

総説

犬と猫における肥満および脂肪毒性

新井敏郎*・石川真悟・森 伸子・山本一郎・川角 浩

日本獣医生命科学大学 獣医学部獣医生化学教室

(受付 2012 年 3 月 10 日 / 受理 2012 年 4 月 20 日)

要約

犬や猫でも近年、肥満の発生が目立って増えている。肥満は過食、運動不足によって誘発され、これが持続すると内臓への異所性脂肪蓄積が進み、脂肪細胞の機能が変化し、アディポカインの異常分泌、炎症性サイトカイン分泌の増加、NEFAの上昇などが誘発されインスリン抵抗性が惹起される。特に犬に比べインスリン感受性組織におけるインスリンシグナル伝達に関与する遺伝子の発現や肝解糖系酵素活性が低いという代謝特性を有する猫では、インスリン抵抗性が誘発されやすい。インスリン抵抗性を惹起する一連の炎症性反応の継続、組織における脂肪酸 β 酸化亢進に伴う活性酸素種 (ROS) 産生の増加、ROS ストレス、ER ストレスの持続により膵島 β 細胞障害 (脂肪毒性) が誘発されるとインスリン産生・分泌不足から糖尿病の発症に至る。

(予防動物医学 4 (1), 1-12, 2012)

キーワード：アディポネクチン, インスリンシグナル, 犬, 猫, 脂肪毒性, 肥満

略語：	DM	diabetes mellitus	NEFA	non-esterified fatty acid
	HDL	high density lipoprotein	SREBP	sterol regulatory element binding protein
	IRS	insulin receptor substrate	TG	triglyceride
	LDL	low density lipoprotein		

はじめに

犬や猫でも近年、人と同様に過体重や肥満が目立って増えており、糖尿病をはじめとする代謝性疾患のリスクファクターとなっている [1, 2]。犬や猫における肥満の発症率は一般に 20 ~ 40% と推定され、オーストラリアではさらに高い発症率も報告されている [3, 4]。犬や猫においても肥満や過体重の主因は過食と運動不足である [5]。肥満は異所性の脂肪蓄積の亢進とも考えられ、高トリグリセリド (TG) 血症

や高コレステロール血症など脂質代謝異常がしばしば随伴して認められる [6, 7]。肥満はまた、脂肪細胞から分泌される炎症性サイトカインによる持続的炎症反応として捉えることもでき、炎症反応に伴う様々な合併症も引き起こされる [8]。肥満に伴う合併症の発症に関しては、アディポサイトカイン (アディポカイン) や炎症性サイトカインが重要な役割を果たしている [9, 10]。近年、医学領域では、肥満に伴う血中の遊離脂肪酸 (non-esterified fatty acids, NEFA/free fatty acids, FFA) の持続的な上昇がインスリン

*連絡先 E-mail : tarai@nvlu.ac.jp

〒180-8602 東京都武蔵野市境南町 1-7-1 TEL : 0422-31-4151 FAX : 0422-31-7841

分泌の低下や膵島β細胞機能低下を引き起こし、その結果として糖尿病をはじめとする重篤な代謝性疾病を誘発するような現象を「脂肪毒性 lipotoxicity」という言葉で表現している [11-13]。おそらく犬や猫でも同様の現象が起こっていると考えられ、本総説では、犬と猫における肥満、脂肪毒性のメカニズムについて、これまでのわれわれの研究結果および最近の脂肪毒性に関する論文を基に考察する。

犬と猫の糖脂質代謝機構特性の違い

肥満や過体重の発生は犬、猫ともに増加する傾向にあるが、その頻度や程度、特にインスリン抵抗性の発現は犬と猫で大きく異なり、その原因は犬、猫それぞれの種特異的な糖・脂質代謝メカニズムの違いによるものと考えられる [14, 15]。猫の肝では、解糖系律速酵素のひとつであるグルコキナーゼ glucokinase (hexokinase IV) 活性を欠き [16]、いっぽうで糖新

生系酵素活性は犬に比べ有意に高い活性を示す [15]。これに関連して犬と猫では血液中の代謝産物やホルモン濃度、エネルギー代謝に関連する酵素活性などが異なる [6, 7, 10]。さらにインスリンシグナル伝達に関与する遺伝子の mRNA 発現量には犬と猫で顕著な動物種差が認められる [17, 18]。

1. エネルギー代謝関連酵素

健常犬および猫の血漿代謝産物、ホルモン濃度および肝代謝関連酵素活性を Table 1 に示した [7, 16]。血糖値、トリグリセリド TG、総コレステロール濃度に目立った差はないが、猫ではインスリン濃度が高く、アディポネクチン濃度は犬に比べ有意に低い特性を示した。猫の肝ではグルコキナーゼ GK 活性を欠くが、フルクトキナーゼ FK、ピルビン酸キナーゼ PK、乳酸デヒドロゲナーゼ LDH、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ G6PD、フルクトース 1,6-ビスホスファターゼ FBPase、グルコース-6-ホスファター

Table 1 Plasma metabolite and insulin concentrations and activities of metabolic enzymes in liver of clinically healthy dogs and cats

	Dogs (n=6)	Cats (n=6)
Plasma Glucose (mg/dl)	90 ± 10	105 ± 18
Triglyceride (mg/dl)	40 ± 10	50 ± 11
Total cholesterol (mg/dl)	143 ± 24	128 ± 24
Insulin (ng/ml)	1.1 ± 0.2	2.0 ± 0.3*
Adiponectin (μg/ml)	38 ± 6	9 ± 2*
Liver enzyme activities (nmol/min pr mg protein)		
HK	4 ± 1	10 ± 2*
GK	13 ± 4	ND
PK	56 ± 6	88 ± 22*
FK	14 ± 2	19 ± 3*
LDH	1571 ± 515	2539 ± 596*
G6PD	11 ± 2	31 ± 4*
FBPase	41 ± 10	102 ± 18*
G6Pase	197 ± 33	345 ± 55*

Six male beagle dogs (3-5 years old) and six male mixed-breed cats (4-8 years old) maintained for research in our laboratory were used in this study. Values are presented as mean ± SD. ND, not detected.

*Significantly different ($p < 0.05$) from the dogs values. HK, hexokinase; GK, glucokinase; PK, pyruvate kinase; LDH, lactate dehydrogenase; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; FBPase, fructose-1,6-bisphosphatase; G6Pase, glucose-6-phosphatase. GK and PK are rate-limiting enzymes for glycolysis and G6Pase and FBPase are rate-limiting enzymes for gluconeogenesis.

ぜ活性は犬の肝酵素に比べ有意に高かった。これらの結果から、猫の肝臓は犬に比べグルコースの取り込みや利用能（解糖系酵素活性）が低く、逆にグルコース産生能（糖新生系酵素活性）が有意に高い代謝特性を持つといえる。

2. インスリン感受性組織におけるインスリンシグナル伝達遺伝子の発現

インスリンの主要な作用は、組織におけるタンパク質、グリコゲン、脂肪酸生合成の調節である。インスリンはインスリン感受性組織細胞の細胞膜外レセプター α -サブユニットに結合し、そのチロシン自己リン酸化を誘導し、インスリンレセプター基質 (insulin receptor subunit, IRS) -1 ~ 4 のリン酸化を亢進させ、さらにホスファチジルイノシトールキナーゼ phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K にシグナルを伝えていく (Fig. 1)。IRS-1, IRS-2 および PI3K がインスリンシグナル伝達のキープレーヤーであり [19], これらの発現状況の変化がインスリン抵抗性や糖尿病

の発症に影響を及ぼす [20]。犬と猫のインスリン感受性組織におけるインスリンシグナル伝達に関与する遺伝子の mRNA 発現量 (qRT-PCR による定量) を Fig. 2 に示した [17]。骨格筋および脂肪細胞における IRS-1 発現は犬と猫でほぼ同様であったが、IRS-2

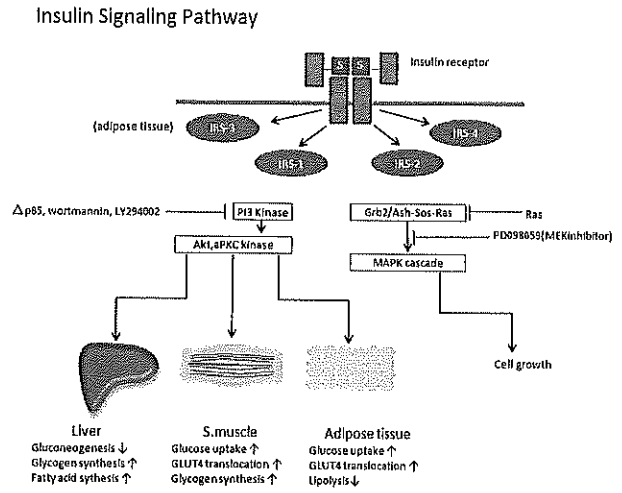


Fig. 1 Insulin signaling pathway

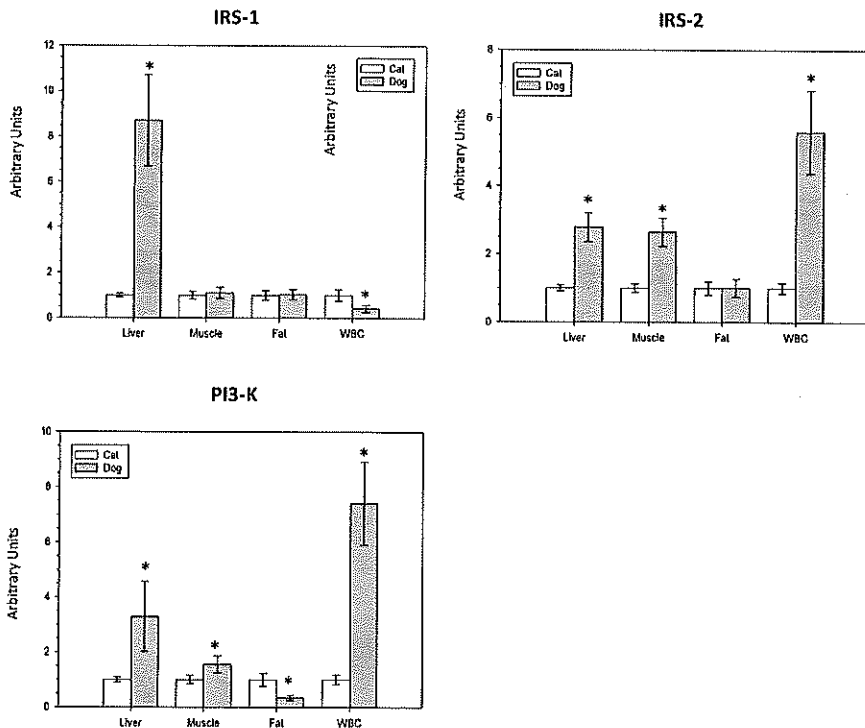


Fig. 2 Comparison of insulin signaling genes mRNA levels by q-RT-PCR in insulin sensitive tissues in healthy dogs and cats. Values are mean \pm DEV of three independent experiments. Tissues examined include liver, skeletal muscle, adipose tissue (Fat) and peripheral leukocytes (WBC). Asterisk denotes significance when compared to respective feline tissue ($p < 0.05$, Student's t-test)

発現量は脂肪細胞以外の組織で犬の方が猫に比べ有意に高かった。PI3Kの発現はIRS-1、IRS-2の発現と同様の傾向を示した。IRSタンパク質はPI3Kとともにインスリンシグナル伝達に重要な役割を果たし、それらのmRNA発現は相互に影響し合っていることが明らかである。インスリン抵抗性や2型糖尿病(diabetes mellitus, DM)を示す肥満患者や肥満マウスではしばしばIRS-1やIRS-2タンパク質量が減少していることが報告されており[20, 21], IRSタンパク質の発現量低下はグルコース代謝に異常を来すと考えられる。IRS-1欠損マウスは一般に成長が遅延し骨格筋におけるインスリン抵抗性を示すが、膵島β細胞の代償的な増殖によりインスリン産生量はむしろ増え、糖尿病となることはない[22, 23]。これに対してIRS-2欠損マウスはインスリン抵抗性を補うβ細胞の増殖がなく、肥満から2型DMを発症する[24]。高脂肪食を給与されたIRS-2欠損マウスでは、4~6週で多くの個体が肥満となり、半数は高血糖を呈する[25]。犬に比べIRS-2の発現量が半分程度しかない猫は、IRS-2低発現動物と考え、インスリン抵抗性や肥満に陥りやすい動物といえよう。

肥満発症のメカニズム

1. 脂質代謝

肥満した動物は一般に高脂血症を呈する。これは循

環血液中の顕著な脂質濃度の上昇を意味する[26]。犬や猫でも肥満により高TG血症や高コレステロール血症がしばしば認められる[27]。リポタンパク質は動物のエネルギーや脂質代謝のキーファクターと考えられており、その血中濃度はエネルギー代謝の変化を反映している。犬や猫はHDL (high density lipoprotein) 優勢動物に分類され[28], LDL (low density lipoprotein) 優勢動物である人とは血液の中でその比率が著しく異なる。肥満犬で血液中のコレステロールリポタンパク質分画が変動することが報告されている[29]。我々の研究では、肥満した犬と猫で、健常動物に比べコレステロールリポタンパク質の電気泳動分画が変化することが明らかとなった(Fig. 3)[7]。肥満動物ではHDL-コレステロールからLDL-コレステロールへコレステロールを輸送するコレステロールエステル輸送タンパク質(cholesteryl ester transfer protein, CETP)の活性が健常動物に比べ著しく上昇する。肥満猫では血漿NEFA濃度およびLDL-コレステロール分画の比率が肥満初期において既に有意に上昇していた。増加したNEFAはインスリン抵抗性を引き起こし膵島β細胞の分化に対し毒性効果を示すことが報告されている[12, 30]。

異所性に蓄積した脂肪はインスリン抵抗性や2型DMの発症に強く関与する。スクロースを多く含む高炭水化物食や脂肪含有量の高い高カロリー食の過剰摂

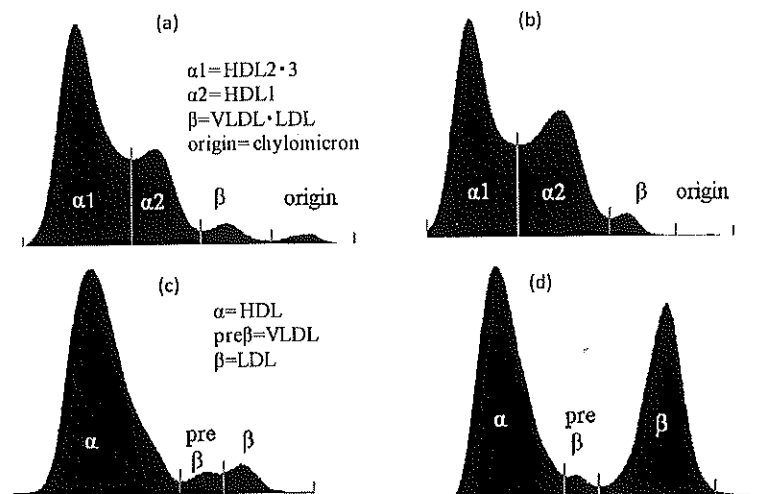


Fig. 3 Cholesterol lipoprotein profiles of plasma in healthy and obese dogs and cats
(a) healthy dog (b) obese dog (c) healthy cat (d) obese cat

取を続けると、通常、高血糖、高脂血症となり、インスリン分泌が亢進する（高インスリン血症）。この結果、脂肪合成系転写因子である sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) およびその標的酵素が活性化され、組織における脂肪合成が亢進する。この結果、異所性脂肪蓄積 ectopic lipid deposition が進み、肥満、インスリン抵抗性が誘起される (Fig. 4) [31]。我々の研究 [32] でも、SREBP-1c およびその標的酵素であるクエン酸リアーゼ (ATP citrate lyase, ACL) や脂肪酸合成酵素 (fatty acid synthase, FAS) 遺伝子の mRNA 発現を高脂肪食給与により誘発した過体重猫で調べた結果、脂肪合成系遺伝子の発現状況が皮下脂肪と異所性の脂肪蓄積の一つの例と考えられる大網脂肪で著しく異なっていた。大網に蓄積した脂肪組織では SREBP-1c (脂肪酸合成の促進、コレステロール代謝の調節因子である [33]) や FAS の mRNA 発現量が皮下脂肪での発現に比べ有意に高かった。犬と人を使った研究で、SREBP-1c mRNA の発現は脂肪細胞において必ずしも脂肪合成に関与する遺伝子 mRNA の発現と一致するものではないことが明らかにされており [34]、SREBP-1c は mRNA レベルでその発現が減少しても、転写活性自体は過体重の状態では増加している可能性がある。肥満の時期、程度、脂肪細胞の蓄積した場所により脂肪合成系遺伝子の発現状態は異なるものとして評価する必要がある。

2. インスリン抵抗性

猫は犬に比べ容易に肥満しやすい傾向がある。我々の実験 [18] でも、通常の2倍の食事量で猫を4週間飼育すると、顕著な肥満が誘発され、骨格筋や肝臓でインスリンシグナル伝達遺伝子 IRS-2, PI3K の mRNA 発現量が有意に低下した (Fig. 5)。これらの猫で見られた肥満は他の血液生化学検査値からごく軽度 (初期) であると考えられたが、この段階で既にインスリンシグナル伝達に関与する遺伝子の発現状況に顕著な変化が見られることが分かった。IRS-2 欠損マウスの研究結果から考えると、猫は犬に比べ、肥満からインスリン抵抗性、さらに2型DMに陥りやすい動物といえる。人では肝への異所性の脂肪蓄積あるいは脂肪肝のマーカーとしては血中TG濃度やアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の有意な増加が用いられており [35, 36]、肝に異所性に脂肪が蓄積した状態は、インスリン抵抗性を引き起こす原因のひとつと考えられる [37]。また、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは脂肪蓄積量と負の相関があることが知られており [38]、血中アディポネクチン濃度は、肥満した動物では一般的に有意に低下する [39, 40]。われわれの研究でも、肥満した犬では血中アディポネクチン濃度の低下とともに組織におけるインスリンシグナル伝達に関与する遺伝子発現量も有意に低下した [41]。肥満した犬や猫でも肥満の初期段階でインスリンシグナル伝達遺伝子 (IRS-1, IRS-2 および PI3K) の低下は顕著で、人やマウスで報告された類似の傾向を示す。

3. 糖尿病発症メカニズム

ここでは肥満、インスリン抵抗性が基盤となって発症する糖尿病のメカニズムについて考察する。犬や猫における膵島やβ細胞に特異的な抗体による免疫介在性の1型糖尿病発症機序については他の総説 [42] を参照されたい。

一般に、犬では1型DMが多く、猫では2型DMの発生が多い [42, 43]。肥満や糖尿病の発症率に犬と猫では顕著な差が認められる [42]。犬でも肥満はインスリン抵抗性の原因となるが、肥満が犬における糖尿病のリスクファクターであるとする論文は少ない。猫ではインスリン抵抗性を伴う肥満が基盤となっ

(a) PATHWAY TO THE METABOLIC MELTDOWN

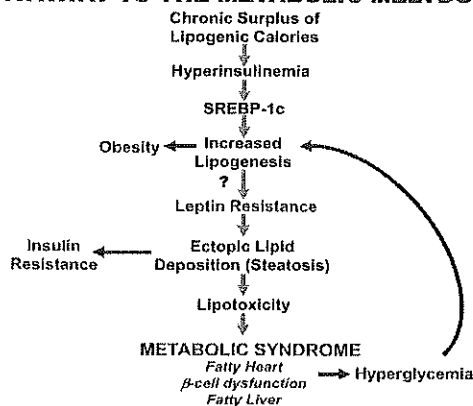


Fig. 4 Proposed pathway depicting the pathway to the metabolic syndrome (quoted from the review of Unger and Scherer [31])

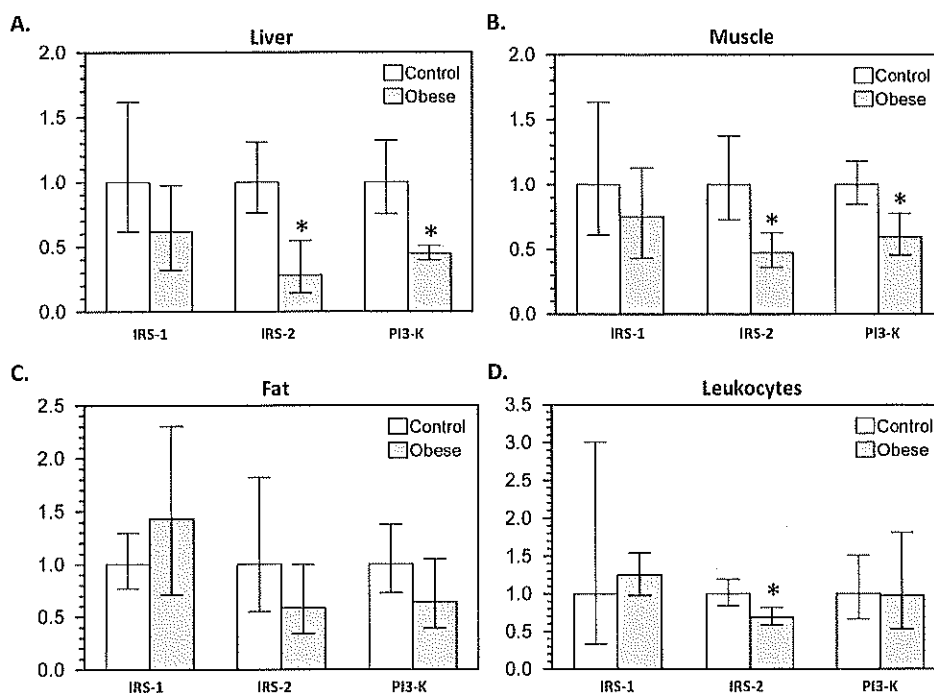


Fig. 5 Comparison of insulin receptor substrate (IRS) 1 and 2 and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) P85 α mRNA level in liver (A), skeletal muscle (B), abdominal fat (C) and peripheral leukocyte (D) between control (n = 4) and obese cats (n = 4). Values are the means of three independent experiments. Asterisk denotes significance (p < 0.05) when compared against control cats.

て2型DMの発症に至ることが多く、これは前述の猫の糖・脂質代謝における遺伝的な特性によると考えられる。人医療で、今川らにより糖尿病の新たな型として劇症型1型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes mellitus) が定義され [44], これによく似た重篤なインスリン欠乏型糖尿病の発症が IRS-2 欠損マウスで高率に認められる [46]。劇症型1型DMは、急激な血糖上昇、ケトアシドーシスを主徴とし、膵島関連抗体 (膵島抗体 islet cell antibodies, ICA; glutamic acid decarboxylase antibodies, GADAb; インスリン抗体 insulin antibodies, IAA など) は陰性で、膵島炎 insulinitis は伴わないが、マクロファージの浸潤を認める [44, 45]。劇症型1型DMは、インスリン抵抗性発症に関わる炎症性サイトカインや NEFA の増加、それに続発する膵島障害 (インスリン産生・分泌細胞障害) が原因とされる [47-49] ことから、猫でときどき見られる免疫介在性でない1型DMは、IRS-2発現が低くインスリン抵抗性になりやすいという猫の

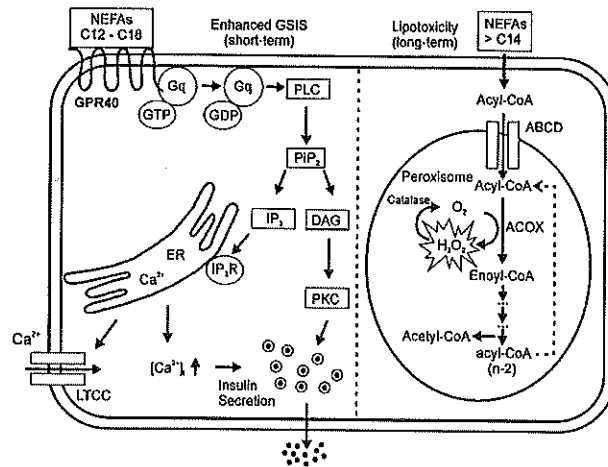
代謝特性を考えると、IRS-2欠損マウスで見られる劇症型1型DMと似たようなメカニズムで誘発されている可能性もあり、猫は人の糖尿病研究の有用なモデル動物であると考えられる。

脂肪毒性 Lipotoxicity

脂肪毒性 lipotoxicity は、組織に蓄積した脂肪の糖代謝に及ぼす有害な効果を表した用語である [11, 50]。血漿中の NEFA 濃度の増加、組織脂肪の増加、脂肪細胞の局所変化が主徴として認められる。それが膵島 β 細胞にみられた場合には糖尿病の原因となる。

栄養過多、運動不足により持続的高血糖となり、インスリン分泌 (glucose stimulated insulin secretion, GSIS) が亢進し、これに伴う SREBP-1c を介した脂肪酸生合成系の亢進が起こる。NEFA の上昇も認められ、初期段階では GSIS を増加させる (Fig. 6)。脂肪酸生合成の持続的亢進は異所性の脂肪蓄積 (内臓肥満) を来たし、この状態ではレプチンの分泌は増加

Role of metabolically generated reactive oxygen species for lipotoxicity in pancreatic β -cells



Diabetes, Obesity and Metabolism
 pages 149-158, 1 OCT 2010 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01265.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2010.01265.x/full#fig3>

Fig. 6 Role of metabolically generative reactive oxygen species (ROS) for lipotoxicity in pancreatic β -cell (quoted from the review of Gehmann et al [12])

し、アディポネクチンの分泌は低下する。

アディポネクチンは AMP activated protein kinase (AMPK) 活性化や血管内皮細胞への単球接着、マクロファージへの脂肪蓄積を防ぐことにより骨格筋や肝において抗糖尿病作用を発揮する [51]。アディポネクチンはその 1 型レセプターを介して筋肉におけるグルコース取り込みや脂肪酸酸化を亢進させ、2 型レセプターを介しては肝糖新生系を抑制する [52]。さらに、アディポネクチンは、転写因子 NF- κ B の標的遺伝子であるスーパーオキシドジスムターゼや NO 合成酵素の活性化を通じて骨格筋における酸化ストレスを抑制する働きも持つ [53]。したがって、アディポネクチンの産生・分泌低下は、AMPK 活性の低下を招き、その結果、骨格筋や脂肪組織におけるグルコース利用・脂肪酸 β 酸化反応の低下を誘発する [54]。いっぽうで、肥満動物の膨化した脂肪細胞からは炎症性サイトカインや NEFA の血中への移行が進み、インスリン抵抗性を悪化させる。高血糖、高脂血症、脂肪合成の亢進が持続すると、強制的なインスリン合成・分泌も起こり、このため膵島 β 細胞は過度の機能亢進状態となる。ATP 合成のための脂肪酸の β 酸化が過度に行われるため、組織の処理能力を超え

る活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) が産生されることが予想され、いわゆる ROS ストレスが誘発される。ROS ストレスはミトコンドリア機能不全、さらには β 細胞のアポトーシスの原因となる。肥満が持続している動物の膨化した脂肪細胞や膵島 β 細胞には MCP-1 により誘導されたマクロファージが浸潤することがしばしば認められ [49]、ROS ストレス、小胞体ストレスにより組織を傷害する [55]。膵島 β 細胞の減少は、マクロファージ由来の TNF- α や IL-1 β など炎症性サイトカインによりアポトーシスが誘起された結果と考えられる [46]。

肥大した脂肪細胞から分泌される炎症性サイトカインは膵島 β 細胞の破壊～1 型 DM への移行に重要な働きをする。人の膵島細胞をレプチンに長期間曝すと β 細胞のアポトーシスが誘導される [47]。TNF- α は他のサイトカインと連動して膵島 β 細胞の機能低下や破壊を促進する [48]。血中の NEFA の増加は膵島 β 細胞の毒性因子として知られ、NEFA は、セラミドの過形成、一酸化窒素 NO の過剰産生、ミトコンドリアのアポトーシス経路の促進等を介して毒性を発揮する [56]。持続する高血糖は、膵島 β 細胞のアポトーシスを誘導する。また、持続的な高血糖は ROS

産生を促進し、ROSの処理能力の低い膵島β細胞では、酸化ストレスによる傷害を高率に発生させる[57]。

インスリン抵抗性を示す犬や猫において、その膵島β細胞の機能低下や破壊の過程で炎症性サイトカインは極めて重要な役割を果たしており、NEFAやLDLコレステロールの著しい増加とアディポネクチン濃度の顕著な減少が特徴的で、これらの複合作用として糖尿病が誘発される。この脂質代謝の異常による膵島β細胞機能の破綻が脂肪毒性の本質である。したがって、脂肪毒性から糖尿病の発症を予防するための最良の方策は動物、特にインスリン抵抗性に陥りやすい代謝特性を持つ猫を「太らせない」ことである。しかしながら、人のメタボリックシンドローム予防の取り組みを見ても、動物を太らせないように飼育することは簡単なことではない。犬、猫それぞれの代謝特性を考慮しながら、最も効果的な肥満予防法（食事療法、運動療法）を組み立てていく必要がある。

まとめ

過食、運動不足により高脂血症・高血糖が誘発され、これが持続すると肥満、さらに異所性脂肪蓄積が進み、脂肪細胞の機能に変化し、アディポカインの異常分泌、炎症性サイトカイン分泌の増加、NEFAの上昇に伴いインスリン抵抗性が惹起される。一連の炎症性反応の継続、組織における脂肪酸β酸化亢進に伴うROS産生の増加、ROSストレス、ERストレスの持続により膵島β細胞障害（脂肪毒性）が誘発されるとインスリン産生・分泌不足から糖尿病の発症に至る（Fig. 7）。猫は犬に比べ、その代謝特性からインスリン抵抗性に陥りやすい動物で、肥満から2型糖尿病を発症しやすい。

謝辞

本総説は文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「動物疾病制御研究拠点形成プロジェクト」（2008年度～2012年度）の助成により行われた研究成果を基にまとめられた。

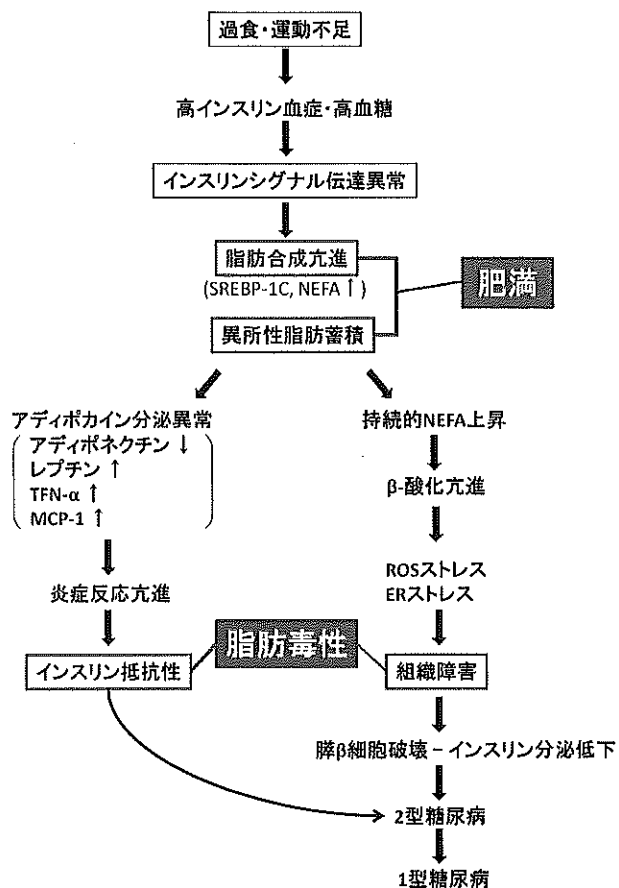


Fig. 7 Onset mechanism of obesity followed by insulin resistance and diabetes mellitus in dogs and cats

参考文献

1. Appleton, D.J., Rand, J.S., Sunvold, G.D., 2001. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3: 211-228
2. Kealy, R.D., Lawer, D.F., Ballam, J. M., Mantz, S.L., Biery, D.N., Greeley, E.H., Lust, G., Segre, M., Smith, G.K., Stowe, H.D., 2002. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 220: 1315-1320
3. Lund, E.M., Armstrong, P.J., Kirt, C.A., Klausner, J.S., 2005. Prevalence and risk factors from obesity in adult cats from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 3: 88-96

4. McGreevy, P.D., Thompson, P.C., Pride, C., Fawcett, A., Grasi, T., Jones, B., 2005. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practice and the risk factors involved. *Veterinary Record* 156: 695-707
5. Bland, I.M., Guthrie-Jones, A., Taylor, R.D., Hill, J., 2010. Dog obesity: Veterinary practices' and owners' opinions on cause and management. *Preventive Veterinary Medicine* 94: 310-315
6. Mori, N., Lee, P., Muranaka, S., Sagara, F., Takemitsu, H., Nishiyama, Y., Yamamoto, I., Yagishita, M., Arai T., 2010. Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other breeds. *Research in Veterinary Science* 88: 394-399
7. Mori, N., Lee, P., Kondo, K., Kido, T., Saito, T., Arai, T., 2011. Potential use of cholesterol lipoprotein profile to confirm obesity status in dogs. *Veterinary Research Communications* 35: 223-235
8. Swarbrick, M.M., Stanhope, K.L., Austrheim-Smith, I.T., Van Loan, M.D., Ali, M.R., Wolfe, B.M., 2008. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* 51: 1901-1911
9. Sommer, G., Garten, A., Petzold, S., Beck-Sickinger, A.G., Bluher, M., Stumvoll, M., Fasshauer, M., 2008. Visfatin/PBEF/Nampt: Structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clinical Science* 115: 13-23
10. German, A.J., Ryan, V.H., German, A.C., Stuart Wood, I., Trayhurn, P., 2011. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal* 185: 4-9
11. DeFronzo, R.A., 2010. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 53: 1270-1287
12. Gehmann, W., Elsner, M., Lenzen, S., 2010. Role of metabolically generated reactive oxygen species for lipotoxicity in pancreatic β -cells. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12 (Suppl. 2): 149-158
13. Giacca, A., Xiao, C., Oprescu, A.I., Carpentier, A.C., Lewis, G.F., 2011. Lipid-induced pancreatic β -cell dysfunction: focus on in vivo studies. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 300: E255-E262
14. Arai, T., Kawaue, T., Abe, M., Kuramoto, E., Kawakami, E., Sako, T., Washizu, T., 1998. Comparison of glucokinase activities in the peripheral leukocytes between dogs and cats. *Comparative Biochemistry and Physiology* 120C: 53-56
15. Washizu, T., Tanaka, A., Sako, T., Washizu, M., Arai, T., 1999. Comparison of activities of enzymes related to glycolysis and gluconeogenesis in livers of dogs and cats. *Research in Veterinary Science* 67: 205-206
16. Tanaka, A., Inoue, A., Takeguchi, A., Washizu, T., Bonkobara, M., Arai, T., 2005. Comparison of expression of glucokinase gene and activities of enzymes related to glucose metabolism in livers between dog and cat. *Veterinary Research Communications* 29: 477-485
17. Mori, A., Lee, P., Takemitsu, H., Sako, T., Arai, T., 2009. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Veterinary Research Communications* 33: 211-226.
18. Mori, A., Lee, P., Takemitsu, H., Iwasaki, E., Kimura, N., Yagishita, M., Hayakawa, M., Arai, T., 2009. Decreased gene expression of insulin signaling genes in insulin sensitive tissues of obese cats. *Veterinary Research Communications* 33: 315-329
19. White, M.F., 1998. The IRS signaling system: a network of docking proteins that insulin and cytokine action. *Recent Progress in Hormone Research* 53: 119-138
20. Kerouz, N.J., Horsch, D., Pons, S., Kahn, C.R., 1997. Differential regulation of insulin receptor substrates-1 and-2 (IRS-1 and IRS-2) and phosphatidylinositol 3-kinase isoforms in liver and muscle of the obese diabetic (ob/ob) mouse. *Journal of Clinical Investigation* 100: 3164-3172
21. Friedman, J.E., Ishizuka, T., Shao, J., Huston, L., Highman, T., Catalano, P., 1999. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 48: 1807-1814
22. Withers, D.J., Gutierrez, J.S., Towery, H., Burks, D.J., Ren, J.M., Previs, S., Zhang, Y., Bernal, D., Pons, S., Shulman, G.I., Bonner-Weir, S., White, M.E., 1998. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 391: 900-904

23. Kido, Y., Burks, D.J., Withers, D., Bruning, J.C., Kahn, C.R., White, M.E., Accili, D., 2000. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. *Journal of Clinical Investigation* 105, 199-205
24. 戸辺一之・門脇 孝 2007. IRS ファミリータンパク質とその役割 糖尿病 基礎と臨床 (門脇孝ら編集) 西村書店, 東京, pp. 158-165
25. Hashimoto, H., Arai, T., Mori, A., Kawai, K., Hikishima, K., Ohnishi, Y., Ito, M., Hioki, K., Suzuki, R., Ohsugi, M., Saito, M., Ueyama, Y., Okano, H., Yamauchi, T., Kubota, N., Ueki, K., Tobe, K., Tamaoki, N., Kadowaki, T., Kosaka, K., 2009. Reconsideration of insulin signals induced by improved laboratory animal diets, Japanese and American diets, in IRS-2 deficient mice. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 117: 577-586
26. Johnson, M.C., 2005. Hyperlipidemia disorders in dogs. *Compendium Continuing Education in Dentistry* 27: 361-364
27. Bauer, J.E., 2004. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 224: 668-675
28. Chapman, M.J., 1986. Comparative analysis of mammalian plasma lipoproteins. In: *Methods in Enzymology*, Vol. 128A, Academic Press, Boston, pp. 70-143
29. Jerico, M.M., De Camargo, C.F., Kajihara, K., Moreira, M.A., Gonzales, R., Machado, F.L., Nunes, V.S., Catanozi, S., Nakandakare, E.R., 2009. Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations* 21: 203-207
30. Pascoe, J., Hollern, d., Stamateris, R., Abbasi, M., Romano, L.C., Zou, B., O'Donnell, P.O., Garcia-Ocana, A., Alonso, L.C., 2012. Free fatty acids block glucose-induced β -cell proliferation in mice inducing cell cycle inhibitors p16 and p18. *Diabetes* 61: 632-641
31. Unger, R.H., Scherer, P.E., 2010. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: A roadmap to lipotoxicity. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 21: 345-352
32. Lee, P., Mori, A., Takemitsu, H., Yamamoto, I., Arai, T., 2011. Lipogenic gene expression in abdominal adipose and liver tissues of diet-induced overweight cats. *The Veterinary Journal* 190: e150-e153
33. Shimano, H., 2009. SREBPs: Physiology and pathophysiology of the SREBP family. *FEBS Journal* 276: 616-621
34. Bertile, F., Raclot, T., 2004. mRNA levels of SREBP-1c do not coincide with the changes in adipose lipogenic gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 325: 827-834
35. Sattar, N., McConnachie, A., Ford, I., Gaw, A., Cleland, S.J., Forouhi, N.G., McFarlane, P., Shepherd, J., Cobbe, S., Packard, C., 2007. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. Specific elevation in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as potential contributing factor. *Diabetes* 56: 984-991
36. Iacobellis, G., Pellicelli, A.M., Grisorio, B., Barbarini, G., Leonetti, F., Sharma, A.M., Barbaro, G., 2008. Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obesity* 16: 179-183
37. Tikkanen, A., Hakkinen, A.M., Korshennikova, E., Nyman, T., Makimattila, S., Yki-Jarvinen, H., 2004. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 2169-2176
38. Hoenig, M., Thomaseth, K., Waldron, M., Ferguson, D.C., 2007. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 292: R227-R234
39. Ishioka, K., Omachi, A., Sagawa, M., Shibata, H., Honjoh, T., Kimura, K., Saito, M., 2006. Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. *Research in Veterinary Science* 80: 127-132
40. Muranaka, S., Mori, N., Hatano, Y., Saito, T.R., Lee, P., Kojima, M., Kigure, M., Yagishita, M., Arai, T., 2011. Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats. *Research in Veterinary Science* 91: 358-361
41. 酒井美帆・森 伸子・山本一郎・川角 浩・新井敏郎 2011. 高脂肪給与により肥満させた犬の白血球中のイ

- ンスリン感受性に関連する遺伝子発現量の変化. 予防動物医学 3: 11-19
42. Rand, J.S., Fleeman, L.M., Farrow, H.A., Appleton, D.J. and Lederer, R., 2004. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *Journal of Nutrition* 134: 2072S-2080S
43. German, A. J., 2006. The growing problem of obesity in dogs and cats. *Journal of Nutrition* 136: 1940S-1946S
44. Imagawa, A., Hanafusa, T., Miyagawa, J., Matsuzawa, Y., 2000. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *The New England Journal of Medicine* 342: 301-307
45. Imagawa, A., Hanafusa, T., Uchigata, Y., Kanatsuka, A., Kawasaki, E., Kobayashi, T., Shimaka, A., Shimizu, I., Toyoda, T., Maruyama, T., Makino, H., 2003. Fulminant type 1 diabetes. A nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 26: 2345-2352
46. Arai, T., Hashimoto, H., Kawai, K., Mori, A., Ohnishi, Y., Hioki, K., Ito, M., Saito, M., Ueyama, Y., Ohsugi, M., Suzuki, R., Kubota, N., Yamauchi, T., Tobe, K., Kadowaki, T., Kosaka, K., 2008. Fulminant type 1 diabetes mellitus observed in insulin receptor substrate 2 deficient mice. *Clinical and Experimental Medicine* 8: 93-99
47. Donath, M.Y., Storling, J., Maedler, K., Mandrup-Poulsen, T., 2003. Inflammatory mediators and islet β cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Molecular Medicine* 81: 455-470
48. Eizirik, D.L., Mandrup-Poulsen, T., 2001. A choice of death—the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia* 44: 2115-2133
49. Shibasaki, S., Imagawa, A., Tauriainen, S., Iino, M., Oikarinen, M., Abiru, H., Tamaki, K., Seino, H., Nishi, K., Takase, I., Okada, Y., Uno, S., Murase-Mishiba, Y., Terasaki, J., Makino, H., Shimomura, I., Hyoty, H., Hanafusa, T., 2010. Expression of Toll-like receptors in the pancreas of recent-onset fulminant type 1 diabetes. *Endocrine Journal* 57: 211-219
50. Unger, R.H., 2003. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 14: 398-403
51. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Nishida, M., Matsuyama, A., Okamoto, Y., Ishigami, M., Kurihara, H., Kishida, K., Nishizawa, H., Hotta, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Yamashita, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., 2001. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103: 1057-1063
52. Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., Sugiyama, T., Miyagishi, M., Hata, K., Tsunoda, M., Murakami, K., Ohzeki, T., Uchida, S., Takekawa, S., Waki, H., Tsuno, N.H., Shibata, Y., Terauchi, Y., Froguel, P., Tobe, K., Koyasu, S., Taira, K., Kitamura, T., Shimizu, T., Nagai, R., Kadowaki, T., 2003. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423: 762-769
53. Ikegami, Y., Inukai, K., Sakamoto, Y., Katagiri, H., Kurihara, S., Awata, T., Katayama, S., 2009. Adiponectin upregulates ferritin heavy chain in skeletal muscle cell. *Diabetes* 58: 61-70
54. Whitehead, I.P., Richards, A.A., Hickman, I.J., Macdonald, G.A., Prins, J.B., 2006. Adiponectin—a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 8: 264-280
55. Elsner, M., Gehrman, W., Lenzen, S., 2011. Peroxisome-generated hydrogen peroxide and important mediator of lipotoxicity in insulin producing cells. *Diabetes* 60: 200-208
56. Maedler, K., Spinas, G.A., Dyntar, D., Moritz, W., Kaisser, N., Donath, M.Y., 2001. Distinct effects of saturated and monosaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 50: 69-76
57. Laybutt, D.R., Kaneto, H., Hasenkamp, W., Grey, S., Jonas, J.C., Sgroi, D.C., Groff, A., Farran, C., Bonner-Weir, S., Sharma, A., Weir, G.C., 2002. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to beta-cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes* 51: 413-423

Obesity and Lipotoxicity in Dogs and Cats

Toshiro Arai*, Shingo Ishikawa, Nobuko Mori, Ichiro Yamamoto and Koh Kawasumi

Division of Veterinary Biochemistry, Department of Veterinary Science, School of
Veterinary Medicine, Nippon Veterinary and Life Science University

(Received March 10, 2012/Accepted April 20, 2012)

Abstract

Prevalence of obesity has increased in dogs and cats. Obesity is induced by excessive calories intake and physical inactivity. Obesity accelerates ectopic lipid deposition as visceral fat and induces insulin resistance with dysfunction of adipocyte such as aberration of adipocytokine secretion and increased inflammatory cytokines and non-esterified fatty acids (NEFA). Cats with lower glycolytic activity and insulin signaling genes expression in insulin sensitive tissues tend to obesity with insulin resistance compared to dogs. Inflammatory cytokines from corpulent adipocytes and increased ROS production caused by accelerated β -oxidation of fatty acids, which may cause ROS and ER stress in β cells appear to participate in destruction of islets β cells to leading to diabetes mellitus.

(Jpn. J. Prophy. Vet. Med. 4 (1), 1-12, 2012)

Key words: adiponectin, insulin signal, dog, cat, lipotoxicity, obesity

Abbreviations:

DM	diabetes mellitus
HDL	high density lipoprotein
IRS	insulin receptor substrate
LDL	low density lipoprotein
NEFA	non-esterified fatty acid
SREBP	sterol regulatory element binding protein
TG	triglyceride

* Correspondence to: E-mail : tarai@nvl.u.ac.jp