

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：30122  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22590227  
 研究課題名（和文） ヒト褐色脂肪：寒冷刺激による活性化とエネルギー消費との関係  
 研究課題名（英文） Human brown adipose tissue: activation by cold stimulation and energy expenditure  
 研究代表者  
 齊藤 昌之（SAITO MASAYUKI）  
 天使大学・看護栄養学部・教授  
 研究者番号：80036441

### 研究成果の概要（和文）：

代謝的熱産生の部位である褐色脂肪（BAT）は、体温やエネルギー消費、体脂肪の調節に寄与することが実験動物で知られている。申請者らは核医学的手法（FDG-PET/CT）を利用してヒトBATの評価法を確立してきた。これらを踏まえて本研究では、健常成人を対象にしてBATとエネルギー消費の関係を検討して、1）2時間の急性寒冷刺激によって活性化され、それに依存して全身エネルギー消費が増える、2）BAT活性と肥満度が逆相関する、3）加齢に伴いBATが減少すると共に肥満度が上がることなどを明らかにした。さらに、温度受容体であるTRPを香辛料類似物（カプシノイド）で刺激するとBATが活性化され、長期にわたると体脂肪が減少することも明らかにした。

これらの結果から、ヒトBATがエネルギー消費の一成分として体脂肪量の調節に寄与しており、BATを活性化することにより肥満進展を防止できると結論した。

### 研究成果の概要（英文）：

Brown adipose tissue (BAT), a site of metabolic thermogenesis, is known in small rodents to contribute to the regulation of body temperature, whole-body energy expenditure, and body fat. We have established that human BAT can be identified and assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT). In this study, we demonstrated that BAT of healthy adult volunteers was activated by acute cold exposure, in parallel with an increase in whole-body energy expenditure. BAT activity was decreased with age, being inversely related to body fat content. In addition to cold stimulation, non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) also activated BAT via a transient receptor potential channel (TRP), leading a reduction of body fat.

In conclusion, human BAT contributes to the regulation of energy expenditure and body fat content, and thereby is a hopeful therapeutic target to combat obesity.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

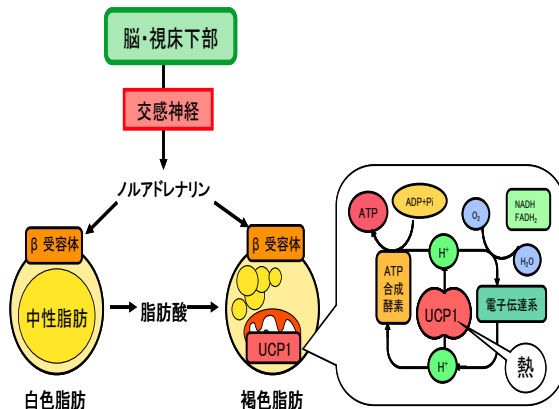
研究分野：栄養代謝学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：褐色脂肪組織、エネルギー消費、寒冷刺激、肥満、FDG-PET

## 1. 研究開始当初の背景

哺乳動物には、皮下や内臓周囲に分布する白色脂肪組織とは別に褐色脂肪組織が存在する。白色脂肪の主機能がエネルギー貯蔵であるのに対して、褐色脂肪は脂肪酸を自分で酸化し熱へと転換する脂肪エネルギーの消費・散逸機能を持っている。研究代表者らはラットやマウス、イヌを用いて、褐色脂肪の機能調節について研究を行い、1) 褐色脂肪の脂肪代謝・熱産生機能が視床下部腹内側核 (VMH) — 交感神経系によって直接支配される、2) 寒冷刺激などでこの系を活性化すると褐色脂肪の代謝・熱産生が昂進し、抑制すると低体温や肥満となること、などを明らかにした。さらに、褐色脂肪熱産生のキー分子であるミトコンドリア脱共役タンパク質 (UCP1) の役割について、3) その遺伝子発現がノルアドレナリン  $\beta$  作用によって促進され、その際  $\beta$  3 受容体が重要であることなどを、明らかにした (下図)。



これらの一連の研究によって、視床下部 VMH → 交感神経 → ノルアドレナリン →  $\beta$  3 受容体 → UCP1 → 熱産生という発熱・エネルギー消費の自律的調節機構の一端が明らかとなり、さらにその異常が白色脂肪の過剰 (肥満) を誘発・助長することが示された。

上記の知見の大部分はマウスやラットから得られたものであるが、ヒト成人では褐色脂肪がほとんど存在しないので当てはまらないとする考えが大勢であった。しかし 2007 年に研究代表者らは、核医学的手法を利用して健康成人にも多くの褐色脂肪が存在することを世界に先駆けて明らかにした (Saito M, et al. Int J Obesity 2007, 31; Suppl 1:S32)。即ち、全身組織でのグルコース代謝を評価する手段の一つとして、フッ素の放射性同位元素 ( $^{18}\text{F}$ ) でラベルした非代謝性のグルコースである FDG の

組織取込みを positron emission tomography (PET) で可視化する方法 (FDG-PET) があるが、研究代表者らは健康被験者に 2 時間の寒冷刺激をすれば、肩甲部や胸椎周囲に明瞭な FDG 集積が起こることを見出し (右図)、同部位の組織学的検索により、これが褐色脂肪であることを証明した (Saito M, et al. Diabetes 2009, 58:1526-1531)。

## 2. 研究の目的

上記のように、研究代表者らはヒト褐色脂肪について先駆的知見を得てきたが、これが実際に全身のエネルギー消費や体温、体脂肪量の調節などにどの程度寄与しているのか、又その異常によって何がもたらされるのか、など基本的疑問については不明のままである。そこで本研究では、これらの解明を目的として、健康被験者を対象に以下の研究を実施した。

- ① 全身エネルギー消費と体温調節に対する褐色脂肪の役割の解明
- ② 褐色脂肪活性と肥満との関係解析
- ③ 褐色脂肪を活性化する因子の探索

## 3. 研究の方法

- (1) 被験者：本研究について十分な説明を受け参加に同意した健康な成人男女 200 名。
- (2) 褐色脂肪活性の測定：6 時間以上の絶食後、2 時間の寒冷刺激 (薄着、室温  $19^{\circ}\text{C}$ ) を与えながら FDG-PET/CT 検査を行い、肩甲部や胸椎周囲の脂肪組織への FDG 集積量を定量化し、褐色脂肪活性を SUVmax として表記した。(下図)



(3) 全身エネルギー消費量の測定：メタボリックアナライザーを用いて、呼気中の酸素と二酸化炭素の濃度から算出した。(下図)



(4) 肥満度の評価：身長、体重から Body Mass Index (BMI) を算出すると共に、臍レベルでの CT 画像から腹部の皮下および内臓脂肪面積を求めた。また、体組成計により全身の体脂肪量を測定した。

#### 4. 研究成果

(1) 全身エネルギー消費と体温調節に対する褐色脂肪の役割の解明

褐色脂肪が全身のエネルギー消費にどの程度寄与するのかを明らかにするために、予め 20 歳代の男性被験者の褐色脂肪活性を測定して、低活性群と高活性群に大別した。両群のエネルギー消費量を比較したところ、室温 27℃ の温暖条件下では両群共に約 1,500kcal/day で有意差が無かったが、2 時間の寒冷刺激 (薄着、室温 19℃) を与えると、低活性群ではわずかに増加するに過ぎなかったが高活性群では約 350kcal/day の増加が認められた。この増加量 (寒冷誘導熱産生) が褐色脂肪活性 SUVmax と正比例することも確認された。同時に寒冷刺激による皮膚温度の変化を追跡したところ、褐色脂肪近傍部では低下が僅かであったが遠位部では低下が大きかった。これらの結果から、ヒト褐色脂肪が全身のエネルギー消費、特に寒冷誘導熱産生に寄与しており、寒冷環境での体温維持に貢献していると結論した。→雑誌論文 1 (Yoneshiro T, et al., Obesity 19: 13-16, 2011)

食事摂取後にみられるエネルギー消費の増加 (食事誘導熱産生) と褐色脂肪との関係を明らかにするために、一定量の食事 (500kcal) を摂取してエネルギー消費量の変化を追跡したところ、褐色脂肪低活性群に比べて高活性群の食事誘導熱産生、特に食後 1 時間での値が高いことが明らかとなった。この結果は、ヒト褐色脂肪が食事誘導熱産生にも一部関与している事を示している。→

雑誌論文 2 (会田ら、肥満研究 17: 41-48, 2011)

(2) 褐色脂肪活性と肥満との関係解析

上記 1 のようにヒト褐色脂肪が全身エネルギー消費、特に寒冷刺激や食事摂取に伴うエネルギー消費に寄与していることが明らかになったので、次に長期にわたる影響を検証するために体脂肪量との関係を解析した。その結果、褐色脂肪活性 20 歳代では高いが加齢とともに低下し、50 歳代以上では高活性者は全体の 10% 以下であった。一方、BMI、体脂肪量、腹部脂肪面積を比較すると、低活性群では加齢とともに上昇しいわゆる中年太りが顕著に認められたが、高活性群では加齢に伴う変化は認められず、中高年者でも 20 歳代と同程度の数値であった。これらの結果は、褐色脂肪の活性低下が肥満、特に加齢に伴う体脂肪蓄積の一因であることを示している。→雑誌論文 3 (Yoneshiro T, et al., Obesity19: 1755-1761, 2011)

(3) 褐色脂肪を活性化する因子の探索

褐色脂肪の活性低下が肥満の一因であるならば、これを再活性化する因子を明らかにすることは肥満対策を考えるうえで極めて重要である。前記のように褐色脂肪を活性化する最も生理的かつ強力な活性化方法は寒冷刺激であるが、これは体表の温度受容体 transient receptor potential channel (TRP) への作用を介している。TRP アイソフォームの一つである TRPV1 は温度のみならず食品中の香辛料物質、特にカプサイシンやその類縁体であるカプシノイドによっても活性化される。そこで、寒冷刺激の代わりにカプシノイドを摂取してエネルギー消費を測定したところ、褐色脂肪の高活性群では有意に増加したが、低活性群では変化しなかった。なお、プラセボ摂取では両群ともエネルギー消費は変化しなかった。これらの結果から、カプシノイドは褐色脂肪を活性化して全身のエネルギー消費を増やす効果があると結論した。これは古くから知られているカプサイシンの体脂肪低減効果のメカニズムを初めて明らかにしたものである。→雑誌論文 6 (Yoneshiro T, et al. Am J Clin Nutr95: 845-850, 2012)、雑誌論文 10 (Saito M, Curr Opin Lipidol24: 71-77, 2013)

(4) 褐色脂肪の再活性化による肥満軽減

低下した褐色脂肪を再活性化・増量することによる肥満軽減の試みとして、褐色脂肪低活性者を対象にして毎日寒冷刺激 (17℃、2 時間) あるいはカプシノイド投与を行ったところ、6 週間後には褐色脂肪活性が高くなり、それに応じて体脂肪量が減少することが明らかになった。→雑誌論文 11 (Saito M, Diabetes Metab J 37:22-29, 2013)

## 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 12 件)

- ① Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Saito M. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. **Obesity** 19:13-16, 2011.
- ② 会田さゆり、米代武司、波多野卓也、亀谷俊満、河合裕子、斉藤昌之、成人における食後熱産生に対する褐色脂肪の寄与、**肥満研究** 17: 41-48, 2011
- ③ Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Kameya T, Kawai Y, Miyagawa M, Tsujisaki M, Saito M. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. **Obesity** 19:1755-1760, 2011.
- ④ Okamatsu-Ogura Y, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Terao A, Kimura K, Saito M. Possible involvement of uncoupling protein 1 in appetite control by leptin. **Exp Biol Med** 236(11): 1274-1281, 2011.
- ⑤ 斉藤昌之、褐色脂肪細胞とエネルギー消費、**最新医学** 66:1359-1368, 2011.
- ⑥ Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. **Am J Clin Nutr** 95: 845-850, 2012.
- ⑦ Nishio M, Yoneshiro T, Nakahara M, Suzuki S, Saeki K, Hasegawa M, Kawai Y, Akutsu H, Umezawa A, Yasuda K, Tobe K, You A, Kubota K, Saito M, Saeki K. Production of functional classical brown adipocytes from human pluripotent stem cells using specific hemopoietin cocktail without gene transfer. **Cell Metab** 16: 394-406, 2012.
- ⑧ 斉藤昌之、褐色脂肪細胞でのエネルギー消費と食品成分による活性化、**化学と生物** 50:23-29, 2012.
- ⑨ 斉藤昌之、米代武司、ヒト褐色脂肪組織の生理と病理、**医学のあゆみ** 242:924-929,

2012.

- ⑩ Saito M, Yoneshiro T. Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. **Curr Opin Lipidol** 24:71-77, 2013.
- ⑪ Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. **Diabetes Metab J** 37:22-29, 2013.
- ⑫ 斉藤昌之、褐色脂肪組織の基礎と臨床、**最新医学** 68:56-62, 2013.

[学会発表] (計 9 件)

- ① Saito M. Brown adipose tissue-Relationship to age-related accumulation of visceral fat. **70<sup>th</sup> American Diabetes Association, Symposium**. June 25, 2010, Orlando, USA.
- ② Saito M. Cold-activated brown adipose tissue, energy expenditure and obesity in humans. **11<sup>th</sup> International Congress of Obesity, Precongress Symposium**. July 10, 2010, Stockholm, Sweden.
- ③ Saito M, Yoneshiro T. Contribution of brown adipose tissue to whole-body energy expenditure in adult humans. **RACMEM 2011**, November 4, 2011, Maastricht, The Netherlands.
- ④ Saito M. Human brown adipose tissue, energy expenditure and obesity. **The 89<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Symposium**. March 30, 2012, Matsumoto, Japan.
- ⑤ 斉藤昌之、褐色脂肪組織と視床下部、**第 85 回日本内分泌学会、シンポジウム**、2012 年 4 月 21 日、名古屋市。
- ⑥ Saito M. Human brown adipose tissue, energy expenditure and obesity. **The 33<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Society for the Study of Obesity, Symposium**. October 11, 2012, Kyoto, Japan.
- ⑦ Saito M. Human brown adipose tissue activity in cold and feeding. **IASO 11<sup>th</sup> Stock Conference**, November 4, 2012, Montreal, Canada.

- ⑧ Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of body fat in humans. **2012 International Conference of Diabetes and Metabolism, Symposium.** November 9, 2012, Seoul, Korea.
- ⑨ 齊藤昌之、米代武司、褐色脂肪組織によるエネルギー消費と肥満、**第86回日本内分泌学会、シンポジウム**、2013年4月26日、仙台市。

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤 昌之 (SAITO MASAYUKI)  
天使大学・看護栄養学部・教授  
研究者番号：80036441

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし