

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 候補者研究業績

<奨励賞>

1. 候補者

研究題目:(和)	食品成分による褐色脂肪の活性化と抗肥満効果に関する研究		
(英)	Study on activation of brown adipose tissue by food ingredients and its anti-obesity effects		
氏名:(和)	米代武司		
(英)	Takeshi Yoneshiro		
所属機関:(和)	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		
(英)	Assistant Professor, Division of Metabolic Medicine, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo		
学位:	博士(医学)	最終学歴:	平成25年3月、北海道大学 大学院医学研究科博士課程修了(短縮修了)
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他		
履歴	平成24年4月 北海道大学大学院医学研究科 解剖学講座 組織細胞学分野 研究員 (JSPS 特別研究員 DC2) 平成26年4月 北海道大学大学院獣医学研究科 基礎医学分野 生化学教室 博士研究員 (JSPS 特別研究員 PD) 平成28年7月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 糖尿病センター 博士研究員 (JSPS 特別研究員 PD・海外特別研究員) 令和2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 令和3年2月 東京大学先端科学技術研究センター 代謝医学分野 助教		
会員番号:		入会年度:	2011年度

## 2. 研究業績要旨(1,000 字以内)

褐色脂肪組織(brown adipose tissue; BAT)は、寒冷刺激により活性化して発熱する特殊な組織で、実験動物では体温とエネルギーバランス(肥満度)の調節に寄与する。一方、ヒトでは、BAT は新生児には存在するが、成人期以降には消失していると信じられてきた。しかし、この定説は 2009 年に北海道大学の齊藤昌之名誉教授により覆され、ヒト成人にも高頻度に BAT が存在することが判明した。

候補者は 2008 年から齊藤教授の下でヒトBATの研究に携わり、エネルギー消費への寄与や加齢に伴う肥満の抑制作用を世界に先駆けて報告した(論文 19、20)。また、継続的な寒冷刺激により一旦、退縮した BAT の再活性化・増量に初めて成功し、これにより体脂肪減少効果が得られることを明らかにした(論文 14)。これらの成果は国際的にも高く評価され、この 3 報の被引用数は計 1,650 回を超え、北米肥満学会最優秀論文賞を受賞した。

次に候補者は、臨床応用可能なBAT増量法の確立を目指して、寒冷刺激に代わる刺激法を探索した。管理栄養士である候補者は、温度感受性TRPチャンネルに対するアゴニスト活性を有する食品成分に着目した。これらの経口摂取が代替刺激法になるかを検証したところ、食品成分であるカプシノイドや緑茶カテキンなどがヒトBAT活性化作用を持つことを見出した(論文 1、9、17)。食品成分による BAT 活性化に関しては世界を圧倒的にリードしており、関連国際誌に複数の総説を執筆した(論文 6、13、16)。

次に候補者は、臨床研究と基礎研究を高いレベルで両立できる研究者を志し、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)へ留学して基礎研究に身を投じた。UCSF では、遺伝子改変技術やオミクス解析などを駆使し、BAT 熱産生に不可欠な新たな栄養素として分岐差アミノ酸(BCAA)を特定するとともに、新規ミトコンドリア BCAA トランスポーターを同定した(論文 2、4)。Nature 誌に発表した論文はPubMedの全科学領域の中でアクセスランキング 1 位を獲得した。

以上のように、候補者はこれまで BAT を標的とした肥満予防法の確立を目指して栄養生理学的研究に従事し、当該領域に複数のブレイクスルーをもたらしてきた。現在は、東京大学にて栄養環境によるエピゲノムを介した BAT 代謝運命決定機構の解明に挑んでいる。

### 3. 報文等のリスト

(1) 論文等(20 編以内) 主要な 5 編に○印を付すこと。

- \*1. Yoneshiro T[責任著者], Matsushita M, Sugita J, Aita S, Kameya T, Sugie H, Saito M. Prolonged treatment with Grains of Paradise (*Aframomum melegueta*) extract recruits adaptive thermogenesis and reduces body fat in humans with low brown fat activity. *J Ntr Sci Vitaminol* 67: 99-104, 2021
- 2. Yoneshiro T, Kataoka N, Walejko J, Ikeda K, Brown Z, Yoneshiro M, McGarrah RW, White PJ, Nakumra K, Kajimura S. Metabolic flexibility via mitochondrial BCAA carrier SLC25A44 is required for optimal fever. *eLife* 10: e66865, 2021
3. Yoneshiro T[責任著者], Rodríguez-Rodríguez R, Betz MJ, Rensen PCN. Editorial: Current challenges for targeting brown fat thermogenesis to combat obesity. *Front Endocrinol* 11: 600341, 2020
- 4. Yoneshiro T\*, Wang Q\*, Tajima K, Matsushita M, Maki H, Igarashi K, Dai J, White PJ, McGarrah RQ, Ilkayeva OR, Deleeye Y, Oguri Y, Kuroda M, Ikeda K, Li H, Ueno A, Ohishi M, Ishikawa T, Kim K, Chen Y, Sponton CH, Pradhan RN, Majd H, Greiner VJ, Yoneshiro M, Brown Z, Chondronikola M, Takahashi H, Goto T, Kawada T, Sidossis L, Szoka FC, McManus MT, Saito M, Soga T, Kajimura S. BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44. *Nature* 572: 614-619, 2019 \*Equal contribution  
PubMed access ranking (Trending Article) No.1 獲得. Research highlight in *N Engl J Med* 2019; *Nat Rev Endocrinol* 2019; *Nat Metab* 2019.
5. Yoneshiro T\*[責任著者], Shin W\*, Machida K, Fukano K, Tsubota A, Chen Y, Yasui H, Inanami O, Okamatsu-Ogura Y, Kimura K. Differentiation of bone marrow-derived cells toward thermogenic adipocytes in white adipose tissue induced by the  $\beta$ 3 adrenergic stimulation. *FASEB J* 33: 5196-5207, 2019 \*Equal contribution
6. Yoneshiro T[責任著者], Matsushita M, Saito M. Translational aspects of brown fat activation by food-derived stimulants. *Handb Exp Pharmacol* 251: 359-379, 2019
7. Chen Y, Ikeda K, Yoneshiro T\*, Scaramozza A\*, Tajima K, Wang Q, Kim K, Shinoda K, Sponton CH, Brown Z, Brack A, Kajimura S. Thermal stress induces glycolytic beige fat formation via a myogenic state. *Nature* 565: 180-185, 2019 \*Equal contribution
8. Yoneshiro T, Kaede R, Nagaya K, Saito M, Aoyama J, Elfeky M, Okamatsu-Ogura Y, Kimura K, Terao A. Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) seed extract stimulates brown fat thermogenesis and protects mice against obesity, inflammation, and insulin resistance. *Nutr Res* 58: 17-25, 2018
- 9. Yoneshiro T[責任著者], Matsushita M, Hibi M, Tone H, Takeshita M, Yasunaga K, Katsuragi Y, Kameya T, Sugie H, Saito M. Tea catechin and caffeine activate brown adipose tissue and increase cold-induced thermogenic capacity in humans. *Am J Clin Nutr* 105: 873-881, 2017

Research highlight in Faculty of 1000 Prime

10. Yoneshiro T, Kaede R, Nagaya K, Aoyama J, Saito M, Izawa S, Okamatsu-Ogura Y, Kimura K, Terao A. Royal jelly ameliorates diet-induced obesity and glucose intolerance by promoting brown adipose tissue thermogenesis in mice. *Obes Res Clin Pract* 12: 127-137, 2018
11. Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, Camporez JP, Maki H, Homma M, Shinoda K, Chen Y, Lu X, Maretich P, Tajima K, Ajuwon KM, Soga T, Kajimura S. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med* 23: 1454-1465, 2017
12. Yoneshiro T [責任著者], Matsushita M, Nakae S, Kameya T, Sugie H, Tanaka S, Saito M. Brown adipose tissue is involved in the seasonal variation of cold-induced thermogenesis in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310: R999-R1009, 2016
13. Yoneshiro T, Saito M. Activation and recruitment of brown adipose tissue as anti-obesity regimens in humans. *Ann Med* 47: 133-141, 2015
14. Yoneshiro T [責任著者], Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Recruited brown adipose tissue as an anti-obesity agent in humans. *J Clin Invest* 123: 3404-3408, 2013 (被引用数 825 回)  
 Selected as a Featured Article in *J Clin Invest* 2013. Research highlight in *Nat Rev Endocrinol* 2013; *JCI Impact* 2013; *Faculty of 1000 Prime*
15. Yoneshiro T, Ogawa T, Okamoto N, Matsushita M, Aita S, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Impact of UCP1 and  $\beta$ 3AR gene polymorphisms on age-related changes in brown adipose tissue and adiposity in humans. *Int J Obesity* 37: 993-998, 2013
16. Yoneshiro T, Saito M. TRP-activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16: 625-631, 2013
17. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. 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 (被引用数 259 回)  
 Selected as a Featured Article in *Am J Clin Nutr* 2012.
19. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Kameya T, Kawai Y, Miyagawa M, Tsujisaki M, Saito M. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity* 19: 1755-1760, 2011 (被引用数 403 回)  
 Selected as a Featured Article in *Obesity* 2011
20. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Saito M. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity* 19: 13-16, 2011 (被引用数 430 回)  
The Best Article Award in Obesity. Selected as a Featured Article in *Obesity* 2011

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

1. 米代武司. 分岐鎖アミノ酸代謝を介したエネルギー代謝調節. 第 107 回日本栄養・食糧学会関東支部大会シンポジウム. 2022 年 2 月, オンライン開催 (招待講演、予定)
2. 米代武司, 松下真美, 梶村真吾, 斉藤昌之. 褐色脂肪は分岐鎖アミノ酸代謝フィルターとしてエネルギー代謝を制御する. 第 75 回日本栄養・食糧学会大会. 2021 年 7 月, オンライン開催 \*トピックス賞
3. 松下真美, 米代武司, 斉藤昌之. ヒト褐色脂肪組織活性と分岐鎖アミノ酸の血中レベルとの関係. 第 71 回日本栄養・食糧学会. 2017 年 5 月, 宜野湾市
4. 斉藤昌之, 米代武司, 松下真美, 日比壮信, 日比壮信, 田中茂穂. 食事誘導熱産生の日内変動と褐色脂肪組織の役割: ヒューマンカロリメータによる検討. 第 70 回 日本栄養・食糧学会大会. 2016 年 5 月, 西宮市
5. Yoneshiro T. Food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *The 12<sup>nd</sup> Asian Congress of Nutrition*. May 2015, Yokohama, Japan (招待講演)

(3) 特記事項

1. 第 75 回日本栄養・食糧学会大会, 2021, トピックス賞, 褐色脂肪は分岐鎖アミノ酸代謝フィルターとしてエネルギー代謝を制御する.
2. The 3<sup>rd</sup> International Conference on Recent Advances and Controversies in Measuring Energy Metabolism, 2014, Young Investigator Award. Recruitment of brown adipose tissue after daily ingestion of catechin in men.
3. 北海道大学大学院医学研究科, 2014, 平成 25 年度優秀論文賞, Recruited brown adipose tissue as an anti-obesity agent in humans.
4. The 36<sup>th</sup> Naito Conference, 2013, 優秀ポスター発表賞, Transient receptor potential channel-mediated recruitment of brown adipose tissue in humans.
5. The Obesity Society, 2010, Award for Outstanding Journal Research Article Published in Obesity, Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men.