪酸の産生を増加させること、そして血糖コントロール・肥満・脂肪肝を抑制することが明らかとなっている。また、血圧の低下や高血圧の抑制効果、さらには心血管疾患の抑制効果があることが、基礎研究および疫学研究により明らかとされている。

このように、味噌や納豆といった発酵大豆食品に絞ってもさまざまな有益性があることが明らかとなりつつある。今後も発酵食品に関する有益性やメカニズムに着目していく必要がある。

近年、味噌や納豆をはじめとする発酵食品が、腸内細菌叢の改変などを介して健康によい効果を有していることが明らかとされており、注目を集めている。本稿では、発酵食品のなかでも味噌や納豆といった日本伝統の発酵大豆食品に着目し、血糖コントロール、糖代謝、肥満への影響についてまとめる。

発酵食品とは

発酵食品とは、乳酸菌や納豆菌、酢酸菌、麹菌といっ

た細菌、酵母、カビなどの微生物の働きによって食物が変化し、食材の味や栄養価が高くなるなど、人間にとって有益な作用をもたらす食品のことである。

日本は温暖湿潤な気候のため、発酵微生物が繁殖しやすい環境であること、また、発酵の元となる食材も豊富なため、世界のなかでも発酵食品の種類が多いことが知られている。

発酵食品はさまざまなものが存在しているが、発酵の元となる食材別でも、豆類から作られるものとして納豆、味噌、醤油に加え豆板醤など、肉・魚から作られるものとして生ハムやドライソーセージ、鰹節、くさや、酒盗、塩辛、魚醤など、乳製品から作られるものとしてチーズやヨーグルト、野菜や果物から作られるものとしてぬか漬、キムチ、ピクルス、ワインなど、穀物から作られるものとして穀物酢、ビール、日本酒など、さまざまなものが知られている。

本稿ではこれらさまざまな発酵食品のうち、日本伝統の発酵食品である味噌や納豆に着目し、糖代謝をはじめとした健康に対する効果についてまとめる。

味噌および納豆の栄養素と抗炎症効果

味噌および納豆の主原料は大豆であり、栄養素として大豆蛋白質、イソフラボンに加え、各種ビタミン、ミネラルなどが含まれている。味噌や納豆にはさらにピログルタミンロイシン、ポリアミン、メラノイジン、トリブシンインヒビター、サポニン、レシチン、コリン、食物繊維なども含まれている。また、納豆にはナットウキナーゼが含まれている。

これらの栄養素は、発酵されることによって大豆で摂取するよりも吸収効率が上がることで、大豆として摂取するよりも有効に栄養素が摂取できる可能性があると考えられている。

大豆イソフラボンは抗酸化作用、NF- κ Bの抑制などを含めたさまざまな作用を有し、抗炎症作用を呈することが

報告されている¹⁾。ポリアミンはNF- κ B、PI3K/Aktを阻害することにより、抗炎症作用を呈する²⁾。さらに、メイラード反応で産生される味噌や醤油の色になっている成分であるメラノイジンには、抗酸化作用や α -アミラーゼ阻害効果があることが報告されている^{3,4)}。

味噌および納豆は、大豆蛋白質、イソフラボンなどに加え、発酵などにより生じる各成分が上記のようにさまざまな抗炎症作用を有することで効果を発揮していると考えられている。

糖尿病と腸内細菌

2006年の腸内細菌叢の異常(dysbiosis)が肥満と関連するとの報告⁵⁾を皮切りに、dysbiosisが肥満や糖尿病と関連しているとの報告が数多く報告されている。一般的には糖尿病とも密接に関連がある肥満では、Firmicutes門に属する菌(悪玉菌)が多くなりBacteroides門に属する菌(善玉菌)が少なくなるとされている。しかしながら、腸内細菌と肥満や糖尿病との関係はFirmicutes門に属すれば悪玉菌、Bacteroides門に属すれば善玉菌と一概に単純化することができない。実際、最近の本邦からの報告ではFirmicutes門に属する*Blautia*属が多いほど内臓脂肪面積が少ないという報告⁶⁾や、*Blautia*属の存在量とBMIや糖尿病リスクとが逆相関することが報告されるとともに⁷⁾、高脂肪食マウスに*Blautia*属を投与すると高脂肪食マウスで生じる糖代謝障害が改善することが報告されている⁷⁾。

上述のとおり、まだ未解明な要素が多数存在する腸内細菌であるが、生活圏・人種などの影響により腸内細菌叢が異なること、なかでも、日本人の腸内細菌叢は独特であり、他国・他人種とは異なり、*Bifidobacterium*属や*Blautia*属が他人種よりも多いことが報告されている⁸⁾。さらに、日本人約4,200例を対象にした最近の研究では、日本人で

はじめに

発酵食品とは、微生物の働きによって食物が変化し、人間にとって有益な作用をもたらす食品である。発酵食品にもさまざまなものが存在している。たとえば、味噌は大豆や米、麦などに麹を加えて発酵させることで作られる日本伝統の発酵食品の1つである。世界には、豆を発酵させた食品だけでも豆板醤、甜麵醬、コチュジャン、テンジャン、サムジャン、発酵豆腐など、多くの発酵食品が存在している。

12

特集 食と糖尿病・糖代謝、肥満との関係

インクレチン関連薬と食事の関係

山口裕子, 桑田仁司

関西電力病院 糖尿病・内分泌代謝センター

糖尿病患者の血糖マネジメントにおける、食事療法、運動療法、薬物療法は個々に独立したものではない。本稿では、薬物療法のなかでもインクレチン関連薬と、食事療法の関係について概説する。飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸の摂取は glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 分泌を促進するため、これらの摂取量が多い場合、脂肪組織のエネルギー貯蔵につながることで、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬の血糖降下作用が持続しにくくなる。また、食事によるインクレチン分泌は、栄養素だけでなく、食事の食べる順番の影響も受ける。一方で、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬に関しては、リキシセナチドには胃運動抑制効果が、リラグルチドとセマグルチドには食欲抑制効果があり、食事療法の一助となる。また、2023年4月に販売開始となった、GIP/GLP-1受容体作動薬であるチルセパチドについても食欲抑制効果が報告されており、今後のデータ集積が期待される。

食事とインクレチン分泌

インクレチンとして、GIPとGLP-1が同定されており、GIPは上部小腸に主に分布するK細胞から、GLP-1は下部小腸に主に分布するL細胞から分泌される。GIPとGLP-1はβ細胞膜に存在する各々のG蛋白共役型受容体に結合し、血糖依存性にインスリン分泌を刺激する。糖尿病のない人では、食後のインスリン分泌の約7割にインクレチンが関与しており、そのうち3分の2をGIPが、3分の1をGLP-1が担っている。そして、GIPとGLP-1はいずれもDPP-4によってすみやかに分解され生理活性を失う。

DPP-4阻害薬と食事療法

DPP-4阻害薬単独療法をしている2型糖尿病を有する人の自記式食事記録を用いた当院での短期間の観察調査で、魚の摂取が多く、多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid ; PUFA), エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid ; EPA), ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid ; DHA) 濃度が高いほど、HbA1c低下効果が大きいという結果が得られた¹⁾。

また、血中のEPA濃度が高いほど、DPP-4阻害薬によるHbA1c低下効果が大きいとの報告もある²⁾。

さらに、DPP-4阻害薬単独療法を開始し、1年間処方を変更せずに継続した2型糖尿病を有する症例において、

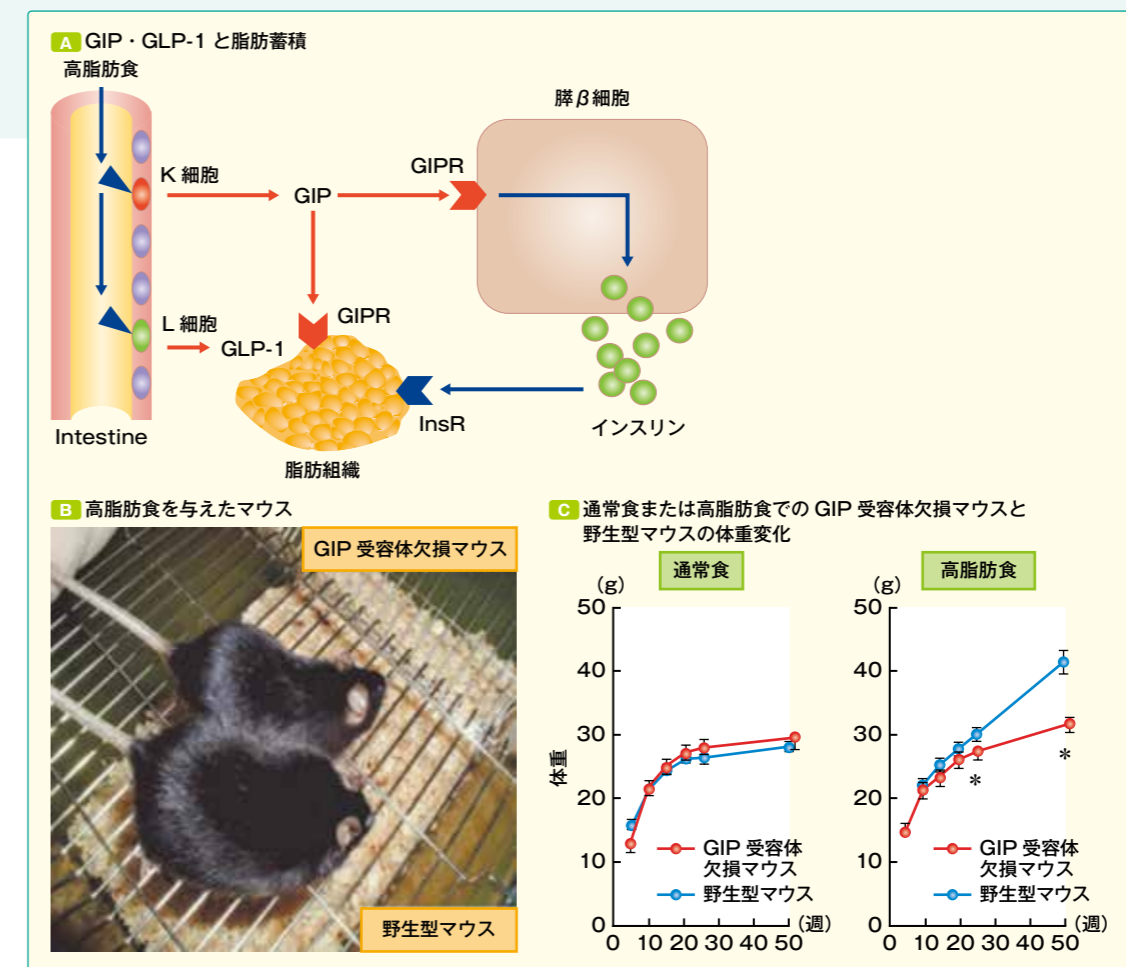


図1 脂肪蓄積に対するGIPの効果

A: K細胞刺激に伴い分泌されたGIPは、β細胞でのインスリン分泌を刺激し、分泌されたインスリンとともに脂肪蓄積を促進する。L細胞刺激に伴い分泌されたGLP-1は、LPL活性を増加させないため、脂肪蓄積には関与しない。

B: 高脂肪食を与えても、GIP受容体欠損マウスは野生型マウスと比較して体重増加が乏しい。

C: 通常食では、GIP受容体欠損マウスと野生型マウスで体重増加に有意差はなかった。しかし、高脂肪食では、野生型マウスはGIP受容体欠損マウスと比較して体重増加率が有意に高かった。

HbA1cが内服開始後6ヵ月から12ヵ月にかけて0.4%以上上昇した群とHbA1c低下効果が持続した群の背景を比較したところ、HbA1cが上昇した群では、自記式食事記録によると飽和脂肪酸 (saturated fatty acid ; SFA) と一価不飽和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid ; MUFA) の脂肪摂取量が有意に高く、体重の増加量が多かった。一方、炭水化物と蛋白質の摂取量はグループ間で類似していた。重回帰分析では、脂肪摂取量、とくにSFA摂取量がΔHbA1cと有意に相関していた。この結果は、SFAとMUFAは肉より魚に少なく、前述の調査と矛盾しない結果であった。これらの調査から、食習慣、とくにSFAとMUFAの摂取は、DPP-4阻害薬単独療法におけるHbA1c低下効果の減弱に寄与する可能性が示唆

された³⁾。

こうした結果の機序の1つに、脂肪酸によるGIP分泌刺激の違いが挙げられる。PUFAと異なり、SFAとMUFAはGIP分泌を刺激することが知られている^{4,5)}。

GIPは、脂肪細胞の細胞表面に結合したリポ蛋白質リパーゼ (lipoprotein lipase ; LPL) の活性を高める。LPLは、トリグリセリドを加水分解して、局所取り込みに利用できる遊離脂肪酸 (free fatty acid ; FFA) を生成するため、脂肪組織にエネルギーが貯蔵されることにつながる。なお、GLP-1受容体も脂肪細胞で発現しているが、GLP-1は脂肪細胞のLPL活性を増加させないため、脂肪蓄積には関与しない⁶⁾ (図1)。したがって、SFAとMUFAによってGIP分泌が刺激され、さらにDPP-4阻害薬により活性