

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860703

研究課題名(和文) ヒト褐色脂肪の新規評価法の開発とそれを応用した褐色脂肪由来糖代謝改善性分子の探索

研究課題名(英文) Development of novel method for evaluation of human brown fat and search for brown fat-derived antidiabetic factors

研究代表者

米代 武司 (Yoneshiro, Takeshi)

北海道大学・(連合)獣医学研究科・特別研究員(PD)

研究者番号：40724167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：褐色脂肪は糖尿病治療のための刺激標的として注目されている。しかし、その評価法が放射線被曝を伴うPET/CTに限られるため、刺激法の探索研究が進んでいない。本研究では、近赤外時間分解分光法(NIRS-TRS)を用いて被爆なしで褐色脂肪の個人内変動を評価することに成功した。褐色脂肪活性は寒冷誘導熱産生能の個人内変動を規定していた。260例を対照とした多変量解析により、褐色脂肪が体脂肪依存的のみならず、非依存的にも糖代謝を制御することが示唆された。さらに、ローヤルゼリーが新規の褐色脂肪活性化成分であることを突き止めた。以上の結果は、褐色脂肪を標的とした糖尿病予防法の開発に役立つことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Brown adipose tissue (BAT) is a promising target to fight diabetes. Although positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) is a powerful tool to assess human BAT, it has serious concerns including radiation exposure. We successfully developed a novel technique, near-infrared time-resolved spectroscopy (NIRS-TRS), by which we could estimate intraindividual difference of BAT density/activity. BAT activity determined intraindividual variation of cold-induced thermogenesis according to season. Moreover, BAT activity was a significant determinant of blood glucose and HbA1c independently of age, sex, body fat content, and visceral fat area. We also revealed in mice that royal jelly is a new food ingredient activating BAT and improving diet-induced insulin resistance. Our findings could contribute to develop the BAT-targeting antiobesity and antidiabetic regimen in humans.

研究分野：栄養生理学

キーワード：褐色脂肪 肥満 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

褐色脂肪は適応的エネルギー消費の部位として体脂肪量の調節に寄与する。我々は最近、長期的な寒冷刺激により褐色脂肪を増量させるとエネルギー消費が亢進し、体脂肪が減少することを明らかにした。さらに近年、マウスを用いた研究により、褐色脂肪が体脂肪調節機能とは無関係な糖代謝・インスリン感受性制御機構を有している可能性が提唱された。従って、褐色脂肪は肥満や糖尿病予防のための刺激標的となり得る。

寒冷刺激は褐色脂肪の活性化・増量に有効であるが、肥満・糖尿病予防法として臨床応用するのは難しい。そのため、寒冷に代わる活性化・増量法の確立と普及は重要である。しかし、唯一の評価法である陽電子画像診断法 (PET/CT) は放射線被曝を伴うため、介入前後で褐色脂肪を評価すること自体が困難で研究が進んでいない。

最近、我々は近赤外時間分解分光法 (NIRS-TRS) が無被曝な新規評価法になる可能性を横断研究により示した。しかし、褐色脂肪の個人内変動の評価妥当性の検証はされていない。

2. 研究の目的

本研究では、褐色脂肪を標的とした糖尿病対策の考案に資することを主目的とし、以下の小目標を設定した。すなわち、1) NIRS-TRS による褐色脂肪の個人内変動評価の妥当性を検証し、2) 褐色脂肪がエネルギー消費・熱産生能の個人内変動 (季節変動) に及ぼす影響を確認し、3) 褐色脂肪が体脂肪調節とは無関係な糖代謝制御能を有しているか否かを検証し、4) 褐色脂肪活性化作用を有する食品成分を探索した。

3. 研究の方法

1) NIRS-TRS による褐色脂肪の評価

健常被験者を対象に PET/CT で褐色脂肪を評価した。その後、NIRS-TRS で褐色脂肪近傍部のヘモグロビン含量とミトコンドリア含量を測定した。PET/CT で評価した褐色脂肪活性との相関を解析した。褐色脂肪を活性化可能な食品成分 カプシノイドを 6 週間摂取する前後に PET/CT と NIRS-TRS を用いて褐色脂肪活性と褐色脂肪部のヘモグロビン含量を測定し、両指標の対応を確認した。

2) 寒冷誘導熱産生能の個人内変動と褐色脂肪の関係

健常被験者 45 名を対象に PET/CT で褐色脂肪活性を評価した。同被験者を対象に、室温 19、2 時間の寒冷に曝露する前後のエネルギー消費を夏と冬に測定した。寒冷誘導熱産生量 (CIT) を算出し、褐色脂肪活性が CIT の季節変動に与える影響を解析した。

3) 褐色脂肪が糖代謝に与える影響

健常被験者 260 名の褐色脂肪を PET/CT を用いて評価し、体脂肪量、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、血糖値、HbA1c との関係が多変量解析を用いて解析した。また、褐色脂肪高活性者と低活性者を対象に 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を室温 27 と室温 19 の 2 条件で実施した。血糖値の曲線下面積 (AUC) を算出した。

4) 褐色脂肪を活性化する食品成分の探索

マウスにローヤルゼリーを経口投与するとインスリン感受性が高まることが報告されているが、そのメカニズムは不明である。RJ の作用と褐色脂肪の関係を調べるため、C57BL6J マウスを通常食 (ND)、高脂肪食 (HFD)、ローヤルゼリー 5% 入り HFD の 3 条件で 17 週間飼育した。体重、摂食量、空腹時の血糖値、インスリンを測定した。褐色脂肪の熱産生分子 UCP1 の遺伝子とたんぱく質発現量を real time PCR と Western blot により調べた。

4. 研究成果

1) NIRS-TRS による褐色脂肪の評価

NIRS-TRS で測定した褐色脂肪近傍部 (鎖骨上窩部) のヘモグロビン含量は PET/CT で評価した褐色脂肪活性と強く相関した。褐色脂肪低活性者にカプシノイド 9mg/日を 6 週間、経口投与すると、PET/CT で評価した褐色脂肪活性と NIRS-TRS で評価したヘモグロビン含量はともに有意に増加した。NIRS-TRS を用いることにより、褐色脂肪の個人内変動を評価可能であることが明らかになった。

2) 寒冷誘導熱産生能の個人内変動と褐色脂肪の関係

CIT は夏に比べて冬に上昇した。褐色脂肪低活性者に比べ、高活性者の方がより大きく CIT が上昇した。冬には、褐色脂肪低活性者に比べて高活性者の方が寒冷暴露時の鼓膜温度低下量が小さかったが、夏にはこの群間差が消失した。褐色脂肪の個人内変動が寒冷暴露時のエネルギー消費・熱産生活性に影響を及ぼすことが確認された。

3) 褐色脂肪が糖代謝に与える影響

健常被験者の褐色脂肪活性は、体脂肪量や内臓脂肪量などの有意な規定因子となった。さらに、褐色脂肪活性は年齢、性別、体脂肪量や内臓脂肪面積、皮下脂肪面積とは独立して血糖値や HbA1c の有意な規定因子となった。褐色脂肪は、体脂肪依存的にはもちろん、非依存的にも糖代謝を制御することが示唆された。

室温 27 にて行った OGTT の血糖値 AUC に比べ、室温 19 にて行った OGTT の血糖値 AUC は有意に低下した。この寒冷刺激による耐糖能の改善は、褐色脂肪低活性者に比べて高活

性者の方が大きい傾向を示したものの、統計学的有意には至らなかった。

4) 褐色脂肪を活性化する食品成分の探索
ND群に比べ、HFD群では体重と、白色脂肪、褐色脂肪、肝臓の組織重量が有意に上昇した。RJ群ではこの食餌性肥満が有意に改善した。血糖値や血中インスリン濃度はHFDにより顕著に上昇したが、RJ群ではHFD群に比べてこれら全てが低値を示した。褐色脂肪のUCP1のたんぱく質発現量は、ND群とHFD群に比べRJ群の方が有意に高かった。Ucp1遺伝子発現量も同様の傾向を示した。RJは褐色脂肪活性化作用、肥満軽減作用、耐糖能異常改善作用を有することが判明した。

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) Nirengi S, Homma T, Inoue N, Sato H, Yoneshiro T, Tsuzaki K, Saito M, Sakane N, Kurosawa Y, Hamaoka T. Near-infrared time resolved spectroscopy assessment of changes in human brown adipose tissue density during repeated capsiate intake and intake cessation. *J Biomed Opt*, in press (査読有)
- 2) Yoneshiro T, Matsushita M, Nakae S, Kameya T, Sugie H, Tanaka S, Saito M. Brown adipose tissue determines seasonal changes in thermoregulatory responses to cold exposure in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016 [Epub ahead of print] (査読有)
- 3) 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 Endoc Metab* 2016 [Epub ahead of print] (査読有)
- 4) 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 (査読有)
- 5) Yoneshiro T, Saito M. Activation and recruitment of brown adipose tissue as anti-obesity regimens in humans. *Ann Med* 47: 133-141, 2015 (査読有)
- 6) Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Food ingredients as anti-obesity agents. *Trends Endocrinol Metab* 26: 585-587, 2015 (査読有)
- 7) Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, Kameya T, Sugie H, Saito M. Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int J Obes* 38: 812-817, 2014 (査読有)

- 8) 齊藤昌之, 松下真美, 米代武司. 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. *実験医学* 34: 197-202, 2016 (査読無)
- 9) 米代武司, 松下真美, 齊藤昌之. 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: 219-223, 2015 (査読有)
- 10) 米代武司. 褐色脂肪組織とエネルギー消費 肥満対策の視点から. *臨床栄養* 120(6): 692-693, 2014 (査読無)
- 11) 米代武司, 齊藤昌之. 肥満の医学 - 臨床と研究の最先端 - 抗肥満作用を有する食品成分 カプシノイド, *医学のあゆみ* 250: 843-844, 2014 (査読無)
- 12) 米代武司, 齊藤昌之. ヒト褐色脂肪のエネルギー消費機能と肥満. *The Lipid* 25: 59-63, 2014 (査読無)

[学会発表](計 13 件)

- 1) 米代武司. 温度感受性 TRP チャネル刺激活性を有する食品成分と褐色脂肪熱産生. 第93回日本生理学会大会. 2016年3月22日, 札幌市 (招待, 口頭)
- 2) 米代武司. エネルギー代謝学と性差. 第9回日本性差医学・医療学会学術集会. 2016年1月30日, 札幌市 (招待, 口頭)
- 3) 米代武司, 松下真美, 齊藤昌之. シンポジウム「肥満症と食品の標的分子」食品成分によるTRPを介したヒトBAT活性化機構. 第36回日本肥満学会. 2015年10月2日, 名古屋市 (招待, 口頭)
- 4) 米代武司, 松下真美, 齊藤昌之. 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31日, 札幌市 (招待, 口頭)
- 5) Yoneshiro T. Food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. 12th Asian Congress of Nutrition. May 17, 2015, Yokohama, Japan (招待, 口頭)
- 6) Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Brown adipose tissue as a therapeutic target for human obesity. *Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology -Beige and Brown Fat: Basic Biology and Novel Therapeutics*. April 20, 2015, Snowbird, USA (招待, 口頭)
- 7) Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Roles of brown adipose tissue in seasonal variations of thermogenesis in men. *Experimental Biology* 2015. March 31, 2015, Boston, USA (査読有, ポスター)
- 8) Yoneshiro T, Matsushita M, Saito M. The role of brown adipose tissue in thermoregulation and cold adaptation. *International Symposium on Human Adaptation to Environment and*

Whole-body Coordination. March 14, 2015, Kobe, Japan (招待, 口頭)

- 9) 米代武司, 松下真美, 正保佳史, 常川勝彦, 村上正巳, 斉藤昌之. ヒト褐色脂肪と2型甲状腺ホルモン脱ヨード化酵素(DI02)の一塩基多型. 第35回日本肥満学会. 2014年10月24日, 宮崎市(査読有, 口頭)
- 10) 米代武司. ヒトエネルギー代謝研究若手の会「エネルギー代謝の個人内・個人間変動と褐色脂肪組織との関係」. 第68回日本栄養・食糧学会大会 関連学術集会, 2014年5月31日, 札幌市(招待, 口頭)
- 11) 米代武司, 松下真美, 斉藤昌之. シンポジウム エネルギー代謝をターゲットとした抗肥満食品素材の探索・利用「ヒト褐色脂肪組織の評価法と肥満対策への応用」. 第68回日本栄養・食糧学会大会, 2014年5月31日, 札幌市(招待, 口頭)
- 12) 米代武司, 松下真美, 斉藤昌之. 体脂肪と糖代謝に対する褐色脂肪組織の関与: ヒトでの横断的解析. 第68回日本栄養・食糧学会大会, 2014年5月31日, 札幌市(査読有, 口頭)

〔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

米代 武司 (Yoneshiro Takeshi)
北海道大学大学院獣医学研究科・特別研究員 (PD)
研究者番号: 40724167