褐色脂肪組織の機能制御における 食品成分の多様な作用機序の解明と生活習慣病予防への応用

米 代 武 司
東北大学大学院医学系研究科 分子代謝生理学分野 准教授

緒　言

肥満は心疾患や脳血管疾患などの生活習慣病の最大の危険因子である。肥満患者数は世界的に増加しており、効果的な治療法の開発が急務になっている。褐色脂肪組織は、寒冷刺激に応じて熱産生を行う特殊な脂肪組織であり、小型げっ歯類や冬眠動物でよく発達しており、体温と肥満度の調節に寄与していることが知られている。実際、実験動物では積極的な活性化によって食事性肥満やインスリン抵抗性が改善する。

一方、ヒトでは長らく、成人期以降には褐色脂肪組織は存在せず、そのため生理的意義もないと信じられていた。しかし、2009年に陽電子放射断層撮影（FDG-PET/CT）を用いた全身検索法が確立されると、成人にも高頻度に存在することが明らかにされた[1)]。これにより「成人には存在しないのだから生理的意義もない」という従来の定説が白紙に戻され、小型げっ歯類と同様、褐色脂肪が生活習慣病予防のための刺激標的になる可能性に期待が集まった。

本研究では、ヒト褐色脂肪組織の生理的意義を実証し、栄養学的活性化法の開発するとともに、褐色脂肪組織の刺激応答性や活性に見られる個人差の規定因子を解明することを目的とした。

方法と結果

1）ヒト褐色脂肪組織のエネルギー消費能と抗肥満効果

健康な若年被験者を対象にFDG-PET/CTを用いて褐色脂肪組織の代謝活性を評価し、高活性群と低活性群の2群に分けた。次に、呼気分析法により安静時（室温27℃）及び寒冷刺激後（室温19℃、2時間）のエネルギー消費量を測定した。寒冷刺激に応じたエネルギー消費量の上昇量（寒冷誘導熱産生量）は低活性群に比べ、高活性群の方が有意に高値を示した[2,3)]。一方、褐色脂肪組織の活性や検出率は加齢に伴って低下し、逆に肥満度（BMI）や内臓脂肪面積は上昇したことから、褐色脂肪組織の加齢に伴う機能低下が中年期以降の肥満の一因になっていることが示唆された[4)]。重要なことに、褐色脂肪低活性者を対象として慢性的な寒冷刺激（16℃、2時間/日、6週間）を行ったところ、褐色脂肪組織の量と活性が増加し、体脂肪量が減少した[5)]。これの知見から、ヒトにおいても褐色脂肪組織が肥満や生活習慣病予防のための有効な刺激標的になることが実証された。

2）食品成分を用いた寒冷模倣によるヒト褐色脂肪組織の活性化

寒冷刺激を日常生活に取り入れることは容易でないため、臨床応用は困難と言わざるを得なく、代替刺激法の開発が必要であった。そこで、温度感受性TRPチャネルが消化管にも発現する事実に着目し、TRP刺激活性を持つ食品成分の経口摂取の効果を検証した。まず、TRPV1とTRPA1へのアゴニスト活性を有するカプシノイド（トウガラシ品種CH19甘に含有されるカプサイシン類縁体）の効果を調べたところ、褐色脂肪高活性者では、カプシノイド9 mgの単回摂取から30〜90分後にエネルギー消費量の有意な上昇が認められ、プラセボカプセルでは変化しなかった[6)]。しかし、低活性者ではカプシノイド単回摂取による応答は認められなかった。次に、低活性者のみを対象に慢性摂取試験を行ったところ（9 mg/日、6週間）、褐色脂肪熱産生量が上昇し、カプシノイドを用いた再活性化が示唆された。同様に、TRPA1アゴニスト活性を有する茶カテキン（540 mg）についても検証したところ、単回摂取による褐色脂肪熱産生の上昇と慢性摂取による熱産生能の上昇が認められた[7)]。これらの結果から、TRP刺激性食品成分によって寒冷刺激の効果を模倣することが可能であり、褐色脂肪組織の活性化と増量が可能なことが実証された（図1）[8)]。

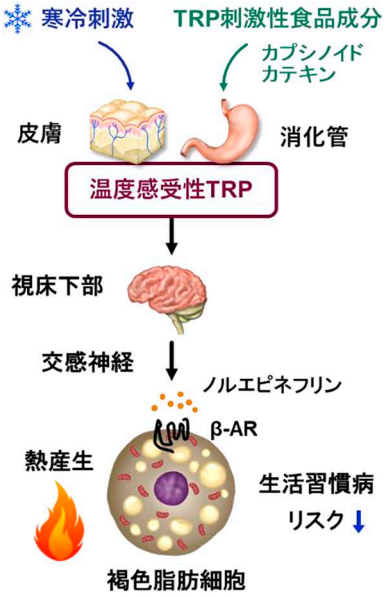


図1　食品成分を用いた温度感受性TRP刺激による褐色脂肪組織の活性化

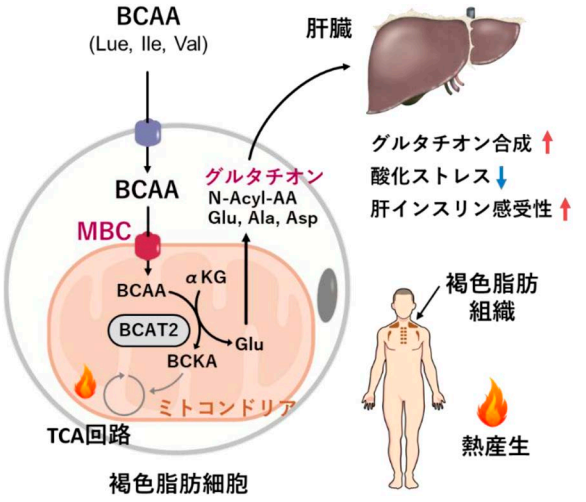


図2　BCAAを起点とした褐色脂肪組織の活性化と臓器連関を介した代謝制御

3）BCAAが褐色脂肪の働きと糖代謝の制御に不可欠であることを解明

次に、効率的な褐色脂肪組織の活性化を実現するためには、ミトコンドリア代謝に必須なエネルギー基質を明らかにする必要があると考え、褐色脂肪高活性者と低活性者の血中代謝物動態を網羅的に調べた。その結果、分岐鎖アミノ酸（BCAA）の血中濃度が寒冷応答性かつ褐色脂肪活性依存的に低下することを見出した[9]。次に、マウスを用い、BCAAの一つであるロイシンの放射性同位体を用いたPET/CTを行ったところ、褐色脂肪組織におけるロイシン利用が寒冷刺激により高まることが確認された。BCAA分解律速酵素であるBCKDHAを褐色脂肪細胞特異的に欠損したマウスを作製したところ、褐色脂肪組織の熱産生機能障害とインスリン抵抗性を呈した[9]。さらに、ミトコンドリアBCAAトランスポーター（MBC）を同定することに成功し、これが褐色脂肪細胞におけるBCAA利用と熱産生に不可欠であることを明らかにした[9,10]。興味深いことに、BCAAは熱産生の燃料としてTCA回路中間体の供給源になるだけでなく、グルタチオンなどのレドックス関連代謝産物の合成原料になり、この代謝産物を介して肝臓と臓器連関をしてインスリン感受性を制御することを明らかにした（図2）[11]。これは、褐色脂肪組織の代謝改善効果がエネルギー消費のみに依存しないことを意味しており、その応用可能性に強い期待を持てる[12–14]。

4）褐色脂肪機能の個人差を規定する経世代的運命決定機構

上記の成果を臨床応用する上で障壁となるのは、褐色脂肪組織に見られる大きな個人差である。この個人差には遺伝要因が関与するものの[15]、その説明力は極めて限定的であり、他の規定因子は不明であった。一方マウスでは、受精前に父マウスに寒冷刺激を与えると仔マウスの熱産生が高まることが報告された[16]。そこで我々は、成人被験者の褐色脂肪組織をFDG-PET/CTまたは近赤外時間分解分光法で調べ、受精時期との関連を解析した。その結果、受精時期が寒冷期だった者では、温暖期だった者に比べ、褐色脂肪組織の活性が高いことを見出した[17]。これと一致して、受精時期が寒冷期だった者では、二重標識水法で調べた総エネルギー消費量が約5.8%高く、BMIが有意に低値を示いことを見出した。気象学的な解析を行ったところ、受精前の外気温度が低いことと日内寒暖差が大きいことが経世代的運命決定のトリガーであることが示唆された。これらの知見から、褐色脂肪組織を起点とした経世代的エネルギー代謝調節機構が明らかになった。これは、既知の胎児期プログラミング仮説（DOHaD）とは異なるため、受精前プログラミング仮説（Pre-fertilization Origin Health and Disease: PfOHaD）として提唱した（図3）[18]。

考　　察

本研究により、食品成分を介した褐色脂肪組織の活性化方法や機能制御機構が明らかになった。BCAA由来代謝物の役割は、熱産生によらない真機能として捉える

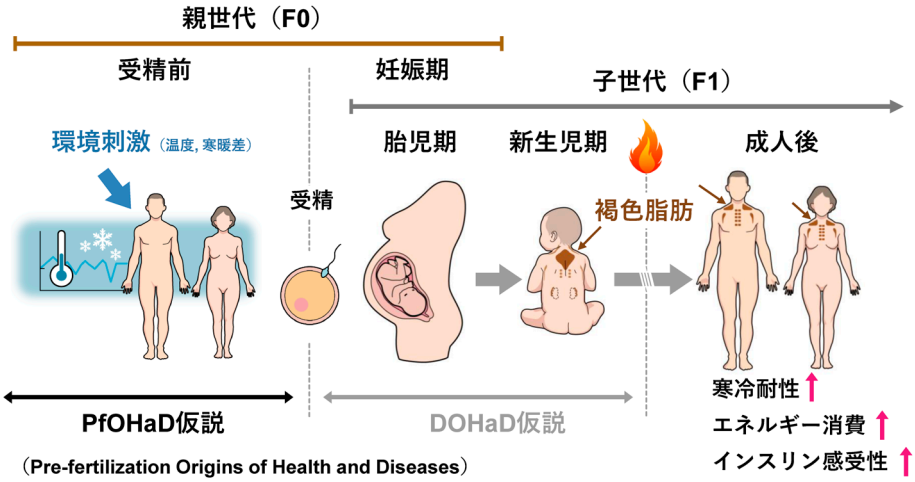


図3　環境曝露情報の経世代的伝搬による褐色脂肪組織の運命決定と生活習慣病リスク

ことが可能である。今後、生理活性代謝産物・タンパク質の分泌を介した代謝制御機構の全容が解明されることが期待される[19]。PfHOHaD概念に基づく褐色脂肪組織の運命決定は、エピゲノムの経世代的伝搬を示唆するものである。今後、大規模疫学的研究による再現性の確認や、栄養摂取状況を含めた寒冷以外のトリガーの影響を明らかにする必要がある。これらが解明されることにより、褐色脂肪組織を標的とした新たな生活習慣病予防法の確立と社会実装の実現につながることが期待される。

要　約

本研究では、食品成分による褐色脂肪組織の機能制御機構と代謝改善効果を解明し、褐色脂肪活性の個人差を規定する要因として経世代的運命決定機構の存在を明らかにした。具体的には、(1) 寒冷刺激による褐色脂肪組織の活性化によってエネルギー消費が亢進して体脂肪が減少すること、(2) 温度感受性チャネルに対するアゴニスト活性を有する食品成分を用いて寒冷刺激の効果を模倣できること、(3) 効率的な活性化には食事由来アミノ酸であるBCAAのミトコンドリア分解が不可欠であること、(4) 褐色脂肪組織の活性化応答性に見られる個人差は経世代的運命決定により規定されることを明らかにした。これらの成果は、歯止めの効かない生活習慣病の蔓延を「食の科学」でくい止める方策の開発及び個別化予測医療の実現に役立つ知見である。

謝　辞

この度は、栄誉ある三島海雲学術賞を賜り、大変光栄に存じます。財団関係者の皆様、学術審査委員の先生方に深謝いたします。本研究は、北海道大学の斉藤昌之名誉教授、カリフォルニア大学サンフランシスコ校の梶村真吾教授、東北大学の酒井寿郎教授をはじめ、多くの先生のご指導と共同研究者の皆様のご支援により実施されました。また、本研究は日本学術振興会、科学技術振興機構、日本医療研究開発機構の研究助成を受けて実施しました。厚く御礼申し上げます。

文　献

1) M. Saito, et al.: Diabetes, 58, 1526–1531, 2009.
2) T. Yoneshiro, et al.: Obesity (Silver Spring), 19, 13–16, 2011.
3) T. Yoneshiro, et al.: Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 310, R999-R1009, 2016.
4) T. Yoneshiro, et al.: Obesity (Silver Spring), 19, 1755–1760, 2011.
5) T. Yoneshiro, et al.: J. Clin. Invest., 123, 3404–3408, 2013.
6) T. Yoneshiro, et al.: Am. J. Clin. Nutr., 95, 845–850, 2012.
7) T. Yoneshiro, et al.: Am. J. Clin. Nutr., 105, 873–881, 2017.
8) T. Yoneshiro, et al.: Handb. Exp. Pharmacol., 251, 359–379, 2019.
9) T. Yoneshiro, et al.: Nature, 572, 614–619, 2019.
10) T. Yoneshiro, et al.: Elife, 10, e66865, 2021.
11) A.R.P. Verkerke, et al.: Cell, 187, 2359–2374 e2318, 2024.
12) Z. Brown, T. Yoneshiro : Endocr. J., 71, 89–100, 2024.
13) Z. Brown, T. Yoneshiro : Endocrinol. Metab. (Seoul), 39, 839–846, 2024.
14) T. Yoneshiro, et al.: Trends Endocrinol. Metab., 36, 693–695, 2025.
15) T. Yoneshiro, et al.: Int. J. Obes. (Lond.), 37, 993–998, 2013.
16) W. Sun, et al.: Nat. Med., 24, 1372–1383, 2018.
17) T. Yoneshiro, et al.: Nat. Metab., 7, 778–791, 2025.
18) T. Yoneshiro, et al.: J. Physiol. Anthropol., 44, 11, 2025.
19) D. Wang, et al.: Cell Metab., 2026 (in press).

著者紹介



米代　武司（ヨネシロ　タケシ）

2007年3月　天使大学看護栄養学部栄養学科　卒業
2010年3月　天使大学大学院看護栄養学研究科　博士前期課程修了
2013年3月　北海道大学大学院医学研究科　博士課程修了
2013年4月　北海道大学大学院医学研究科　博士研究員（学振―PD）
2016年7月　米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校　Postdoctoral Fellow
2020年4月　東京大学先端科学技術研究センター代謝医学分野　特任助教
2022年4月　東京大学先端科学技術研究センター代謝医学分野　准教授
2023年4月　東北大学大学院医学系研究科分子代謝生理学分野　准教授
〈研究テーマと抱負〉
専門分野：分子代謝栄養学
現代における生活習慣病の蔓延に歯止めをかけるためには、新たな予防法の開発が不可欠です。エネルギー恒常性に寄与する褐色脂肪組織の生理的意義と制御機構を解明し、分子栄養学的に活性化する方法を開発し、健康寿命の進展に貢献することを目指します。