

加齢に伴う肥満発生メカニズムの解析

[1] 組織

代表者：川角 浩

(日本獣医生命科学大学)

対応者：福本 学

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

新井 敏郎 (日本獣医生命科学大学)

木村 信熙 (日本獣医生命科学大学)

研究費：物件費 68 千円，旅費 32 千円

[2] 研究経過

加齢に伴う肥満の発症はヒトだけでなく、犬や猫等のペットにおいても世界的に問題となっており、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性を基盤としたヒトのメタボリックシンドローム (MS) に類似した代謝障害が顕著に増加している。こうした中、我々は肥満犬における糖・脂質代謝異常に関わる生化学的バイオマーカー、酸化ストレスマーカー、炎症マーカー、内分泌マーカー等を包括的に検討し、犬における MS の早期診断を目的とした判定基準を策定した。

続いて策定した診断基準による MS の発生率調査とその臨床応用の有効性を検証した。

さらに生体内で過剰に産生された活性酸素を除去する目的で人用が開発されたスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性を亢進させる抗酸化サプリメントの肥満犬における有用性を検討した。

以下、研究活動状況の概要を記す。

研究代表者、対応者は加齢医学研究所 (仙台) あるいは日本獣医生命科学大学 (東京) において、実験の方針やデータ解析に関わる討議を行い、研究を推進した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

(1) 犬の MS 診断基準の策定

ボディコンディションスコア (BCS) 3 以上または適正体重の 10%以上増加を必須条件に

1) 高血糖 (120 mg/dL 以上)

2) 高脂血症の状態：

(i) 血漿トリグリセライド (TG) 165 mg/dL 以上

(ii) 血漿総コレステロール (TC) 200 mg/dL 以上

(iii) 血漿遊離脂肪酸 (NEFA) 1.5 mEq/L 以上

の 3 項目中 2 項目が該当した場合高脂血症と判定

3) 血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 100 IU/L 以上

1), 2), 3) 項目のうち 2 つ以上該当するものを MS と簡易判定し、さらに確認項目として血漿 INS (2.5 ng/ml 以上) の高値を示したものを MS と確定する判定基準を作製した。

(2) 策定した診断基準による MS の発生率調査とその臨床応用の有効性の検証

策定した診断基準により 101 頭の飼い犬を調査した結果、13 頭 (12.9%) が MS と診断された。MS 犬は対照犬に比べ TC 値が約 1.2 倍、TG 値は約 1.5 倍、NEFA 値は約 1.7 倍、ALT 値は約 2.6 倍、INS 値は 1.2 倍、グルコース値は約 1.1 倍高値を示した (Table 1)。

(3) 策定された診断基準による加齢に伴う MS 発生調査 (Table 2)

今回の調査では犬の MS の発生率は 1-4 歳の若年層で 21.4% と最も高く 10 歳以上では 17.9% であった。犬の MS の発生年齢の若年化が懸念される。

Table 1 Comparison of metabolic, enzyme and hormone levels in dogs

with and without metabolic syndrome (MS)

	With MS (n=13)	Without MS Control (n=88)
Glucose (mg dL ⁻¹)	117.0 ± 14.0	101.9 ± 7.3
TG (mg dL ⁻¹)	141.9 ± 102.7	95.6 ± 23.6
NEFA (mEq L ⁻¹)	1.36 ± 0.63	0.78 ± 0.18
TC (mg dL ⁻¹)	254.2 ± 43.8*	204.7 ± 13.3
ALT (IU L ⁻¹)	137.6 ± 78.8*	52.3 ± 7.5
Insulin (ng mL ⁻¹)	2.27 ± 1.43	1.89 ± 0.34

Values are presented mean ± 95% CI.

*Significantly different (p<0.05) from control dogs values.

Table 2 Occurrence ratio of MS in dogs with various BCS or age

Ratio of metabolic syndrome (%)	
BCS <3	0/2 (0.0)
3-4	11/85 (12.9)
>4	2/14 (14.3)
Age 1-4 years old	3/14 (21.4)
5-10	5/59 (8.5)
>10	5/28 (17.9)

(4) 加齢に伴う代謝異常に対する対策の検討

ヒト用に開発された SOD 活性を亢進させる抗酸化サプリメント(内側美犬、暮らしと健康社、東京)の犬への有用性を検討した (Table 3)。

BCS 4 (過体重) の飼い犬 6 頭に本サプリメントを体重 10kg 以下の小型犬には 3g, 10-20kg の中型犬には 6g を 1 日 2 回普段の食事とともに 4 週間与え、給与前後における血液生化学性状を比較した。

5 頭 (83.3%) で過酸化脂質マーカーである血漿 malondialdehyde (MDA) 値の改善を認め、そのうちの 1 頭 (16.7%) では TG 値が 395mg/dL から

89mg/dL、TC 値が 302 mg/dL から 255mg/dL、LDH 値が 194IU/L から 147 IU/L に低下し、脂質代謝の改善が示唆された。3 頭 (50%) において血漿スーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性の上昇が認められた。

血漿グルタチオンペルオキシダーゼ (GSHPx) 活性値には大きな変化は認められなかった。

以上の結果より本抗酸化サプリメントは SOD 活性を亢進させることにより過体重犬の過酸化脂質形成を予防する可能性が示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

犬や猫などのコンパニオンアニマルは、生活環境の改善、獣医療の進歩などにより動物の寿命が延び、それに伴い肥満や糖尿病などの人の生活習慣病に匹敵する糖・脂質代謝障害の発生が近年増加している。犬猫における加齢に伴う肥満は人と同様に主として過食 (過剰エネルギー摂取) と運動不足が原因となり、初期の皮下脂肪蓄積から内臓脂肪蓄積、それに伴う炎症性変化を経て高脂血症、さらには糖尿病へと重篤化していく過程が明らかにされている。今回これら疾病の発症経過で認められる酸化ストレスが肥満に関与することが示唆された。本研究を通して、犬猫での肥満早期予防対策を構築しその有効性を検証するなかで得られる知見は、人の加齢に伴う肥満発症についても予防医学的に有益となることが期待される。

[4] 成果資料なし。

Table 3 Comparison of body weight and plasma biomarker levels before and after administration of the supplement for 4 weeks in 6 dogs

dog	BW (kg)	TP (g dL ⁻¹)	AST (IU L ⁻¹)	TG (mg dL ⁻¹)	NEFA (mEq L ⁻¹)	TC (mg dL ⁻¹)	ALT (IU L ⁻¹)	ALP (IU L ⁻¹)	LDH (IU L ⁻¹)	BUN (mg dL ⁻¹)	CRE (mg dL ⁻¹)	GLU (mg dL ⁻¹)	MDA (µmol L ⁻¹)	SOD (unit mL ⁻¹)	GPx (mU mL ⁻¹)
1	6.0	7	39	398	0.87	302	35	59	394	22	0.7	<75	3.09	ND	ND
	5.8	6.2	29	89	0.96	255	27	61	147	16	0.9	108	2.97	88.24	ND
2	27.4	6	25	37	0.58	209	16	108	242	7	0.6	79	1.77	9.80	ND
	27.1	5.7	19	30	0.38	314	15	161	369	6	0.6	118	0.80	12.25	ND
3	6.8	5.6	32	36	0.30	135	71	44	353	14	0.4	90	5.21	ND	25.84
	6.9	6.1	26	100	0.49	170	101	98	66	15	0.3	99	4.88	ND	28.47
4	7.0	9	47	87	0.35	320	113	>350	>400	16	0.5	85	7.27	ND	57.37
	7.1	7	17	107	0.65	296	121	>350	63	16	0.5	109	2.09	ND	53.87
5	7.1	7	24	37	0.41	167	62	366	291	11	0.5	<75	2.24	ND	74.01
	7.1	7	20	41	0.49	209	53	185	59	13	0.6	122	1.52	5.09	53.43
6	4.2	6.5	30	44	0.97	175	26	124	44	12	0.3	96	1.21	56.68	47.74
	4.0	6.3	36	52	1.77	178	34	278	58	14	0.3	108	2.97	55.90	44.23

dog 1: 3 years old, dog 2: 5 years old, dog 3: 10 years old, dog 4: 11 years old, dog 5: 11 years old, dog 6: 7 years old

ND: not detected upper : before administration , lower : after administration