

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11409

研究課題名（和文）生活習慣病予防を目指した小児期からのベージュ脂肪活性化プログラムの開発と機序解明

研究課題名（英文）Development and clarifying a mechanism of beige fat activation program for preventing lifestyle-related chronic disease in children

研究代表者

坂根 直樹（Sakane, Naoki）

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・研究室長

研究者番号：40335443

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪組織は脂肪を蓄積する白色脂肪組織（WAT）と燃焼し熱産生する褐色脂肪組織（BAT）に分類される。ベージュ脂肪は夕よりも朝に活性化されやすいことを明らかにした。それらを踏まえて小児におけるベージュ脂肪の活性化方法については、寒冷下における運動、薄着、快適温度内で低めの室温、食事の面では脂肪分を控え、魚油をとること、幼児を対象とした充足した睡眠を獲得するプログラムの作成を行った。睡眠の改善効果などがみられた。さらに、BAT/ベージュ脂肪の活性化には辛味受容体TRPV1が関与するため、五感を用いた食育についても検討を加えた。また、ミトコンドリア機能を改善させるイメグリミンについても検討を加えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

褐色脂肪組織（BAT）/ベージュ脂肪の評価法について、FDG-PET/CT法、MRI法、近赤外時間分解分光法、超音波法、赤外線サーモグラフィ法の長所と短所を鑑み小児においては超音波法と赤外線サーモグラフィ法が有用である。今後の小児における褐色脂肪研究に大いに役立つと考えられる。また、褐色脂肪組織（BAT）/ベージュ脂肪を活性化させる、寒冷下での朝の戸外運動、薄着による自然な身体の動き促進、快適な低温の環境での過ごし方、充実した睡眠習慣の獲得を促すプログラムの開発は、小児の肥満や生活習慣病対策に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Adipose tissue is classified into white adipose tissue (WAT), which stores fat, and brown adipose tissue (BAT), which burns fat and generates heat. Beige fat is found to be more easily activated in the morning than in the evening. Based on these findings, methods to activate beige fat in children include exercise in cold environments, wearing light clothing, maintaining a cooler room temperature within a comfortable range, reducing dietary fat intake, consuming fish oil, and implementing programs to ensure adequate sleep for young children. These interventions showed improvements in sleep quality. Additionally, since the activation of BAT/beige fat involves the TRPV1 receptor, we also explored sensory-based nutritional education. Furthermore, we investigated the effects of imeglimin on improving mitochondrial function.

研究分野：糖尿病 生活習慣病

キーワード：褐色脂肪組織 ベージュ脂肪 FDG-PET/CT法 超音波法 赤外線サーモグラフィ法

1. 研究開始当初の背景

ほとんどの哺乳類(豚以外)ではエネルギーを蓄積する白色脂肪組織(white adipose tissue, WAT)の他に、寒冷暴露時や食後にエネルギーを産生する褐色脂肪組織(brown adipose tissue, BAT)が存在する。この褐色脂肪組織(BAT)の機能を、トランスジェニックモデルを用いて減弱させると肥満が起きることがラットを用いて報告されている。交感神経の活動低下と肥満の間には密接な関係があるとすることから、米国のジョージ・ブレイは「モナリザ仮説」(MONA LISA)は most obesities known are low in sympathetic activity, MONALISA hypothesis)を提唱した。また、褐色脂肪組織(BAT)や内臓脂肪に豊富に存在する 3-アドレナリン受容体の Trp64Arg 変異があると、安静時代謝量が低下し、加齢による体重増加や減量が困難であること、内臓脂肪型肥満の遺伝子マーカーとなることを報告した。成人に比べ、新生児や小児では褐色脂肪組織(BAT)が豊富であり、小児の肥満対策として褐色脂肪組織(BAT)が鍵となると考えた。

2. 研究の目的

今まで、ヒト成人における褐色脂肪(BAT)/ベージュ脂肪の知見は蓄積しつつあるが、新生児や小児における褐色脂肪(BAT)/ベージュ脂肪の知見は担癌患者などに限られている。そこで、小児でも測定可能な褐色脂肪組織(BAT)/ベージュ脂肪の測定法の確立し、小児の肥満や生活習慣病予防に役立つベージュ脂肪活性化プログラムを開発することが本研究の目的である。

2. 研究の方法

2.1 小児における褐色脂肪組織(BAT)/ベージュ脂肪測定法の確立

我々はゲッ歯類で、寒冷暴露や 3-アドレナリン受容体アゴニストが体重減少や血糖改善を引き起こすだけでなく、白色脂肪組織(WAT)中に脱共役蛋白質 1(uncoupling protein-1, UCP-1)を出現することを発見した。ヒト成人において褐色脂肪(BAT)の量は限られている。ヒトでは、褐色脂肪組織(BAT)よりも白色脂肪組織(WAT)が褐色化したベージュ脂肪の量が多い。その測定法を探索した。

2.2 小児の肥満や生活習慣病予防に役立つベージュ脂肪活性化プログラムの開発

ヒト成人で寒冷暴露や過活動性膀胱の治療に用いられている 3-アドレナリン受容体作動薬の高用量・単独投与が褐色脂肪組織(BAT)/ベージュ脂肪を活性化させることが報告されているが、小児ではどのような介入が褐色脂肪組織(BAT)/ベージュ脂肪を活性化させるかは明らかでない。そこで、文献の検索を行い、ベージュ脂肪を活性化するプログラムを作成する。

3. 研究成果

3.1 小児における褐色脂肪組織(BAT)/ベージュ脂肪測定法の確立

脂肪組織は、脂肪を蓄積する白色脂肪組織(WAT)と脂肪を燃焼し、熱産生を行う褐色脂肪組織(BAT)に分類される。我々は動物実験で寒冷暴露や 3-アドレナリン受容体アゴニストの投与でBATは活性化することで、体重減少や血糖値が改善するだけでなくWAT中に脱共役蛋白質-1(UCP-1)といったBATの特徴を持ったベージュ脂肪が出現することも確認している。ヒトにおけるこの褐色脂肪組織(BAT)/ベージュ脂肪の確定診断は解剖や生検による病理学的方法しかなかった。また、褐色脂肪組織(BAT)はミトコンドリアが豊富で糖の取り込み能が高い組織である。がん診療で用いられている、糖の取り込みを利用したFDG-PET/CT法を用いてSUV値を算出し、機能的な褐色脂肪組織(BAT)の確認がスタンダードな方法となっている。しかし、FDG-PET/CT法は検査費用が高いことに加えて、2時間の寒冷負荷刺激(19)が必要であることや被曝という欠点がある。さらに、褐色脂肪組織(BAT)の存在はがん診療において読影上でアーチファクトとなるため、検査前の部屋で寒冷暴露にさらされないように配慮されている。そのため、FDG-PET/CT法でのBAT/ベージュ脂肪の発現率が低下している。小児においても、成人と同様でがん患者しかFDG-PET/CT法の保険適用がなく、実施が難しい現状がある。また、MRI法も特殊な方法が要求され、検査費用が高いため、我々は若年者や小児における測定法として、近赤外時間分解分光法、超音波法、赤外線サーモグラフィ法などについて検討を加えることにした。

3.2 小児の肥満や生活習慣病予防に役立つベージュ脂肪活性化プログラムの開発

ノックアウトマウスを用いた動物実験系で褐色脂肪細胞の体内時計が障害されると太りやすくなることが報告されていることから、時計遺伝子の測定系を確立した。また、BAT/ベージュ脂肪は夕よりも朝に活性化されやすいことを明らかにした。寒冷暴露はベージュ脂肪を活性化し、高脂肪食は褐色脂肪組織(BAT)の活性化を妨げる。ラードなど飽和脂肪酸に比べ、魚油はUCP-1を増加させる。また、生活リズムの改善は自律神経の活性化を通じて褐色脂肪組織(BAT)/ベージュ脂肪を活性化させる可能性がある。また、高脂肪食は動物実験において褐色脂肪組織(BAT)を白色脂肪化させるため、ファーストフードや洋菓子など高脂肪食を食べ過ぎないような食事プログラムの作成が鍵となる。

それらを踏まえて小児におけるベージュ脂肪の活性化方法については、寒冷下における運動（戸外による運動、特に朝）、薄着（寒冷暴露と共に、身体を温めるために自然と運動する）、快適温度内で低めの室温、食事の面ではラードなどの脂肪分を控え、魚油をとること、幼児を対象とした充足した睡眠を獲得する「早寝、早起き、健康的な朝ごはん」のプログラムの作成を行い、介入研究を行ったところ、睡眠の改善効果などがみられた。さらに、BAT/ベージュ脂肪の活性化には辛味受容体 TRPV1 が関与するため、五感を用いた食育についても検討を加えた。また、ミトコンドリア機能を改善させるイメグリミンについても検討を加えることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 染井 順一郎, 河口 八重子, 坂根 直樹	4. 巻 25
2. 論文標題 体験・共感型食育活動による保育士等の意識・行動・自信度変化と子どもの食行動変化 保育士等と園児が一緒に楽しむ活動で子どもの食と保育の質を向上	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 チャイルド ヘルス	6. 最初と最後の頁 461-467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyazaki Ryo, Ando Hitoshi, Ayabe Makoto, Hamasaki Tomoko, Higuchi Yukito, Oshita Kazushige, Sakane Naoki	4. 巻 247
2. 論文標題 The CLOCK 3111T/C polymorphism is associated with hour-by-hour physical activity levels only on weekends among Japanese male and female university students	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113705 ~ 113705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2022.113705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsushita Mami, Nirengi Shinsuke, Hibi Masanobu, Wakabayashi Hitoshi, Lee Sang-il, Domichi Masayuki, Sakane Naoki, Saito Masayuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Diurnal variations of brown fat thermogenesis and fat oxidation in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Obesity	6. 最初と最後の頁 2499 ~ 2505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41366-021-00927-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sakane Naoki, Yamasaki Ikuko, Kaneda Nobuyuki, Miyano Saiko, Sakane Seiko, Suganuma Akiko	4. 巻 4
2. 論文標題 Effects of a Chrononutrition-Based Mobile App Intervention on Meal Timings and Weight Changes in Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Developments in Nutrition	6. 最初と最後の頁 593 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cdn/nzaa047_013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamaoka Takafumi, Nirengi Shinsuke, Fuse Sayuri, Amagasa Shiho, Kime Ryotaro, Kuroiwa Miyuki, Endo Tasuki, Sakane Naoki, Matsushita Mami, Saito Masayuki, Yoneshiro Takeshi, Kurosawa Yuko	4. 巻 11
2. 論文標題 Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy for Assessing Brown Adipose Tissue Density in Humans: A Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakane Naoki, Kotani Kazuhiko, Suganuma Akiko, Takahashi Kaoru, Sato Juichi, Suzuki Sadao, Izumi Kazuo, Kato Masayuki, Noda Mitsuhiro, Nirengi Shinsuke, Kuzuya Hideshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Effects of obesity, metabolic syndrome, and non alcoholic or alcoholic elevated liver enzymes on incidence of diabetes following lifestyle intervention: A subanalysis of the J D01T1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Occupational Health	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1348-9585.12109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miura Kotomi, Morishige Jun-ichi, Abe Jotaro, Xu Pingping, Shi Yifan, Jing Zheng, Nagata Naoto, Miyazaki Ryo, Sakane Naoki, Mieda Michihiro, Ono Masanori, Maida Yoshiko, Fujiwara Tomoko, Fujiwara Hiroshi, Ando Hitoshi	4. 巻 153
2. 論文標題 Imeglimin profoundly affects the circadian clock in mouse embryonic fibroblasts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 215 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.10.001	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 坂根直樹
2. 発表標題 「楽しく学んで内臓脂肪を希望に変えましょう！」
3. 学会等名 第43回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂根 直樹, 菅沼 彰子, 藤崎 章好, 金澤 亜依, 杉本 麻美子
2. 発表標題 特定保健指導用ヘルスケアアプリの開発とリクルート状況 KENPO-appsutdy
3. 学会等名 第95回日本産業衛生学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂根 直樹
2. 発表標題 医師から見た国内の臨床現場で求められるDTxとは
3. 学会等名 第18回DIA日本年会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂根直樹
2. 発表標題 やる気を引き出す特定保健指導を目指して
3. 学会等名 第41回日本肥満症学会、第38 回日本肥満症治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂根直樹
2. 発表標題 ガイドラインの実践：運動療法の実践と課題
3. 学会等名 第55回糖尿病進歩 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoki Sakane
2. 発表標題 Effect of a chnoronutrition-based mobile app intervention on meal timing and weight changes in adults
3. 学会等名 American Society for Nutrition2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinsuke Nirengi, Hirokazu Taniguchi, kengo Ishihara, Diego Hernandez-Saavedra, Masayuki Domichi, Kazuhiko Kotani, Valerie Bussberg, Michael Kiebish, Hitoshi Wakabayashi, Mami Matsushita, Masayuki Saito, Naoki Sakane, Kristin Stanford
2. 発表標題 Exercise improves BAT-released signaling lipids capacity in response to cold exposure
3. 学会等名 Metabolism Conference、2021/3 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂根直樹
2. 発表標題 個別に生活習慣改善の優先順位を提案するシステムの開発～隠れマルコフモデルを用いて～
3. 学会等名 第93回 日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅沼彰子、同道正行、兼田淳子、坂根直樹、生田光
2. 発表標題 「早寝、早起き、朝ごはん(こどもさんさんチャレンジ)」の兵庫県加東市の取組
3. 学会等名 第63回全国国保地域医療学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 坂根直樹	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文響社	5. 総ページ数 128
3. 書名 無理をしなくても 内臓脂肪がみるみる落ちる食べ方大全	

1. 著者名 宇佐見 啓治, 坂根 直樹, 杉本 研, 松井 浩	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨床内科医会会誌 37巻4号	5. 総ページ数 290
3. 書名 生活習慣病に対する運動療法の現状と課題	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	永井 成美 (Nagai Narumi) (60364098)	兵庫県立大学・環境人間学部・教授 (24506)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------