

犬種特異的な脂質代謝異常について

鳥取大学獣医内科学教育研究分野 教授 日笠 喜朗

原発性高脂血症は、獣医臨床において高脂血症を併発する疾患を除外していくことにより最終的に診断されます。原発性高脂血症の多くは、何らかの遺伝的素因にもとづくと考えられています。犬においては原発性高カイロミクロン血症および原発性高コレステロール血症が報告されており、この場合にも何らかの遺伝的背景が示唆されています。今回のトピックスでは、いくつかの代表的な犬種特異的な原発性高脂血症について解説します。

【日笠喜朗: *Vet-j*, 26: 9-14, 2019より一部抜粋】

【脂質代謝の基本事項】

高脂血症は、血中のコレステロールまたはトリグリセリド、またはその両者が増加した状態をいい、血中リポ蛋白の異常によります。リポ蛋白は、トリグリセリドとコレステロール、リン脂質およびアポリポ蛋白を外被中に含むコレステロールエステル核から構成され、血液を介して不溶性のトリグリセリドとコレステロールを輸送します。アポリポ蛋白 (A, B, C, E) はリポ蛋白粒子の構成、細胞膜上のレセプターに対する粒子の結合および酵素の活性化に関与します。犬ではカイロミクロン、超低密度リポ蛋白質 (VLDL)、低密度リポ蛋白質 (LDL) および高密度リポ蛋白質 (HDL) の4種類が血液中に認められ、最近では中間密度リポ蛋白質 (IDL) が認められるとの報告もあります (表1)。カイロミクロンは食物に由来し、トリグリセリドを多く含み、腸粘膜で形成され、トリグリセリドを全身組織に運搬するとともにコレステロールを肝臓に運びます。VLDLは肝臓で合成され、トリグリセリドを多く含むリポ蛋白質です。LDLはVLDL代謝により生成されるリポ蛋白質であり、コレステロールを多く含みます。HDLも肝臓で合成されます。これらのどの分画が増加しているかにより、疾患の診断と治療に役立ちます。医学領域ではWHOの表現型分類に基づき分類され治療方針の決定に応用されており、小動物においてもヒトの分類があてはまる疾患もあります。しかし、犬、猫を含む多くの哺乳動物ではHDLを主体とし、LDLを主体とするヒトの場合とは大きく異なります。

表1. リポ蛋白の種類における各脂質成分の割合

リポ蛋白	脂質成分 (%)			主要アポリポ蛋白	粒子径 (nm)	比重 (g/mL)	
	トリグリセリド	コレステロール	リン脂質				
カイロミクロン	CM	85	5 ~ 10	5 ~ 10	B, C	75 ~ 1,200	< 0.960
超低密度リポ蛋白	VLDL	50 ~ 60	20	20	B, C, E	30 ~ 80	0.93 ~ 1.006
中間密度リポ蛋白	IDL	40	35	25	B, C, E	25 ~ 30	1.006 ~ 1.019
低密度リポ蛋白	LDL	20	40 ~ 50	20	B	18 ~ 25	1.019 ~ 1.087
高密度リポ蛋白	HDL1	2 ~ 5	30 ~ 40	50 ~ 60	A, C, E	10 ~ 35	1.025 ~ 1.100
	HDL2				A, C, E	9 ~ 12	1.063 ~ 1.100
	HDL3				A, C	5 ~ 9	1.100 ~ 1.210

【原発性高カイロミクロン血症の特異的犬種】

1. ミニチュア・シュナウザー

ミニチュア・シュナウザーの特発性高トリグリセリド血症は 12 時間以上の絶食時でも乳び血清（血漿）を呈し（図1）、VLDL の増加またはカイロミクロン血症を伴う VLDL の増加が特徴です（図2）。本犬種の特発性高トリグリセリド血症に雌雄差はありませんが、加齢に伴い発生頻度と重篤度が増加します。また、本犬種の中には LDL が減少している場合があります。何らかの遺伝的欠損によると考えられていますが、原因遺伝子は明らかになっていません。ヒトの I 型高脂血症との類似などから脂質代謝酵素であるリポ蛋白リパーゼの欠損が疑われており、特発性高トリグリセリド血症（HTG）を示すミニチュア・シュナウザー34 例と HTG を示さない本犬種 23 例におけるリポ蛋白リパーゼおよび肝性リパーゼ活性の比較研究では、HTG 犬が非 HTG 犬に比べリポ蛋白リパーゼが有意に（65%）低下し、肝性リパーゼには有意な低下は認められないことが報告されています。また、このリポ蛋白リパーゼの低下は本犬種の蛋白尿と相関があり、本犬種におけるリポ蛋白リパーゼ低下による脂質関連性腎不全が示唆されています。本犬種の高カイロミクロン血症は急性膵炎の危険因子であり、この犬種では高カイロミクロン血症と発作との関連も報告されています。この直接的な発症機序は不明ですが、脂質レベルを正常化したときに発作が見られなくなる例もあることから高脂血症との関連が強く疑われます。この高トリグリセリド血症と膵炎を発症したミニチュアシュナウザーにおける研究ではリポ蛋白リパーゼ遺伝子変異は発見できなかったと報告されています。原発性高トリグリセリド血症を示す本犬種において、リポ蛋白リパーゼを活性化するアポC-II をコードする遺伝子変異も解析されましたが、その変異は同定することができていません。今後、ミニチュア・シュナウザーにおける原発性高トリグリセリド血症の原因遺伝子を明らかにするためのさらなる研究が必要です。

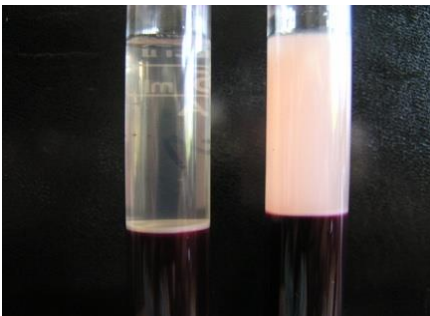


図1. 正常な血漿（左）と高トリグリセリドの血漿（右）

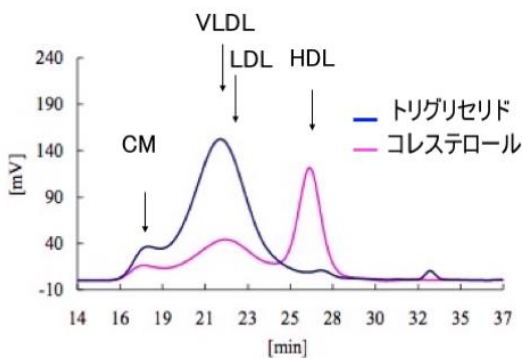


図2. ミニチュア・シュナウザーの典型的なリポタンパク質分画波形（ゲルろ過 HPLC システムによる LipoSEARCH 解析）TG = 718 mg/dl, T-chol = 288 mg/dl

2. ブリタニー・スパニエル

ブリタニー・スパニエルの家系に原発性高トリグリセリド血症が報告されており、本犬種でも先天的なリポ蛋白リパーゼ欠損が疑われています。血液生化学的性状では、VLDL とカイロミクロンの顕著な増加を特徴とし、総コレステロールとリン脂質は正常範囲内であり、インスリン、エストラジオール、テストステロン、コルチゾール、甲状腺ホルモンなども正常であったと報告されています。リポ蛋白リパーゼ活性簡易検査であるヘパリン遊離検査による血清トリグリセリド濃度の動態により、リポ蛋白リパーゼ活性の低下が疑われています。

【原発性高コレステロール血症の特異的犬種】

基礎疾患のない原発性高コレステロール血症がラフコリー、ブリアード、シェットランド・シープドッグ、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ドーベルマン・ビンシャー、ロットワイラー、ビーグルなどの犬種で報告されています。

1. ラフコリー

血縁のあるラフコリー成犬に原発性高コレステロール血症が報告されています。アガロースゲル電気泳動では $\alpha 2$ 分画(HDL-1)の増加を特徴とし、pre β 分画(VLDL)および β 分画(LDL)も増加していたと報告されています。本犬種での高コレステロール血症はVLDL、LDL および HDL1 の増加に起因しますが、その原因遺伝子は明らかにされていません。

2. ブリアード

臨床的に健康なブリアード成犬の検査により、高コレステロール血症が報告されています。アガロースゲル電気泳動では $\alpha 2$ 分画に著明な増加を示し、この分画は被検血漿へのデキストラン硫酸-塩化マグネシウムもしくはタンゲストリン酸ナトリウム処理により減少するため、apo B と apo E を主体とする HDL の異常な蓄積が特徴です。その原因遺伝子は明らかにされていません。

3. シェットランド・シープドッグ

シェットランド・シープドッグでは、臨床的に健康な犬でも高コレステロール血症の頻度が高く、初期は臨床症状のない高 HDL 血症です。他の内分泌疾患（特に甲状腺機能低下症）が併発した場合には高度の高 LDL 血症も起こりやすい。シェットランド・シープドッグ 62 頭と対照 41 頭（雑種、ビーグル、柴犬）の血液検査の比較では、本犬種は血中コレステロールとトリグリセリド、特にコレステロールが高く、中にはコレステロールが 800 mg/dl を超える高い例もみられます（表 2）。甲状腺ホルモン濃度などには両群の違いはありません。アガロースゲル電気泳動によるシェットランド・シープドッグの血漿リポ蛋白分画では、血中コレステロール値が高いほど $\alpha 1 \sim \alpha 2 \sim \text{pre} \beta$ 分画に強いバンドの発現がみられます（図 3）。ポリアクリルアミドゲル濃度勾配電気泳動解析による本犬種の血漿リポ蛋白分画では HDL-1 に強いバンドを示し、HDL の大粒子化が起こっています（図 4）。本犬種の脂質代謝異常は、初期は臨床症状のない高 HDL 血症で、大粒子化した HDL の蓄積です。この発症機序や原因遺伝子は現時点では未同定です。犬ではヒトに比べ粥状動脈硬化症の発症は少ないですが、本犬種が甲状腺機能低下症を合併した場合には 2000 mg/dl を超える著しい高コレステロール血症を示し、高度の高 LDL 血症を発症し、粥状硬化巣が形成された例があるため注意が必要です。さらに、本犬種では遺伝子異常、リン脂質の輸送体の ATP-binding cassette, sub-family B, member 4 の挿入変異により、胆管系内面上皮細胞の傷害が起こり、胆嚢粘液嚢腫が起こりやすい。

表 2. シェットランド・シープドッグと正常犬の血液生化学検査値の比較

検査項目 (単位)	対照犬 (n=41)	シェットランド・シープドッグ (n=62)
コレステロール (mg/dL)	191±79	333±311*
トリグリセリド (mg/dL)	38±14	104±86*
グルコース (mg/dL)	118±25	111±46
BUN (mg/dL)	19±9	20±12
総ビリルビン (mg/dL)	0.4±0.3	0.5±0.6
ALT (IU/L)	48±21	52±17
AST (IU/L)	15±13	12±10
GGT (IU/L)	25±12	28±16
血漿総蛋白質 (g/dL)	6.8±0.8	7.2±0.9
T3 (ng/dL)	73.0±15.0 (n=10)	87.6±50.7
T4 (μg/dL)	2.68±1.40 (n=10)	1.79±0.80

*P < 0.05vs対照

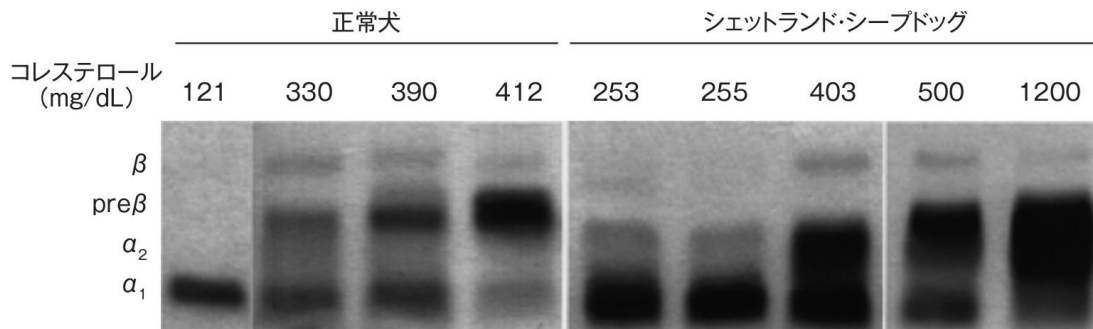


図 3. アガロースゲル電気泳動によるシェットランド・シープドッグの血漿リポ蛋白分画

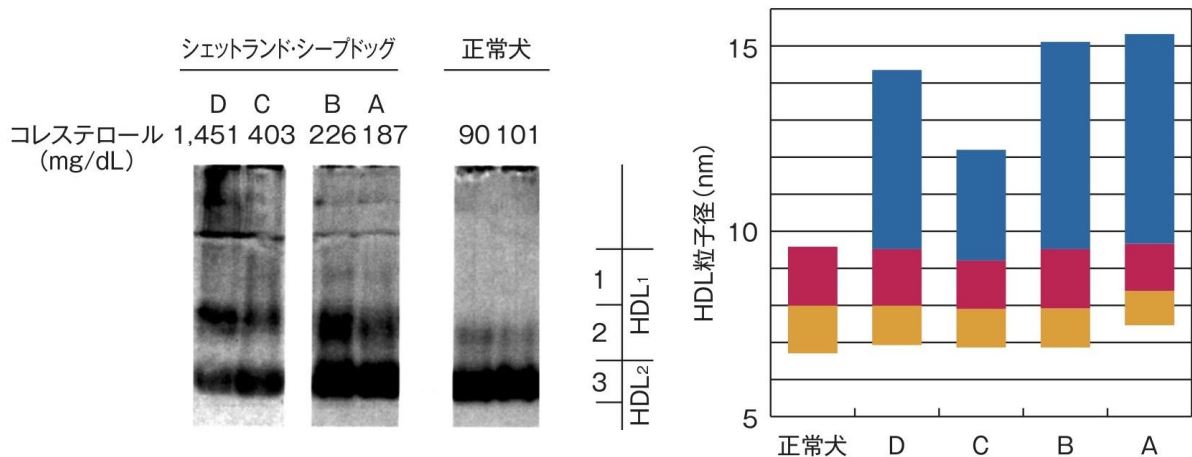


図 4. ポリアクリルアミドゲル濃度勾配電気泳動によるシェットランド・シープドッグの血漿リポ蛋白分画と HDL 粒子径

4. バーニーズ・マウンテン・ドッグ

臨床的に健康なバーニーズマウンテンドッグ成犬 32 頭の検査により、本犬種では基準値より高コレステロール血症が報告されています。ただし、血漿リポ蛋白質の詳しい解析や高コレステロール血症の発生機序に関する解析はなされていません。

【まとめ】

犬の高脂血症は生活習慣病および老年病として今後ますます増加していくことが予想されますが、原発性高脂血症の原因遺伝子を含む根本的な原因と脂質代謝経路の解析は十分ではありません。上記のような原発性高脂血症の好発犬種は明らかですが、家族性に原発性高脂血症を示す特定の犬種はまだ潜在しているかもしれません。今後はそれぞれの犬種における原因遺伝子の解明と診断法の確立が課題となります。