

## 寒冷曝露時におけるヒト褐色脂肪組織活性評価方法の比較検討

**Comparison of methods for evaluating  
human brown adipose tissue activity during cold exposure**

非会員 ○小堀 祐資 (北海道大学)	非会員 松本 健太郎 (北海道大学)
正会員 若林 斉 (北海道大学)	非会員 亀谷 俊満 (LSI 札幌クリニック)
非会員 松下 真美 (天使大学)	非会員 前田 享史 (九州大学)
非会員 斉藤 昌之 (北海道大学)	

Yusuke KOBORI\*<sup>1</sup> Kentaro MATSUMOTO\*<sup>1</sup> Hitoshi WAKABAYASHI\*<sup>1</sup> Toshimitsu KAMEYA\*<sup>2</sup>

Mami MATSUSHITA\*<sup>3</sup> Takafumi MAEDA\*<sup>4</sup> Masayuki SAITO\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> Hokkaido University \*<sup>2</sup> LSI Sapporo Clinic \*<sup>3</sup> Tenshi College \*<sup>4</sup> Kyushu University

The purpose of this study was to compare methods for evaluating human brown adipose tissue activity during cold exposure. We performed cold exposure test and measured metabolic rate, rectal and skin temperatures, subcutaneous tissue temperature. As a result, supraclavicular subcutaneous tissue temperatures and skin temperature measured by a thermograph correlated with brown adipose tissue activity (SUVmean), which is evaluated by standard method using FDG-PET/CT, both in summer and winter during gradual cold exposure, while supraclavicular skin temperatures measured by thermistor and chest subcutaneous tissue temperatures didn't correlate. This means that supraclavicular subcutaneous tissue temperatures can be an alternative index of human brown adipose tissue activity instead of SUVmean.

## 1. 背景, 目的

近年の研究により、鎖骨上窩付近や脊柱周囲等に存在し、寒冷刺激により非震え産熱を亢進する褐色脂肪組織 (BAT) は、肥満および糖尿病などの生活習慣病を予防・解消する可能性があることが報告されている<sup>1)</sup>。この BAT 活性化を意図したライフスタイルの例として、適度な寒冷負荷をかけて褐色脂肪組織の機能を日常的に顕在化させるような空調設備や、外気浴や寒気浴といった冬季における屋外滞在時間の増加などが考えられる。BAT 存在量には幅広い個人差が確認されていることから、BAT 活性化によるエネルギー消費量増加を意図した住環境や職場環境の温度条件などの制御・導入に際しては、事前に個々人の BAT 活性度を把握する必要がある。

しかし、現在 BAT の標準的な評価方法である FDG-PET/CT (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography) は、時間・費用・放射線被曝等の問題を抱えている。そのため、安価で簡便かつ非侵襲的に測定が可能で、また、生理的活性の経時変化を捉えることができる BAT 活性評価方法の開発が必要とされている。

FDG-PET/CT の代替法として、いくつかの BAT 活性評価方法が考案されている。サーモグラフや皮膚温度計で測定した鎖骨上窩皮膚温により鎖骨上窩に存在する

BAT の産熱反応を評価する方法<sup>2)</sup>や、近赤外線分光法 (NIRS) で測定した鎖骨上窩付近の組織酸素動態により BAT 内の毛細血管やミトコンドリア濃度を評価する方法<sup>3)</sup>が挙げられる。しかし、いずれも費用や精度上の制限がある。

本研究では、FDG-PET/CT に代わる BAT 活性評価指標として、先行研究で報告されている鎖骨上窩の皮膚温に加えて、外部環境や皮膚血流応答の影響を受けにくい鎖骨上窩の皮下組織温を新たに用い、各指標の妥当性を比較検証することを研究目的とした。

## 2. 方法

### 2.1 FDG-PET/CT による BAT 活性度の測定

健康な青年男性 15 名を対象とした。FDG とは、フッ素の放射性同位元素 (<sup>18</sup>F) でラベルした非代謝性のグルコースであり、糖代謝の亢進が見られる部位に集積し、PET/CT 検査により、集積箇所および強度を測定することができる。被験者は、19°C に設定した部屋で薄手のガウンを着用し座位安静にした。被験者は足裏をタオルで巻いた氷に間欠的に接触させ、1 時間安静にした後、別室にて FDG の静脈注入を行い、再度 19°C に設定した部屋に戻り、1 時間同様に間欠的に足裏冷却を行いながら座位安静にした。その後、PET/CT 装置による撮像を行

い、褐色脂肪の活性度の指標となる鎖骨上窩 Mean Standard Uptake Value (SUVmean)を測定した。SUVとは、FDG集積強度を指し、FDGが全身に均等に集積した場合のFDG濃度をSUV = 1.0と定義する。SUVmean  $\geq$  2.0をBAT陽性(+)群、SUVmean < 2.0をBAT陰性(-)群として、被験者を2群に分類した。

## 2.2 寒冷曝露実験

夏季、冬季に同じプロトコルで実験を実施した。被験者はランニングパンツ(0.1clo)を着用し、人工気候室で150分間の仰臥位安静を保った。室温28°C、湿度40%から開始し、10分後から20分間かけて18°Cまで低下させ、その後90分間18°Cで維持し、120分後から30分間かけて11°Cまで低下させた。実験開始0分から10分までを安静時代謝区間、30分から120分までを非震え産熱誘発区間、120分から150分までを震え産熱誘発区間とした(図1)。その間に、室温、相対湿度、酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ )、筋電位(大胸筋)、皮膚温(前額部、胸部、前腕部、手背部、大腿部、下腿部、足背部、鎖骨上窩)、皮下組織温(鎖骨上窩、胸部)、直腸温、皮膚血流量(鎖骨上窩、胸部)、主観申告(温熱的快適感、全身温冷感、全体震え尺度)を測定した。皮膚温は接触型皮膚温計と、非接触型皮膚温計であるサーモグラフィを用いて測定した。皮下組織温は、皮下約1cm深度の組織温を指し、熱流補償法式組織温度計を用いて測定した。

## 3. 結果, 考察

鎖骨上窩皮膚温と胸部皮膚温、胸部皮下組織温は、BAT陽性(+)群、BAT陰性(-)群、の2群間で差は示さず、時間の経過と共に低下した。鎖骨上窩皮下組織温、直腸温はBAT陰性(-)群に比べ、BAT(+)群で有意に高値を示した( $p < 0.05$ )

BATが活性するとされる非震え産熱誘発区間終盤115~120分において、接触型皮膚温計により測定された鎖骨上窩皮膚温、胸部皮膚温、胸部皮下組織温は、鎖骨上窩SUVmeanとの関係が示されなかったが、サーモグラフィにより測定された鎖骨上窩皮膚温は冬季において、鎖骨上窩皮下組織温と直腸温は、夏季冬季ともに、SUVmeanとの間に有意な正の相関が示された( $p < 0.05$ )。

接触型皮膚温計により測定された鎖骨上窩皮膚温が鎖骨上窩SUVmeanとの間に相関を示さなかった理由として、皮膚温は外部環境の影響を直接受けるため、BATによる産熱を捉えることができなかったためと考えられる。一方で、サーモグラフィは鎖骨上窩皮膚温の温度分布を捉えることで、BAT活性評価位置の選定が可能であることから、接触型皮膚温計よりも高精度でBAT活性を評価することが期待された。結果としては、冬季において有意な正の相関を示したことから( $p < 0.05$ )、冬季においての

みBAT活性評価指標となり得ると考えられる。皮膚血流応答による皮膚温への影響を除外する目的で、BAT活性の影響が無い胸部を鎖骨上窩に対するリファレンスとして用い、[鎖骨上窩皮膚温-胸部皮膚温]によりBAT活性評価の妥当性を検討したが、鎖骨上窩皮膚温と同様に、相関は示されなかった。胸部組織皮下組織温は、BAT活性の影響を受けず、主に大胸筋などの震え産熱を反映する指標のため、相関を示さなかったと考えられる。

鎖骨上窩皮下組織温が鎖骨上窩SUVmeanとの間に有意な正の相関を示した理由として、皮下組織温は、皮膚温に比べて外部環境の影響が小さく、BAT代謝産熱や体内深部からBAT周囲に豊富に存在する血管床<sup>4)</sup>に供給される血液からの熱移動を反映しているためと考えられる。また、核心温を示す直腸温も鎖骨上窩SUVmeanとの間に有意な正の相関が示された( $p < 0.01$ )。この結果から、BAT産熱の亢進が核心温の高値に貢献すると考えられたが、上述したとおり、BAT活性が高い冬季だけではなく、BAT活性の低い夏季においても、有意な正の相関が示されている( $p < 0.05$ )。よって、BAT産熱に関わらず核心温が高く維持された体内深部からBAT周囲の血管床への血流熱輸送により、鎖骨上窩皮下組織温が高値に保たれ、BAT産熱の寄与は小さい可能性がある。BAT陽性(+)群において、核心温が高値を示す理由として、BATの高活性化は、核心温を高値に維持するような寒冷適応、または遺伝子タイプの副次的な結果である可能性も考えられる。

## 4. まとめ

本研究では、安価で簡便かつ非侵襲的に測定が可能なBAT活性評価指標の妥当性を比較検討した。鎖骨皮膚温や胸部皮膚温、胸部皮下組織ではBAT活性評価に制限があるのに対して、直腸温と鎖骨上窩皮下組織温は、夏季、冬季ともにBAT活性を評価できる指標であると考えられる。ただし、直腸温は測定が容易ではない点を考慮して、より測定が容易な鎖骨上窩皮下組織温をBAT活性評価指標として提案する。

## 参考文献

- 1) Saito M, et al. *Diabetes*, 58, pp.1526-1531 (2009)
- 2) Boon M R, et al. *PloS one*, 9(6), e98822 (2014)
- 3) Nirengi S, et al. *Obesity*, 23(5), pp.973-980 (2015)
- 4) Nirengi et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(9), 2214 (2019)

## 謝辞

本研究は以下の研究助成を受けて行われた。科学研究費補助金(基盤研究(B)), ヒトの寒冷適応能の全身的協働に見られる多様性と運動習慣による相乗効果, 2019年4月~2023年3月, 課題番号26291099, 若林 斉 (研究代表者)