

健康および肥満犬における抗酸化物質
アスタキサンチン投与の影響に関する研究

学位論文の内容の要約

日本獣医生命科学大学
大学院獣医生命科学研究科

村井 妙

世界では 19 億人が過体重、6.5 億人が肥満であるとされ、肥満は世界的な健康問題となっている。犬や猫でも近年、加齢に伴い肥満や、それに関連した糖脂質代謝障害として糖尿病やクッシング症候群が増え、社会問題となっている。本論文は 4 章からなり、1 章では一般的な肥満の病態やその発症メカニズムを総説的にまとめた。肥満が原因となる脂質代謝に伴う炎症反応は脂肪毒性と呼ばれ、その主体は脂肪酸- β 酸化の過程で過剰に産生された活性酸素による脂質過酸化である。したがって抗酸化物質は脂肪毒性の抑制に有用である。強力な抗酸化物質として知られるアスタキサンチン投与した影響を健康犬（2 章）、肥満犬（3 章）で調べた。4 章ではアスタキサンチン投与が糖尿病犬、クッシング症候群犬に及ぼす影響を調べた。

1. 糖脂質代謝障害の疫学

動物の肥満は、人の肥満同様多くの疾病を誘発するリスク因子として極めて重要な病態である。動物の肥満の評価は、ボディコンディションスコア (BCS) が一般的で、広く利用されているが、皮下に脂肪が蓄積しただけの単純肥満と脂肪の質的異常を伴う肥満症を分類する診断法は未だ確立されていない。内臓脂肪として過剰に蓄積された余剰の脂肪は、体組織に様々な影響を及ぼす炎症反応を引き起こす。脂肪細胞は、エネルギーの貯蔵庫としての機能だけでなく、体の機能調節に重要な様々なアディポサイトカインを産生分泌している。肥満が疾病を起因するメカニズムとして最も重要な要素は、内臓に異所性に蓄積した脂肪に見られる脂肪細胞の機能変化（リモデリング）である。肥大化した脂肪細胞から大量に産生される各種の炎症性サイトカイン、遊離脂肪酸 NEFA、脂肪組織間に浸潤する炎症性 M1 マクロファージ、加えて NADPH 酸化酵素の活性化、抗酸化酵素の活性低下による酸化ストレス状態が持続的に起こり肥満ドミノが加速し、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症などメタボリックシンドロームの発症につながる。以上のことから、肥満抑制に重点を置いた種々の予防対策は、健康長寿を目指す上で重要であると考えられた。

2. 健康犬へのアスタキサンチン投与が脂質代謝に及ぼす影響

アスタキサンチン ASX は、強力な抗酸化物質として知られる。ASX は脂質

過酸化反応抑制作用、一重項酸素消去活性に優れた抗酸化物質であることから、ヒトの健康維持改善効果を持つ機能性食品成分として、また魚の養殖など水産業界等でも広く利用されている。過剰な活性酸素種 reactive oxygen species (ROS)産生による酸化ストレスが慢性炎症を引き起こす。この一連の反応は脂肪毒性 lipotoxicity と呼ばれ、メタボリックシンドロームの基盤となる。今回、理想的体型 (BCS3)の健康な犬（健康犬）10頭を用い、0.3mg/kg/dayのASXを6週間、経口摂取させる実験を行った結果、ASX投与群においてはトリグリセリド TG、マロンジアルデヒド MDA、乳酸脱水素酵素 LDH の測定値が、投与前と投与6週間後を比較して投与後に有意に低下したことから、健康な犬におけるASXの補給により肝機能が向上することが明らかとなった。これはASXの抗酸化作用による肝脂質代謝改善効果によるものと考えられた。その他の生化学検査値に特に目立った変化はみられなかった。ASXの持つ脂質過酸化抑制作用は、健康な動物において明らかで、ASXは健康維持、肥満から誘導される疾病予防の目的で利用可能な機能性食品成分であると推測された。

3.アスタキサンチン投与が肥満犬に及ぼす影響

肥満の病態では、慢性的な肝障害と酸化ストレスに伴う脂質過酸化の連鎖反応により、さらなる脂肪細胞のリモデリングが助長される。ASXは、ビタミンEの250倍から500倍の強力な抗酸化活性を有する。前章の健康犬へのASX投与により犬の管における脂質代謝が改善することが明らかになったことから、肥満犬における影響について検討した。一般の動物診療施設に来院したBCS4または5の肥満犬にASX 0.3mg/kg/dayを8週間経口投与した。その結果、血漿TG濃度およびALT活性は、5症例のすべてで低下した。LDH活性は、5症例中4症例で、MDA濃度は5症例中3症例で低下した。体重、BCS他一般臨床所見には、目立った変化は認められなかった。本実験において肥満犬のALTの高活性がASX摂取後いずれの症例においても低下したことは、ASXにより過剰な脂質過酸化が抑制され肝細胞の障害が軽減したためであると考えられる。また、肝細胞が保護されることにより、肝機能が改善し、TG、LDH、MDA等も改善傾向に誘導されたものと考えられた。家庭内で飼育される犬は、飼い主のライフスタイルも大きく影響し、適正な食事を与えられていても、運動不足

が多く、摂取カロリーと消費カロリーのバランスが崩れやすい。高度の抗酸化作用を持つ ASX は、肥満・過体重に伴うメタボリックシンドローム疾患の予防として、潜在的に進行する脂肪細胞の機能不全を防止し糖脂質代謝改善を促す食品成分として利用価値の高い機能性食品成分であると考えられた。

4. 糖尿病、クッシング症候群の犬へのアスタキサンチンの投与

糖尿病およびクッシング症候群の症例に対し、各疾患が適正に管理されている状態で ASX を経口投与し、その影響を調べた。BCS3、非肥満で、インスリン投与により糖尿病治療中の 11 歳齢、マルチーズ、去勢雄に ASX 0.68mg/kg を投与し、血液代謝産物、NEFA、MDA 濃度を測定した。ASX 投与 60 日後の ALT 値、 γ -GTP 値、NEFA 値、MDA 値が改善した。その後、ASX 投与を中止し 60 日後再度同項目を測定した結果、臨床症状に変化はなかったが、MDA 値が著しく増加し、NEFA 値、 γ -GTP 値も増加した。ASX の投与は、インスリン抵抗性を抑制するうえでも有効であると考えられた。BCS4、過体重、11 歳齢、ミニチュアダックスフンド（避妊雌）のクッシング症候群治療中の症例に ASX 0.28mg/kg/day を経口投与し、血液生化学検査値、NEFA 値を測定した。投与後 30 日目において TC, TG, ALT, NEFA 値には、大きな変化は認められなかったが、120 日目において TG 及び NEFA 値が改善した。

以上のことから、ASX の投与は主に肝における脂質過酸化を抑制し、肝機能を改善することにより糖尿病やクッシング症候群の治療に有効であることが明らかとなった。脂質過酸化を抑制し、肝機能を改善することは肥満に伴う糖尿病をはじめとする種々の代謝性疾患の予防や動物の生活の質 QOL の維持に重要である。したがって、脂質過酸化を抑制する ASX などの抗酸化物質は肥満、それに続くメタボリックシンドロームの予防に有用である。