

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 溝呂木 喬之

わが国は世界でも類を見ないスピードで超高齢化社会を迎えている。これに伴い肥満、糖尿病、ガンなどの非感染性疾患（non-communicable diseases, NCDs）が増え、大きな社会問題となっている。こうした疾患では根治が難しいことから、早期発見～早期診断を積極的に進める予防医療の重要性が高まっている。犬や猫でも近年、寿命の延伸が顕著で、かつては珍しかった15歳を超えるような動物も増えている。人と同様、加齢に伴う疾病も増え、従来の獣医療とは異なる視点からの対応が求められるようになっている。

本論文では、申請者が勤務する都内の動物病院に健康診断で訪れた臨床的に健康と判定された健常猫を対象に加齢に伴う体重、ボディコンディションスコア（BCS）の変化および、これに伴う血液生化学的な診断マーカーの変化を調べた。その結果から、特に脂質代謝に関わる診断マーカーについて年齢ごとの基準値の策定を試みた。予防医療、特に早期診断には適切な診断マーカーの確立が求められることから、ここで策定される年齢ごとの基準値は動物の疾患の早期診断に役立つ可能性があるのではないかと申請者は考えた。

1. 猫の寿命延伸とそれに伴う疾病の変化

近年、猫の平均寿命の延伸は著しい。これは動物医療の発展や食環境・飼育環境の変化が主たる要因と考えられる。現在、猫の平均寿命は14.2歳と推定され、2008年から2017年までの10年間で0.5歳（6ヶ月）延びている（人の3.0～3.5歳に相当）。一方で寿命が延びることで新たな問題も生じている。加齢に伴う種々の疾病の発症が増えることである。加齢に伴い、慢性腎臓病や腫瘍などの発症が増えたり、運動器疾患や、認知症になったりと、介護が必要になるケースが増えることが考えられる。高齢化するのは動物だけでなく、飼い主も同様である。高齢者が高齢のペットの世話を苦勞する新たな「老々介護」問題

が出てきている。我が国では少子高齢化が急速に進み、社会から求められる医療の質が大きく変わってきている。肥満をはじめとして、糖尿病、ガンなどの非感染性疾患 NCDs の発生が増え、世界の国々で大きな社会問題となっている。家庭で飼育されている犬や猫においても、獣医療の進歩による寿命延伸、生活習慣の変化により人の75歳以上に相当する15歳を超える高齢の犬や猫が近年、目立って増え、加齢に伴う非感染性疾患発症も増大している。こうした非感染性疾患の対応としては早期診断、早期治療が最も効果的とされる。そこで早期診断、治療による個を対象とした予防動物医療という新たな動物医療システムが欧米では普及し始めている。そのシステムは、肥満症をモデルにして考えると分かりやすい。疾病の早期診断のためには適切な疾病診断マーカーの開発が必要になる。また、疾病診断マーカーは加齢に伴い変動する可能性もあることから、健常猫における加齢に伴うこれらの診断マーカーの変化を調べる必要がある。

2. 健常猫における体重及びボディコンディションスコア (BCS) の変化

犬や猫では人のボディマスインデックス (body mass index, BMI: 体重 kg ÷ 身長 m²) に相当する体格を簡単に数値化できる適当な指標がない。代わりに動物の外貌、触診から得られるボディコンディションスコア (body condition score, BCS) を使用している。本章では、種々の年齢の健常猫の体重、BCS (9段階評価) の変化を測定し、その加齢に伴う変動を検討した。動物を年齢に応じて5つのグループに分けた: New born (≦1歳)、Young (1~≦5歳)、Middle (5~≦10歳)、Old 及び Old-thin (10歳~)。Young グループと Old グループで平均値を比べると、年齢は Young グループが 2.7 ± 0.2 歳、Old グループが 12.1 ± 0.4 歳であり、体重は Young グループが 4.1 ± 0.2 kg、Old グループが 4.8 ± 0.3 kg、BCS は Young グループが 5.5 ± 0.2 、Old グループが 6.6 ± 0.3 であった。Old グループの中で年齢が15歳以上、BCS が4以下のものを Old-thin グループとして別に分けた。猫は健常であっても加齢に伴って体重や BCS が増え、それに伴い血中脂質濃度が増えることが明らかとなった。猫は犬に比べ肥満しやすい

い動物であることが知られており、各地の調査でも近年、肥満の割合が増えている。その発生率は 30~40%で、世界的に増える傾向にある。今回の調査でも全体の 31.3%が過体重ないし肥満であった。一般の飼い主に比べ比較的健康に関心の高い飼い主の多い健康診断受診動物を対象にしたので、実際の比率はより高値であると予想される。肥満は多くの人の死因に関与している非感染性疾患 NCDs のリスクファクターとなっている。これら NCDs の予防や重症化の抑制には根本的な治療は難しいため、人医療では「肥満させないこと」が、最も効果的であるとされる。一般に肥満症など非感染性疾患 (NCDs) への対応は早ければ早いほど効果的で、そのためには適切な早期診断が重要である。

3. 健常猫における血液中の代謝病診断マーカーの変動

申請者の勤務する動物病院に来院した健康な猫を対象に糖脂質代謝産物、ホルモン濃度や酵素活性の変化を調査した結果、血清中のグルコース (GLU)、トリグリセリド (TG)、アルブミン (ALB)、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ/乳酸デヒドロゲナーゼ (M/L) 比、血清アミロイド A (SAA)、AMP activated protein kinase (AMPK) などの項目に加齢に伴った変動が認められた。血清 TG 濃度 (平均±SE) は、Young グループが $40.7 \pm 7.1 \text{ mg } 100\text{mL}^{-1}$ 、Old グループが $108.2 \pm 28.8 \text{ mg } 100\text{mL}^{-1}$ で統計学的に有意に高かった。血清 SAA 濃度は、Young グループが $22.5 \pm 10.9 \text{ ng mL}^{-1}$ 、Old グループが $84.7 \pm 38.4 \text{ ng mL}^{-1}$ となり、統計学的に有意差はないが加齢に伴い増加した。アディポネクチン (ADN) 濃度は、Young グループが $5.3 \pm 0.9 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ 、Old グループが $4.7 \pm 1.0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ となり統計学的に有意差はないが低下した。Old-thin グループでは SAA 平均値は 200 ng mL^{-1} 以上、アディポネクチン平均値は $2.0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ 以下で体内に微小な炎症反応の存在が推察された。以上の結果は、健常な猫でも加齢に伴って脂質代謝を中心にエネルギー代謝が減衰し、肥満傾向を示す前章の結果を反映していると考えられた。肥満~肥満症発生には遺伝、栄養、生活習慣など様々な要因が関与し、個体ごとに発生要因は異なる。人と同様、高齢動物が増え、糖尿病や腎臓病や肥満などの非感染性疾患 (NCD) が増えている獣医領域でもこれらに対する対策は急務

と考える。今回の結果から、GLU, TG, ALB, M/L 比, AMPK, SAA, ADN は肥満を含めた代謝性疾患の初期の微小な変化を検出するための有用なマーカーであると考えられた。また、肥満は糖尿病やガンなどの病気や様々な代謝疾患のリスクを高めるため、定期的な健康診断を行い、こうしたマーカーを駆使し、肥満の初期段階での異常を見つけることが極めて重要であることが改めて確認された。

4. 体重、BCS、代謝病診断マーカーの相関解析

加齢に伴ってエネルギー代謝は変化することから、その状態を判定するマーカーの基準値も変化させる必要がある。これまでのデータから脂質代謝に関連する TG、ADN、SAA、M/L 比の加齢に伴う基準値(案)の策定を試みた。TG は Young グループで $45 \text{ mg } 100\text{mL}^{-1}$, Middle グループ $70 \text{ mg } 100\text{mL}^{-1}$, Old グループ $120 \text{ mg } 100\text{mL}^{-1}$ とそれぞれ上限値を設定し、仮に、この 50%を超える値を高脂血症の判定基準とすると高脂血症の早期診断が可能になると考えられた。加齢に伴って増える脂質代謝異常の診断基準であるので、Old グループのそれぞれの診断基準として低アディポネクチン血症を $2.0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, 高 SAA 血症を 200 ng mL^{-1} と定義すると肥満症に伴う種々の疾患を早期診断できると考えられた。また、加齢に伴い減少し、寿命の延伸に繋がることから明らかとなっている AMPK 活性は今後注目すべきマーカーのひとつと言える。

今後、これらのデータを積み重ねてより正確な基準値を作成するとともに、免疫などの他のマーカーにも適用範囲を拡げることが必要であるが、こうした取り組みは予防獣医学の発展に寄与するものと申請者は結論している。

以上のように、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。