

令和元年5月14日現在

機関番号：84305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16572

研究課題名(和文)運動は褐色脂肪を増量するか：脂質代謝異常症への治療応用

研究課題名(英文)Effect of exercise on brown adipose tissue and its therapeutic application to dyslipidemia

研究代表者

二連木 晋輔 (Nirengi, Shinsuke)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号：70741156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：近赤外線分光法を用いて、ヒト褐色脂肪組織(BAT)密度の評価法の考案および妥当性の検証をした。横断研究により、BAT密度が年齢、体脂肪や内臓脂肪、外気温と関連すること、数週間の機能的食品摂取の介入試験により、BAT密度が増加することを報告した。動物実験では、高脂肪食摂取による高中性脂肪や高コレステロール血症を、高強度・短時間間欠的な運動により抑制することができた。さらに肩甲骨間のBATの脱共役タンパク質1のタンパク発現の増加量の効果量は大きかった。近年、BAT由来の液性因子が他組織とクロストークする可能性が報告されてきている。今後は、BATと脂質代謝との関連について詳細な検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで評価困難であったヒトBATの簡易な評価法の考案および妥当性の検証を行った。BATに影響する因子を探ることができた。運動によりBAT活性が増加する可能性を見出すことができた。これらの結果は、今後、BATと生活習慣病との関連の詳細な検討や、生活習慣を是正するための基礎データとなりうる。

研究成果の概要(英文)：We have found and validated that near-infrared time-resolved spectroscopy can evaluate human brown adipose tissue (BAT) density. We have reported that BAT density is associated with age, body fat (subcutaneous and visceral), and outdoor temperature in a cross-sectional study. Several functional foods that increase BAT density have been also reported. In animal studies, although the blood levels of triglyceride and cholesterol were increased by the high-fat diet, high-intensity intermittent exercise improved this condition. Furthermore, this exercise tends to increase the expression of uncoupling protein 1 in BAT. In recent years, it has been reported that the liquid factor derived from BAT may cross-talk with other tissues. Therefore, it is necessary to study in detail the relation between BAT and lipid metabolism.

研究分野：運動生理学

キーワード：褐色脂肪組織 近赤外線分光法 運動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

褐色脂肪組織 (BAT)は、寒冷曝露時にエネルギー消費の増加に寄与するなどの面から、活性化・増量することで肥満や関連疾患の予防策になると期待されている。しかしながら、既存の ^{18}F FDG-PET/CT 法 (一般的ながん検診などの手法とは異なり、事前に 2 時間の寒冷曝露が必要) による BAT の評価は、被曝や費用の面などの制限があり、特に患者への応用は困難である。また、BAT 活性化・増量法として知られている寒冷負荷や薬物療法は実施の困難さや副作用の面から患者への応用は難しい。一方、ごく最近、近赤外線時間分解分光 (NIR_{TRS})法による BAT 密度の非侵襲的かつ簡便な新規評価法を確立した (Nirengi et al. Obesity, 2015)。そこで、本研究では、NIR_{TRS}法を用いた BAT 密度評価法についての妥当性などを確認しつつ、実践が容易な BAT 密度の増加法の検討を行い、肥満や脂質異常症、糖尿病などを中心とした関連疾患に対して BAT の活性化・増量が有効であるかについて検証を行った。

2. 研究の目的

実験 1 ~ 3. NIR_{TRS}法を用いた BAT 密度評価法について、指標の妥当性の検証

実験 4. 機能的食品摂取が BAT 密度を増加させるかについての検証

実験 5. 脂質異常症患者における BAT 関連遺伝子と生活習慣病指標との関連の検証

実験 6. C57BL/6 マウスを用いた高強度・短時間間欠的な運動が脂質異常症を抑制するか、および、BAT を活性化するかについての検証

3. 研究の方法

実験 1. 58 名を対象に、夏季と冬季で NIR_{TRS}計測を行い、NIR_{TRS}指標の季節変動の観察を行った。また 18 名を対象に、寒冷誘導熱産生 (27 と 19 でのエネルギー消費量の差を評価)し、NIR_{TRS}指標との関連性の検証を行った。先行研究では、NIR_{TRS}法による BAT 密度評価には総ヘモグロビン [total-Hb]を用いているが、本実験 1 ではその他の NIR_{TRS}指標についても検証を行い、BAT 密度評価における [total-Hb]の妥当性の検証を行った。

実験 2. 冬季と夏季に、マッチング (年齢、性、BMI の統一)を行った 20 名ずつを対象に自律神経および NIR_{TRS}法を用いた BAT 密度の評価を行った。

実験 3. 成人 413 名を対象に、BAT が活性化・増量する生活習慣の探索を目的に横断研究を行った。測定項目は、年齢、身長、体重、BMI、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、外気温、NIR_{TRS}法を用いた BAT 密度であった。

実験 4-1. ダブルブラインド試験により、12 週間の茶カテキン (350mg/day) 摂取あるいはプラセボ摂取を行い、BAT 密度の変化を評価した。

実験 4-2. ダブルブラインド試験により、8 週間のカプシノイド (9mg/day) 摂取あるいはプラセボ摂取と、8 週間の摂取中止期間の BAT 密度の変化について観察を行った。

脂質異常症患者 500 名を対象に、BAT 関連遺伝子多型 (UCP1、 β_3 AR、FTO) と体重、血圧、血液検査との関連について検証を行った。

8 週齢の雄 C57BL/6 マウスを対象に 8 週間の高脂肪食摂取あるいは高脂肪食摂取 + 高強度・短時間・間欠的な水泳トレーニングを行った。トレーニングは、16%相当の重りを装着し、週に 4 回、20 秒間の水泳運動 - 10 秒間の休息を 15 セット行った。

4. 研究成果

実験 1. ^{18}F FDG-PET/CT の先行研究では、BAT は夏季から冬季にかけて増加すること、寒冷誘導熱産生と BAT が関連することが知られている。[total-Hb]は、夏季と比較して冬季で 12.8%増加し ($P < 0.05$)、寒冷誘導熱産生と有意に関連することが示された ($r = 0.64$, $P < 0.05$)。一方で、その他の酸素化ヘモグロビンを除く NIR_{TRS}指標については、これらの季節変動や CIT との関連性が [total-Hb]よりも低かった。 (Nirengi et al. Int J Mol Sci. in press)。

実験 2. 冬季は夏季に比べて、交感神経指標が有意に高値であり、副交感神経指標は低値であった。特に熱産生に関与する交感神経指標と言われている very low frequency (VLF) が冬季で高値であることは新知見である。また、BAT 密度は冬季の方が夏季よりも有意 ($P < 0.05$) に高値であった (Nirengi et al. J Physiol Anthropol. 2018)。

実験 3. BAT 密度に性差はなく、内臓脂肪や体脂肪と負の関連であること、外気温と正の関連 (特に最低気温 5 以下が影響) であることを確認した (Fuse and Nirengi et al. J Biomed Opt. 2017)。

実験 4. 12 週間の茶カテキン摂取により、BAT 密度が有意に増加した ($P < 0.05$) (Nirengi et al. Springer Plus, 2016)。

8 週間のカプシノイドサプリメント摂取により BAT 密度が増加した。この結果は、 ^{18}F FDG-PET/CT 法でも同一の結果を得ている。またカプシノイドサプリメント摂取中止により BAT 密度が低下する傾向を示した (Nirengi et al. J Biomed Opt. 2016)。

実験 5. 脂質異常症患者の BAT 関連遺伝子多型 (UCP1、 β_3 AR、FTO)と体重、血圧、血液検査との関連は見られなかった。

実験 6. 高脂肪食摂取により、LDL-C や血糖の上昇、アディポネクチンが有意に減少したが($P < 0.05$)、高強度・短時間・間欠的な水泳トレーニングを併用することでそれらの悪化を有意に抑制することができた ($P < 0.05$)。また肩甲骨間の BAT における UCP-1 タンパク発現については効果量大であり、運動により BAT の UCP-1 タンパク質発現が増加する可能性を見出した(二連木ら デザントスポーツ科学 発行中)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件)

1) Evaluation of Brown Adipose Tissue Using Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy.

Nirengi S, Yoneshiro T, Saiki T, Aita S, Matsushita M, Sugie H, Saito M, Hamaoka T. Adv Exp Med Biol. 2016;876:371-376.

2) ACTN3 GENE R577X POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL AND ADIPONECTIN IN RUGBY PLAYERS.

Nirengi S, Fujibayashi M, Tsuzaki K, Furuno S, Uchibe A, Kawase Y, Kotani K, Sakane N. Endocr Pract. 2016 Jul;22(7):786-90.

3) Assessment of human brown adipose tissue density during daily ingestion of thermogenic capsinoids using near-infrared time-resolved spectroscopy.

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. J Biomed Opt. 2016 Sep;21(9):091305.

4) Daily ingestion of catechin-rich beverage increases brown adipose tissue density and decreases extramyocellular lipids in healthy young women.

Nirengi S, Amagasa S, Homma T, Yoneshiro T, Matsumiya S, Kurosawa Y, Sakane N, Ebi K, Saito M, Hamaoka T. Springerplus. 2016 Aug 18;5(1):1363.

5) Seasonal differences in brown adipose tissue density and pulse rate variability in a thermoneutral environment.

Nirengi S, Sakane N, Amagasa S, Wakui S, Homma T, Kurosawa Y, Hamaoka T. J Physiol Anthropol. 2018 Feb 21;37(1):6

6) Brown adipose tissue density measured by near-infrared time-resolved spectroscopy in Japanese, across a wide age range.

Fuse S, **Nirengi S**, Amagasa S, Homma T, Kime R, Endo T, Sakane N, Matsushita M, Saito M, Yoneshiro T, Kurosawa Y, Hamaoka T. J Biomed Opt. 2018 Jun;23(6):1-9.

7) Nonalcoholic Fatty Liver Disease in University Rugby Football Players.

Nirengi S, Fujibayashi M, Furuno S, Uchibe A, Kawase Y, Sukino S, Kawaguchi Y, Minato S, Kotani K, Sakane N. Front Endocrinol (Lausanne). 2018, 20;9:341.

8) 高強度・短時間・間欠的トレーニングは抗肥満・抗糖尿病効果を有するか -褐色脂肪組織の活性化および活性化機構の解明-

二連木晋輔, 湊聡美, 坂根直樹.
デザントスポーツ科学, in press.

9) Applicability of supraclavicular oxygenated and total hemoglobin evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy as indicators of brown adipose tissue density in humans

Nirengi S, Fuse S, Amagasa S, Homma T, Kime R, Kuroiwa M, Endo T, Sakane N, Matsushita M, Saito M, Kurosawa Y, Hamaoka T. International Journal of Molecular Sciences, in press.

他 15 件

[学会発表](計 47 件)

1) The association between body fatness and brown adipose tissue in humans: the evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy

Fuse S, **Nirengi S**, Homma T, Kime R, Murase N, Kurosawa Y, Hamaoka T. 13th International Congress on Obesity, 2016 年 5 月

2) 近赤外線時間分解分光法によって評価した褐色脂肪組織密度と関連要因の検討
布施沙由理, **二連木晋輔**, 坂根直樹, 米代武司, 斉藤昌之, 浜岡隆文

第 37 回 日本肥満学会, 2016 年 9 月

- 3) 寒冷誘導熱産生とヒト褐色脂肪組織および交感神経性超低周波領域成分(VLF)との関連
二連木 晋輔, 坂根 直樹, 天笠 志保, 本間 俊行, 布施 沙由理, 黒澤 裕子, 浜岡 隆文
 第 38 回 日本肥満学会, 2017 年 9 月
- 4) ラグビー選手における ACE および ACTN3 遺伝子多型と損傷経験との関連
 藤林真美, **二連木晋輔**, 古野幸子, 河瀬泰治, 坂根直樹
 第 73 回 日本体力医学会, 2018 年 9 月
- 5) Human brown adipose tissue density evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy
 Hamaoka T, **Nirengi S**, Fuse S, Amagasa S, Homma T, Kime R, Endo T, Sakane N, Matsushita M, Saito M, Yoneshiro T, Kurosawa Y.
 The Second Britton Chance International Symposium on Metabolic Imaging and Spectroscopy, 2018 年 6 月
- 6) 高中性脂肪血症に対するブリーフインターベンション「HAPPY プログラム」(節酒プログラム)の効果
 河口 八重子, 坂根 直樹, 菅沼 彰子, 鋤納 心, **二連木 晋輔**, 小谷 和彦
 日本糖尿病情報学会年次学術集会, 2017 年 9 月
- 6) 赤外線サーモグラフィ法による非侵襲的なヒト褐色脂肪組織活性の評価法の開発
二連木晋輔, 若林 齊, 松下真美, 同道正行, 鈴木 新一, 橋本 健, 鋤納心, 菅沼彰子, 河口八重子, 斎藤昌之, 坂根直樹
 第 39 回 日本肥満学会, 2018 年 9 月
- 7) 糖尿病センターにおける脂質改善の療養指導(VIPプログラム)の効果:実行可能性試験
 鋤納心, 河口八重子, **二連木晋輔**, 小谷和彦, 菅沼彰子, 坂根直樹
 日本糖尿病情報学会年次学術集会, 2017 年 9 月
- 8) 中年期における健常者および肥満者の褐色脂肪組織密度の比較
 布施沙由理, **二連木晋輔**, 天笠志保, 黒岩美幸, 遠藤祐輝, 木目良太郎, 黒澤裕子, 浜岡隆文
 第 73 回 日本体力医学会, 2018 年 9 月
- 9) ラグビー選手における ACE および ACTN3 遺伝子多型と損傷経験との関連
 藤林真美, **二連木晋輔**, 古野幸子, 河瀬泰治, 坂根直樹
 第 73 回 日本体力医学会, 2018 年 9 月
- 10) 大学ラグビー選手におけるヘプシジンと肥満度との関連
二連木晋輔, 藤林真美, 古野幸子, 同道正行, 鋤納心, 河口八重子, 菅沼彰子, 河瀬泰治, 坂根直樹
 第 73 回 日本体力医学会, 2018 年 9 月
- 11) Non-invasive evaluation of human brown adipose tissue using infrared thermography
Nirengi S, Wakabayashi H, Matsushita M, Domichi M, Suzuki S, Sukino S, Kawaguchi Y, Hashimoto T, Saito M, Sakane N.
 12th IDF-WPR Congress & 10th ASSD Scientific Meeting, 2018 年 11 月
- 12) ヒト褐色脂肪組織の活性評価に関する最新研究とアスリートへの応用可能性
二連木晋輔
 2018 年度第 1 回日本生理人類学会体温調節研究部会, 2019 年 3 月

他 35 件

〔図書〕(計 2 件)

1) いろいろな脂肪

二連木 晋輔

糖尿病ケア, 14(7), 618-621, 2017 年 7 月

2) 近赤外時間分解分光法を用いたヒト褐色脂肪組織の計測

浜岡隆文, **二連木晋輔**, 坂根直樹, 米代武司, 斎藤昌之.

糖尿病学 2017, 104-112 2017 年 5 月

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.yobouigaku-kyoto.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

若手研究 B のため該当なし

(2)研究協力者

若手研究 B のため該当なし