

## 食品成分による褐色脂肪組織機能亢進作用を介した熱産生機構

川原崎 聡子<sup>1)</sup>, 高橋 春弥<sup>1)</sup>, 河田 照雄<sup>1,2)</sup>, 後藤 剛<sup>1,2)</sup>

(<sup>1)</sup>京都大学大学院農学研究科\*, (<sup>2)</sup>京都大学学際融合教育推進センター生理化学研究ユニット\*\*)

(受付 2018年8月31日, 受理 2018年9月19日)

### Thermogenesis via the food factors-induced activation of brown adipose tissue functions

Satoko KAWARASAKI<sup>1)</sup>, Haruya TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Teruo KAWADA<sup>1,2)</sup>, and Tsuyoshi GOTO<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>Graduate School of Agriculture, Kyoto University

<sup>2)</sup>Research Unit for Physiological Chemistry, Kyoto University

#### Summary

Emerging evidence suggested that the enhancement of thermogenic activity in brown adipocytes or beige adipocytes is an attractive target for the management of obesity and obesity-related metabolic disorders, including diabetes and hyperlipidemia. Several environmental stimuli, such as cold exposure and exercise, could activate brown adipose tissue function. Moreover, several food factors have also been shown to be effective stimuli to activate thermogenic brown adipose tissue function not only in experimental animals but also humans. Here, we summarized selected food factors which could activate thermogenic functions in brown and beige adipocytes. Furthermore, we also described proposed mechanisms underlying those dietary factors to promote thermogenic brown adipose tissue function. Characterizing thermogenic dietary factors might be important to create novel nutritional intervention strategies aimed at obesity and obesity-related metabolic disease prevention and management.

#### はじめに

中性脂肪を脂肪滴として蓄積する脂肪細胞は少なくとも3種類の脂肪細胞, すなわち白色脂肪細胞, ベージュ脂肪細胞, 褐色脂肪細胞に大別される<sup>1,2)</sup>。単胞性の脂肪滴を有する白色脂肪細胞はエネルギー過剰時に余剰エネルギーを中性脂肪として蓄積し, 全身のエネルギー要求性が高まった際には, 中性脂肪を分解し, 脂肪酸とグリセロールというエネルギー基質として全身に供給する役割を担っている。一方で, ベージュ脂肪細胞, 褐色脂肪細胞は多胞性の脂肪滴を有し, ミトコンドリア内膜上に存在するプロトンチャネル, 脱共役タンパク質1 (UCP1) の機能を介して高い熱産生能を有する脂肪細胞である。褐色脂肪細胞は筋細胞と共通の細胞 (Myf5<sup>+</sup>) より発生し, UCP1を高発現する細胞であるのに対し, 白色脂肪組織中に存在するベージュ脂肪細胞はMyf5<sup>-</sup>細胞より発生し, 平常時にはUCP1発現レベルは低値を示すが, 環境刺激 (寒冷刺激など) に応じてUCP1発現量が増加し, 高い熱産生能を示す褐色脂肪細胞様の細胞である (この現象は白色脂肪組織

の褐色化と呼ばれている)<sup>1,2)</sup>。寒冷刺激時には, 交感神経活動の亢進に伴い, 脂肪組織においてノルアドレナリン量が増加し, 褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞の $\beta$ -アドレナリン受容体の活性化が惹起され, UCP1発現・活性が増加し, 熱産生機能が亢進することが明らかにされている<sup>1,2)</sup>。

成人における機能的な褐色脂肪組織 (brown adipose tissue; BAT) の存在は近年に至るまで疑問視されてきたが, 悪性腫瘍の診断において用いられる, Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) を用いて代謝機能面からヒト褐色脂肪を検出・評価できることが明らかにされた2009年以降<sup>3-6)</sup>, 成人における機能的なBATの存在が明らかにされ, 特に肥満や肥満に伴う代謝異常症に対する新たな予防・治療標的組織として注目されている。PET-CTにおける成人のBAT機能の検出においては, <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) を投与し, 全身組織でのグルコース利用を可視化すると, 肩部や胸椎周囲の脂肪組織にFDG集積が認められ, その部位に熱産生タンパク質, UCP1陽性の脂肪細胞が多数存在することが明らかにされている。このFDG集積は温暖条件ではほとん

\*所在地: 京都府宇治市五ヶ庄 (〒611-0011)

\*\*所在地: 京都市左京区吉田本町 (〒606-8317)

ど認められないが、寒冷条件下において著しく増加することも明らかされている。BAT 機能の亢進に伴い、褐色脂肪細胞でのグルコース取込・利用が亢進されることが示されており、寒冷暴露による脂肪組織への FDG 集積は BAT 機能の活性化を反映しているとみなすことができる<sup>3-6)</sup>。

BAT 機能は寒冷暴露以外にも運動などの環境刺激に応じて活性化されることが報告されている<sup>7)</sup>。さらに、BAT 機能を活性化する刺激として、特定の食品由来成分が機能することが明らかになってきている。高脂肪食のような体脂肪蓄積を増加させるような食餌によって、BAT 機能の亢進が惹起されることが報告されており<sup>8)</sup>、このような場合、過剰な脂肪蓄積に対する本能的な防御機構の一端として BAT 機能の亢進が起こっているのではないかと考えられている。更に重要なことに、いくつかの食品由来成分の摂取は BAT 機能の亢進を惹起することで、肥満や肥満に伴う代謝異常症の予防・改善において有用な効果を発揮することが明らかになりつつある。本稿では BAT 機能を活性化しうる食品由来成分とその作用機構について紹介する。

### TRP チャネル活性化を介した 褐色脂肪組織活性化作用を有する成分

transient receptor potential (TRP) チャネルは膜電位、温度、pH、浸透圧などの物理的な刺激や細胞の酸化還元状態、外来化学物質、ジアシルグリセロール、ホスファチジルイノシトールリン脂質などの細胞内メッセンジャー分子などの内在性化学物質によってイオン透過性が制御される、カルシウムイオン透過性を示す非選択的な陽イオンチャネルである<sup>9)</sup>。TRP チャネルは大きなスーパーファミリーを形成し、哺乳類では、TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPP、TRPA の 6 種のサブファミリーに分かれている<sup>9)</sup>。

いくつかの食品由来成分は、外来化学物質として TRP チャネルを活性化させることが明らかにされているが、特に BAT 機能との関連性という点で最も研究されている食品成分は、トウガラシの辛み成分であるカプサイシンと辛みの少ないトウガラシにおいて見出された、カプサイシン類似化合物 (カプシノイド) 群である。カプサイシン、カプシノイドはいずれも TRPV1 の活性化を誘導することが示されている。経口摂取したカプサイシンやカプシノイドは消化管において TRPV1 に作用し、球心性迷走神経、交感神経の活性化を惹起し、BAT 機能を活性化することが動物実験で明らかにされている<sup>10, 11)</sup>。

FDG-PET-CT 検査により BAT が検出された人 (BAT 検出者) を対象とした、カプシノイドの単回摂取 (9 mg) は、摂取開始 30 分以降エネルギー消費量を有意に増加させたのに対し、BAT 非検出者に対するカプシノイド投与の際にはエネルギー消費量に有意な変化が認められなかった。摂取後 2 時間の累積エネルギー消費量に関して、

BAT 検出・カプシノイド摂取群では、BAT 検出・プラセボ摂取群、BAT 非検出・カプシノイド摂取群よりも有意に増加した<sup>12)</sup>。これらの結果は、カプシノイドの効果が BAT に依存していること、すなわちカプシノイドが BAT を活性化してエネルギー消費を亢進させることを示している。

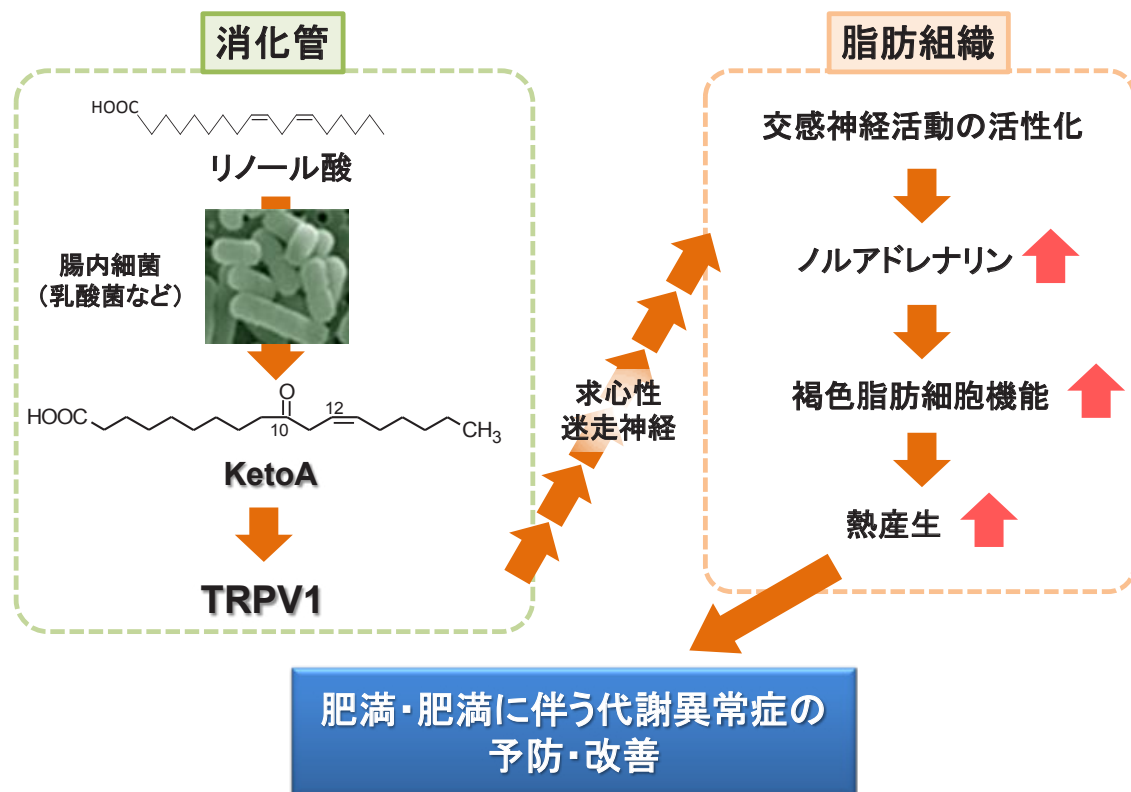
さらに、カプシノイド長期摂取の BAT 誘導・増量効果に関する検証実験において、BAT 非検出者においても 6 週間の継続的なカプシノイド摂取により、BAT の増量、寒冷誘導熱産生の亢進が認められている<sup>13)</sup>。これらの結果は、マウスと同様にヒトでもカプシノイドが TRPV1 → 迷走神経 → 脳 → 交感神経 → BAT の経路を活性化してエネルギー消費を増やし、体脂肪低減効果を発揮することを示唆している。

カプサイシンやカプシノイドと同様に TRPV1 活性化作用を示す食品成分として、黒コショウ中のピペリン、ショウガ中のショウガオール、ジンゲロール、エクストラバージンオリーブオイル中のオリウロペインなどが知られている<sup>14)</sup>。我々は最近マウスを用いた実験において、魚油中に豊富に含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) が TRPV1 の機能を介して BAT 機能の亢進を惹起し、抗肥満作用を発揮することを明らかにした<sup>15)</sup>。更に、食餌由来不飽和脂肪酸の腸内細菌代謝産物が TRPV1 活性化作用を有し、BAT 機能の亢進作用を有することも明らかにしている (Fig. 1)<sup>16)</sup>。ヒトでの機能検証が不可欠であるが、カプサイシンやカプシノイドに加え、これらの食品成分についてもその有用性が期待される。

TRPV1 以外の TRP チャネルも食品成分によって活性化されることが知られている。TRPM8 活性化作用を有するミントに含まれるメントールや TRPA1 活性化作用を有する緑茶中のカテキン類、ワサビ中のアリルイソチオシアネート、ニンニク、タマネギ中のアリシンなどの食品成分についても、TRPV1 と類似の交感神経活動亢進を介した BAT 機能の活性化が期待されている<sup>11, 17)</sup>。特に茶カテキン類については長期的な摂取による体脂肪蓄積抑制効果がヒトにおいてもよく知られているが、最近、カプシノイドと同様に、ヒトにおいても BAT 機能の活性化作用を介したエネルギー消費の増加を惹起することが示されている<sup>18)</sup>。以上のように、食品成分による TRP チャネルの活性化は、BAT 機能の亢進作用を介した抗肥満の予防において有用な標的となりうるものである。

### SIRT1 活性調節を介した 褐色脂肪組織活性化作用を有する成分

ブドウの種子や皮に含まれるポリフェノールの一種、レスベラトロールの摂取は動物実験において抗肥満作用が報告されている<sup>19, 20)</sup>。レスベラトロール摂取マウスでは、BAT や白色脂肪組織の UCP1 発現上昇が認められており、



**Fig. 1 Proposed mechanisms for improvement of obesity and obesity-related metabolic disorders by 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid (KetoA), a linoleic acid metabolite produced by gut microbiota.** Activation of TRPV1 in gastrointestinal tract by KetoA induces sympathetic nervous system activation, leading to the enhancement of noradrenaline levels in adipose tissues. Noradrenaline stimulates beta-adrenoreceptors-mediated thermogenesis, followed by the enhancement of whole body energy expenditure. As the results, KetoA prevents obesity and pbesity-related metabolic disorders.

少なくともその作用の一部には、BAT や白色脂肪組織の褐色化が寄与しているものと考えられる<sup>19-21)</sup>。

レスベラトロールは NAD 依存性脱アセチル化酵素である Sirtuin 1 (SIRT1) の活性化作用が知られている<sup>19,20)</sup>。SIRT1 を介した BAT の活性調節に関与する機構としては、1) 転写共役因子 PGC1 $\alpha$  の脱アセチル化を介した活性化<sup>20,22,23)</sup>、2) 転写因子 PPAR $\gamma$  の脱アセチル化を介した転写共役因子 PRDM16 との相互作用の強化<sup>24)</sup>、が挙げられる。PGC1 $\alpha$ 、PRDM16 はそれぞれミトコンドリア合成、褐色脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであり、いずれも BAT 機能の亢進において非常に重要な転写共役因子である<sup>1,2)</sup>。レスベラトロールによる SIRT1 活性化時には、上記の 2 経路の活性化が起こり、褐色脂肪細胞機能の亢進が惹起されるものと推察される。

レスベラトロールによる SIRT1 活性化機構は未解明な部分も残されているが、細胞内のエネルギーセンサーとして機能する AMP-activated protein kinase (AMPK) の活性化が重要であることが示唆されている。AMPK の活性化は細胞内 NAD<sup>+</sup> レベルを上昇させること<sup>21,25)</sup>、AMPK 欠損マウスは、レスベラトロールの代謝異常抑制作用に対して耐性を示すこと<sup>21,22,26)</sup> が報告されており、レスベラトロールによる AMPK 活性化 $\rightarrow$  NAD<sup>+</sup> レベル上昇 $\rightarrow$  SIRT1 活性化経路の存在が示唆される。

AMPK 活性化作用を示す食品成分はレスベラトロール以外にもウコンなどに含まれるクルクミン<sup>27)</sup> やハーブ類に含まれるベルベリン<sup>28)</sup> などが知られている。クルクミンやベルベリンともにマウスへの投与により BAT 機能亢進作用・抗肥満作用が報告されており<sup>28,29)</sup>、これらの化合物の BAT 機能亢進作用についてもレスベラトロール同様に AMPK 活性化 $\rightarrow$  SIRT1 活性化機構の関与が示唆される。しかしながら、いずれの食品成分についてもヒトでの BAT 活性化能の検討はなされておらず、今後の研究の進展が待たれる。

#### 核内受容体型転写因子活性調節を介した褐色脂肪組織活性化作用を有する成分

ビタミン A の活性型代謝物であるレチノイン酸は、核内受容体型転写因子であるレチノイン酸受容体 (RARs) を活性化し、標的遺伝子の発現誘導を担っている<sup>30)</sup>。実験動物に対するレチノイン酸投与はエネルギー消費量を増加させ、体脂肪の蓄積抑制作用を示すとともに肥満に伴うインスリン抵抗性を改善する<sup>30)</sup>。レチノイン酸による BAT 活性化<sup>31,32)</sup> は、RARs の転写活性化作用とともに、別の核内受容体型転写因子であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\delta$  (PPAR $\delta$ ) の転写活性化作用も重要であると報告

されている<sup>32)</sup>。一方で、ビタミンA欠乏食の摂取によって、肥満や体脂肪蓄積が惹起されるとともに、BATでの熱産生能が低下することも報告されている<sup>33)</sup>。

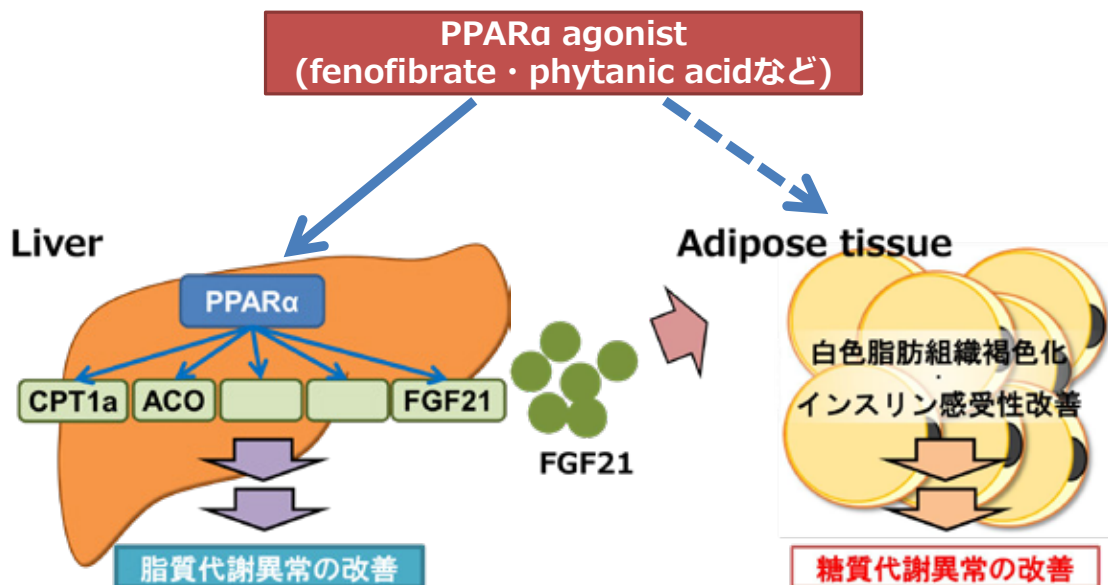
核内受容体型転写因子PPARはPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、PPAR $\delta$ の3種のサブタイプによって構成されている<sup>34,35)</sup>。特にPPAR $\gamma$ は脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであり、褐色脂肪細胞分化においても極めて重要な役割を担っている<sup>1,2)</sup>。PPAR $\gamma$ の活性化は褐色脂肪細胞機能を亢進することが知られており、食品由来のPPAR $\gamma$ 活性化作用を有するプロポリス由来のアルテピリンCを投与した実験動物において、白色脂肪組織の褐色化が亢進することが報告されている<sup>36)</sup>。最近我々は肝臓等に多く発現し、脂肪酸酸化の調節において重要なPPAR $\alpha$ に着目し、その合成アゴニストの代謝改善作用について検討する中で、PPAR $\alpha$ 活性化剤が肝臓においてPPAR $\alpha$ の活性化を惹起し、fibroblast growth factor 21 (FGF21)の分泌亢進を介して白色脂肪組織の褐色化を誘導し、抗肥満作用を示すことを見出した<sup>37)</sup>。FGF21欠損マウスではPPAR $\alpha$ アゴニスト投与によるBAT機能亢進や抗肥満効果、インスリン抵抗性改善作用といったPPAR $\alpha$ アゴニスト投与による有用作用は認められなかった (Fig. 2)。また、白色脂肪細胞における直接的なPPAR $\alpha$ 活性化によって、白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞様の高い脂肪酸酸化活性を獲得することも報告している<sup>38,39)</sup>。これらの結果は、PPAR $\gamma$ のみならず、PPAR $\alpha$ の活性化も、間接的または直接的にBAT機能の亢進を惹起しうることを示唆するものである。我々は、これまでにPPAR $\alpha$ やPPAR $\gamma$ 活性化作用を有する様々な食品成分を同定してきた<sup>40)</sup>。これらの食品成分の中でも、緑黄色野菜に多く含まれるクロロフィルの代謝産物である

フィタン酸や天然着色料として用いられるアナトー色素の色素成分であるピキシンを摂取させた肥満モデルマウスでは、肥満や脂肪蓄積が軽減されるとともに、BATのUCP1発現の上昇が認められている<sup>41,42)</sup>。

以上より、ヒトでの検証は未だ行われておらず、今後のさらなる検証が必要であるが、RARsやPPARsのような核内受容体型転写因子活性化作用を有する食品成分はBAT機能の亢進作用が期待されるものである。

## おわりに

本稿では、BAT機能亢進作用を有する食品成分とその作用機構について概説してきた。本稿で触れられた食品成分以外にも、肥満時に惹起される脂肪組織での炎症状態が褐色脂肪細胞機能に対し抑制的に機能することが報告されていることから<sup>43,44)</sup>、食品中に多く存在する抗炎症活性を有する成分についても褐色脂肪細胞機能を亢進させる効果が期待できる可能性がある<sup>45,46)</sup>。また、実験動物においては運動や寒冷刺激とカプシノイド摂取という、BAT機能を亢進させる複数の刺激の組合せによって、効果的にBAT機能の亢進が惹起されるとの報告もある<sup>47,48)</sup>。現在、褐色脂肪細胞機能に関する研究は世界中で盛んに行われており、褐色脂肪細胞機能調節に関する新たな分子機構が日々明らかにされている状況であることから、今後新規な分子機構で褐色脂肪細胞機能亢進作用を発揮する食品成分の登場も期待される。カプサイシンやカプシノイド、茶カテキンに代表されるようにヒトにおいても効果を有する成分が明らかにされれば、これらの食品成分を利用した肥満症に対する有用な予防法の創出が期待される。



**Fig. 2 Proposed mechanisms for improvement of obesity and obesity-related abnormalities in glucose metabolism by PPAR $\alpha$  activators.** PPAR $\alpha$  activation in the liver increases the expression levels and circular levels of FGF21. FGF21 activates BAT function in adipose tissues, leading to the amelioration of obesity and obesity-associated abnormalities in glucose metabolism. In addition, direct PPAR $\alpha$  activation in adipose tissues might contribute to PPAR $\alpha$  activator-mediated activation of BAT function.

## 参考文献

- 1) Wang W, Seale P. (2016) Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 17: 691-702.
- 2) Inagaki T, Sakai J, Kajimura S. (2016) Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 17: 480-495.
- 3) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M. (2009) High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes.* 58: 1526-1531.
- 4) van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. (2009) Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 360: 1500-1508.
- 5) Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. (2009) Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 360: 1509-1517.
- 6) Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. (2009) *N Engl J Med.* 360: 1518-1525.
- 7) van der Lans AA1, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, Hansen J, Jörgensen JA, Wu J, Mottaghy FM, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. (2013) Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest.* 123: 3395-3403.
- 8) García-Ruiz E, Reynés B, Díaz-Rúa R, Ceresi E, Oliver P, Palou A. (2015) The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. *Int J Obes.* 39: 1619-1629.
- 9) Venkatachalam K, Montell C. (2007) TRP channels. *Annu Rev Biochem.* 76: 387-417.
- 10) Ono K, Tsukamoto-Yasui M, Hara-Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Nagashima K, Kato F. (2011) Intragastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers thermogenic sympathetic responses. *J Appl Physiol.* 110: 789-798.
- 11) Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Food Ingredients as Anti-Obesity Agents. (2015) *Trends Endocrinol Metab.* 26: 585-587.
- 12) Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. (2012) Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr.* 95: 845-850.
- 13) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. (2013) Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest.* 123: 3404-3408.
- 14) Saito M. (2015) Capsaicin and Related Food Ingredients Reducing Body Fat Through the Activation of TRP and Brown Fat Thermogenesis. *Adv Food Nutr Res.* 76: 1-28.
- 15) Kim M, Goto T, Yu R, Uchida K, Tominaga M, Kano Y, Takahashi N, Kawada T. (2015) Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Sci Rep.* 5: 18013.
- 16) Kim M, Furuzono T, Yamakuni K, Li Y, Kim YI, Takahashi H, Ohue-Kitano R, Jheng HF, Takahashi N, Kano Y, Yu R, Kishino S, Ogawa J, Uchida K, Yamazaki J, Tominaga M, Kawada T, Goto T. (2017) 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid, a linoleic acid metabolite produced by gut lactic acid bacteria, enhances energy metabolism by activation of TRPV1. *FASEB J.* 31: 5036-5048.
- 17) Uchida K, Dezaki K, Yoneshiro T, Watanabe T, Yamazaki J, Saito M, Yada T, Tominaga M, Iwasaki Y. (2017) Involvement of thermosensitive TRP channels in energy metabolism. *J Physiol Sci.* 67: 549-560.
- 18) Yoneshiro T, Matsushita M, Hibi M, Tone H, Takeshita M, Yasunaga K, Katsuragi Y, Kameya T, Sugie H, Saito M. (2017) Tea catechin and caffeine activate brown adipose tissue and increase cold-induced thermogenic capacity in humans. *Am J Clin Nutr.* 105: 873-881.
- 19) Andrade JM, Frade AC, Guimarães JB, Freitas KM, Lopes MT, Guimarães AL, de Paula AM, Coimbra CC, Santos SH. (2014) Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *Eur J Nutr.* 53: 1503-1510.
- 20) Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P,

- Auwerx J. (2006) Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Cell*. 127: 1109–1122.
- 21) Wang S, Liang X, Yang Q, Fu X, Rogers CJ, Zhu M, Rodgers BD, Jiang Q, Dodson MV, Du M. (2015) Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK)  $\alpha$  1. *Int J Obes*. 39: 967–976.
  - 22) Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, Ke H, Rehmann H, Taussig R, Brown AL, Kim MK, Beaven MA, Burgin AB, Manganiello V, Chung JH. (2012) Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*. 148: 421–433.
  - 23) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 444: 337–342.
  - 24) Qiang L, Wang L, Kon N, Zhao W, Lee S, Zhang Y, Rosenbaum M, Zhao Y, Gu W, Farmer SR, Accili D. (2012) Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar $\gamma$ . *Cell*. 150: 620–632.
  - 25) Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, Puigserver P, Auwerx J. (2009) AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD<sup>+</sup> metabolism and SIRT1 activity. *Nature*. 458: 1056–1060.
  - 26) Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, Kim MK, Viollet B, Chung JH. (2010) AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes*. 59: 554–563.
  - 27) Lone J, Choi JH, Kim SW, Yun JW. (2016) Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *J Nutr Biochem*. 27: 193–202.
  - 28) Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, Yao S, Ma Q, Jin L, Yang J, Wang W, Ning G. (2014) Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun*. 5: 5493.
  - 29) Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, Wei M, Jiang Y, Zhang Y, Wang L, Lei X, Lu Z. (2015) Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun*. 466: 247–253.
  - 30) Bonet ML, Ribot J, Palou A. (2012) Lipid metabolism in mammalian tissues and its control by retinoic acid. *Biochim Biophys Acta*. 1821: 177–189.
  - 31) Alvarez R, de Andrés J, Yubero P, Viñas O, Mampel T, Iglesias R, Giralt M, Villarroya F. (1995) A novel regulatory pathway of brown fat thermogenesis. Retinoic acid is a transcriptional activator of the mitochondrial uncoupling protein gene. *J Biol Chem*. 270: 5666–5673.
  - 32) Berry DC, Noy N. (2009) All-trans-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor beta/delta and retinoic acid receptor. *Mol Cell Biol*. 29: 3286–3296.
  - 33) Bonet ML, Oliver J, Picó C, Felipe F, Ribot J, Cinti S, Palou A. (2000) Opposite effects of feeding a vitamin A-deficient diet and retinoic acid treatment on brown adipose tissue uncoupling protein 1 (UCP1), UCP2 and leptin expression. *J Endocrinol*. 166: 511–517.
  - 34) Evans RM, Barish GD, Wang YX. (2004) PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med*. 10: 355–361.
  - 35) Goto T, Takahashi N, Hirai S, Kawada T. (2010) Various Terpenoids Derived from Herbal and Dietary Plants Function as PPAR Modulators and Regulate Carbohydrate and Lipid Metabolism. *PPAR Res*. 2010: 483958.
  - 36) Nishikawa S, Aoyama H, Kamiya M, Higuchi J, Kato A, Soga M, Kawai T, Yoshimura K, Kumazawa S, Tsuda T. (2016) Artepillin C, a Typical Brazilian Propolis-Derived Component, Induces Brown-Like Adipocyte Formation in C3H10T1/2 Cells, Primary Inguinal White Adipose Tissue-Derived Adipocytes, and Mice. *PLoS One*. 11: e0162512.
  - 37) Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF, Nomura W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Seno S, Matsuda H, Aizawa-Abe M, Ebihara K, Itoh N, Kawada T. (2017) The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem*. 292: 9175–9190.
  - 38) Goto T, Lee JY, Teraminami A, Kim YI, Hirai S, Uemura T, Inoue H, Takahashi N, Kawada T. (2011) Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  stimulates both differentiation and fat-

- ty acid oxidation in adipocytes. *J Lipid Res.* 52: 873-884.
- 39) Takahashi H, Sanada K, Nagai H, Li Y, Aoki Y, Ara T, Seno S, Matsuda H, Yu R, Kawada T, Goto T. (2017) Over-expression of PPAR $\alpha$  in obese mice adipose tissue improves insulin sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun.* 493: 108-114.
- 40) Goto T, Kim YI, Takahashi N, Kawada T. (2013) Natural compounds regulate energy metabolism by the modulating the activity of lipid-sensing nuclear receptors. *Mol Nutr Food Res.* 57: 20-33.
- 41) An JY, Jheng HF, Nagai H, Sanada K, Takahashi H, Iwase M, Watanabe N, Kim YI, Teraminami A, Takahashi N, Nakata R, Inoue H, Seno S, Mastuda H, Kawada T, Goto T. (2018) A Phytol-Enriched Diet Activates PPAR- $\alpha$  in the Liver and Brown Adipose Tissue to Ameliorate Obesity-Induced Metabolic Abnormalities. *Mol Nutr Food Res.* 62: e1700688.
- 42) Goto T, Takahashi N, Kato S, Kim YI, Kusudo T, Taimatsu A, Egawa K, Kang MS, Hiramatsu T, Sakamoto T, Uemura T, Hirai S, Kobayashi M, Horio F, Kawada T. (2012) Bixin activates PPAR $\alpha$  and improves obesity-induced abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in mice. *J Agric Food Chem.* 60: 11952-11958.
- 43) Reilly SM, Chiang SH, Decker SJ, Chang L, Uhm M, Larsen MJ, Rubin JR, Mowers J, White NM, Hochberg I, Downes M, Yu RT, Liddle C, Evans RM, Oh D, Li P, Olefsky JM, Saltiel AR. (2013) An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK- $\epsilon$  improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice. *Nat Med.* 19: 313-321.
- 44) Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, Yeh YS, Kuwata H, Tomita K, Goto T, Takahashi N, Kawada T. (2016) Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 310: E676-E687.
- 45) Li Y, Goto T, Ikutani R, Lin S, Takahashi N, Takahashi H, Jheng HF, Yu R, Taniguchi M, Baba K, Murakami S, Kawada T. (2016) Xanthoangelol and 4-hydroxyderrcin suppress obesity-induced inflammatory responses. *Obesity.* 24: 2351-2360.
- 46) Yang HE, Li Y, Nishimura A, Jheng HF, Yuliana A, Kitano-Ohue R, Nomura W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Kitamura N, Park SB, Kishino S, Ogawa J, Kawada T, Goto T. (2017) Synthesized enone fatty acids resembling metabolites from gut microbiota suppress macrophage-mediated inflammation in adipocytes. *Mol Nutr Food Res.* 61. doi: 10.1002/mnfr.201700064.
- 47) Ohyama K, Nogusa Y, Suzuki K, Shinoda K, Kajimura S, Bannai M. (2015) A combination of exercise and capsinoid supplementation additively suppresses diet-induced obesity by increasing energy expenditure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 308: E315-323.
- 48) Ohyama K, Nogusa Y, Shinoda K, Suzuki K, Bannai M, Kajimura S. (2016) A Synergistic Antiobesity Effect by a Combination of Capsinoids and Cold Temperature Through Promoting Beige Adipocyte Biogenesis. *Diabetes.* 65: 1410-1423.