

褐色脂肪組織と運動習慣との関係および 褐色脂肪組織増加のための栄養介入

立命館大学 浜岡隆文
(共同研究者) 同 黒澤裕子
同 本間俊行
同 二連木晋輔
北海道大学 斉藤昌之

Effect of Habitual Exercise and Nutritional Intervention on Brown Adipose Tissue

by

Takafumi Hamaoka, Yuko Kurosawa,
Toshiyuki Homma, Shinsuke Nirengi
Ritsumeikan University
Masayuki Saito
Hokkaido University

ABSTRACT

[Background] Brown adipose tissue (BAT) is a type of fat that serves as a site of non-shivering thermogenesis during cold exposure. It has been reported that higher BAT activity is related to lower whole body adiposity and accelerated glucose metabolism. Thus, BAT attracts much attention as a countermeasure to obesity and obesity-induced metabolic diseases. Muscle contractions modulates muscular environment and increases circulating myokines such as irisin and meteorin-like substance, resulting in the increase in BAT activity or browning of white adipose tissue. It is also reported that some kinds of functional food supplement increase cold-induced

thermogenesis (CIT) through upregulating uncoupling protein 1 (UCP1) in BAT deposits. [Purpose] The purpose of this study was to elucidate whether habitual exercise training was associated with increased BAT content and whether supplementation of grains of paradise (GP), a West African spice in the ginger family, increased BAT content and CIT. [Methods] We measured BAT parameters (tissue total-hemoglobin) at the supraclavicular region using near-infrared time-resolved spectroscopy in 7 collegiate healthy non-athletic individuals, 8 swimmers, and 8 triathletes. BAT content was higher in swimmers and triathletes than in healthy non-athletic individuals. The effects of GP intake (40mg/day for 4 weeks) were examined in a double-blind placebo-controlled design in 18 healthy individuals. We did not find any significant effects of GP intake on any parameters. However, individuals with the lower BAT content and blunted CIT response pre-intervention showed a greater increase in BAT content and CIT post-intervention. The results of this study indicate that habitual exercise training and adequate functional food intake, specifically for individuals with the lower BAT content and blunted CIT response, could increase BAT content and enhance thermogenesis, presumably reducing risk factors for developing life-style related diseases.

要 旨

褐色脂肪組織は、肥満および生活習慣病の予防に役立つとされている。そこで、継続的な運動習慣を有する者は褐色脂肪組織が多いか否か、脂肪燃焼作用のあるグレイノブパラダイス (GP) 投与が、褐色脂肪組織および寒冷時熱産生を増加させるか否かを評価することを目的とした。一般大学生、水泳選手およびトライアスロン選手において、鎖骨上窩における褐色脂肪組織量を近赤外時間分解分光装置を用いて測定した。その結果、継続的な運動習慣を有する者は、褐色脂肪組織量が多かった。一般大学生 18 名 (GP 群 9 名、プラセボ群 9 名) を対象として、ダブルブラインド法を用いて GP を 1 日 40mg、4 週間投与した結果、全体では褐色脂肪量に変化はなかった。しかし、介入前に褐色脂肪組織量が低く熱産生の低い者は、GP 摂取により褐色脂肪組織が増加した。以上から、継続的な運動習慣や適切な栄養機能性食

品の摂取が、褐色脂肪組織および熱産生を増加させることが示唆された。

緒 言

肥満および生活習慣病の予防には、安静時代謝を増加させることが有効である。最近、安静時非震え熱産生の増加をもたらす褐色脂肪組織がヒト成人にも存在することが、がん画像診断法の 1 つである ^{18}F -fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) 測定により再確認された¹⁾。褐色脂肪組織は、安静時や寒冷誘発性熱産生 (cold-induced thermogenesis, CIT)、食事誘発性熱産生を増強するばかりでなく、糖代謝やインスリン感受性を改善することも分かってきた²⁾。したがって、褐色脂肪組織での非震え熱産生は肥満対策のターゲットの一つと考えられている。

そこで、褐色脂肪組織を増やす方法があるかどうか注目されている。最近、ヒトにおいても 6

週間の寒冷負荷トレーニングにより低温感受性チャンネル (TRPA1) の活性化を介して褐色脂肪組織が増加するとの報告がある³⁾。しかし、寒冷負荷は不快感を伴い、被験者に対する負担が大きい。そこで同様のメカニズムを有し、交感神経系刺激を介したサプリメントの室温および寒冷時安静状態における代謝増加作用も検証されている^{3, 4)}。しかし、その代謝増加が褐色脂肪組織の増加によるものか否かは実証されていない。

一方、運動トレーニングはマイオカイン (irisin や meteorin 様物質) を増加させることにより、白色脂肪を褐色 (ベージュ) 化し、熱産生を増加させる可能性がある^{5, 6)}。しかし、日常的に運動を継続している対象者の褐色脂肪量に関するデータは乏しい。

上述のようにヒトの褐色脂肪組織に関する研究が少ない理由は、FDG-PET/CT による FDG 取込み測定がヒト褐色脂肪組織を評価するスタンダードな方法であるにもかかわらず、PET/CT を用いた褐色脂肪組織の検出方法が 2009 年ごろから始まったばかりであることが挙げられる。さらには、PET 装置が高価 (20 億円以上) であり、被曝を伴い、2 時間に及ぶ寒冷負荷が必要である、などの欠点はその利用を妨げてきた。

褐色脂肪組織は、白色脂肪組織に比較して、脂肪滴が多房化・小型化しており、毛細血管密度が高く、ミトコンドリアが豊富で熱産生が活発であり、ミオグロビンも含有する可能性が近年示唆されている⁷⁾。そこで、ヘモグロビンとミオグロビンの酸化動態を非侵襲的に測定できる時間分解近赤外分光法 (NIRTRS) 装置を用いることとした⁸⁾。本装置を用いれば、組織の血液・酸素動態を定量化することが可能である。褐色脂肪組織の毛細血管密度が高いことはすなわち組織血液量 (T-Hb 濃度) の高さで、検証できると考えられる。

我々の最近の研究では、室温環境下において NIRTRS により測定した鎖骨上窩 (褐色脂肪組織

が存在する可能性のある部位) の T-Hb 濃度と褐色脂肪組織活性化の指標である寒冷負荷刺激後の FDG 取り込み量との間に良好な関連 ($r=0.73$, $p<0.01$) を認めた¹⁰⁾。つまり、鎖骨上窩の T-Hb 濃度を測定すれば、褐色脂肪組織濃度を評価できることを報告した。

以上のことから本研究では、継続的な運動習慣を有する者は褐色脂肪組織量が高いか否か、肥満軽減・予防効果のあるサプリメント投与が、CIT を増加させるか否か、さらには CIT の変化が褐色脂肪組織の変動と関連するか否かを評価することを目的とした。

1. 研究方法

1. 1 対象および介入

実験 1 において、日常的にトレーニング (週 5 回以上、1 回 2 時間以上) を行っている男性トライアスロン選手 8 名 (年齢 21 ± 2 歳, 身長 172.9 ± 5.4 cm, 体重 63.1 ± 5.4 kg, 体脂肪率 10.4 ± 2.4 %, 最高酸素摂取量 58.8 ± 3.6 mL/kg/min) と男性水泳選手 8 名 (年齢 20 ± 1 歳, 身長 172.0 ± 4.9 cm, 体重 67.4 ± 5.6 kg, 体脂肪率 13.1 ± 4.3 %, 最高酸素摂取量 55.0 ± 4.7 mL/kg/min), 並びに一般大学生 7 名 (年齢 23 ± 2 歳, 身長 171.3 ± 5.9 cm, 体重 67.8 ± 5.6 kg, 体脂肪率 12.0 ± 3.4 %, 最高酸素摂取量 49.7 ± 4.7 mL/kg/min) を対象とした (表 1)。立命館大学 BKC 生命倫理審査委員会の審査承認 (承認番号: BKC-IRB-2012-021-1) 後に、対象者に対して、口頭にて研究の目的、方法、内容、ならびに実験で起こりうる危険性を十分に説明し、研究に参加することの同意を得た。測定は褐色脂肪組織が活性化する冬季に行った。

実験 2 においては、運動習慣のない一般男性大学生 18 名に対してグレイノオブパラダイス (GP: 主成分は辛味成分 6-paradol) (カネボウ化粧品社製) を 40 mg/day, 4 週間投与する群 9 名

表 1 各群における身体特性

	一般大学生	トライアスロン選手	水泳選手
年齢 (歳)	22.9 ± 1.9	21 ± 1.9	20.1 ± 0.8
身長 (cm)	171.3 ± 5.9	172.9 ± 5.4	172 ± 4.9
体重 (kg)	67.8 ± 5.6	63.1 ± 5.4	67.4 ± 5.6
体脂肪率 (%)	12.0 ± 3.4	10.4 ± 2.5*	13.1 ± 4.3
最大酸素摂取量 (mL/kg/min)	49.7 ± 4.7	58.8 ± 3.6*	55.0 ± 4.7*
T-Hb (μM)	86.6 ± 19.5	111.0 ± 24.9*	117.9 ± 25.9*

(*: P<0.05; 一般大学生との比較)

(年齢 20 ± 2 歳, 身長 169.0 ± 4.9 cm, 体重 69.3 ± 12.1 kg, 体脂肪率 17.1 ± 8.6 %) とプラセボを投与するコントロール群 9 名 (年齢 20 ± 1 歳, 身長 169.0 ± 6.2 cm, 体重 69.1 ± 8.7 kg, 体脂肪率 16.8 ± 8.8 %) を設けた。

1. 2 実験 1 における測定

身長, 体重, 二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA: GE 横河メディカル社製) およびインピーダンス法 (Biospace 社製) を用いて体脂肪率, 体脂肪量, 除脂肪体重を測定した。NIRTRS 装置 (浜松ホトニクス社製) を用いて, 鎖骨上窩において褐色脂肪組織濃度の指標である T-Hb の測定を行った¹⁰⁾。

1. 3 実験 2 における測定

実験 1 の測定項目に加えて, 磁気共鳴画像装置 (GE ヘルスケア社製, 1.5 テスラー) を用いて腹腔内脂肪面積を介入前後で測定した。また, 介入前後において, 軽装 (T シャツ, 半ズボン) にて, 室温 19°C, 2 時間の寒冷負荷を行い³⁾, その際の酸素摂取量を呼気ガス分析装置 (AE-310s: ミナト医科学社製) を用いて測定した。寒冷安静時熱産生と室温安静時熱産生との差を寒冷誘発性熱産生 (CIT, kcal/day) と定義した。

1. 4 統計処理

データは, すべて平均値 ± 標準偏差で表した。2 群間の差の検定は t-test を用いた。GP 群およびプラセボ群の介入前後の両群間の各測定指標の比

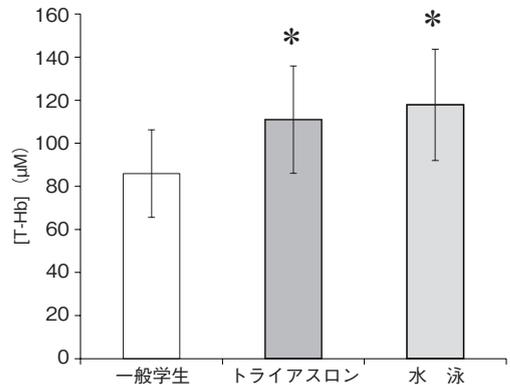


図 1 鎖骨上窩での組織総ヘモグロビン (T-Hb) 濃度の一般学生とトライアスロン選手および水泳選手との比較 (*: P<0.05; vs. 一般成人)

較は, 繰り返しのある二元配置分散分析法により検定した。各指標間の関係をピアソンの相関係数によって検討し, 単回帰により回帰直線を求めた。危険率は 5% 未満を有意水準とした。

2. 研究結果

2. 1 実験 1 の各群における T-Hb 値

一般大学生とトライアスロン選手および水泳選手の鎖骨上窩の T-Hb 値について図 1 に示す。トライアスロン選手と水泳選手の T-Hb 値は, 一般大学生に比べて有意に高い値を示した (p<0.05)。

2. 2 実験 2 の各群における介入前後の各指標の値

実験 2 において, 両群における介入前後の各指標の値を表 2 に示す。いずれの指標においても介入前後において有意差は認められなかった。

GP 群では, 介入後においてのみ, 寒冷安静時熱産生量が室温安静時熱産生量よりも有意に高い

表2 両群における介入前後の各指標の値

	GP 群		プラセボ群	
	介入前	介入後	介入前	介入後
年齢 (歳)	20.4±2.4	-	20.2±1.2	-
身長 (cm)	169.0±4.9	-	169.0±6.2	-
体重 (kg)	69.3±12.1	69.6±11.9	69.1±8.7	68.8±8.8
体脂肪率 (%)	17.1±8.6	17.4±8.6	16.8±8.8	16.5±8.6
内臓脂肪面積 (cm ²)	29.4±13.2	26.7±9.5	34.9±19.8	34.2±20.5
皮下脂肪面積 (cm ²)	112.2±70.3	116.8±75.5	109.8±75.0	111.8±69.4
安静時収縮期血圧 (mmHg)	123.6±10.5	121.1±6.7	124.3±7.4	122.9±15.7
安静時拡張期血圧 (mmHg)	69.3±6.7	67.8±6.4	67.1±7.1	68.3±11.0
安静時心拍数 (rpm)	65.1±9.3	65.1±8.8	63.0±11.0	61.7±11.4
室温安静時熱産生量 (kcal/day)	1602.4±285.8	1558.7±237.6	1705.1±192.7	1599.4±245.3
寒冷安静時熱産生量 (kcal/day)	1661.1±315.0	1704.6±215.9*	1818.6±144.8*	1762.2±258.2*
寒冷誘発性熱産生量 (kcal/day)	58.7±184.5	131.5±123.5	113.4±169.8	164.9±212.2
T-Hb (μM)	78.0±14.6	86.1±12.3	83.1±19.9	90.2±18.6

(*: P<0.05; 室温安静時熱産生量との比較)

値を示した(つまり有意な CIT 増加が確認された) (p<0.05). プラセボ群では, 介入前および介入後において, 寒冷安静時熱産生量が室温安静時熱産生量よりも有意に高かった(同じく, 有意な CIT 増加が確認された) (p<0.05).

2. 3 実験2の T-Hb と各指標との関連性

実験2において, T-Hb と各指標との関連をみると, 介入前において, T-Hb と CIT との間に有意な関連がみられた (n=18: r=0.64, p<0.05) (図2). 介入前後の変化量については, GP 投与群に

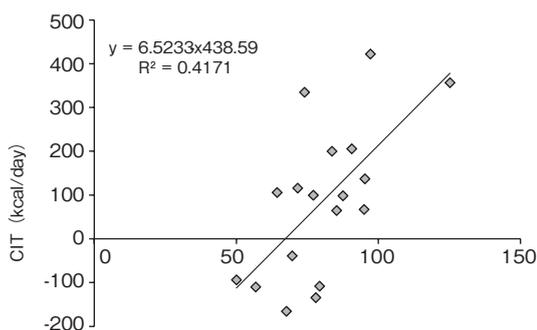


図2 介入前における鎖骨上窩での組織総ヘモグロビン量(T-Hb)と寒冷誘発性熱産生量(CIT)との有意な関連

においてのみ T-Hb 変化量と CIT 変化量との間に有意な傾向が認められた (n=9: r=0.64, p=0.05). 先行研究¹¹⁾にしたがい, T-Hb 値により褐色脂肪組織保有が顕著な被験者, 褐色脂肪組織 (+) (5

名) と褐色脂肪組織保有が明らかでない被験者, 褐色脂肪組織 (-) (4名) に分けると, 褐色脂肪組織 (+) 群と褐色脂肪組織 (-) 群の CIT 値の差において有意な傾向 (p=0.059) がみられた. また, T-Hb や CIT の介入前値が低いものほど, 介入後の T-Hb や CIT の増加量が大きく, 介入前値と増加量の間に有意な関連がみられた (T-Hb: r=0.67, p<0.05 および CIT: r=0.77, p<0.05).

2. 4 脂肪量の変化について

GP 投与群においてのみ, 介入前の内臓脂肪面積値と介入前後の内臓脂肪面積値の変化量との間に負の相関がみられた (r=0.73, p<0.05). 皮下脂肪についてはこの関係は認められなかった.

考 察

近年, いわゆる白色脂肪細胞の前駆細胞 (脂肪前駆細胞) は, 環境要因などの刺激 (長期の寒冷刺激や交感神経刺激) により, 誘導型褐色脂肪細胞に分化 (ベージュ化) していることが示唆されている¹²⁾. 一方, 成熟した白色脂肪細胞も褐色脂肪に変化する報告もあるが, 未だそのメカニズムは不明である¹³⁾.

運動刺激も環境要因の一つであり, 運動が誘導型褐色脂肪細胞の分化に与える影響についての研

究も進んでいる。最近、動物や細胞モデルを用いた検討ではあるが、筋活動に伴い上昇するマイオカインである *irisin* と誘導型褐色脂肪細胞との関係が注目されている。誘導型褐色脂肪細胞は、筋細胞膜に局在するタンパク質 *fibronectin type III domain containing 5* の一部である *irisin* に対しての感受性が非常に高いことが判明している⁵⁾。運動は、筋細胞内の *peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)* 転写共役因子 (*PGC-1 α*) を活性化し、細胞膜タンパクである *FNDC5* を増加させる。*irisin* は *FNDC5* の一部であり、細胞外ドメインの切断により血中に放出され、白色脂肪細胞に結合する。その結果、*PGC-1 α* を介してミトコンドリアと熱産生蛋白質 (*UCP1*) の mRNA を増加させ、白色脂肪細胞を誘導型褐色脂肪細胞に変換するとされている。しかし、未だヒトにおいて、*irisin* が誘導型褐色脂肪細胞を増やすか否かは検証されていない。一方、筋力トレーニングに伴う筋肥大に関連する新規の筋内シグナルである *PCG-1 α* アイソゾームの *PCG-1 α 4¹⁴⁾* が刺激となり *meteorin* 様物質が増加することが報告されている⁶⁾。この *meteorin* 様物質が、誘導型褐色脂肪細胞に働きかけて熱産生を起こすことも分かってきた。つまり、運動刺激が安静時のミトコンドリア呼吸、エネルギー消費の増加につながる可能性が示唆されている。

本研究においては、運動習慣の異なる対象者では、鎖骨上窩における T-Hb に差があることが確認できた。ただし、一般大学生の T-Hb 値について、被験者数が限られていることから、一般化できるかどうかが問題となる。これまでの同年齢の男性の測定経験から、71 名における T-Hb の平均値 \pm 標準偏差は、 $88.6 \pm 32.0 \mu\text{M}$ であることから、今回用いた被験者は、同年齢の男性を代表する値と考えてよいと思われる。

運動習慣のある被験者の T-Hb が高い値を示したことは、長期的な運動による何らかの刺激

(*irisin* や *meteorin* 様物質が関連しているかもしれない) が誘導型褐色脂肪組織 (褐色脂肪) 量の違いをもたらすことを示唆するものである。動物モデルにおいては、1 日 90 分、週 5 回、9 週間のトレッドミル運動によって褐色脂肪組織量や *UCP1* の発現が低下するとの報告がある¹⁵⁾。一方、ふるえ熱産生を起こさないような条件にて 1 日 60 分、週 5 回、6 週間の水泳トレーニングを行うと褐色脂肪組織機能が亢進したとの報告がある¹⁶⁾。今回、トライアスロン選手も水泳選手も褐色脂肪組織値が一般大学生よりも高い結果となったが、動物モデルでの知見を参考にすると、おそらく水泳運動が有効に働いたものと考えられる。トライアスロン選手においては、冬期に屋外のランニングや自転車運動トレーニングも行っているため、寒冷刺激が褐色脂肪組織値の増加に有利に働いた可能性もある。

また、今回の結果には、筋力トレーニング的要素の影響も考えられる。水泳選手が週 2 回、1 回 1 時間程度の大筋群の筋力トレーニングを行っていたことや、トライアスロン選手の坂道での自転車トレーニングの際には、下肢に高強度の筋収縮が加わっている可能性もある。今回測定機会が得られなかったが、長距離走選手の褐色脂肪組織値の測定を行えば、どのタイプの運動が褐色脂肪組織増加に有効なのかのヒントが得られる可能性がある。もちろん、詳細な検討には、コントロールされたトレーニング実験を行うことが必須である。

今後は、水泳選手やトライアスロン選手の *irisin* や *meteorin* 様物質の血中濃度を調べて、褐色脂肪量の増加のメカニズムの一端を明らかにする必要がある。さらには、トレーニングに伴う *irisin* や *meteorin* 様物質の動態と T-Hb により評価した褐色脂肪組織量との関連についても検討する必要があると考えられる。

今回用いた GP（主成分は辛味成分 6-paradol）の効果については、動物モデルおよびヒトにおいて確認されている^{4, 17, 18}。動物モデルにおいては、GP 抽出物（10mg/kg, 30mg/kg）およびその主成分である 6-paradol（1～10mg/kg）の胃内投与により、肋間神経の交感神経活動の増加と褐色脂肪組織の熱産生が増加し、両者には量-反応関係があると報告されている¹⁷。さらには、交感神経切断により熱産生反応は消失することも確認されている。ヒトに対する急性効果を検証した研究では、褐色脂肪組織を多く有する被験者（褐色脂肪組織（+））においてのみ、GP 抽出物 40mg の投与により室温安静時熱産生が増加することを確認している⁴。さらには、ヒトに対する慢性効果を検証した研究では、4 週間の GP 抽出物 30mg 投与により、皮下脂肪および全身体脂肪量は変化しないが、内臓脂肪量の低下がみられ、室温安静時熱産生も増加することが確認されている¹⁸。

本研究では、4 週間の GP 抽出物 40 mg/day 投与では、褐色脂肪組織の指標と CIT に有意な影響はもたらさなかった。そこで、先行研究で報告されているように、褐色脂肪組織（+）と褐色脂肪組織（-）に分けて再解析を行った。その結果、介入前の褐色脂肪組織（+）群の CIT 値が褐色脂肪組織（-）群よりも高い傾向（ $p=0.059$ ）がみられた。このことは、褐色脂肪組織の保有量が高い被験者の方が寒冷負荷に対する応答性が高いことを示すものであり、先行研究の結果と一致する³。介入前において T-Hb 量と CIT との間に有意な関連がみられたこととあわせて考えると、NIRTRS により評価した T-Hb 量は、褐色脂肪組織量を評価する指標としての妥当性が高いことを示している。

また、T-Hb や CIT の介入前値が低いものほど、GP 投与後の T-Hb や CIT の増加量が有意に大きいことが確認された。このことは、介入前に褐色

脂肪量が低いものの方が、GP 投与による反応性が高いことを示すものである。したがって、もともと褐色脂肪量が低く、熱産生の低い被験者が GP を摂取すると効率よく誘発性褐色脂肪組織を増加させることができると考えられる。

プラセボ群においては、投与前と投与後において、CIT が増加したが、GP 群では、介入前においては、CIT が増加しなかった。この理由は不明であるが、GP 群の被験者の特性として、寒冷に対する反応性が悪かったことが考えられる。しかし、GP 投与後には、おそらく褐色脂肪組織量の増加に伴って寒冷に対する熱産生量が増加したものと考えられる。実際に、GP 投与に伴う T-Hb の増加量と CIT の増加量との間には有意水準には達しなかったものの相関傾向がみられた（ $n=9$: $r=0.64$, $p=0.05$ ）。今回の研究デザインとして、クロスオーバー法を採用しなかったことが、投与の効果を検出できなかった原因とも考えられる。

内臓脂肪面積および皮下脂肪面積については GP 投与の効果はみられなかった。しかし、GP 投与群においてのみ、介入前の内臓脂肪面積値と介入前後の内臓脂肪面積値の変化量との間に負の相関がみられた。一方、プラセボ群ではこの関係はみられなかったことから、先行研究¹⁸でも報告されているように、GP 投与が内臓脂肪の減少になんらかの影響を与える可能性を示唆するものである。皮下脂肪においては、この関連性はみられなかった。

NIRTRS 測定においては、皮下脂肪厚がその値に影響を与えることが知られている。しかし、今回用いた被験者の鎖骨上窩の皮下脂肪厚は薄く、一般大学生、トライアスロン選手、水泳選手において、それぞれ 0.21 cm, 0.14 cm, 0.18 cm であり一般大学生の方が、運動選手よりやや高い値であった。もしも、皮下脂肪厚で T-Hb を補正するならば、一般大学生と運動選手との差はさらに大きくなる傾向となる。したがって、今回の結果

の解釈には影響を与えないと考えられる。また、GP 投与前後の皮下脂肪厚の測定においても、GP 投与前 0.22cm、GP 投与後 0.22 cm であり、変化していなかった。したがって、今回の測定においては、皮下脂肪厚の差異の NIRTRS 測定に与える影響を考慮する必要はないと考えられる。

今回用いた NIRTRS は、褐色脂肪組織を非侵襲的に測定することが可能であり、褐色脂肪組織の増加をもたらす介入の網羅的検索もでき、肥満予防や治療対策の確立にも貢献できると考えられる。

結 論

一般大学生に比較して水泳選手およびトライアスロン選手では、鎖骨上窩における T-Hb が高いことが確認できた。このことは、長期的な運動による何らかの刺激が誘導型褐色脂肪組織量の増加をもたらすことを示唆する。

T-Hb や CIT の介入前値が低いものほど、GP 投与後の T-Hb や CIT の増加量が有意に大きいことが確認された。したがって、もともと褐色脂肪量が低く、熱産生の低い被験者が GP を摂取すると、誘発性褐色脂肪組織を増加させることができると考えられる。

謝 辞

本研究に対して助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学財団に深謝いたします。また、GP 抽出物を提供いただきました花王株式会社（旧株式会社カネボウ化粧品価値創成研究所）杉田淳氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio-Kobayashi J., 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)
- 2) Lee P., Smith S., Linderman J., Courville A.B., Brychta R.J., Dieckmann W., et al., Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans., *Diabetes*, **63**(11) : 3686-3698 (2014)
- 3) Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kayahara T., Kameya T., Kawai Y., et al., Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans., *J. Clin. Invest.*, **123**: 3404-3408 (2013)
- 4) Sugita J., Yoneshiro T., Hatano T., Aita S., Ikemoto T., Uchiwa H., 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)
- 5) Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., et al., A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis., *Nature*, **481** (7382) : 463-468 (2012)
- 6) Rao R.R., Long J.Z., White J.P., Svensson K.J., Lou J., Lokurkar I., et al., Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis., *Cell*, (6) : 1279-1291 (2014)
- 7) Watanabe M., Yamamoto T., Kakuhata R., Okada N., Kajimoto K., Yamazaki N., et al., Synchronized changes in transcript levels of genes activating cold exposure-induced thermogenesis in brown adipose tissue of experimental animals., *Biochim. Biophys. Acta*, **1777** (1) : 104-112 (2008)
- 8) Hamaoka T., Katsumura T., Murase N., Nishio S., Osada T., Sako T., et al., Quantification of ischemic muscle deoxygenation by near infrared time-resolved spectroscopy., *J. Biomed. Opt.*, **5**(1) : 102-105 (2000)
- 9) Beauvoit B., Chance B., Time-resolved spectroscopy of mitochondria, cells, and tissues under normal and pathological conditions., *Mol. Cell. Biochem.*, **184**: 445-455 (1998)
- 10) Nirengi S., Yoneshiro T., Saiki T., Aita S., Matsushita M., Sugie H., et al., Human brown adipose tissue assessed by simple noninvasive near-infrared time-resolved spectroscopy., *Obesity* (in press)

- 11) Nirengi S., Yoneshiro T., Saiki T., Aita S., Matsushita M., Sugie H., et al., Evaluation of brown adipose tissue using near-infrared time-resolved spectroscopy., *Adv. Exp. Med. Biol.*, (in press)
- 12) Lee Y.H., Petkova A.P., Mottillo E.P., Granneman J.G., In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding., *Cell. Metab.*, **15**(4) : 480-491 (2012)
- 13) Barbatelli G., Murano I., Madsen L., Hao Q., Jimenez M., Kristiansen K., et al., The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **298**(6) : E1244-1253(2010)
- 14) Ruas J.L., White J.P., Rao R.R., Kleiner S., Brannan K.T., Harrison B.C., et al., A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy., *cell.*, **151**(6) : 1319-31(2012)
- 15) Yamashita H., Yamamoto M., Sato Y., Izawa T., Komabayashi T., Saito D., et al., Effect of running training on uncoupling protein mRNA expression in rat brown adipose tissue., *Int. J. Biometeorol.*, **37**(1) : 61-64(1993)
- 16) Oh-ishi S., Kizaki T., Toshinai K., Haga S., Fukuda K., Nagata N., et al., Swimming training improves brown-adipose-tissue activity in young and old mice., *Mech. Ageing. Dev.*, **89**(2) :67-78(1996)
- 17) Iwami M., Mahmoud F.A., Shiina T., Hirayama H., Shima T., Sugita J., Extract of grains of paradise and its active principle 6-paradol trigger thermogenesis of brown adipose tissue in rats., *Auton. Neurosci.*, **161**(1-2) : 63-67(2011)
- 18) Sugita J., Yoneshiro T., Sugishima Y., Ikemoto T., Uchiwa H., Suzuki I., 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.*, (Tokyo), **60**(1) : 22-27(2014)