

令和元年6月12日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H03100

研究課題名(和文) 褐色脂肪組織に着目した筋力トレーニングおよび栄養介入による肥満予防法の開発

研究課題名(英文) Development of obesity prevention by exercise training and nutritional intervention through brown adipose tissue enhancement

研究代表者

浜岡 隆文 (Hamaoka, Takafumi)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：70266518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,700,000円

研究成果の概要(和文)：組織の血液量(T-Hb濃度)を定量化できる時間分解近赤外分光法(TRS)装置を用いた褐色脂肪密度の評価の妥当性を報告した(Nirengi et al., Obesity 2015)。褐色脂肪密度は、男女差はなく、年齢とともに低下し、体脂肪率や内臓脂肪面積と負の相関を示した(Fuse et al., J Biomed Opt 2018)。熱産生作用を有するカプシノイドの8週間の投与や(Nirengi et al., J Biomed Opt 2017)、12週間のカテキン含有茶の投与により褐色脂肪密度が有意に増加した(Nirengi et al., SpringerPlus 2017)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

褐色脂肪組織はヒト成人でも確認され、褐色脂肪組織に関連する熱産生や食事誘発性熱産生の増加は肥満対策のターゲットの一つである。本研究では、幅広い年代において、時間分解近赤外分光法(TRS)を用いた褐色脂肪組織密度を測定し、その個人差を明らかにしてきた。加えて、若年健康者ではあるが、食品成分由来のカプシノイドや茶カテキンが褐色脂肪組織密度を増加させることも報告した。今後は、これらの食品成分の効果を有疾患患者についても検討していく予定である。

研究成果の概要(英文)：Our novel near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) method is noninvasive and simple and can reliably assess human brown adipose tissue (BAT) density (BAT-d) in the supraclavicular region (Nirengi et al., Obesity 2015). We found that %body fat and visceral fat area were correlated with BAT-d. Our TRS results were analogous to those reported with PET&CT, indicating the usefulness of TRS (Fuse et al., J Biomed Opt 2018). TRS successfully detected an increase in BAT-d during the 8-week capsinoid treatment (+46.4%, $P < 0.05$), and a decrease in the 8-week follow-up period (-12.5%, $P = 0.07$), only in the capsinoid-treated, but not the placebo, group (Nirengi et al., J Biomed Opt 2017). Prolonged ingestion (12-week) of a catechin-rich beverage increases the BAT-d in parallel with a decrease in extramyocellular lipids (Nirengi et al., SpringerPlus 2017).

研究分野：健康増進医学

キーワード：褐色脂肪組織 生活習慣病予防 エネルギー消費 機能性食品 カプシノイド 茶カテキン

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

1. 研究開始当初の背景

肥満および生活習慣病の予防には、安静時代謝を増加させることが有効である。最近、安静時代謝の増加をもたらす褐色脂肪組織がヒト成人にも存在することが、がん画像診断法である¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG) - PET/CT 測定により再確認された (Saito et al. Diabetes 2009)。しかし、PET 測定は、装置が高価 (20 億円以上) 被曝、2 時間に及ぶ寒冷負荷が必要、などの欠点が見られる。これらの欠点により、比較的短期間の介入前後での褐色脂肪組織の変化の評価や繰り返し測定が困難であった。褐色脂肪組織は、白色脂肪組織に比較して、脂肪滴が多房化・小型化しており、毛細血管密度が高く、ミトコンドリアが豊富で熱産生が活発であり、ミオグロビンも含有する可能性が近年示唆されている (Watanabe et al. Biochim Biophys Acta 2008)。そこで、ヘモグロビンとミオグロビンの酸素化動態を非侵襲的に測定できる近赤外分光法 (NIRS) を用いる発想に至った。今回は、近年開発され、使用が始まった時間分解近赤外分光法 (NIR_{TRS}) 装置を用いることとした。本装置を用いれば、組織の血液・酸素動態を定量化することが可能である。褐色脂肪組織の毛細血管密度が高いことはすなわち血液量 (T-Hb 濃度) の高さで、検証できると考えられる。さらには、組織光学的指標である等価散乱係数 (μ_s') は、ミトコンドリアの複雑な膜構造に対応して高くなる (つまり光の向きが変わる回数が増える) との報告もあり (Beauvoit et al. Mol Cell Biochem 1998)、褐色脂肪組織の検出に利用できる可能性が高い。また、褐色脂肪組織の多房化・小型化した脂肪滴も μ_s' を増加させる可能性がある。

2. 研究の目的

NIR_{TRS} を用いた測定指標 (T-Hb、 μ_s' など) を PET 測定指標 (FDG 取り込み量) と比較することにより、NIR_{TRS} による褐色脂肪組織の検出の妥当性 (被験者数を増やす、測定環境を変えるなど) を検証することを目的とした。また、安静時代謝の変化が考えられるカプシノイドやカテキン投与に対する褐色脂肪組織量の経時的変化 (PET 測定では困難) を NIR_{TRS} で明らかにすることを目的とした。また、運動トレーニングが褐色脂肪組織の変化と関連があるか否かを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

テーマ 1: 時間分解近赤外分光法 (NIR_{TRS}) を用いた褐色脂肪組織検出方法の確立

3.1 対象

倫理委員会の承認とインフォームドコンセントの取得後に健常成人男女 (BMI < 25 kg/m²) 413 名 (20 歳から 85 歳) を対象として測定を行った。そのうち被験者 30 名は、FDG-PET/CT (Aquiduo; Toshiba Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan) を用いて NIR_{TRS} の妥当性を検証した。

テーマ 2: 各種介入が褐色脂肪組織およびエネルギー消費に与える影響の検証

3.2 対象

倫理委員会の承認とインフォームドコンセントの取得後に健常成人男性 (BMI < 23 kg/m²) 40 名 (カプシノイド投与群とプラセボ群、茶カテキン群とプラセボ群、それぞれ 11 名ずつ) を対象とした。冬季にカプシノイドまたはプラセボを、ダブルブラインド法を用いて、毎日 9mg、6 週間投与した。この投与により、CIT がプラセボ投与に比較して約 150% 高くなることが確認されている (Yoneshiro et al. J Clin Invest 2013)。褐色脂肪内 UCP 1 の mRNA 増加作用および低温感受性チャネル (TRPA1) 賦活作用のある茶カテキン (Nomura et al. J Nutr Biochem 2008; Kurogi et al. Chem Senses 2012) またはカテキン含有のないお茶を 6 週間投与した。冬季にダブルブラインド・クロスオーバー法を用い、投与量は、1 日 540mg とした。

3.3 体組成の計測

被験者の身長、体重および二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) またはインピーダンス法を用いて体脂肪率、体脂肪量、除脂肪体重を測定した。また、超音波法を用いて、NIR_{TRS} 測定部位の局所の皮下脂肪厚の測定も行う。大腿部の筋横断面積と腹腔内脂肪面積の測定は、磁気共鳴画像装置 (MRI) (GE ヘルスケア社製、1.5 テスラー) を用いた。得られた MRI 画像より各筋をトレース後、NIH image にて各々の筋の横断面積を算出した。また、プロトン磁気共鳴分光法 (¹H-MRS) を用いて外側広筋の筋細胞内脂肪 (IMCL) および、筋細胞外脂肪 (EMCL) の測定を行った。

3.4 FDG-PET/CT による褐色脂肪組織の測定

褐色脂肪組織活性は、被験者 30 名を対象として冬季において FDG-PET/CT (Aquiduo; Toshiba Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan) を用いて、10 時間の空腹状態の後に、19 の部屋に T シャツと短パン姿で座位安静姿勢を維持した。その際に 5 分ごとに 4 分間の寒冷刺激を足部に負荷し 1 時間経過した時点で、FDG を静注した。その後、寒冷負荷を 1 時間継続した後 PET 測定 (所要時間約 30 分) を 24 の部屋で行った。

3.5 NIR_{TRS} を用いた褐色脂肪組織の測定方法

時間分解近赤外分光装置 (浜松ホトニクス製 TRS-20) を用いて、安静室温環境下および上記で行う 2 時間の安静寒冷負荷時に、鎖骨上窩、鎖骨下部、三角筋部、腹部の吸収係数 (μ_a)、 μ_s' 、光路長、酸素化 Hb、脱酸素化 Hb、T-Hb を測定した。冬季、春季・秋季、夏季に測定を行った。

3.6 呼気ガス分析装置を用いたエネルギー消費量の測定

呼吸ガス分析装置（ミナト医科学社製）を用いて、安静室温時と寒冷負荷時のエネルギー消費量の測定を行った。

4. 研究成果

テーマ1：時間分解近赤外分光法（NIR_{TRS}）を用いた褐色脂肪組織検出方法の確立

FDG-PET/CTによる妥当性の検討の結果、コントロール部位（褐色脂肪組織が存在しない部位）である鎖骨下および三角筋においては、T-Hb濃度は、FDG取り込み量とは関連せず、褐色脂肪組織が存在する可能性のある鎖骨上窩のみにおいて、両者は良好な関連（ $r=0.73$ 、 $p<0.01$ ）を認めた¹⁾。つまり、鎖骨上窩のT-Hb濃度を測定すれば、褐色脂肪組織の量を評価できることを示すことができた。なお、この研究において、2時間、19の寒冷負荷時のNIR_{TRS}指標について測定したが、T-Hbを含むいずれの指標においても変動は見られなかった。この理由は、NIR_{TRS}により評価したT-Hbは、血流速度には依存せず、血管断面積（径）を反映することに起因するものと考えられる。NIR_{TRS}により測定したT-Hb濃度により評価される褐色脂肪密度は男女差はなく、年齢とともに低下し、褐色脂肪密度が低いと体脂肪率や内臓脂肪面積が高い結果が得られ、PET/CT測定の結果と一致した²⁾。また、測定日の4、6週間前の平均気温が4、5°Cよりも低下するとT-Hb濃度が有意に増えることを確認した。

テーマ2：各種介入が褐色脂肪組織およびエネルギー消費に与える影響の検証

カプシノイド投与により、どのくらいの期間で褐色脂肪組織が増加するかを繰り返し測定した研究は見当たらなかった。そこで、NIR_{TRS}により、その検証を行った³⁾。実験期間中に有害事象はみられず、全員がすべての実験を終えた。カプシノイド群においては、2、4週後にはT-Hb濃度は増加し、8週間の投与により、カプシノイド群の鎖骨上窩のT-Hb濃度が、プラセボ群と比較して有意に増加した（対ベースライン比平均46%増加）。また、投与中止8週後には、有意でないもののT-Hb濃度は低下した（ $p=0.07$ ）（対最大値比平均13%低下）。一方、投与および投与中止による体組成の変化については、被験者が非肥満者であったので、プラセボ群との差は見出せなかった。なお、カプシノイドの褐色脂肪組織増加のメカニズムに、交感神経系の活性化が考えられているが、今回は、観察期間中に安静時心拍数および血圧には変化がみられず、交感神経系活性化の負の作用は認められなかった。

次に、動物モデルで褐色脂肪の増加が認められている茶カテキンの投与実験の結果を紹介する⁴⁾。測定期間中に有害事象はみられなかった。投与後において褐色脂肪組織密度と筋細胞外脂肪量以外の測定項目については、プラセボ群との差は見出せなかった。12週間の投与により、茶カテキン群の鎖骨上窩のT-Hb濃度が、プラセボ群と比較して有意に増加した（対ベースライン比平均19%増加）。茶カテキン群においては、インスリン抵抗性と関連するとされる筋細胞外脂肪が17%低下し、その低下量がT-Hb濃度増加量と有意な関連を示した。このことは、カテキン投与による褐色脂肪組織と筋細胞外脂肪を低下させる未だ特定されていない共通のメカニズムが潜んでいる可能性がある。もしくは、褐色脂肪組織から分泌されるサイトカインが筋細胞外脂肪になんらかの作用を及ぼしている可能性も考えられる。

現在、運動習慣とNIR_{TRS}により測定した鎖骨上窩のT-Hb濃度との関連や運動トレーニングに伴う鎖骨上窩のT-Hb濃度との関連について検証を進めている。

文献

- 1) Human brown adipose tissue assessed by simple, noninvasive near-infrared time-resolved spectroscopy. Nirengi S, Yoneshiro T, Sugie H, Saito M, Hamaoka T. Obesity (Silver Spring). 2015 May;23(5):973-80.
- 2) 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.
- 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. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

- 1) 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. [査読有り]
- 2) 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. [査読有り]
- 3) 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. [査読有り]
 - 4) 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. [査読有り]
 - 5) 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. [査読有り]
 - 6) Human brown adipose tissue assessed by simple, noninvasive near-infrared time-resolved spectroscopy. Nirengi S, Yoneshiro T, Sugie H, Saito M, Hamaoka T. Obesity (Silver Spring). 2015 May;23(5):973-80. [査読有り]

[学会発表](計4件)

- 1) Role of Brown adipose Tissue in Human Health. Supraclavicular tissue total hemoglobin determined by near-infrared time-resolved spectroscopy as indicators of brown adipose tissue characteristics in humans. Hamaoka Takafumi, Nirengi Shinsuke, Fuse Sayuri, Amagasa Shiho 2018.
- 2) The Second Britton Chance International Symposium on Metabolic Imaging and Spectroscopy. Human brown adipose tissue density evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy. Hamaoka Takafumi, Nirengi Shinsuke, Fuse Sayuri, Amagasa Shiho 2018.
- 3) BIT 's 5th Annual Conference of AnalytiX. Human brown adipose tissue density determined by near-infrared time-resolved spectroscopy. Hamaoka Takafumi. 2017.
- 4) Global Summit on Obesity & Diet Management. Detection of the effect of dietary supplementation on human brown adipose tissue using simple, noninvasive near-infrared time-resolved spectroscopy. Hamaoka Takafumi, 2016.

[図書](計1件)

- 1) 浜岡隆文、二連木晋輔、坂根直樹、米代武司、斉藤昌之 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 診断と治療社 糖尿病学 104-112、2017.

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：米代 武司
ローマ字氏名：Takeshi Yoneshiro
所属研究機関名：北海道大学
部局名：獣医学研究科
職名：研究員
研究者番号(8桁)：40724167

(2)研究協力者

研究協力者氏名：二連木 晋輔
ローマ字氏名：Shinsuke Nirengi
研究協力者氏名：黒澤 裕子
ローマ字氏名：Yuko Kurosawa
研究協力者氏名：斉藤 昌之
ローマ字氏名：Masayuki Saito
研究協力者氏名：布施 沙由理
ローマ字氏名：Sayuri Fuse

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。