

1. 緒言

太りゆく人類と表されているように、現代人はまさに「肥満の時代」に遭遇している。従来、肥満はともすれば美容上の観点からとらえられることが多かったが、様々な代謝・内分泌異常との関係が明らかになるにつれて、医学上の問題、特にメタボリックシンドロームを誘発する基盤として、その重要性が広く認識されるようになってきた。

体脂肪の過剰蓄積としての肥満は、基本的にはエネルギーの摂取量と消費量のアンバランスによって起こされる。厚生労働省の国民健康・栄養調査によると、体格指数 (body mass index, BMI) 25 以上の肥満者の割合は過去数十年にわたって増え続けており、1979 年には成人男性の約 15% であったが 2006 年以降に 30% を突破していることがわかる。一方、この間のエネルギー摂取量については、増えるどころか逆に約 10% 減少している¹⁾。これには女性も含まれているので直接的な比較は困難であるが、上記の調査結果は、肥満の増加は、過食よりはむしろエネルギー消費の減少の寄与が大きいことを示唆している。事実、エネルギー消費に大きく貢献する運動についての調査結果を見ても、運動習慣がある男性は 20～59 歳までは 30% 未満、女性でも 20～49 歳では 20% 未満と少なく、このような不活発な生活習慣によるエネルギー消費の低下が窺える。

食事により摂取された糖や脂肪、タンパク質などの栄養素エネルギーは、必要に応じて ATP に合成され、様々な生理活動に利用された後、最終的には熱に変換されて体外に放出される。この熱量がエネルギー消費量であり、代謝量として表記され、栄養学分野では便宜的に基礎代謝と活動代謝に区分して取り扱うのが一般的である。基礎代謝は、身体的、精神的に安静な状態において生命を維持するのに必要なエネルギー消費量と定義され、安静時エネルギー消費量（座位で運動していない状態のエネルギー消費量）で代替されることが多い。基礎代謝は呼吸・循環・代謝・排泄などの基本的機能に要する最小限のエネルギー量であり、性別、年齢、ホルモンなどによって影響を受ける。活動代謝は、総エネルギー消費量と基礎代謝量の差として算出され、多様な身体活動により消費されるエネルギーを指している。活動代謝の多くは、積極的な運動による消費と通常的生活活動に伴う消費

(non-exercise activity thermogenesis, NEAT) によるが、これらはいずれも骨格筋の運動に起因するエネルギー消費である。さらに、活動代謝には運動によらない代謝性熱産生も含まれる。これは、しばしば非震え熱産生 (non-shivering thermogenesis, NST) とも呼ばれ、恒温動物が低温環境におかれた時に、体温を維持するために代謝亢進による熱産生いわゆる寒冷誘導熱産生 (cold-induced thermogenesis, CIT) を行うことを指している。更に、食事摂取に伴って余分のエネルギーが消費される現象は、食事誘導熱産生 (diet-induced thermogenesis, DIT) として知られているが、これも NST に含まれる。これらの筋肉運動によらない NST を行う代表的な組織が褐色脂肪組織 (brown adipose tissue, BAT) である。

ヒトを含めて哺乳動物には、白色と褐色の 2 種類の脂肪組織が存在する。両者共に脂肪細胞内に多量の中性脂肪を蓄えているという点では同じであるが、BAT はその名前からも判るように褐色を帯びており、白色脂肪組織 (white adipose tissue, WAT) とは肉眼的にも区別できるのみならず存在場所や構造、機能などでも大きく異なっている²⁾。最も際立った違いはその生理的役割である。WAT は食事などにより摂取した余剰のエネルギーを中性脂肪として細胞内に蓄え、必要に応じて脂肪酸として細胞外に放出するエネルギーの貯蔵と放出の部位であるが、BAT は脂肪酸をそれ自身で酸化分解して熱を産生するエネルギーの消費と散逸の部位である。従って、BAT による熱産生は体温調節に限らず脂肪エネルギーを熱として散逸する機構としてとらえることができる。実際、BAT の機能がエネルギー摂取の増減に応じて変化し、エネルギーバランスを消費の側から自動調節していることが知られている。例えば、マウスを自発的に多食にすると BAT の過形成が起こりエネルギー消費量が増えるし、絶食にすると BAT 機能が低下する。また、多くの肥満モデル動物では BAT の機能低下・萎縮が認められるし、BAT 熱産生に必須のタンパク質の合成を人為的に阻害したマウスを高カロリー食で飼育すると肥満する^{2,3)}。

これまで記載した BAT に関する知見の大部分はマウスなどの実験動物で得られたものである。ヒトの BAT については、新生児にはある程度存在するが成長につれ退縮し成人では肉眼的にほとんど検出できないというのが従来の定説であり^{4,5)}、マウスなどの知見はヒトには適応できないとされてきた。しかし最近、核医学のがん検出手法を利用して、代謝機

能面からヒト BAT の検出・評価が可能になった。すなわち、フッ素の放射性同位元素 (^{18}F) を導入した非代謝性のグルコース誘導體 2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) の組織集積を positron emission tomography (PET) により可視化すると、糖代謝活性の高いがん組織を特定することができる (図 1)。

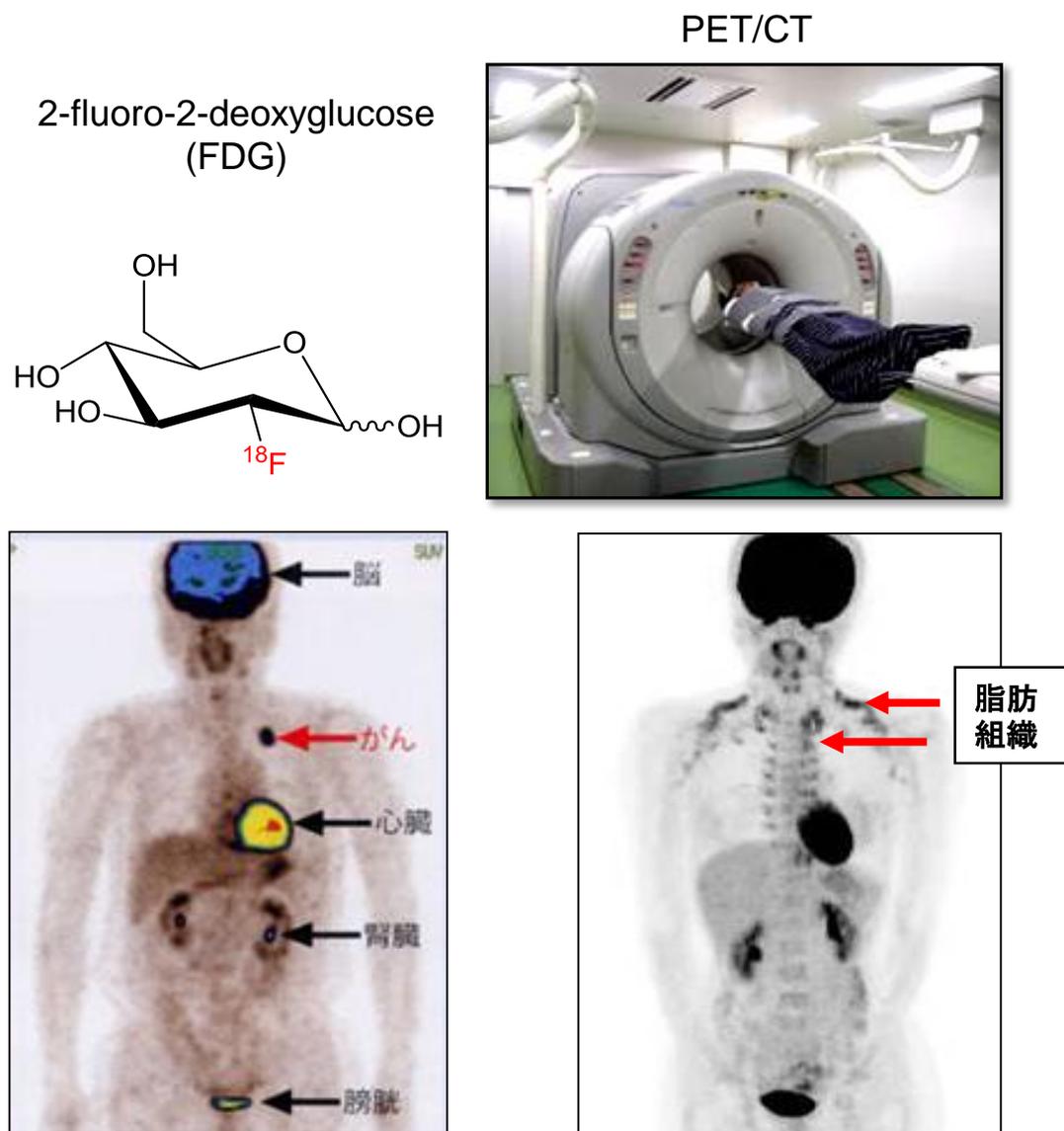


図1 FDG-PET/CTによる癌診断と脂肪組織へのFDG集積

^{18}F でラベルした非代謝性グルコース誘導體(FDG)の取込みをPET/CTで検出すると、癌組織以外にも糖代謝活性の高い脳や心臓、排出ルート of 腎臓や膀胱にも集積するが、鎖骨上部・胸椎近傍の脂肪組織に集積が見られることがある。

この際、肩部にがんとは関連のない FDG 集積が見られることがあり、computed tomography (CT) 検査を同時に実施して解剖学的に同定すると、この集積部位が脂肪組織であることが明らかになった^{6,7)}。Saito らは⁸⁾、健常者を対象に FDG-PET/CT 検査を行い、肩や胸椎近傍の脂肪組織への FDG 集積が 2 時間程度の急性寒冷暴露によって増加することを見出し、更にこの部位に褐色脂肪細胞に特異的な脱共役タンパク質 uncoupling protein 1 (UCP1) を発現する脂肪細胞が多数存在することも確認して、FDG 集積が BAT の代謝活性の反映であることを確定した (図 2)。

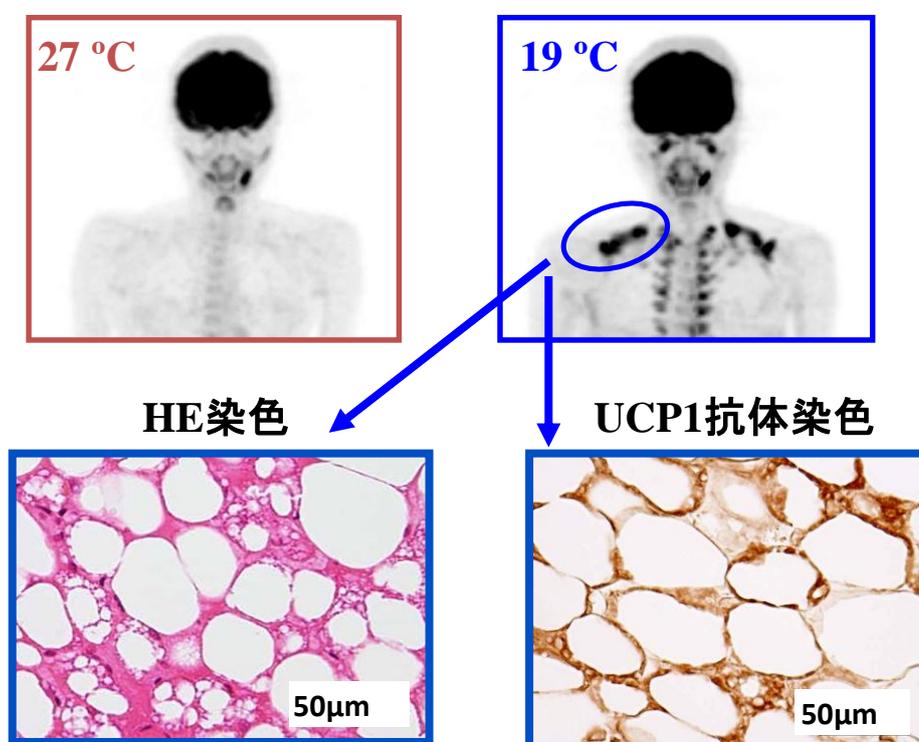


図2 寒冷刺激による褐色脂肪組織の活性化

同一被験者について、温暖条件(室温27℃)と寒冷条件(薄着、室温19℃、両足を氷冷、2時間)とでFDG - PET/CT検査を行った。肩部分の脂肪組織中にUCP1を発現する褐色脂肪細胞が存在する。

HE染色 :hematoxylin-eosin 細胞核-細胞質(染色)

彼らが、200名余りの健常被験者に対して急性寒冷刺激を与えてFDG-PET/CT検査を行いBATを評価したところ、1) 温暖条件では全例で検出できない、2) 男女で違いは認めら

れない、3) 若年者では半数以上になるが壮高年者では減少する、4) 夏季よりも冬季に増えることが明らかになった^{9,10)}。これらの結果は、従来の定説と異なりヒト成人にも BAT が高頻度に存在することを示している。また、5) BAT の活性 (FDG 集積) が肥満度と逆相関する、6) BAT 検出者は非検出者に較べて肥満度が低く、特に壮高年者でその差が顕著となることも見出された¹¹⁾。更には、7) 寒冷暴露によるエネルギー消費応答 (CIT) は、BAT 検出者では高いのに対して BAT 非検出者では僅かであることも確認した¹²⁾。類似の知見は海外からも報告されており¹³⁻¹⁵⁾、ヒト成人においてもマウスなどと同様に BAT でのエネルギー消費が体脂肪量の調節に関与し、その消失・機能低下が肥満を誘発する一因となることを強く示唆しているものである¹⁶⁾。

BAT の機能障害によるエネルギー消費の低下が肥満の一因となるのなら、逆にこれを活性化すると肥満を軽減・解消できるのではと思われる。BAT を活性化する代表的な刺激は寒冷暴露であり、これを続けると多食にもかかわらず BAT の過形成を伴うエネルギー消費 (熱産生) の亢進と WAT の萎縮、すなわち体脂肪の減少が起こる^{2,3)}。寒冷刺激の代わりに薬物でこの系を活性化する試みの一つが、アドレナリン β 3 受容体作動薬である。 β 受容体のうち β 3 は脂肪細胞特異的に発現しているので、これに対する選択的作動薬は、他の臓器・細胞の β 受容体への作用を最小限にしながら、WAT での脂肪分解と BAT での脂肪酸消費を引き起こすことが期待される。実際、これまでに多くの β 3 作動薬が開発され、マウスなどではいずれも摂食量に影響を与えずにエネルギー消費を増加させ、体脂肪を減らす効果が確認されているが^{17,18)}、ヒトでは循環器系への副作用が強くいまだに上梓には至っていない。

BAT の活性化に寒冷刺激が最も有効であることはヒトでも同様であるが、これを日常生活に取り入れることは現実的ではない。一方で、BAT が関与するか否かは別として、エネルギー代謝・熱産生を活性化するとされている食品成分が、辛味物質を中心としていろいろと知られている。その代表例がトウガラシのカプサイシンであり、外因性発熱物質として体温生理学領域の研究などにも汎用されてきた。実際に、マウスやラットに経口摂取させると、数時間にわたって交感神経の活動亢進¹⁹⁾、BAT 熱産生の亢進²⁰⁾、全身エネルギー消費の増

加^{21, 22)}などが起こることが報告されている。更に長期間投与すると、体重や体脂肪量を減少させ、抗肥満効果²³⁾を有することも確認されている。このようなカプサイシンの効果は、感覚神経終末に存在する特異的受容体 transient receptor potential V1 (TRPV1) への作用によると考えられている。TRP は温度感受性を持つ Ca²⁺チャネルのファミリーであり、現在9種類が知られているが、最初にカプサイシン受容体としてその分子構造が明らかにされたのが TRPV1 である²⁴⁾。TRPV1 は 43°C 以上の熱刺激でも活性化するが、このような高温は生体に痛みを惹起する侵害性熱刺激の閾値でもあるので、侵害性熱刺激受容体として生体で機能していると考えられている。事実、トウガラシに辛味と同時に熱感覚も覚えることは日常的に経験することである。

1989 年にカプサイシンの類縁物質として辛味の少ないカプシノイドが見出された^{25, 26)}。カプシノイドを実験動物に経口投与すると、カプサイシンと同様の生理的応答が起こり、交感神経-BAT 系の活性化と抗肥満効果が認められる^{20, 27, 28)}。また健常成人にカプシノイド入りのカプセルを 4-12 週間摂取させると、腹部脂肪の減少やエネルギー消費の亢進、脂肪酸酸化の亢進などが起こることも報告もされた²⁹⁻³³⁾。更に Yoneshiro らは、カプシノイドのエネルギー消費亢進効果が BAT の活性化に依存することを明らかにした^{34, 35)}。

grains of paradise (*Aframomum melegueta*) (GP) は、西アフリカ産のショウガ科の香辛料であり、食品のフレーバーや現地では伝統生薬として幅広く利用されている。GP 中には 6-paradol、6-gingerol、6-shogaol など、カプサイシンと同様のバニロイド構造を有するフェノール化合物類が豊富に含まれている(図 3)³⁶⁻³⁸⁾。その有用性としては、GP の種子から調製した抽出物にグラム陽性菌の抗菌効果やシクロオキシゲナーゼ-2 の阻害による抗炎症効果などが知られており^{39, 40)}、これらの有効成分は 6-paradol などのフェノール化合物であるとされている⁴¹⁾。更に、6-paradol は TRPV1 を活性化すること^{42, 43)}、および 6-paradol や GP 抽出物をラットに投与すると BAT を支配する交感神経活動が高まり BAT 温度が上昇することが明らかにされている⁴⁴⁾。

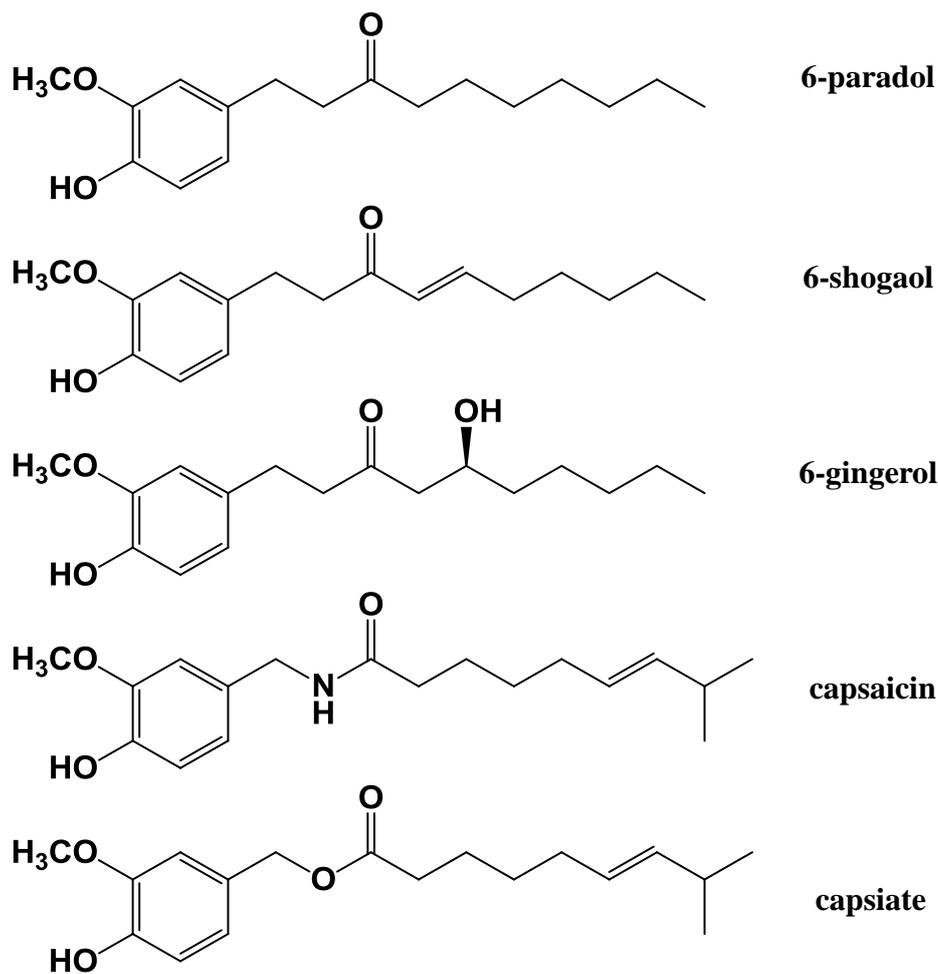


図3. grains of paradise(GP)に含有されるフェノール化合物およびカプサイシンとカプシノイド(カプシエイト)の構造式

以上のような事実を総合すると、GP がプサイシンやカプシノイドと同様に TRPV1 に作用して BAT を活性化し、エネルギー消費を増やし体脂肪を減らす効果を持つのではないかとと思われる。これをヒトで実証するために、本研究では健常被験者を対象にして、まず急性試験として GP 摂取に対するエネルギー消費の応答を数時間にわたって調べ、FDG-PET/CT により評価した BAT 活性との関係を検討した。次に、GP の慢性摂取効果について安静時代謝や体脂肪量の変化を中心に検討した。なお、これらの成果の一部は、以下の通り原著論文として公表済みである。

(1) Grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract activates brown adipose tissue and increases whole-body energy expenditure in men.

Sugita J, Yoneshiro T, Hatano T, Aita S, Ikemoto T, Uchiwa H, Iwanaga T, Kameya T, Kawai Y, Saito M.

British Journal of Nutrition 2013; 110(4):733-8

(2) Daily ingestion of grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract increases whole-body energy expenditure and decreases visceral fat in humans.

Sugita J, Yoneshiro T, Sugishima Y, Ikemoto T, Uchiwa H, Suzuki I, Saito M.

Journal of Nutritional Science and Vitaminology 2014; 60(1): in press

2. 天国の種抽出物の単回摂取によるエネルギー代謝亢進と 褐色脂肪組織の寄与

2-1. 緒言

現在、エネルギー代謝を高め肥満の軽減・予防に効果があるとされる食品（あるいはその関連物質）が多数喧伝されているが、唐辛子およびその辛味成分であるカプサイシンについては、その効果や作用メカニズムが科学的・医学的に実証されている数少ない例である。すなわち、カプサイシンをマウスやラットに経口投与すると、交感神経活動が亢進し BAT での熱産生が高まり、全身のエネルギー消費が増加する。同様の効果は辛味の低いカプサイシン類縁物質であるカプシノイド投与によっても見られるが、これらの応答はカプサイシン受容体である TRPV1 のノックアウトマウスでは激減する。更に、これらを長期投与すると体脂肪量が減少することも確認されている。カプサイシンやカプシノイドの効果についてはヒトでも多くの検証がなされており、エネルギー消費亢進と体脂肪軽減効果については確認されてきた²⁰⁻²⁴⁾。最近 Yoneshiro らは、健常被験者を対象にしてカプシノイドのエネルギー消費亢進効果と FDG-PET/CT で評価した BAT 活性との関係を調べ、BAT 検出者ではカプシノイドの効果があるが BAT 非検出者では効果が無いことを見出し、カプシノイドの代謝亢進効果が BAT の活性化に依存することを明らかにした^{34, 35)}。

このように、カプサイシンやカプシノイドは、TRPV1→感覚神経→脳→交感神経→BAT という一連の経路を介して、エネルギー消費を増やし体脂肪を減少させる³⁵⁾。唐辛子に限らず植物にはカプサイシンと同様のバニロイド基を有する化合物が多種類存在する。本研究で取り上げた grains of paradise (GP)にも、6-paradol、6-gingerol および 6-shogaol が豊富に含まれており³⁶⁻³⁸⁾、実際に 6-paradol が TRPV1 を活性化することも証明されている^{42,43)}。更に Iwami らは⁴⁴⁾、GP の抽出物および 6-paradol をラットに胃内投与すると、交感神経を活性化し BAT の熱産生を誘導することを報告している。

そこで本研究では、カプシノイドでの試験と同様の方法で、健常成人男性を対象として、GP 抽出物を含むカプセルを経口摂取させ、2 時間に渡ってエネルギー消費の変化を追跡し、

FDG-PET/CT で評価した BAT 活性との関係を解析した。

2-2. 試験方法

2-2-1. 被験者

札幌市において日常生活を支障なく過ごしている健康な若年男性 19 名（20～32 歳）を被験者とした。すべての被験者は、研究の目的と方法について十分な説明を受け同意をした上で、本研究に参加した。本研究は天使大学倫理委員会の承認を得た後、冬季間に行った。

2-2-2. 試験品

GP は、コートジボワール産のものでパリの市場にて香辛料として市販されているものを Thiercelin 社(パリ、フランス)より購入して使用した。乾燥した GP を粉碎し、5 倍量の 95% エタノール水溶液にて 24 時間加熱還流下で攪拌抽出した。エタノール抽出液をろ過し、減圧下にて溶媒を除去し、収率 4.2%で抽出物を得た。HPLC にて、抽出物中に含有されるフェノール系の主要なピークを同定・定量し、6-gingerol (15.2%)、6-paradol (12.5%)、6-shogaol (1.7%)及び 6-gingerdione (4.0%)を含むことを確認した。また GP 中のその他の成分として、カリオフィレン・ α -フムレン(5%)、トリグリセリド(20%)およびパルミチン酸・オレイン酸(3.2%)が含まれていることをガスクロマトグラフィー等で確認した。

試験品は、菜種油 158 mg、蜜蝋 32 mg と GP 抽出物 10 mg を均一に混ぜ、ゼラチン(97.9 mg)、グリセロール(34.3 mg)およびカラメル(7.8 mg)で作成した外膜を用いてソフトカプセル状に成形した (GP カプセル)。またプラセボカプセルは GP 抽出物のみを除いて同様に調製した。予備試験として、本サンプルを用いて 1 日(朝 4 カプセル、昼 3 カプセル、夜 3 カプセル)100 mg を 4 週間摂取する試験を実施したが、有害事象や特異事象は認められなかった。

2-2-3. FDG-PET/CT を用いた褐色脂肪組織の検出・評価

FDG-PET/CT の検査は、LSI 札幌クリニック（札幌）において、以前に報告した手順⁸⁾に従って以下の通り行った。被験者は、6-12 時間の絶食後、以下の急性寒冷暴露を受けた。T シャツと短パンなどの薄着をし、室温 19 °C に管理された部屋で椅子にすわり、5 分間に 2-3 分間の頻度で間歇的に布でまいた氷ブロックの上に足を置いた。この条件で 1 時間経過した後、¹⁸F-FDG (1.66-5.18 MBq/kg) を静脈注射し、更に同じ寒冷暴露を継続した。¹⁸F-FDG 注射の 1 時間後、24 °C の部屋で PET/CT システム (Aquiduo ; 東芝メディカルシステム、栃木) を用いて約 30 分間の全身スキャンを行った。PET と CT の画像は、VOX-BASE workstation (J-MAC System、札幌) を用いて評価と解析を行った。各部位への FDG 集積、特に肩や首、傍脊椎部位の脂肪組織への集積について、放射線医学の専門家が視覚的に評価し、BAT の有無を判断した。更に、肩の部分への集積を定量的に評価するために SUVmax (maximum standardized uptake value) を以下の式によって算出した：組織放射能[Bq/g] / 投与量[Bq/g 体重]。BAT 検出群と非検出群の閾値を SUV = 2.0 を基準として設定し、判別した。

2-2-4. 体組成、体脂肪量の測定

体格指数 (body mass index, BMI) は、体重(kg)を身長(m)の 2 乗で除して求めた。体脂肪率は、生体電気インピーダンス法により多周波体組成計(In Body 320 Body Composition Analyzer; Biospace, Seoul, Korea)を用いて測定した。除脂肪体重は、体重(kg)と体脂肪量(kg)の差として算出した。

2-2-5. エネルギー消費量の測定

全身エネルギー消費量を間接的測定法である呼気ガス測定装置(ポータブルガスモニター AR-1, O2 郎 ; アルコシステム、東京)を用いて測定した。被験者は、前日の午後 10 時以降絶食として、当日午前 10 時-12 時から測定を開始した。室温 27 °C の部屋で 30 分間安静にした後、ベッド上で仰臥位にて専用フードを使用して呼気ガス中の酸素と二酸化炭素濃度

を1分毎に測定し、吸引空気中の濃度の差と換気量からエネルギー消費量を継続的に算出した。約30分間計測して値が安定した最後の10分間の平均値をベースライン値とした。その後、ベッド上で座位にてGPカプセルまたはプラセボカプセルを4個摂取し、そのまま10分間座位を続けた後、再び仰臥位にてエネルギー消費量を20分間測定し最後の10分間の平均値を摂取後30分のエネルギー消費量とした。その後10分間の座位と20分間の測定を繰り返しながら、食後60分、90分、120分のエネルギー消費量を算出した。

2-2-6. 統計解析

数値は、平均値±標準偏差で示した。2群の平均値の差の検定にはt検定もしくは三元配置反復分散分析ANOVAを用いた。ベースライン値からの変化とBATの有無との関連については、二元配置反復測定分散分析を行い、有意差が検出された場合は事後検定として、TukeyのHSD検定による多重比較を行った。これらはいずれも、統計分析ソフト(PASW Statistics 17.0 ; SPSS)を用いて行い、統計学的有意水準を $p < 0.05$ とした。

2-3. 結果

2-3-1. 被験者

エネルギー消費量の測定前に、19名全ての被験者を一晩絶食させ、19℃で2時間寒冷にさらした後、FDG-PET/CT検査を行った。典型的な例を図4に示す。被験者のうち12名において、鎖骨上部及び胸椎近傍の脂肪組織に鮮明なFDGの取り込みが見られ、鎖骨上部の取り込みを定量化したところ、SUVmaxは3.3-31.4で平均は 11.0 ± 2.6 であった。一方、残りの7名は、これらの部位のみならず他の部位の脂肪組織でも有意なFDG取り込みは見られなかった。これらの結果に基づき前者をBAT検出群、後者を非検出群とした。これら2つのグループ間で、安静時エネルギー代謝量、年齢、BMI、体脂肪量および除脂肪体重に関して有意差はなかった(表1)。

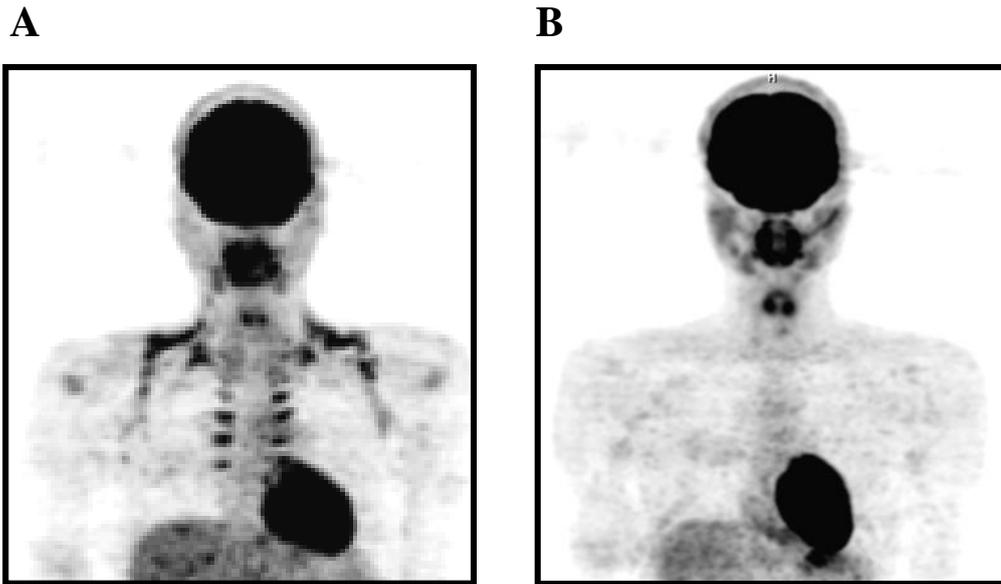


図4.FDG-PET/CT検査によって検出されたBATの一例

室温19℃下で両足を氷冷し、2時間暴露した後にFDG - PET/CT検査を行った

(A) 鎖骨上部及び胸椎近傍にFDGの集積が確認された。BAT検出者

(B) FDGの集積が確認されなかった。BAT非検出者

表1:被験者プロフィール

	BAT-検出群	BAT-非検出群
人数(人)	12	7
年齢(歳)	23.8 ± 1.1	21.3 ± 0.3
BMI (kg/m ²)	21.6 ± 0.7	21.0 ± 0.4
体脂肪率 (%)	15.9 ± 1.5	14.7 ± 1.0
除脂肪体重 (kg)	52.4 ± 1.9	54.1 ± 2.0
安静時代謝量(kcal/day)	1,473 ± 58.4	1,552 ± 50.0

2-3-2. GP 摂取後のエネルギー消費量の変化

FDG-PET/CT 検査後 4 週間以内に、被験者に一晚絶食させた後に室温 27 °C にて仰臥位となり、GP カプセル 4 個(総 GP 量 40 mg)またはプラセボカプセルを摂取させ、エネルギー消費量を呼気ガス分析法によって測定した。GP を摂取する前のエネルギー消費量(ベースライン値)は、BAT 検出群が $1,473 \pm 58.4$ kcal/day、非検出群が $1,552 \pm 50.0$ kcal/day であり、両群間に有意差はなかった。BAT 検出群において、GP 摂取後にエネルギー消費量は 30 分後から 1.5 時間後まで上昇し、30 分後に最大値として 86.3 ± 16.1 kcal/day の増加を示した。一方、プラセボの摂取ではその変化はわずかであった(図 5-A)。また BAT 非検出群においては、GP 摂取後またはプラセボ摂取後のいずれにおいても 2 時間にわたって有意な変化は認められなかった(図 5-B)。この傾向は、エネルギー消費量を除脂肪体重あたりで算出しても、変わらなかった(図 6-A, B)。

エネルギー代謝への影響について、被験者内の 2 つの要素(時間と GP またはプラセボ)と、被験者間の要素(BAT 検出群と非検出群)について、3 要因の分散分析を行った。その結果、有意な時間の効果 ($P < 0.05$)、GP と BAT 間の交互作用 ($P < 0.05$) 及び時間と GP と BAT 間の交互作用 ($P < 0.05$) が認められた。これらの結果は、GP 摂取により時間と共にエネルギー消費が増加し、その効果は BAT 非検出群に比べて BAT 検出群のほうが大きいことを示している。測定を継続した 2 時間の GP 摂取およびプラセボ摂取におけるエネルギー消費量のグラフ面積値(AUC)を算出した(図 7-A)。BAT 検出群の GP 摂取後の値(5.9 ± 1.5 kcal/h)は、BAT 非検出群(-0.8 ± 2.4 kcal/h, $P < 0.05$)より有意に高く、更には BAT 検出群のプラセボ摂取(0.71 ± 1.3 kcal/h, $P < 0.01$)と比較しても有意に高かった。これらの結果は、エネルギー消費量を除脂肪体重あたりで表してもその傾向は同様であった(図 7-B)。

呼吸商は BAT 検出群、非検出群、GP もしくはプラセボに関わらず特記すべき変化は認められなかった(図 8)。

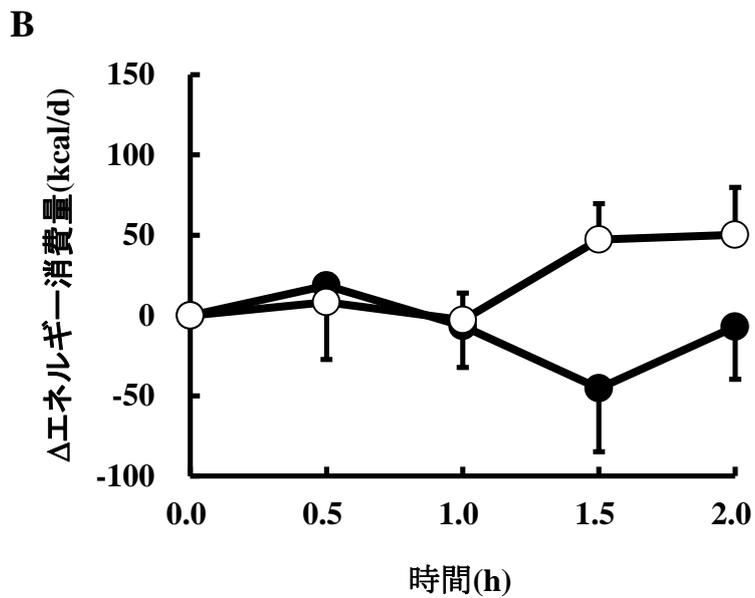
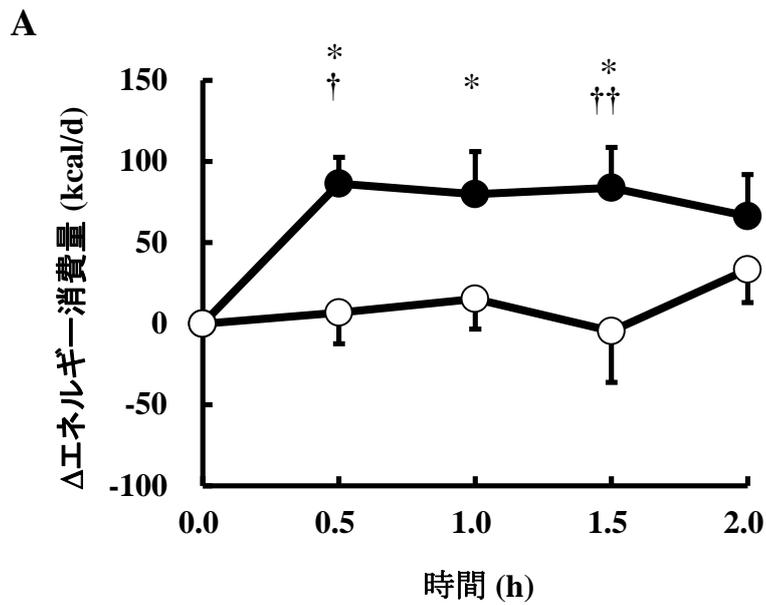


図 5. GPおよびプラセボ摂取によるエネルギー消費量の変化

GP(●)およびプラセボ(○)摂取前後のエネルギー消費量変化を示した
A : BAT-検出群 (n = 12), **B** : BAT-非検出群 (n = 7).

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (v.s. 0 h), † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (v.s. プラセボ)

時間 ($P < 0.05$), GP x BAT ($P < 0.01$), 時間 x GP x BAT ($P < 0.01$) (ANOVA)

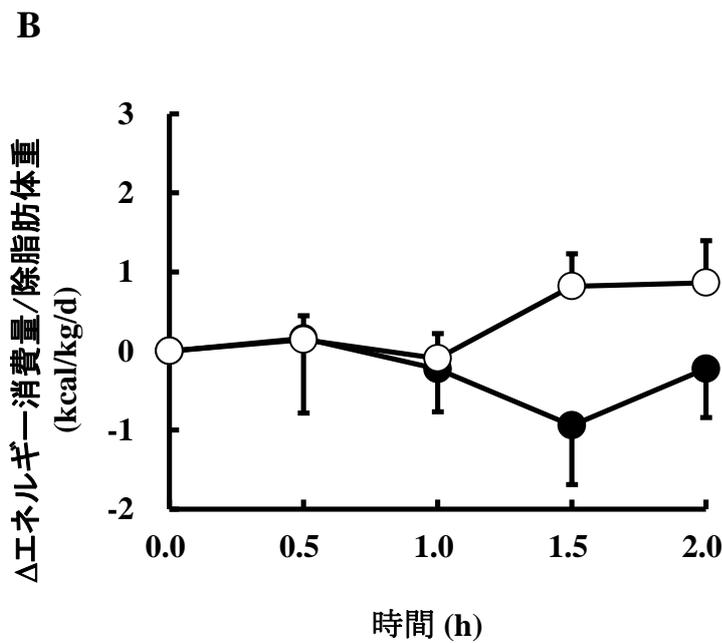
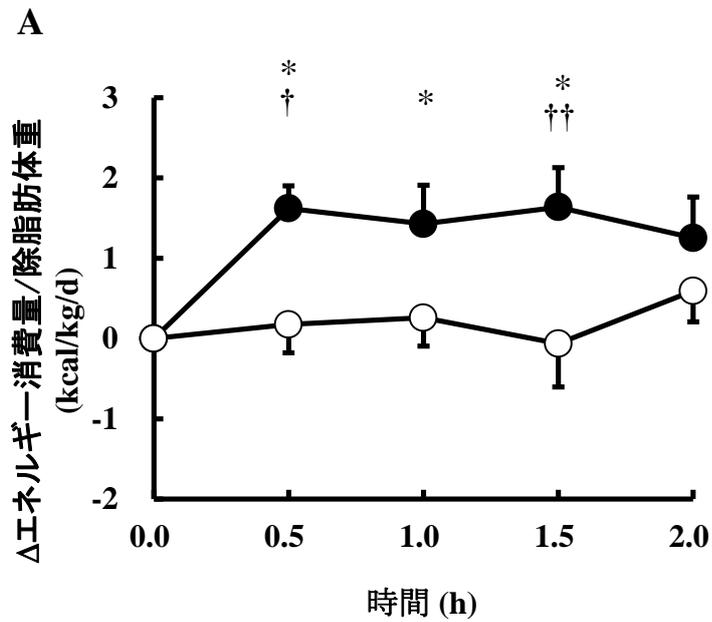


図6. GPおよびプラセボ摂取による除脂肪体重あたりのエネルギー消費量の変化

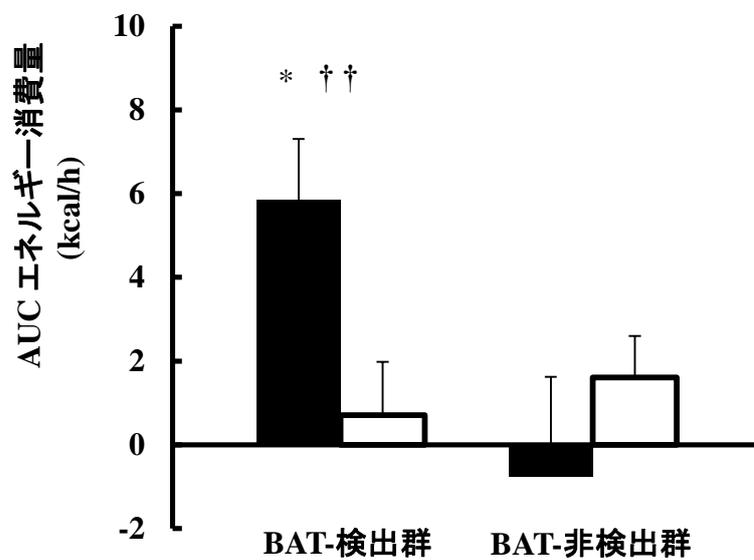
GP(●)およびプラセボ(○)摂取前後の除脂肪体重あたりのエネルギー消費量変化を示した

A: BAT-検出群 (n = 12), B,: BAT-非検出群 (n = 7).

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (v.s. 0 h), † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (v.s. プラセボ).

時間 ($P < 0.05$), GP x BAT ($P < 0.01$), and 時間 x GP x BAT ($P < 0.01$) (ANOVA)

A



B

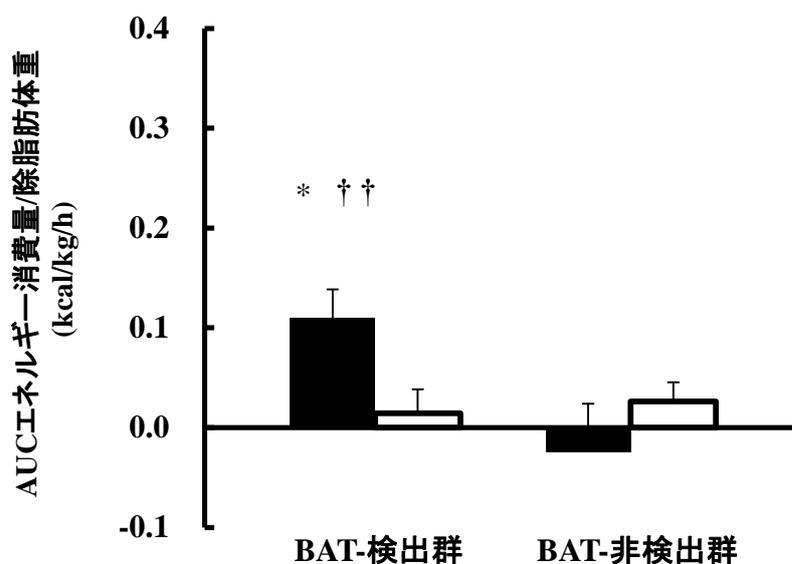


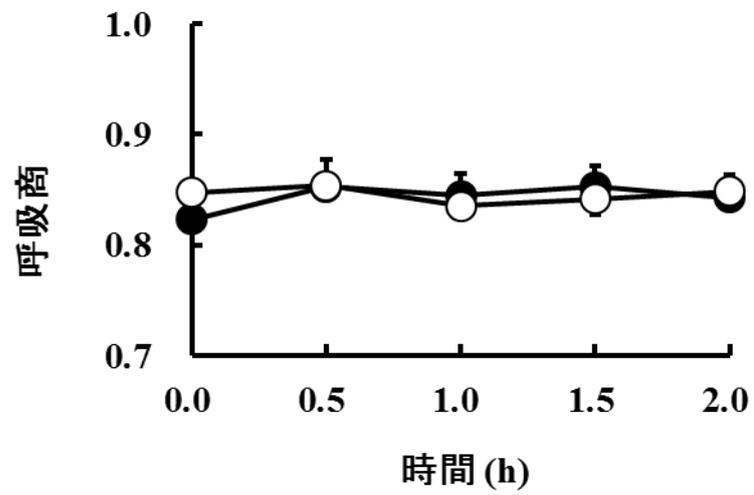
図7. GPおよびプラセボのエネルギー消費応答性

GP (■) とプラセボ (□) のエネルギー消費の応答性について、摂取0-2時間のAUCで算出した。

A: AUC, B: 除脂肪体重あたりのAUC

* $P < 0.05$ (v.s. BAT-非検出群), †† ($P < 0.01$) (v.s. プラセボ).

A



B

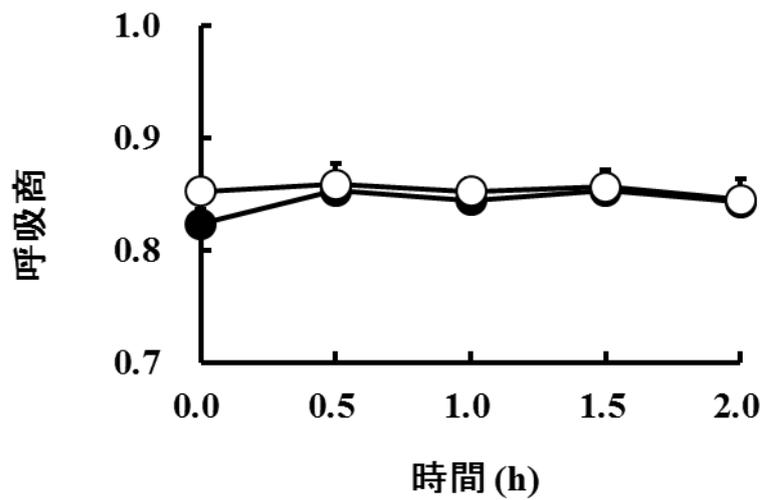


図8. GPおよびプラセボ摂取による呼吸商変化

GP(●)とプラセボ(○)摂取後の呼吸商を比較した
(A) BAT-検出群、(B) BAT-非検出群

2-4. 考察

BAT は、通常は不活性であるが寒冷暴露などの交感神経性刺激が加わると活性化される。これを利用して寒冷暴露をしてから FDG-PET/CT をすることによりヒト BAT の活性を評価することができる⁸⁾。本研究でも、この方法を健常な若年男性 19 名に適用して、高い活性が検出できた者 12 名 (BAT-検出群) と検出限界以下の者 7 名 (BAT-非検出群) に分類した。この結果は、20 歳代の若年者の半数以上が活性のある BAT を有するとの Yoneshiro らの報告とよく一致している^{11,12)}。

本研究では、GP あるいはプラセボの摂取に対するエネルギー消費応答を BAT 検出群と非検出群で比較することにより、BAT の寄与を明らかにしようと試みた。その結果、BAT 検出群においては GP の経口摂取により 2 時間にわたってエネルギー消費の亢進が認められた。しかし、プラセボ摂取では有意な変化は認められなかった。一方、BAT 非検出群では、GP 及びプラセボ摂取、いずれでも有意な変化は認められなかった。更に、GP の効果は BAT 非検出群より検出群のほうが高いことも確認された。これらの結果は、GP や 6-paradol がラットの BAT を活性化するとの Iwami らの報告⁴⁴⁾とも符合しており、GP によるエネルギー消費の亢進に BAT が寄与する、すなわち GP は BAT を活性化してエネルギー消費を高める効果があることを示している。

今回用いたサンプルは、GP 種子のエタノール抽出物であるが、本効果の活性成分については現在のところ確定されていない。GP の抽出物には、6-paradol、6-gingerol および 6-shogaol などのバニロイド構造を有する化合物が多く含まれており、いずれも TRPV1 を活性化することが知られている。その活性を 50%効果濃度(EC50)で比較すると、6-shogaol (EC50 = 0.2 μ M)、6-paradol (EC50 = 0.7 μ M)はカプサイシンやカプシノイドと同程度であり、6-gingerol (EC50 = 3.3 μ M)^{42,43)}と比較しても強い。一方、抽出物中の 6-shogaol の濃度は 1.7%であり、6-gingerol(15.2%)、6-paradol(12.5%)と比較して低い。これらを総括すると、本研究で明らかとなった GP の効果の活性本体は 6-paradol である可能性が最も高いと思われる。実際、Iwami らは⁴⁴⁾、ラットに対して 5 mg の 6-paradol を投与した交感神経の活性化効果は 30 mg の GP 抽出物の投与効果とほぼ同等であることを報告している。

今回の検討でも、40 mg の GP 抽出物中には 5 mg の 6-paradol が含まれている。なお、GP 抽出物中にはバニロイド構造を有する化合物以外に、トリアシルグリセロールや脂肪酸も含まれており、これらの化合物も BAT を活性化する可能性もあるかもしれない⁴⁵⁾。しかし、その含有量は低く、さらに両カプセル中には他にも菜種油が含まれることを勘案すると、この可能性は低いと思われる。

以上のように、6-paradol や 6-gigenerol を多く含有する GP は、ヒト BAT を活性化してエネルギー消費を増やすことが明らかになった。従って、これを長期間摂取すると体脂肪が減少する可能性があり、抗肥満のツールとしての有用性が示唆された。

3. 天国の種抽出物の長期摂取によるエネルギー代謝と体組成の変化

3-1. 緒言

前節の単回摂取試験の結果から、GP は BAT を活性化してエネルギー消費を増やすことが明らかとなったので、これを継続的に長期間摂取すると体脂肪の減少をもたらすことが期待された。しかし、GP の急性効果は BAT 検出群のみに見られ非検出群では確認できなかった。この結果は、GP を長期摂取してもその効果は BAT 検出者のみに限定される可能性を示唆している。しかし、マウスやラットで寒冷暴露や $\beta 3$ 受容体作動薬投与を慢性的に続けると、BAT の増生に加えて WAT 中に UCP1 を発現する褐色脂肪細胞が誘導されることが知られている^{2, 3)}。従って、たとえ BAT の活性が検出限界以下と低くても、長期刺激を続けることによって増生あるいは誘導される可能性が高い。事実、Yoneshiro らは健常被験者で 1 日 2 時間の寒冷刺激を 6 週間続けると、BAT が増え、それに応じて CIT が高まり体脂肪量が減少することを報告している^{46, 47)}。更に彼らは、BAT 活性が低い被験者にカプシノイドを 6 週間摂取させると、CIT が高まることも見出している⁴⁶⁾。従って、GP を長期摂取することでも、BAT が増えエネルギー消費が高まり体脂肪が減ることが期待できる。この可能性を検証するために、本研究では健常若年女性を被験者として GP を毎日摂取させ 4 週間後に体組成とエネルギー消費量の測定と血液検査を行い、プラセボ摂取の影響と比較検討した。

3-2. 試験方法

3-2-1. 被験者

熊本市内において日常生活を支障なく過ごしている健康な若年女性 19 名 (20~22 歳) を被験者とした。すべての被験者は、研究の目的と方法について十分な説明を受け同意をしたうえで、本研究に参加した。本研究は熊本県立大学倫理委員会の承認を得た後、春季間に行った。

3-2-2. 試験品

前節に記載した試験品と同じ GP 10 mg 含有カプセル及び非含有のプラセボカプセルを使用した。

3-2-3. 試験プロトコール

本試験は、無作為化、一重盲検、クロスオーバー試験で行った。すなわち、19名の被験者を無作為に2群（A群10名、B群9名）に分け、体組成やエネルギー消費量の測定と血液検査を行った。その後、A群にGPカプセルを毎日朝・昼・晩の食事後30分以内に1個ずつ摂取させ（GP総摂取量30mg/日）、B群にはプラセボカプセルを同様に摂取させ、4週間後に再び測定・検査を行った。その後2週間はいずれのカプセルも摂取しないウォッシュアウト期間を設けてから、体組成とエネルギー消費量測定及び血液検査を行った。引き続きA群にはプラセボカプセル、B群にはGPカプセルを上記と同様に摂取させ、4週間後に最後の測定・検査を行った。

3-2-4. 体組成、体脂肪量、内臓脂肪の測定

体格指数BMIは、体重(kg)を身長(m)の2乗で除して求めた。体脂肪率は、生体電気インピーダンス法により多周波体組成計(In Body 230 Body Composition Analyzer; Biospace, Seoul, Korea)を用いて測定した。除脂肪体重は、体重(kg)と体脂肪量(kg)の差として算出した。

体脂肪分布は既報の方法に従い⁴⁸⁾、コンピュータ断層撮影(CT)装置(HiSpeed NX/i CT scanner ;General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)スキャンにより臍の位置で全断面積、皮下脂肪面積および内臓脂肪面積を測定した。撮影した映像は、DICOMフォーマットとして、Image Jソフトウェア(National Institutes of Health, Rockville, MD, USA)を用いて解析した。

3-2-5. エネルギー消費量の測定

エネルギー消費量はフィッティング呼吸マスクを備えた呼気ガス測定装置(Oxycon Delta ERICHJAEGER B.V., Bunnick, Netherlands)を用いて測定した。被験者は、前日の午後 10 時以降絶食として、当日午前 9 時-12 時に測定した。すなわち、室温 22 °C の部屋で 30 分間安静にした後、ベッド上で仰臥位にてマスクを使用して呼気ガス中の酸素と二酸化炭素濃度を 1 分毎に測定し、吸引空気中の濃度の差と換気量からエネルギー消費量を継続的に算出した。約 30 分間計測して値が安定した最後の 10 分間の値をエネルギー消費量とした。

3-2-6. 血液検査

エネルギー消費量や体組成を測定した後に前腕静脈より血液を採取し、日本赤十字社熊本病院にて通常の血液成分検査を実施した。検査項目は以下の通りである。グルコース、ヘモグロビン A1c、総コレステロール、中性脂質、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、遊離脂肪酸、総蛋白質、アルブミン、アルカリフォスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASY)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)、尿素窒素およびクレアチニン。

3-2-7. 統計解析

数値は、平均値±標準偏差で示した。摂取前後および試験品間の比較は、対応のある t 検定にて行った。摂取前後の脂肪面積の変化量についての相関性については、ピアソンの積率相関係数を用いて解析した。これらはいずれも、統計分析ソフト(PASW Statistics 18.0 ; SPSS)を用いて行い、統計学的有意水準を $p < 0.05$ とした。

3-3. 結果

19 名の健康な若年女性を対象に、GP またはプラセボを 4 週間摂取させ、前後で、体重、

体脂肪、及び臍レベルの脂肪面積を測定した。表 2 にまとめたように、4 週間摂取後で、体

表2: 被験者プロフィール

	GP (n = 19)		プラセボ (n = 19)	
	摂取前	摂取後	摂取前	摂取後
体重(kg)	51.9 ± 1.0	51.7 ± 1.0	52.0 ± 1.4	51.7 ± 1.5
BMI (kg/m ²)	20.7 ± 0.3	20.5 ± 0.3	20.7 ± 0.5	20.6 ± 0.5
体脂肪率 (%)	26.4 ± 0.6	25.9 ± 0.6	26.0 ± 0.9	25.7 ± 0.9
内臓脂肪 (cm ²)	41.2 ± 2.7	38.3 ± 2.1	38.7 ± 2.2	43.4 ± 3.7
皮下脂肪 (cm ²)	164.3 ± 12.6	160.6 ± 12.9	155.7 ± 13.0	152.8 ± 12.9
全脂肪 (cm ²)	205.5 ± 14.6	198.9 ± 14.3	194.4 ± 14.7	196.2 ± 15.9

重、BMI、体脂肪率、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、総脂肪面積、いずれにも明らかな変化は認められなかった。これを摂取前後の変化量でまとめた結果を図 9 に示したが、GP とプラセボ摂取で比較すると、体重、BMI、体脂肪率、皮下脂肪面積、全脂肪面積については、有意差は認められなかった。しかし、内臓脂肪面積の変化量は GP(-2.9 ± 1.9 cm²) とプラセボ摂取群(4.7 ± 2.4 cm²)の間で有意差があり、GP 摂取群での減少効果が見られた(図 9D, P < 0.05)。

GP 摂取による脂肪面積の減少量が摂取前の脂肪面積と何らかの関係があるか否かを検討した。図 10A に示すように、GP 摂取による内臓脂肪面積の変化は、摂取前内臓脂肪面積に対して有意な負の相関を示した($r = -0.64$, $P = 0.003$)。しかし、プラセボ摂取については有意な相関は認められなかった ($r = 0.34$, $P = 0.15$)。また、皮下脂肪面積についても、GP とプラセボ、いずれの場合も摂取前後の変化量と初期値との間に有意な相関は認められなかった(図 10A, B; GP; $r = -0.007$, $P = 0.77$, 及び プラセボ ; $r = -0.12$, $P = 0.62$)。

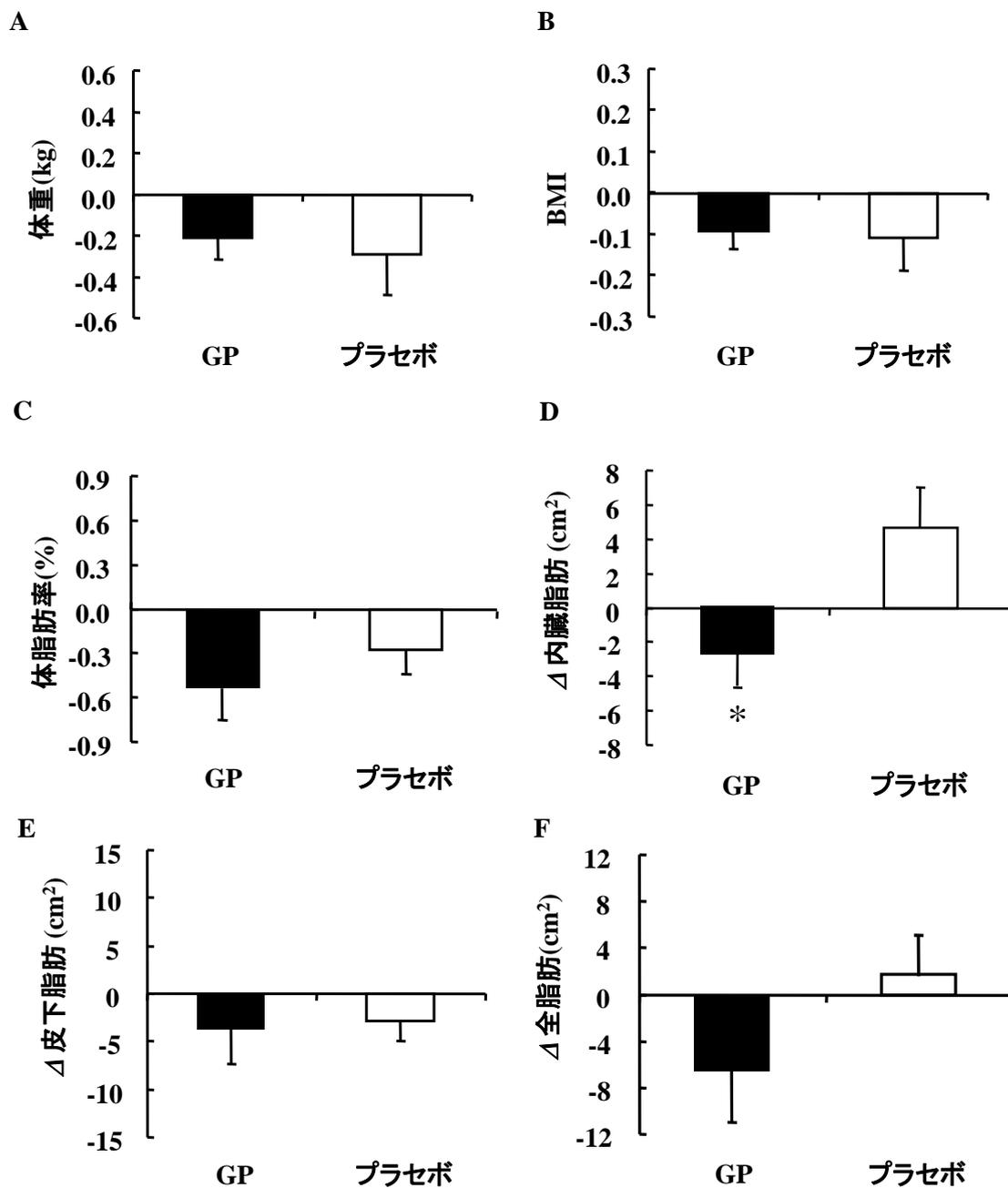


図9. GPおよびプラセボ摂取による体組成変化

GPおよびプラセボ摂取後の体組成変化を測定した。

(A)体重, (B)BMI, (C)体脂肪率, (D)内臓脂肪面積, (E)皮下脂肪面積, (F)全脂肪面積.

* $P < 0.05$ (vs. プラセボ)

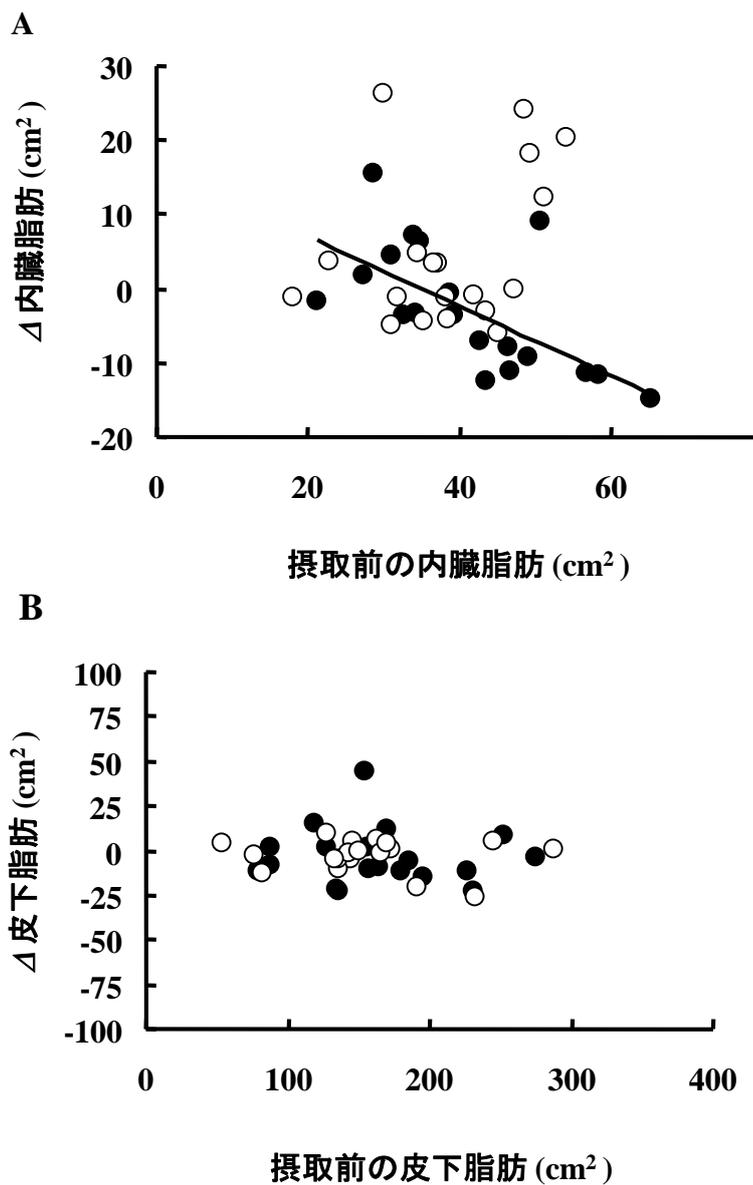


図10. GPおよびプラセボの脂肪減少効果と内臓脂肪および皮下脂肪との相関性

(A): GPおよびプラセボ摂取による内臓脂肪減少効果と、摂取前の内臓脂肪量との相関性

(GP(●): $R = -0.64, P = 0.003$ 、プラセボ(○): $R = 0.34, P = 0.15$)

(B): GPおよびプラセボ摂取による皮下脂肪減少効果と、摂取前の皮下脂肪量との相関性

(GP(●): $R = -0.007, P = 0.77$ 、プラセボ(○): $R = -0.12, P = 0.62$)

GP またはプラセボ摂取の前後で全身のエネルギー消費量を測定した(図 11)。安静時のエネルギー消費量は、GP 摂取前は $1,402 \pm 24.7$ kcal/day であったが 4 週間後に $1,499 \pm 33.7$ kcal/day へと有意に上昇した ($P=0.04$)。一方、プラセボ群ではほとんど変化しなかった。表 3 は血液検査の結果である。グルコースと γ -GTP が摂取後にわずかに減少したが、いずれも正常値の範囲内であり、他のすべてのパラメータについても特段の変化は認められなかった。

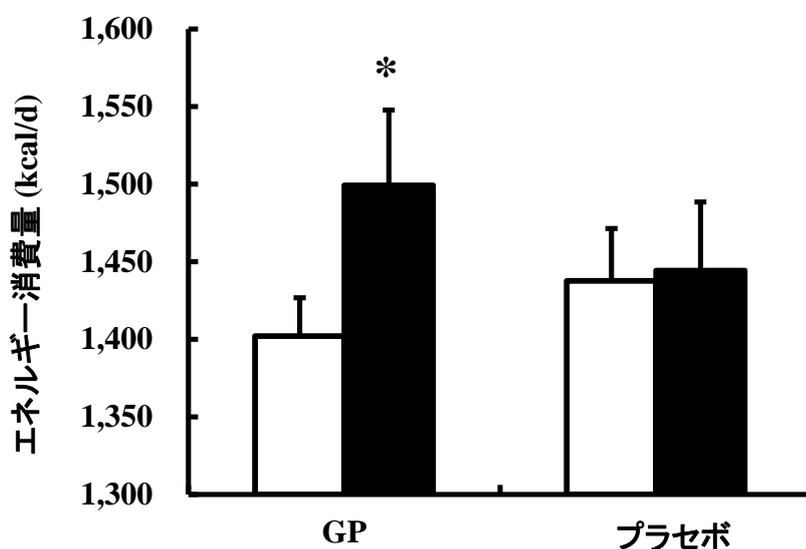


図11: GPおよびプラセボ摂取によるエネルギー消費量の変化

GPおよびプラセボ摂取前後の安静時代謝量を測定。摂取前(□).摂取後(■)
(* $p < 0.05$ vs 摂取前)

表3: GPおよびプラセボ摂取前後の血液検査結果

	GP (n = 19)		プラセボ (n = 19)	
	摂取前	摂取後	摂取前	摂取後
グルコース (mg/dl)	84.2 ± 0.9	81.5 ± 1.1 *	85.7 ± 4.2	82.8 ± 0.9 *
ヘモグロビンA1c (%)	4.92 ± 0.04	4.91 ± 0.04	4.91 ± 0.04	4.95 ± 0.04
総コレステロール (mg/dl)	169.8 ± 6.0	171.4 ± 6.5	176.3 ± 7.7	172.2 ± 7.1
中性脂質 (mg/dl)	64.7 ± 4.4	63.8 ± 4.4	61.2 ± 5.0	61.1 ± 3.3
HDL-コレステロール (mg/dl)	67.2 ± 2.4	66.5 ± 2.8	68.0 ± 3.1	66.6 ± 2.8
LDL-コレステロール (mg/dl)	95.0 ± 5.3	96.1 ± 5.4	101.9 ± 6.4	98.5 ± 6.4
白血球 (10 ⁴ /μL)	432.1 ± 6.4	427.0 ± 5.6	435.2 ± 7.0	425.5 ± 6.3
赤血球 (10 ⁴ /μL)	5267 ± 382	5547 ± 287	5536 ± 286	5320 ± 388
ヘモグロビン(g/dl)	12.3 ± 0.2	12.0 ± 0.2 *	12.3 ± 0.3	12.0 ± 0.3
遊離脂肪酸(mg/dl)	360.4 ± 35	424.4 ± 37	359.6 ± 42	431.5 ± 41
総蛋白質 (g/dl)	7.32 ± 0.08	7.34 ± 0.05	7.37 ± 0.09	7.31 ± 0.08
アルブミン (g/dl)	4.5 ± 0.06	4.5 ± 0.06	4.5 ± 0.04	4.5 ± 0.06
ALP (U/L)	172.6 ± 5.8	175.3 ± 6.6	184.1 ± 6.8	177.4 ± 7.2
ALT (U/L)	13.1 ± 1.0	11.7 ± 0.7	11.7 ± 0.8	11.5 ± 0.8
AST (U/L)	17.4 ± 0.8	16.8 ± 0.8	16.4 ± 0.8	16.4 ± 0.8
γ-GTP (U/L)	13.8 ± 1.5	12.2 ± 1.4 *	13.9 ± 1.2	12.3 ± 1.2 *
尿中窒素 (mg/dl)	11.3 ± 0.4	12.7 ± 0.6	12.0 ± 0.5	11.8 ± 0.6
クレアチニン (mg/dl)	0.65 ± 0.01	0.66 ± 0.01	0.64 ± 0.02	0.66 ± 0.01

(* p<0.05 vs 摂取前)

3-4. 考察

前節で詳述したように、GP はカプサイシンやカプシノイドと同様に、ヒト BAT を活性化してエネルギー消費を高める効果を有するので、長期間摂取すると体脂肪の減少をもたらすことが予想できる。本研究では、健常被験者に GP を 4 週間摂取させ体組成への影響を調べたが、体重、BMI、体脂肪率、臍部の脂肪面積に関して、摂取前後でわずかな変化があったものの有意な差は認められなかった。しかし、摂取前後での変化量をプラセボ摂取と比較すると、内臓脂肪面積が有意に減少することが判明した。同様の内臓脂肪減少効果はカプシノイドの長期摂取においても報告されており、類似のメカニズムが関わっているものと推定される。カプシノイドの効果は TRPV1 の遺伝子多型によって異なることが知られており²⁹⁾、カプシノイドの長期摂取により BAT の増量（あるいは WAT 中の褐色脂肪細胞の誘導）が起こることも報告されている²⁷⁾。GP 中に含まれる 6-paradol などのバニロイド構造を有する成分の TRPV1 への作用と考え合わせると、GP はカプシノイドと同様に、TRPV1 を介して BAT を活性化・増量させ、エネルギー消費を増やして結果的に内臓脂肪を減らしたと思われる。

上記の考えは、GP の摂取後にエネルギー代謝量が増えていたことから支持されるが、今回は安静時の代謝量しか測定することができなかつたので、BAT がどの程度寄与するのかについては断定することは出来ない。本研究では GP の摂取によって実際に BAT が活性化・増量するか否かについては、設備や経済的理由に加えて放射線被曝などの倫理的な理由から検証できなかつた。しかし、Yoneshiro らの報告のように^{12, 46)}、CIT を測定すれば間接的に BAT の活性を推定できるので、今後の研究でより詳細に検討する必要がある。

GP の体脂肪減少効果は、内臓脂肪のみに観察され皮下脂肪や全脂肪では確認されなかつた。同様の内臓脂肪のみの減少効果はカプシノイドの摂取でも報告されている^{29, 30)}。このような部位特異的な効果は、内臓脂肪と皮下脂肪の性質の違いによるものと考えられる。一般的に、皮下脂肪と比べて内臓脂肪は、栄養やホルモンなどの外的・内的環境の変化に対してより過敏であるとされている。重要なことは、メタボリックシンドロームに代表されるように全身の内分泌・代謝機能に対して、内臓脂肪の方が皮下脂肪よりも強い影響を

与えるという事実である。従って、GPの内臓脂肪減少効果は、GPがメタボリックシンドロームなど内臓脂肪過剰に起因する異常の軽減・予防に有効であることを示唆している。事実、本研究でも内臓脂肪量が多いほどGPの減少効果が強いことが示された。今回の被験者は健康な若年女性であり内臓脂肪も少ないものが大部分であったが、今後はより肥満度が高く内臓脂肪が多い被験者を対象にして検証することが必要であろう。

4. 総括

我国における成人男性の約 1/3 が肥満であり、メタボリックシンドロームを誘発する大きな要因になっている。肥満は、食事の過剰摂取のみならずエネルギー消費の低下も原因であるが、後者を増やす取り組みは運動に主眼が置かれている。しかし、身体活動にともなうエネルギー消費（いわゆる活動代謝）には、筋肉運動とは別に代謝的熱産生がある。BAT は寒冷刺激や食事摂取により誘発される代謝的熱産生の特異的部位として、体温やエネルギー消費の調節に関与している。本研究では、代謝的熱産生を活性化する食品成分に着目して、BAT の関与を明らかにし体脂肪減少効果の有無を、ヒトで検証することを目的として実施した。

代謝的熱産生を活性化する可能性のある食品として、本研究では、香辛料の中から西アフリカ産のショウガ科の天国の種（GP）に着目した。GP は、トウガラシ中のカプサイシン類と構造が類似した 6-paradol、6-gingerol および 6-shogaol が多く含まれているので、カプサイシン類と同様のエネルギー代謝亢進効果や体脂肪減少効果が期待される。そこで、健康成人を対象として、GP のアルコール抽出物を摂取した時のエネルギー消費や体脂肪への影響について、急性及び慢性試験を行った。

まず、20 歳代の健康な男性 19 名を被験者として、GP 抽出物を単回摂取した際のエネルギー消費応答を調べ、FDG-PET/CT で評価された BAT 活性との関係を解析した。全被験者に寒冷刺激を 2 時間与えて ^{18}F -FDG-PET/CT 検査を行ったところ、12 名に BAT が検出されたが（BAT 検出群）、残りの 7 名については BAT 活性は検出できない程度に低かった（BAT 非検出群）。この両群に GP のエタノール抽出物を配合したカプセルを経口摂取させたところ、BAT 検出群ではエネルギー消費量が 2 時間にわたって上昇したが、プラセボカプセル摂取では有意な変化は見られなかった。一方、BAT 非検出群で、GP、プラセボいずれの摂取によってもエネルギー消費はほとんど変化しなかった。これらの結果から、GP はヒト BAT を活性化して全身のエネルギー消費を増やすと結論した。

次に、20歳代の健康な女性19名を被験者として、GPの長期摂取によりエネルギー消費量や体脂肪量がどのように変化するかについて、プラセボを対照としたクロスオーバー試験を行った。その結果、GPカプセルを4週間毎日摂取すると、プラセボ摂取に比較して安静時代謝量が増え、内臓脂肪量が減少することが判明した。この内臓脂肪量の減少量はGP摂取前の内臓脂肪量が多いほど高いことも明らかになった。GP単回摂取の効果と考えあわせると、GPを継続的に摂取することによりBATがリクルートされてエネルギー消費量が増え、内臓脂肪を減少させたのではないかとと思われる。

このように本研究により、GPのエネルギー消費亢進効果がBATの活性化を介したものであり、かつ継続的に摂取することで内臓脂肪を低減できることが明らかとなった。特にGPは食経験のある植物なので、日常生活に取り入れやすくかつ継続しやすい肥満対策の一つとして利用できると思われる。本研究で取り上げたGP中には、カプサイシン類と構造が類似した6-paradolなどを多く含んでいるが、これらはいずれもTRPV1を活性化することが分かっており、実際にBATの活性化にはTRPV1刺激が有効であることが確認されている。TRPには他にもTRPA1やTRPM8など数種類のアイソフォームが存在するが、それらに対して、ニンニク中のアリシン、ミント中のメントール、ワサビやカラシ中のアリルイソチオシアネートなど、様々な香辛料成分が作用することが知られている^{47, 49)}。これらの食品成分もGPやカプサイシンと同様のエネルギー代謝亢進効果があると予想されるので、食を通じた肥満対策を考える上で大変興味深い。

5. 謝 辞

本研究を遂行するに際しまして、終始御指導いただきました天使大学大学院 看護栄養学研究科 大久保岩男教授、北海道大学 斉藤昌之名誉教授に心より深く感謝申し上げます。

また、本論文を御校閲して下さい、御助言をいただきました天使大学大学院 看護栄養学研究科 武蔵学教授に心より御礼申し上げます。

そして、本研究に御協力いただきました被験者の皆様、北海道大学大学院 医学研究科 米代武司博士、函館短期大学 食物栄養学科 会田さゆり准教授、天使大学 看護栄養学部 松下真美助教、名古屋経済大学 人間生活科学部 鈴木 公教授、至学館大学 健康科学部 杉島 有希助教に深く感謝と御礼申し上げます。さらに、**FDG-PET/CT** を実施していただきました **LSI 札幌クリニック** 河合裕子所長を始めスタッフの皆様に御礼申し上げます。

最後に勤務体制など御配慮いただきました、現所属機関である株式会社カネボウ化粧品 研究・技術部門の皆様、温かく見守り応援してくれた家族に心より感謝申し上げます。

6. 文 献

- 1) 平成 23 年 国民健康・栄養調査結果の概要について. 厚生労働省ホームページ,
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002q1st.html>
- 2) 斉藤昌之. 褐色脂肪とは. 燃える褐色脂肪の不思議 (斉藤昌之、大野秀樹 編) 2006; pp. 9-29, NAP、東京.
- 3) Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84:277-359.
- 4) Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972; 112:35-39.
- 5) Cinti S. The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16:569-574.
- 6) Cohade C, Osman M, Pannu HK *et al.* Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003; 44:170-176.
- 7) Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(2): E444-452.
- 8) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M *et al.* High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58:1526-1531.
- 9) 斉藤昌之. 褐色脂肪:マウス、イヌからヒトへ. 肥満研究 2009; 15:155-161.
- 10) 米代武司, 斉藤昌之. ヒト褐色脂肪とエネルギー消費・肥満. アディポサイエンス 2010; 6:335-341.
- 11) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, *et al.* Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity* 2011; 19:1755-1760.
- 12) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M *et al.* Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity* 2011; 19:13-16.
- 13) Cypess AM, Lehman S, Williams G *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue

- in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360:1509-1517.
- 14) Virtanen KA, Lidell ME, Orava J *et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360:1518-1525.
 - 15) van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM *et al.* Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360:1500-1508.
 - 16) Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J.* 2013; 37(1):22-29.
 - 17) Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K *et al.* Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic β 3-adrenergic agonist. *J Clin Invest* 1996; 97:2898-2904.
 - 18) Omachi A, Matsushita Y, Kimura K *et al.* Role of uncoupling protein 1 in the anti- obesity effect of β 3-adrenergic agonist in the dog. *Res Vet Sci* 2008; 85:214-219.
 - 19) Watanabe T, Kawada T, Kurosawa M *et al.* Adrenal sympathetic efferent nerve and catecholamine secretion excitation caused by capsaicin in rats. *Am J Physiol* 1988; 255:E23-E27.
 - 20) Kawabata F, Inoue N, Masamoto Y *et al.* Non-pungent capsaicin analogs(capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73(12):2690-2697.
 - 21) Kawada T, Watanabe T, Takaishi T *et al.* Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 183:250-256.
 - 22) Kobayashi A, Osaka T, Namba Y *et al.* Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats. *Am J Physiol* 1988; 275:R92-R98.
 - 23) Kawada T, Hagihara I, Ishihara K. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J Nutr* 1986; 116:1272-1278.
 - 24) 富永真琴. 生体はいかに温度をセンスするか—TRP チャンネル温度受容体. 日生誌 2003;

- 65:130-137.
- 25) Yazawa S, Suetome N, Okamoto K *et al.* Content of capsaicinoids and capsaicinoid-like substances in fruit of pepper (*Capsicum annuum* L.) hybrids made with “CH-19 Sweet” as a parent. *J Jpn Soc Hort Sci* 1989;58:601-607.
 - 26) Kobata K, Todo T, Yazawa S *et al.* Novel capsaicinoid-like substances, capsiate and dihydrocapsiate, from the fruits of a non-pungent cultivar, CH-19 Sweet, of pepper (*Capsicum annuum* L.). *J Agric Food Chem* 1998; 46:1695-1697.
 - 27) Masuda Y, Haramizu S, Oki K *et al.* Upregulation of uncoupling proteins by oral administration of capsiate, a nonpungent capsaicin analog. *J Appl Physiol* 2003; 95:2408-2415.
 - 28) Ohnuki K, Haramizu S, Oki K *et al.* Administration of capsiate, a non-pungent capsaicin analog, promotes energy metabolism and suppresses body fat accumulation in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65:2735-2740.
 - 29) Snitker S, Fujishima Y, Shen H *et al.* Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:45-50.
 - 30) Kawabata F, Inoue N, Yazawa S *et al.* Effects of CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, in decreasing the body weight and suppressing body fat accumulation by sympathetic nerve activation in humans. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 70:2824-2835.
 - 31) Inoue N, Matsunaga Y, Satoh H *et al.* Enhanced energy expenditure and fat oxidation in humans with high BMI scores by the ingestion of novel and non-pungent capsaicin analogues (capsinoids). *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71(2):380-389.
 - 32) Ludy MJ, Moore GE, Mattes RD. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chem Senses* 2012; 37:103-121.
 - 33) Whiting S, Derbyshire E, Tiwari BK. Capsaicinoids and capsinoids A potential role for weight management? A systematic review of the evidence. *Appetite*. 2012; 59:341–348.
 - 34) Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y *et al.* Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy

- expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:845-850.
- 35) Saito M, Yoneshiro T. Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24:71-77
- 36) Connell DW. Natural pungent compounds. III. Paradols and associated compounds. *Aust J Chem* 1970; 23: 369-376.
- 37) Connell DW, McLachlan R. Natural pungent compounds. IV. Examination of the gingerols, shogaols, paradols, and related compounds by thin-layer and gas chromatography. *J Chromatogr A* 1972; 61: 29-35.
- 38) Tackie AN, Dwuma-Badu, D., Ayim, J.S.K. *et al.* Constituents of West African medicinal plants. VIII. Hydroxyphenylalkanones from *Amomum melegueta*. *Phytochemistry* 1975; 14: 853-854.
- 39) Galal, A.M., Antimicrobial Activity of 6-Paradol and Related Compounds. *Pharm Biol*, 1996;34(1): 64-69.
- 40) Okoli C.O, Akahb A.P, Nwafora V S, *et al.* Anti-Inflammatory Activity of Seed Extracts of *Aframomum melegueta*. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 2007; 13(1):11-21.
- 41) Waltenberger B, Schuster D, Paramapojn S, *et al.* Predicting cyclooxygenase inhibition by three-dimensional pharmacophoric profiling. Part II: Identification of enzyme inhibitors from Prasapalai, a Thai traditional medicine. *Phytomedicine*, 2011. **18**(2–3): p. 119-133.
- 42) Riera CE, Menozzi-Smarrito C, Affolter M., *et al.* Compounds from Sichuan and Melegueta peppers activate, covalently and non-covalently, TRPA1 and TRPV1 channels. *Br J Pharmacol* 2009; 157:1398-1409.
- 43) Morera E, De Petrocellis L, Morera L, *et al.* Synthesis and biological evaluation of [6]-gingerol analogues as transient receptor potential channel TRPV1 and TRPA1 modulators. *Bioorg Med Chem Lett* 2012. 22: 1674-1677.
- 44) Iwami M, Mahmoud FA, Shiina T, *et al.* Extract of grains of paradise and its active principle 6-paradol trigger thermogenesis of brown adipose tissue in rats. *Auton Neurosci* 2011; 161:

63-67.

- 45) Kawada T, Shun K, Yoshifumi H, *et al.* Fish (Bonito) oil supplementation enhance the expression of uncoupling protein in brown adipose tissue of rat. *J Agric Food Chem*, 1983; 46, 1225–1227
- 46) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M *et al*, Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest.* 2013; 8:3404-3408
- 47) Yoneshiro T, Saito M. Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 6:625-631
- 48) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, *et al.* A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983; 7: 437-445.
- 49) Calixto JB, Kassuya CA.L, André E *et al.* Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. *Pharmacol Therap* 2005; 106:179-208.