

香辛料などの食品成分による

ヒト褐色脂肪組織の活性化と肥満予防

Human Brown Adipose Tissue as a Target of Food Ingredients
for Obesity Management松下 真美¹⁾

Mami MATSUSHITA

鈴木 純子^{1),4)}

Junko SUZUKI

米代 武司²⁾

Takeshi YONESHIRO

大久保 岩男^{1),4)}

Iwao OHKUBO

杉田 淳³⁾

Jun SUGITA

斉藤 昌之²⁾

Masayuki SAITO

要旨

褐色脂肪組織 (brown adipose tissue; BAT) は、エネルギー代謝や体脂肪量の調整に寄与することが実験動物では確立していたが、ヒト成人においてはその存在や意義が長い間疑問視されていた。しかし近年、がんの画像診断法である FDG-PET/CT を利用して BAT を同定し、活性を評価する方法が確立されたことにより、BAT 研究は飛躍的に進歩し、1) BAT は寒冷暴露などの交感神経性刺激によって活性化される、2) 全身のエネルギー消費に寄与する、3) 肥満者や中高年者では活性が低下する、4) BAT 高活性者はそれを維持することにより加齢に伴う体脂肪蓄積が抑制されることなどが明らかとなった。

BAT の機能低下や退縮が肥満の一因であるならば、これを再活性化、増量できれば肥満の予防・改善が可能であると考えられる。本研究では、抗肥満効果があると言われている香辛料などの食品成分による BAT の活性化に焦点を当て実験を行った。食品成分摂取により、BAT での熱産生を介してエネルギー消費量が増加したことから、肥満の予防・改善の可能性があることが示唆された。

Non-shivering metabolic thermogenesis normally occurs in brown adipose tissue (BAT). While the roles of BAT in the regulation of whole-body energy expenditure (EE) and body fat have been elucidated in small rodents, the presence and function of BAT in adult humans are yet to be ascertained. However, recent studies using radionuclide imaging techniques have revealed the existence of large amounts of BAT in adult humans. We showed previously that 1) human BAT is activated by sympathetic nerve-related stimulation, such as cold exposure, 2) BAT contributes to whole-body EE, 3) the activity of BAT decreases in obese, and middle aged and old individuals, and 4) highly active BAT can prevent excess body fat accumulation.

1) 天使大学 看護栄養学部 栄養学科

(2015年3月20日受稿、2015年6月26日審査終了受理)

2) 北海道大学 大学院 獣医学研究科

3) 株式会社カネボウ化粧品

4) 天使大学 大学院看護栄養学研究科 栄養管理学専攻

Therefore, inactivation and reduction of BAT may cause obesity, thereby implying that reactivation and recruitment may aid in obesity management. To examine this hypothesis, we investigated the acute and chronic effects on BAT of certain food ingredients that have anti-obesity potential, such as capsaicin and related compounds. Our results indicate that these food ingredients can activate and recruit human BAT, thereby increasing EE and decreasing body fat; this suggests that BAT can be used as a target to combat human obesity.

キーワード：褐色脂肪組織 (brown adipose tissue),
肥満 (obesity),
エネルギー消費 (energy expenditure),
食品成分 (food ingredients),
TRP (transient receptor potential channels)

1. はじめに

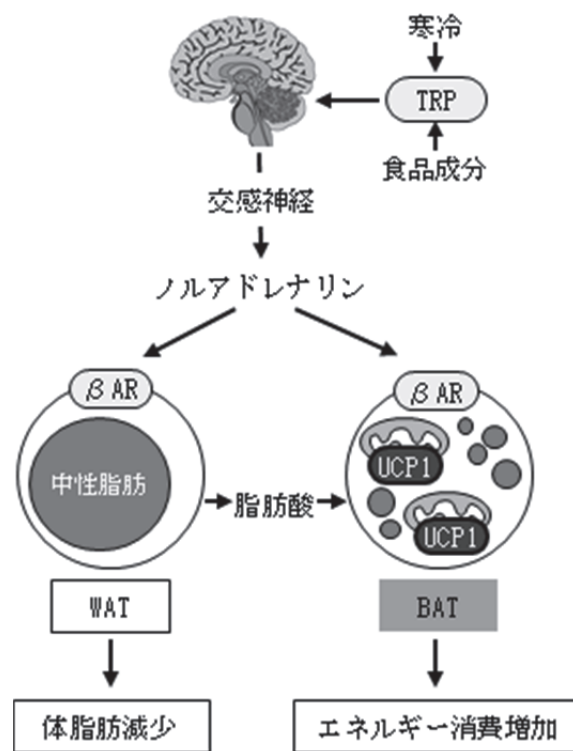
肥満人口は全世界的に増加し続け、大きな社会問題となっている。我が国は、平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると体格指数 BMI が 30.0kg/m²以上の割合が、男性 3.7%、女性 3.3%¹⁾と欧米諸国よりも少ないが、糖尿病や脂質異常症といった肥満に関連する生活習慣病は多い。特に男性は、メタボリックシンドロームが強く疑われる者の割合が 24.7%、予備群と考えられる者の割合が 23.6%¹⁾と 2人に1人が内臓脂肪型肥満で、その予防・軽減が国家的課題となっている。肥満を軽減するためには、食事摂取量を減らすかエネルギー消費量を増やすか、両者を組み合わせるかが基本となる²⁾。エネルギー消費量は、基礎代謝量(約 60%)、身体活動量(約 30%)、熱産生(約 10%)の 3つに大きく分けられ³⁾、主に筋肉運動によって身体活動量を増やすことが推奨される。しかし、これらはライフスタイルの大きな変更を伴うため、社会的および経済的要因によって制約を受け、長期間に渡って維持するのが難しいことが多い。

我々が注目したのは、エネルギー消費量の内訳の約 10%程度を占める筋肉運動に依存しない「熱産生」である。これは「非震え熱産生」あるいは「代謝性熱産生」と呼ばれ、寒冷曝露や食事摂取などの環境変化によって誘導される。これらの熱産生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の脂肪組織には、白色脂肪組織(white adipose tissue, WAT)と BAT が存在する。両者ともに脂肪細胞内に多量の中性脂肪を含有するが、その働きは真逆で、WAT がエネルギーの貯蔵部位であるのに対して、BAT は代謝的熱産生によってエネルギーを消費・散逸する部位である。マウスなどの実験動物では、BAT が体温や全身エネルギー代謝、体脂肪量の調節に寄与しており、その機能不全が肥満の一因になることが知られている^{4,5)}。一方、ヒト BAT については、新生児期にしか存在しない

とされており不明な点が多かったが、最近我々^{6,7)}をはじめ、いくつかのグループ^{8,9,10)}によって、成人にも機能的に活性のある BAT が存在することが明らかにされ注目を集めている。本稿では、BAT の熱産生メカニズムと生理的役割について、特に肥満との関係を中心に解説し、昔からよく言われている香辛料などの食品成分摂取による代謝促進作用や抗肥満効果が、BAT の活性化を介したものである可能性について紹介する。

2. BAT による熱産生と生理的役割

BAT のミトコンドリアには、特異的な脱共役タンパク質 1 (uncoupling protein1, UCP1) が発現しており、UCP1 が活性化されると脂肪酸やグルコースの酸化分解で生じたエネルギーが ATP 合成に向かわずに直接熱へと変換され、散逸・消費される



βAR: β アドレナリン受容体、BAT: 褐色脂肪組織、TRP: transient receptor potential チャネル、UCP1: 脱共役タンパク質 1、WAT: 白色脂肪組織

図 1. TRP - 交感神経 - βAR 系による脂肪組織の機能調節

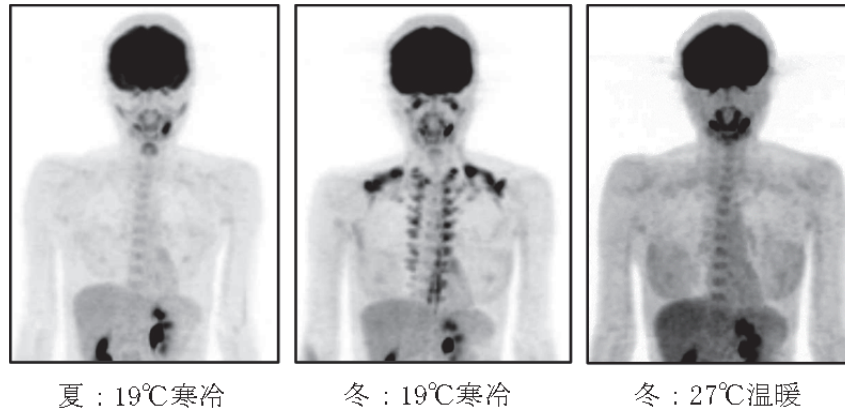


図2. FDG-PET/CTによる褐色脂肪の検出

る。すなわち、寒冷曝露などの生理的刺激が加わると交感神経活動が亢進し、ノルアドレナリン→ β AR→ホルモン感受性リパーゼという一連の反応によって細胞内中性脂肪が分解され脂肪酸が遊離する。脂肪酸は酸化され、熱産生の基質になると同時にUCP1を活性化して発熱を引き起こす。WATにノルアドレナリンが作用すると、BATと同様に脂肪分解が起こるが、生じた脂肪酸は血中に放出されBATや筋肉で消費される(図1)。

交感神経- β AR-UCP1系によるBAT熱産生が体温調節に重要であることは、UCP1や β ARを欠損したマウスが、寒冷環境下での体温維持が出来ないことから明らかである。さらにこの系は体温調節のための発熱機構にとどまらず、脂肪エネルギーを熱として散逸するエネルギー消費機構として捉えることができる。事実、この調節が不十分あるいは破綻すると、エネルギー消費の低下と体脂肪の増加がみられ、動物は肥満するし、この系を活性化すれば肥満を予防・解消することが出来る。

3. FDG-PET/CTによるヒトBATの評価

BAT熱産生の主なエネルギー基質は脂肪酸であるが、グルコースの利用もUCP1の活性化と同時に増える。これはオキサロ酢酸を十分に供給してクエン酸回路での脂肪酸・アセチルCoAの円滑な代謝分解を可能にするためであると共に、UCP1による酸化的リン酸化の脱共役のためにATP産生が不

足するのを嫌氣的解糖によって補うためだと考えられている¹¹⁾。このUCP1依存性のグルコース利用亢進はインスリン作用には依存せず、BAT熱産生の代謝指標となる。これを応用してヒトBATを検出・評価する方法が、がんの画像診断法である陽電子放射断層撮影(positron emission tomography, PET)である。

健常被験者に寒冷刺激を与え、フッ素の放射性同位元素(¹⁸F)でラベルした非代謝性のグルコースである2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG)を投与して全身組織への集積をPETで検出すると、脳や心臓などの糖代謝活性の高い部位への生理的集積に加えて頸部や肩部に集積が見られ、X-ray computed tomography (CT)との同時撮影によって、これが脂肪組織であることが確認された⁷⁾。このFDG集積は、19℃の寒冷刺激を2時間程度加えることによって激増するが、温暖条件(27℃)では消失すること、夏よりも冬に増加すること、集積部位から採取した組織中にUCP1を発現する脂肪細胞が存在することなどから、寒冷刺激によって活性化したBATの反映であることが証明された⁷⁾(図2)。このように、FDG-PET/CTの利用によって健常成人にもかなりのBATが存在することが明らかとなり、ヒトBATの研究は飛躍的に進歩した^{6,7,8,9,10,12)}。

4. ヒトBATとエネルギー代謝・肥満

成人にもBATが存在し、寒冷刺激によって活性

が高くなるとしても、実際に全身のエネルギー消費や体脂肪の調節に寄与しているかどうかは即断できない。そこで我々は、体格が同程度の男性を対象に FDG-PET/CT を行い、BAT 検出群と非検出群に分けて温暖条件と 2 時間の寒冷刺激後のエネルギー消費を測定し比較した。温暖条件では両群のエネルギー消費量の差はほとんどなかった（約 12kcal）のに対し、寒冷刺激後のエネルギー消費量は BAT 検出群の方が非検出群よりも 200kcal 以上高かった。除脂肪体重あたりのエネルギー消費量で比較しても同様の結果となった。さらに、食事摂取後のエネルギー消費量についても同様に比較検討したところ、BAT 検出群の方が高値であることが判明した。これらの結果から、BAT が寒冷誘導熱産生や食事誘導熱産生に寄与していることが明らかになった^{13,14)} (図 3)。

BAT と肥満との関係を明らかにするために、各種肥満関連指標を比較すると、BAT 検出群の方が、BMI、体脂肪量、内臓脂肪面積などが低値となった。年代別に解析すると加齢とともに BAT の検出率および活性が低下し、それとは対照的に肥満度は増加した¹⁵⁾ (図 3)。そこで、加齢に伴う肥満進展に対する BAT の影響を解析したところ、非検出群

褐色脂肪活性	低い	高い
FDG 集積		
エネルギー消費	低い	高い
体脂肪	多い	少ない
年齢	中高年	若年
環境温度	高い	低い
食事	食前	食後
季節	夏	冬

図 3. 褐色脂肪活性とエネルギー消費・体脂肪・年齢の関係および影響する環境因子

では内臓脂肪面積などが顕著に増加するのに対して BAT 検出群ではわずかしか増えないことが判明した。したがって、BAT の機能低下や退縮が加齢に伴う肥満の一因になると思われる。

5. BAT の再活性化・増量による肥満予防

肥満の一因が BAT の機能低下や退縮であるならば、再活性化・増量することができれば肥満を予防・改善できるはずである。この可能性を検証するために、BAT の活性が低い被験者を対象として寒冷刺激（薄着で 17℃の部屋に 1 日 2 時間）の長期効果を調べた。その結果、6 週間後には BAT や寒冷誘導熱産生が上昇し、BAT の増加に反比例して体脂肪量が減少した¹⁶⁾。

このように、寒冷刺激により誘導された BAT が体脂肪を減少させることが証明されたが、寒冷刺激の手法を日常生活に応用するのは難しく現実的ではない。寒冷刺激が交感神経→βAR→BAT・UCP1 系を活性化することは先述したが、この寒冷感覚受容器は、皮膚などに分布する transient receptor potential (TRP) チャンネルである (図 1)。この TRP チャンネルは、TRPV1 をはじめ TRPM8 や TRPA1 など多くのメンバーからなるカルシウムチャンネルファミリーであるが、温度のみならず痛みや酸などの侵害刺激、あるいは香辛料などに含まれる化学物質に対しても応答することが知られている¹⁷⁾。したがって、寒冷以外の何らかの方法で TRP チャンネルを刺激すれば寒冷刺激と同様の効果が期待できそうである。

6. 食品成分の抗肥満効果

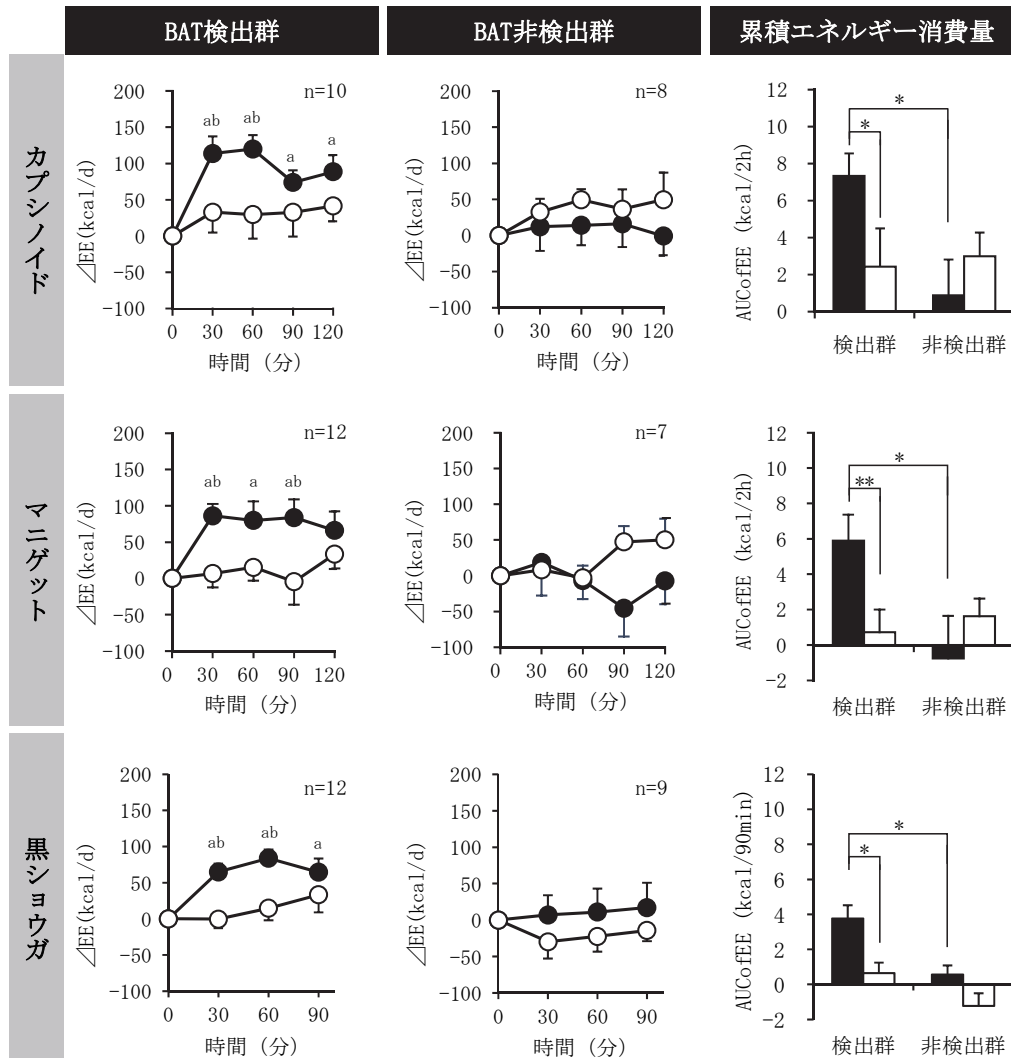
食品成分、特に辛味成分の代表格であるカプサイシンは、数十年前からエネルギー代謝亢進作用¹⁸⁾や抗肥満効果¹⁹⁾があることが知られていた。その後、カプサイシンの受容体が TRPV1 であることが判明し²⁰⁾、経口摂取したカプサイシンが消化管 TRPV1 を介して交感神経→BAT を活性化することが動物実験で明らかにされた²¹⁾。しかし、寒冷刺

激と同様に、ヒトが肥満の予防や改善を目的に辛味成分であるカプサイシンを長期間多量に摂取することも困難である。

矢澤らは辛くないトウガラシ品種「CH-19 甘」を育種し²²⁾、カプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイトという新規カプサイシン類似化合物(カプシノイド)群を同定した^{23,24)}。その後、カプシノイドがカプサイシンと同様にTRPV1に作用し²⁵⁾、BATを活性化してエネルギー代謝を高め、肥満を軽減することが²⁶⁾、マウスでの実験で確認された。

7. カプシノイド摂取によるBATの活性化と肥満軽減

ヒトを対象とした試験でも、カプシノイドを12週間摂取させるとエネルギー消費が増え、体重や腹腔内脂肪が有意に減少すること²⁷⁾が示されている。そこで、我々はカプシノイドの抗肥満効果がBATの活性化によるものであるかどうかを検討した。前記と同様に健康青年男性(20~30歳)を対象としてPET/CTを行い、BAT検出者と非検出者に分け、カプシノイドまたはプラセボの経口摂取前と摂取後のエネルギー消費量を測定した(図4)。カプシノイドを摂取すると、BAT検出群では摂取



AUC of EE : 累積エネルギー消費量、EE : エネルギー消費量、

●、■ : 食品成分摂取、○、□ : プラセボ摂取、

a : p<0.05 (v. s. 0分)、b : p<0.05 (v. s. プラセボ)、* : p<0.05、** : p<0.01

図4. 食品成分単回摂取によるエネルギー消費の亢進と褐色脂肪の寄与

後 30 分以降ベースラインよりもエネルギー消費が増加し、60 分後には最大 120kcal となったが、プラセボ摂取後は有意な変化は認められなかった。一方、非検出群においては、カプシノイド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。2 時間の累積エネルギー消費量で BAT 検出・カプシノイド摂取群を基準として比較すると、BAT 検出・プラセボ摂取群、BAT 非検出・カプシノイド摂取群よりも有意に増加したことが確認できた²⁸⁾。これらの結果は、カプシノイドの効果が BAT に依存していること、すなわちカプシノイドが BAT を活性化してエネルギー消費を増やすことを示している。

さらにカプシノイド長期摂取の BAT 誘導・増量効果についても検証した¹⁶⁾。寒冷刺激の場合と同様に BAT 非検出者にカプシノイドを毎日摂取させると、6 週間後には BAT が増え、寒冷誘導熱産生も高値となることが判明した。これらの結果は、マウスと同様にヒトでもカプシノイドが TRPV1→感覚神経→脳→交感神経→BAT の経路を活性化してエネルギー消費を増やし、体脂肪を減らすことを示唆している。

8. BAT を活性化する食品成分

このように、TRPV1 を活性化するカプシノイドを摂取すると BAT が活性化されると同時に長期にわたると BAT が増え、体脂肪が減ることが明らかになった。

トウガラシに限らずカプサイシンやカプシノイド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(図5)。例えば、ショウガ科の植物マニゲット (*Aframomum melegueta*) の種子、天国の種 (grains of paradise : GP) には、パラドール、ジンゲロール、ショウガオールが豊富に含まれており²⁹⁻³¹⁾、特にパラドールは強い TRPV1 活性化作用をもっている^{32,33)}。事実、カプシノイドと同様の方法で GP 抽出物の効果を調べたところ、単回摂取によりエネルギー消費量が BAT 依存性に増加し³⁴⁾、

長期摂取により内臓脂肪量が減少することが確認された³⁵⁾(図4)。

ミントなどに含まれるメントールは、皮膚に塗布すると清涼感があるが、これは低温受容体である TRPM8 を活性化するためである²⁰⁾(図5)。メントールに抗肥満効果があることは実験動物で知られているが、この効果は TRPM8 や UCP1 を欠損したマウスでは消失するので、BAT の関与が考えられる³⁶⁾。また、緑茶などに豊富なカテキン類がエネルギー消費を増やし、体脂肪を減らすこともよく知られているが、代表的なカテキン類であるエピガロカテキンガラートには TRPA1 の活性化作用が確認されており、長期摂取によって BAT が増える可能性が示された³⁷⁾。

黒ショウガ (*Kaempferia parviflora*) は、タイやラオスで日常的に摂取されている伝統食品であり、滋養強壮、精力増進、血糖値の低減、体力回復、循環器系の改善、消化器系の改善などの効果があるとされており³⁸⁻⁴⁰⁾、最近、体脂肪減少効果があるとの動物実験結果が相次いで報告された⁴¹⁻⁴³⁾。我々は、黒ショウガ抽出物が BAT を活性化してエネルギー消費量を増やすことを明らかにした⁴⁴⁾(図4)。有効成分の同定や長期摂取による BAT や体脂肪への影響などについては今後の課題である

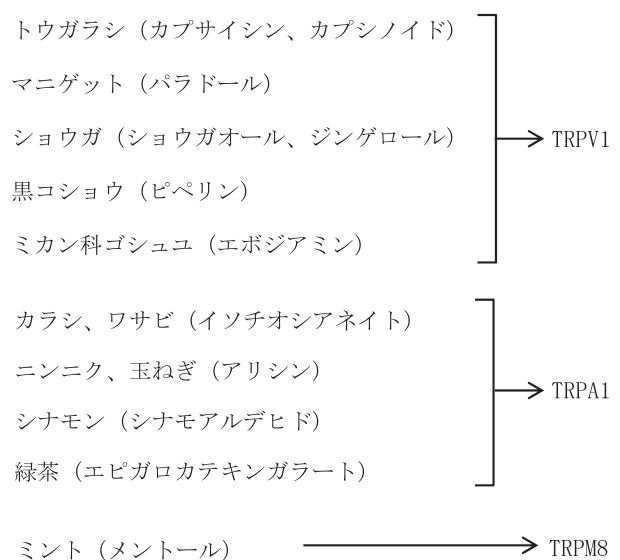


図5. TRP チャネルを活性化する食品成分

が、これも BAT の活性化・増量による抗肥満効果を有する食品の例として興味深い。

9. 結論

肥満が、エネルギーの摂取と消費の長期間に渡るアンバランスに起因することは言うまでもない。したがって、その軽減・予防には食事や身体活動などの生活習慣を長期間に渡って是正することが求められる。本稿ではエネルギー消費の内訳のひとつを担う BAT が食品中の様々な成分によって活性化されることを紹介した。これらのことから、肥満の食事指導においても、日常的かつ長期にわたるエネルギー摂取量の制限に加えて、消費量を増やす食品成分の摂取も効果的と思われ、今後の活用が期待される。

10. 謝辞

本研究の一部は、天使大学特別研究助成を受けて行われた。食品成分サプリメントをご提供頂いた味の素株式会社、株式会社カネボウ化粧品、東洋新薬株式会社に感謝申し上げます。

11. 参考文献

- 1) 厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h24-houkoku.html>)
- 2) 日本肥満学会：肥満症治療のガイドライン 2006, 肥満研究, 12(臨時増刊号), 2006.
- 3) 田中茂徳：身体活動とエネルギー代謝, 身体活動・運動と生活習慣病 - 運動生理学と最新の予防・治療 -, 日本臨牀, 67(増刊 2), 11-15, 2009.
- 4) Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev*, 84, 277-359, 2004.
- 5) 齊藤昌之：褐色脂肪とは, ここまでわかった燃える褐色脂肪の不思議, 齊藤昌之, 大野秀樹編, 9-29, 有限会社ナップ, 2013.
- 6) Saito M, et al: Human brown adipose tissue evaluated by FDG-PET: activation by cold exposure [abstract], *Int J Obes*, 31(S1): S32(T3:OS4.4), 2007
- 7) Saito M, et al: High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity, *Diabetes*, 58, 1526-1531, 2009.
- 8) Virtanen KA, et al: Functional brown adipose tissue in healthy adults, *N Engl J Med*, 360, 1518-1525, 2009.
- 9) van Marken Lichtenbelt WD, et al: Cold-activated brown adipose tissue in healthy men, *N Engl J Med*, 360, 1500-1508, 2009.
- 10) Cypess AM, et al: Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans, *N Engl J Med*, 360, 1509-1517, 2009.
- 11) Inokuma K, et al: Uncoupling protein 1 is necessary for norepinephrine-induced glucose utilization in brown adipose tissue, *Diabetes*, 54, 1385-1391, 2005.
- 12) 齊藤昌之, 松下真美: 肥満の医学 - 臨床と研究の最先端 -, ヒトの褐色脂肪組織, 医学のあゆみ, 250(9), 806-810, 2014.
- 13) Yoneshiro T, et al: Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men, *Obesity*, 19, 13-16, 2011.
- 14) 会田さゆり 他: 成人における食後熱産生に対する褐色脂肪の寄与, 肥満研究, 17, 41-48, 2011.
- 15) Yoneshiro T, et al: Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans, *Obesity*, 19, 1755-1760, 2011.

- 16) Yoneshiro T, et al: Recruited brown adipose tissue as an anti-obesity agent in humans, *J Clin Invest*, 123, 3404-3408, 2013.
- 17) Yoneshiro T and Saito M: Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16, 625-631, 2013.
- 18) Kawada 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*, 183(2), 250-256, 1986.
- 19) Kawada T, et al: Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet, *J Nutr*, 116(7), 1272-1278, 1986.
- 20) 富永真琴: 生命はいかに温度をセンスするか - TRP チャネル温度受容体 -, *日本生理学雑誌*, 65(4・5), 130-137, 2003.
- 21) Ono K, et al: Intragastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers thermogenic sympathetic responses, *J Appl Physiol*, 110(3), 789-798, 2011.
- 22) 矢澤進 他, 'CH-19 甘' を片親としたトウガラシ (*Capsicum annuum* L.) の雑種におけるカプサイシノイドならびにカプサイシノイド様物質の含量, *J Japan Soc Hort Sci*, 58(3), 601-607, 1989.
- 23) Kobata K, et al: Novel Capsaicinoid-like Substances, Capsiate and Dihydrocapsiate, from the Fruits of a Nonpungent Cultivar, CH-19 Sweet, of Pepper (*Capsicum annuum* L.), *J Agric Food Chem*, 46(5), 1695-1697, 1998.
- 24) Kobata K, et al: Nordihydrocapsiate, a New Capsinoid from the Fruits of a Nonpungent Pepper, *Capsicum annuum*, *J Nat Prod*, 62(2), 335-336, 1999.
- 25) Iida T, et al: TRPV1 activation and induction of nociceptive response by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate, *Neuropharmacology*, 44(7), 958-967, 2003.
- 26) Ono K, et al: Intragastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers thermogenic sympathetic responses, *J Appl Physiol*, 110(3), 789-798, 2011.
- 27) Snitker S, et al: Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr*, 89, 45-50, 2009.
- 28) Yoneshiro T, et al: Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans, *Am J Clin Nutr*, 95, 845-850, 2012.
- 29) Connell DW: Natural pungent compounds. III. Paradols and associated compounds. *Aust J Chem*, 23, 369-376, 1970.
- 30) 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*, 61, 29-35, 1972
- 31) Tackie AN, et al: Constituents of West African medicinal plants. VIII. Hydroxyphenylalkanones from *Amomum melegueta*, *Phytochemistry*, 14, 853-854, 1975.
- 32) Riera CE, et al: Compounds from Sichuan and Melegueta peppers activate, covalently and non-covalently, TRPA1 and TRPV1 channels,

- Br J Pharmacol, 157, 1398-1409, 2009.
- 33) Morera E, et al: Synthesis and biological evaluation of [6]-gingerol analogues as transient receptor potential channel TRPV1 and TRPA1 modulators. *Bioorg Med Chem Lett*, 22, 1674-1677, 2012.
- 34) Sugita J, et al: Grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract activates brown adipose tissue and increases whole-body energy expenditure in men, *Br J Nutr*, 110(4), 733-738, 2013.
- 35) Sugita J, et al: Daily ingestion of grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract increases whole-body energy expenditure and decreases visceral fat in humans, *J Nutr Sci Vitaminol*, 60(1), 22-27, 2014.
- 36) Ma S, et al: Activation of the cold-sensing TRPM8 channel triggers UCP1-dependent thermogenesis and prevents obesity, *J Mol Cell Biol*, 4(2), 88-96, 2012.
- 37) Kurogi M, et al: Green Tea Polyphenol Epigallocatechin Gallate Activates TRPA1 in an Intestinal Enteroendocrine Cell Line, *STC-1*, *Chem Senses*, 37, 167-177, 2012.
- 38) Yenjai C, et al: Bioactive flavonoids from *Kaempferia parviflora*, *Fitoterapia*, 75, 89-92, 2004.
- 39) Rujjanawate C, et al: Anti-gastric ulcer effect of *Kaempferia parviflora*, *J Ethnopharmacol*, 102, 120-122, 2005.
- 40) Kusirisin W, et al: Antioxidative activity, polyphenolic content and anti-glycation effect of some Thai medicinal plants traditionally used in diabetic patients, *Med Chem*, 5, 139-147, 2009.
- 41) Akase T, et al: Anti-obesity effects of *Kaempferia parviflora* in spontaneously obese type II diabetic mice, *J Nat Med*, 65, 73-80, 2011.
- 42) Shimada T, et al: Preventive effect of *Kaempferia parviflora* ethyl acetate extract and its major components polymethoxyflavonoid on metabolic diseases, *Fitoterapia*, 82, 1272-1278, 2011.
- 43) Yoshino S, et al: *Kaempferia parviflora* extract increases energy consumption through activation of BAT in mice, *Food Sci Nutr*, 2(6), 634-637, 2014.
- 44) Matsushita M, et al: *Kaempferia parviflora* extract increases whole-body energy expenditure in humans: roles of brown adipose tissue, *J Nutr Sci Vitaminol*, 61(1), 79-83, 2015.