

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 小林元郎

現在、世界では 13 億人が過体重、6.5 億人が肥満であり、肥満は世界的な健康問題となっている。肥満は慢性的な軽度の炎症が持続している状態と考えられ、インスリン抵抗性や脂肪異常症といった代謝障害が誘発され、免疫担当細胞の組織への浸潤や脂肪組織での炎症性サイトカインの産生が増加する。特に内臓脂肪が蓄積した肥満は、2 型糖尿病、高血圧、動脈硬化症、心血管障害、ガンのリスクファクターとなる。一方、犬や猫でも肥満は増え続けており、獣医領域の大きな健康問題でもある。人と猫の肥満には共通する病態も多く、そのメカニズムを解明し、肥満の予防や治療につなげる事は、人と動物の健康を共に守るという One Health の概念に合致するものといえる。

こうした現状を背景に申請者は、猫の肥満について種々の検討を行った。第 1 章では犬猫の肥満発生率調査を行い、第 2 章では肥満に伴う傷害の有無、内臓脂肪蓄積の有無により新たな肥満症の診断基準を策定した。第 3 章では抗炎症作用を有するサプリメント投与の肥満状態改善効果を明らかにし、第 4 章ではこれまでの結果から、肥満のような生活習慣に基づく代謝性疾患には、個の予防を徹底する「先制医療」が効果的とされることから、肥満をモデルとした獣医療における先制医療の展開を構想した。

1. 申請者が運営する獣医療施設における過去 5 年間の犬および猫の肥満発生状況を調べた。当該施設に健康診断を目的として来院した犬 882 頭、猫 341 頭の計 1,223 頭のボディコンディションスコア (BCS) を調べた。ここでは 5 段階の BCS を用いた。BCS3 が標準、BCS4 が過体重、BCS5 が肥満判定となる。BCS4 以上の過体重～肥満と判定される

割合は犬で 30.8 %、猫で 49.1 %であり、犬より猫の方が、肥満発生が多いことが明らかとなった。米国ペット用品協会 (APPA) の 2017 年の調査では、猫の 60% (過体重 26.5%/肥満 33.5%) と 56% の犬 (36.4%/ 19.6%) が過体重～肥満であったと報告されている。

2. 肥満に伴い炎症、耐糖能異常、脂質代謝異常、整形外科疾患などの健康障害の有無により、単純肥満と病理学的肥満 (肥満症と定義) に分類、さらに内臓脂肪蓄積の有無により病理学的肥満を皮下脂肪型、内臓脂肪型に分類する肥満症の診断フローチャートを策定した。BCS3, 4 および 5 の猫を国際的に認定されている 9 段階評価の BCS により判定しなおし (BCS3/5 は 5/9, 4/5 は 6/9, 7/9, 5/5 は 8/9, 9/9 に相当)、その血液中の代謝産物量 (グルコース、トリグリセリド TG、総コレステロール T-chol、遊離脂肪酸 NEFA など)、ホルモン (インスリン、アディポネクチン)、酵素 (LDH, AST, ALT) および血清アミロイド A (SAA, 炎症マーカー) の値を測定した。BCS の増加に伴いトリグリセリド、NEFA、SAA 濃度が増加、アディポネクチン濃度が減少することが明らかとなった。BCS5 の動物では内臓脂肪の蓄積が顕著で脂肪細胞のリモデリング (肥大化) や肝に脂肪滴の蓄積が認められた。これらの結果を基に以下に示す肥満症の診断基準を策定した。BCS7/9 以上の過体重を示し、高脂血症 (TG >165mg/100mL or T-chol >180mg/100mL)、低アディポネクチン濃度 (<3 μ g/mL)、高 SAA 濃度 (>200ng/mL) の 3 症状のうち 2 つ以上を示す場合を「肥満症」と判定する。今回策定した肥満診断フローチャートおよび肥満症診断基準を用いることにより肥満の早期診断、重症化の予防が期待できる。

3. 内臓脂肪の蓄積、血中 NEFA の増加に伴い、組織 (特に肝) での脂肪酸 β 酸化の亢進が起こり、その過程で過剰に産生される活性酸素種 (ROS) が組織にダメージを与え、それに伴う局所の炎症反応が持続する状態を脂肪毒性 (lipotoxicity) といい、肥満症の 1 つの

特徴とされる。脂肪毒性の緩和には抗酸化物質の投与が有効とされている。ウルシ、ニレ、オウセイ、クコ、レイシ、ニンジンの6種のハーブ混合物から抽出、生成された Rv-PEM01 はケルセチン誘導体を高濃度で含むサプリメントで抗酸化作用、抗炎症作用を有する。健常猫および肥満症猫に Rv-PEM01 をケルセチン換算で 2.50～2/80mg/kg BW/day となるように経口的に4週間投与した。健常猫ではケルセチン誘導体投与により体重、BCS、血液代謝産物、ホルモン濃度にほとんど変化はなかったが、NEFA 濃度、LDH 活性、ALT 活性が若干低下し、SAA 濃度は著しく低下した。3頭の肥満症猫では、ケルセチン誘導体投与により体重、BCS、血漿グルコース濃度に変化は認められなかったが、TG, NEFA, T-Chol 濃度は低下し高脂血症状態から回復、アディポネクチン濃度は低い状態のまま、LDH, AST, ALT 活性は若干低下、SAA 濃度は著しく低下した。ケルセチン誘導体の投与は、体重や内臓脂肪量を特に低下させるわけではないが、肝での脂質代謝を改善し、局所での炎症を抑制することによって肥満症を改善する効果を示すことが明らかとなった。

4. 肥満は大きな世界的健康問題であり、その克服は人類にとって喫緊の課題である。今後わが国が直面する超高齢化社会においては、平均寿命よりも健康寿命の延伸の重要性が注目され、生命予後因子としても肥満は見逃せない生理状態といえる。肥満は、運動不足 physical inactivity と過食 over calorie が主たる原因であり、肥満を誘発する生活習慣を変えることが最も効果的とされ、この点は犬や猫でも同様と考えられる。アメリカでは Association for Pet Obesity Prevention (APOP) が設立され、肥満予防に全米で取り組む体制が整備された。肥満の危険性を飼い主に知らせる分かりやすいリーフレットの作成、肥満発生率の全国調査、新たな判定基準の策定などを通じて肥満の予防を進めている。肥満のような生活習慣に基づく代謝性疾患には、ワクチン接種のような集団を対象とした予防対策は実際的ではなく、それぞれの動物の生活環境を考慮した

個を対象とした予防、いわゆる「先制医療」が効果的と考えられる。人のメタボリックシンドロームに対する早期診断、早期対応、重症化予防の一連の対策が先制医療のモデルとされる。本研究で策定した猫肥満の診断フローチャート、肥満症診断基準は、猫の肥満の早期診断を目指すもので、肥満症の診断を確実にすることにより、糖尿病や腎障害などより重篤な疾病への進行を予防できると考えられる。肥満も早期であれば、低カロリー食への変換、抗炎症効果を有するサプリメントの利用などにより重篤化を防ぐことは可能である。

猫でのこうした一連の先制医療の研究成果は、人医療へも重要な知見を提供することは明らかで、人と猫の肥満には共通する病態も多く、人と動物の健康をともに守るという One Health 研究の発展に寄与しうると考えられた。

以上のように、本論文は、猫の肥満症の予防に効果的な新たな猫肥満症の診断基準を策定し、肥満初期には抗炎症サプリメントの投与が有効であることを明らかにした。このことは、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。