

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 村井 妙

世界全体では 19 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。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。当該研究室のこれまでの研究から、猫の肥満は過剰に蓄積された脂質の分解（ β -酸化）に伴い発生する活性酸素種(ROS)が起因となる軽度な持続的慢性炎症で、ケルセチンなど抗酸化物質は肝機能亢進・脂質代謝改善を誘発し、肥満症状の改善に有効であることが明らかになっている。この結果を基に申請者は、肥満犬および関連する脂質代謝障害である糖尿病、クッシング症候群罹患犬において強力な抗酸化作用を有するアスタキサンチンを投与してその効果を調べることにした。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論的にまとめた。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、ヒトの健康維持保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も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や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。

以上のように、本論文は強力な抗酸化剤であるアスタキサンチン投与は肥満犬の体重は減らさないが、肝機能を亢進し脂質代謝を高めることにより肥満症状を改善することを明らかにした。さらに、アスタキサンチン投与は糖尿病やクッシング症候群罹患犬でも脂質代謝を改善する機能を示すことが明らかとなった。

以上のことから本論文は、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。