

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14616

研究課題名(和文) ヒト褐色脂肪活性の簡易評価手法の検討

研究課題名(英文) Evaluation of Brown Adipose Tissue Activity

研究代表者

前田 享史 (Maeda, Takafumi)

九州大学・芸術工学研究院・教授

研究者番号：90301407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：褐色脂肪組織活性の評価法であるFDG-PET/CT検査には、被曝やコスト、経時的測定に問題がある。本研究では簡便で低コストで経時的に褐色脂肪組織の活性を評価できる手法を確立することを目的とした。FDG-PET/CT検査と、気温を27度から15度まで低下する90分間の寒冷曝露実験の結果、冬季の鎖骨上窩皮下組織温の曝露中平均は鎖骨上窩部SUVmaxと正相関を示した。しかし、鎖骨上窩皮膚温とは相関を示さなかった。また、冬季の鎖骨上窩皮下組織温は寒冷曝露前の水準を維持したが、夏季では低下した。以上のことから鎖骨上窩皮下組織温によって褐色脂肪組織の活性の程度を連続的に評価できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the validity of supraclavicular subcutaneous tissue temperature as an index of brown adipose tissue activity. We measured the brown adipose tissue activity in winter by FDG-PET/CT method. We also performed cold exposure test and measured metabolic rate, rectal and skin temperatures, blood flow, and subcutaneous tissue temperatures at supraclavicular and breast during cold exposure for 90 min in summer and winter. As a result, the SUVmax, which was an index of brown adipose activity, was not related with supraclavicular skin temperature but related with the supraclavicular subcutaneous tissue temperature. Also the supraclavicular subcutaneous tissue temperature maintained during cold exposure in winter, but that was decreasing in summer. These results suggested that the brown adipose tissue activity was evaluated by the supraclavicular subcutaneous tissue temperature.

研究分野：生理人類学

キーワード：環境適応能 寒冷適応 機能的潜在性

1. 研究開始当初の背景

暑熱地域から寒冷地域に拡散していった人類は、次第に寒冷適応能力を獲得していったと考えられる。寒さに対する適応能力は耐寒性と呼ばれ、寒冷刺激に対して熱放散抑制のための血管収縮能力、非震え熱産生や震え熱産生などの熱産生能力によって評価されている。

寒冷時の体温調節反応は、末梢部血管収縮は血管機能の向上によって促進すること、寒冷誘導熱産生量は、夏期よりも冬期に大きく、血管収縮の程度や基礎代謝と反比例することなどが明らかにされている。また、寒冷時の非ふるえ熱産生に関して、2009年にヒト成人でその存在が確認された褐色脂肪組織 (Saito et al, 2009) は、寒冷誘導熱産生の効果器として世界中の研究者に注目されている。ヒトの褐色脂肪組織活性の評価には、フッ素の放射性同位元素(18F)で標識した非代謝性グルコース (2-fluoro-2-deoxyglucose:FDG) を静脈注射し、その集積部位を陽電子放射断層撮影(PET)で捉え、同時にX線CTを行いX線の吸収度の違いから組織を同定する方法(FDG-PET/CT)が広く使用されている。しかし、放射線被曝や測定機器が高価なこと、経時的測定ができないなどの問題を抱えている。これに対して、別の褐色脂肪活性の評価手法として、X線CTのみによる方法、MRIによる評価方法、皮膚温による評価方法など、さまざまな評価手法の確立を目指す動きが近年世界中で活発化している。しかし、X線CTやMRIによる手法では、コストや簡便さ、経時的測定ができないなどの問題が、皮膚温による手法では、評価精度の問題が残っているのが現状である。以上の事から簡便かつ低コストで褐色脂肪組織の活性を経時的に評価しうる手法の確立が求められている。

2. 研究の目的

本研究では簡便かつ低コストで褐色脂肪組織の活性を経時的に評価しうる手法を確立することを目的とした。すなわち、褐色脂肪の活性が見られやすい冬季において褐色脂肪が存在する割合の多い鎖骨上窩の皮下組織温に着目し、この皮下組織温が寒冷刺激を付与した際の褐色脂肪活動を反映するかどうか、鎖骨上窩の皮下組織温の変化の程度が褐色脂肪活性の程度を表すかどうかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、2時間の寒冷曝露後のFDG-PET/CT検査による褐色脂肪組織活性の評価(実験1)人工気候室における90分間の寒冷曝露実験(実験2)を実施した。

(1) FDG-PET/CT検査による褐色脂肪組織活性の評価

実験1における褐色脂肪活性の評価は、健

康な青年男性28名を対象として、軽度の寒冷曝露後にFDG-PET/CT検査を行った。被験者は、19に設定した部屋で薄手のガウンを着用し座位安静にした。被験者は足裏をタオルで巻いた氷に間欠的に接触させ、1時間安静にした後、別室にてFDGの静脈注入を行い、再度19に設定した部屋に戻り、1時間同様に間欠的に足裏冷却を行いながら座位安静にした。その後、PET/CT装置による撮像を行い、褐色脂肪の活性度の指標となる鎖骨上窩Maximal Standard Uptake Value (SUVmax)を測定した。フッ素の放射性同位元素(18F)でラベルした非代謝性のグルコースであるFDGは、糖代謝の亢進が見られる部位に集積し、PET/CT検査により、集積箇所および強度を測定することができるものである。SUVmaxとは、ROI (Range of interest) 体積あたりの組織放射能カウントを、体の体積あたりの投与放射能カウントで除したものの最大値のことである。ROI体積とは、関心領域として解析する部位の体積のことであり、この領域の放射能カウントを数えることでSUV値を算出している。また、FDGの注射後からPET/CTの撮像までの間、被験者の皮膚温、鎖骨上窩皮下組織温、胸部皮下組織温、舌下温の測定を行った。

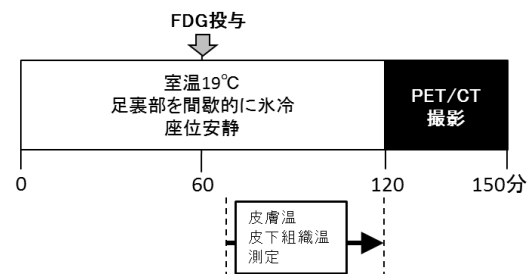


図1 実験1のタイムスケジュール

(2) 寒冷曝露実験

被験者

実験2での寒冷曝露実験では、実験1でのFDG-PET/CTによるBAT活性度の測定を行った健康な青年男性10名を対象とした。

実験手順

被験者はTシャツ、短パン(約0.3clo)に着替えて人工気候室に入室し、測定器具を貼付した後、約27に設定された人工気候室内で仰臥位安静を約60分間保った。その後、人工気候室の気温を90分かけて15°Cまで徐々に低下させた。

尚、同じ被験者を対象に同様の実験を夏季と冬季に1回ずつ実施した。

測定項目

気温低下開始10分前より、前額部皮膚温、腹部皮膚温、前腕部皮膚温、手背部皮膚温、大腿部皮膚温、下腿部皮膚温、足背部皮膚温、

鎖骨上窩皮下組織温、胸部皮下組織温、核心温、皮膚血流量、酸素摂取量、二酸化炭素排出量の測定を行った。

4. 研究成果

(1) 実験1の成果

実験1においてBATの活性化が認められた者は28人中18人で、保有率は約64%だった。日本人若年者におけるBAT保有率は50%程度(Saito et al, 2009)と言われており、本実験での保有率はやや高めに出ていた。

PET/CT撮像前の5分間の鎖骨上窩皮下組織温の平均値と、鎖骨上窩 SUVmax の間には相関が認められなかった(図2)。この結果から、鎖骨上窩付近のBATの発熱を鎖骨上窩部の皮下組織温が反映するという仮説は否定された。12のブランケットで胴体を寒冷曝露した先行研究(Symonds, et al. 2012)では、曝露開始から20分程度で鎖骨上窩部の皮膚温が定常状態に達したと報告されていることから、実験1において鎖骨上窩部のSUVmaxと皮下組織温が関連しなかったのは、BAT活性が高い者では曝露開始から比較的短時間でBATによる産熱が生じた可能性が考えられる。実験1では、寒冷曝露1時間経過後にFDGの静脈注入のため移動しなければならず、FDG静脈注入後に各センサーを装着し測定を行ったため、測定開始後の時間では鎖骨上窩部皮下組織温の変化を正確に捉えることが出来なかった可能性が考えられた。

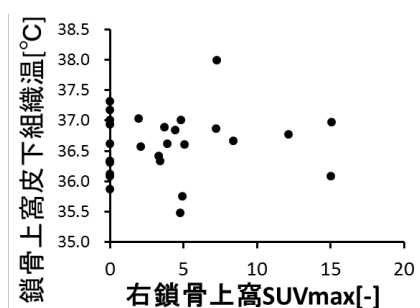


図2 鎖骨上窩皮下組織温と鎖骨上窩 SUVmax の関係

(2) 実験2の成果

実験2の結果、軽度寒冷曝露時の酸素摂取量は夏季に比べ冬季に高値を示した。直腸温変化量は夏季に比べ冬季に有意に高値を示し、平均皮膚温変化量は夏季に比べ冬季に有意に低値を示した。これは、夏季は寒冷馴化しておらず、熱産生亢進や、皮膚温の低下による放熱抑制が遅れた結果、冬季に比べ直腸温が低下したと考えられる。

冬季の鎖骨上窩部の皮下組織温は気温低下前の水準を維持したのに対し、夏季は気温低下時に低下した。更に、除脂肪体重あたりの酸素摂取量の曝露中平均について、BATの活性化が認められたグループのみ、季節差の

有意傾向が認められた。

これらの結果から、冬季は寒冷馴化によりBATの活性化が起こり、BAT活性の有無が産熱応答の季節差に影響を及ぼす可能性が示唆された。

冬季の鎖骨上窩部の皮下組織温の曝露中平均は鎖骨上窩部のSUVmaxと正の相関を示した。しかし、鎖骨上窩部の皮膚温とは相関を示さなかった。鎖骨上窩部の皮膚温は外気温や風速などの環境による影響を直接受けやすいが、皮下組織は外気の影響を受けにくく、また、測定部位の深度もよりBATに近いことから、SUVmaxとの間に相関が得られたと考えられる。このことから、鎖骨上窩皮下組織温は、鎖骨上窩皮膚温よりも妥当性の高いBAT活性度の指標となりうると考えられる。

(3) 結論

以上のことから鎖骨上窩部皮下組織温によって当該部位の褐色脂肪組織の有無および活性の程度を連続的に評価できる可能性が示唆された。

<引用文献>

Saito M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, 2009, 58.7: 1526-1531.

Symonds ME, et al. Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. *The Journal of pediatrics*, 2012, 161.5: 892-898.

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 6 件)

前田 享史, 寒冷環境への適応, 応用生理人類学研究センターシンポジウム「現代人の環境適応能 ~ 生理人類学の視点から ~」, 2018年

MAEDA Takafumi, Effects of seasonal change in basal metabolic rate on the seasonal difference in cold-induced thermogenesis, The 13th International Congress of Physiological Anthropology, 2017

前田 享史, ヒトの耐寒性とその影響要因, 人類学若手の会第4回総合研究集会, 2016

MAEDA Takafumi, Cold Adaptability in

Human, Immune Function and Environmental Condition, Thermal Stimuli and Mental Task Performance, Research Seminar of NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism in Maastricht University, 2016

KOBAYASHI Koji, MAEDA Takafumi, YONESHIRO Takeshi, MATSUSHITA Mami, SAITO Masayuki, Relationship between Brown Adipose Tissue Activity and Subcutaneous Tissue Temperature of Supraclavicular Region during Mild Cold Exposure, The 12th International Congress on Physiological Anthropology, 2015

小林功嗣, 前田享史, 米代武司, 松下真美, 斉藤昌之, 鎖骨上窩皮下組織温から見た褐色脂肪活性, 第23回衛生工学シンポジウム, 2015年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 享史 (MAEDA, Takafumi)
九州大学・大学院芸術工学研究院・教授
研究者番号: 90301407

(2) 研究分担者

米代 武司 (YONESHIRO, Takeshi)
北海道大学・獣医学研究科・研究員
研究者番号: 40724167

松下 真美 (MATSUSHITA, Mami)
天使大学・看護栄養学部・助教
研究者番号: 60517316

斉藤 昌之 (SAITO, Masayuki)
北海道大学・名誉教授
研究者番号: 80036441