

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 米代武司

### 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)

【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℃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℃と19℃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℃の試験室にてカプシノイド9mg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℃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9mg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℃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℃

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も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。