

博士論文要旨

氏名 杉田 淳 ㊦

論文題目	日本語	ヒト褐色脂肪組織でのエネルギー消費と体脂肪に対する天国の種抽出物摂取の効果
	英語	Effects of grains of paradise (<i>Aframomum melegueta</i>) extract on brown adipose tissue, whole-body energy expenditure and adiposity in humans.

[背景と研究目的]

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。褐色脂肪組織（以下褐色脂肪と略す）は寒冷刺激や食事摂取により誘発される非震え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。最近、がんの画像診断法である 2-fluoro-2-deoxyglucose(FDG)-positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT)を利用して褐色脂肪を検出・評価することが可能となり、成人にも寒冷刺激によって活性化される褐色脂肪が存在しており、全身のエネルギー消費や体脂肪の自律的調節に寄与していることが明らかになった。更に、寒冷刺激の受容体である transient receptor potential channel (TRP)を化学的アゴニストで刺激することによって褐色脂肪を活性化できること、特に、トウガラシの辛味成分カプサイシンが TRPV1 に作用して褐色脂肪を活性化しエネルギー消費を増やし体脂肪を減少させることが立証された。

申請者は、香辛料の中から西アフリカ産のショウガ科の天国の種 (grains of paradise; *Aframomum melegueta*, GP) に着目した。GP は、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、トウガラシ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。そこで本研究では、1)健康成人を対象として 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 で評価された褐色脂肪活性との関係を解析した。更に、2)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のかについても検討した。

[研究方法、研究結果及び考察]

1)健康な若年成人男性 19 名を被験者として、寒冷刺激を 2 時間与えてから FDG-PET/CT 検査を行ったところ、12 名に褐色脂肪が検出されたが残りの 7 名では検出できなかった。そこで、褐色脂肪とエネルギー消費への GP の効果を明らかにするために、GP 抽出物を含むカプセル(40mg/回)又はプラセボカプセルを経口摂取してからのエネルギー消費量の変化を 2 時間に渡って追跡し、褐色脂肪の検出群と非検出群とで比較・検討した。その結果、1) 非検出群では、GP 摂取によるエネルギー代謝量の変化は認められなかったが、検出群

でのみ GP 摂取 30 分後から 2 時間までエネルギー消費量が増加した。2) プラセボ摂取では、検出群及び非検出群いずれにおいて、エネルギー消費量への影響は見られなかった。3) 呼吸商については、GP とプラセボ摂取、及び検出群と非検出群、いずれの比較でも有意な差は認められなかった。これらの結果から、GP を摂取すると直ちに褐色脂肪が活性化しそれによってエネルギー消費が亢進すると結論した。

2)GP の単回摂取により褐色脂肪の活性化を介したエネルギー消費の亢進が確認されたので、次に GP を慢性摂取した際の安静時代謝量および体脂肪量の変化について検討した。健康な若年女性 19 名を対象に、プラセボを対照としたクロスオーバー試験により、GP カプセル(30 mg/day)を 4 週間摂取させた。その結果、1)プラセボ摂取では内臓脂肪量が増加したのに対し、GP 摂取では有意に内臓脂肪量が減少した。2)またその減少量は摂取開始前の内臓脂肪量と負に相関していた。3) プラセボ摂取では、安静時代謝量の変化は認められなかったが、GP 摂取には有意な増加が認められた。これらの結果から、GP を長期間摂取するとエネルギー消費量が増えて内臓脂肪を減らす効果があることが示された。

[結論]

本研究により、GP は褐色脂肪を活性化させてエネルギー消費を高め、更に長期的に摂取することで安静時代謝を亢進させて内臓脂肪を低減させる効果を有することが明らかとなった。したがって、GP はヒト肥満の軽減・予防に利用できる有望な素材であると思われる。

Background and Objectives:

Obesity develops when food intake chronically exceeds total energy expenditure. Brown adipose tissue (BAT) is the site of metabolic thermogenesis during cold exposure and spontaneous overfeeding, and thus an intriguing target for the treatment of obesity. Recent studies using fluoro-deoxyglucose (FDG) - positron emission tomography (PET) revealed the existence of cold-activated BAT in adult humans. In addition to cold, some food ingredients have been reported to activate BAT. Typical example is a pungent principle of hot pepper capsaicin, which was demonstrated to increase energy expenditure (EE) through the activation of BAT via action to transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and to reduce body fatness.

Grains of paradise (*Aframomum melegueta*, GP), a spice of zinger family, contain pungent, aromatic ketons such as 6-gingerol, 6-pardol and 6-shogaol. As these phenolic compounds have a similar chemical structure to capsaicin, it might be expected that GP activates BAT, increases EE and decreases body fat. In the present study, I examined the effects of GP extract ingestion on EE by indirect calorimetry in healthy human subjects and analyzed its relation to BAT activity assessed by FDG-PET/CT. Moreover, I examined the effects of repeated ingestion of GP extract on EE and body fat.

Methods and results:

1) Nineteen young healthy male subjects underwent FDG-PET/CT examination after

2-hr cold exposure. BAT was detected in 12 (BAT-positive), but not in 7 (BAT-negative), subjects. Within 4 weeks after FDG-PET/CT examination, whole-body EE was measured at 27 °C before and after oral ingestion of GP extract (40mg) for 2h. EE before GP ingestion was comparable in the BAT-positive and –negative groups, while after GP ingestion, EE increased significantly in the BAT-positive group but little in the BAT-negative group. Placebo ingestion produced no EE change in either groups. The respiratory quotient was not changed after GP and placebo ingestion. These results indicate that GP extract can potentially increase EE through the rapid activation of BAT in healthy humans.

2) In order to examine the effects of repeated ingestion of GP, body fat content and whole-body EE were measured before and after daily ingestion of GP extract (30mg/day) for 4 weeks in 19 young healthy female subjects in a placebo-controlled crossover design. Four-week daily ingestion of GP and placebo decreased and increased slightly the visceral fat area at the umbilicus level, respectively. The GP-induced change was significantly different from those induced by placebo, and negatively correlated with the initial visceral fat area. Neither GP nor placebo ingestion affected subcutaneous and total fat areas. The daily ingestion of GP, but not placebo, increased whole-body EE. These results suggest that GP extract may be an effective tool for reducing body fat, mainly by preventing visceral fat accumulation.

Conclusion:

Oral ingestion of GP extract increases energy expenditure through the activation of BAT, and repeated ingestion of GP extract decreases visceral fat. Thus, GP is expected as a food-related anti-obesity tool.