

博士論文要旨

氏名 松下 真美 印

論文 題目	日本語	ヒト褐色脂肪組織の体脂肪調節への関与と黒ショウガ抽出物による活性化に関する研究
	英語	Human brown adipose tissue: impact on body fat regulation and activation by <i>Kaempferia parviflora</i> extract.

【背景と研究目的】

肥満を予防・軽減するには、エネルギー摂取量を減らすと共にその消費量を増やすことも有効である。エネルギー消費は、基礎代謝や運動などの身体活動のほかに、筋肉活動を伴わない代謝的熱産生による消費がある。この熱産生を行う特異的部位が褐色脂肪組織 (brown adipose tissue, BAT) である。BAT が寒冷環境下での体温維持やエネルギー消費の自律的調節に関わり、その機能低下が肥満の一因となることは動物実験で確立していたが、ヒトでの知見は乏しかった。しかし近年、核医学的手法である fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) の利用により BAT を検出・評価できるようになり、成人にも寒冷刺激によって活性化される BAT が存在し、全身エネルギー消費の調節に寄与していることが明らかになってきた。

そこで本研究ではまず、成人における BAT の生理的・病理的役割、特に肥満や関連代謝異常との関係を明らかにするために、幅広い年齢と肥満度の健常男女を対象に、BAT 活性と肥満度や血中代謝パラメータとの関係を解析した (研究1)。BAT の機能低下が肥満に寄与するなら、BAT を再活性化・増量すれば肥満を予防・改善できるはずである。そこで次に、食品成分としてタイやラオスで日常的に摂取されており肥満軽減や糖代謝改善効果が知られているショウガ科の植物である黒ショウガに着目して、そのアルコール抽出物 (KPE) の BAT への影響を検討した (研究2)。

【研究方法、結果及び考察】

研究1: 体脂肪と関連血中パラメータに対する BAT の影響

20~72 歳の健康な男女 260 名を対象として、冬季に2時間の寒冷刺激を与えてから FDG-PET/CT 検査を行い、BAT の最大活性を評価し、その結果に基づき BAT 検出群と非検出群に分けた。BAT 検出群は、非検出群と比較して年齢が若く、体脂肪関連パラメータ (BMI、体脂肪量、腹部脂肪量) が低かった。体脂肪の量や分布に対する年齢の影響や性差を考慮してロジスティック回帰分析を行ったところ、大部分の肥満関連パラメータにおいて年齢や性に加えて BAT が独立した影響因子であることが判明した。更に、血中成分と BAT の関係を体脂肪や年齢、性の

影響を調整して解析したところ、BAT がヘモグロビン A1c とグルコースに対して独立した影響因子となることが明らかになった。これらの結果から、BAT が体脂肪量の調節に寄与し、さらには全身グルコースの代謝調節にも一定の役割を担っていることが明らかになり、その機能低下や退縮が肥満やメタボリックシンドロームの一因となる可能性が示唆された。

研究2: 黒ショウガ抽出物摂取による BAT の活性化とエネルギー消費亢進

21~29歳の健常男性20名を被験者として、研究1と同様にBAT検出群(12名)と非検出群(8名)に分けた。KPE100mgを含有するカプセル(KPE)を経口摂取させると、BAT検出群では呼吸分析法で測定したエネルギー消費量が90分にわたって上昇したが、プラセボカプセル(PL)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、いずれのカプセル摂取においてもエネルギー消費量はほとんど変化しなかった。これらの結果は、KPEのエネルギー消費亢進がBAT活性に依存する、すなわちKPEはBATを活性化して全身のエネルギー消費を増やすことを示しており、これが抗肥満効果に寄与していると推察される。

【結論】 本研究により、健常成人において寒冷刺激によって活性化されるBATが、その熱産生活性によって体脂肪量の調節に関わっていることが示された。同時に、全身糖代謝に対してもBATが体脂肪量とは独立に影響を及ぼしている可能性が示された。さらに、KPEがBATを活性化して全身のエネルギー消費を増やすことが示され、この食品成分の肥満軽減効果のメカニズムの一端が明らかになった。これらの結果は、肥満や糖代謝異常の予防・改善においてBATに焦点を当てた対策の有用性を示唆している。

Background and Objectives:

Obesity can be treated by reducing energy intake and/or increasing energy expenditure (EE). For the latter, while daily increase in exercise and non-exercise activity thermogenesis is usually recommended, it is not easy to change the life-style. In addition to physical activity, non-shivering metabolic thermogenesis is also a significant component of total EE, thereby being expected as a possible target for obesity treatment. It has been established in small rodents that brown adipose tissue (BAT) is a specific site of metabolic thermogenesis during cold exposure and food intake, and contributes to the regulation of whole-body EE and body fatness. It is also confirmed that the activation and recruitment of BAT is effective to reduce body fatness.

In humans, BAT activity can be assessed by fluoro-deoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT). In the present study, first, to clarify the impact of BAT on body fatness and obesity-related metabolic parameters in humans, I analyzed the relationship among the BAT activity, body fat content, and some blood parameters in healthy volunteers (**Study 1**). Next, to test whether activation and/or recruitment of BAT may contribute to body fat reduction in humans, I examine the relationship between the BAT activity to the thermic effect of *Kaempferia parviflora* extract (KPE), which has been used as an anti-obesity food

ingredient in some Asian countries (**Study 2**).

Methods and results:

Study 1: Impact of BAT on body fatness and related blood parameters.

Two hundred sixty healthy volunteers (20-72 y.o.) underwent FDG-PET/CT after 2-h cold exposure to assess maximal BAT activity. When compared with subjects without detectable BAT, those with detectable BAT were younger, more frequent in males, and showed lower body fatness such as the body mass index (BMI), body fat mass, and abdominal fat area. Logistic regression analysis demonstrated that BAT, in addition to age and sex, was independently associated with BMI, body fat mass, and abdominal visceral and subcutaneous fat areas. Although blood parameters were within the normal ranges in the two subject groups, HbA1c, total cholesterol and LDL-cholesterol were significantly lower in the BAT-detectable group. Multivariate analysis after adjustment for age, sex and body fatness revealed that BAT was a significant independent determinant of glucose and HbA1c. These results suggest a significant impact of BAT on not only body fatness but also glucose homeostasis in humans.

Study 2: Thermic effect of *Kaempferia parviflora* extract through the activation of BAT in humans.

BAT activity was assessed for 20 healthy men (21-29 y.o.) as in Study 1. Basal EE was comparable between subjects with and without detectable BAT. Thirty to 90 min after oral ingestion of KPE, EE increased significantly in the BAT-detectable group, but little in the BAT-undetectable group. Placebo ingestion produced no EE change in either group. These results indicate that KPE can increase EE through the rapid activation of BAT in healthy humans, suggesting a role of BAT for the anti-obesity effect of KPE.

Conclusion:

The present study in healthy humans demonstrated a significant impact of BAT on the regulation of body fatness and whole-body glucose metabolism, suggesting activation/recruitment of BAT may be effective for reducing body fat and improving glucose tolerance. In fact, it was shown that oral ingestion of an anti-obesity food ingredient KPE increased EE through the activation of BAT. Thus, BAT may be a hopeful target for treatment of obesity and related metabolic disorders in humans.