

## 要 約

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飛躍的に伸びている。一方で、加齢に起因する代謝異常をはじめとする疾病の増加が大きな問題となっている。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代謝性疾病の早期診断の一つの手段として有用と考えられる。本研究では、ハンドウイルカ、ウマ、ウシの3種の大型動物において、比較生化学的手法を用い、それぞれの代謝システムの違いを反映する血液中のバイオマーカーを検索し、その共通点や相違点を検討することを目的とした。こう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、それぞれの動物種の特徴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。

### 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種動物間の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 優勢型であることが示され、イルカとウマにおいては明確な 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、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代謝状態を定期的に調べることで代謝異常の早期発見や発症予防が可能になると考えられる。

### 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、血漿中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種の中では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もあるが、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いため、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。また、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の比較では、それぞれ異なるパターンを示したものの、ウシの LDH-1 優勢パターンとは異なり、イルカとウマでは互いに類似した LDH-2 および LDH-3 優勢のパターンが確認された。これは好氣的 (脂肪酸を主たるエネルギー源とする)・嫌氣的 (糖および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た。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が有効であり、動物の健康を定期的にモニタリングする上で、これらのバイオ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かなり制限されるため、代謝状態を知るためには、こうした血液生化学的指標 (バイオマーカー) は疾病診断上も非常に有用である。

### 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唆された。通常、多くの動物で加齢に伴い血中アディポネクチン (AND) 濃度は減少する。しかしながら、高齢馬では血中アディポネクチン (ADN) 濃度の回復が見られた。今回の研究で使用し

た高齢馬では継続した運動のために代謝、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 活性の比(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毎日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。加齢は生きていく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. 今後の研究にむけて：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。この点から、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日常的な運動によって、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、また、ヒトなど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においても有用な知見となる可能性が示唆される。

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。また、それぞれの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かせないことであり、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わりうることから、その変動要因との関わりを精査することで、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。