

学 位 論 文 題 名

実験的脂肪肝牛における
血清リポタンパク質とハプトグロビン

学位論文内容の要旨

高泌乳牛の周産期に起こる脂肪肝は、代表的な代謝障害要因の一つと言われ、分娩前の過肥、ストレス、ホルモン分泌の不調等が原因とされている。また、肝の脂肪化は、肝におけるトリグリセリド（TG）合成および超低密度リポタンパク質（VLDL）の合成・分泌のいずれかの過程で障害を受けると発生する。更に最近、肝TG量の増加時に血中ハプトグロビンが上昇することが報告された。

本研究では、ウシ脂肪肝の病態解明の一助としてエチオニン投与によるウシ脂肪肝の実験モデルを作出し、血液中のリポタンパク質およびハプトグロビンの動態に注目し検討した。

1. エチオニン投与によるウシ脂肪肝の作出

5頭のホルスタイン種のウシにエチオニン投与して脂肪肝の誘導を試み、以下の結果を得た。

1) 体重1kg当りエチオニンを25mg、1週間隔で腹腔内に投与すると、肝TG量は明らかに増加し、脂肪肝の誘導が確認された。

2) 血中リポタンパク質の分析では、VLDLおよび低密度リポタンパク質（LDL）中のApoB-100、および高密度リポタンパク質（HDL）中のApoA-Iが投与後減少した。ApoB-100の減少とVLDLおよびLDL中のTG減少は、エチオニン投与直後には関連が認められた。

3) LDLおよびHDL中のコレステロールとリン脂質は投与後に減少した。

4) 肝TG量の増加に伴って、血清中のAspartate transaminase、Alkaline phosphataseおよびビリルビンの増加が認められた。

5) これらの変化は、野外の自然発症例と類似しており、今回の方法がウシ脂肪肝を誘導する実験モデルの一つとして有用であることが示された。

Ⅱ. エチオニン投与によるウシ血清ハプトグロビンの誘導

ハプトグロビンをSingle radial immunodiffusion法により測定をしたところ、エチオニン投与により作出した脂肪肝牛全例の血清中にハプトグロビンが出現し、また血清コルチゾールの増加が認められ、脂肪肝の発生と関連していることが示唆された。

Ⅲ. 周産期におけるウシ血清ApoB-100濃度とハプトグロビン

同一牛舎のウシを5つの群（分娩時を0日としてその前後の牛群を1群；-44日から-30日：2群；-21日から-9日：3群；0日から1日：4群；7日から14日：5群；28日から35日）に分けて、周産期のハプトグロビン、Apo B-100およびコルチゾール等の血中動態を検討した。

- 1) 第3群の血清ハプトグロビンおよびコルチゾールは、その他の群に比べて有意に高かった。
- 2) 第3群は、血清ApoB-100とTGの減少および遊離脂肪酸の増加が認められた。
- 3) 分娩時の血清ハプトグロビンの出現およびApoB-100の減少が、出産後の脂肪肝発生と関連していることを示唆した。

以上本論文で示した結果は、自然発症のウシ脂肪肝と類似しており、本実験モデルの有用性を示すと同時に、アポリポタンパク質の減少によって肝臓からTG分泌が障害され、肝TG量の増加が起こることを示唆している。また、脂肪肝と血清ハプトグロビンとの関連性が確認されたので、その診断的有用性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 齊 藤 昌 之
副 査 教 授 藤 田 正 一
副 査 教 授 藤 永 徹
副 査 教 授 首 藤 文 栄 (岩手大学農学部)

学 位 論 文 題 名

実験的脂肪肝牛における 血清リポタンパク質とハプトグロビン

高泌乳牛の周産期に起こる脂肪肝は、代表的な代謝障害要因の一つであり、分娩前の過肥、ストレス、ホルモン分泌の不調等が原因となって、肝におけるトリグリセリド (TG) 合成および超低密度リポタンパク質 (VLDL) の合成・分泌の過程が障害を受けた結果、肝にTGが蓄積すると考えられている。

本研究では、ウシ脂肪肝の病態解明の一助として、エチオニン投与により作出したウシ脂肪肝の実験モデル並びに周産期におけるリポタンパク質とハプトグロビンの血中動態について検討し、以下の結果を得た。

1. 5頭のホルスタイン種のウシにエチオニン (25mg/kg) を1週間隔で腹腔内に投与すると、肝TG量は明らかに増加し、脂肪肝の誘導が確認された。この時、血清のVLDLおよび低密度リポタンパク質 (LDL) 中のApoB-100とTG、並びに高密度リポタンパク質 (HDL) 中のApoA-Iの減少がみられた。更に、LDLおよびHDL中のコレステロールとリン脂質の減少

や、血清Aspartate transaminase, Alkaline phosphataseおよびビリルビンの増加が認められた。また、血清ハプトグロビンは、エチオニン投与前にはほとんど検出されなかったが投与後全例で出現し、これが血清コルチゾールの増加と関連していることが示唆された。これらの変化は、野外の自然発症例と類似しており、今回の方法がウシ脂肪肝を誘導する実験モデルの一つとして有用であることが示された。

2. 同一牛舎のウシ42頭について、分娩前後約70日にわたって、ハプトグロビン、ApoB-100およびコルチゾール等の血中動態を検討した所、分娩0～1日後にのみ、血清ApoB-100の減少、およびハプトグロビンとコルチゾールの増加が認められ、これらの変化が周産期の脂肪肝発生と関連していることが示唆された。

以上のように本論文は、エチオニン投与による実験モデルの有用性を示すと同時に、脂肪肝とアポリポタンパク質、ハプトグロビンとの関連性を示唆しており、ウシ脂肪肝の病態解明に貢献するものである。よって、審査員一同は、内田英二氏が博士（獣医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。