

高強度・短時間・間欠的トレーニングは 抗肥満・抗糖尿病効果を有するか —褐色脂肪組織の活性化および活性化機構の解明—

京都医療センター 二連木 晋 輔
(共同研究者) 同 湊 聡 美
同 坂 根 直 樹

High-Intensity Intermittent Training as an Anti-Obesity and Anti-Diabetes Measure, and Its Effect on Brown Adipose Tissue Activity

by

Shinsuke Nirengi, Satomi Minato, Naoki Sakane
Kyoto Medical Center

ABSTRACT

This study examined high-intensity intermittent training (HIIT) as an anti-obesity and anti-diabetes measure, and its effect on brown adipose tissue (BAT) activity. The study divided 8-week-old male C57BL/6J mice into a high-fat diet group (HFD; n = 8) and a high-fat diet plus HIIT group (HFD + HIIT; n = 8). HIIT comprised 15 sets of swimming for 20 s, with a 10-s pause between sets, under 16% loading, 4 times per week, for 8 weeks. After 8 weeks of intervention, maximum number of HIIT until exhaustion, citrate synthesis (CS), body weight, individual tissue weight, blood tests (total cholesterol [TC], low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C], high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C], glucose, and adiponectin), and uncoupling protein 1 (UCP-1) expression in BAT were measured.

Compared to the HFD group, the HFD + HIIT group had significantly higher maximum number of HIIT until exhaustion, CS activity, and adiponectin, with lower

body weight, fat weight, TC, LDL-C, and blood glucose ($P < 0.05$). Although UCP-1 expression in the HFD + HIIT group tended to be greater than in the HFD group ($P = 0.09$), there was no significant difference between the two groups.

The results suggested that HIIT may be effective in preventing lifestyle-related diseases. Further study of BAT activation with exercise is required.

要 旨

高強度・短時間・間欠的運動（HIIT）による、抗肥満・糖尿病効果、また褐色脂肪組織（BAT）の活性化について検討することが目的である。

8週齢の C57BL/6J 雄マウス 16 匹を対象に、高脂肪食摂取（HFD; $n = 8$ ）群と高脂肪食摂取 + 運動（HFD + HIIT; $n = 8$ ）群の 2 群分けた。HFD + HIIT 群は体重の 16% 相当の重りを装着し、8週間、週に 4 回、20 秒間の水泳運動 - 10 秒間の休息を 15 セット行った。介入後に、疲労困憊までの運動回数、クエン酸合成酵素（CS）活性、体重と各組織重量、血液検査（TC, LDL-C, HDL-C, 血糖, アディポネクチン）、BAT の脱共役タンパク質 1（UCP-1）発現を評価した。

HFD 群に比べて、HFD + HIIT 群の運動回数や CS 活性は HFD 群よりも有意に高値、体重、脂肪組織重量、TC, LDL-C, 血糖は有意に低値、アディポネクチンは有意に高値であった。BAT の UCP-1 タンパク質発現については増加傾向が見られたが統計的な有意差はなかった。

HIIT が生活習慣病予防に効果的である可能性が示唆された。運動による BAT の活性化についてはさらなる検討が必要である。

緒 言

高強度・短時間・間欠的な運動（HIIT）の 1 つであるタバタトレーニングは、4 分間で、有酸素性および無酸素性のエネルギー供給能を最大限に改善すると言われている¹⁾。その運動内容は、最

大酸素摂取量の 170% で 20 秒間の運動を 10 秒間の休息を挟んで 8 回行うものであるため、非常にハードであり、アスリートへのトレーニングに応用されることが多い。近年、一般の人でも実施できるようにサーキット形式などの考案もあり、肥満対策をはじめとした生活習慣病予防への期待も高まっているが、タバタトレーニングによりヒトの体脂肪の減少などをはじめとした生活習慣病予防に関する論文報告は見受けられない。一方で、動物実験では、6 週間のタバタトレーニングにより、10% の体重減少が報告されている研究もある²⁾。しかし、短時間の運動であるため、運動中のエネルギー消費量は高くはなく、体重減少のメカニズムは明らかにされていない。

近年、ヒト成人にもアクティブな褐色脂肪組織（BAT）が存在することが再発見された。BAT は、脱共役タンパク質 1（UCP-1）有しており³⁾、寒冷時や食後熱産生を増大させる。これまで我々を含むいくつかの研究グループにより、BAT 活性の高い者ほど肥満度や耐糖能が良いこと^{4,5)}、さらに寒冷曝露や機能性食品により交感神経が活性化すると BAT が活性化されることが報告されつつある⁶⁻⁸⁾。

一方で、運動により BAT が活性化するか否かについては古くから議論がなされているが、交感神経刺激が BAT 活性化に有効であることは知られており、低～中強度の水泳運動が BAT を活性化することは知られていた⁹⁾。しかし、高強度運動についての報告はあまり見られない。高強度運動は、中等度よりも交感神経が活性化するの

で、BATの活性化が期待できる。しかし、実際にHIITによるBATの活性化について検討した研究はあまり見られない。そこで、本研究の目的は、HIITが、抗肥満・抗糖尿病効果を有するか、またその効果にBATの活性化が影響するかについて検討を行うこととした。

1. 研究方法

1. 1 対象

7週齢のC57BL/6J雄マウス16匹を日本クレア株式会社から購入した。1週間、予備飼育として動物室への順化と1日10分程度の無負荷の水泳練習をした後、高脂肪食群（HFD群；n=8）あるいは高脂肪食+高強度・短時間・間欠的運動（HFT+HIIT群；n=8）の2群に分けた。マウスは室温25℃、湿度30%、午後8時（明期）-午前8時に暗期を設定した飼育室で飼育した。なお本研究は京都医療センター動物実験委員会にて承認の後（承認No:29-29-2）、研究を開始した。

1. 2 食餌

食餌は、摂取カロリー換算で脂質56.7%を含む高脂肪食（High Fat Diet-32, 日本クレア株式会社）と飲水を8週間自由摂取させた。残餌量から食事摂取量を評価した。

1. 3 運動トレーニング

HFD+HIIT群は、8週齢から16週齢までの8週間、週4回のHIITの水泳トレーニングを行った。運動は、尾に重り（ナット）を装着した状態で、20秒の運動-10秒の休憩を最大で15回の水泳運動を行った²⁾。重りは、体重の10%から始めて3~4週間かけて体重の15%になるように設定した。高脂肪食群は、高脂肪食+運動群と同時間、重りをつけた状態で足を水に浸した。水温はBATが寒冷負荷で活性化することを考慮して37℃の比較的暖かい温度で制御した。

1. 4 運動機能評価

介入8週間後に体重の16%の重りを尾に装着し、HIITを疲労困憊まで行い、その運動回数の測定と、HIIT直後の乳酸をラクテート分析装置（Lacteto Pro2, アークレイ株式会社）を用いて測定した。また、骨格筋のクエン酸回路の律速酵素であるクエン酸合成酵素（CS）活性の評価をSrereの方法¹⁰⁾に従い、測定キット（Citrate Synthase Activity Assay Kit, フナコシ株式会社）を用いて、比色法（412 nm）にて測定した。

1. 5 エネルギー代謝測定

酸素摂取量（VO₂）と呼吸商（RQ）は、動物用代謝計測システム（MK5000RQ, 室町機械株式会社）を用いて評価した。エア流量条件に基づきチャンバー内のO₂濃度とCO₂濃度の変動から、VO₂、二酸化炭素生成量（VCO₂）およびRQを、以下の式より算出した。チャンバー内の空気は3分ごとに0.5 l/minの割合で吸引し、O₂ならびにCO₂の分析に供した。

$$VO_2(\text{ml/min}) = [\text{チャンバー内へ流入する大気中のO}_2(\%)] \times \text{Flow}(\text{ml/min}) \times 1/100$$
$$VCO_2(\text{ml/min}) = [\text{チャンバー内のCO}_2(\%) - \text{チャンバー内へ流入する大気中のCO}_2(\%)] \times \text{Flow}(\text{ml/min}) \times 1/100$$
$$RQ = VCO_2(\text{ml/min}) / VO_2(\text{ml/min})$$

測定は、装置の電源を入れて2時間ほど安定させ、プラスチック製（W150×D150×H150 mm）のチャンバーにマウスを入れ、1日間チャンバー環境に慣れさせた後に開始した。チャンバー測定は、1日目に通常活動、2日目は午前10時からHIITを疲労困憊まで行い、その後は通常活動とした。飼育時と同様に、餌（高脂肪食）と水は自由摂取とした。測定は10時をスタートとし、両日とも24時間測定を行った。解析は運動

後1時間(10時-11時), 明期, 暗期の3つに分けて解析を行った。

1. 6 重量評価

体重測定は毎週行った。また, 解剖時に, 内臓(心臓, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 膵臓) 脂肪組織(肩甲骨間 BAT, 皮下脂肪, 腸間膜脂肪, 後腹膜脂肪, 精巣周囲脂肪), 骨格筋(腓腹筋, ヒラメ筋)の重量の評価を行った。

1. 7 血液検査

血液サンプルは, 安楽死直後に心臓から採取し, 遠心分離により血清を回収した。測定項目は, 総コレステロール (TC), 低比重リポタンパク質コレステロール (LDL-C), 高比重リポタンパク質コレステロール (HDL-C), 中性脂肪 (TG), 血糖を酵素法または HK-G6PDH 法により自動分析装置(自動分析装置 7180, 株式会社 日立ハイテクノロジー)にて評価した。またアディポネクチンは ELISA 法(マウス/ラットアディポネクチン ELISA キット, 大塚製薬株式会社), テストステロンは質量分析法(API4000, サイエックス株式会社)にて評価した。

1. 8 タンパク発現

BAT 関連タンパク質として UCP-1 および peroxisome proliferator-activated receptor gamma 転写共役因子 (PGC-1 α) タンパク質発現をウェスタンブロッディングにより解析した。-80℃で保存していた BAT から, タンパク質を抽出, 濃度を定量し, ミニゲル (4-12% Bis-Tris Plus Gel) を用いて 200V, 160mA で 20 分間 SDS-PAGE 行い, 20V, 170mA で 60 分間のセミドライブロッディングを行った。その後, 1次抗体および2次抗体, ブロッキングは, ウェスタン検出装置(iBind Western System, Thermo Fisher Scientific)を用いて行った。1次抗体として UCP-1 (U6382,

Sigma, 1:1000), PGC-1 α (AB3242, Millipore, 1:1000), GAPDH (AM4300, Thermo Fisher Scientific, 1:1000), 2次抗体として Goat anti-Rabbit IgG (H+L), HRP (A16110, Thermo Fisher Scientific, 1:100000), Goat anti-Mouse IgG (H+L), HRP (A16066, Thermo Fisher Scientific, 1:10000)を用いた。バンドの検出には, 発光試薬 (ECL Plus Western Blotting Substrate, Thermo Fisher Scientific) で5分間反応させた後, ゲルドック (ChemiDoc XRS, Bio-Rad) および付属のソフトウェア (Quantity one, Bio-Rad) にて, 各タンパク質発現を解析した。UCP-1, PGC-1 α タンパク質発現は, グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) タンパク質発現で補正し, その値を HFD 群に対する相対値 (%) で示した。

1. 9 統計処理

データは, すべて平均値 $\pm$ 標準誤差 (SE) で示した。体重の変化は, 繰り返しのある二元配置分散分析法により検定した。2群間の差の検定には対応のない t-test を用い, 必要に応じて効果量の算出した。各指標間の関係はピアソンの相関係数を用いた。危険率は5%未満を有意水準とした。

2. 研究結果

2. 1 運動機能評価

8週間後の疲労困憊までの運動回数は, HFD 群で 11.6 ± 0.8 回, HFD + HIIT 群で 20.6 ± 0.9 回で有意に増加した ($P < 0.05$)。一方で, HIIT 後の乳酸値は2群間で有意な差はなかった。CS 活性は HFD 群 (47.0 ± 3.4 nm/min/mg) と比較して, HFD + HIIT 群 (91.5 ± 4.0 nm/min/mg) で有意

表 1 運動機能評価

	HFD 群	HFD + HIIT 群	P 値
運動回数, 回	11.6 ± 0.8	20.6 ± 0.9	< 0.05
運動後 乳酸, mM	19.5 ± 1.0	16.8 ± 1.1	0.12
CS 活性, nm/min/g	47.0 ± 3.4	91.5 ± 4.0	< 0.05

平均 $\pm$ 標準誤差

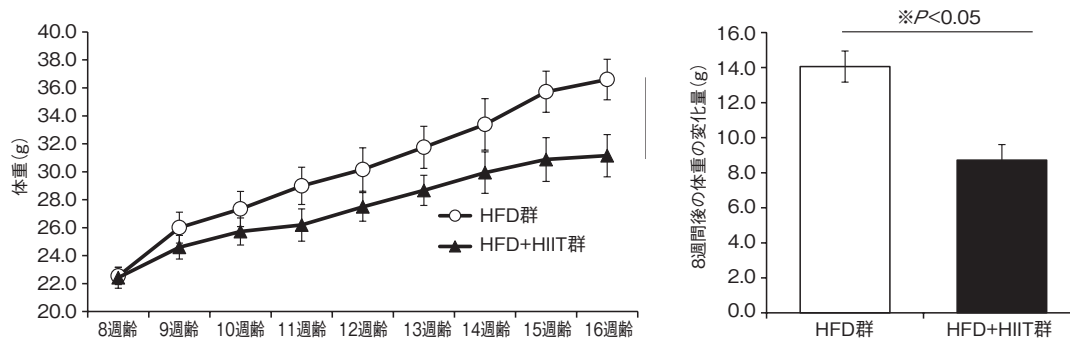


図1 体重変化

に高値を示した ($P < 0.05$).

2. 2 体重変化

8週間の体重変化を図1に示す。両群ともに体重の増加が見られたが、HFD + HIIT 群がHFD 群より体重の増加量は有意に小さかった ($P < 0.05$).

食事餌の摂取量については、トレーニング非実施日では、2群間で有意な差はなかったものの、トレーニング日については、HFD + HIIT 群の摂取量が約30%低下していた。

また脂肪組織の重量を図2に示す。HFD + HIIT 群に比較して、HFD 群の方が、精巣上体脂肪および腸間膜脂肪重量がそれぞれ79.6%および65.2%有意に高値であった ($P < 0.05$)。一方で、鼠径部脂肪や後腹膜脂肪の重量も有意ではないもののHFD 群の方が重い傾向にあった ($P = 0.08$)。内臓については、肝臓の重量が、HFD 群 (1.46 ± 0.09 g) に対し、HFD + HIIT 群 (1.16 ± 0.06 g) で両群に有意差があった ($P < 0.05$)。その他の心、

膵、腎、脾の重量については、両群で有意な差はなかった。骨格筋についても腓腹筋やヒラメ筋の重量は両群に有意な差は見られなかった。

2. 3 酸素摂取量と呼吸商

図3に通常活動日と運動日の体重あたりの酸素摂取量と呼吸商を示す。通常生活日では、体重あたりの酸素摂取量と呼吸商のいずれもHFD 群とHFD + HIIT との間に有意な差はなかった。一方で、運動日については、体重あたりの酸素摂取量が、運動開始1時間後でHFD + HIIT 群の方が有意に高かった ($P < 0.05$) (図3)。ただし、運動強度や運動回数が違うため (表1)、一概にトレーニングの効果であるとは言い難い。一方で、運動後についても体重あたりの酸素摂取量が明期でHFD + HIIT 群の方が高い傾向にあり ($P = 0.06$)、暗記では有意に高値であった ($P < 0.05$)。しかし、HFD 群の体重あたりの酸素摂取量を通常生活日と比べると低下していた。また、呼吸商について

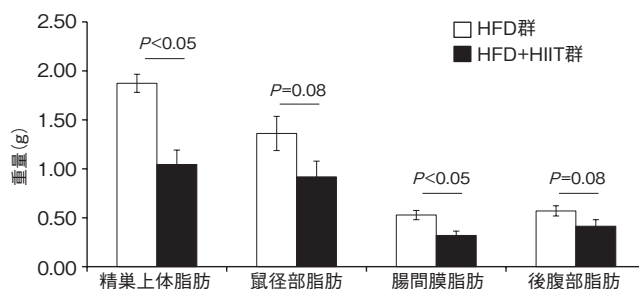


図2 脂肪組織重量

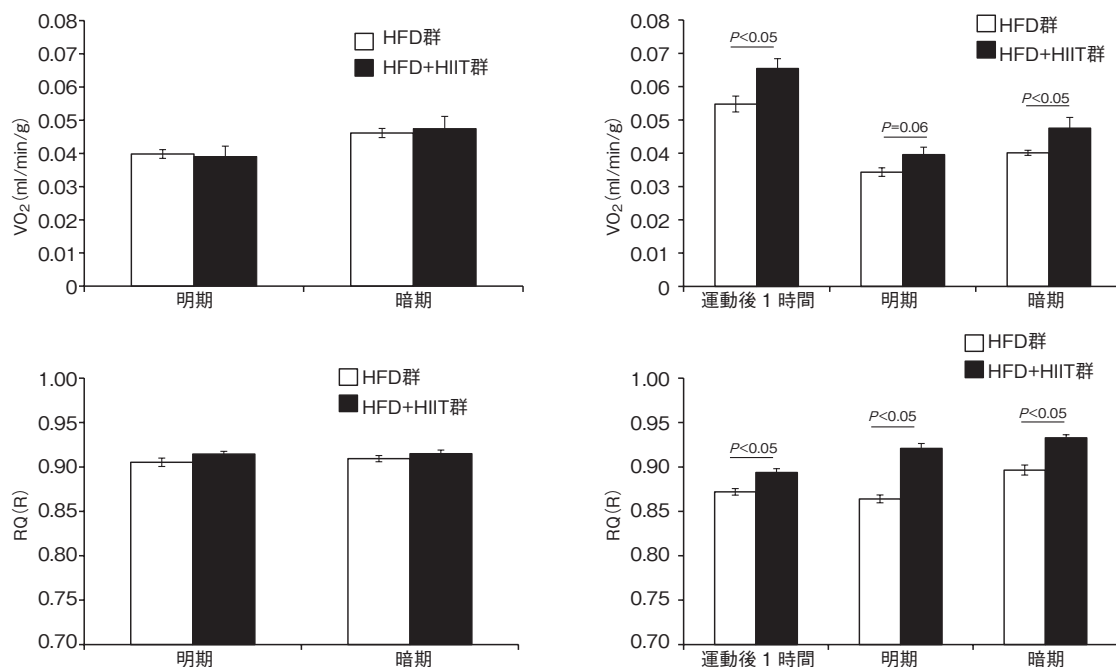


図3 酸素摂取量と呼吸商

は、HFD + HIIT 群の方が有意に高かった（糖質代謝の割合が亢進）。したがって、午前 10 時に運動を行ったことにより、運動日と通常生活日の活動が変化した可能性もある。

2. 4 タンパク質発現

BAT における、UCP-1 タンパク質発現は、HFD + HIIT 群で平均 $11.4 \pm 7.4\%$ 高い傾向があったが、統計的な有意な差はなかった ($P = 0.09, d = 0.85$; 効果量大)。同様に、BAT における、PGC-1 α タンパク質発現についても HFD + HIIT 群で平均 $9.9 \pm 8.1\%$ 高かったが、有意な差は認められなかった ($P = 0.13, d = 0.62$; 効果量中)。

乳酸や血中テストステロンと UCP-1 タンパク質や PGC1- α タンパク質発現に有意な相関関係はなかった。

2. 5 血液検査

表 2 に血液検査の結果を示す。TC, LDL-C, TG, 血糖値が HFD 群と比べて、HFD + HIIT 群

表 2 血液検査

	HFD 群	HFD+HIIT群	P 値
TC, mM	4.7 ± 0.1	3.3 ± 0.1	< 0.05
LDL-C, mM	1.3 ± 0.1	0.8 ± 0.1	< 0.05
HDL-C, mM	1.8 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.1
TG, mM	1.2 ± 0.1	0.6 ± 0.0	< 0.05
血糖, mM	9.7 ± 0.3	7.9 ± 0.3	< 0.05
アディポネクチン, $\mu\text{g/ml}$	9.1 ± 0.3	13.4 ± 0.4	< 0.05
テストステロン, ng/ml	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.76
平均 $\pm$ 標準誤差			

で有意に低値であった ($P < 0.05$)。一方、アディポネクチンについては、HFD 群と比べて、HFD + HIIT 群の方が有意に高値であった ($P < 0.05$)。

3. 考 察

本研究では、HIIT の水泳運動が、肥満・糖代謝の改善作用があるかについて検討を行った。その結果、HIIT により、高脂肪食により誘発された体重、血糖、コレステロール値の増加が抑制された。その理由には、運動後のエネルギー消費量の増大、食事摂取量の抑制、アディポネクチンの増加が関連することが予測できる。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるホルモン（アディ

ポカイン) であり, 骨格筋や肝臓での糖取り込みや脂肪燃焼を AMPK の活性化を介して起こす¹¹⁾。また本研究では評価していないが, 先行研究では, 本様式の一過性運動により, 骨格筋のグルコーストランスポーター 4 (GLUT4) の発現が増加している¹²⁾。運動による体重減少, アディポネクチンの分泌亢進, GLUT4 などが血糖の改善に影響したと推測される。ただし, 体重減少に関しては, HIIT により食事摂取量が減少しているので, 今後は, 食事摂取量を合わせた際 (ペアフィーディング) の体重評価が必要であろう。

運動後は, 運動後過剰酸素摂取量としてエネルギー消費量が增大することは良く知られている。本研究でも運動日のエネルギー消費量が増大した。トレーニングにより運動強度や運動時間が増加したことが, 運動後過剰摂取量を増加させたことは言うまでもないが, 他の要因がある可能性もある。Tsuji らは¹³⁾, ヒトを対象に, HIIT を行い, その後のエネルギー消費量を測定した所, 食事摂取群では 1 日の安静時代謝が約 80kcal 増大したのに対し, 非食事摂取群ではエネルギー消費量の増大は運動後直後のみにとどまった。このことから, HIIT が食事誘発性エネルギー消費量を増大させたと結論している。そこで, 我々は, 本研究の仮説として, エネルギー消費量の増大に BAT 活性が関連するとしていた。BAT は食事誘発性熱産生や³⁾, 交感神経が活性化した際の酸素摂取量を増加させること³⁾ が薬理学的手法や UCP-1 ノックアウトマウスなどを用いて証明されている。また, その BAT 活性のメカニズムの 1 つにテストステロンが関与^{14, 15)} すると予測していた。しかし, 本研究では, テストステロンに群間差は見られなかった。テストステロンの日内変動や個体差が影響している可能性がある。前駆体のデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) などを評価する必要もある。先行研究では, 運動によって BAT が活性化するかについては, 一定の

見解は得られていない。例えば, ランニングでは (1 日 90 分, 週 5 回, 9 週間) BAT 量や UCP-1 の発現が低下し¹⁶⁾。一方, 水泳 (1 日 60 分, 週 5 回, 6 週間) を行うと BAT 量と機能が亢進したとの報告がある⁹⁾。そこで本研究では, 水泳運動を選択した, 交感神経が活性化するとされる高強度運動を行ったが, 効果量は大であるものの UCP-1 タンパク質発現の統計的な有意な亢進は見られなかった。本研究では直腸温の測定は行っていないが, 短時間運動であったため変化は少ないと考えられる。一方で, 上記の水泳の先行研究では, 運動後に直腸温が約 39℃ から 37℃ に 1.5 ~ 2℃ 低下している⁹⁾。水泳運動による BAT 活性の亢進には, 体温 (特に深部温) に影響が出る程度の運動時間が必要なのかもしれない。また, 近年, 肩甲骨間の BAT とは起源が異なり, 白色脂肪から誘導されるベージュ脂肪細胞 (褐色脂肪様細胞) の存在が明らかとなりつつある。ベージュ脂肪細胞は, マウスやラットでは鼠径部の皮下脂肪部位などに存在しており, 寒冷環境のみならず, 運動でも褐色化するとの報告がされはじめており, 液性因子としては乳酸, イリシン, IL-6 などが, 関与することが In vitro により証明されてきている¹⁷⁾。今後は, BAT 部位のみならず皮下脂肪部位の UCP-1 発現を評価するとともに, 活動量の評価, 食事摂取後のエネルギー消費量の評価, $\beta 3$ アドレナリン作動薬注入後のエネルギー消費量の評価, さらに, UCP-1 を KO した際の上記の影響について検討する必要もある。

4. 結 論

HIIT の水泳トレーニングにより, 高脂肪食により誘発される体重増加, TC, LDL-C, 血糖上昇を抑制し, またアディポネクチン分泌量を増加させた。さらに運動後のエネルギー消費量を増大させた可能性もある。肩甲骨間 BAT の UCP-1 や PGC1- α タンパク質発現については増加する可

能性はあるものの統計的な変化は見る事ができなかった。

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。

文 献

- 1) Tabata I., Irisawa K., Kouzaki M., Nishimura K., Ogita F., Miyachi M., Metabolic profile of high intensity intermittent exercises, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **29**: 390-395(1997)
- 2) Horii N., Hasegawa N., Fujie S., Uchida M., Miyamoto-Mikami E., Hashimoto T., et al., High-intensity intermittent exercise training with chlorella intake accelerates exercise performance and muscle glycolytic and oxidative capacity in rats, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **312**(4): R520-R528(2017)
- 3) Cannon B., Nedergaard J., Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol. Rev.*, **84**(1): 277-359(2004)
- 4) Fuse S., Nirengi S., Amagasa S., Homma T., Kime R., Endo T., et al., Brown adipose tissue density measured by near-infrared time-resolved spectroscopy in Japanese, across a wide age range, *J. Biomed. Opt.*, **23**(6): 1-9(2018)
- 5) Matsushita M., Yoneshiro T., Aita S., Kameya T., Sugie H., Saito M., Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans, *Int. J. Obes. (Lond.)*, **38**(6): 812-817(2014)
- 6) Nirengi S., Homma T., Inoue N., Sato H., Yoneshiro T., Matsushita M., et al., Assessment of human brown adipose tissue density during daily ingestion of thermogenic capsinoids using near-infrared time-resolved spectroscopy, *J. Biomed. Opt.*, **21**(9): 091305(2016)
- 7) Nirengi S., Amagasa S., Homma T., Yoneshiro T., Matsumiya S., Kurosawa Y., et al., Daily ingestion of catechin-rich beverage increases brown adipose tissue density and decreases extramyocellular lipids in healthy young women, *Springerplus.*, **5**(1): 1363(2016)
- 8) Yoneshiro T1., Aita S., Matsushita M., Kayahara T., Kameya T., Kawai., et al., Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans, *J. Clin. Invest.*, **123**(8): 3404-3408(2013)
- 9) 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)
- 10) Suga T., Kinugawa S., Takada S., Kadoguchi T., Fukushima A., Homma T., et al., Combination of exercise training and diet restriction normalizes limited exercise capacity and impaired skeletal muscle function in diet-induced diabetic mice, *Endocrinology*, **155**: 68-80(2014)
- 11) Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., et al., Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat. Med.*, **8**(11): 1288-1295(2002)
- 12) Fujimoto E., Machida S., Higuchi M., Tabata I., Effects of nonexhaustive bouts of high-intensity intermittent swimming training on GLUT-4 expression in rat skeletal muscle, *J. Physiol. Sci.*, **60**(2): 95-101(2010)
- 13) Tsuji K., Xu Y., Liu X., Tabata I., Effects of short-lasting supramaximal-intensity exercise on diet-induced increase in oxygen uptake, *Physiol. Rep.*, (2017)
- 14) Kim N., Kim J., Yoo C., Lim K., Akimoto T., Park J., Effect of acute mid-intensity treadmill exercise on the androgen hormone level and uncoupling protein-1 expression in brown fat tissue of mouse, *J. Exerc. Nutrition. Biochem.*, **22**(1): 15-21(2018)
- 15) Nigro P., Middelbeek R.J.W., Alves C.R.R., Albertson B., Rowland L.A., Alves-Wagner A.B., et al., Sexual-Dimorphism in Exercise-Induced Beiging and Altered Mitochondrial Function in Inguinal White Adipose Tissue (iWAT) from the Mouse, *Diabetes.*, **67**(supplement 1)(2018)
- 16) 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)
- 17) Kajimura S., Spiegelman B.M., Seale P., Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation, *Cell Metab.*, **22**(4): 546-559(2015)