

1 章

ネコの代謝特性と肥満

1-1 はじめに

一般にネコはイヌに比べて肥満しやすい動物と考えられている。ネコの肥満の原因として、去勢、性別(雄)、加齢、食餌(プレミアムフード、療法食)、給与方法(不断給餌)、食餌回数(複数回給与)、多頭飼育等の飼育環境の影響が検討されているが[2,12,14,38,62,65]、ネコ特有の代謝特性(遺伝的要因)の関与も報告されている。

ネコはアミノ酸などからの糖新生能がイヌに比べ高い[5,34,69]。一方、解糖系の律速酵素である肝臓のグルコキナーゼ(glucokinase, GK)活性を欠くため[5,69]、肝臓のグルコース取り込み能[6]や利用能(解糖系酵素活性)が低い。また、ネコはイヌと比べてインスリンシグナル伝達因子である肝臓のインスリン受容体基質(insulin receptor substrate)-1 (IRS-1) mRNA 発現量が有意に低く、肝臓、筋肉、白血球の IRS-2 及びホスファチジルイノシトールキナーゼ(phosphatidylinositol 3'-kinase, PI3K) mRNA 発現量も有意に低いことが報告されている[5,45]。さらに、ネコはインスリン抵抗性改善効果を持つサイトカインであるアディポネクチンの血漿濃度がイヌよりも低いことが報告されている[5,46,47]。これらのことから、ネコはイヌと比べてインスリン抵抗性に陥りやすく、肥満しやすい動物といえる。

肥満は糖尿病、下部尿路疾患、皮膚疾患、消化器疾患、肝リピドーシス等様々な疾病のリスクファクターであり[38,44,64]、これら疾病の予防や重症化の抑制には「肥満させないこと」が最も効果的であると考えられる。現在、ネコの肥満発生状況は25~50%と報告されている[2,12,14,38,63]。ネコの肥満は一般的には触診と視診によるボディコンディションスコア(body condition score, BCS)によって判定される。ヒトでは血糖、脂質濃度など血液生化学検査値とウェスト周囲長に基づき、肥満やメタボリックシンドロームが診断される[42,55]。

本章では血液生化学データからネコの代謝特性を明らかにし、血液代謝産物濃度や酵素活性に対する性別、加齢および去勢による影響も併せて検討した。

1-2 材料と方法

1-2-1 動物

東京都、神奈川県、埼玉県、茨城県の 20 の動物臨床施設に健康診断を主たる目的として来院したネコ 229 頭および日本ペットフード株式会社研究所(静岡県袋井市)で飼育されているネコ 14 頭、計 243 頭を用いた。これらネコの品種および性別を Table 1 に示す。

血液生化学マーカーに対する性別と年齢の影響を調べるため、American Animal Hospital Association & American Academy of Feline Practitioners Feline Life Stage Guideline[26]に従って、5 つの年齢グループ(幼齢・若齢期: 0~2 歳、成年期: 3~6 歳、成熟期: 7~10 歳、高齢期: 11~14 歳、老齢期: 15 歳以上)に分類した。結果は年齢、雌雄グループ間で比較した。また、去勢の血液生化学マーカーへの影響を調べるため、未去勢ネコ 39 頭(雄 16 頭、雌 23 頭)、去勢ネコ 122 頭(雄 66 頭、雌 56 頭)に分け群間の差を検討した。

試験に用いたすべてのネコは獣医師の判断により、健康と判断された。

1-2-2 肥満の判定

獣医師による体重(body weight, BW)測定および触診、視診により BCS(5 段階評価: 1; 削瘦、2; 体重不足、3; 理想体重、4; 過体重、5; 肥満)[37]を測定した。

獣医師の聞き取り調査により去勢および未去勢を調べ、血液生化学マーカーに対するその影響を調査した。

1-2-3 血液サンプル

前の食餌から最低 4 時間以上経過した非飽食時血液を前腕静脈より採血した。血液をヘパリン処理されたチューブに集め、1,700g、10 分、4℃の条件下で遠心分離を行い血漿を得た。血漿は測定に使用するまで -25℃で保存した。

1-2-4 血液生化学マーカー測定

血液生化学マーカーとして、グルコース(glucose, Glu)、トリグリセリド(triglyceride, TG)、総コレステロール(total cholesterol, T-Cho)、総タンパク質(total protein, TP)、血液尿素体窒素(blood urea nitrogen, BUN)、クレアチニン(creatinine, Cre)濃度、および乳酸デヒドロゲナーゼ(lactate dehydrogenase, LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(asparate aminotransferase, AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase, ALT)、アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase, ALP)活性を自動分析機(AU680, オリンパス株式会社、東京)で測定した。また、インスリン濃度はメーカーの手順書に従い市販キット(Cat Insulin ELISA kit, Shibayagi Co.,Ltd., 群馬)を用いて測定した。アディポネクチン濃度は1万倍希釈した血漿を市販キット(Mouse/Rat adiponectin ELISA kit, 大塚製薬株式会社、東京)を用いて常法に従い測定した。

1-2-5 統計解析

結果は平均値±標準誤差で表した。統計的な有意差は Student's *t*-test によって分析し、 $P < 0.05$ を有意と判定した

1-3 結果

1-3-1 肥満に伴う血液生化学マーカーの変動

a. 性別が血液生化学マーカーに与える影響

ネコの BW、BCS、血漿代謝産物濃度、酵素活性の雌雄差について Table 2 および 3 に示した。

雄の BW は同年齢の雌に比べ、3~6 歳 ($4.9 \pm 0.4 \text{ kg} > 3.0 \pm 0.2 \text{ kg}$)、7~10 歳 ($5.2 \pm 0.7 \text{ kg} > 2.9 \pm 0.3 \text{ kg}$)、全体 ($4.8 \pm 0.4 \text{ kg} > 3.4 \pm 0.2 \text{ kg}$) で有意に高かった ($P < 0.05$) (Table 2)。血漿 Glu 濃度は同年齢の雌に比べ、7~10 歳で有意に低かった ($106.7 \pm 4.5 \text{ mg/dl} < 153.1 \pm 21.9 \text{ mg/dl}$) ($P < 0.05$)。血漿 T-Chol 濃度は同年齢の雌に比べ、3~6 歳 ($189.6 \pm 8.1 \text{ mg/dl} > 150.4 \pm 9.8 \text{ mg/dl}$) で有意に高かった ($P < 0.05$)。血漿 Cre 濃度は同年齢の雌に比べ、3~6 歳で有意に高かった ($1.6 \pm 0.1 \text{ mg/dl} > 1.3 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$) ($P < 0.05$)。雄の血漿インスリン濃度は雌に比べ、有意に高かった ($3.7 \pm 0.3 \text{ ng/ml} > 2.8 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$) ($P < 0.05$) (Table 3)。血漿アディポネクチン濃度は同年齢の雌に比べ、3~6 歳と全体で有意に低く ($2.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml} < 5.5 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.4 \pm 0.5 \mu\text{g/ml} < 5.1 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$) ($P < 0.05$)、血漿 AST 活性は同年齢の雌に比べ、15 歳以上で有意に低い ($30.0 \pm 2.5 \text{ IU/l} < 47.1 \pm 4.1 \text{ IU/l}$) ($P < 0.05$)。雄血漿 ALT 活性は同年齢の雌に比べ、15 歳以上で有意に低かった ($43.9 \pm 9.7 \text{ IU/l} < 80.4 \pm 10.4 \text{ IU/l}$)。

b. 年齢が血液生化学マーカーに与える影響

ネコの BW、BCS、血漿代謝産物濃度、酵素活性に対する年齢の影響を Table 2 および 3 に示した。

雄の各成長段階において、血液生化学マーカー測定値に有意な差がみられた。血漿 T-Chol 濃度は 3~6 歳に比べ、0~2 歳で有意に低く ($156.7 \pm 9.5 \text{ mg/dl} < 189.6 \pm 8.1 \text{ mg/dl}$) ($P < 0.05$)、血漿 BUN 濃度は 3~6 歳に比べ、15 歳以上で有意に高かった ($39.7 \pm 6.9 \text{ mg/dl} > 24.1 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$) ($P < 0.05$) (Table 2)。血漿 Cre 濃度は 3~6 歳に比べ、15 歳以上で有意に高く ($2.2 \pm 0.2 \text{ mg/dl} > 1.6 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$)、0~2 歳で有意に低かった ($1.3 \pm 0.1 \text{ mg/dl} < 1.6 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$) ($P < 0.05$)。血漿 AST 活性は 3~6 歳に比べ、11~14 歳と 15 歳以上で有意に高く ($37.4 \pm 4.5 \text{ IU/l}$ 、 $30.0 \pm 2.5 \text{ IU/l} > 25.9 \pm 1.3 \text{ IU/l}$) ($P < 0.05$)、血漿 ALT 活性は 3~6 歳に比べ、

11~14歳で有意に高かった(68.0±6.2IU/l > 47.0±2.9IU/l) (P<0.05) (Table 3)。血漿 ALP 活性は 3~6 歳に比べ 0~2 歳で有意に高い値を示した(144.8±25.3IU/l > 85.7±7.3IU/l) (P<0.05)。

雌の各成長段階においても、血液生化学マーカー測定値に有意な差を認めた。11~14歳の雌の BW は 3~6 歳に比べ、有意に高かった(4.1±0.4kg > 3.0±0.2kg) (P<0.05) (Table 2)。血漿 T-Cho 濃度は 3~6 歳に比べ、15 歳以上で有意に高く(216.9±16.6mg/dl > 150.4±9.8mg/dl) (P<0.05)、血漿 BUN 濃度は 3~6 歳に比べ、11~14 歳、15 歳以上で有意に高かった(29.1±1.8mg/dl、34.6±2.1mg/dl > 24.1±1.0mg/dl) (P<0.05)。血漿 Cre 濃度は 3~6 歳に比べ、11~14 歳、15 歳以上で有意に高かった(1.6±0.1mg/dl、2.1±0.2mg/dl > 1.3±0.1mg/dl) (P<0.05)。血漿 ALP 活性は 3~6 歳に対して 0~2 歳で有意に高かった(170.3±38.4IU/l > 86.6±6.6IU/l) (P<0.05) (Table 3)。

c. 去勢が血液生化学マーカーに与える影響

ネコの BW、BCS、血漿代謝産物濃度、酵素活性に対する去勢の影響を肥満度別に Table 4 に示した。

BCS2&3 群(正常体重群)では、去勢ネコの BW(3.5±0.1kg>3.0±0.2kg)、血漿 Glu 濃度(114.8±3.5mg/dl > 99.2±3.8mg/dl)、TG 濃度(41.0±3.1mg/dl > 30.1±2.6mg/dl)、T-Cho 濃度(194.5±5.7mg/dl > 162.5±7.7mg/dl)、Cre 濃度(1.7±0.1mg/dl > 1.4±0.1mg/dl)は未去勢ネコと比べて有意に高かった(P<0.05)。

BCS4&5 群(過体重・肥満群)では、去勢ネコの血漿 TG 濃度は未去勢ネコと比べて有意に高く(P<0.05)、未去勢ネコの約 4 倍の高値を示した(162.9±47.4mg/dl > 40.4±15.6mg/dl)。

去勢ネコの間では、BCS4&5 群は BCS2&3 群と比べて BW(5.2±0.4kg > 3.5±0.1kg)、BCS(4.3±0.1 > 3.0±0.0)、血漿 TG 濃度(162.9±47.4mg/dl > 41.0±3.1mg/dl)、TP 濃度(7.7±0.2mg/dl > 7.3±0.1mg/dl)が有意に高く(P<0.05)、逆に血漿 Cre 濃度(1.4±0.1mg/dl < 1.7±0.1mg/dl)お

よび血漿 AST 活性 ($23.4 \pm 3.0 \text{IU/l} < 36.4 \pm 2.0 \text{IU/l}$)が有意に低かった ($P < 0.05$)。

未去勢ネコでは、BCS4&5 群は BCS2&3 群と比べて BW($4.4 \pm 0.5 \text{kg} > 3.0 \pm 0.2 \text{kg}$)、BCS($4.8 \pm 0.2 > 3.0 \pm 0.0$)、TP 濃度($7.8 \pm 0.4 \text{mg/dl} > 7.2 \pm 0.1 \text{mg/dl}$)が有意に高かった ($P < 0.05$)。

1-4 考察

ネコは肉食性で、イヌと比べて独特な糖・脂質代謝特性を有するため、肥満しやすい傾向がある。肥満の原因は一つではなく、複数の因子が相互に影響を及ぼしあっていると考えられる[2,12,14,38,51,65]。性別、年齢、去勢は肥満と特に大きな因果関係がある。本章ではこれら3項目が血液生化学マーカーに及ぼす影響について検討した。

Scarlett et al. (1994)は1.5倍[65]、Robertson(1999)は1.4倍[62]、Lund et al. (2005)は1.4倍[38]、Colliard et al. (2009)は1.6倍[12]、雄ネコは雌に比べ肥満リスクが高いと報告している。本章の血液生化学マーカー測定値の雌雄差は、これらの報告と一致する。雄のBW、インスリン濃度の高値、および血漿アディポネクチン濃度の低値は雄が雌に比べ肥満し、インスリン抵抗性を呈し易いことを示唆している。アディポネクチンはインスリン抵抗性を改善するホルモンとして知られており[31,35]、ネコ血漿アディポネクチン濃度はイヌの1/9~1/5程度と報告され[51]、このことからネコはイヌに比べインスリン抵抗性に陥りやすいと考えられる。

加齢の影響については、ネコでもBWが加齢に伴い増加することが報告されてきた。Colliard et al. (2009)は加齢に伴い肥満の発症リスクが高まることを報告した；1~2歳(1.0倍)、2~5歳(4.02倍)、5~9歳(3.97倍)、9歳以上(4.2倍)[12]。Scarlett et al. (1994)も同様の報告をし、老齢期には肥満リスクが逆に低下することを報告した；1~2歳(1.0倍)、3~5歳(2.0倍)、6~11歳(2.4倍)、12~15歳(1.3倍)、16歳以上(0.3倍)[65]。本章においても雄のBWは3~6歳で著しく増加しており、2~5歳で肥満リスクが増加するという上記の報告と一致した。また、Lund et al. (2005)は11歳を肥満率のピークとし、その後に減少することを報告している[38]。Russell et al. (2000)は13歳以上と13歳未満のBWを比較した結果、13歳以上のBWが有意に低いことを示した ($5.9 \pm 0.97 \text{ kg} > 4.97 \pm 1.31 \text{ kg}$) ($P < 0.05$) [63]。Nestle Purina(2003)は、肥満発生率は7~9歳、9~11歳、11~13歳で高く、それぞれ25%以上を示すことを報告している[54]。本章で示した11~14歳の雌の体重増加はこれら加齢に伴う体重増加の結果と一致する。雄は3~6歳から肥満リスクが高まり、その高いレベルを維持するが、雌は11~13歳ごろまでは

脂肪蓄積によって体重増加し、その後体重減少に転ずることが示唆された。しかし今回、15 歳以上の雌で調査ができず、加齢による体重変化を明確にするためにはより多くの個体、より幅広い年齢層の調査が必要である。

加齢に伴う血漿 AST、ALT 活性および血漿 BUN、Cre 濃度の上昇は肝障害、慢性腎臓病をはじめとする代謝性疾患の発症リスクの上昇を窺わせる。血漿 AST、ALT 活性は肝リピドーシスにより上昇することが知られ[9,27]、今回調査した 11 歳以上のネコで高い AST、ALT 活性を示した個体は肝臓への異所性の脂肪蓄積の可能性が示唆される。一般に肝臓への異所性脂肪蓄積はインスリン抵抗性を惹起するとされ[5,70]、血漿アディポネクチン濃度の減少を伴う。11 歳以上のネコで肥満し、高い AST、ALT 活性を呈する個体では肝障害リスクが高まっていると考え、その早期発見のためには血液代謝産物の定期的な検査は有効な診断となるかもしれない。

Russell et al. (2000)は去勢されたネコの平均 BW(5.84 ± 1.04 kg)が未去勢ネコ(4.64 ± 0.75 kg)より有意に高いことを示した[63]。本章においても正常体重群と考えられる BCS2&3 の去勢ネコの肥満マーカー(BW、血漿 Glu、TG、T-Cho 濃度)が同 BCS の未去勢ネコに比べ高い値を示し、既報の結果と一致した。

去勢ネコは一般に維持エネルギー要求量の低下[8,43]、摂食量の増加[8]、食餌性脂肪に対する感受性の増加[7]を示すとされ、本章では、さらに肥満時の血漿 TG 濃度が未去勢ネコより 4 倍高くなることを明らかにし、去勢に伴い高 TG 血症のリスクが高まる可能性を示唆した。

本章では、去勢の有無を調べられたネコ 161 頭中、122 頭(75.8%)が去勢されていた。世界的にも去勢ネコの比率は高く、アメリカでは 95.7%[65]、オーストラリア 83.5%[62]、ニュージーランド 84.5%[2]、フランス 61%[12]、スコットランド 82.9%[14]である。こうしたことから、ネコはイヌに比べ潜在的な肥満リスクが高い可能性がある。

以上より、本章では雄、加齢、去勢が肥満のリスクファクターとなることが血液生化学マーカーの測定値の変動から確認された。ネコは去勢により潜在的な肥満リスクを有することとなり、未去勢ネコに比べ、去勢ネコが肥満するとその血漿 TG 濃度が 4 倍に高まることを示した。ヒト同様、ネコでも

性別、年齢、去勢の有無に配慮し、血液生化学検査を行うことが、肥満やメタボリックシンドロームの早期発見やその予防につながると考えられる。

1-5 小括

血液生化学データからネコの代謝特性を明らかにするため、東京都、神奈川県、埼玉県、茨城県の動物臨床施設に来院したネコと日本ペットフード(株)研究所で飼育されていたネコ計243頭を対象に試験を行った。ネコを性別、年齢、去勢の有無および肥満度により分類し、BW、BCS、血液生化学マーカーをそれぞれ測定、比較した。雄は雌に比べBW、血漿T-Cho、インスリン濃度が高く、血漿アディポネクチン濃度が低く、肥満およびインスリン抵抗性に陥りやすい傾向を示した。ネコ血漿アディポネクチン濃度はイヌに比べて著しく低く、ネコはインスリン抵抗性を生じやすいと考えられた。また、加齢に伴いBW、血漿AST、ALT活性、血漿BUN濃度、Cre濃度が増加を示し、加齢は肝臓をはじめとする内臓への異所性脂肪蓄積並びに慢性腎臓病の発症リスクを高めることが示唆される。これらの異常の早期発見には、11歳以降のネコに対する定期的な血液生化学検査の実施が望ましい。BCS2&3のネコにおいて、去勢ネコは未去勢ネコに比べBW、血漿Glu濃度、TG濃度、T-Cho濃度が高く、肥満リスクが高くなることが示唆された。さらに、肥満した去勢ネコは未去勢ネコに比べ4倍高い血漿TG濃度を示したことから、去勢が高TG血症発症のリスクを高める可能性が示唆された。

Table 1 Number of various breed cats in this study

	Total (122 : 39)	Female (56 : 23)	Male (66 : 16)	Unknown
Mongrel	128	68	60	-
American Shorthair	25	10	15	-
Scottish Fold	21	7	14	-
Persian	14	6	8	-
Russian Blue	8	2	6	-
Abyssinian	7	4	3	-
Norwegian Forest Cat	5	1	4	-
Maine Coon	3	2	1	-
Ragdoll	3	2	1	-
Exotic Shorthair	1	-	1	-
Siberian	1	1	-	-
Himalayam	1	-	1	-
British Shorthair	1	1	-	-
Bengal	1	1	-	-
Unknown	24	4	10	10

The numbers in parenthesis indicate the number of animals (castrated : intact).

Table 2 Comparison of body weight, body condition score, age, and plasma metabolites in 233 cats

	BW (kg)	BCS (/5)	Age (years)	Glu (mg/dl)	TG (mg/dl)	T-Cho (mg/dl)	TP (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cre (mg/dl)
Male									
0-2 (17)	3.5 ± 0.9 (4)	3.3 ± 0.1 (16)	1.0 ± 0.2 *	114.1 ± 17.1	49.7 ± 8.2	156.7 ± 9.5 *	7.3 ± 0.2	22.4 ± 1.2	1.3 ± 0.1 *
3-6 (26)	4.9 ± 0.4 ** (3)	3.7 ± 0.1	4.7 ± 0.2	116.1 ± 7.7	89.1 ± 20.9	189.6 ± 8.1 **	7.4 ± 0.1	24.1 ± 1.1	1.6 ± 0.1 **
7-10 (29)	5.2 ± 0.7 ** (4)	3.4 ± 0.1 (28)	8.7 ± 0.2 *	106.7 ± 4.5 **	65.8 ± 15.1	182.9 ± 8.3	7.8 ± 0.2	28.8 ± 3.8	1.6 ± 0.2
11-14 (41)	4.9 ± 0.7 (6)	3.5 ± 0.1	12.6 ± 0.2 *	128.2 ± 9.5	53.6 ± 12.8	190.1 ± 9.8	7.3 ± 0.1	28.2 ± 2.1	1.7 ± 0.1
over 15y (11)	6.8 ± 1.7 (2)	3.2 ± 0.2	16.4 ± 0.5 *	146.5 ± 39.9	78.7 ± 52.7	187.6 ± 17.2	7.3 ± 0.2	39.7 ± 6.9 *	2.2 ± 0.2 *
all (124)	4.8 ± 0.4 ** (19)	3.5 ± 0.1 (122)	8.8 ± 0.4 (124)	121.2 ± 5.6	66.0 ± 8.4	184.2 ± 4.6	7.4 ± 0.1	27.7 ± 1.4	1.7 ± 0.1
Female									
0-2 (9)	3.9 ± 1.0 (4)	3.4 ± 0.2	0.8 ± 0.2 *	95.7 ± 5.5	59.0 ± 12.1	156.4 ± 14.3	7.1 ± 0.2	25.0 ± 1.5	1.2 ± 0.1
3-6 (26)	3.0 ± 0.2 (9)	3.4 ± 0.1	4.2 ± 0.2	107.9 ± 6.5	67.7 ± 18.6	150.4 ± 9.8	7.3 ± 0.2	24.1 ± 1.0	1.3 ± 0.1
7-10 (21)	2.9 ± 0.3 (4)	3.3 ± 0.1	8.1 ± 0.2 *	153.1 ± 21.9	54.5 ± 16.1	183.4 ± 13.9	7.5 ± 0.2	23.7 ± 0.9	1.4 ± 0.1
11-14 (33)	4.1 ± 0.4 * (5)	3.4 ± 0.1	12.2 ± 0.2 *	109.4 ± 5.2	56.5 ± 8.4	165.6 ± 9.2	7.4 ± 0.1	29.1 ± 1.8 *	1.6 ± 0.1 *
over 15y (16)	NA (0)	3.2 ± 0.1	15.9 ± 0.3 *	113.7 ± 9.7	41.6 ± 7.6	216.9 ± 16.6 *	7.2 ± 0.1	34.6 ± 2.1 *	2.1 ± 0.2 *
unknown (4)	NA	NA	NA	86.7 ± 5.2 (3)	79.0 ± 29.7 (3)	132.7 ± 4.7 (3)	7.2 ± 0.3 (3)	23.2 ± 2.9 (3)	1.3 ± 0.0 (3)
all (109)	3.4 ± 0.2 (22)	3.4 ± 0.1 (105)	9.0 ± 0.5 (105)	116.4 ± 5.3 (108)	57.4 ± 6.2 (108)	171.3 ± 5.7 (108)	7.3 ± 0.1 (108)	27.2 ± 0.8 (108)	1.5 ± 0.0 (108)

Values are presented as means ± SE. () animal number.

*Significantly : from 3-6 years of same gender (P<0.05).

**Significantly : from female of same age (P<0.05).

BW: Body weight, BCS: Body condition score, Glu: Glucose, TG: Triglyceride, T-Cho: Total cholesterol, TP: Total protein,

BUN: Blood urea nitrogen, Cre: Creatinine

NA: not analyzed

Table 3 Comparison of plasma hormone concentrations and enzyme activities in 233 cats

	Insulin (ng/ml)	Adiponectin (µg/ml)	LDH (IU/l)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	ALP (IU/l)
Male						
0-2 (17)	3.5 ± 0.5 (5)	5.1 ± 2.2 (5)	140.2 ± 19.2 (5)	29.2 ± 4.0 (5)	64.4 ± 15.4	144.8 ± 25.3 *
3-6 (26)	3.6 ± 0.4 (13)	2.1 ± 0.8 ** (13)	149.0 ± 29.7 (14)	25.9 ± 1.3 (14)	47.0 ± 2.9	85.7 ± 7.3
7-10 (29)	3.8 ± 0.8 (9)	3.0 ± 1.0 (9)	172.7 ± 31.3 (11)	28.3 ± 2.0 (11)	54.3 ± 3.9	84.8 ± 7.7
11-14 (41)	3.9 ± 0.5 (13)	4.2 ± 1.0 (13)	168.9 ± 37.5 (16)	37.4 ± 4.5 *	68.0 ± 6.2 *	104.7 ± 13.8
over 15y (11)	2.7 ± 2.1 (2)	4.4 ± 1.8 (2)	49.0 (1)	30.0 ± 2.5 ***	43.9 ± 9.7 **	100.4 ± 19.1
all (124)	3.7 ± 0.3 ** (42)	3.4 ± 0.5 ** (42)	158.3 ± 17.1 (47)	31.2 ± 1.7 (47)	58.1 ± 3.3	101.1 ± 6.6
Female						
0-2 (9)	1.0 ± 0.4 (2)	6.3 ± 3.2 (2)	136.0 (1)	26.7 ± 3.3 (1)	47.7 ± 4.4	170.3 ± 38.4 *
3-6 (26)	3.1 ± 0.5 (12)	5.5 ± 1.3 (12)	218.0 ± 35.1 (17)	35.3 ± 6.8 (17)	67.8 ± 10.9	86.6 ± 6.6
7-10 (21)	2.3 ± 0.1 (6)	4.6 ± 1.2 (6)	243.0 ± 29.5 (8)	35.5 ± 3.3 (8)	59.0 ± 6.9	82.5 ± 7.9
11-14 (33)	3.0 ± 0.4 (14)	4.8 ± 0.9 (14)	149.5 ± 23.9 (14)	33.6 ± 3.3 (14)	63.8 ± 7.4	86.8 ± 6.3
over 15y (16)	3.5 ± 0.4 (3)	2.7 ± 0.7 (3)	226.0 ± 76.3 (3)	47.1 ± 4.1 (3)	80.4 ± 10.4	100.6 ± 9.3
unknown (4)	2.2 ± 0.0 (3)	6.5 ± 1.6 (3)	180.0 ± 42.0 (2)	35.7 ± 5.7 (2)	(3) 69.3 ± 2.9	(3) 121.3 ± 51.0 (3)
all (109)	2.8 ± 0.2 (40)	5.1 ± 0.6 (41)	223.5 ± 30.4 (46)	35.9 ± 2.2 (46)	(108) 65.1 ± 4.1	(108) 95.9 ± 5.1 (108)

Values are presented as means ± SE. () animal number.

*Significantly : from 3-6 years of same gender (P<0.05). **Significantly : from female of same age(P<0.05).

LDH: Lactate dehydrogenase, AST: Asparate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase

NA: not analyzed

Table 4 Comparison of metabolic parameters in neutered vs intact cats with different body condition score groups

	BCS2&3		BCS4&5	
	Neutered (106)	Intact (33)	Neutered (15)	Intact (5)
BW (kg)	3.5 ± 0.1 * (6)	3.0 ± 0.2 (10)	5.2 ± 0.4 ** (14)	4.4 ± 0.5 **
BCS (/5)	3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.0	4.3 ± 0.1 **	4.8 ± 0.2 **
Age (years)	9.7 ± 0.4	8.0 ± 0.9	8.3 ± 1.5	8.0 ± 2.3
Glu (mg/dl)	114.8 ± 3.5 *	99.2 ± 3.8	150.3 ± 29.4	103.2 ± 10.7
TG (mg/dl)	41.0 ± 3.1 *	30.1 ± 2.6	162.9 ± 47.4 *,**	40.4 ± 15.6
T-Cho (mg/dl)	194.5 ± 5.7 *	162.5 ± 7.7	178.1 ± 14.9	177.6 ± 16.4
TP (mg/dl)	7.3 ± 0.1	7.2 ± 0.1	7.7 ± 0.2 **	7.8 ± 0.4 **
BUN (mg/dl)	28.4 ± 1.5	28.9 ± 2.5	25.3 ± 1.4	24.0 ± 2.0
Cre (mg/dl)	1.7 ± 0.1 *	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1 **	1.3 ± 0.1
AST (IU/l)	36.4 ± 2.0	30.6 ± 2.7	23.4 ± 3.0 **	30.8 ± 9.7
ALT (IU/l)	61.0 ± 3.5	59.9 ± 8.4	55.5 ± 8.4	80.0 ± 27.8
ALP (IU/l)	95.0 ± 6.9	110.5 ± 12.4	121.3 ± 21.2	151.6 ± 27.4

Values are presented as means ± SE. () animal number.

*Significantly : from intact cats of the same BCS (P<0.05)

**Significantly : from BCS2&3 of the same sex condition (P<0.05)

BW: Body weight, BCS: Body condition score, Glu: Glucose, TG: Triglyceride, T-Cho: Total cholesterol, TP:

Total protein, BUN: Blood urea nitrogen, Cre: Creatinine, LDH: Lactate dehydrogenase, AST: Asparate

aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase

BCS2&3: non-obese, BCS4&5: obese and overweight

NA= not analyzed

2 章

ネコにおける過食による肥満誘発と 血液生化学マーカーの変化

2-1 はじめに

肥満はエネルギー摂食と消費のアンバランスによって生じ、過食は肥満を生じさせる因子の一つである[14,38,63,65]。また、制限給餌により摂食回数を調節することがネコの肥満リスクを上昇させることも報告されている。Courcier et al. (2010)はネコ飼育者 118 名へのアンケート調査により、不断給餌に比べ、1日2回の制限給餌で肥満リスクが4.4倍、3回給与で3.1倍に増加することを報告している[14]。Robertson (1999)は468名のネコ飼育者(688頭)からの電話による聞き取り調査により、制限給餌されたネコの体重(body weight, BW)が不断給餌されたネコに比べ有意に高いことを報告した[62]。Fettman et al. (1997)が提唱するように、ネコは典型的な“nibblers(ちょこ食いするもの)”である[16]。Rabot et al. (1993)は、不断給餌により1日に8~10回[61]、Kane et al. (1981)と MacDonald et al. (1984)は10~20回摂食すると報告したように[32,39] 頻回小食はネコにとって自然な食餌方法である[17]。

しかし、食餌回数制限(1~3回/日)されたネコの割合は多く、Courcier et al. (2010) [14]による1歳以上のネコ飼育家庭に対する訪問調査では48頭/99頭、Robertson(1999) [62]によるネコ飼育家庭に対する電話聞き取り調査では約78%であり、現代の給与形態はネコ本来の食性に反する。長時間の空腹状態はネコに過食を引き起こす要因となると考えられる。

近年、肥満は異所性脂肪蓄積の亢進と考えられ[5,68]、高トリグリセリド、高コレステロール血症のほか[48,49]、血漿遊離脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)濃度の持続的な上昇を伴う[5]。この結果、組織に脂肪毒性を誘発し[5,15,19,20]、インスリン分泌低下や膵島β細胞の機能低下を引き起こし、糖尿病をはじめとする重篤な代謝性疾患の発症を招く[5]。

過食を生じさせる要因として制限給餌の他、去勢の影響が考えられるため、本章では去勢雄を短期間に過食させ体重増加させた時の血液生化学マーカーへの影響について検討した。

2-2 材料と方法

2-2-1 動物

去勢した雄ネコ 8 頭(1~2 歳)を過食群 4 頭(BW 3.9 ± 0.2 kg; ボディコンディションスコア(body condition score, BCS) 3.3 ± 0.3)と対照群 4 頭(BW 3.7 ± 0.2 kg; BCS 2.8 ± 0.3)に分け、市販のドライフード(ロイヤルカナン センシブル 33、Royal Canin Japon、Inc., 東京)を与えた(Table 5)。過食群は短期間に体重増加を誘発させるため、DER($1.4\times 70\times BW^{0.75}$)2 倍量(DER 2/3 量を 1 日 3 回(9:00am、1:00pm、5:00pm))を 4 週間給与した。対照群は体重維持のため DER 等量を 1 日 2 回(9:00am、5:00pm)、4 週間給与した。給与量及び残渣量を毎日計測し、その差より摂食量を算出した。ネコは(株)AQS(成田市)内の動物飼育施設にて気温 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 10\%$ 、明暗周期 12 : 12 時間(8 時点灯、20 時消灯)の条件下で個別飼育ケージ内にて飼育した。尚、本試験は日本獣医生命科学大学動物実験委員会の承認の下、実施された。

2-2-2 血液サンプル

開始前(0 週目)と過食処置終了時(4 週後)、朝食前に 0.1mg/kgBW メデトミジン塩酸塩(ドミツール、明治製菓、東京)の筋肉内注射による鎮静化後、頸静脈より血液(5ml)をヘパリン処理された採血管を用いて採血した。血液は $1,700\text{g}$ 、10 分、 4°C の条件下で遠心分離され血漿を得た。血漿は使用時まで -80°C で保存した。

2-2-3 分析項目

過食によって誘発させた体重増加が血液生化学マーカー測定値に与える影響を調べるため、体重測定と BCS 測定(5 段階評価 : 1 ; 削瘦、2 ; 体重不足、3 ; 理想体重、4 ; 過体重、5 ; 肥満)と共に、グルコース(glucose, Glu)、総コレステロール(total cholesterol, T-Cho)、トリグリセリド(triglyceride, TG)、総タンパク質(total protein, TP)濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(asparate amotransferase, AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase, ALT)、乳酸デヒド

ロゲナーゼ (lactate dehydrogenase, LDH) 活性を自動分析機 (AU2700、オリンパス株式会社、東京) を用いて測定した。血漿 NEFA 濃度は市販のキット (NEFA-C test, 和光純薬株式会社、大阪) を用いて測定した。インスリン濃度は市販のキット (Cat Insulin ELISA kit, SHIBAYAGI Co., Ltd., 群馬) を用いて測定した。アディポネクチン濃度は 1 万倍希釈した血漿を市販のキット (Mouse/Rat adiponectin ELISA kit, 大塚製薬株式会社、東京) の常法に従い測定した。

2-2-4 統計解析

試験前後の BW、BCS、血液生化学マーカーの結果は平均値±標準誤差で表記した。統計的な有意差は Student's *t*-test により分析し、 $P < 0.05$ を有意と判定した。BW、BCS、試験期間中の摂食量は Pearson の相関分析により BCS、摂食量、血液生化学マーカーと相関係数 r^2 を求めた。 r^2 は $P < 0.05$ で有意と判定した。

2-3 結果

過食群の摂食量は常に対照群を上回り、試験開始 4 日でピークとなり、その後、徐々に減少した(Figure 1)。

過食が BW、BCS、血液生化学マーカーに及ぼす影響について検討した(Table 6)。4 週間の過食により、過食群は平均 24.0% の体重増加を示し、すべての個体で BCS は 1 以上増加した。過食後の過食群では、対照群と比べて BW($4.7 \pm 0.3 \text{ kg} > 3.7 \pm 0.2 \text{ kg}$)、BCS($4.3 \pm 0.3 > 2.8 \pm 0.3$)、血漿 TG 濃度($48.3 \pm 3.8 \text{ mg/dl} > 21.8 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$)、NEFA 濃度($0.385 \pm 0.021 \text{ mEq/l} > 0.270 \pm 0.012 \text{ mEq/l}$)、TP 濃度($6.8 \pm 0.1 \text{ mg/dl} > 6.1 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$)、血漿 ALT 活性($131.3 \pm 14.2 \text{ IU/l} > 68.0 \pm 4.1 \text{ IU/l}$)が有意に高かった($P < 0.05$)。有意差は認められなかったが、血漿インスリン濃度は対照群より高い値を示し($3.1 \pm 0.3 \text{ ng/ml} > 2.7 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$)、血漿アディポネクチン濃度は低い値を示した($6.4 \pm 0.7 \mu\text{g/ml} < 7.1 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$)。

過食群における BW、BCS、摂食量と Table 6 で有意差を認めた血液生化学マーカー測定値の関係について検討した結果、BW は血漿 NEFA 濃度と有意な正相関を示し($r^2=1.000$)、BCS は摂食量と有意な正相関を示した($r^2=0.912$) (Table 7)。

2-4 考察

ネコでは、一般に理想体重より 20%BW が増加した状態を肥満と定義している [71]。過食群では DER 2 倍量のドライフード 4 週間の過食により平均 24% の有意な体重増加を示した。体重増加したネコでは血中 T-Cho、TG、NEFA、インスリン濃度が増加し、血漿アディポネクチン濃度が低下し、インスリン抵抗性を示すことが知られている [5,15,19]。今回、体重増加したネコは血漿 TG、NEFA 濃度の有意な増加を示したが、血漿 Glu、T-Cho、インスリン、アディポネクチン濃度は有意な変化を示さなかったことから、メタボリックシンドロームには至らない軽度の代謝異常であったと考えられる [44,47]。

今回の血漿 TP 濃度の増加は過食による影響と考えられるが [30,59]、摂食量と血漿 NEFA 濃度に有意な相関は認められなかったことから、血漿 NEFA 濃度の増加は、体重増加時の肥大した脂肪組織からの NEFA 放出が血漿 NEFA 濃度の上昇に影響したものと推察される。血漿 NEFA 濃度は BW と有意な正相関を示したが、肥満の程度と血漿 NEFA 濃度との関係はより多くの個体を使った検討が必要である。

肥満は異所性脂肪蓄積と捉えられ、その脂肪組織から炎症性サイトカインや NEFA 放出により、インスリン抵抗性を悪化させることが知られている [5,49]。これまでの肥満ネコの研究では、肝臓、筋肉、脂肪組織、白血球におけるインスリンシグナル伝達物質 mRNA 発現量を調べた結果、肝臓と筋肉のインスリン受容体基質 2 (insulin receptor substrate-2, IRS-2)、phosphatidylinositol 3'-kinase, PI3K) は有意な減少を示すことが知られている [44]。本章では過食後に肝障害マーカーの 1 つである血漿 ALT 活性が増加したことから、4 週間の過食により肝臓に異所性脂肪蓄積が生じ、肝機能が低下し、肝臓のインスリンシグナル伝達機能に影響した可能性が示唆される。肥満初期における高 TG、高 NEFA 状態及びそれにより生じる肝臓の異所性脂肪蓄積はインスリン抵抗性を引き起こす原因となることが報告されている [5,70]。

以上より、過食は肥満に関連する血漿エネルギー代謝産物濃度や酵素活性の上昇に直接つながるだけではなく、異所性脂肪蓄積による血漿 TG、NEFA 濃度の上昇によりインスリン抵抗性を誘発させる可能性が示唆された。

2-5 小括

過食によって誘発させた体重増加が去勢ネコの血液生化学マーカーに与える影響を調べるため、去勢雄ネコ8頭を4頭ずつ過食群、対照群に分けた。過食群はDER 2倍量の市販フードを短期間(4週間)に過食させ、体重増加を誘発し、DER等量を同期間給与した対照群とBW、BCS、摂食量、血液生化学マーカーの比較を行った。結果、過食群は対照群の摂食量を常に上回り、平均24%の体重増加により軽度代謝異常を伴う軽度肥満を誘発した。過食群の血漿TP濃度の増加は過食による影響と考えられる。血漿NEFA濃度はBWと有意な相関を示した。血漿NEFA濃度の増加の原因は肥大した脂肪組織や異所性に蓄積した脂肪組織からのNEFA放出によると考えられた。過食群は血漿ALT活性の上昇を認め、肝臓への脂肪蓄積の可能性が示唆された。肥満初期における高TG、高NEFA濃度及びそれにより生じる肝臓の異所性脂肪蓄積はインスリン抵抗性を引き起こすことが知られている。以上より、DER 2倍量の4週間給与による過食が直接肥満関連のエネルギー代謝産物濃度や酵素活性の上昇につながるだけではなく、異所性脂肪蓄積による血漿TG、NEFA濃度の上昇によりインスリン抵抗性を誘発させる可能性が示唆された。

Table 5 Macronutrient composition for the food used in this study

<u>Nutrient</u>	
Moisture (%)	7
Crude Protein (%)	33
Crude fat (%)	22
Crude fiber (%)	2.8
Crude ash (%)	6.8
Nitrogen free extract (%)	28.4
Calories (kcal/kg)	4436

Royal Canin Sensible 33, Royal Canin Japon, Inc., Tokyo, Japan

Table 6 Comparison of plasma metabolite concentrations and hepatic enzyme activities in control and overfed cats

	Overfed (4)		Control (4)	
	0wk	4wks	0wk	4wks
BW (kg)	3.9 ± 0.2	4.7 ± 0.3 *	3.7 ± 0.2	3.7 ± 0.2
BCS (/5)	3.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3 *	2.8 ± 0.3	2.8 ± 0.3
Glu (mg/dl)	117.8 ± 18.9	148.0 ± 24.2	162.3 ± 18.1	141.3 ± 19.8
T-cho (mg/dl)	122.8 ± 3.4	191.8 ± 9.4	133.5 ± 13.7	200.8 ± 16.1
TG (mg/dl)	28.8 ± 5.5	48.3 ± 3.8 *	23.8 ± 2.3	21.8 ± 1.4
NEFA (mEq/l)	0.29 ± 0.06	0.38 ± 0.02 *	0.21 ± 0.01	0.27 ± 0.01
TP (mg/dl)	6.4 ± 0.1	6.8 ± 0.1 *	6.2 ± 0.2	6.1 ± 0.1
AST (IU/l)	18.3 ± 0.9	34.3 ± 6.6	20.0 ± 2.7	35.3 ± 6.4
ALT (IU/l)	69.3 ± 7.2	131.3 ± 14.2 *	64.5 ± 2.1	68.0 ± 4.1
LDH (IU/l)	103.5 ± 14.0	132.8 ± 36.5	71.8 ± 8.1	105.0 ± 23.9
Insulin (ng/ml)	1.8 ± 0.1	3.1 ± 0.3	2.5 ± 0.4	2.7 ± 0.5
Adiponectin (µg/ml)	25.0 ± 12.1	6.4 ± 0.7	6.4 ± 1.3	7.1 ± 0.7

Values are presented as means ± SE. () animal number.

* Significantly : from control (P<0.05)

BW: Body weight, BCS: Body condition score. Glu: Glucose, T-Cho: Total cholesterol, TG: Triglyceride, NEFA: Non-esterified fatty acid, TP: Total protein, AST: Asparate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase

Table 7 Correlation among body weight, body condition score, food consumption, and plasma metabolite concentrations after weight gain in overfed group

	BCS	Food consumption	TG	NEFA	TP	ALT
BW	0.700	0.626	0.126	1.000 *	0.031	0.054
BCS		0.912 *	0.252	0.684	0.143	0.042
Food consumption			0.052	0.606	0.010	0.158

Values are presented as squared regression coefficients by Pearson's regression analysis.

* There is a significance in regression value by Pearson's regression analysis ($P < 0.05$).

BW: Body weight, BCS: Body condition score, TG: Triglyceride, NEFA: Non-esterified fatty acid, TP: Total protein, ALT: Alanine aminotransferase

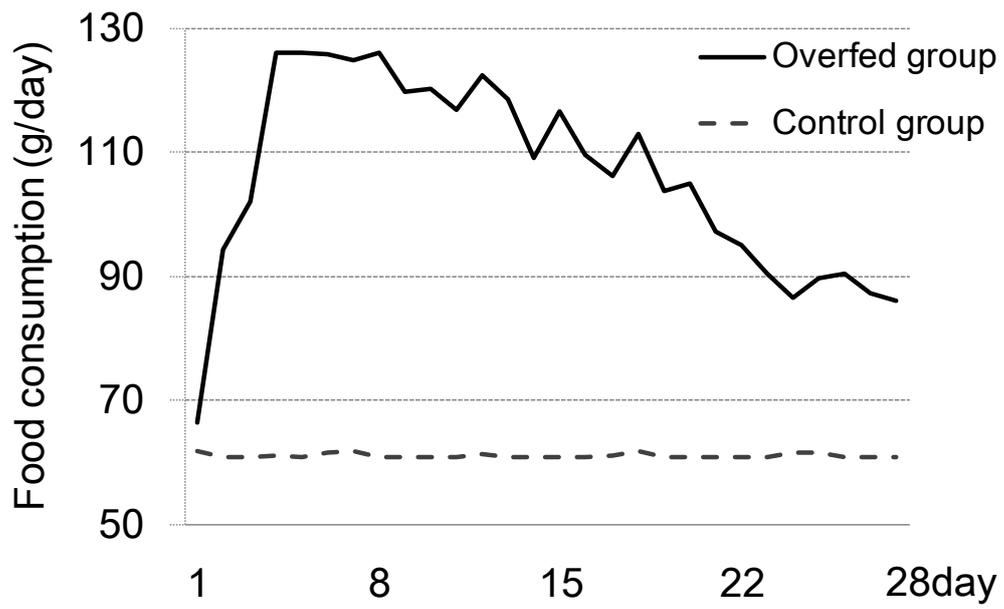


Figure 1 Changes in average food consumption (g/day) for 4 weeks in overfed and control group

3 章

ネコの新しい肥満指数の策定

3-1 はじめに

近年、ヒトと同様、ネコにおいても肥満が増加し、2000年以降25～50%のネコが過体重、または肥満と診断され、肥満は大きな社会問題となっている[2,3,12,14,36,38,62,65]。ネコやイヌの肥満の診断には獣医師の主観的観察や触診によるボディコンディションスコア(body condition score, BCS)が主として用いられる[2,12,14,36,38,63]。獣医領域でも二重エネルギーX線吸収測定法(dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA)や磁気共鳴映像法(magnetic resonance imaging, MRI)によって体脂肪率を客観的に測定することも可能となっているが[4,10,24,41,66,72,74]、一般的な臨床検査として実用的ではない。

ヒトの場合、肥満診断基準として体尺測定に基づいた指標が用いられる。一つはボディマスインデックス(body mass index, BMI=体重(body weight, BW)kg/(身長 m)²)であり[40,73]、もう一つはウェスト周囲長である[56]。BMIは肥満により影響を受けない身長を測定部位とし、個体間の肥満度の比較に適している。一方、ウェスト周囲長は腹部の脂肪蓄積を直接評価することで、同一個体の肥満による変化を測定する部位として適していると考えられる。

これらヒトの肥満指標と同様に、ネコでも肥満度や脂肪蓄積の程度を判定しようとする試みが行われてきたが[4,11,22,23,25,53]、測定精度、情報不足により一般診療に浸透するには至っていない。ヒトのBMIに相当し、かつネコ個体間の肥満度比較が可能な基準を策定する場合、肥満に影響されない伸縮性の低い体の部位を選定する必要がある[28]。特にネコは他の種と比較して皮膚の可動性が大きく、測定には注意が必要である。従来からの体尺測定によるネコのBMIや体脂肪率を求めた報告では測定部位の骨格の起点や終点が一定せず、体尺測定による肥満の評価はなされていない。

本章では、ネコ個体間で比較可能な肥満指数算出法の策定を目的とし、短期的過食によって体重増加を誘発させたネコの体尺測定および血中代謝産物濃度測定を行い、それらの相関を調べることによりネコの肥満評価法について検討した。

3-2 材料と方法

3-2-1 動物

去勢した雄ネコ 8 頭(1~2 歳)を過食群 4 頭(BW 3.9 ± 0.2 kg; BCS 3.3 ± 0.3)と対照群 4 頭(BW 3.7 ± 0.2 kg; BCS 2.8 ± 0.3)に分けた。試験期間中の食餌として市販のドライフード(ロイヤルカナン センシブル 33、Royal Canin Japon、Inc., 東京)を用いた(Table 5)。過食群には 1 日のエネルギー要求量(daily energy requirement, DER; $1.4 \times 70 \times BW^{0.75}$) 2 倍量の食餌(DER 2/3 量を 3 回(9:00am、1:00pm、5:00pm)に分けて給与)を 4 週間給与した。対照群には DER 等量の食餌を 1 日 2 回(9:00am、5:00pm)に分けて 4 週間給与した。給与量及び残渣量を毎日計測し、その差より摂食量を算出した。

ネコは柵AQS(成田市)の動物飼育施設にて気温 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、明暗周期 12 : 12 時間(8 時点灯、20 時消灯)の条件下で個別飼育ケージ内にて飼育された。尚、本試験は日本獣医生命科学大学動物実験委員会の承認の下、実施された。

3-2-2 血液サンプル

開始前(0 週目)と過食処置終了時(4 週後)、朝食前に 0.1mg/kgBW メドトミジン塩酸塩(ドミツール、明治製菓、東京)の筋肉内注射による鎮静化後、頸静脈より血液(5ml)をヘパリン処理された採血管を用いて採血した。血液は $1,700\text{g}$ 、10 分、 4°C の条件下で遠心分離され血漿を得た。血漿は使用時まで -80°C で保存した。

3-2-3 分析項目

採血と同時に体重測定と BCS 測定(5 段階評価 : 1 ; 削瘦、2 ; 体重不足、3 ; 理想体重、4 ; 過体重、5 ; 肥満)を行った。また、自動分析機(AU2700、オリンパス株式会社、東京)を用いてグルコース(glucose, Glu)、総コレステロール(total cholesterol, T-Cho)、トリグリセリド(triglyceride, TG)、総タンパク質(total protein, TP)濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(asparate amotransferase, AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase, ALT)、乳酸デヒドロゲナーゼ(lactate

dehydrogenase, LDH)活性を測定した。血漿遊離脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)濃度は市販のキット(NEFA-C test, 和光純薬株式会社、大阪)を用いて測定した。インスリン濃度は市販のキット(Cat Insulin ELISA kit, SHIBAYAGI Co., Ltd., 群馬)を用いて測定した。アディポネクチン濃度は 1 万倍希釈した血漿を市販のキット(Mouse/Rat adiponectin ELISA kit, 大塚製薬株式会社、東京)を用いて常法に従い測定した。

3-2-4 体尺測定

採血と同時に各体尺測定を実施した(Figure 2)。頭胴長(head and body length, HBL)は体軸の延長上に鼻を置いた時の鼻から仙尾椎関節までの長さをメジャーにより計測した。また、膝蓋骨から踵骨末端までの長さ(length from top of patella to end of calcaneus, PCL)を計測した。各周囲長は体軸に対して垂直となる外周を測るように配慮し、首囲(neck girth, NG)は環椎周囲長、胸囲(chest girth, CG)は第 6 肋骨周囲長、腹囲(abdominal girth, AG)は第 13 肋骨周囲長、腰囲(hip girth, HG)は骨盤周囲長を計測した。姿勢による計測値の誤差を最小にするため、体尺測定は骨格の長さを計測し、計測はすべて同一計測者が行った。

3-2-5 ネコ用 BMI(feline body mass index, fBMI)算出法の検討

HBL と PCL 値より、ネコの肥満指数を求めるための 6 種の計算式を以下のように算出した。

$$A = BW / HBL \text{ (kg/m)}$$

$$B = BW / PCL \text{ (kg/m)}$$

$$C = BW / (HBL + PCL) \text{ (kg/m)}$$

$$D = BW / HBL^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

$$E = BW / PCL^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

$$F = BW / (HBL + PCL)^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

3-2-6 統計解析

結果は平均値±標準誤差で表記した。統計学的有意差は Student's *t*-test により分析し、 $P<0.05$ を有意と判定した。計算式 A~F で求めた肥満指数と肥満マーカとの関係は Pearson の相関分析によって分析し、それぞれ相関係数 r^2 を求めた。 r^2 は $P<0.05$ で有意と判定した。

3-3 結果

過食群と対照群の体尺測定値の平均値を Table 8 に示した。開始前には両群で有意差は認められなかったが、過食 4 週間後、対照群と比較して過食群の NG($21.0 \pm 0.4 \text{cm} > 18.8 \pm 0.5 \text{cm}$)は有意に増加を示した($P < 0.05$)。過食群の CG($32.8 \pm 0.9 \text{cm} > 30.3 \pm 0.7 \text{cm}$)、AG($39.1 \pm 1.8 \text{cm} > 34.9 \pm 0.8 \text{cm}$)、HG($34.8 \pm 1.9 \text{cm} > 30.0 \pm 0.8 \text{cm}$)は対照群と比較して増加傾向を示したが、有意差は認められなかった。過食群の HBL、PCL にはほとんど変化が認められなかった。

第 2 章で示した軽度肥満によって有意な増加を示した項目(BW、BCS、血漿 TG、NEFA、TP 濃度、ALT 活性 及び NG)と計算式 A~F の肥満指数の相関関係を調べた(Table 9)。BW、BCS はすべての計算式で得られた肥満指数と有意な相関を示した(BW: 0.924, 0.902, 0.929, 0.923, 0.903, 0.928)、(BCS: 0.924, 0.870, 0.922, 0.903, 0.956, 0.891) ($P < 0.05$)。NG は計算式 B と C で有意な正相関を示し(0.744, 0.719) ($P < 0.05$)、血漿 TG 濃度は計算式 B 以外で有意な正相関を示した(0.739, 0.715, 0.753, 0.774, 0.780) ($P < 0.05$)。血漿 NEFA 濃度は計算式 A~C で有意な正相関を示した(0.917, 0.904, 0.924) ($P < 0.05$)。血漿 TP 濃度、ALT 活性は計算式 D~F で有意な相関を示した(TP: 0.877, 0.926, 0.871) (ALT: 0.951, 0.971, 0.931) ($P < 0.05$)。

今回、体重増加によって有意差の認められた項目が最も多く、かつ肥満初期と関連のある血漿 NEFA 濃度と強い相関を示したのは計算式 C であった。しかし、HBL はネコが落ち着いているときに限り安定して計測可能である。臨床下での計測の安定性や簡便性に配慮し、血漿 TG 濃度を除き計算式 C とほぼ同様の相関関係を示した計算式 B を $f\text{BMI} = \text{BW}/\text{PCL}(\text{kg}/\text{m})$ とした。その結果、試験開始前には両群で有意差は認められなかったが、過食 4 週間後、対照群と比較して過食群の fBMI は有意な増加を示した($33.1 \pm 1.8 \text{kg}/\text{m} > 25.1 \pm 1.3 \text{kg}/\text{m}$) (Table 10)。

3-4 考察

体尺測定による体格サイズの計測は野生動物分野で一般的に行われている。その哺乳類外部計測法はアメリカ式とヨーロッパ式に 2 分される [13,28,58]。日本では修正北米式の計測方法を用いることが多い [58]。この方式では全長(鼻先から尾の先まで)と後足長(膝から指先までの長さ)を計測する [52,58]。しかし、この手法は世界的には一般的ではなく、全長は尾長を含んだ計測部である。日本のネコは多くが短尾であり、尾長を含む測定はふさわしくない。そのため、本章ではヨーロッパで主に用いられている HBL[1]を計測した。阿部ら(2008)の報告では肛門を起点にするがあるが [1]、本章では骨格的計測のために今泉の方法 [28]に基づき、鼻から仙尾椎関節までを計測した。ヨーロッパ式の計測方法では HBL と合わせて後足長が計測される。後足長は踵から最長の指先の先端までの長さを計測するが [1,58]、姿勢によって誤差が生じやすいため、膝蓋骨から踵骨末端までの長さを PCL として計測した。

体尺測定に基づいたネコの肥満診断基準を策定する上で、各計測部位に対する体重増加の影響を明らかにした。今回の結果より、ネコの HBL と PCL は体重増加による影響を受けないため(体重増加前後の相同性 99.8%、98.3%)、個体間の客観的な肥満を比較するヒトの身長に相当する尺度として適した測定部位であると認められた。一方、CG、AG、HG に有意差は認められなかったことから、同周囲長は個体間の比較には適さないことが示唆されたが、ヒトのウェスト周囲長のように同一個体における脂肪蓄積の測定に適していると推察された。

Nelson et al. (1990)は、 $BW (kg)/(体長(m) \times 体高(m))$ という計算式によってネコの BMI を算出している [53]。この報告では体長を肩から坐骨結節までの長さとして規定したが、肩の骨格的な計測起点が示されていない。体高は地面から肩までを測定するが、前後の足を垂直に立たせなければならず、肘の屈折の程度により測定値は変化しやすい。Stanton et al. (1992)は体脂肪率を求める計算式を報告しているが [67]、この計算式には頭部側胸部周囲長(cranial thorax circumference)と骨盤周囲長(pelvic circumference) (それぞれ本章の CG、HG にあたる)をその計算式中に含んでいる。また

Howthorine と Butterwick(2000)は DEXA による体脂肪率と各体尺測定値を比較しネコの肥満指数(FBMI™)表を作成したが[22]、その胸囲の計測を必要とするために同様に精度が低いと考えられる。

今回、「BW/PCL (kg/m)」を新しい肥満指数(feline body mass index, fBMI)とした。PCL は関節を含まないため、姿勢による影響を受けにくく、非鎮静下でも安定した計測値が期待される。fBMI は 4 週間の体重増加誘発試験において有意に増加したことから、高精度で軽度肥満を診断することが可能である。各 BCS と fBMI の関係は、BCS 2: fBMI 22.7、BCS 3: fBMI 23.1~27.7、BCS 4: fBMI 29.7~33.6、BCS 5: fBMI 37.8 を示したことから、fBMI は 25.5 ± 2.5 kg/m 程度が正常値、28.0 kg/m を超えると過体重、34.0 kg/m を超えると肥満と捉えることができる(Table 11)。fBMI ≥ 28.0 を超えたネコでは肥満・過体重と判定する基準とした。これにより、個体間の肥満度の比較が可能となる。

fBMI は血漿 NEFA 濃度と強い正相関を持ち、ネコの軽度肥満の早期診断への有用性が示唆される。今後、症例数を増やして本肥満指数算出法の評価を再検討し、性差や加齢による肥満の影響や脂肪蓄積程度の評価の可能性を検討する必要がある。

3-5 小括

ネコ個体間の肥満度の比較を目的とした肥満指数の算出法を策定するため、短期的過食(4週間)により軽度肥満を誘発させた過食群(n=4)と無処置対照群(n=4)の BW、BCS、HBL(頭胴長)、PCL(膝蓋骨から踵骨末端までの長さ)、NG(首囲)、CG(胸囲)、AG(腹囲)、HG(腰囲)及び血液生化学マーカーを測定した。HBL と PCL は体重増加の影響を受けなかった(相同性 99.8%、98.3%)。非鎮静下で簡易に計測可能な PCL に着目し、新たなネコの肥満指数 $fBMI = BW/PCL$ (kg/m) を策定した。過食 4 週間後の過食群の fBMI は対照群と比べて有意に増加を示した ($P < 0.05$)。また、Pearson の回帰分析により軽度肥満ネコの BW、BCS、NG、血漿 NEFA 濃度と fBMI は有意な相関を示した ($r^2 = 0.902, 0.870, 0.744, 0.904$) ($P < 0.05$)。fBMI ≥ 28.0 をネコにおける肥満・過体重と判定する基準とした。

Table 8 Comparison of measured anatomic sites in control and overfed cats

	0wk		4wks	
	Control (4)	Overfed (4)	Control (4)	Overfed (4)
HBL (cm)	57.6 ± 1.5	56.5 ± 0.7	56.3 ± 1.4	56.4 ± 1.6
PCL (cm)	14.9 ± 0.5	14.6 ± 0.5	14.6 ± 0.4	14.3 ± 0.5
NG (cm)	19.9 ± 0.3	19.9 ± 0.5	18.8 ± 0.5	21.0 ± 0.4 *
CG (cm)	30.8 ± 1.0	30.3 ± 1.0	30.3 ± 0.7	32.8 ± 0.9
AG (cm)	35.3 ± 1.2	35.0 ± 1.1	34.9 ± 0.8	39.1 ± 1.8
HG (cm)	31.0 ± 1.2	30.9 ± 1.3	30.0 ± 0.8	34.8 ± 1.9

Values are presented as means ± SE. () animal number.

* Significantly : from the control (P<0.05)

HBL: Head and body length, PCL: Length from top of patella to end of calcaneus, NG: Neck girth, CG: Chest girth, AG: Abdominal girth, HG: Hip girth

Table 9 Correlation between plasma metabolite levels and some body mass indices for overfed cats

	A	B	C	D	E	F
BW	0.924 *	0.902 *	0.929 *	0.923 *	0.903 *	0.928 *
BCS	0.924 *	0.870 *	0.922 *	0.903 *	0.956 *	0.891 *
NG	0.703	0.744 *	0.719 *	0.648	0.694	0.663
TG	0.739 *	0.605	0.715 *	0.753 *	0.774 *	0.780 *
NEFA	0.917 *	0.904 *	0.924 *	0.602	0.465	0.689
TP	0.323	0.440	0.350	0.877 *	0.926 *	0.871 *
ALT	0.531	0.621	0.556	0.951 *	0.971 *	0.931 *

Values are presented as regression coefficients squared.

* There is a significance in regression value by Pearson's regression analysis ($P < 0.05$).

A: BW/HBL(kg/m), B: BW/PCL(kg/m), C: BW/(HBL+PCL)(kg/m), D:

BW/HBL²(kg/m²), E: BW/PCL²(kg/m²), F: BW/(HBL+PCL)²(kg/m²)

BW: Body weight, BCS: Body condition score, NG: Neck girth, TG: Triglyceride,

NEFA: Non-esterified fatty acid, TP: Total protein, ALT: Alanine

aminotransferase, HBL: Head and body length, PCL: Length from top of patella

Table 10 Comparison of feline body mass index in control and overfed cats

	0wk		4wks	
	Control (4)	Overfed (4)	Control (4)	Overfed (4)
fBMI (kg/m)	24.6 ± 1.4	26.4 ± 0.8	25.1 ± 1.3	33.1 ± 1.8 *

Values are presented as means ± SE. () animan number.

* Significantly : from control (P<0.05)

fBMI: feline body mass index; Body weight (kg)/(Length from top of patella to end of calcaneus (m))

Table 11 Comparison between body condition score and feline body mass index in cats

	BCS(/5)	fBMI
Moderate lean	2	≤ 22.9
Ideal	3	23.0-27.9
Overweight	4	28.0-33.9
Obese	5	$34.0 \leq$

BCS: Body condition score, fBMI: feline body mass index

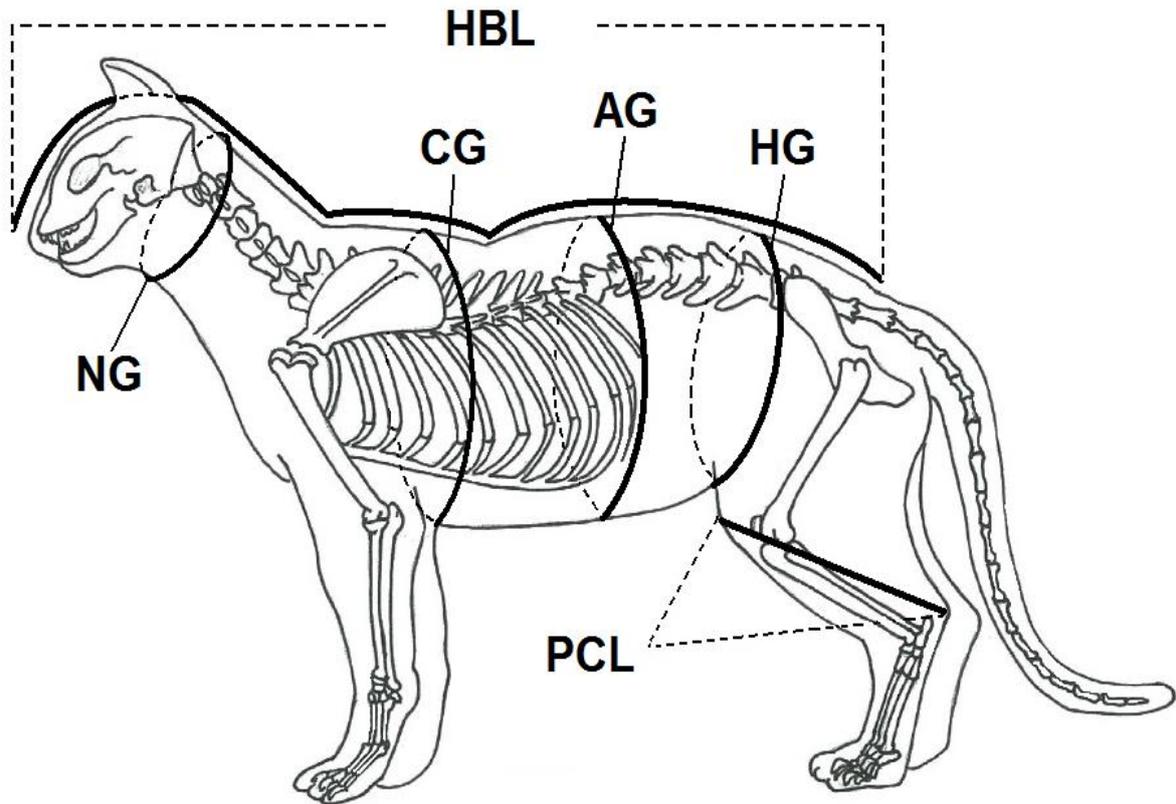


Figure 2 Measured anatomic sites of zoometric variables of cat
 Head and body length (HBL): Length from top of nose to sacrococcygeal joint,
 Length from top of patella to end of calcaneus (PCL), Neck girth (NG): Atlas
 circumference, Chest girth (CG): The 6th costae circumference, Abdominal girth
 (AG): The 13th costae circumference, Hip girth (HG): Pelvis circumference

4 章

ネコ肥満指数の臨床応用

4-1 はじめに

前章で体重(body weight, BW)と膝蓋骨から踵骨末端までの長さ(length from top of patella to end of calcaneus, PCL)を基にネコ肥満指数(feline body mass index, fBMI=BW/PCL (kg/m))を策定した。fBMIは従来の肥満マーカー(BW、ボディコンディションスコア(body condition score, BCS)、首囲、血漿遊離脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)濃度)と有意な相関を示し、軽度肥満を診断することが可能である。しかし、用いられたネコは各群4頭と少なく、さらに例数を増やしてfBMIの有用性を検討する必要がある。

ヒトのボディマスインデックス(body mass index, BMI=BW/(身長)² (kg/m²))は体脂肪率[18,21]、腹部脂肪蓄積(ウエスト周囲長)[60]、高血圧[75]と強い相関を示すことが報告され、血中エネルギー代謝産物濃度の異常(高血糖、高トリグリセリド(triglyceride, TG)血症、高コレステロール血症、低高密度リポタンパク質血症)の出現率とも強い相関を示し、これらの異常はBMI 25付近で増加する[75]。ヒトのBMIは様々な肥満マーカーと相関し、BWと身長のみの手頃な判定手法であり、広く普及している。BMIは疾病発生率からBMI 22が適正值とされ[40]、世界保健機関(World Health Organization, WHO)はBMI 25以上を過体重、30以上を肥満と定義し、30~35を肥満クラスI、35~40を肥満クラスII、40以上を肥満クラスIIIと分類している[55]。日本肥満学会ではBMI 25以上を肥満とみなし、25~30を肥満1度、30~35を肥満2度、35~40を肥満3度、40以上を肥満4度と分類している[57]。前章ではBCSとの関連からネコにおいては暫定的に肥満:fBMI 34.0以上、過体重:fBMI 28.0~33.9、適正体重:fBMI 23.0~27.9、体重不足:fBMI 22.9以下と判定した。

本章では高脂肪食給与により人為的に体重増加を誘発させたネコに低脂肪食制限給餌を行い、体重減少に伴うfBMIの変動を調べ、その有用性を検討した。

4-2 材料と方法

4-2-1 動物

臨床的に健康な雑種雄ネコ 20 頭(平均 16.2 ヶ月齢)を、実験群 15 頭(BW 3.9 ± 0.1 kg、BCS 3.0 ± 0.1)と対照群 5 頭(BW 3.5 ± 0.3 kg、BCS 3.0 ± 0.8)の 2 群に分けた。

実験群は高脂肪ドライフード((株)日清ペットフード社製;水分 9.7%,粗タンパク質 24.1%,粗脂肪 17.8%,粗繊維 0.9%,粗灰分 5.5%,380kcalME/100g)を 1 日エネルギー要求量(daily energy requirement, DER; $1.4\times 70\times BW^{0.75}$)の 2.5 倍量を 1 日 1 回(8:00am)、6 週間給与し、体重増加を誘発させた(過食ネコ)。その過食ネコに対し、低脂肪ドライフード((株)日清ペットフード社製;水分 9.0%,粗タンパク質 27.6%,粗脂肪 8.0%,粗繊維 1.1%,粗灰分 6.6%,320kcalME/100g)を休息時エネルギー要求量(rest energy requirement, RER)の 0.6 倍量を 1 日 1 回(8:00am)4 週間給与(制限食給与)し、減量を試みた。

対照群は、中程度脂肪含量ドライフード(日清ペットフード社製;水分 8.5%,粗タンパク質 27.4%,粗脂肪 9.6%,粗繊維 1.0%,粗灰分 6.8%,330kcalME/100g)の DER 等量を 1 日 1 回(8:00am)10 週間給与した。

摂食回数がエネルギー消費に与える影響を排除するため、摂食時間は 1 日 1 時間に制限した。摂食量は給与量と残渣量の差より毎日算出した。

試験期間中、ネコは(株)AQS(成田市)内の動物施設の個別ケージで、気温 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 10\%$ 、明暗周期 12:12 時間(8:00 点灯、20:00 消灯)の条件下で飼育された。なお、これらの試験は日本獣医生命科学大学動物実験委員会承認の下、実施された。

4-2-2 血液サンプル

過食試験終了時(実験 6 週目)と減量試験終了時(実験 10 週目)の朝食前に 0.1mg/kgBW メデトミジン塩酸塩(ドミツール、明治製菓、東京)の筋肉内注射による鎮静化後、頸静脈より血液(5ml)をヘパリン処理された採血管を用いて採血した。血液を 2,000g、5 分、 4°C の条件下で遠心分離し血漿を得た。血漿は使用時まで -25°C で保存した。

4-2-3 分析項目

採血と同時に体重測定と BCS 測定(5 段階評価：1；削瘦、2；体重不足、3；理想体重、4；過体重、5；肥満)を行った。自動分析機(AU2700、オリンパス株式会社、東京)を用いてグルコース(glucose, Glu)、TG、総コレステロール(total cholesterol, T-Cho)、総タンパク質(total protein, TP)、クレアチンキナーゼ(creatine kinase, CK)、カルシウム(calcium, Ca)、マグネシウム(magnesium, Mg)、無機リン酸(inorganic phosphate, IP)濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(asparat amotransferase, AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase, ALT)、アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase, ALP)、乳酸デヒドロゲナーゼ(lactate dehydrogenase, LDH)活性を測定した。遊離コレステロール(free cholesterol, F-Cho)、NEFA 濃度は市販のキット(遊離コレステロール E test、和光純薬株式会社、大阪；NEFA-C test, 和光純薬株式会社、大阪)を用いて測定した。アディポネクチン濃度は 1 万倍希釈した血漿を市販のキット(Mouse/Rat adiponectin ELISA kit, 大塚製薬株式会社、東京)を用いて常法に従い測定した。コレステロールエステル比(cholesterol ester ratio, CE 比)を $(T\text{-Cho}-F\text{-Cho})/T\text{-Cho}(\%)$ の計算によって算出した。

4-2-4 体尺測定

採血と同時に各体尺測定を実施した。頭胴長(head and body length, HBL)、PCL、腹囲(abdominal girth, AG)を市販のメジャーにより計測した。姿勢による計測値の誤差を最小にするため、体尺測定は骨格の長さを計測し、計測はすべて同一計測者が行った。前章に従い fBMI(BW/PCL (kg/m))を算出した。

4-2-5 統計解析

結果は平均値±標準誤差で表記した。統計的な有意差は Student's *t*-test により分析し、 $P<0.05$ を有意と判定した。過食試験における fBMI と血漿 TG、NEFA 濃度の関係を調べるため、Pearson 相関分析から相関係数 *r* を求めた。また、過食試験の食餌残渣量と HBL、PCL、HBL+PCL それぞれの

関係を調べるため、Pearson 相関分析から相関係数 r を求めた。 $P < 0.05$ を有意と判定した。

4-3 結果

4-3-1 過食ネコにおける fBMI の変動

6週間の高脂肪食給与により15頭中12頭で体重増加が認められ、前章で策定した fBMI に基づき、fBMI \geq 28.0(過体重~肥満)、fBMI $<$ 28.0(非肥満)の2群に分けた。fBMI \geq 28.0群は7頭、fBMI $<$ 28.0群は8頭であった(Table 12)。平均9.9%(fBMI \geq 28.0群:14.0%, fBMI $<$ 28.0群:5.4%)の体重増加に伴い、fBMIは平均7.0%(fBMI \geq 28.0群:13.4%, fBMI $<$ 28.0群:0.8%)増加した。

fBMI \geq 28.0群は対照群と比べてBW($5.0\pm 0.2\text{kg} > 3.4\pm 0.3\text{kg}$)、fBMI($32.5\pm 1.2\text{kg/m} > 23.4\pm 1.5\text{kg/m}$)、BCS($4.0\pm 0.2 > 2.6\pm 0.2$)、HBL($60.9\pm 1.0\text{cm} > 55.5\pm 0.7\text{cm}$)、PCL($15.4\pm 0.1\text{cm} > 14.5\pm 0.2\text{cm}$)、AG($40.9\pm 0.7\text{cm} > 34.6\pm 1.5\text{cm}$)、血漿TG($33.0\pm 4.6\text{mg/dl} > 17.6\pm 3.3\text{mg/dl}$)、Ca濃度($9.9\pm 0.1\text{mg/dl} > 9.4\pm 0.2\text{mg/dl}$)が有意に高い値を示した($P<0.05$)。fBMI \geq 28.0群の血漿NEFA濃度($0.238\pm 0.032\text{mEq/l} > 0.158\pm 0.021\text{mEq/l}$)は対照群と比べて有意差は認められなかったが高い傾向を示し、CE比($75.5\pm 0.3\% < 77.8\pm 0.9\%$)は低い傾向を示した。

fBMI \geq 28.0群はfBMI $<$ 28.0群と比べて、BW($5.0\pm 0.2\text{kg} > 3.6\pm 0.1\text{kg}$)、fBMI($32.5\pm 1.2\text{kg/m} > 25.6\pm 0.7\text{kg/m}$)、HBL($60.9\pm 1.0\text{cm} > 54.5\pm 0.9\text{cm}$)、PCL($15.4\pm 0.1\text{cm} > 14.2\pm 0.4\text{cm}$)、AG($40.9\pm 0.7\text{cm} > 37.4\pm 0.6\text{cm}$)、血漿TG($33.0\pm 4.6\text{mg/dl} > 20.0\pm 2.1\text{mg/dl}$)、NEFA濃度($0.238\pm 0.032\text{mEq/l} > 0.151\pm 0.006\text{mEq/l}$)が有意に高く($P<0.05$)、血漿Glu($172.7\pm 25.5\text{mg/dl} < 257.0\pm 15.7\text{mg/dl}$)、Mg濃度($2.2\pm 0.1\text{mg/dl} < 2.4\pm 0.0\text{mg/dl}$)は有意に低かった($P<0.05$)。

fBMI $<$ 28.0群は対照群と比べてBCS($3.5\pm 0.2 > 2.6\pm 0.2$)、血漿Glu濃度($257.0\pm 15.7\text{mg/dl} > 164.8\pm 25.2\text{mg/dl}$)が有意に高かった($P<0.05$)。fBMI $<$ 28.0群の血漿ALP活性($262.5\pm 44.4\text{IU/l} > 127.6\pm 35.5\text{IU/l}$)は有意差が認められなかったが、対照群より高い傾向を示した。

fBMIと血漿NEFAおよびTG濃度の関係を調べた結果、それぞれ有意な正相関を示した(NEFA: $r=0.683$, TG: $r=0.444$) ($P<0.05$) (Figure 3)。fBMI

≥28.0 群 7 頭中、5 頭が血漿 NEFA 濃度 0.200mEq/l 以上を示し、4 頭が血漿 TG 濃度 30mg/dl 以上を示した。

過食試験における食餌残渣量(%)と 6 週目の各体尺測定値を比較した結果、残渣量と HBL に有意な負相関($r=-0.515$)が認められた (Table 13) ($P<0.05$)。

4-3-2 低脂肪食の制限給餌による体重減少

4 週間の低脂肪食の給与(制限給餌)により、すべての実験群で体重減少し、平均 14.6%(fBMI ≥ 28.0 群: 13.8%、fBMI < 28.0 群: 15.5%)の体重減少が認められ、これに伴い、fBMI は平均 13.7%(fBMI ≥ 28.0 群: 13.0%、fBMI < 28.0 群: 14.3%)減少した。体重減少前後におけるネコの BW、BCS、体尺測定値、血液生化学マーカーは著しく変動した (Table 14)。fBMI ≥ 28.0 群は BW($4.3 \pm 0.2 \text{ kg} < 5.0 \pm 0.2 \text{ kg}$)、fBMI($28.0 \pm 1.1 \text{ kg/m} < 32.2 \pm 1.4 \text{ kg/m}$)、BCS($3.2 \pm 0.2 < 4.0 \pm 0.3$)、AG($36.3 \pm 1.4 \text{ cm} < 40.9 \pm 0.8 \text{ cm}$)、血漿 TG($22.0 \pm 2.5 \text{ mg/dl} < 33.2 \pm 5.4 \text{ mg/dl}$)、T-Cho($82.8 \pm 6.0 \text{ mg/dl} < 98.7 \pm 5.3 \text{ mg/dl}$)、CE 比($73.2 \pm 0.5\% < 75.5 \pm 0.3\%$)、IP 濃度($4.8 \pm 0.2 \text{ mg/dl} < 5.3 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$)、CK($104.2 \pm 18.2 \text{ IU/l} < 142.0 \pm 30.6 \text{ IU/l}$)、ALP 活性($150.2 \pm 26.3 \text{ IU/l} < 209.2 \pm 40.7 \text{ IU/l}$)が有意に減少した ($P<0.05$)。

fBMI < 28.0 群は BW($3.1 \pm 0.2 \text{ kg} < 3.6 \pm 0.1 \text{ kg}$)、fBMI($21.9 \pm 1.1 \text{ kg/m} < 25.6 \pm 0.7 \text{ kg/m}$)、BCS($2.5 \pm 0.4 < 3.5 \pm 0.2$)、PCL($14.0 \pm 0.4 \text{ cm} < 14.2 \pm 0.4 \text{ cm}$)、AG($31.0 \pm 1.4 \text{ cm} < 37.4 \pm 0.6 \text{ cm}$)、血漿 Glu($149.3 \pm 18.3 \text{ mg/dl} < 257.0 \pm 15.7 \text{ mg/dl}$)、T-Cho($74.3 \pm 4.9 \text{ mg/dl} < 85.6 \pm 6.0 \text{ mg/dl}$)、IP($5.0 \pm 0.4 \text{ mg/dl} < 5.6 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$)、血漿アディポネクチン濃度($5.4 \pm 1.0 \mu\text{g/ml} < 9.3 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$)、CE 比($74.4 \pm 0.9\% < 76.8 \pm 0.8\%$)および ALP 活性($181.2 \pm 48.7 \text{ IU/l} < 262.5 \pm 44.4 \text{ IU/l}$)が有意に減少した ($P<0.05$)。しかし、血漿 NEFA 濃度は体重減少により有意に増加した ($0.211 \pm 0.013 \text{ mEq/l} > 0.151 \pm 0.006 \text{ mEq/l}$) ($P<0.05$)。

対照群は 6 週目と比較し、10 週目で血漿 Glu($135.5 \pm 24.9 \text{ mg/dl} < 175.8 \pm 29.4 \text{ mg/dl}$)、T-Cho($73.0 \pm 6.4 \text{ mg/dl} < 90.3 \pm 5.5 \text{ mg/dl}$)、F-Cho 濃度($17.8 \pm 2.2 \text{ mg/dl} < 20.5 \pm 1.8 \text{ mg/dl}$)、CE 比($75.9 \pm 1.1\% < 77.4 \pm 1.0\%$)が有意に減少した ($P<0.05$)。

4-4 考察

肥満診断には、BW、BCS、血中脂質代謝産物濃度、肝障害マーカー、体脂肪率等を総合的に検討する必要がある[8,27,35,47,50,66,74]。

血中 TG 濃度は肥満により増加し[27,29,44]、血漿 NEFA 濃度は腹腔内脂肪蓄積による脂肪細胞の炎症反応と関連し[33]、肥満初期にも上昇することが知られている[29]。本章の結果から、fBMI 値は体重増加による血漿 TG、NEFA 濃度の変化を反映し、また減量させた場合でも、fBMI は体重変化および血液生化学的な変化を鋭敏に反映することが明らかとなった。また、fBMI \geq 28.0 以上のネコでこれら血漿脂質代謝産物濃度に変化が生じたことから、fBMI \geq 28.0 を過体重とした前章の基準の妥当性が再確認された。これにより、fBMI は採血を必要としない新しい肥満の診断、特に軽度肥満の診断基準として応用が可能であると考えられた。PCL は鎮静処置を施さなくても容易に計測ができ、fBMI は利便性が高いと考えられた。

本章においてメタボリックシンドローム[47]を呈したネコは1頭のみであったが、fBMI によりそれぞれ7頭が fBMI \geq 28.0 を示した。これにより、fBMI は感度がよく、メタボリックシンドローム発症前の軽度肥満の診断が可能となることが考えられた。

本章で fBMI \geq 28.0 群の HBL、PCL 値が対照群、fBMI $<$ 28.0 群よりも有意に高値を示し、Allen et al. (2000)は前肢長が 19cm 未満のネコに比べ、19cm 以上のネコの肥満リスクが 3.8 倍高まることを報告している[2]。従って、体格の大きなネコほど肥満リスクが高いことは明らかである。また、本章で HBL 値の大きいネコの残渣量は少なく、摂食量が多いことが認められた。摂食量は肥満のリスクファクターとされるが[8,74]、それに加え、体格サイズも肥満のリスクファクターとして評価すべきである。

以上のことから、本章では人為的に体重増加-減量させた実験系において、今回策定した fBMI が肥満診断に有用であることが証明された。血漿 TG、NEFA 濃度は fBMI 28.0 以上で上昇を認め、fBMI \geq 28.0 を過体重とする基準の妥当性が確認された。これにより、メタボリックシンドローム発症前の軽度肥満の診断が可能になることが考えられた。また、体格サイズと摂食量の関係も示され、体格サイズが肥満のリスクファクターの一つであることが

示された。今後、品種による体格差の影響や重度の肥満・削瘦の評価を検討するため、さらに fBMI による評価基準を検討する必要がある。

4-5 小括

3章で策定した fBMI の有用性について検討した。短期的な高脂肪食の過食(6週間)、低脂肪食の制限給餌(4週間)により人為的に体重変動を誘発させた実験群ネコ 15頭と中等度脂肪含量食を適正給与(10週間)した対照群ネコ 5頭の比較を行った。試験開始より 6週目、10週目に BW、BCS、fBMI、血液生化学マーカーを測定した結果、fBMI は人為的に体重増加、体重減少させた場合でも、その体重変化や血漿 TG、NEFA 濃度を反映させた。また、これら血漿脂質の変化が生じる $fBMI \geq 28.0$ を過体重とする基準の妥当性が確認された。従って、fBMI は採血を必要としない肥満診断法であると考えられた。PCL は鎮静させることなく計測が容易であり、臨床現場における fBMI の高い利便性が考えられた。これにより、メタボリックシンドローム発症前の軽度肥満の診断が fBMI により可能になることが考えられた。さらに、肥満の有無にかかわらず、体格の大きなネコほど摂食量が多く、肥満リスクが高いことが明らかとなった。体格サイズも肥満のリスクファクターの一つとして評価するべきである。今後、品種ごとの fBMI の評価基準の検討が求められる。

Table 12 Comparison of body weight, body condition score, measured anatomic sites, plasma metabolites and enzyme activities in experiment and control group cats after weight gain

	Experiment		Control	
	fBMI \geq 28.0 (7)		fBMI < 28.0 (8)	20.0 < fBMI \leq 28.0 (5)
BW (kg)	5.0 \pm 0.2	***	3.6 \pm 0.1	3.4 \pm 0.3
fBMI (kg/m)	32.5 \pm 1.2	***	25.6 \pm 0.7	23.4 \pm 1.5
BCS (/5)	4.0 \pm 0.2	*	3.5 \pm 0.2	2.6 \pm 0.2
HBL (cm)	60.9 \pm 1.0	***	54.5 \pm 0.9	55.5 \pm 0.7
PCL (cm)	15.4 \pm 0.1	***	14.2 \pm 0.4	14.5 \pm 0.2
AG (cm)	40.9 \pm 0.7	***	37.4 \pm 0.6	34.6 \pm 1.5
Glu (mg/dl)	172.7 \pm 25.5	**	257.0 \pm 15.7	164.8 \pm 25.2
TG (mg/dl)	33.0 \pm 4.6	***	20.0 \pm 2.1	17.6 \pm 3.3
NEFA (mEq/l)	0.238 \pm 0.032	**	0.151 \pm 0.006	0.158 \pm 0.021
T-cho (mg/dl)	98.1 \pm 4.5		85.6 \pm 6.0	93.6 \pm 5.4
F-cho (mg/dl)	24.0 \pm 1.1		20.0 \pm 1.8	20.8 \pm 1.5
CE ratio (%)	75.5 \pm 0.3		76.8 \pm 0.8	77.8 \pm 0.9
TP (mg/dl)	6.7 \pm 0.1		6.5 \pm 0.2	6.5 \pm 0.1
CK (IU/l)	140.3 \pm 25.9		192.8 \pm 44.2	107.0 \pm 28.7
AST (IU/l)	22.6 \pm 1.9		25.9 \pm 6.1	22.0 \pm 1.4
ALT (IU/l)	74.9 \pm 8.2		75.6 \pm 13.9	80.8 \pm 6.0
ALP (IU/l)	203.4 \pm 34.9		262.5 \pm 44.4	127.6 \pm 35.5
LDH (IU/l)	123.9 \pm 16.3		177.6 \pm 32.7	119.6 \pm 10.0
Adiponectin (μ g/ml)	6.7 \pm 1.2		9.3 \pm 2.0	5.6 \pm 0.8

Values are presented as means \pm SE. () animan number.

* Significantly : from the control (P<0.05). ** Significantly : from fBMI<28.0 (P<0.05)

BW: Body weight, fBMI: feline body mass index, BCS: Body condition score, HBL: Head and body length, PCL: Length from top of patella to end of calcaneus, AG: Abdominal girth, Glu: Glucose, TG: Triglyceride, NEFA: Non-esterified fatty acid, T-Cho: Total cholesterol, F-Cho: Free cholesterol, CE ratio: Cholesterol ester ratio ((T-Cho-F-Cho)/T-Cho \times 100), TP: Total protein, CK: Creatine kinase, Ca: Calcium, Mg: Magnesium, IP: Inorganic phosphate, AST: Asparate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, LDH: Lactate dehydrogenase

Table 13 Correlation between average amount of left over (%/day) and each body length during weight gain period in experiment group cats

	HBL	PCL	HBL+PCL
Left over (n=15)	-0.515*	-0.244	-0.477

Values are presented as regression coefficients.

The numbers in parenthesis indicate the number of animals examined.

* There is a significance in regression value by Pearson's regression analysis ($P < 0.05$).

HBL: Head and body length, PCL: Length from top of patella to end of calcaneus

Table 14 Comparison of body weight, body condition score, measured anatomic sites, plasma metabolites and enzyme activities at 6wks(overfed) and 10wks (after weight

	Experiment				Control	
	fBMI \geq 28.0 (6)		fBMI<28.0 (8)		20.0<fBMI \leq 28.0 (4)	
	6wks	10wks	6wks	10wks	6wks	10wks
BW (kg)	5.0 \pm 0.2	4.3 \pm 0.2 *	3.6 \pm 0.1	3.1 \pm 0.2 *	3.2 \pm 0.2	3.3 \pm 0.2
fBMI (kg/m)	32.2 \pm 1.4	28.0 \pm 1.1 *	25.6 \pm 0.7	21.9 \pm 1.1 *	22.3 \pm 1.3	22.8 \pm 1.1
BCS (/5)	4.0 \pm 0.3	3.2 \pm 0.2 *	3.5 \pm 0.2	2.5 \pm 0.4 *	2.5 \pm 0.3	2.5 \pm 0.3
HBL (cm)	60.6 \pm 1.1	60.3 \pm 1.1	54.5 \pm 0.9	54.1 \pm 0.7	55.4 \pm 0.9	56.0 \pm 0.2
PCL (cm)	15.4 \pm 0.1	15.3 \pm 0.1	14.2 \pm 0.4	14.0 \pm 0.4 *	14.4 \pm 0.2	14.2 \pm 0.2
AG (cm)	40.9 \pm 0.8	36.3 \pm 1.4 *	37.4 \pm 0.6	31.0 \pm 1.4 *	34.1 \pm 1.8	32.8 \pm 1.7
Glu (mg/dl)	181.8 \pm 28.2	136.7 \pm 19.0	257.0 \pm 15.7	149.3 \pm 18.3 *	175.8 \pm 29.4	135.5 \pm 24.9 *
TG (mg/dl)	33.2 \pm 5.4	22.0 \pm 2.5 *	20.0 \pm 2.1	17.1 \pm 1.7	15.8 \pm 3.5	17.0 \pm 3.9
NEFA (mEq/l)	0.222 \pm 0.032	0.194 \pm 0.027	0.151 \pm 0.006	0.211 \pm 0.013 *	0.158 \pm 0.027	0.142 \pm 0.018
T-cho (mg/dl)	98.7 \pm 5.3	82.8 \pm 6.0 *	85.6 \pm 6.0	74.3 \pm 4.9 *	90.3 \pm 5.5	73.0 \pm 6.4 *
F-cho (mg/dl)	24.2 \pm 1.3	22.3 \pm 1.9	20.0 \pm 1.8	18.9 \pm 1.3	20.5 \pm 1.8	17.8 \pm 2.2 *
CE ratio (%)	75.5 \pm 0.3	73.2 \pm 0.5 *	76.8 \pm 0.8	74.4 \pm 0.9 *	77.4 \pm 1.0	75.9 \pm 1.1 *
TP (mg/dl)	6.7 \pm 0.1	6.7 \pm 0.1	6.5 \pm 0.2	6.5 \pm 0.1	6.6 \pm 0.1	6.5 \pm 0.1
CK (IU/l)	142.0 \pm 30.6	104.2 \pm 18.2 *	192.8 \pm 44.2	255.9 \pm 87.2	115.0 \pm 35.5	104.3 \pm 27.5
AST (IU/l)	22.8 \pm 2.2	22.2 \pm 1.6	25.9 \pm 6.1	24.9 \pm 2.2	23.0 \pm 1.3	22.4 \pm 1.6
ALT (IU/l)	76.7 \pm 9.4	79.9 \pm 8.2	75.6 \pm 13.9	73.6 \pm 6.3	79.5 \pm 7.6	80.0 \pm 8.8
ALP (IU/l)	209.2 \pm 40.7	150.2 \pm 26.3 *	262.5 \pm 44.4	181.2 \pm 48.7 *	129.8 \pm 45.8	150.5 \pm 46.8
LDH (IU/l)	120.8 \pm 18.9	128.7 \pm 16.9	177.6 \pm 32.7	141.1 \pm 25.5	128.3 \pm 6.4	90.0 \pm 17.9
Adiponectin (μ g/ml)	6.9 \pm 1.4	4.4 \pm 0.7	9.3 \pm 2.0	5.4 \pm 1.0 *	5.9 \pm 1.0	6.9 \pm 2.2

Values are presented as means \pm SE. () animan number.

* Significantly : from the before weight loss experiment (P<0.05)

BW: Body weight, fBMI: feline body mass index, BCS: Body condition score, HBL: Head and body length, PCL: Length from top of patella to end of calcaneus, AG: Abdominal girth, Glu: Glucose, TG: Triglyceride, NEFA: Non-esterified fatty acid, T-Cho: Total cholesterol, F-Cho: Free cholesterol, CE ratio: Cholesterol ester ratio ((T-Cho-F-Cho)/T-Cho \times 100), TP: Total protein, CK: Creatine kinase, Ca: Calcium, Mg: Magnesium, IP: Inorganic phosphate, AST: Asparate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, LDH: Lactate dehydrogenase

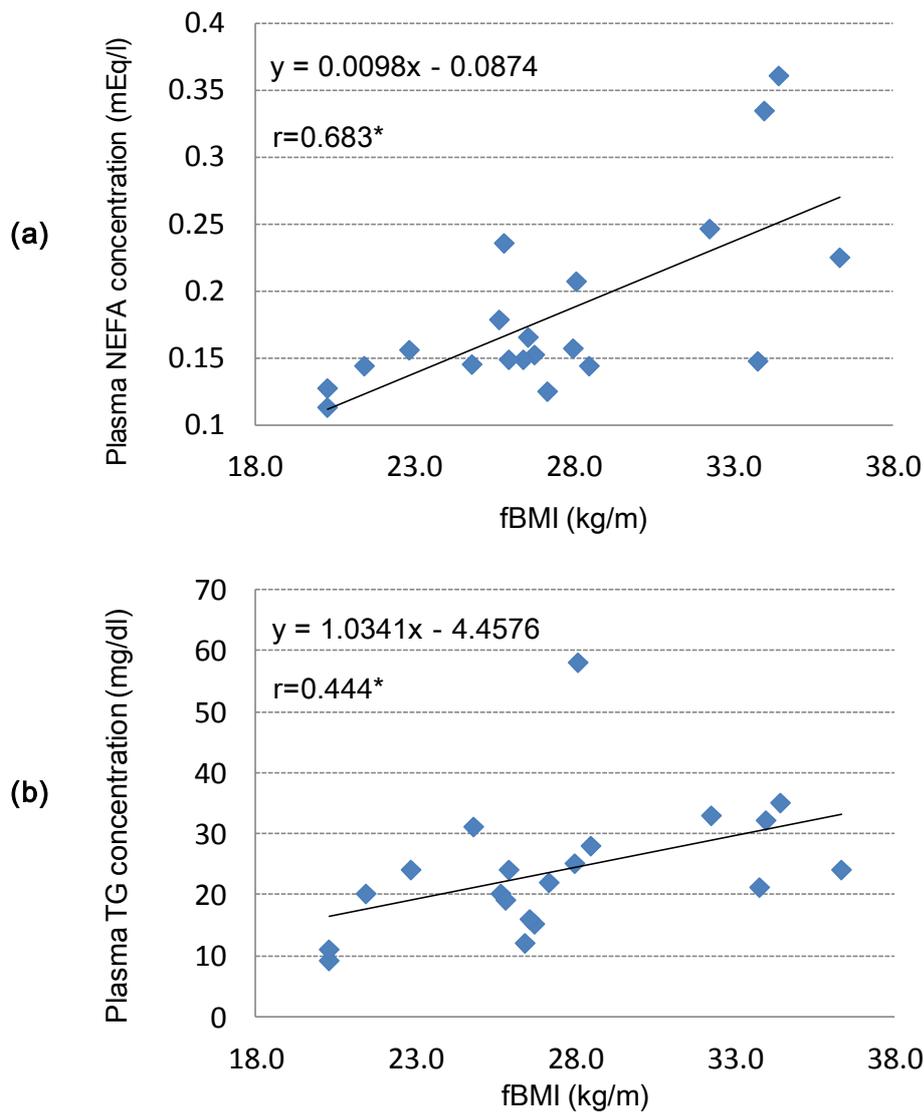


Figure 3 Correlation between feline body mass index and plasma non-esterified fatty acid (a) and triglyceride concentrations (b) after overfed experiment

* There is a significance in regression value by Pearson's regression analysis
 fBMI: feline body mass index, NEFA: Non-esterified fatty acid, TG: triglyceride

総括

ネコの高い肥満発生状況(25~50%)が示すように、ネコはその代謝特性からインスリン抵抗性に陥りやすく、肥満しやすい動物である。ネコはイヌに比べてアミノ酸からの糖新生能が高い反面、肝臓でのグルコース(glucose, Glu)利用能が低く、肝臓、筋肉、白血球のインスリンシグナル伝達能が低い。さらに、インスリン抵抗性改善効果を示すサイトカインであるアディポネクチンの血漿濃度も低い値を示す。ネコは重篤な代謝疾病を予防するために「肥満させないこと」が重要であり、確実な肥満の早期発見法の開発が必要である。現在、臨床現場で用いられるボディコンディションスコア(body condition score, BCS)は主観による診断技術であり、客観性を備えた新しい診断技術の開発が求められている。本論文ではネコの新しい肥満評価法の策定を目的とし、ネコの血液生化学的代謝特性や体尺測定的面から研究を行った。

1. ネコの代謝特性と肥満

血液生化学データからネコの代謝特性を明らかにするため、東京都、神奈川県、埼玉県、茨城県の動物臨床施設に来院したネコと日本ペットフード(株)研究所で飼育されていたネコ 243 頭を対象に試験を行った。ネコを性別、年齢、去勢の有無および肥満度により分類し、体重(body weight, BW)、BCS、血液生化学マーカーを測定、比較した。雄は雌に比べ BW、インスリン濃度が高く、血漿アディポネクチン濃度が低く、肥満およびインスリン抵抗性に陥りやすい傾向を示した。また、加齢に伴い、肝障害マーカー(血漿アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase, ALT)活性)、および慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)マーカー(血中尿素体窒素濃度、クレアチニン活性)が増加を示した。加齢に伴う肝臓への異所性脂肪蓄積並びに慢性腎臓病の兆候は高齢ネコによく見られる症状である。

BCS2&3 のネコにおいて、去勢ネコは未去勢ネコに比べ BW、血漿 Glu 濃度、トリグリセリド(triglyceride, TG)濃度、T-Cho 濃度が高く、肥満リスクが高くなることが示唆された。さらに、肥満した去勢ネコは未去勢ネコに比

べ 4 倍高い血漿 TG 濃度を示したことから、去勢が高 TG 血症発症のリスクを高める可能性が示唆された。

2. ネコにおける過食による肥満誘発と血液生化学マーカーの変化

過食によって誘発させた体重増加が去勢ネコの血液生化学マーカーに与える影響を調べるため、去勢雄ネコ 8 頭を 4 頭ずつ過食群、対照群に分けた。過食群は 1 日エネルギー要求量(daily energy requirement, DER)2 倍量の市販フードを 4 週間過食させ、体重増加を誘発し、DER 等量を同期間の給与した対照群と BW、BCS、摂食量、血液生化学マーカーの比較を行った。結果、過食群は対照群の摂食量を常に上回り、平均 24%の体重増加により軽度代謝異常を伴う軽度肥満を誘発した。過食群の血漿総タンパク質濃度の増加は過食による影響と考えられる。血漿遊離脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)濃度は BW と有意な相関を示した。血漿 NEFA 濃度の増加の原因は肥大した脂肪組織や異所性に蓄積した脂肪組織からの NEFA 放出によると考えられた。過食群は血漿 ALT 活性の上昇を認め、肝臓への脂肪蓄積の可能性が示唆された。肥満初期における高 TG、高 NEFA 濃度及びそれにより生じる肝臓の異所性脂肪蓄積はインスリン抵抗性を引き起こすことが知られている。以上より、DER 2 倍量の 4 週間給与による過食が直接肥満関連のエネルギー代謝産物濃度や酵素活性の上昇につながるだけではなく、異所性脂肪蓄積による血漿 TG、NEFA 濃度の上昇によりインスリン抵抗性を誘発させる可能性が示唆された。

3. ネコの新しい肥満指数の策定

ネコの初期肥満を正確に診断するため、新しい指標の策定を試みた。4 週間の過食により軽度肥満を誘発させた過食群(n=4)と無処置対照群(n=4)の BW、BCS、頭胴長(head and body length, HBL)、膝蓋骨から踵骨末端までの長さ(length from top of patella to end of calcaneus, PCL)、首囲(neck girth, NG)、胸囲、腹囲、腰囲及び血液生化学マーカーを測定した。HBL と PCL は体重増加の影響を受けなかった(相同性 99.8%、98.3%)。これにより、新たなネコ肥満指数(feline body mass index, fBMI=BW/PCL (kg/m))を策定した。PCL は非鎮静下において容易に計測が可能である。fBMI は軽度肥満ネコにおいて有意に増加し、その BW、BCS、NG、血漿 NEFA 濃度

と有意な正相関を示した。fBMI \geq 28.0 をネコにおける肥満・過体重と判定する基準とした。

4. ネコ肥満指数の臨床応用

3章で策定したfBMIの有用性について検討した。15頭の過食群ネコに6週間高脂肪食を過食させて体重増加させた後、4週間低脂肪食の制限給与により体重減少を誘発させた。5頭の対照群ネコは中等度脂肪含量食を10週間適正給与した。試験開始より6週目、10週目にBW、BCS、fBMI、血液生化学マーカーを測定した結果、fBMIはBW、血漿TG、NEFA濃度の変化を鋭敏に反映させ、ネコ肥満診断に有用な指標であることが証明された。これにより、血漿脂質の増加を示したfBMI \geq 28.0を過体重とする基準の妥当性が確認された。fBMI計測は患畜からの血液採取を必要とせず、市販のメジャー以外の特別な道具を用いない。fBMIは臨床獣医療に最適な指標であり、メタボリックシンドローム発症より早期の肥満診断が可能となることが示された。

文献

- 1.阿部永、石井信夫、伊藤徹魯、金子之史、前田喜四雄、三浦慎悟、米田政明、2008. 日本の哺乳類、第2版、東海大学出版、神奈川: pp.10-13
- 2.Allan, F.J., Pfeiffer, D.U., Jones, B.R., Esslemont, D.H., Wiseman, M.S., 2000. A cross-sectional study of risk factors for obesity in cats in New Zealand. *Preventive Veterinary Medicine* 46(3): 183-196
- 3.Anderson, R.S., 1973. Obesity in the dog and cat. *The Veterinary Annual* 14: 182-186
- 4.Appleton, D.J., Rand, J.S., Sunvold, G.D., 2001. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3(4): 211-228
- 5.新井敏郎、石川真悟、森伸子、山本一郎、川角浩、2012. 犬と猫における肥満及び脂肪毒性. *予防動物医学* 4(1): 1-12
- 6.Arai, T., Washizu, T., Sako, T., Sasaki, M., Motoyoshi, S., 1992. D-Glucose transport activities in erythrocytes and hepatocytes of dogs, cats and cattle. *Comparative Biochemistry and Physiology. Comparative Physiology Part A: Physiology* 102(2): 285-287
- 7.Backus, R.C., Cave, N.J., Keisler, D.H., 2007. Gonadectomy and high dietary fat but not high dietary carbohydrate induce gains in body weight and fat of domestic cats. *The British Journal of Nutrition* 98(3): 641-650
- 8.Belsito, K.R., Vester, B.M., Keel, T., Graves, T.K., Swanson, K.S., 2009. Impact of ovariohysterectomy and food intake on body composition, physical activity, and adipose gene expression in cats. *Journal of Animal Science* 87(2): 594-602
- 9.Biourge, V., Pion, P., Lewis, J., Morris, J.G., Rogers, Q.R., 1993. Spontaneous occurrence of hepatic lipidosis in a group of laboratory cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7(3): 194-197

10. Brennan, C.L., Hoenig, M., Ferguson, D.C., 2004. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic Animal Endocrinology* 26(4): 291-301
11. Butterwick, R., 2000. How fat is that cat? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2(2): 91-94
12. Colliard, L., Paragon, B.-M., Lemuet, B., Benet, J.-J., Blanchard, G., 2009. Prevalence and risk factors of obesity in an urban population of healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11(2): 135-140
13. Corbet, G., Ovenden, D., 1980. *The Mammals of Britain and Europe*. Wm Collins Sons & Co. Ltd., Glasgow, UK: pp. 187-188
14. Courcier, E.A., O'Higgins, R., Mellor, D.J., Yam, P.S., 2010. Prevalence and risk factors for feline obesity in a first opinion practice in Glasgow, Scotland. *Journal of Feline and Surgery* 12(10): 746-753
15. DeFronzo, R.A., 2010. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 53(7): 1270-1287
16. Fettman, M.J., Stanton, C.A., Banks, L.L., Hamar, D.W., Johnson, D.E., Hegstad, R.L., Johnston, S., 1997. Effects of neutering on bodyweight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats. *Research in Veterinary Science* 62(2): 131-136
17. Fitzgerald, B.M., 1988. Diet of domestic cats and their impact on prey populations. In: Turner D.C., Bateson, P, (Eds). *Domestic cat: The Biology of its Behavior*. Cambridge University Press, Cambridge, UK: pp.123-150
18. Gallagher, D., Visser, M., Sepúlveda, D., Pierson, R.N., Harris, T., and Heymsfield, S.B., 1996. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *American Journal of Epidemiology* 143 (3): 228-239

19. Gehrman, W., Elsner, M., Lenzen, S., 2010. Role of metabolically generated reactive oxygen species for lipotoxicity in pancreatic β -cells. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12(Suppl. 2): 149-158
20. Giacca, A., Xiao, C., Oprescu, A.I., Carpentier, A.C., Lewis, G.F., 2011. Lipid-induced pancreatic β -cell dysfunction: focus on in vivo studies. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 300(2): E255-E262
21. Goulding, A., Gold, E., Cannan, R., Taylor, R.W., Williams, S., Lewis-Barned, N.J., 1996. DEXA supports the use of BMI as a measure of fatness in young girls. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 20(11): 1014-1021
22. Hawthorne, A.J., Butterwick, R.F., 2000. The feline body mass index - a simple measure of body fat content in cats. *WALTHAM Focus* 10(1): 32-33
23. Hoenig, M., Jordan, E.T., Glushka, J., Kley, S., Patil, A., Waldron, M., Prestegard, J.H., Ferguson, D.C., Wu, S., Olson, D.E., 2011. Effect of macronutrients, age, and obesity on 6- and 24-h postprandial glucose metabolism in cats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology* 301(6): R1798-R1807
24. Hoenig, M., Thomaseth, K., Waldron, M., Ferguson, D.C., 2007. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology* 292(1): R227-R234
25. Hoenig, M., Wilkins, C., Holson, J.C., Ferguson, D.C., 2003. Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. *American Journal of Veterinary Research* 64(3): 299-303
26. Hoyumpa, V.A., Rodan, I., Brown, M., Brown, S., Buffington, C.A., Larue Forman, M.J., Neilson, J., Sparkes, A., 2010. AAEP-AAHA:

- feline life stage guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12(1): 43-54
27. Ibrahim, W.H., Bailey, N., Sunvold, G.D., Bruckner, G.G., 2003. Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. *American Journal of Veterinary Research* 64(10): 1265-1277
28. 今泉吉典, 1986. 哺乳類の計測法とその意義. In: 栃木県立博物館 (Ed), 鳥類と哺乳類の計測マニュアル(I), 栃木県立博物館, 宇都宮: pp59-63
29. Iwazaki, E., Mori, A., Kimura, N., Kawasumi, K., Arai, T., Kurihara, H., 2013. Studies on new index for obesity based on physical measurement in cats. *The Japanese Journal of Preventive Veterinary Medicine* 5(2): 81-88
30. James, W.P.T., Hay, A.M., 1968. Albumin metabolism: effect of the nutritional state and the dietary protein intake. *The Journal of Clinical Investigation* 47(9): 1958-1972
31. Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., Tobe, K., 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 116(7): 1784-1792
32. Kane, E., Rogers, Q.R., Morris, J.G., 1981. Feeding behavior of the cat fed laboratory and commercial diets. *Nutrition Research* 1(5): 499-507
33. Kern, P.A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., Ranganathan, G., 2001. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 280(5): E745-E751
34. Kirk, C.A., Debraekeleer, J., Armstrong, P.J., 2001. 正常猫. In: 本好茂一 (Ed.), 小動物の臨床栄養学、第4版、Mark Morris Institute, Kansas, US: pp.337-399

35. Kondo, H., Shimomura, I., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., Matsuda, M., Ouchi, N., Kihara, S., Kawamoto, T., Sumitsuji, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., 2002. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51(7): 2325-2328
36. Kronfeld, D.S., Donoghue, S., Glickman, L.T., 1994. Body condition of cats. *Journal of Nutrition* 124: 2683S-2684S
37. LaFlamme, D., 1997. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Practice* 25: 13-18
38. Lund, E.M., Armstrong, P.J., Kirk, C.A., Klausner, J.S., 2005. Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 3(2): 88-96
39. MacDonald, M.L., Rogers, Q.R., Morris, J.G., 1984. Nutrition of the domestic cat, a mammalian carnivore. *Annual Review of Nutrition* 4: 521-562
40. Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Kotani, K., Keno, Y., Kobayashi, T., Tarui, S., 1990. Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. *Diabetes Research and Clinical Practice* 10(Suppl 1): S159-S164
41. Mazzaferro, E.M., Greco, D.S., Turner, A.S., Fettman, M.J., 2003. Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5(3): 183-189
42. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会、2005. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 94(4): 794-809
43. Mitsuhashi, Y., Chamberlin, A.J., Bigley, K.E., Bauer, J.E., 2011. Maintenance energy requirement determination of cats after spaying. *The British Journal of Nutrition* 106(Suppl 1): S135-S138

44. Mori, A., Lee, P., Takemitsu, H., Iwasaki, E., Kimura, N., Yagishita, M., Hayasaka, M., Arai, T., 2009. Decreased gene expression of insulin signaling genes in insulin sensitive tissues of obese cats. *Veterinary Research Communications* 33(4): 315-329
45. Mori, A., Lee, P., Takemitsu, H., Sako, T., Arai, T., 2009. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Veterinary Research Communications* 33(3): 211-226
46. Mori, N., Kawasumi, K., Arai, T., 2012. Comparison of the plasma insulin and adiponectin concentrations as metabolic markers in clinically healthy dogs with ageing. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 11: 971-974
47. Mori, N., Kawasumi, K., Suzuki, T., Yamamoto, I., Kobayashi, M., Arai, T., 2012. Establishment of temporary criteria for metabolic syndrome (MS) diagnosis and assessment of the occurrence rate of MS in cats. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 11(5): 615-617
48. Mori, N., Lee, P., Kondo, K., Kido, T., Saito, T., Arai, T., 2011. Potential use of cholesterol lipoprotein profile to confirm obesity status in dogs. *Veterinary Research Communications* 35(4): 223-235
49. Mori, N., Lee, P., Muranaka, S., Sagara, F., Takemitsu, H., Nishiyama, Y., Yamamoto, I., Yagishita, M., Arai, T., 2010. Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds. *Research in Veterinary Science* 88(3): 394-399
50. Mori, N., Li, G., Fujiwara, M., Ishikawa, S., Kawasumi, K., Yamamoto, I., Arai, T., 2014. Lipotoxicity observed at the early phase of obesity in cats fed on high-fat diet. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances* 9(2): 134-143
51. Mori, N., Takemitsu, H., Okada, Y., Yamamoto, I., Arai, T., 2013. A comparison of metabolic parameters between obese and non-obese

- healthy domestic dogs in Japan. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances* 8(7): 863-873
52. Nagorsen, D.W., Peterson, R.L., Royal Ontario Museum, 1980. Mammal collectors' manual : a guide for collecting, documenting, and preparing mammal specimens for scientific research. Royal Ontario Museum, Toronto, Canada: pp.79
53. Nelson R.W., Himsel C.A., Feldman E.C., Bottoms, G.D., 1990. Glucose tolerance and insulin response in normal-weight and obese cats. *American Journal of Veterinary Research* 51(9): 1357-1362
54. Nestle Purina, 2003. The aging feline: Advances in Nutrition and care for the older cat. Nestle PURINA research report 8(1):1-3
55. 日本肥満学会, 2011. 肥満の判定. 肥満研究 臨時増刊号 肥満症診断基準 17: 1-8
56. 日本肥満学会, 2011. 肥満の判定. 肥満研究 臨時増刊号 肥満症診断基準 17: 16-17
57. 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会, 2000. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究 6: 18-28
58. 日本哺乳類学会 種名・標本委員会, 2009. 哺乳類標本の取り扱いに関するガイドライン(2009年度改定版). 哺乳類科学 49(2): 303-319
59. 大井浩明, 2011. 血漿タンパク質と免疫グロブリン. In: 上代淑人、清水孝雄(Eds.) ハーパー・生化学, 丸善(株): pp.669-688
60. Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., Overvad, K., van der Schouw, Y.T., Spencer, E., Moons, K.G.M., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Jensen, M.K., Stegger, J., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Chajes, V., Linseisen, J., Kaaks, R., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Bamia, C., Sieri, S., Palli, D., Tumino, R., Vineis, P., Panico, S., Peeters, P.H.M., May, A.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F.J.B., Hallmans, G., Weinehall, L., Manjer, J., Hedblad, B., Lund, E., Agudo, A., Arriola, L., Barricarte, A., Navarro, C., Martinez, C., Quirós, J.R., Key, T.,

- Bingham, S., Khaw, K.T., Boffetta, P., Jenab, M., Ferrari, P., and Riboli, E., 2008. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *The New England Journal of Medicine* 359:2105-2120
61. Rabot, R., Baculat, C., Bousbaine, A., Munoz-Box, R., Favreau, J., Ray, S., Domereco, S.A., 1993. Food ingestive behavior in cats fed with dry diets of extreme palatabilities. *Friskies Veterinary International* 5: 22-23
62. Robertson, I.D., 1999. The influence of diet and other factors on owner-perceived obesity in privately owned cats from metropolitan Perth, Western Australia. *Preventive Veterinary Medicine* 40(2): 75-85
63. Russell, K., Sabin, R., Holt, S., Bradley, R., Harper, E.J., 2000. Influence of feeding regimen on body condition in the cat. *The Journal of Small Animal Practice* 41(1): 12-17
64. Scarlett, J.M. and Donoghue, S., 1998. Associations between body condition and disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212: 1725-1731
65. Scarlett, J.M., Donoghue, S., Saidla, J., Wills, J., 1994. Overweight cats: prevalence and risk factors. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 18(Suppl.1): S22-S28
66. Speakman, J.R., Booles, D., Butterwick, R., 2001. Validation of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) by comparison with chemical analysis of dogs and cats. *International Journal of Obesity* 25(3):439-447
67. Stanton, C.A., Hamar, D.W., Johnson, D.E., Fettman, M.J., 1992. Bioelectrical impedance and zoometry for body composition analysis in domestic cats. *American Journal of Veterinary Research* 53(2): 251-257
68. Swarbrick, M.M., Stanhope, K.L., Austrheim-Smith, I.T., Van Loan, M.D., Ali, M.R., Wolfe, B.M., Havel, P.J., 2008. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* 51(10): 1901-1911

69. Tanaka, A., Inoue, A., Takeguchi, A., Washizu, T., Bonkobara, M., Arai, T., 2005. Comparison of expression of glucokinase gene and activities of enzymes related to glucose metabolism in livers between dog and cat. *Veterinary Research Communications* 29(6): 477-485
70. Tiikkainen, M., Hakkinen, A.M., Korshennikova, E., Nyman, T., Makimattila, S., Yki-Jarvinen, H., 2004. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53(8): 2169-2176
71. Toll, P.W., Yamka, R.M., Schoenherr, W.D., Hand, M.S., 2010. Obesity. In: Hand, M.S., Thatcher, C.D., Remillard, R.L., Roudebush, P., and Novotny, B.J., (Eds.). *Small Animal Clinical Nutrition*, Kansas, US: pp.501-542
72. Tvariionaviciute, A., Ceron, J.J., Holden, S.L., Morris, P.J., Biourge, V., German, A.J., 2012. Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology* 42(3): 129-141
73. Urakawa, H., Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E.C., Murashima, S., Morioka, K., Maruyama, N., Kitagawa, N., Tanaka, T., Hori, Y., Nakatani, K., Yano, Y., Adachi, Y., 2003. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 88(10): 4673-4676
74. Vester, B.M., Sutter, S.M., Keel, T.L., Graves, T.K., Swanson, K.S., 2009. Ovariohysterectomy alters body composition and adipose and skeletal muscle gene expression in cats fed a high-protein or moderate-protein diet. *Animal* 3(9): 1287-1298
75. 吉池信男、西信雄、松島松翠、伊藤千賀子、池田義雄、檜原英俊、吉永英世、小倉浩、小峰慎吾、佐藤祐造、佐藤則之、佐々木陽、藤岡滋典、奥淳治、雨宮禎子、坂田利家、寺上修二、2000. Body Mass Index に基づ

く肥満の程度と糖尿病,高血圧,高脂血症の危険因子との関連. 肥満研究
6(1): 4-17

謝 辞

本研究を行うに当たり、懇篤なご指導とご高配を賜りました日本獣医生命科学大 獣医学部 基礎獣医学部門 新井敏郎教授に厚く御礼申し上げます。また、ネコの血液生化学分析、外部計測に当たり、ご指導・ご助言を賜りました日本獣医生命科学大学 木村信熙名誉教授に深甚なる感謝の意を示します。並びに、本研究に当たり、本学での研究・論文執筆へのご理解を示し、研究生となることを指示賜りました日本ペットフード(株) 宮原直樹社長に深甚なる感謝の意を示します。そして、執筆のあらゆる段階において有益なご示唆をいただきました日本獣医生命科学大学 獣医学部 基礎獣医学部門 川角浩准教授に深く御礼申し上げます。結びに、研究室と日本ペットフード(株)の綿密な打ち合わせを行っていただきました日本ペットフード(株) 事業開発部 松本春二部長、研究開発部 辻子雅之部長、研究開発部 研究学術課 立田善之ゼネラルマネージャー、ヘルシーフードサイエンス研究所池ヶ谷克彦アシスタントゼネラルマネージャーをはじめ、本研究にかかわる各種実験及びその解析などにご尽力を賜りました日本獣医生命科学大学 獣医化学教室員の方々、並びにポスドク研究員、大学院生、大学院研究生、教室員の皆様、並びに日本ペットフード(株)の役員、研究開発部、研究所の皆様、心よりお礼申し上げます。

Summary

As the frequency of feline obesity (25~50%) is considerably high, cats have characteristics to tend to be obese accompanying with insulin resistance. Glucose availability and insulin signaling in feline liver are lower, whereas hepatic gluconeogenesis ability from amino acids is higher in cats than that in dogs. Plasma adiponectin concentration, which improves insulin resistance, is lower in cat than that in dog. Prevention of obesity is most important for cats to avoid onset of serious metabolic disorders. Body condition score (BCS), as subjective parameter by each veterinarian, is a major criterion for obesity in clinical practice. Development of a reliable method for finding early stage of obesity is urgent for cats. The aim of this thesis is development of early diagnosis of obesity for cats. To make objective index for obesity of cat, plasma metabolite concentrations and some parts of body (measured anatomic sites) were measured.

1. Metabolic characteristics and obesity in cats

To investigate metabolic characteristics, 243 cats were collected from some veterinary clinics in Tokyo, Kanagawa, Saitama, Ibaraki prefecture and the laboratory in Nippon Pet Food Co., Ltd. They were divided into some groups based on sex, age, castration and obesity stages. Their body weights (BW), BCS, and plasma biomarkers were investigated.

BW, plasma total cholesterol (T-Cho) and insulin concentrations in the males were higher, and plasma adiponectin concentrations were lower than those in the females. These results suggest that the male cats showed higher tendency to become obese and insulin resistance than the female cats.

Activities of hepatic injury markers (aspartate aminotransferase, AST alanine aminotransferase, ALT) and concentrations of chronic kidney disease (CKD) markers (blood urea nitrogen, BUN and creatinine) also

increased in cats with aging. Ectopic lipid accumulation in liver and CKD are often found in aged cat.

In cats with BCS2&3, BW, plasma glucose, triglyceride (TG), T-Chol concentrations in the castrated group were higher than those in the intact group. Castration seems to be one of risk factors for obesity. And in the obese (BCS4&5 group) cats, 4-fold higher plasma TG concentrations were found in the castrated group than those in the intact group. These suggest that castration induce the risk for hyperlipidemia in cats.

2. Effect of obesity induced by over-feeding on the biomarkers in cats

To investigate the effect of weight gain by over-feeding on plasma biomarkers in cats, 8 male neutered cats were divided into two groups; overfed (4) and control group (4). To induce weight gain, overfed group cats were fed on commercial diet with 2-fold amount of daily energy requirement (DER) for 4weeks. Changes in BW, BCS, food consumption and plasma biomarkers in the overfed group were compared to those in the control group. The overfed group maintained higher amount of food consumption than the control group during the experimented period. The overfed group cats increased 24% of their BW and become moderate obesity showing slight metabolic abnormality. Total protein concentrations increased in the overfed group after the experiment, which was thought to be an effect of over-feeding. There is strong positive correlation between plasma non-esterified fatty acid (NEFA) and BW. Increased plasma NEFAs are caused by accumulated adipose tissues and ectopic accumulated fat in liver. Increasing in plasma ALT activities in the obese group seemed to be resulted from the ectopic hepatic fat accumulation. It is known that insulin resistance is caused by increased plasma TG, NEFA concentrations and sequenced ectopic hepatic fat

accumulation. Increased plasma TG and NEFA concentrations induced by ectopic hepatic fat accumulation may induce insulin resistance.

3. Establishment of the index for obese of cat

To diagnose early stage obesity in cats, weight gain was induced by over-feeding for 4 weeks. BW, BCS, head and body length (HBL), length from top of patella to end of calcaneus (PCL), neck girth (NG), chest girth, abdominal girth, and hip girth in the overfed group cats were compared to those in the control group cats. HBL and PCL were not affected by weight gain (99.8% and 98.3% homology, respectively). A new index for cat obesity (feline body mass index (fBMI)) was settled as $BW/PCL(kg/m)$. PCL is measured easily without sedative treatment for cats. fBMI increased significantly at the early stage obesity in cats, and correlated positively to BW, BCS, neck girth, and plasma NEFA concentrations. fBMI is suggested to be available as diagnostic index for early stage obesity. $fBMI \geq 28.0$ is decided as a criterion for overweight in cats.

4. Clinical application of feline body mass index to obese cats

The availability of fBMI for obese cats was investigated. 15 cats (overfed group) were fed on high-fat diet with overfeeding for 6 weeks. Then, they fed on low-calorie diet for 4 weeks to reduce their BW artificially. Control group cats (n=5) were fed on normal diet for 10 weeks. BW, BCS, fBMI, plasma biomarkers were measured at 6 weeks and 10 weeks of experiment period.

fBMI changed sharply reflecting changes in BW, plasma TG, NEFA concentrations. And fBMI was confirmed as useful index for feline obesity. fBMI 28.0 was decided as overweight accompanying with plasma lipids increase. Measurement of fBMI does not need blood sampling from animals and specific tools except for simple tape measure. fBMI is very

suitable index for veterinary medicine and can be available for early diagnosis of obesity before onset of metabolic syndrome.