

# 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 岩 崎 永 治

ネコではイヌに比べ高い肥満発生状況(25~50%)が報告されており、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 (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に関連する遺伝子発現も少ない。インスリン抵抗性を改善させる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。ネコの重篤な代謝疾病を予防するためには「肥満させないこと」が重要で、そのためには肥満の早期診断法の開発が必要である。現在、臨床現場で肥満診断に用いられるボディコンディションスコア (body condition score, BCS) は、獣医師の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診断法策定を目的とし、ネコの血液生化学的代謝特性や体尺測定の側面から研究を行った。

本論文は以下のように4章に分けて纏められた。

## 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 頭を対象とした。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。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 AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ 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 BUN、クレアチニンキナーゼ活性)が増加した。加齢に伴う肝臓への異所性脂肪蓄積や慢性腎臓

病の兆候は高齢ネコによく見られる。BCS2 および 3 のネコでは、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 TG 濃度、総コレステロール T-Chol 濃度が高く、肥満リスクが高くなることが示唆された。肥満した去勢ネコは未去勢ネコに比べ 4 倍以上高い血漿 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を比較した。過食群は対照群の摂食量を常に上回り、平均 24% の体重増加し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 放出によるものと考えられた。過食群では血漿 ALT 活性が上昇しており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 濃度およびそれに伴い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てい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行った。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%)。これらのデータを基に申請者は、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を申請者は提案している。

#### 4. ネコ肥満指数の臨床応用

前章で策定した fBMI の有用性について申請者は検討した。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し、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 を過体重とする本基準の妥当性が確認されたと申請者は結論している。fBMI 計測は患者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であると申請者は結論した。

以上のように、本論文は、ネコが肥満しやすいという代謝特性を血液生化学的に明らかにし、体重とメジャーで簡単に計測できる膝蓋骨-踵骨末端長 (PCL) から正確に肥満を判定できる fBMI を新たに策定し、その有用性を明らかにした。寿命延伸に伴いネコにおいて、肥満から重篤な非感染性疾患が今後大幅に増加することが予想される中、臨床応用可能な新たな肥満診断技術の開発は、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。