

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年6月18日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13041

研究課題名(和文) 運動がヒトの褐色脂肪組織に及ぼす影響：MRIによる定量

研究課題名(英文) Influence of exercise type on human brown fat: Assessment by MRI

研究代表者

佐藤 誠 (SATO, Makoto)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授

研究者番号：50242409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：褐色脂肪細胞は寒冷刺激によって増えることが知られているが、運動刺激による効果は明らかではない。本研究では継続的に寒冷環境に曝される水中運動群、陸上で運動群、運動習慣のない群を設定し、冬季と夏季に褐色脂肪細胞の保有量をMRIにて測定した。その結果、水中運動群は陸上運動群、非運動群に比べて有意に褐色脂肪細胞の量が多かった。また、全群において夏よりも冬の方が多かったが、水中運動群では夏でも他群と比べると減少量が少ないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Brown adipose tissue (BAT) is known to increase from cold-exposure, but its effect on exercise stimulation has not been clarified. The present study compared the athletes that train on land and under water, and sedentary controls to elucidate how the differences in chronic exercise types change the BAT quantity from MRI analysis. The results showed that the BAT amount was significantly higher among swimmers than the athletes that train on land or the control group. Furthermore, BAT amount was greater during winter than in summer for all groups, but the amount of change was smaller among swimmers. This suggested that continuous swimming exercise stimulation may be an effective means to increase and maintain the BAT.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：褐色脂肪細胞 運動 寒冷刺激

### 1. 研究開始当初の背景

脂肪細胞は二種類に大別される。白色脂肪細胞(White adipose tissue: WAT)と褐色脂肪細胞(Brown adipose tissue: BAT)である。このうち BAT は UCP1 を介した熱産生機構を有しており、これまでヒト成人ではその生理的役割は無視できる程度まで減少するとされていたが、近年その定説が覆されたことにより肥満関連疾患の戦略的対策として注目を浴びている。

BAT の活性、増量は寒冷刺激が最も効果的な方法ではあるが(J Clin Invest, 123(8): 3404-3408, 2013)、実験の寒冷刺激条件を日常生活に取り入れることは過酷であると言える。BAT は交感神経が直接的に支配していることや、マイオカインの一種である irisin の発見により(Nature, 481: 463-468, 2012)、運動による刺激も試みられている。しかしマウスによる報告では、水中運動では増加するが(Mech Age Dev 89:67-75,1996)、陸上運動では減少する(Int J Biometeorol 37:61-64,1993)ことがわかっており、ヒトにおいても持久性運動によって減少する報告がある(Int J Obesity, 39:1969-1702, 2015)。運動刺激と寒冷刺激を兼ね備え、かつ習慣化することが可能な方法として水中運動があるが、水中運動が褐色脂肪組織活性に及ぼす影響を検討した研究はこれまで全く報告されていない。

一方で、ヒトの BAT 研究を難しくしている一つに、FDG-PET/CT による測定手法が挙げられる。FDG-PET/CT は放射性グルコースの BAT への蓄積、すなわち BAT の活性度合いを計測するため、十分な寒冷曝露プロトコルが必要である。また放射線被曝を伴うため、同一被験者の複数回測定が困難であるという欠点もある。最近では FDG-PET/CT をゴールドスタンダードとしながらも、赤外線分光法・体温(ボタン型・IRT)・代謝測定・MRI など他の方法でも試みられている。中でも MRI による測定は寒冷曝露プロトコルが必要なく、MRI 機器があれば測定が可能ためここ数年多くの報告が挙がってきており、FDG-PET/CT に代わる測定法として注目されている。MRI では褐色脂肪と白色脂肪の脂肪含有率の差によって脂肪組織内の BAT と WAT を区別する方法であり、FDG-PET/CT のような活性状態ではなく実際の組織としての存在量(volume、weight)を計測できるという特徴がある。

### 2. 研究の目的

慢性的な運動種目の違いが体内の BAT 量にどのような変化をもたらすか、水中運動群と陸上運動群及び非運動群を設定し横断的に比較した。また、放射線被曝のない MRI を使用することで同一個人の縦断的測定を可能にし、各群での夏と冬の比較についても検討した。

### 3. 研究の方法

水中運動群(水泳部員)9名、陸上運動群(サッカー部員、バドミントン部員)10名、非運動群8名の3群について、夏季と冬季それぞれ MRI による測定を行った。

MRI は 3T MRI(Discovery MR750, GE 社製)を使用した。2point-DIXON シーケンスを呼吸同期して撮影を行い、胸部から頸部の画像を取得した。得られた脂肪画像と水画像から脂肪含有率マップを生成し、鎖骨上窩領域の脂肪デポットを抽出した後(図1)、脂肪含有率 30~70%を BAT、71~100%を WAT として区別した(図2)。BAT に該当する部分の面積を各スライド合算することで BAT 量の指標とした。

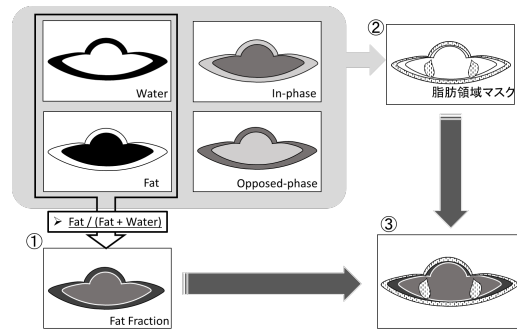


図1. 取得画像からの解析プロトコル

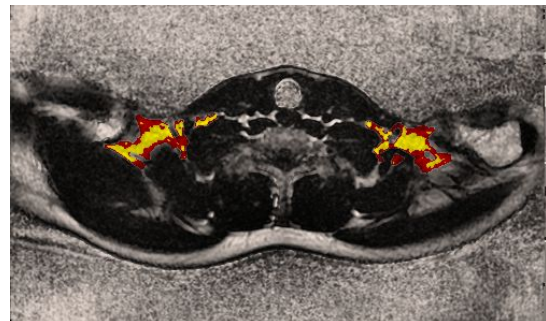


図2. 実際の解析画像。鎖骨上窩脂肪デポットにおいて黄色部分が脂肪含有率 71-100%の白色脂肪組織(WAT)と推定される領域であり、赤色部分が脂肪含有率 30-70%を示した褐色脂肪組織(BAT)と推定される領域。

### 4. 研究成果

推定 BAT 領域の各スライド合算を全ての群を含めた夏季と冬季において季節差の比較をすると、有意に冬季が高い結果となった(図3)。先行研究においても BAT は季節によって変動し、FDG-PET/CT による測定では特に気温の下がる冬季で活性が高くなることが知られている(Diabetes, 58: 1526-1531, 2009)。MRI の測定では基本的に BAT の活性ではなく存在量を測っているが、同じく季節差が認められた。このことからヒト BAT も季節によってその存在量自体が変化することが示唆される。さらにこれにより、本研究では FDG-PET/CT との直接的なヴァリデーションをしていないが、MRI での測定

の妥当性が一部担保されることに繋がる結果である。

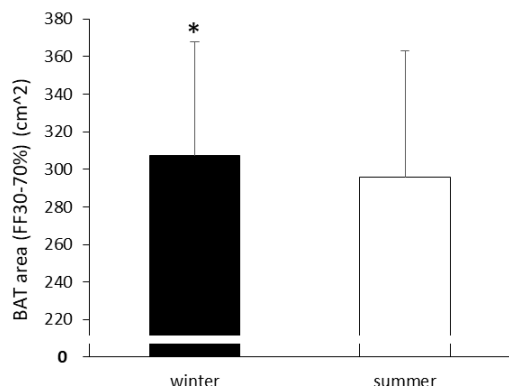


図3 . BAT領域の季節差 (\*P<0.05 vs. summer)

水中運動群、陸上運動群、非運動群の3群間の比較では、水中運動群が有意に陸上運動群及び非運動群よりBAT領域が大きいことが確認された(図4)。この結果から、継続的な水中での運動習慣は、BATの保持・増量に寄与していることが示唆される。

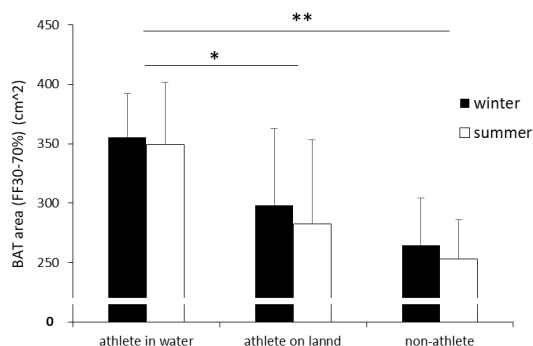


図4 . BAT領域の群間差(\*P<0.05, \*\*P<0.01)

水は空気に比べ約23倍の水伝導率をもち、一般のプールの水温は(競技用プールで25~28)、代謝的变化をもたらさないいわゆる中立水温(安静時で約34、運動時で約28前後)よりも低い。一般的に運動中は深部体温、皮膚温ともに安静時より上昇する。水中での運動の場合、深部体温については陸上での運動と同様に上昇するが、皮膚温については浸水中の水温とほぼ同程度まで下降し、それが維持される。つまり運動中とはいえ皮膚上では常に体温より低い寒冷刺激に曝露されている状態と言える。BATの活性化には寒冷曝露(15~17、2~6時間/日)が有効であると複数の研究グループから報告されているが、実験に参加した被験者の負担も大きく、生活習慣の一部に寒冷曝露を取り入れることは困難であるとされている。しかし水中での運動はこれらの寒冷曝露より負担は少なく、無理なく日常生活の中に取り入れることができることから、より現実的な方法であると言える。

また、運動時に骨格筋から分泌される irisin

が白色脂肪細胞のBAT様組織への変化を促す働きがあることが報告され、運動によるBATの活性化が注目されている。一方でマウスにおいてもヒトにおいても陸上での持久性運動を継続するとBATの活性及び量は減少するという報告があり、運動刺激によるBATへの影響はコンセンサスが得られていない状況にある。実際に本研究においても、陸上運動群では非運動群との有意差は確認されなかった。陸上での運動がBAT活性や増量を抑制する原因としては体温上昇による体の適応が考えられる。BATの主な機能は熱産生であり、体温の保持がその最たる役割であるため、運動による体温上昇はその機能を退化させる可能性がある。一方で水中での運動は体温の上昇を抑えつつの運動様式であるため、運動による irisin での褐色化と寒冷曝露の効果が反することなく影響しているのかもしれない。

今回の研究では、運動様式の異なる群における横断的な観測をしたに過ぎない。今後は運動介入を課した縦断的な測定を行い、運動刺激がヒトでのBAT活性または増量の有効な手段となるか更なる検討をする必要がある。

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

安藤啓, 臼庭等, 徳山薫平, 佐藤誠. 運動様式の違いがヒト褐色脂肪に与える影響: MRIによる測定. 第72回日本栄養食糧学会大会, 2018年5月, 岡山県立大学(岡山県)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:

番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 誠 (SATO, Makoto)  
筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・  
教授  
研究者番号：50242409

### (2) 研究分担者

仙石 泰雄 (SENGOKU, Yasuo)  
筑波大学・体育系  
助教  
研究者番号：30375365

### (3) 連携研究者

岡本 嘉一 (OKAMOTO, Yoshikazu)  
筑波大学・医学医療系  
講師  
研究者番号：90420083