

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：30122

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16215

研究課題名(和文) 食事タンパク質・アミノ酸の抗肥満効果に対する褐色脂肪熱産生の寄与

研究課題名(英文) Contribution of brown fat thermogenesis to the anti-obesity effect of dietary protein and amino acid.

研究代表者

松下 真美 (MATSUSHITA, Mami)

天使大学・看護栄養学部・助教

研究者番号：60517316

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)：タンパク質摂取後の熱産生における褐色脂肪の関与を明らかにするために、健常者を対象に高タンパク質食摂取後のエネルギー消費量を測定し、通常食摂取後の数値と比較した所、褐色脂肪高活性の方が低活性者よりもタンパク質による熱産生が高いことが明らかとなり、タンパク質摂取による熱産生に褐色脂肪が寄与することが示された。

更に、血中アミノ酸レベルを網羅的に測定した所、温暖条件下では高活性者と低活性者で差はみられなかった。しかし、寒冷刺激により褐色脂肪を活性化すると分岐鎖アミノ酸レベルが低下することが明らかになり、分岐鎖アミノ酸が褐色脂肪で活発に代謝利用される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To clarify a role of brown adipose tissue (BAT) in postprandial thermogenesis, energy expenditure after intake of a high-protein meal was measured in healthy human subjects. When compared with the response to a control meal, the protein-induced thermogenesis was found to be higher in subjects with high BAT activity than those with low BAT activity. These results suggest a significant role of BAT in protein-induced thermogenesis.

Blood amino acid levels were compared between the high and low BAT groups. Although blood levels of all amino acids of the two groups were comparable under a thermoneutral warm condition, branched chain amino acids (BCAA) levels were decreased after 2-hr cold exposure only in the high BAT group. It is thus suggested that BCAA may be actively metabolized by BAT in humans.

研究分野：食生活学

キーワード：肥満 エネルギー代謝 脂肪組織 アミノ酸

### 1. 研究開始当初の背景

褐色脂肪は、寒冷暴露や食事摂取に伴う代謝性エネルギー消費の自律調節部位であり、その機能障害が肥満やインスリン抵抗性の一因となることが、実験動物で確立している。これまでに我々は、がんの診断に用いられるFDG-PET/CT検査によりヒト褐色脂肪の検出・評価を行い、褐色脂肪が寒冷刺激や食事摂取により活性化され代謝性エネルギー消費に寄与する、肥満、特に加齢に伴う体脂肪蓄積が褐色脂肪の活性低下・減少に起因する、褐色脂肪を再活性化・増量すればエネルギー消費が増え肥満が軽減する、体脂肪とは独立して血糖やHbA1cの血中レベルに影響することなどを明らかにしてきた。

糖や脂肪代謝が食事によって大きく変化することは言うまでもないが、褐色脂肪と食事の関係については不明な点が多い。ヒト褐色脂肪は寒冷刺激により活性化されるが、これと関連して温度受容体に作用するカプサイシンなどの香辛料成分が褐色脂肪を活性化・増量し、体脂肪を減らすことが知られている。しかし、通常の食事の主成分である炭水化物・タンパク質・脂質の量や質がどのように影響を及ぼすのかについては、未解明のままである

### 2. 研究の目的

ヒト褐色脂肪と食事タンパク質・アミノ酸の関係について健常者を対象に、食後熱産生への寄与を食事組成との関係で確定し、それに基づき、体脂肪減少や耐糖能改善などの効果が知られているアミノ酸に焦点を当て、褐色脂肪への作用とエネルギー消費・体脂肪・耐糖能などの関係を調べ、全身代謝に対する褐色脂肪の関与を明らかにする。これにより、肥満・メタボリックシンドローム軽減への新たな指針・対策を目指すこととした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 被験者と褐色脂肪活性の評価

6時間以上の絶食後、2時間の寒冷刺激(室温19℃、薄着、足を間歇的に氷冷)を与え、FDG-PET/CT検査を行い、FDG集積量を定量化し、褐色脂肪活性をSUVmaxとして褐色脂肪高活性者(High-BAT)と低活性者(Low-BAT)を分類した。本測定時にCTによる内臓脂肪面積算出、体組成測定、採血も行った。

#### (2) 食事誘導熱産生と褐色脂肪との関係

(1)のうち同意を得られた被験者で、High-BAT 8名、Low-BAT 7名にタンパク質含量を上げた食事(PFC比=62:15:23、7.9kcal/体重1kg)および、基準食(PFC比=11:38:51、7.9kcal/体重1kg)を摂取した後のエネルギー消費量を呼気ガス分析法(O<sub>2</sub> 量、アルコシステム)により数時間に渡り測定しHigh-BATとLow-BATで比較を行った。

#### (3) 血中アミノ酸の傾向

(1)で採取した血液サンプルを用いて血中アミノ酸分析を行い(株式会社エスアールエル札幌)BMI、体脂肪率、体脂肪量、除脂肪体重、内臓脂肪面積(以下VFA)およびSUVmaxを中央値で2群に分けてHigh-BATとLow-BATとで比較した。過去に行った測定を含めて84名を解析対象とした。

#### (4) 寒冷刺激による褐色脂肪活性と血中アミノ酸の変化

(1)の被験者のうち、High-BAT 8名とLow-BAT 7名に2時間の寒冷刺激を行い、寒冷刺激前と後の血中アミノ酸レベルおよびグルコース、遊離脂肪酸を比較した。

### 4. 研究成果

#### (1) 食事誘導熱産生と褐色脂肪との関係

High-BAT 5名、Low-BAT 6名は、両群とも30分後から2時間後まで有意に上昇し高値を維持した(図1)。摂取前値からの2時間に渡るエネルギー増加量(areas under the curve, AUC)を積算するとHigh-BATでは基準食の2.3倍、Low-BATでは2.9倍増加したが、High-BATとLow-BAT間に有意な差はなかった(図2)。これらの結果よりタンパク質摂取によって熱産生が強く起こり、その一部に褐色脂肪が関与することを示唆している。

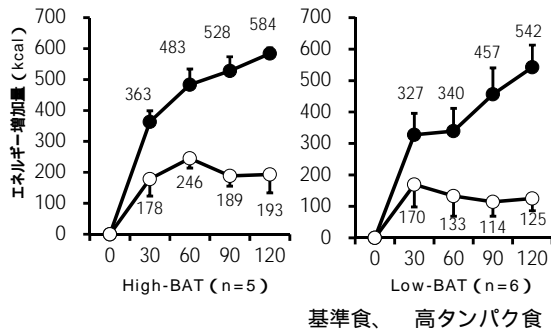


図1. 食事摂取後のエネルギー消費の変化

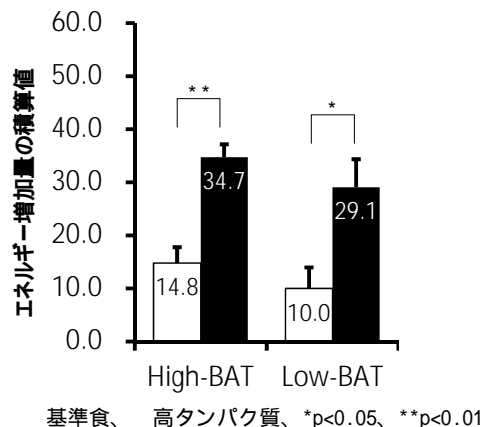


図2. 食事摂取後のエネルギー増加量の積算値

## (2) 血中アミノ酸の傾向

被験者 84 名の褐色脂肪組織の活性を数値化した SUVmax 値を中央値で 2 群に分け、肥満に関連するパラメーターを比較したところ、有意な差は認められなかった(表 1)。次に、血中アミノ酸レベル(%)を肥満の指標となる BMI、VFA と SUVmax で中央値高値と低値で分けて比較したところ、既報と同様に VFA 高値群では、Gly、Ser などの血中レベルは低い、分岐鎖アミノ酸 BCAA (Val, Ile, Leu) や Tyr、Pro、Ala は高かった。一方、褐色脂肪活性の高い群では、長鎖脂肪酸を運ぶための輸送担体カルニチンの前駆体である Lys の血中レベルが高かった。予備実験の段階では、褐色脂肪活性の高い群で Arg レベルが高かったが、被験者数を増やしての解析では、有意な差はなかった(表 2)。

表 1. 被験者のプロフィール

	Min	Median	Max	Mean ± SE	
				Low-BAT (n=42)	High-BAT (n=42)
SUVmax	0.0	3.5	31.4	1.7 ± 0.1	9.5 ± 0.9
身長(cm)	156.0	170.8	184.0	171.6 ± 0.7	170. ± 1.0
体重(kg)	46.8	61.5	87.7	65.2 ± 1.4	61.7 ± 1.4
BMI	17.1	21.4	30.0	22.1 ± 0.4	21.3 ± 0.3
体脂肪率(%)	8.2	17.0	31.9	17.7 ± 0.9	16.6 ± 0.7
除脂肪量(kg)	40.0	51.9	65.6	53.3 ± 0.8	51.2 ± 0.9
VFA(cm <sup>2</sup> )	10.9	31.4	111.5	34.9 ± 3.2	37.9 ± 3.2
SFA(cm <sup>2</sup> )	9.7	83.0	298.5	100.7 ± 9.8	87.8 ± 8.6

表 2. 中央値高値と低値で 2 群分けした血中アミノ酸レベル(%)の比較

	BMI		VFA		SUVmax	
	Low	High	Low	High	Low	High
	Gly	8.15 ± 0.17	*7.60 ± 0.19	8.37 ± 0.14	**7.37 ± 0.19	7.95 ± 0.19
Ala	11.72 ± 0.41	12.16 ± 0.34	11.41 ± 0.32	*12.48 ± 0.41	11.69 ± 0.38	12.20 ± 0.38
Ser	4.69 ± 0.08	4.59 ± 0.08	4.85 ± 0.08	**4.43 ± 0.08	4.72 ± 0.09	4.56 ± 0.07
Thr	4.40 ± 0.08	4.31 ± 0.10	4.56 ± 0.09	**4.15 ± 0.09	4.38 ± 0.10	4.33 ± 0.09
Val	7.98 ± 0.19	8.06 ± 0.17	7.80 ± 0.18	8.25 ± 0.17	7.96 ± 0.17	8.09 ± 0.19
Ile	2.39 ± 0.06	2.39 ± 0.06	2.29 ± 0.05	*2.49 ± 0.06	2.41 ± 0.05	2.38 ± 0.06
Leu	4.61 ± 0.09	4.77 ± 0.11	4.52 ± 0.09	*4.87 ± 0.11	4.71 ± 0.10	4.69 ± 0.10
Lys	6.58 ± 0.14	6.46 ± 0.14	6.51 ± 0.13	6.53 ± 0.15	6.31 ± 0.15	*6.73 ± 0.13
Arg	3.27 ± 0.08	3.38 ± 0.09	3.34 ± 0.07	3.32 ± 0.10	3.25 ± 0.08	3.40 ± 0.09
His	3.10 ± 0.12	2.96 ± 0.05	3.07 ± 0.12	2.98 ± 0.05	3.07 ± 0.12	2.98 ± 0.05
Tyr	1.99 ± 0.04	2.05 ± 0.03	1.97 ± 0.04	*2.07 ± 0.03	1.98 ± 0.03	2.06 ± 0.04
Phe	2.15 ± 0.04	2.15 ± 0.04	2.19 ± 0.04	2.11 ± 0.05	2.13 ± 0.04	2.17 ± 0.04
Trp	2.27 ± 0.04	*2.13 ± 0.04	2.23 ± 0.05	2.17 ± 0.03	2.20 ± 0.05	2.19 ± 0.04
Met	0.89 ± 0.03	0.86 ± 0.03	0.86 ± 0.03	0.89 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.88 ± 0.03
Cys	0.32 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.28 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.01
Pro	5.43 ± 0.19	6.28 ± 0.42	5.26 ± 0.17	*6.47 ± 0.43	6.19 ± 0.44	5.54 ± 0.18
Gln	18.94 ± 0.39	18.65 ± 0.28	18.85 ± 0.37	18.73 ± 0.31	18.91 ± 0.34	18.68 ± 0.34
Glu	2.72 ± 0.32	2.81 ± 0.22	2.99 ± 0.33	2.55 ± 0.20	2.86 ± 0.27	2.67 ± 0.27
Asn	1.65 ± 0.04	1.57 ± 0.04	1.67 ± 0.04	*1.55 ± 0.03	1.63 ± 0.04	1.60 ± 0.03
Asp	0.44 ± 0.03	0.48 ± 0.04	0.51 ± 0.03	0.42 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.48 ± 0.04
EAA	34.38 ± 0.33	34.10 ± 0.38	34.02 ± 0.31	34.45 ± 0.39	34.02 ± 0.37	34.45 ± 0.34
BCAA	14.99 ± 0.30	15.23 ± 0.32	14.61 ± 0.28	*15.61 ± 0.32	15.07 ± 0.30	15.15 ± 0.32

T 検定: Low VS High、\*p<0.05、\*\*p<0.01

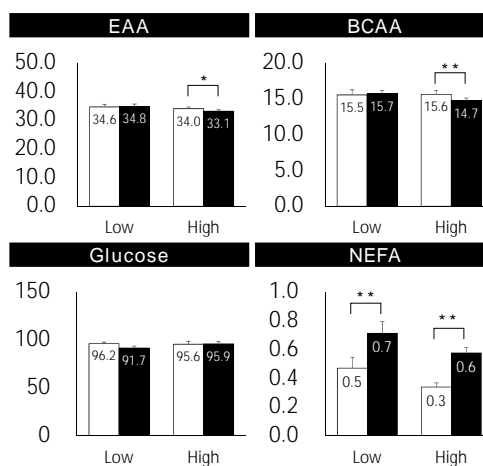
## (3) 寒冷刺激による褐色脂肪活性と血中アミノ酸の変化

High-BAT 8 名と Low-BAT 7 名の肥満に関連する身体計測パラメーターに有意な差はなかった(表 3)。褐色脂肪の多少に関係なく寒冷刺激により NEFA が上昇し、交感神経活性化による白色脂肪からの脂肪動員が確認された。また、寒冷刺激をすると、High-BAT では BCAA の血中レベルが低下し

たが、Low-BAT では変化しなかったため、寒冷刺激による BCAA の低下は褐色脂肪の活性化に依存することが明らかになった。(図 3)

表 3. 被験者のプロフィール

	Mean ± SE	
	Low-BAT (n=7)	High-BAT (n=8)
SUVmax	2.3 ± 0.5	12.2 ± 1.6
身長(cm)	170.9 ± 2.2	168.6 ± 2.0
体重(kg)	62.8 ± 3.0	59.7 ± 2.4
BMI	21.5 ± 0.8	21.0 ± 0.6
体脂肪率(%)	20.2 ± 2.0	17.5 ± 2.0
除脂肪量(kg)	12.9 ± 1.6	10.6 ± 1.4
VFA(cm <sup>2</sup> )	50.0 ± 2.2	49.1 ± 2.0
SFA(cm <sup>2</sup> )	32.8 ± 2.3	39.0 ± 7.2



室温 27 採血、寒冷刺激 2 時間後採血

T 検定: 27 VS 19、\*p<0.05、\*\*p<0.01

図 3. 寒冷刺激前後の血中アミノ酸レベル(%)とグルコース、遊離脂肪酸(NEFA)の変化

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 9 件)

Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, Kamiya T, Kusaba N, Yamaguchi N, Takagaki K, Kameya T, Sugie H, Saito M, Kaempferia parviflora extract increases whole-body energy expenditure in humans: roles of brown adipose tissue. *J Nutr Sci Vitaminol* 61(1): 79-83, 2015. doi: 10.3177/jnsv.61.79. 査読有

松下真美、米代武司、杉田淳、鈴木純子、大久保岩男、齊藤昌之、香辛料などの食品成分によるヒト褐色脂肪組織の活性化と肥満予防、*天使大学紀要* 15:31-40, 2015. 査読有  
<http://id.nii.ac.jp/1242/00000274/>

Saito M, Takeshi Yoneshiro T, and Matsushita M, Food Ingredients as Anti-Obesity Agents, *Trends Endocrinol Metab* 26(11): 585-587,

2015. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.009. 査読有

米代武司、松下真美、斉藤昌之、寒冷適応と体脂肪制御における褐色脂肪組織の生理学的意義、日本生理人類学会誌 20 (4): 219-223, 2015.

Nirengi S, Yoneshiro T, Saiki T, Aita S, Matsushita M, Sugie H, Saito M, Hamaoka T, Evaluation of brown adipose tissue using near-infrared time-resolved spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 876: 371-376, 2016. doi: 10.1007/978-1-4939-3023-4\_46. 査読有

Nirengi S, Homma T, Inoue N, Sato H, Yoneshiro T, Matsushita M, Kameya T, Sugie H, Tsuzaki K, Saito M, Sakane N, Kurosawa Y, Hamaoka T, Assessment of human brown adipose tissue density during daily ingestion of thermogenic capsinoids using near-infrared time-resolved spectroscopy. *J Biomed Opt* 21(9): 091305, 2016. doi: 10.1117/1.JBO.21.9.091305. 査読有

Hibi M, Oishi S, Matsushita M, Yoneshiro T, Yamaguchi T, Usui C, Yasunaga K, Katsuragi Y, Kubota K, Tanaka S, Saito M, Brown adipose tissue is involved in diet-induced thermogenesis and whole-body fat utilization in healthy humans. *Int J Obes (Lond)* 40(11): 1655-1661, 2016. doi: 10.1038/ijo.2016.124. 査読有

Yoneshiro T, Matsushita M, Nakae S, Kameya T, Sugie H, Tanaka S, Saito M, Brown adipose tissue is involved in the seasonal variation of cold-induced thermogenesis in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310(10): R999-R1009, 2016. doi: 10.1152/ajpregu.00057.2015. 査読有

Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M, Activation and recruitment of brown adipose tissue by cold exposure and food ingredients in humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 30(4): 537-547, 2016. doi: 10.1016/j.beem.2016.08.003. 査読有

[学会発表](計 15 件)

Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M, Roles of Brown Adipose Tissue in Seasonal Variations of Thermogenesis

in Men. *Experimental Biology* 2015, March 28 - April 1, 2015, Boston, Boston Convention and Exhibition Center.

Yoneshiro T, Matsushita M, Tone H, Hibi M, Takeshita M, Yasunaga K, Katsuragi Y, Saito M, Green Tea Catechin Increases Brown Fat-dependent Thermogenesis. *Keystone Symposium 2015*, April 17-22, 2015, Salt Lake, Snowbird.

米代武司、松下真美、斉藤昌之、褐色脂肪組織の適応的熱産生能と肥満予防、日本生理人類学会 第 72 回大会、2015 年 5 月 30-31 日、札幌市、北海道大学医学部学友会館

小林功嗣、鷹野翔一、高屋敷亮太、前田享史、米代武司、松下真美、斉藤昌之、寒冷曝露時の鎖骨上窩皮下組織温と褐色脂肪活性の関係、日本生理人類学会 第 72 回大会、2015 年 5 月 30-31 日、札幌市、北海道大学医学部学友会館

Kobayashi K, Maeda T, Yoneshiro T, Matsushita M, Saito M, Relationship between Brown Adipose Tissue Activity and Subcutaneous Tissue Temperature of Supraclavicular Region during Mild Cold Exposure. *12th International Congress of Physiological Anthropology*, October 27-30, 2015, Chiba, Tokyo Bay Makuhari Hall

松下真美、米代武司、黒ショウガエキス摂取によるヒト褐色脂肪組織の活性化と肥満予防、2015 年 9 月 24-26 日、日本栄養改善学会、福岡市、福岡国際会議場

中江悟司、米代武司、松下真美、山田陽介、高田和子、斉藤昌之、田中茂穂、褐色脂肪組織は日常生活でのエネルギー消費量増大に貢献するのか、2015 年 10 月 2-3 日、第 36 回日本肥満学会、名古屋市、名古屋国際会議場

米代武司、松下真美、斉藤昌之、食品成分による TRP を介したヒト BAT 活性化機構、2015 年 10 月 2-3 日、第 36 回日本肥満学会、名古屋市、名古屋国際会議場

小林功嗣、鷹野翔一、高屋敷亮太、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7月3日、札幌市、北海道大学  
学術交流会館

Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M,  
Hibi M, Tone H, Takeshita M,  
Yasunaga K, Osaki N, Katsuragi Y,  
Tea Catechin Activates and Recruits  
Brown Fat-dependent Thermogenesis  
in Men. 2015 International Congress  
on Obesity and Metabolic Syndrome,  
November 12-15, 2015, Seoul,  
Sheraton Walkerhill, Korea

Tanaka S, Hibi M, Oishi S, Yamaguchi  
T, Yasunaga K, Yoneshiro T,  
Matsushita M, Usui C, Kubota K and  
Saito M, Brown adipose tissue is  
involved in diet-induced  
thermogenesis and whole body fat  
utilization in healthy humans.  
International Congress on Obesity  
(ICO), May 1-4, 2016, Vancouver,  
Convention Center, Canada

齊藤昌之、米代武司、松下真美、日比壮  
信、大石幸子、安永浩一、田中茂穂、食  
事誘導熱産生の日内変動と褐色脂肪組  
織の役割：ヒューマンカロリメーターに  
よる検討、2016年5月13-15日、第70  
回日本栄養・食糧学会大会、西宮市、武  
庫川女子大学

松下真美、米代武司、日比壮信、大石幸  
子、安永浩一、田中茂穂、齊藤昌之、  
褐色脂肪組織は食事誘導熱産生の日内  
変動に寄与する、2015年10月7-8日、  
第37回日本肥満学会、東京都、東京フ  
ァッションタウンビル

日比壮信、大石幸子、松下真美、米代武  
司、山口亨、薄井澄誉子、安永浩一、桂  
木能久、窪田和雄、田中茂穂、齊藤昌之、  
食事誘導熱産生及び基質利用量に与え  
る褐色脂肪組織の影響、2015年10月  
7-8日、第37回日本肥満学会、東京都、  
東京ファッションタウンビル

松下真美、米代武司、齊藤昌之、ヒト褐  
色脂肪組織活性と分岐鎖アミノ酸の血  
中レベルとの関係、2015年5月19-21  
日、第71回日本栄養・食糧学会大会、  
宜野湾市、沖縄コンベンションセンター

〔図書〕(計 1 件)

齊藤昌之、松下真美、米代武司、「解明」  
から「制御」へ肥満症のメディカルサイ  
エンス ヒト褐色脂肪組織の活性化・増  
量 その評価法と肥満対策への応用、羊  
土社、実験医学増刊 34(2)、33-38、2016

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究協力者

齊藤 昌之 (SAITO, Masayuki)  
北海道大学・名誉教授  
杉江 広紀 (SUGIE, Hiroki)  
LSI 札幌クリニック・理事長  
亀谷 俊満 (KAMEYA, Toshimitsu)  
LSI 札幌クリニック・放射線技師