肥満の猫における血漿レプチン濃度

北川 均^{1)†} 鬼頭克也¹⁾ 溝口仁美¹⁾ 石黒裕子¹⁾ 大場恵典¹⁾
 深田恒夫¹⁾ 大塚喜彦²⁾ 佐々木栄英¹⁾

1) 岐阜大学農学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

2) 三菱化学ビーシーエル (〒174-8555 東京都板橋区志村3-30-1)

(2001年4月18日受付・2001年8月9日受理)

要 約

臨床的に肥満と診断された猫15頭について、血漿レプチン濃度の臨床的意義を検討した。肥満猫の血漿レプチン濃度は、対照正常猫よりも有意 ($P < 0.01$) に高かった。血漿レプチン濃度は、体重、胸囲、腹囲、体重/体長、胸囲/体長、腹囲/体長、胸囲/腹囲、ヘマトクリット値、血漿総コレステロール濃度、血漿トリグリセライド濃度、血漿グルコース濃度と有意に相関した。肥満のヒトおよび犬と同様に、肥満猫もレプチン抵抗性の状態にあり、血漿レプチン濃度は、猫においても肥満度または栄養状態を反映する指標となる。——キーワード：猫、レプチン、肥満。

日獣会誌 54, 921～924 (2001)

猫はエネルギーバランスを維持するために食物摂取を調節することのできる動物であると考えられていた [16]。しかし、飼育環境 (室内飼育の増加) と飼料の変化 (嗜好性の高いキャットフードの普及) に伴って肥満が増加しており、肥満は猫における最も一般的な栄養異常となっている。肥満の猫では、正常猫よりも糖尿病や跛行になる率が3～4倍高く、非アレルギー性皮膚炎になる率も2倍以上高いとされている [13]。

レプチンは、脂肪細胞から分泌されるホルモンであり、摂食抑制とエネルギー消費の増加により体重増加を抑制する働きを持つ [1, 7, 12, 17]。肥満のヒト [6] と犬 [8] では、血中レプチン濃度は上昇しており、レプチン抵抗性の状態にある。猫については、実験例において近赤外分光法により測定した体脂肪量と血清レプチン濃度が密接な関係にあることが最近報告された [2]。しかし、肥満猫の外來患畜について血漿レプチン濃度を検討した報告は認められない。この研究では、臨床的に明らかに肥満と診断された猫について血漿レプチン濃度を測定し、これと体格および臨床検査成績との関係から、肥満の猫における血漿レプチン濃度の臨床的意義を検討した。

材 料 お よ び 方 法

肥満群として、岐阜大学農学部付属家畜病院に来院し、肥満 (ボディコンディショニングアセスメントシステム

(BCAS) [9] 7～8) と診断された猫15頭を用いた。肥満群の猫の年齢は1～15歳であり、種類は、雑種13頭、シャム2頭であった。対照群として、肥満ではない (BCAS 4～6) 雑種猫25頭を用いた。対照群の年齢は9カ月～7歳、性別は雄8頭、雌17頭であった。

試験猫について、問診、身体検査と同時に体重、体長、胸囲、腹囲を測定した後に末梢血を採取した。赤血球数、白血球数は、自動血球計算機^{a)}を用い、ヘマトクリット (Ht) 値はマイクロヘマトクリット法により測定した。血液化学検査は、血漿を用いて、ドライケミストリー法^{b)}により実施した。レプチン濃度は、-80℃で凍結保存した血漿を用い、RIA Kit^{c)}により測定した。

データはすべて平均値と標準誤差 (SE) で示した。肥満群と対照群との平均値の差はStudentのt-testにより検定し、血漿レプチン濃度と他の検査成績との相関係数は、スピアマン順位相関係数検定を用いて検定した。

成 績

表1に示すように、体重、胸囲、腹囲、体長は対照群よりも肥満群で有意に大きかった。対照群と肥満群では、体長の差は比較的小さかったが、腹囲は特にP値が

a) セルタック MEK-5258, 日本光電, 東京.

b) ドライケム 3500V および880V, 富士写真フイルム, 東京.

c) MULTI-SPECIES LEPTIN RIA KIT, LINCO Research, St. Charles, Missouri, U.S.A.

† 連絡責任者：北川 均 (岐阜大学農学部)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎058-293-2951 FAX 058-293-2964

肥満猫の血漿レプチン濃度

表1 対照群と肥満群の身体サイズ

項目	対 照 群		肥 満 群		P 値
	例数	平均値±標準誤差	例数	平均値±標準誤差	
体重 (kg)	25	3.1±0.2	15	5.4±0.3	9.1×10^{-8}
胸囲 (cm)	25	29.6±0.8	15	38.8±1.0	8.5×10^{-8}
腹囲 (cm)	25	29.8±0.9	15	42.0±1.2	3.1×10^{-9}
体長 (cm)	25	35.0±0.6	15	36.9±0.6	0.021
体重/体長	25	0.09±0.004	15	0.15±0.01	2.5×10^{-8}
胸囲/体長	25	0.85±0.02	15	1.05±0.03	5.7×10^{-6}
腹囲/体長	25	0.85±0.02	15	1.14±0.03	4.4×10^{-8}
胸囲/腹囲	25	1.00±0.02	15	0.93±0.02	9.3×10^{-3}

胸囲：き甲部での体周の長さ。

腹囲：臍部での体周の長さ。

体長：胸前から体後部までの長さ。

表2 対照群と肥満群の臨床検査成績

項目	対 照 群		肥 満 群		P値
	例数	平均値±標準誤差	例数	平均値±標準誤差	
赤血球数 ($\times 10^4/\text{ml}$)	25	808±34	15	972±53	0.015
ヘマトクリット値 (%)	25	34±1	15	41±1	0.002
白血球数 ($\times 10^2/\text{ml}$)	25	116±11	15	106±12	NS
総蛋白濃度 (g/dl)	25	7.3±0.1	14	7.3±0.1	NS
アルブミン濃度 (g/dl)	25	2.8±0.1	14	2.9±0.1	NS
総コレステロール濃度 (mg/dl)	25	105±9	14	111±12	NS
トリグリセリド濃度 (mg/dl)	25	49±5	14	96±16	0.01
グルコース濃度 (g/dl)	25	97±5	14	96±11	NS
アラニンアミノトランスフェラーゼ活性 (U/l)	25	70±7	14	63±6	NS
アルカリホスファターゼ活性 (U/l)	25	77±6	14	79±10	NS
ナトリウム濃度 (mEq/l)	25	151±1	14	151±1	NS
カリウム濃度 (mEq/l)	25	3.9±0.1	14	3.6±0.1	NS
クロール濃度 (mEq/l)	25	117±1	14	115±1	NS

NS：有意差なし ($P>0.05$)。

小さく、その差が大きかった。体重/体長、胸囲/体長、腹囲/体長は、肥満群で有意に大きく、胸囲/腹囲の比も肥満群で有意に小さかった。体重/体長と腹囲/体長は、他の指標よりも特にP値は小さかった。

表2に臨床検査成績を示す。赤血球数、Ht値、血漿トリグリセリド (TG) 濃度は肥満群において対照群より有意に高かった。白血球数、血漿の総蛋白濃度、アルブミン濃度、総コレステロール (TCho) 濃度、グルコース (Glu) 濃度、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性、ナトリウム濃度、カリウム濃度、クロール濃度は肥満群と対照群の間に有意差がなかった。

血漿レプチン濃度が高濃度を示す2検体について、キット添付緩衝液を用いて希釈試験を実施した (図1)。血漿レプチン濃度が29.40ng/mlであった検体1ではプロットがほぼ直線上に位置した。検体2では27.7ng/mlまではほぼ直線的であった。

対照群の血漿レプチン濃度は1.80～10.07ng/mlの範囲にあり、平均値は $3.46 \pm 1.86\text{ng/ml}$ であった (図

2)。雄と雌の血漿レプチン濃度に有意差は認められなかった。肥満群の血漿レプチン濃度は2.50～31.20ng/mlの範囲にあり、平均値は $14.06 \pm 10.27\text{ng/ml}$ であった。肥満群の血漿レプチン濃度は対照群より有意に高い値であった。

表3に示すように、血漿レプチン濃度は、体長とは有意の相関が認められなかったが、体重、胸囲、腹囲、体重/体長、胸囲/体長、腹囲/体長とは正の、胸囲/腹囲とは負の有意の相関関係を示した。また血漿レプチン濃度は、Ht値、血漿のTCho濃度、TG濃度、Glu濃度と正の有意の相関関係にあった。

考 察

肥満は脂肪量の増加であるが、体脂肪量については、ヒトや実験動物では体比重、体水分量および体内カリウム量の測定、2重X線吸収法、生体インピーダンス測定法、近赤外分光法、CTによる方法、超音波断層法などにより測定されている [5, 7]。これらの方法は、X線照射が必要であること、検査費用が高いなどの理由によ

図1 希釈試験成績。

高い血漿レプチン濃度を示した2頭の肥満猫の血漿を用いた。

表3 血漿レプチン濃度と他の検査成績との関係

項 目	例数	相関係数	P値
体 重	40	0.659	4.2×10^{-5}
胸 囲	40	0.734	4.6×10^{-6}
腹 囲	40	0.730	5.2×10^{-5}
体 長	40	0.217	NS
体重/体長	40	0.691	1.6×10^{-5}
胸囲/体長	40	0.747	3.1×10^{-6}
腹囲/体長	40	0.757	2.3×10^{-6}
胸囲/腹囲	40	-0.335	0.037
赤血球数	40	0.154	NS
ヘマトクリット値	40	0.410	0.01
白血球数	40	-0.037	NS
総蛋白濃度	39	0.096	NS
アルブミン濃度	39	-0.009	NS
総コレステロール濃度	39	0.389	0.017
トリグリセリド濃度	39	0.696	1.8×10^{-5}
グルコース濃度	39	0.491	2.5×10^{-3}
アラニンアミノトランスフェラーゼ活性	39	-0.215	NS
アルカリホスファターゼ活性	39	0.111	NS
ナトリウム濃度	39	-0.087	NS
カリウム濃度	39	-0.284	NS
クロール濃度	39	-0.092	NS

NS: 有意の相関関係がない ($P > 0.05$)。

り、獣医臨床において容易に使用できない。猫や犬では、肥満度の指標としてその程度を5段階に分類するボディコンディションスコア (BCS) [10] や9段階に分類するBCAS [9] が用いられている。これらの指標は、視診と触診により主観的に肥満度を分類する方法である。この報告では身体測定値を肥満のパラメーターとして使用できるかどうかを検討した。肥満群では、体重/

図2 対照群と肥満群における血漿レプチン濃度。

対照群の血漿レプチン濃度 ($3.46 \pm 0.37 \text{ ng/ml}$) と肥満群の血漿レプチン濃度 ($14.06 \pm 2.65 \text{ ng/ml}$) には有意差あり ($P < 0.01$)。

体長、胸囲/体長、腹囲/体長は有意に大きく、胸囲/腹囲は有意に小さかった。したがって、これらの指数は、犬 [8] と同様、猫においても肥満の指標として臨床的に使用できると考えられた。また肥満群と対照群を比較すると、腹囲の差が最も大きく、肥満猫の体型は特に腹囲が大きいといえる。

本研究では、RIA kitを用いて、猫における血漿レプチン濃度を測定した。このキットでは、猫は血漿レプチン濃度の測定可能な動物種とされているが、標準物質としてヒトレプチンを用いているので、得られた結果はヒトレプチンを標準とした相対値である。希釈試験において 30 ng/ml 以下のレプチン濃度は、ほぼ直線上に位置し、この濃度まではほぼ正確に測定できるが、 30 ng/ml 以上では検体の希釈が必要であると考えられた。

肥満の猫は、正常の猫よりも高い血漿レプチン濃度を示した。このことは、肥満の猫が、肥満のヒト [7] や犬 [8] と同様にレプチン抵抗性の状態にあることを示している。レプチン抵抗性の原因として、ヒトでは、1) 血液脳関門の輸送障害 [3, 14]、2) 視床下部に存在するレプチン受容体の異常 [4]、3) レプチン受容体以降のシグナル伝達機構の異常 [15] が考えられている。血液脳関門の輸送障害については、肥満のモデル動物では、レプチン結合蛋白の存在によるレプチンの血液から脳脊髄液への移行率の低下 [3, 11, 14] や、脳室脈絡膜に存在するレプチン受容体の1つである OB-Ra [14] に対するアゴニストの存在が考えられている。本研究では、血漿レプチン濃度は、体重/体長、胸囲/体長、腹囲/体長と正の有意の相関関係を示すとともに、TCho 濃度やTG 濃度およびGlu 濃度との有意の相関関係を示し、猫においても血漿レプチン濃度は肥満度および栄養

状態を反映することが示された。しかし、肥満であっても正常猫と同じ血漿レプチン濃度を示す猫もあり、肥満の原因は単純ではない。肥満には、遺伝的要因や環境要因を背景に、インスリン抵抗性を含む末梢の代謝内分泌動態、脂肪細胞の細胞生物学的特性など多くの要因 [18] が関与していると考えられた。

引用文献

- [1] Ahren B, Havel PJ : Int J Obes, 23, 660-664 (1999)
- [2] Backus RC, Havel PJ, Gingerich RL, Rogers QR : Am J Vet Res, 61, 796-801 (2000)
- [3] Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang P, Sinha MK, Considine RV : Lancet, 348, 159-161 (1996)
- [4] Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte J-M, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B : Nature, 392, 398-401 (1998)
- [5] 藤岡滋典：からだの科学, 184, 26-29 (1995)
- [6] Hosoda K, Masuzaki H, Ogawa Y, Miyawaki T, Hiraoka J, Hanaoka I, Yasuno A, Nomura T, Fujisawa Y, Yoshimasa Y, Nishi S, Yamori Y, Nakao K : Biochem Biophys Res Commun, 221, 234-239 (1996)
- [7] 蒲原聖可：肥満遺伝子, 講談社, 東京 (1995)
- [8] 北川 均, 溝口仁美, 鬼頭克也, 桑原康人, 大場恵典, 志水泰武, 大塚喜彦, 佐々木栄英：日獣会誌, 53, 311-314 (2000)
- [9] Laflamme DP, Kuhlman G, Lawler DF, Kealy RD, Schmidt DA : J Vet Clin Nutr, 1, 59-65 (1994)
- [10] Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS : J Am Vet Med Assoc, 214, 1336-1341 (1999)
- [11] 松岡直樹, 中尾一和：別冊医学のあゆみ, 医歯薬出版, 東京, 49-53 (1999)
- [12] Prolo P, Wong M, Licinio J : Int J Biochem Cell Biol, 30, 1285-1290 (1998)
- [13] Russell K, Sabin R, Holt S : J Small Anim Pract, 41, 12-17 (2000)
- [14] Schwanrths MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte DJ : Nature Med, 2, 589-593 (1996)
- [15] Sinha MK : Eur J Endocrinol, 136, 461-464 (1997)
- [16] Sloth C : J Small Anim Pract, 33, 178-182 (1992)
- [17] Smith SR : Endocrinol Metab Clin North Am, 25, 921-942 (1996)
- [18] 吉松博信, 坂田利家：からだの科学, 184, 30-35 (1995)

Plasma Leptin Concentrations in Obese Cats

Hitoshi KITAGAWA^{*†}, Katsuya KITO, Hitomi MIZOGUCHI,
Yuko ISHIGURO, Yasunori OHBA, Tsuneo FUKATA,
Yoshihiko OHTSUKA and Yoshihide SASAKI

** Faculty of Agriculture, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1193, Japan*

SUMMARY

Examination of their clinical significance showed that plasma leptin concentrations were significantly higher in 15 obese cats than in normal controls ($P < 0.01$) and correlated significantly with body weight, chest and abdominal measurements, relative chest girth, relative abdominal girth, chest/abdomen size ratio, hematocrit values, and plasma concentrations of total cholesterol, triglyceride, and glucose. Like obese human beings and dogs, obese cats are in a state of leptin resistance. This means that plasma leptin concentration is an index of obesity and nutritional condition in cats too. — Key words : cat, leptin, obesity.

[†] Correspondence to : Hitoshi KITAGAWA (Faculty of Agriculture, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu 501-1193, Japan TEL 058-293-2951 FAX 058-293-2964

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 54, 921 ~ 924 (2001)