

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 上 野 弘 道

人の肥満発生率は先進国のみならず開発途上国でも近年高まっており、世界的な健康問題となっている。肥満対策としては予防が最も効果的で、そのためには早期かつ正確な肥満判定基準が必要となる。さらに内臓脂肪蓄積が基礎となる健康障害を伴う肥満は「肥満症」と定義され、より早期の対応が求められる。犬や猫でも近年肥満の発生が増えていることに鑑み、臨床獣医師である申請者は、computed tomography (CT) 画像および血液生化学マーカーを基にした猫の肥満症の判定基準の策定に着手し、その基準を基に猫の肥満症予防を進める新たな獣医療システムについて考察し、そのアイデアを本論文にまとめている。

1. 猫における肥満の発生率とその特性

申請者は過去3年間に都内の2臨床施設に健康診断を目的に来院した临床上健康な猫のボディコンディションスコア (BCS) を測定した。5段階評価法による BCS の判定の結果、40%以上が BCS 3.5 以上の過体重であり、犬に比べ肥満発生率が高いことが判明した。猫はグルコース利用能が低くインスリン抵抗性を来しやすい独特の糖脂質代謝メカニズムを持ち、人との暮らしの中で消費量以上の過剰なエネルギーを摂取していることが原因と考えられた。また、過度に蓄積した内臓脂肪から遊離脂肪酸や種々の炎症性サイトカインが分泌され、全身性の持続的な炎症が引き起こされる、いわゆる脂肪毒性 lipotoxicity が明らかになっており、猫においても体内の脂肪蓄積状況を検討する必要があると申請者は考察している。

2. CT を用いた皮下脂肪と内臓脂肪の解析

2000年に日本肥満学会は「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」において、

内臓脂肪の断面積や体積が肥満および肥満症を評価するうえで重要な指標となることを明らかにした。申請者は BCS の違いにより猫を 3 群 (BCS 5, BCS 6~7, BCS 8~9) に分け、腹腔内脂肪と皮下脂肪の蓄積状況 (内臓脂肪 visceral fat/皮下脂肪 subcutaneous fat、V/S 比) を他の生化学検査と共に調べた。

血中トリグリセリドおよび遊離脂肪酸濃度は、BCS が高くなるにつれて増加傾向を示したが、BCS は内臓脂肪とは関連しなかった。CT による V/S 比は血中アディポネクチンおよび炎症性マーカーである血清アミロイド A (SAA) 濃度とは相関せず、内臓脂肪体積が SAA と相関していた。BCS や CT の軸位断面積は臨床現場で比較的容易に測定できるものの、部位により脂肪蓄積に偏りがあるため、これらのデータだけで肥満を正確に判定することは困難であった。

アディポネクチン濃度の低下や SAA 濃度の増大は脂肪細胞の質的变化に起因し、こうした状態は単純肥満に対して病的肥満と言われる。CT により、肥満した猫の内臓脂肪蓄積という量的変化は確認できるが、脂肪細胞のサイズの変化という質的变化は確認できない。よって単純肥満と病的肥満を鑑別し、脂肪毒性 lipotoxicity の有無を判定するためには、脂肪細胞の質的变化に伴う血中診断マーカーの評価が必要であると申請者は結論している。

3. 新たな猫肥満症診断基準の策定

肥満はそれ自体、直ちに病気とはされない。日本肥満学会は治療対象を肥満症 obesity disease と定義している。申請者の研究グループが報告した猫肥満症の診断フローチャートにおいては、まず過剰なエネルギー摂取と運動不足により脂肪組織にトリグリセリドが蓄積した状態を原発性肥満(一次性肥満)とし、ホルモン分泌異常による二次性肥満と区別する。次に健康障害のない原発性肥満を(単純)肥満とする。健康障害とは、耐糖能異常、脂質異常症、脂肪肝などであり、血中のグルコース、トリグリセリド、コレステロール濃度が参照値より有意に高い状態を指す。この様な健康障害がある場合は、さらに内臓脂肪蓄積の有無(多少)により、皮下脂肪型と内臓脂肪型に分ける。BCS 7/9 以上の過体重を呈し、低アディポネクチン血症、高脂血症、高 SAA 血症の 3 項目のうち 2 項目以上を有する個体を肥満症とした場合、肥満症猫は対照群に比べ

有意に高いトリグリセリド、SAA 濃度、有意に低いアディポネクチン濃度を示した。この判定基準により早期に炎症反応を見つけることが可能であり、肥満症の重症化予防において効果的であると申請者は結論している。

4. 肥満診断基準の予防医療への応用

超高齢社会の我が国では、肥満、糖尿病、腎疾患、ガンなどの非感染性疾患（non-communicable diseases: NCD）を主体とした加齢性疾病対策が喫緊の課題である。犬や猫も獣医療の進歩による寿命延伸によって高齢化し、さらに生活習慣の変化によって加齢に伴う NCD の発症が増えている。特に肥満を基盤とする生活習慣病は、人同様に猫においても増加している。肥満症は内臓脂肪の増加に伴う軽度炎症であり、炎症性サイトカインの分泌をもたらす。病期に応じた対応が重要であり、そのためには早期診断マーカーが必要不可欠である。本研究で示された猫肥満症の診断フローチャートと肥満症判定基準は予防獣医療、先制獣医療のための重要なツールとなる可能性がある。

高齢動物が増え、飼い主からは生活の質（quality of life, QOL）を高め、「健康寿命」を延ばすことが期待されるため、高齢動物の QOL を高めることを目的とした新しい獣医療システムを構築することが必要である。NCD 対策としては早期診断、早期治療が最も効果的な方法であるから、「病気になってから治療するのではなく、病気にならないように管理していく」という考え方を業界の中で普及啓発して行くことが重要であると申請者は述べている。人のように猫でも定期健康診断を習慣化できれば、肥満症の早期診断と重症化予防が進むであろう。

以上のように、本論文は猫の肥満症を新たに定義し、その判定基準を策定し、肥満症予防が予防獣医療のモデルとなることを明らかにした。このことは学術上、応用上、獣医学の発展に貢献するところが少なくない。よって審査員一同は、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。