

# 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 平川 泰子

近年、家畜を含めた大型動物やコンパニオンアニマルの寿命は、獣医療の進歩に伴い大幅に伸びている。一方で、加齢に起因する代謝異常や関連する疾病の増加が問題となっている。肥満などの代謝異常は、ヒトでは糖尿病やガンなどの重篤な疾病のリスクファクターとして懸念されており、その早期診断法の開発が予防医学の面からも期待されている。エネルギー代謝を反映したバイオマーカーの測定は、早期診断の手段の一つとして有用と考える。本研究は、大型動物であるハンドウイルカ、ウマ、ウシの3種において、比較生化学的手法により、それぞれの代謝システムの違いを反映するバイオマーカーを検索し、その共通点、相違点を検討することを目的とした。比較生化学研究を行うことにより、それぞれの動物種の基準となるデータが蓄積され、それぞれの種の特性を詳しく知ることが可能になる。そして、得られた知見はヒト医療分野への応用も可能である。本論文は4章にまとめられた。

## 1. 大型動物におけるコレステロールリポタンパク質分画の解析

ハンドウイルカ (*Tursiops truncatus*、以下イルカとする)、ウマ、ウシの3種動物間における血清コレステロール分画の解析から、これらの動物種はHDL優勢型であり、イルカとウマでは明確なLDL分画のピークが見られた。3種の動物において、それぞれ固有のパターンがあるものの、イルカとウマでは共通点も見出された。個々の動物種における脂質やリポタンパク質の代謝に関するバイオマーカーの性質を理解することは、動物の正常な代謝状態の維持や健康管理上、非常に重要である。さらに、そのパターンも様々な要因によって変わりうることから、その変動要因と脂質代謝の関わりを精査することにより詳細なエネルギー代謝状態の評価が可能になる。血液中の脂質濃度やコレステロール分画の定量などにより動物のエネルギー代謝を定期的に調べることで代謝性疾患の早期発見や発症予防が可能になると考えら

れた。

## 2. 大型動物におけるエネルギー代謝と乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)アイソエンザイムパターンの比較

3種動物間のエネルギー代謝に関して、血漿リンゴ酸デヒドロゲナーゼ(MDH)活性の測定結果が示すように、3種の中でイルカはウマに次いでエネルギー代謝活性が高いことが示された。さらに、ウマ、イルカにおいてはM/L比が高いことから(ウマ:0.79、イルカ:0.67)、イルカは嫌氣的解糖系のエネルギー産生・利用効率がウシに比べ高い動物であることが分かった。これらの結果から、イルカは水中での運動量が多く、エネルギー産生量としてはウマを上回る可能性があるが、水族館の飼育タンクの大きさなど様々な環境要因によって、産生されたエネルギーがすべて利用される訳ではなく、エネルギー効率という観点ではウマより低い結果となったと考えられる。ウシにおいてはLDH活性が非常に高く、これは泌乳の影響である可能性が高い。さらに3種間のLDHアイソエンザイム分画は、それぞれ異なるパターンを示したが、ウシのLDH-1優勢パターンとは異なり、イルカとウマでは非常に類似したLDH-2およびLDH-3優勢のパターンが確認された。これはそれぞれの動物種の好氣的(脂肪酸を主たるエネルギー源とする)・嫌氣的(グルコース・アミノ酸を主たるエネルギー源とする)エネルギー代謝要求量が反映されたものであると考えられる。動物のエネルギー代謝を理解するためには、血漿中MDH、LDH活性、M/L比、さらにLDHアイソエンザイム分画の解析などが有効で、動物の健康を定期的にモニタリングする上でこれらのマーカーの測定は重要である。動物から直接組織サンプルを得ることは難しいため、代謝状態を知るためこうした血液生化学的指標(バイオマーカー)は疾病診断上も有用である。

## 3. 乗用馬における加齢による代謝システムへの影響

乗用馬を用いた加齢による影響を検討する研究により、興味深い結果が得られた。乗用馬は日常的に継続した運動を行っており、加齢による顕著な代

謝変化が誘導されにくい状態である可能性が示された。通常、加齢に伴い血中のアディポネクチン(AND)濃度は減少するが、高齢馬では血中 ANDN 濃度の回復が見られた。これは今回の研究で使用した高齢馬では、継続した日常の運動のために代謝、免疫機能が亢進しており、加齢による負の効果が軽減されたためではないかと推察された。MDH 活性/LDH 活性比(M/L)比は乗用馬では全ての年齢群において一定のレベルを維持していた。また、高齢馬、中年齢馬ではスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性が高くなっていることから、彼らの適正な運動量や運動負荷が抗肥満やアンチエイジング効果を高めたものと推察された。本研究で用いられたすべての高齢馬は一定の運動を長期間にわたって継続しており、心身ともに健康な状態を維持することに成功している。加齢は生きている限りすべての動物に起こる生理現象で、この影響を受けて代謝、免疫システムが一旦破綻すると、残りの生活で大きな代償を払うことにもなりかねない。血液生化学指標に関する研究が人並みに進展すれば、簡易血液検査によってさまざまな動物種において代謝異常や加齢に起因する疾病の早期発見も可能になると考えられた。

#### 4. 今後の研究に向けて：イルカにおける加齢の影響

それぞれの動物種において固有の代謝パターンが示されたが、同時に異なる動物種間でいくつかの共通点も確認された。このような共通点から、類似の代謝パターンを持つ動物種間では、それぞれ異なる代謝システムに対する共通の影響をある程度予測することも可能であると考えられた。代謝状態を調べ、他の動物種と比較することは、その動物種の正常な健康状態を正確に理解することにつながる。また、研究対象となりにくい動物種も少なからず存在することから、他の動物群との共通点や相違点を見出すことで貴重な知見を得ることも可能である。比較的運動量の多い乗用馬では、高齢になっても継続的な運動によって代謝状態を改善し、加齢による負の効果が軽減される可能性が示された。このことから、同程度のエネルギー代謝が認められるイルカにおいても、水族館のショーなどの継続的な運動負荷によって、年齢を重ねても同様の効果が得られる可能性が示唆される。イルカにおいては、

特有の代謝システムがあると言われており、霊長類との共通点もあることから、彼らの代謝システム解明がヒト医療分野においても有用な知見となる可能性も示唆される。

複数の動物種を用いた比較生化学研究を行うことにより、それぞれの動物の代謝特性についての知見を広げることが可能で、比較生化学的研究によって得られた情報はその動物の基準データを確立することにも役立つ。個々の動物の代謝パターンを正確に知ることが、将来的により効果的な健康管理と疾病予防につながるといえる。

健康を保つにはバランスのとれた代謝状態を保持することが重要であることは言うまでもないが、そのために必要な代謝システムを理解することが、代謝異常に起因する様々な健康問題を解決するために必要である。それぞれ動物種特有の代謝システムを理解することも健康管理上、欠くことはできず、比較生化学研究の重要性が改めて示された。さらに、バイオマーカーの値は様々な要因によって変動することから、その変動要因との関わりを精査することにより代謝異常の早期発見や発症予防が可能になると申請者は結論している。

以上のように、本論文は、3種の大型動物のエネルギー代謝に関する血液中のバイオマーカー値の変動を比較することによりそれぞれの動物のエネルギー代謝の違いを明らかにすると同時に、それらの定期的な測定は加齢に伴う疾病の診断にも応用可能であることを示唆した。大型動物における比較生化学研究の重要性を明らかにしたという点で、学術上、応用上貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。

## 試験の結果の要旨

申請者氏名 平川 泰子

成績：合格

審査委員一同は、平成28年11月14日、学位申請者に対し、論文の内容ならびに関連科目について試験を行った結果、本学位申請者が博士（獣医学）の学位を受けるに必要な学識を有するものと認め、合格と判定した。

# 学力の確認の結果の要旨

申請者氏名 平川 泰子

成績：優

審査委員一同は、平成28年11月14日、学位申請者に対し、英語および生化学、臨床生化学、疾病診断学について試問を行った結果、成績はいずれも優であった。よって審査委員一同は、本学位申請者が本学大学院博士課程修了者と同等の学力を有するものと認めた。

# 論 文 目 録

報 告 番 号	博 獣 乙 第	号	申 請 者 氏 名	平 川 泰 子
学位論文 1. 題目 <sup>1)</sup> <p style="text-align: center;">Comparative biochemistry studies of the energy metabolism in large animals</p> (大型動物におけるエネルギー代謝の比較生化学に関する研究)  2. 印刷公表の方法及び時期 <sup>2) 3)</sup>				
公 表 年 月 日		出 版 物 の 種 類 及 び 名 称 <sup>4)</sup>		
平成 2 4 年 1 1 月		Determination of oxidative energy metabolism and plasma LDH isoenzyme patterns of dolphins [英文]  Open Vet. Sci. J. 6, 30-36 (Hirakawa, Y., Kawasumi, K., Lee, P., Yamamoto, I., Terasawa, F. and Arai, T.)		
公 表 内 容				
全 文				
公 表 年 月 日		Comparison of cholesterol lipoprotein profile and levels of blood biomarkers for lipid metabolism in plasma of dolphins, horses and cow [英文]  J. Anim. Vet. Adv. 11(20), 3781-3784 (Kawasumi, K., Hirakawa, Y., Lee, P., Mori, N., Yamamoto, I., Arai, T. and Terasawa, F.)		
平成 2 4 年 12 月				
公 表 内 容				
全 文				
公 表 年 月 日		The aging effect on blood biomarkers in riding horses BRCA2 [英文]		
平成 2 8 年 5 月				
公 表 内 容				

全 文	J. Vet. Med. Life Sci. 2 (1), 15-22 (Hirakawa, Y., Kawasumi, K., Koide, M. and Arai T.)
公 表 年 月 日	Analysis of plasma protein concentrations and enzyme activities in cattle within the evacuation zone of the Fukushima Daiichi Nuclear Plant accident [英文]  PLOS ONE doi:10.1371/journal.pone.0155069 (Urushihara, Y., Kawasumi, K., Endo, S., Tanaka, K., Hirakawa, Y., Hayashi, G., Sekine, T., Kino, Y., Kuwahara, Y., Suzuki, M., Fukumoto, M., Yamashiro, H., Abe, Y., Fukuda, T., Shinoda, H., Isogai, E., Arai, T. and Fukumoto, M.)
平成 2 8 年 5 月	
公 表 内 容 全 文	
3 . 冊 数	1 編
参 考 論 文 <sup>5)</sup>	な し

- 注 1 学位論文の題目が外国語の場合は、日本語訳を併記する。
- 2 論文は公表予定を含め、すべて併記する。
- 3 論文は発表年代順に記載する。
- 4 共著者全員の氏名を記載する。和文の場合は姓だけでもよい。
- 5 参考論文がある場合は、学位論文の公表の記載に準じて表示する。