

## 学位論文題名

## A Study on Physiological Roles and Activation of Brown Adipose Tissue in Human Adults

(ヒト成人における褐色脂肪組織の生理的意義と活性化に関する研究)

## 学位論文内容の要旨

【背景と目的】肥満と肥満関連疾患は世界中で増加の一途をたどっており、効果的な予防・治療法の開発と普及は急務である。哺乳動物は、白色脂肪組織 (WAT) と褐色脂肪組織 (BAT) という2種類の脂肪組織を持っている。小型の哺乳動物では、BAT は寒冷や多食に対応して熱産生を行い、体温維持や体脂肪量の調節に寄与している。また、寒冷や温度感受性チャネル (TRP) のアゴニストであるカプサイシンやカプシノイドを用いて、マウスやラットの BAT を慢性的に刺激すると顕著な体脂肪減少効果が得られることが知られている。最近、ヒト成人においても BAT が存在し、fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) を用いて検出・評価できることが判明した。本研究では、ヒト成人における BAT の生理的意義を明らかにするため、FDG-PET/CT で評価した BAT 活性とエネルギー消費や肥満度の関係について調べた。また、ヒト BAT を活性化・増量する方法を考案するため、寒冷やカプシノイド摂取によって急性及び慢性的な刺激を行い、BAT 活性やエネルギー消費、体脂肪量に与える影響を調べた。

【対象と方法】①健康な成人 162 名を対象とし、室温 19°C の部屋で足裏を 2 時間冷却する寒冷刺激を行ったうえで FDG-PET/CT を行い、BAT 活性と腹部脂肪面積を評価した。②BAT 活性を評価した若年男性 13 名を対象に、間接熱量測定法により室温 27°C と 19°C にて足裏を 2 時間冷却する寒冷刺激を行った後のエネルギー消費量 (EE) を測定し、寒冷刺激前後の EE の差から寒冷誘導熱産生量 (CIT) を算出して BAT 活性との関係を解析した。③BAT 活性を評価した若年男性 18 名を対象とし、室温 27°C の試験室にてカプシノイド 9 mg 含有カプセルまたはプラセボを摂取する前と 2 時間後までの EE を測定し、BAT 活性との関係を解析した。④BAT 活性が低い 19 名を 2 群に分け、9 名に室温 17°C の部屋にて毎日 2 時間安静にする寒冷刺激を 6 週間行い、0 週と 6 週後の CIT、体脂肪量、BAT 活性を測定した。同時期に残りの 10 名には積極的な刺激を行わず、同様の測定を行った。⑤BAT 活性が低い 7 名を対象に、毎日カプシノイド 9 mg を含むカプセルまたはプラセボを 6 週間摂取する前後の体脂肪量と CIT を測定した。なお、本試験に参加した全被験者は試験に関する書面と口頭による説明を受けたうえで、試験への参加について書面により同意した。

【結果と考察】1) 寒冷刺激を組み合わせた FDG-PET/CT の結果、162 名中 67 名が BAT への顕著な FDG 集積を示した (検出率 41%)。室温 27°C 安静時に EE を測定したところ、BAT 検出群と非検出群の間で差は認められなかった。ところが、寒冷刺激 2 時間後に再度 EE を測定すると、EE の上昇 (CIT) は BAT 検出群で顕著に高かった。FDG 取込みから評価した BAT 活性は 19°C

での EE や CIT と強く相関した。これらの相関は、エネルギー消費量の主要な成分である除脂肪量とは独立していた。以上の結果は、小型哺乳動物での知見と一致し、BAT が CIT、ひいては全身の EE に寄与することを示している。

2) 肥満関連パラメーターと BAT 活性の関係について、特に加齢の影響に注目して調べたところ、BAT 活性と検出率が年齢が高まるほど下がり、内臓脂肪と皮下脂肪面積は増加した。肥満関連パラメーターの加齢に伴う上昇は、BAT 検出群に比べて BAT 非検出群でより顕著であった。このことは UCP1 欠損マウスが加齢に伴う食事性肥満をより起こしやすいという報告とも一致しており、ヒトにおいても BAT が過度な体脂肪蓄積を防ぐ役割を担っていることを示唆している。

3) 寒冷以外にヒト BAT を刺激する方法を検索するため、TRP のアゴニストであるカプシノイドの摂取による EE の変化と BAT 活性の関係を調べたところ、BAT 検出群ではカプシノイドの単回摂取により顕著な EE の上昇が見られたが、プラセボの摂取では変化しなかった。一方、BAT 非検出群ではカプシノイド及びプラセボ摂取による EE の有意な変化は認められなかった。EE の上昇分を曲線下面積から求めると、カプシノイド誘導 EE は BAT 活性に依存していた。これとよく一致して、マウスではカプシノイド単回摂取により BAT 熱産生が高まり、EE が上昇することが知られている。従ってヒトでの上記の結果は、カプシノイドによる EE の上昇がヒト BAT の活性化に起因することを示唆している。

4) BAT 活性が低い被験者のみを対象に慢性寒冷刺激による BAT 活性と CIT、体脂肪量の変化を調べたところ、6 週間の継続的な寒冷刺激により BAT 活性と CIT が上昇したのに対し、体脂肪は減少した。一方、積極的な寒冷刺激を行わなかった被験者で同様の検討を行っても、CIT や体脂肪量は変化しなかった。小型哺乳動物では、慢性的な寒冷刺激を行うと BAT における UCP1 (熱産生分子) の発現量が上昇し、EE が増加して体脂肪が減少することが知られている。これとよく一致して、本研究では慢性寒冷刺激による体脂肪量の減少量と BAT 活性の上昇量の間には負の相関が認められた。さらに、この BAT 増量は機能低下した被験者でも認められたので、一旦、加齢とともに機能低下した BAT も条件次第で再活性化が可能であることが判明した。

5) 以上の実験はヒトで BAT の増量に成功した最初の例であるが、寒冷刺激を肥満対策として日常生活に取り入れるのは困難である。前述の通り、寒冷の代替刺激法としてカプシノイドの単回摂取が有効であるので、これを継続に摂取すると BAT を増量できる可能性がある。そこで BAT 低活性者にカプシノイドを 6 週間摂取させ、CIT と体脂肪量の変化を調べたところ、CIT が顕著に上昇し、体脂肪が減少傾向を示した。一方、プラセボの継続摂取では、これらは変化しなかった。さらに、カプシノイド継続摂取前後の CIT 変化量と体脂肪変化量の間には負の相関が認められた。CIT は BAT 活性の指標として有用であるので、この結果はカプシノイドの継続的な摂取により BAT が増量したことを示唆している。小型哺乳動物にカプシノイドを慢性的に摂取させると、BAT における UCP1 発現が上昇し、EE が上昇して体脂肪が減少することが報告されており、本試験の結果を支持している。以上のことから、ヒトの BAT は加齢に伴い機能低下した後でも再活性化が可能であり、それにより体脂肪減少効果がもたらされることが明らかになった。

【結論】ヒト BAT はエネルギー消費に寄与しており、その代謝活性により加齢に伴う体脂肪蓄積に関与するが、同時に加齢に伴い退縮することが明らかになった。ヒト BAT を活性化するためには寒冷刺激やカプシノイドの経口摂取が有効であり、これらの刺激を継続すると機能低下した BAT であっても増量可能で、その結果 EE が上昇して体脂肪が減少することが明らかになった。本研究の結果は、肥満や関連疾患を予防するための新たな方策の確立に役立つと思われる。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	玉木	長良
副査	教授	岩永	敏彦
副査	教授	趙	松吉
副査	教授	大場	雄介

## 学位論文題名

### A Study on Physiological Roles and Activation of Brown Adipose Tissue in Human Adults

(ヒト成人における褐色脂肪組織の生理的意義と活性化に関する研究)

ヒトの成人においても褐色脂肪組織 (BAT) が存在し、fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) を用いて検出・評価できることが最近になって判明した。本研究では、ヒト成人における BAT の生理的意義を明らかにするため、FDG-PET/CT で評価した BAT 活性とエネルギー消費や肥満度の関係について調べた。また、ヒト BAT を活性化・増量する方法を考案するため、寒冷やカプシノイド摂取による急性及び慢性的な刺激を行い、BAT 活性やエネルギー消費、体脂肪量に与える影響を検討した。

健康な成人を対象とし、室温 19℃ の部屋で足裏を 2 時間冷却する寒冷刺激を行ったうえで FDG-PET/CT を行い、BAT 活性と腹部脂肪面積を評価した。間接熱量測定法によりエネルギー消費量 (EE) を測定し、寒冷刺激前後の EE の差から寒冷誘導熱産生量 (CIT) を算出した。また、カプシノイドの単回あるいは 6 週間にわたる摂取が BAT 活性、EE、体脂肪量および CIT に与える影響を調べた。

1) 寒冷刺激を組み合わせた FDG-PET/CT の結果、162 名中 67 名が BAT への顕著な FDG 集積を示した (検出率 41%)。寒冷刺激 2 時間後に再度 EE を測定すると、EE の上昇 (CIT) は BAT 検出群で顕著に高かった。FDG 取込みから評価した BAT 活性は、19℃ での EE や CIT と強く相関した。2) 肥満関連パラメーターと BAT 活性の関係について、特に加齢の影響に注目して調べたところ、BAT 活性と検出率は年齢が高まるほど下がり、内臓脂肪と皮下脂肪面積は増加した。肥満関連パラメーターの加齢に伴う上昇は、BAT 検出群に比べて BAT 非検出群でより顕著であった。3) 寒冷以外にヒト BAT を刺激する方法を検索するため、TRP のアゴニストであるカプシノイドの摂取による EE の変化と BAT 活性の関係を調べたところ、BAT 検出群ではカプシノイドの単回摂取により顕著な EE の上昇が見られた。EE の上昇分を曲線下面積から求めると、カプシノイド誘導 EE は BAT 活性に依存していた。4) BAT 活性が低い被験者のみを対象に慢性寒冷刺激による BAT 活性と CIT、体脂肪量の変化を調べたところ、6 週間の継続的な寒冷刺激により BAT 活性と

CITが上昇したのに対し、体脂肪は減少した。慢性寒冷刺激による体脂肪量の減少量とBAT活性の上昇量の間には負の相関が認められた。5) BAT 低活性者にカプシノイドを6週間摂取させ、CITと体脂肪量の変化を調べたところ、CITが顕著に上昇し、体脂肪が減少傾向を示した。さらに、カプシノイド継続摂取前後のCIT変化量と体脂肪変化量の間には、負の相関が認められた。以上のことから、ヒトのBATは加齢に伴い機能低下した後でも再活性化が可能であり、それにより体脂肪減少効果をもたらされることが明らかになった。

ヒトBATはエネルギー消費に寄与しており、その代謝活性により加齢に伴う体脂肪蓄積に関与するが、同時に加齢に伴い退縮することが明らかになった。ヒトBATを活性化するためには寒冷刺激やカプシノイドの経口摂取が有効であり、これらの刺激を継続すると、機能低下したBATであっても増量可能で、その結果エネルギー消費量が上昇して体脂肪が減少することが明らかになった。本研究の結果は、肥満や関連疾患を予防するための新たな方策の確立に役立つと思われる。

発表後の質疑応答では4人の審査委員から、①寒冷刺激の条件の決め方、②BATの高活性群・低活性群の分類基準、③BAT活性化の実体（機能性か器質性か）、④地域差、出身地の影響、⑤FDG-PET/CTによるBAT研究の世界的動向、⑥BATの存在部位の限局性、⑦カプシノイドの作用部位と作用メカニズム、⑧中年層でのカプシノイド摂取実験の必要性、⑨BATを評価するためのPET/CTの代替手段などについて活発な質疑応答があった。申請者は未発表の所見や文献上の情報を紹介しつつ、これらの質問に的確に応答していた。

この論文は、BATの存在とその生理学的意義を明らかにした点で高く評価され、肥満や関連疾患を予防するための新たな方策の確立が今後期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。