

重種馬の頸部脂肪組織に発生した
出血様脂肪組織の病理組織学的解析

山口大学大学院共同獣医学研究科

原田 幸治

2025年3月

目次

緒言	1
第1章 と畜場で頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が認められた重種馬における疫学 的調査、一般血液生化学的解析、VET-SAA および組織学的解析	4
1. 緒言	5
2. 材料と方法	6
2-1) 疫学的調査、一般血液生化学的解析および組織学的解析	6
1) 供試動物	6
2) 一般血液生化学的解析	7
3) 組織学的解析	7
4) 疫学的調査	7
5) 統計的解析	7
2-2) VET-SAA の測定	8
1) 供試動物	8
2) VET-SAA の測定	8
3) 統計的解析	8
3. 成績	10
3-1) 疫学的調査、一般血液生化学的解析および組織学的解析	10
3-2) VET-SAA の測定結果	11
3-3) Figures and tables	12
4. 考察	21
5. 小括	24
第2章 重種馬の頸部脂肪組織に発生した出血様脂肪組織に対する超音波を用いた 診断法の検討	25

1. 緒言	26
2. 材料と方法	27
1) 供試動物	27
2) 頸部周囲長の測定方法	27
3) 超音波による評価方法	27
4) 統計的解析	28
3. 成績	29
1) 頸部周囲長	29
2) 超音波による評価	29
3) Figure and tables	30
4. 考察	33
5. 小括	35
第3章 重種馬の頸部脂肪組織の出血様脂肪組織における病理組織学的解析	36
1. 緒言	37
2. 材料と方法	38
1) 供試動物	38
2) 病理組織学的解析	38
3) 脂肪細胞の大きさならびに密度	38
4) 統計的解析	38
3. 成績	40
4. Figure and tables	41
5. 考察	49
5. 小括	52
総括	53

要旨	56
英文要旨	59
謝辞	62
引用文献	63

緒言

馬の「たてがみ」付近に発生する頸部脂肪組織（以下頸部脂肪組織、Figure 1-1）は、馬刺しと同様に生食される部位であるが、1頭から約 5kg 程度しか採取することができない希少な部位である。そのため、市場では高価に取り引きされている。頸部脂肪組織は、白色であることが市場での商品的価値に必要不可欠である。このため、と畜場で何らかの理由で白色でない頸部脂肪組織が産出されると、他用途に転用されることから安価に取り引きされることになり、と畜場の経済的損失は大きいものとなっている。

熊本県内のと畜場に搬入される多くの馬は、枝肉重量を確保するために馬体を大きく肥育しており、頸部脂肪組織に多量の脂肪沈着が認められる。そして、と畜時に頸部脂肪組織の縦切断面に出血様脂肪組織が認められることがあり、これらは廃棄処分となって経済的損失が発生する。このため、頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の発生機序を明らかにし、診断、治療並びに予防をすることは重要な研究課題と考えられる。

ボディコンディションスコア（BCS）は、馬の体格から肥育の状態を示す指標であり、BSC のスコアは 0 から 5 で表示され、BCS のスコア 3 が標準となっている[12]。また、クレスティネックスコア（CNS）は、馬の頸部の周囲の脂肪の蓄積状態をスコア化したもので、スコア 0 から 5 で表示され、標準は 3 とされている[13]。この、BCS と CNS は馬の過肥の状態を評価する指標として広く使用されている[13, 30, 81, 103]。

馬が過肥の状態になる疾患の一つとして Equine Metabolic Syndrome(以下、EMS)が知られている。EMS は、過食に伴って肥満になることにより、血中の脂質異常が生じる。次に、インシュリン抵抗性が引き起こされることにより、血糖値の上昇が認められる。その結果として、全身の炎症性疾患の発生を認める。これにより、蹄葉炎やクッシング症候群（以下、PPID）の併発がみられる [16, 63, 59, 86, 88]。また、EMS

の診断は、血中インシュリンおよびグルコースなどの測定、経口ブドウ糖試験、インシュリン反応試験、複合グルコースインシュリン試験および PPID の検査などを複合的に行って総合的に診断する必要がある[17, 43, 98]。これらの EMS は、ヒトのメタボリックシンドロームと同様、馬の健康状態を損なうため、診断、治療ならびに予防は重要と考えられている。本研究で対象とする重種馬の頸部脂肪組織に認められる出血様脂肪組織は、この EMS の頸部脂肪組織の腫大の病態と類似しているが、その詳細については明らかにされていない。

EMS では、全身性の炎症が発生しているため、血中の炎症性マーカーの上昇がみられる [23, 42]。血清アミロイド A (SAA) は、ヒト、猫及び牛などの炎症性疾患の急性期に上昇するタンパク質であり、SAA 値を測定することで簡易に炎症性疾患を診断することができる[10, 93, 103]。また、牛やサラブレッド種の馬の急性呼吸器疾患において、SAA 値が上昇すると報告されている[24, 36, 38, 74]。そして、馬、犬、牛などにおいて、ラテックス比濁免疫測定法を用いている動物用 SAA 測定キット (VET-SAA、栄研化学株式会社、東京都、日本) を用いた SAA 値が、炎症の急性期の指標とされている[41]。これらのことから、重種馬の頸部脂肪組織に発生した出血様脂肪組織が炎症によるものであれば、SAA 値の変化によって、評価をすることが可能になるものと予想される。

一方、過肥でありながら炎症性疾患でない疾患として、脂肪腫が知られている[50, 63, 100]。頸部脂肪細胞の核異型があるものは高分化脂肪肉腫として[11, 96]、核異型がみられないものは周囲組織間の境界の有無により、ある場合には脂肪腫、ない場合には脂肪腫症と分類される[19, 60, 84]。このうち、馬の脂肪腫症は、主に小腸や結腸などに発生し、外科的な切除が困難な場合が多く、予後不良とされている[33]。また、脂肪腫は、線維組織と血管の増生の有無により、血管脂肪腫と単純脂肪腫に分類されている[15, 99]。これらの脂肪腫は、馬では主に小腸や大腸の腸間膜、前肢手根骨と中

手骨間周辺の軟部組織、前肢尺骨周辺の軟部組織および上顎洞の軟部組織に発生し、外科手術による切除などの治療が選択されている[8, 16, 18, 30, 55, 75]。また、これらの脂肪腫症と脂肪腫の鑑別は外見から難しいことから、ヒトでは MRI や CT などの画像診断で診断されているが[44, 78]、馬では体格上の問題から、腹腔内の脂肪腫の診断は困難な場合がみられる [8, 26, 82]。しかし、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の詳細な分類は、明らかにされていない。このため、臨床病理組織学的に病態を明らかにする必要があると考えられる。

以上のことから、本研究課題では、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の病態について明らかにすることを目的とした。

そこで、本研究課題では以下の研究課題の章を設定した。

1. と畜場で頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が認められた重種馬における疫学的調査、一般血液生化学的解析、VET-SAA および組織学的解析
2. 重種馬の頸部脂肪組織に発生した出血様脂肪組織に対する超音波を用いた診断法の検討
3. 重種馬の頸部脂肪組織の出血様脂肪組織における病理組織学的解析

以上のことから、本研究課題では、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の病態を臨床病理組織学的に明らかにすることを目的とした。

第 1 章

と畜場で頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が認められた重種馬における疫学的調査、一般血液生化学的解析、VET-SAA および組織学的解析

1. 緒言

馬の頸部白色脂肪組織で「たてがみ」（以下頸部脂肪組織、Figure 1-1）と呼ばれる部位は、馬刺しと同様に生食される部位であるが、1頭から約5kg程度しか採取することができない希少な部位である。そのため、市場では高価に取り引きされている。頸部脂肪組織は、白色であることが市場での商品的価値に必要不可欠であることから、と畜場で何らかの理由で白色でない頸部脂肪組織が産出されると、他用途に転用されることから安価に取り引きされることになり、と畜場の経済的損失は大きいものとなっている。

熊本県内のと畜場に搬入される多くの馬は、枝肉重量を確保するため馬体は大きく肥育され、かつ頸部脂肪組織に多量の脂肪沈着が認められる。そして、と畜時に頸部脂肪組織の縦切断面に出血様脂肪組織が認められることがある。

血清アミロイド A (SAA) は、ヒト、猫及び牛などの炎症性疾患の急性期に上昇するタンパク質であり、SAA 値を測定することで簡易に炎症性疾患を診断することができる[10, 93, 110]。Equine Metabolic Syndrome は、過食に伴って肥満になることにより、全身の炎症性疾患の発生を認める。また、牛やサラブレッド種の馬の急性呼吸器疾患において、SAA 値が上昇すると報告されている[24, 36, 38, 74]。そして、馬、犬、牛などにおいて、ラテックス比濁免疫測定法を用いている動物用 SAA 測定キット (VET-SAA、栄研化学株式会社、東京都、日本) を用いた SAA 値が、炎症の急性期の指標とされている[41]。

本章では、S と畜場に搬入され、と畜時に頸部脂肪組織の縦切断面に出血様脂肪組織が認められた馬の疫学的調査、一般血液生化学検査、VET-SAA の SAA 値および組織学的検査を行ったので報告する。

2. 材料と方法

2-1) 疫学的調査、一般血液生化学的解析および組織学的解析

1) 供試動物

熊本県にある S と畜場に搬入された 54 頭（平均年齢 3.2 ± 2.3 歳、平均体重 $928.4 \pm 140.2\text{kg}$ ）の肥育馬について、疫学的調査、一般血液生化学的検査および組織学的検査を行った。S と畜場に搬入された馬は、と畜検査員である獣医師による生体検査合格後、動物福祉に十分配慮された方法でと殺され、放血、四肢などの切断、内臓の摘出などの工程の後、と畜検査員による内臓検査合格後に背割りされた。その後、と畜検査員による枝肉検査などの工程を経て、検査合格後に 8°C の冷蔵庫にて保管された。

頸部脂肪組織への脂肪沈着の状態確認は、と畜工程の「背割り」時に頸部脂肪組織を縦方向に切断する際に切断面を評価した。併せて頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の有無についても評価した。評価時に頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた馬 5 頭（平均年齢 3.0 ± 0.0 歳、平均体重 $1,012.6 \pm 105.1\text{kg}$ 、性別：去勢 5 頭）（以下「出血様脂肪組織群」）と認めない馬 49 頭（平均年齢 3.3 ± 2.4 歳、平均体重 $919.8 \pm 140.5\text{kg}$ 、性別：雄 2 頭・雌 20 頭・去勢 27 頭）（以下「健康群」）に分類して、以下に示すような方法で疫学的調査、一般血液生化学的検査および組織学的検査を行った。調査対象馬の概要は Table 1-1 に示した。

血液試料は、と殺された後、と畜工程の頸動静脈切断による「放血」時血液を採取した。採血方法は、放血時に血清分離剤入り真空採血管（ネオチューブ NP-SP0725 ニプロ株式会社）で採取し、クーラーボックスを用いて約 4°C で食肉衛生検査所まで搬送した。検査所において 3,000 回転 10 分間で遠心分離後血清を分取して供試材料とした。一般血液生化学検査まで -20°C で凍結保存して、測定時に 37°C の温湯で融解して測定した。

2) 一般血液生化学的解析

一般血液生化学検査は、測定機器としてスポットケム (SPOTCHEM TM EZ SP-4430 アークレイ株式会社) を用いて行い、測定項目はアルブミン (以下 Alb)、総タンパク質 (以下 TP)、総ビリルビン (以下 T-bil)、グルタミク・ザロアティク・トランスアミラーゼ (以下 GOT)、グルタミク・ピルビク・トランスアミラーゼ (以下 GPT)、乳酸脱水素酵素 (以下 LDH)、総コレステロール (以下 T-cho) および尿素窒素 (以下 BUN) (スポットケム II 肝機能—1、スポットケム II 総コレステロールおよびスポットケム II 尿素窒素 アークレイ株式会社) の 8 項目とした。

3) 組織学的解析

頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、ホルマリン液に固定、アセトンによる脱脂後に定法に従い、パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) およびベルリン青染色を行い鏡検した。

4) 疫学的調査

年齢、性別、体重、産地および品種については、と畜された馬の搬入農場である K 農場が S と畜場に提出した生体馬証明書の記載内容を確認した。BCS は、Carroll and Huntington の BCS [13] を参考に、Score 0 から Score 5 で判定した。CNS は、Carter の CNS [25] を参考に、Score 0 から Score 5 で判定した。

内臓脂肪組織と皮下脂肪組織の蓄積状態については、と畜工程の「背割り」時に肉眼的検査を行った。蹄病の有無については、生体検査時およびと畜工程の「四肢などの切断」時に診断した。

5) 統計的解析

頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の有無について年齢、体重、BCS、CNS および生化学 8 項目との比較を行った。数値は、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の有無と年齢、体重、BCS、CNS および生化学 8 項目との比較については、平均値±標準偏差で表示

し、群間の差の検定はマン・ホイットニ検定を実施した。また、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の有無と性別、品種および産地についてカイ 2 乗検定を実施した。有意水準は 5 %未満 ($P<0.05$) を有意差ありとみなした。

2-2) VET-SAA の測定

1)供試動物

熊本県の S と畜場でと畜された重種 45 頭（平均体重 $962.3 \pm 107.0\text{kg}$ 、平均年齢 3.0 ± 0.54 歳、雄 1 頭、去勢 23 頭、雌 21 頭）を供試馬として用いた。

供試馬は、と畜検査時の所見の有無により、所見を認めなかった健康群 23 頭（平均体重 $953.2 \pm 104.5\text{kg}$ 、平均年齢 3.0 ± 0.5 歳、雄 1 頭、去勢 11 頭、雌 11 頭）、肺に主に線虫類の寄生による黒赤色硬結節性の病変を認めた肺の寄生虫症群 9 頭（平均体重 $945.4 \pm 114.8\text{kg}$ 、平均年齢 3.1 ± 0.3 歳、去勢 4 頭、雌 5 頭）（Figure 1-3）、肝臓に主に線虫類の寄生による灰白色硬結節性の病変を認めた肝臓の寄生虫症群 6 頭（平均体重 $929.3 \pm 111.7\text{kg}$ 、平均年齢 2.3 ± 1.1 歳、去勢 2 頭、雌 4 頭）（Figure 1-4）および頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた 7 頭（平均体重 $1042.4 \pm 44.8\text{ kg}$ 、平均年齢 3.1 ± 0.4 歳、去勢 6 頭、雌 1 頭）（Figure 1-5）に分類した。なお、供試馬のと畜前の一般生前検査では、著名な臨床症状は認められなかった。

2)VET-SAA の測定

血液試料は、血清分離剤入り真空採血管（NP-SP0725；ニプロ株式会社、大阪府、日本）に採取し、SAA 値は、動物用 SAA 測定キット（VET-SAA；栄研化学株式会社、東京都、日本）を用いて測定した。

3)統計的解析

統計解析は、統計ソフトウェア（JMP Pro15；SAS Institute Inc、Cary、USA）を使用し、健康群と各疾患の SAA 値ならびに個体情報（と畜時体重およびと畜時年齢）について 1 元配置分散分析により全体の有意性を調べ、有意性の認められた群について

て、多重比較検定（Tukey-kramer 法）を実施した。なお、検定結果については、有意水準 5%未満を有意差ありとみなした。

また、本研究は、熊本県食肉衛生検査所の倫理審査委員会相当の機関および山口大学の動物実験動物委員会の承認を得た（No.04-17）。

3. 成績

3-1) 疫学的調査、一般血液生化学的解析および組織学的解析

と体の脂肪の蓄積状態について、54 頭全頭で顕著な内臓脂肪の蓄積は認められなかったが、顕著に頸部脂肪組織および腹腔内に脂肪の蓄積が認められた。蹄病の有無については、と畜検査の生体検査で、54 頭中全頭で跛行などの歩様異常や蹄冠部の腫脹および疼痛は認められなかったが、と殺後に断脚された蹄では、全頭に蹄底扁平化が認められ、異常蹄輪は認められなかった。

頸部脂肪組織の脂肪組織は、触知しても疼痛はなく、非被包性であった。頸部脂肪組織の脂肪組織の表面および縦切断面は、白色から白黄色の色調であり、やや硬く弾力があり、表面は粗剛であった。頸部脂肪組織の脂肪組織の縦切断面を肉眼的に観察すると、脂肪組織を構成する一つ当たりの脂肪小葉の大きさは、頸部脂肪組織の頭頂部から項靱帯項索に向うに従って大きくなり、その大きさは、頭頂部付近で 2 mm×3 mm 程度、項靱帯項索付近で 4 mm×5 mm 程度であった。また、生体検査時に内分泌障害を示す臨床症状は認められなかった。

出血様脂肪組織は、頸部脂肪組織の縦切断面に対して左右対称に存在し、頸部脂肪組織の基部である項靱帯項索との境界付近を中心に半ドーム状に認められたが (Figure 1-1b)、出血が頸部脂肪組織の皮下組織表面まで達することはなかった。さらに、肉眼的な出血様脂肪組織の色調の程度は、赤褐色から暗赤色を呈し、と体によって異なっていた。HE 染色による頸部脂肪組織の脂肪組織の組織像は、出血様脂肪組織の有無にかかわらず正常脂肪細胞と過成長した脂肪細胞が認められ、脂肪細胞間に動静脈の血管が認められた (Figure 1-2a)。脂肪細胞の核は小さく核異形は認められなかった。さらに出血様脂肪組織の有無にかかわらず、一部に筋肉組織および膠原繊維が認められた。出血様脂肪組織群では、脂肪細胞間に出血を認め、一部にリンパ球が

確認された(Figure 1-2b)。ベルリン青染色による頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の組織像は、脂肪細胞の間質には、ヘモジデリン顆粒は認められなかった。

頸部脂肪組織における出血様脂肪組織の有無と年齢、体重、BCS、CNS および一般血液生化学的検査 8 項目との比較を行ったところ、体重、BCS および CNS について、出血様脂肪組織群は健康群と比較して有意に高値を示した ($P<0.05$) (Table 1-2)。また、GOT については、出血様脂肪組織群は健康群と比較して有意に低値を示した ($P<0.05$) (Table 1-3)。Alb、TP、T-bil、GPT、LDH、T-cho および BUN の一般血液生化学的検査については、健康群の T-bil が出血様脂肪組織群と比較して高い傾向の数値を示したが、他の項目は正常範囲内の数値で、出血様脂肪組織群と健康群と比較して有意差を認めなかった。出血様脂肪組織の脂肪組織の有無と性別、品種および産地については、出血様脂肪組織群と健康群と比較して有意差を認めなかった。

3-2) VET-SAA の測定結果

VET-SAA の SAA 値は、健康群は 4.2 ± 1.9 mg/l、肺の寄生虫症群は 15.3 ± 14.8 mg/l、肝の寄生虫症群は 3.5 ± 2.2 mg/l ならびに頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた群は 4.4 ± 3.9 mg/l であった (Table 1-4)。また、肺の寄生虫症群の SAA 値は、健康群の SAA 値と比較して有意に高値を示した ($p<0.05$)。

3-3) Figures and tables

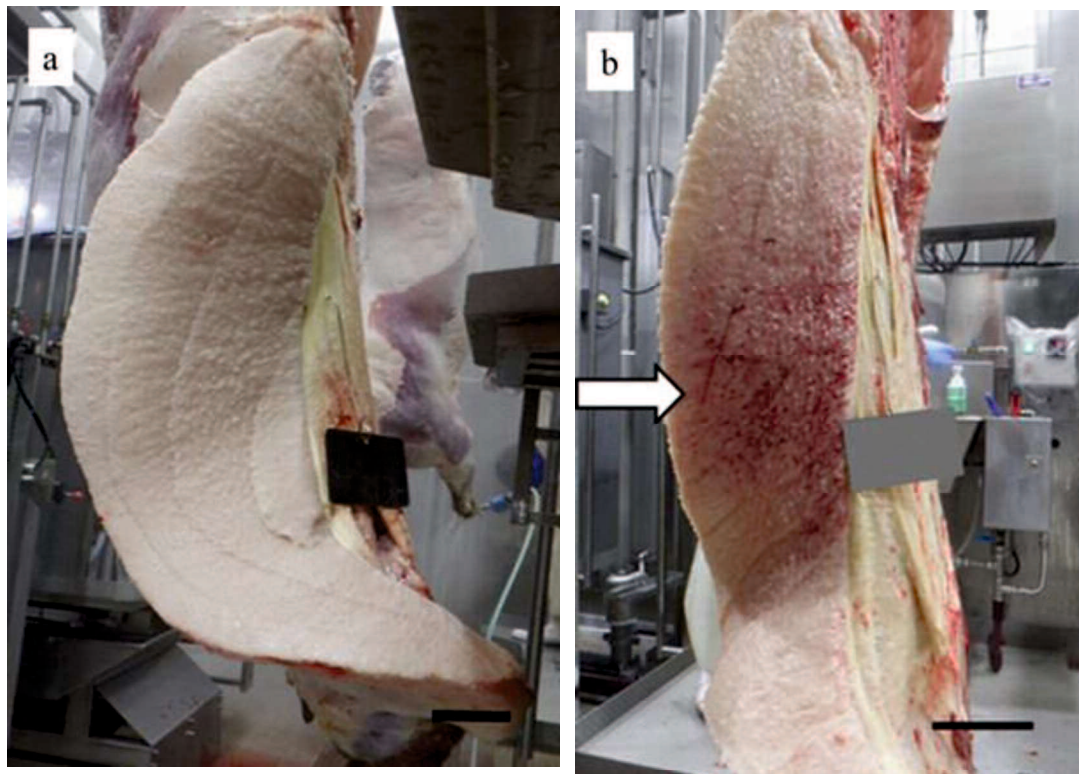


Figure 1-1. Adipose tissue in the crest of the neck.

(a) Normal adipose tissue. Bar = 10 cm. (b) Adipose tissue with hemorrhage (white arrow).

Bar = 10 cm.

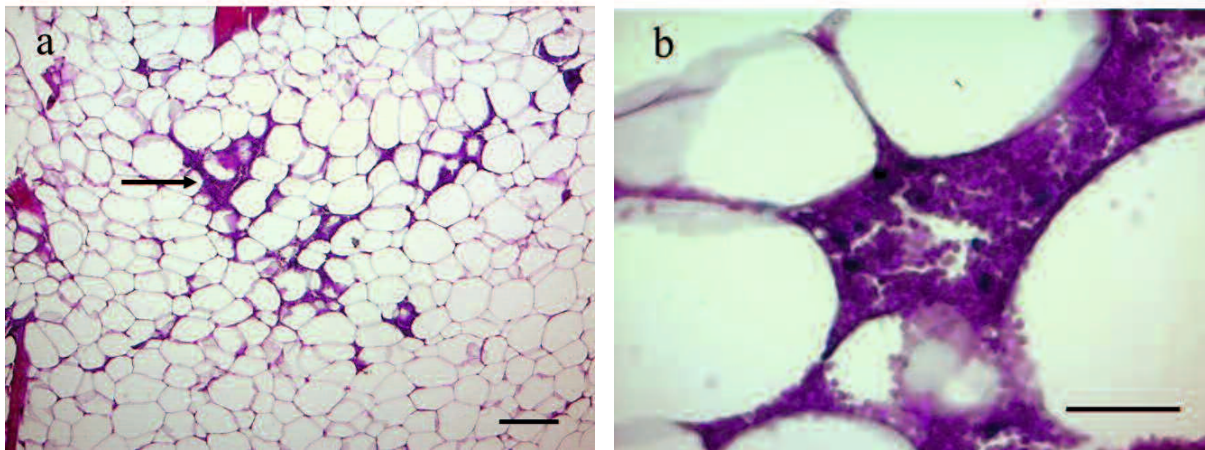


Figure 1-2. Adipose tissue with hemorrhage.

(a) Normal and overgrowth adipocytes with or without hemorrhage spots (arrow) can be seen. HE stain. Bar = 200 μm . (b) Lymphocytes are partially confirmed in the hemorrhaged stromal cells. HE stain. Bar = 50 μm .

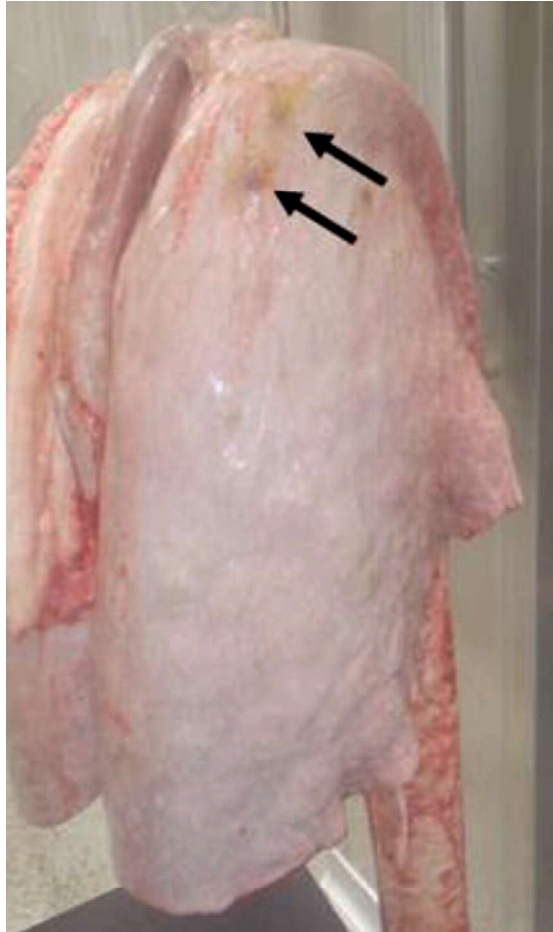


Figure 1-3 Black-red hard nodular lesions of the lung

Black-red hard nodules about 5mm in diameter were observed (arrow).

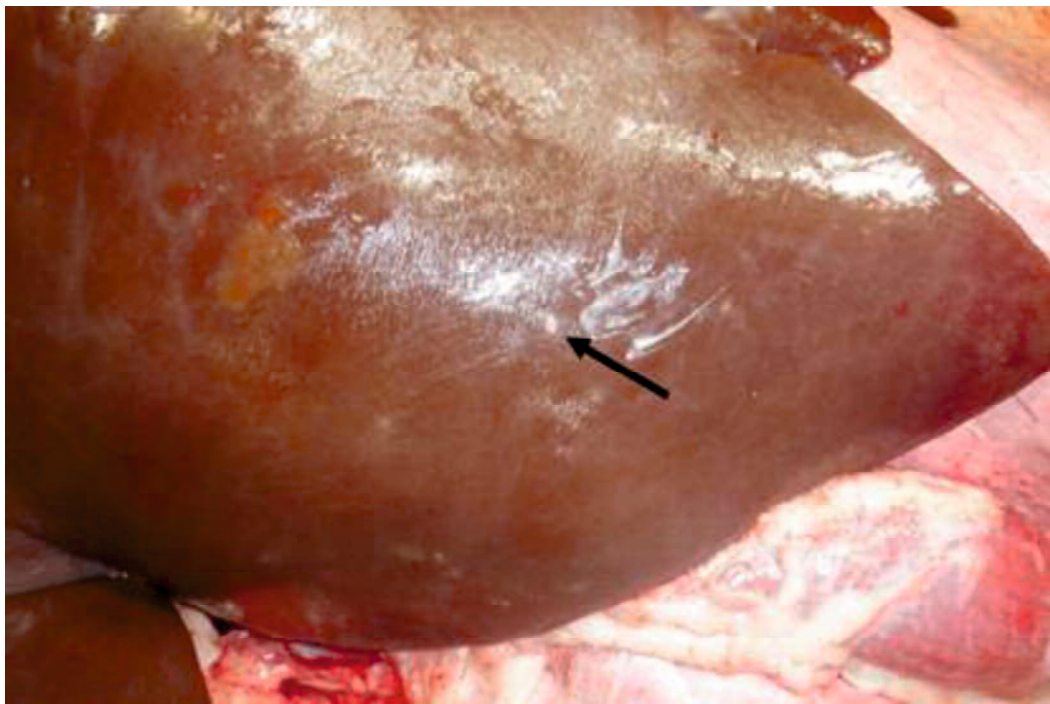


Figure 1-4 Gray hard nodular lesions of the liver

Gray hard nodules about 2mm in diameter were observed (arrow).



Figure 1-5 Hemorrhagic adipose tissues of the crest of the neck

Hemorrhagic adipose tissues were observed on the longitudinal cut surface of the crest of the neck (arrow).

Table 1-1. Outline of 54 slaughtered horses

	Sex			Breed		Origin		
	M	F	Cast	HH	LN	FR	CA	DOM
Group AH	0	0	5	5	0	3	1	1
Group NH	2	20	27	46	3	16	24	9

M: male, F: female, Cast: castration, HH: Heavy horse breeds, LN: Light horse, Group AH: group of adipose tissues with hemorrhage, Group NH: group of adipose tissues with no hemorrhage, FR: France, CA: Canada, DOM: domestic.

Table 1-2. Comparison of age, BCS, CNS, and weight according to presence or absence of hemorrhage in the crest of the neck

	Age (year)	BCS	CNS	Weight (kg)
Group AH	3.0±0.0	5.0±0.0a	4.6±0.5a	1,012.6±105.1a
Group NH	3.3±2.4	4.2±0.7b	3.7±0.7b	919.8±140.5b

AH group, horses having adipose tissues with hemorrhage; NH group, horses having adipose tissues without hemorrhage; age, years; BCS, body condition score (1 to 5); CNS, crest of the neck score (1 to 5); weight, kg. Values with different letters (a and b) are significantly different ($P < 0.05$).

Table 1-3. Blood biochemical test

	AH group	NH group
TP (g/dl)	7.7 ± 0.2	7.9 ± 0.6
Alb (g/dl)	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.3
T-bil (mg/dl)	1.4 ± 0.4	1.7 ± 1.1
GOT (IU/l)	368.0 ± 9.7a	462.0 ± 99.1b
GPT (IU/l)	10 >	13.3 ± 4.0
LDH (IU/l)	644.0 ± 141.6	773.7 ± 286.7
T-cho (mg/dl)	98.8 ± 15.5	93.0 ± 15.4
BUN (mg/dl)	13.0 ± 2.3	13.6 ± 2.8

Values are presented as means ± SE. AH group, horses having adipose tissues with hemorrhage; NH group, horses having adipose tissues without hemorrhage. Values with different letters (a and b) are significantly different ($P < 0.05$).

Table 1-4 Individual information of test horses and SAA values of VET-SAA

	sex			Weight	Age	SAA values of
	male	castration	female	(kg)	(year)	VET-SAA (mg/L)
control	1	11	11	953.2±104.5	3.0±0.51	4.2±1.9
lung	0	4	5	945.4±114.8	3.1±0.31	15.3±14.8*
liver	0	2	4	929.3±111.7	2.3±1.1	3.5±2.2
hemorrhagic	0	6	1	1042.4±44.8	3.1±0.4	4.4±3.9

Mean± standtd deviation

lung; group of parasitic diseases of the lung, liver; group of parasitic diseases of the liver, hemorrhagic; group of hemrrohagic adipose tissues of the crest of the neck. *P<0.05.

4. 考察

体重、BCS および CNS について、出血様脂肪組織群は健康群と比較して有意に高値を示した。また、出血様脂肪組織群の一般血液生化学的検査の数値は、T-bil で高い傾向を示したが、他の項目は正常範囲内の数値であった。BCS のスコアは、過肥や過体重の指標であり[13]、CNS のスコアは、全身の過肥の状態に関連があると報告されている[25, 94]。これらのことから、出血様脂肪組織群は、過肥の状態にあると考えられた。

頸部脂肪組織における出血様脂肪組織の組織像は、脂肪細胞間に出血を認め、一部にリンパ球が確認された。ヒトの脂肪組織では、脂肪細胞の大型化により脂肪組織の微小血管内で炎症性変化が起きており [71, 105]、血液の凝固傾向を促進すると報告されている [51, 108]。一方、脂肪細胞の大型化は、脂肪細胞の酸欠の状態を引き起こし、脂肪組織にある血管の血管内皮細胞などが細胞死すると報告されている[118]。これらのことから、肉眼的に頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が確認できるのは、頸部脂肪組織の脂肪組織や脂肪組織の微小血管に炎症性変化や血液凝固傾向を引き起こしたため、また脂肪細胞の酸欠による血管内皮細胞などの細胞死による血管傷害のためと推測された。

また、出血様脂肪組織が頸部脂肪組織の縦切断面に対して左右対称で、頸部脂肪組織の基部である項靱帯項索との境界付近を中心に半ドーム状に認められたのは、内側深部の過成長し大型化した脂肪組織による脂肪組織内の太い血管の圧迫、血管の炎症性変化および凝固傾向が強く表れたものと考えられた。本研究では、頸部脂肪組織にある出血様脂肪組織の微小血管の炎症性変化や血液凝固傾向について調査されなかった。今後は、分布している末梢神経線維や免疫組織学的検査などを併せて実施することにより、これらを解明していく上で必要であると考えられた。

頸部脂肪組織の出血様脂肪組織にある脂肪細胞間で、ヘモジデリン顆粒は認められ

なかった。ベルリン青染色は、3 価の鉄イオンの反応性を利用しているため、血管外でマクロファージに貪食されたヘモグロビンが3 価の鉄イオンと結合しているヘモジデリンに分解されることで青色に染色される。その反応性を利用して古い出血巣であれば、ベルリン青染色で青色に染色されたヘモジデリンが観察することができる。これらのことから、本出血様脂肪組織の病巣は、比較的新しいものと考えられた。

本研究では、と畜場において頸部脂肪組織縦切断面に出血様脂肪組織が認められた馬は過肥によるものと考えられた。また、出血様脂肪組織の脂肪組織の組織像では、脂肪細胞間に赤血球の漏出が認められた。

本研究において、肺および肝臓の寄生虫症群の SAA 値は、それぞれ、 15.3 ± 14.8 mg/l おなびに 4.2 ± 1.9 mg/l であった。また、肺の寄生虫症群の SAA 値は、健康群の SAA 値と比較して有意に高値を示した。軽種や中間種の馬の線虫の消化管内への寄生において、ヒト用 SAA 測定キット (LZ-SAA ; 栄研化学株式会社、東京都、日本) を用いた場合、SAA 値の上昇が認められなかった[2, 68, 69]と報告されている。これは、SAA は炎症の急性期に短時間のうちに、主にマクロファージにより産生された炎症性サイトカインである IL-6 が肝臓での生合成を促進させ、急激に増加するが、炎症の沈静化に伴って SAA の生合成の量も急激に減少すると報告されている[115]。しかし、ヒトの線虫による消化管内の寄生虫感染では、IL-6 の産生が阻害され減少すると報告されている[120]。一方、肺砂粒症および肝砂粒症を引き起こす線虫類は、本来は消化管内に寄生するものであるが、体内移行によって肺・肝臓に寄生しているとされている[62, 103]。そして、マウスやラットでは、肺に線虫類が寄生することによって IL-6 の産生が増加すると報告されている[6, 61, 84]。これらのことから、重種馬における肺の寄生虫症を SAA 値で診断することが可能であると推察された。

ヒトでは、寄生虫の寄生によって T 細胞などによって産生された抗炎症性サイトカインである IL-10 が、マクロファージの作用を抑制し[3, 117]、マクロファージによる

IL-6 の生合成を抑制すると報告されている[89]。これは、ヒトの SAA の産生には IL-6 の刺激が必須とされ、IL-6 の作用が阻害されることで、SAA の産生が抑制されると報告されている[28]。また、ヒトやマウスの IL-10 は、炎症の亜急性期に多く産生されると報告されている[66, 91]。そして、マウスの単包条虫の寄生虫感染では、IL-6 の産生は、感染から 5 日以降から増加すると報告されている[67]。これらのことから、本研究で測定された重種馬の肺ならびに肝臓の寄生虫症における SAA 値は、寄生虫の抗炎症性の作用により SAA の生合成が抑制されている症例あるいは炎症の亜急性期の症例が含まれていることが示唆された。

本研究において、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた群の VET-SAA の SAA 値は 4.4 ± 3.9 mg/l であり、健康群 (4.2 ± 1.9 mg/l) と比較して同程度の値であった。重種馬の頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、病理組織学的解析により良性の腫瘍と考えられた。また、ヒトの限局性結節性過形成では、免疫組織化学的所見で SAA は通常陰性であると報告されている[101]。これらのことから、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、非炎症性の病変であることが明らかになった。

以上のことから、本研究では、VET-SAA の SAA 値が、重種馬の肺への線虫の寄生を診断することが可能であると推察された。

5. 小括

と畜場において、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が認められた馬（以下出血様脂肪組織群）5 頭および認めなかった馬（以下健康群）49 頭に分類して、一般血液生化学的検査（Alb、TP、T-bil、GOT、GPT、LDH、T-cho および BUN）および疫学的調査（年齢、性別、体重、産地、Body condition score（以下 BCS）、頸部脂肪組織 score（以下 CNS）および VET-SAA 値の測定を行った。一般血液生化学的検査で健康群の T-bil が出血様脂肪組織と比較して高い傾向を示したが、他は正常範囲であった。体重、BCS および CNS について、出血様脂肪組織群は、健康群と比較して有意に高値を示した。また、GOT については、出血様脂肪組織群は健康群と比較して有意に低値を示した。本研究では、と畜場において頸部脂肪組織縦切断面に出血様脂肪組織が認められた馬は過肥によるものと考えられた。また、出血様脂肪組織の脂肪組織の組織像では、脂肪細胞間に赤血球の漏出が認められた。

本研究において、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた群の VET-SAA の SAA 値は 4.4 ± 3.9 mg/L であり、健康群 (4.2 ± 1.9 mg/L) と比較して同程度の値であった。このことから、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、非炎症性の病変であることが明らかになった。

第 2 章

重種馬の頸部脂肪組織に発生した出血様脂肪組織に対する超音波を用いた診断法の
検討

1. 緒言

馬の項靱帯背側にある頸部の脂肪の蓄積は、飼料の採食時期から時間が経過して蓄積されることから、長期間にわたる飼養管理を反映しているとされている[25]。熊本県で飼養されている多くの重種馬は、馬体が大型化するよう飼養管理され、項靱帯背側にある頸部の脂肪にも多量の白色脂肪の沈着が認められている。そして、解剖した際に頸部脂肪の縦切断面に出血様脂肪組織が特異的に認められることがわかっている。そこで、本章では、生前時における、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の診断方法の確立を目的に、超音波検査の有効性について検討した。

2. 材料と方法

1) 供試動物

熊本県の K 農場で飼養されていた重種馬 22 頭（平均体重：979.3±77.1kg、ペルジヤン混血：11 頭、ブルトン：4 頭、ペルシェロン：4 頭、その他：3 頭）を供試馬として用いた。なお、供試馬は、運動器疾患（蹄の過長）以外に異常所見を認めなかった。供試馬は、頸部脂肪組織の縦切断面における出血様脂肪組織の有無により、出血様脂肪組織を認めなかった 10 頭（平均体重：958.3±81.5 kg、雌 7 頭、去勢 3 頭）、出血様脂肪組織を認めた 12 頭（平均体重：996.7±68.6 kg、雌 7 頭、去勢 5 頭）に分類した。

2) 頸部周囲長の測定方法

後頭部からき甲部までの頸部における頭側 25% (Neck Circumferences -25%、NC25%)、後頭部からき甲部までの頸部における中間 50% (Neck Circumferences -50%、NC50%) および尾側 75% (Neck Circumferences -75%、NC75%) の位置における頸部周囲の長さ (cm) を計測した (Figure 2-1)。

3) 超音波による評価方法

NC50%の位置の側方より項靱帯背側にある頸部脂肪の脂肪組織を超音波診断装置 (MyLabOne VET, Esaote Europe B.V., Maastricht, Holland) の 5.0MHz のコンベックスプローブを用いて B モードで評価を行った (Figure 2-1)。

供試馬を以下の 4 つのグループに分類した。すなわち、超音波検査で線状の高エコー像を認め病理学的に頸部脂肪に出血様脂肪組織を認めた馬 11 頭、超音波検査で全体に均一なエコー像を認め病理学的に頸部脂肪に出血様脂肪組織を認めなかった馬 1 頭、超音波検査で線状の高エコー像を認め病理学的に頸部脂肪に出血様脂肪組織を認めた馬 2 頭、超音波検査で全体に均一なエコー像を認め病理学的に頸部脂肪に出血様脂肪組織を認めなかった馬 8 頭に分類した。頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の有無と

超音波画像のエコー像の線状の高エコー像の感度と特異度を調べた。

なお、本研究では、熊本県食肉衛生検査所の倫理審査委員会相当の機関および山口大学の動物実験動物委員会の承認を得て実施した。

4) 統計解析

統計的解析は、統計解析ソフトである EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) ならびに JMP Pro 14.00; SAS Institute (Cary, North Carolina, USA) を用いて実施した。コントロール群と出血様脂肪組織群の各 NC の比較について、マンホイットニの U 検定を実施した。また、超音波検査で描出されたエコー像と病理学的検査での頸部脂肪の出血との関係について、フィッシャーの正確検定を行った。そして、超音波検査の診断精度の評価について、感度および特異度を算出した。なお、検定結果については、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

3. 成績

1) 頸部周囲長

出血様脂肪組織群の NC25%は、 $121.8 \pm 7.6\text{cm}$ であり、コントロール群 ($113.3 \pm 6.1\text{cm}$) に比較して有意に高値を示した ($p < 0.05$) (Table 2-1)。また、出血様脂肪組織群の NC50%は、 $150.5 \pm 6.1\text{cm}$ であり、コントロール群 ($143.2 \pm 5.8\text{cm}$) に比較して有意に高値を示した ($p < 0.05$) (Table 2-1)。さらに、出血様脂肪組織群の NC75%は、 $170.4 \pm 5.9\text{cm}$ であり、コントロール群 ($161.4 \pm 6.9\text{cm}$) に比較して有意に高値を示した ($p < 0.05$) (Table 2-1)。

2) 超音波による評価

解剖時に確認された項靱帯背側にある頸部脂肪の脂肪組織について、コントロール群では、肉眼的組織所見は、全体が白色から白黄色の色調であり、やや弾力のある脂肪小葉で構成され、表面は粗剛であった (Figure 2-2a)。超音波検査所見では、全体に均一なエコー像が認められた (Figure 2-2b)。一方、出血様脂肪組織群について、肉眼的組織所見は、出血様脂肪組織部位が赤褐色から暗赤色の色調を呈し弾力のある脂肪小葉で構成され、項靱帯項索との境界付近を中心に半ドーム状の出血巣を認め、出血巣が項靱帯背側にある頸部脂肪の皮下組織表面まで達することはなかった (Figure 2-2c)。超音波検査所見では、深さ 5cm-10cm の深さに線状の高エコー像が認められた (Figure 2-2d)。また、超音波検査で線状の高エコー像を認めた馬は、超音波検査で均一なエコー像を認めた馬と比較して、有意に頸部脂肪の出血様脂肪組織の割合が高かった ($p < 0.01$)。一方、超音波検査の感度および特異度は、それぞれ 0.92 (95%信頼区間:0.615 -0.998) と 0.80 (95%信頼区間:0.444 -0.975) であった。

3)Figure and Tables



Figure 2-1. Monitoring of neck circumference (NC) measurement sites using ultrasound.

The solid and dotted lines indicate the sites where the NC25%, NC50%, and NC75% values were measured (left). The position indicated in the image by the ultrasonic probe above the NC50% line denotes the area at which the diagnostic 5.0 MHz convex ultrasound transducer should be applied (right).

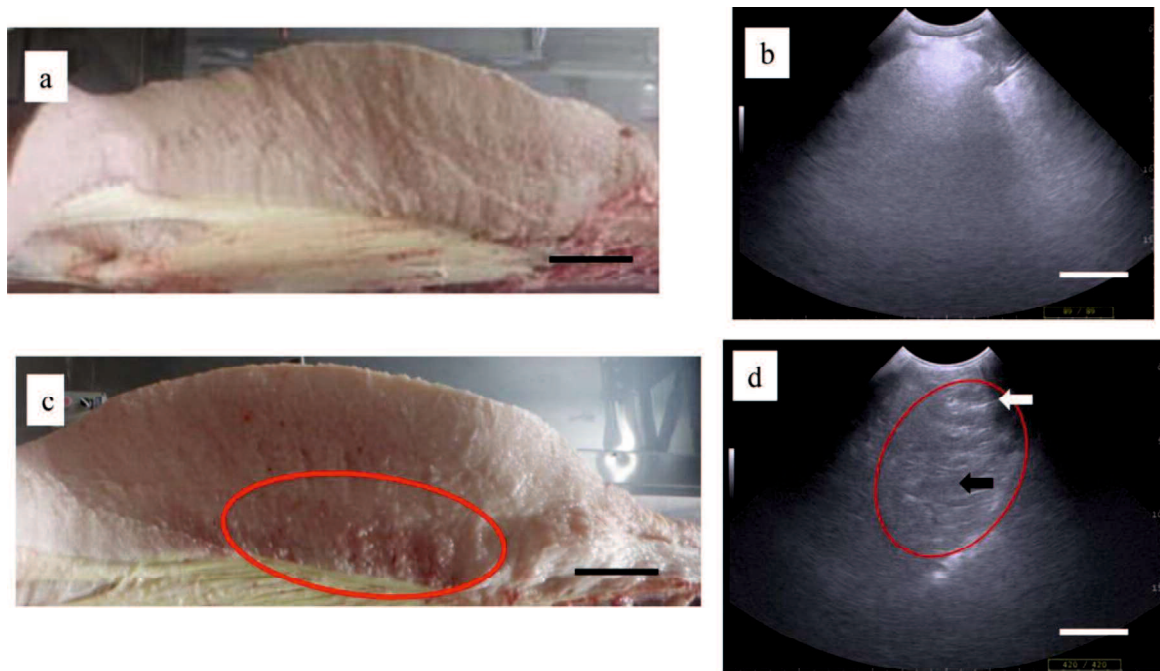


Figure 2-2. Histological and ultrasonography images of the nuchal crest adipose tissue.

a. Histological image of normal adipose tissue. b. Ultrasonography image of normal adipose tissue. c. Histological image of hemorrhagic adipose tissues in the crest of the neck (red circle). d. Ultrasonography image of hemorrhagic adipose tissues of the crest of the neck (red circle). White linear high-echogenic images (white arrow) and black low-echogenic images (black arrow). Scale: 10 cm (a, c), 5 cm (b, d).

Table 2-1. Results of physical examination and the average neck circumference (NC) 25%, NC50%, and NC75% values

Feature	Control	Hemorrhagic
Weight (kg)	958.5 $\pm$ 81.5	996.7 $\pm$ 68.5
Age (year)	2.5 $\pm$ 0.50	2.7 $\pm$ 0.47
NC25% value (cm)	113.3 $\pm$ 6.1	121.8 $\pm$ 7.6*
NC50% value (cm)	143.2 $\pm$ 5.8	150.5 $\pm$ 6.1*
NC75% value (cm)	161.4 $\pm$ 6.9	170.4 $\pm$ 5.9*

* $P < 0.05$. The average NC25% value in the hemorrhagic adipose tissues group (121.8 $\pm$ 7.6 cm) was significantly higher than that in the control group (113.3 $\pm$ 6.1 cm). The average NC50% value in the hemorrhagic adipose tissues group (150.5 $\pm$ 6.1 cm) was significantly higher than that in the control group (143.2 $\pm$ 5.8 cm). The average NC75% value in the hemorrhagic adipose tissues group (170.4 $\pm$ 5.9 cm) was significantly higher than that in the control group (161.4 $\pm$ 6.9 cm). NC: neck circumference.

4. 考察

本章では、重種馬の頸部背側に頸部脂肪の蓄積として NC を用いて評価した。これまで、馬では NC 値と項靱帯背側にある頸部の脂肪の厚さとの間には強い相関が認められている[72, 95]。また、項靱帯背側にある頸部の脂肪の蓄積がある馬の NC25%は、頸部の脂肪の蓄積のない馬と比較して、有意に高いと報告されている[56, 65]。本研究では、NC25%、NC50%および NC75%において、出血様脂肪組織群ではコントロール群と比較して、有意に高値を示しており、従来の報告より広範囲に頸部脂肪組織の蓄積が認められた。一方、ヒトでは、NC の測定は、肥満の診断に有効であり[1, 52, 97]、NC 値は、心血管疾患の罹患リスクと関連するとされている[83]。これらのことから、重種馬の NC(25%、50%、75%)は、出血様脂肪組織群の診断の一助となることが示唆された。

次に、超音波検査装置を用いて、重種馬における出血様脂肪組織の診断における超音波検査の有効性を検討した。重種馬において、頸部脂肪の縦断面における出血様脂肪組織の有無を評価した。超音波検査により、脂肪組織の線状の高エコー像が認められた。線状の高エコー像を有する馬は、均一なエコー像を有する馬よりも、出血様脂肪組織の割合が有意に高かった。超音波検査は高い感度と特異性を示した。重種馬の頸部脂肪の縦断面における脂肪組織は、組織学的に良性の腫瘍と考えられている[32]。牛の腎周囲脂肪腫症やヒトおよびイヌの脂肪腫は、隣接する正常脂肪組織の均質なエコー像と比較して、超音波画像上で線状の高エコー像を示す [64, 102, 109]。ヒトやウマでは、病理組織学的検査が依然としてゴールド・スタンダードであるが、超音波検査の診断能力は、病理学的検査の結果を待たずにその場で迅速に診断を下せるという点で、病理組織学的検査と同等かそれ以上である[79, 119]。骨軟骨症のサラブレッド競走馬において、超音波検査の感度と特異度は、それぞれ 0.92 と 0.97 であったと報告されている[80]。脂肪組織と隣接組織の X 線吸収率は類似しているため、X 線画像

でコントラストを得ることは困難である。逆に、脂肪組織と隣接組織の境界面における音響インピーダンスの差は、超音波画像でとらえることができる。[47].さらに、超音波検査は、病変の正確な描出に役立つとされている[90]。これらの所見から、超音波検査は、頸部脂肪の縦断面において、出血様脂肪組織の正確な描出を容易にすることが示唆された。出血様脂肪組織が観察される頸部背側項靱帯の頸部脂肪の脂肪組織は、病理組織学的解析では結合組織である膠原線維であったことが報告されている[32]。出血様脂肪組織を認めた脂肪組織は、出血様脂肪組織を認めなかった脂肪組織と比較して音響インピーダンスが高いと推測された。初期段階で明瞭な出血様脂肪組織がなくても、超音波検査で頸部脂肪の線状の高エコー像を示すことにより、出血様脂肪組織の徴候を検出できる可能性が推測された。

本研究の限界は、本研究の供試馬が、熊本県の特定地域に飼養されている重種馬であるため、これらの結果を重種馬全体に適用すること、供試馬の頭数が少ないことである。今後さらに広い地域で多くの供試馬を用いた研究を行うことが必要である。

5. 小括

熊本県の K 農場の重種馬で、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が見られたことから、出血様脂肪組織の生前診断において超音波の有効性について検討した。K 農場の重種馬 22 頭を項靱帯背側脂肪の縦断面に出血様脂肪組織を認めない 10 頭（コントロール群）および出血様脂肪組織を認めた 12 頭（出血様脂肪組織群）に分類した。NC25%、NC50%および NC75%の位置の頸部周囲長（cm）を計測し、NC50%の位置の側方より項靱帯背側脂肪組織を超音波を用いて評価した。

出血様脂肪組織群の NC25%、NC50%および NC75%は、コントロール群に比較して有意に高値を示した（ $p<0.05$ ）。コントロール群で全体に均一なエコー像が認められ、出血様脂肪組織群で深さ 5～10cm で線状の高エコー像が認められ、超音波での重種馬の出血様脂肪組織の評価が可能であった。そして、超音波検査で線状の高エコー像を認めた馬は、超音波検査で均一なエコー像を認めた馬と比較して、有意に病理学的に頸部脂肪の出血様脂肪組織の割合が高く、超音波検査の感度および特異度は、それぞれ 0.917 と 0.800 であった。

以上のことから、重種馬の NC（25%, 50%, 75%）は、出血様脂肪組織群の診断の一助となることが示唆された。また、超音波検査は、重種馬の出血様脂肪組織部位を正確に評価できることが明らかになった。

第3章

重種馬の頸部脂肪組織の出血様脂肪組織における病理組織学的解析

1. 緒言

ブルトン種、ペルジャン種およびペルシェロン種などの重種馬は、過去に農用馬としての能力を高めるため大型化の改良が行われ、その結果、産肉性も改良された [46]。熊本県 S と畜場では、重種馬の食用のためのと畜を行っており、と畜検査時に重種馬の頸部脂肪組織に出血様脂肪組織の発生が認められた。また、頸部脂肪組織の脂肪の種類は、他の部位の脂肪と構造的に異なっているとされている[25, 39, 77, 116]。この通常白色である重種馬の頸部脂肪組織は、他の脂肪組織とは異なって食用に供されるため、出血様脂肪組織があることで、経済的な損失になり問題とされている。一方、過肥や過体重の指標であるボディコンディションスコア（以下、BCS）[11]および全身の過肥の状態に関連があると報告されているクレスティネックスコア（以下、CNS）[25]について、出血様脂肪組織を有する重種馬では高値を示していることが明らかにされており[32]、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を有する重種馬は、過肥の状態と報告されている[32]。

一般に、脂肪腫症と脂肪腫は、臨床的に多様な所見が見られ、病理組織学的所見も脂肪腫症と脂肪腫は類似している[53, 113]。先の研究では、頸部にできた出血様脂肪組織を含む脂肪組織について、脂肪腫症と脂肪腫の区別が明確にできなかった [32]。また、脂肪組織内の血管周囲に HE 染色によって膠原線維の存在が明らかにされており[32]、この出血様脂肪組織部位の硬化は、超音波検査により、高エコー像として描出できることが明らかになっている[31]。一方、血管外にある赤血球の出血原因として血管の破綻あるいは漏出のどちらかであるかは不明であった。そこで、血管の炎症の有無を調べるために、PTAH 染色を実施した。

本章では、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の病態を解明することを目的として、病理組織学的検索を行ったので報告する。

2. 材料と方法

1) 供試動物

供試動物は、熊本県の S と畜場でと畜された重種馬 13 頭（平均年齢 2.8 ± 0.4 歳、平均体重 $1,007.2 \pm 74.9$ kg、去勢 10 頭、雌 3 頭）とした。また、と畜工程の「背割り」時に頸部脂肪組織を縦方向に切断する際、切断面の出血様脂肪組織の有無について評価し、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた群 7 頭（以下、出血様脂肪組織群、平均年齢 3.0 ± 0.0 歳、平均体重 $1,005.6 \pm 86.1$ kg、去勢 4 頭、雌 3 頭）、出血様脂肪組織を認めなかった群 6 頭（以下、コントロール群、平均年齢 2.7 ± 0.5 歳、平均体重 $1,090.0 \pm 59.3$ kg、去勢 6 頭）に分類した。さらに、と畜工程での背割り時に頸部脂肪組織の出血様脂肪組織部位を採取し、ホルマリン液で固定した。同様に、コントロール群でも、同組織の採取およびホルマリン液で固定を行った。なお、供試馬のと畜前の一般生前検査では、頸部脂肪組織の腫大以外に一般的臨床症状の異常は認められなかった。

2) 病理組織学的解析

ホルマリン液で固定された頸部脂肪組織は、アセトンによる脱脂後に定法に従ってパラフィン切片を作成した。病理組織学的解析は、定法に基づきヘマトキシリン・エオジン染色（以下、HE 染色）、リンタングステン酸・ヘマトキシリン染色（以下、PTAH 染色）を実施した。

3) 脂肪細胞の大きさならびに密度

画像解析ソフト WinROOF2018（三谷商事株式会社、東京都、日本）を用いて、脂肪脂肪の大きさについて 1 標本あたり 5 視野を鏡検し、1 視野の任意の脂肪細胞 5 個の短径を測定した。また、脂肪細胞の密度について 1 標本あたり 5 視野を鏡検し、 1 mm^2 あたりの脂肪細胞数を計測した。

4) 統計解析

統計的解析は、統計解析ソフトである JMP Pro 14.00; SAS Institute (Cary, North

Carolina, USA) を用いて実施した。コントロール群と出血様脂肪組織群の脂肪細胞の大きさならびに密度の比較について、マンホイットニの U 検定を実施した。なお、検定結果については、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

3. 成績

出血様脂肪組織群では、頸部脂肪組織の腫大が著明であり、びまん性に硬結性の腫瘤を認めた (Figure 3-1)。また、縦断面には広範囲に出血様脂肪組織が観察された

(Figure 3-2)。頸部脂肪組織像において、コントロール群では膠原線維が限局的に存在していたのに対し (Figure 3-3)、また、出血様脂肪組織では、膠原線維が血管周囲および間質にびまん性に存在した。さらに、出血様脂肪組織群では、頸部脂肪細胞の核異型は認められず、周囲組織間に明瞭な境界を認めた。なお、脂肪組織に炎症所見は認められなかった (Figure 3-3)。

出血様脂肪組織群の静脈では、血管内に好酸性または色素嫌性の血栓の形成、血管内腔または脂肪細胞間にフィブリンの付着した赤血球の集簇による血液凝固、血管周囲、間質の線維化および血管の増生が認められた (Figure 3-4)。また、出血様脂肪組織群において、フィブリンを染色する PTAH 染色では、血管内貯留物と血管壁は染色されず陰性であった (Figure 3-4)。さらに、出血様脂肪組織群の HE 染色では、動脈内に好酸性均質構造物と赤血球の血管外への漏出が認められた (Figure 3-4, 3-5)。出血脂肪組織群の脂肪細胞はコントロール群に比較して肥大が認められ (Figure 3-6)、その短径は有意に高値を示した (Table 3-1)。

4 . Figure



Figure 3-1 Appearance of a heavy horse breed with hemorrhagic adipose tissues of the crest of the neck.

Dotted lines indicate the adipose tissues of the crest of the neck.



Figure 3-2

Longitudinal view of the adipose tissues of the crest of the neck.

Scale: 10cm. The left temporal, right caudal, and dorsal view of the adipose tissues of the crest of the neck is shown. Hemorrhagic adipose tissue was seen within the red line.

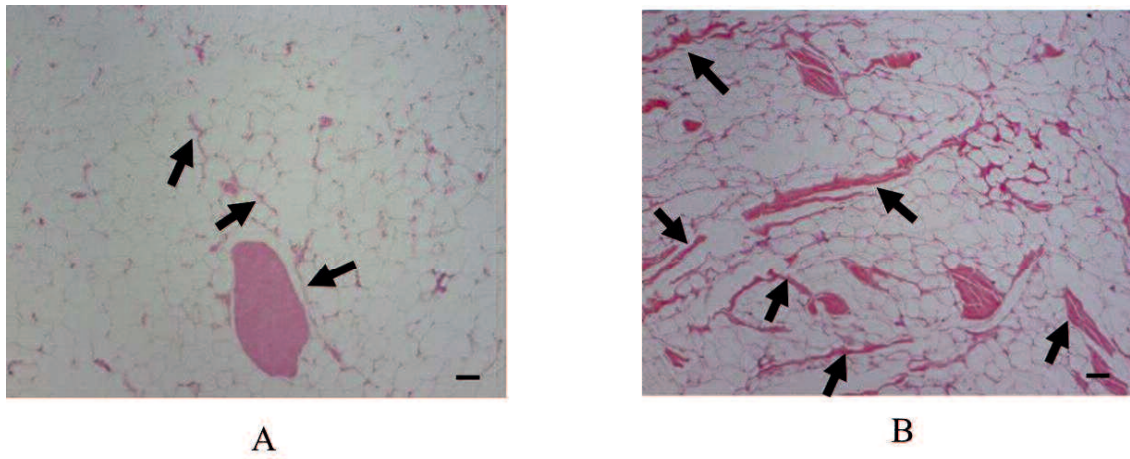


Figure 3-3 The adipose tissues of the crest of the neck (HE staining).

A: control group, B: hemorrhagic adipose tissue group. Arrows indicate collagen fibers. Hemorrhagic adipose tissue group, collagen fibers were observed diffusely, whereas in control group, collagen fibers were observed focally. Bar: 200 μ m (A, B). HE, hematoxylin and eosin.

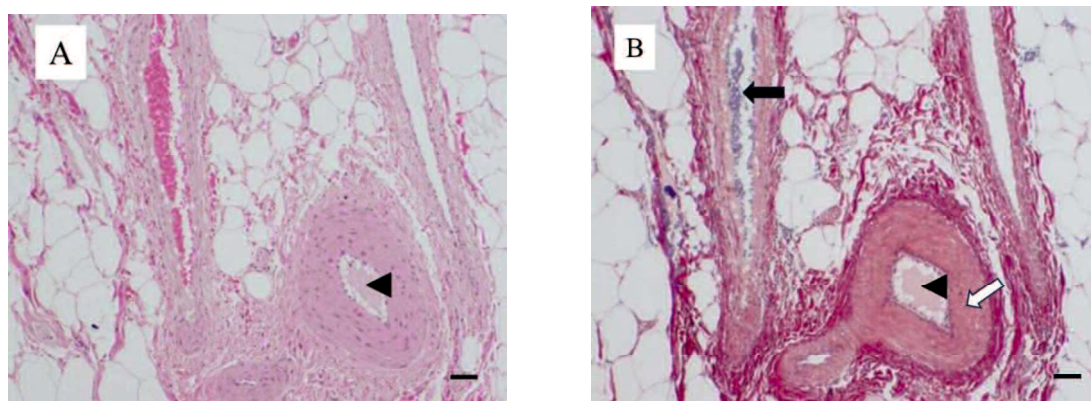


Figure 3-4 Arteriovenous vessels in the red-lesion group.

A: HE staining B: PTAH staining. Bar: 200 μ m (A, B). HE staining shows acidophilic homogeneous structures in arteries (black arrowheads), while Acidophilic homogeneous structures in arteries were not stained by PTAH staining (black arrowheads). In addition, the arterial inner wall was not stained by PTAH staining (white arrow). Furthermore, there were accumulation of erythrocytes stained by PTAH staining in the vein (black arrow). HE, hematoxylin and eosin; PTAH, phosphotungstic acid and hematoxylin.

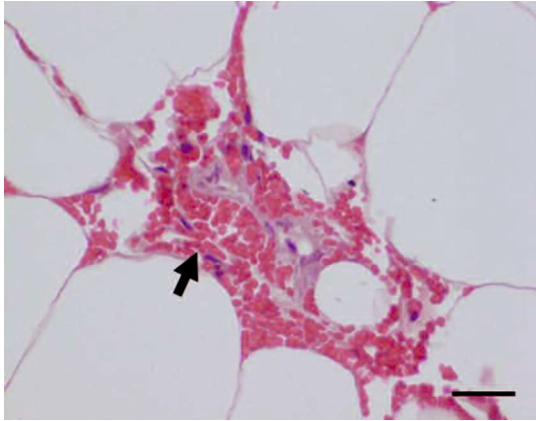
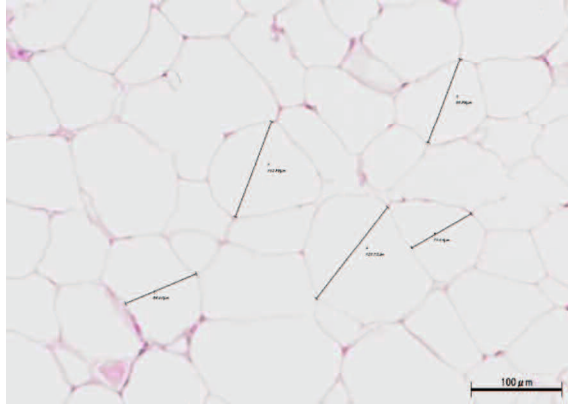
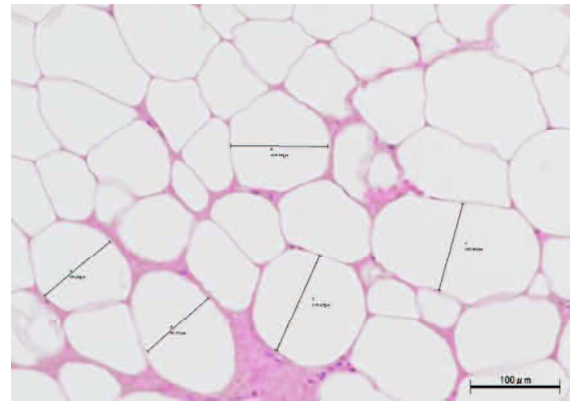


Figure 3-5 Vasculature in the adipose tissues (hemorrhagic adipose tissue group).

HE staining. Bar: 200 μ m. With HE staining, arrows indicate the leakage of erythrocytes out of the vessel. HE: hematoxylin and eosin



A



B

Figure 3-6 Size and density of the adipocytes in the control and the hemorrhagic group

HE staining. Bar: 100μm. A: control group, B: hemorrhagic group.

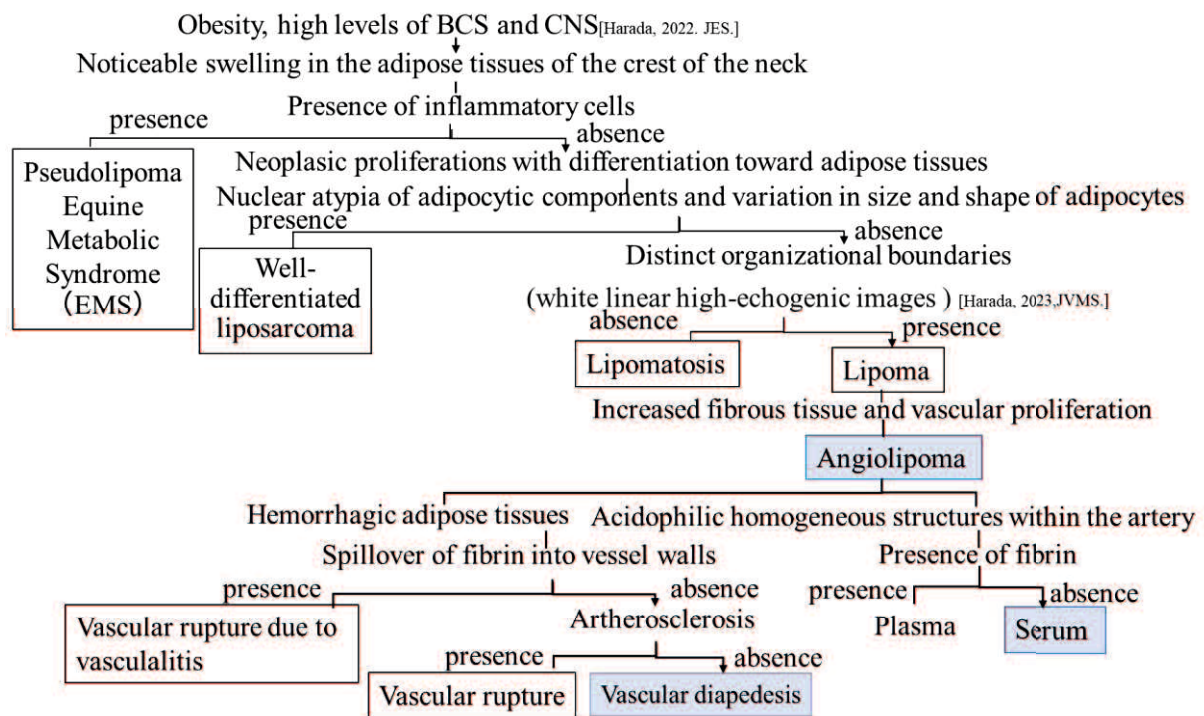


Figure 3-7 Pathogenesis of hemorrhagic adipose tissues in the crest of neck

Table3-1 Results of size and density of the adipocytes in the control group and the hemorrhagic group.

	Control	Hemorrhagic
Length (μm)	90.3 ± 16.5	$100.7 \pm 18.8^*$
Density ($/\text{mm}^2$)	146.1 ± 28.0	$114.0 \pm 11.3^*$

*: $p < 0.05$.

5. 考察

BCS および CNS について、出血様脂肪組織を有する重種馬は高値を示すことから、過肥の状態にあると考えられている[32]。一方、Equine Metabolic Syndrome(以下、EMS)は、肝機能の異常によりグルタミク・ザロアティック・トランスアミラーゼ(以下、GOT)などの酵素の値が高値を示すことが知られている[59, 92]。これに対して、以前の研究では、出血様脂肪組織を持つ重種馬の GOT 値は異常値を示さなかった [32]。また、EMS では炎症性シグナルにより、マクロファージの活動が亢進するとされているが[5, 7, 9, 49, 86, 92]、本研究の出血様脂肪組織では、マクロファージの活性化は認められなかった。これらのことから、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた重種馬は、EMS 以外の疾患が疑われた。

本研究では、出血様脂肪組織群の脂肪組織には、膠原線維がびまん性に存在し、脂肪組織に炎症所見は認められなかった。一般に、頸部脂肪組織の炎症性細胞が認められた場合は、外傷性偽脂肪腫あるいは EMS とされている[5, 7, 9, 20, 21, 27, 49, 87, 88, 92]。しかし、本研究では脂肪組織に炎症性細胞が認められず、外傷性偽脂肪腫は否定され、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の腫大は、脂肪組織への分化を伴った腫瘍性増殖によることが推察された[11]。

一般に、高分化脂肪肉腫では、頸部脂肪細胞の核異型や脂肪細胞の大きさや形状のばらつきが認められるが[11, 29, 53]、本研究では認められなかった。また、脂肪腫症では、周囲組織間に明瞭な境界を認められないが[4, 53, 54]、本研究では周囲組織に明瞭な境界が認められたため、脂肪腫に分類されるものと考えられた。さらに、脂肪腫症は、脂肪組織の触感は柔らかく、成熟脂肪細胞の過剰増殖とされているが[113]、本研究では、脂肪組織は硬結感を有していたため、この点も加えて脂肪腫症ではなく脂肪腫の特徴を有していると考えられた。また、脂肪腫では腫瘍全体にわずかに小中の血管が存在しており、脂肪組織での出血が認められることがあり[54]、本研究ではこ

これらの所見が認められた。これらのことから、本研究における出血様脂肪組織は広義の脂肪腫と考えられた。さらに、本研究では膠原線維が血管周囲および間質にびまん性に存在し、脂肪組織内に膠原線維が増生し、静脈内に凝集した赤血球が血栓として観察され、血管の増生が認められた。一般に、血管脂肪腫は血管周囲および間質が線維化し、血管内にフィブリン血栓を含むことがあり、血管の増生が認められる [53, 112, 113]。このことから、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、脂肪腫の一種である血管脂肪腫と鑑別された。

一般に、炎症が存在すると血管壁のフィブリンが PTAH 染色で染色され、フィブリノイド変性と定義されている[73]。本研究では、血管壁の PTAH 染色は陰性であったことから、フィブリノイド変性は否定された。一般に、血管内に血漿成分であるフィブリノゲンが滲出してトロンビンの作用を受けるとフィブリン血栓が形成されるが[40]、本研究では、動脈内の好酸性均質構造物にはフィブリンの存在が認められなかった。一般に、HE 染色においてエオジンは好酸性でマイナスに荷電するため、組織中でプラスに荷電している部位が赤橙色に染色する。従って、動脈内の貯留物は血清であると考えられた。

本研究では赤血球の血管外への漏出が認められ、出血様脂肪組織の脂肪は大型化していた[32]。また、脂肪組織が大型化することで、脂肪組織が低酸素状態に陥る[45, 76]。さらに、低酸素状態は、血管内皮の透過性亢進により赤血球が血管外へ漏出することが知られている[34, 70, 106]。これらのことから、本研究で観察された赤血球の血管外への漏出は、大型化した頸部脂肪組織が低酸素状態に陥り、血管内皮の透過性が亢進したためと推察された。

EMS は、インシュリン抵抗性、肥満、蹄葉炎、脂質異常およびクッシング症候群（以下、PPID）などを特徴とする複雑な病態である[17, 86, 88]。そのため、EMS の診断は、インシュリン、グルコース、トリグリセリドおよびアディポカインなどの測定、

経口ブドウ糖試験および経口糖負荷試験の経口負荷試験、インシュリン反応試験、複合グルコースインシュリン試験の静脈内負荷試験で、PPID の検査等を複合的に行って総合的に診断する必要がある、その中でもインシュリン抵抗性を調べる検査は、EMS の診断する上で重要な位置を占めている[17, 43, 98]。しかし、本研究では、インシュリン抵抗性の検査を行っていない点で限界を有している。

以上のことから、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、頸部脂肪細胞の核異型が認められず、周囲組織間に明瞭な境界を認め、膠原線維が血管周囲および間質にびまん性に存在し、脂肪組織が線維化しており、静脈内に凝集した赤血球が血栓として観察され、血管の増生が認められた。これらのことから、脂肪腫の一種である血管脂肪腫であることが明らかになった。また、動脈内に好酸性均質構造物を認め、しかも血管内にフィブリンが貯留していなかったことから、血管内の貯留物は血清であると考えられた。さらに、赤血球の血管外への漏出は、大型化した頸部脂肪の脂肪組織が低酸素状態に陥り、血管内皮の透過性亢進によるものと考えられた。

5. 小括

重種馬の頸部脂肪組織における出血様脂肪組織の病態については、明らかにされていない。本章では、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の病態を解明することを目的として、病理組織学的解析を行った。頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、頸部脂肪細胞の核異型が認められず、周囲組織間に明瞭な境界を認め、膠原線維および血管の増生を主体としていることから、脂肪腫の一種である血管脂肪腫であることが明らかになった。また、血管内にフィブリンが貯留していなかったことから、血管内の貯留物は血清であると考えられた。さらに、赤血球の血管外への漏出は、大型化した頸部脂肪の脂肪組織が低酸素状態に陥り、血管内皮の透過性亢進によるものと考えられた。

総括

馬の頸部脂肪組織は、馬刺しと同様に生食される部位であり、市場では高価に取り引きされている。頸部脂肪組織は、白色であることが市場での商品的価値に必要不可欠である。熊本県内のと畜場に搬入される多くの馬は、枝肉重量を確保するために馬体を大きく肥育しており、頸部脂肪組織に多量の脂肪沈着が認められる。また、と畜時に頸部脂肪組織の縦切断面に出血様脂肪組織が認められることがあり、これらは廃棄処分となって経済的損失が発生する。このため、頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の発生機序を明らかにし、診断、治療並びに予防をすることは重要な研究課題と考えられる。しかし、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の詳細な病態は、明らかにされていない。以上のことから、本研究課題では、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の病態について、臨床病理組織学的に明らかにすることを目的とした。すなわち、以下の3項目の研究課題について検討した。

1. と畜場で頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が認められた重種馬における疫学的調査、一般血液生化学的解析、VET-SAA および組織学的解析

と畜場において、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が認められた出血様脂肪組織群 5 頭および認めなかった健康群 49 頭に分類して、一般血液生化学的検査および疫学的調査、Body condition score（以下 BCS）、Cresty neck score（以下 CNS）および動物用血清アミロイド A（以下 VET-SAA）値の測定を行った。その結果、一般血液生化学的検査で健康群の総ビリルビンが出血様脂肪組織と比較して高い傾向を示したが、他は正常範囲であった。体重、BCS および CNS について、出血様脂肪組織群は、健康群と比較して有意に高値を示した。また、グルタミック・ザロアティック・トランスアミラーゼについては、出血様脂肪組織群は健康群と比較して有意に低値を示した。本研究では、と畜場において頸部脂肪組織縦切断面に出血様脂肪組織が認められた馬

は過肥の状態にあるものと考えられた。また、出血様脂肪組織の脂肪組織の組織像では、脂肪細胞間に赤血球の漏出が認められた。

本研究において、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた群の VET-SAA の SAA 値は 4.4 ± 3.9 mg/L であり、健康群 (4.2 ± 1.9 mg/L) と比較して同程度の値であった。このことから、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、非炎症性の病変であることが明らかになった。

2. 重種馬の頸部脂肪組織に発生した出血様脂肪組織に対する超音波を用いた診断法の検討

熊本県の K 農場の重種馬で出血様脂肪組織の生前診断において超音波の有効性について検討した。重種馬 22 頭を項靱帯背側脂肪の縦断面に出血様脂肪組織を認めない 10 頭 (コントロール群) および出血様脂肪組織を認めた 12 頭 (出血様脂肪組織群) に分類した。後頭部からき甲部までの全長に対して頭側 25% を NC25%、中間を NC50% および尾側 75% を NC75% として、その位置における頸部周囲の長さ (cm) を計測した。次に、NC50% の位置の側方より項靱帯背側脂肪組織を超音波にて評価した。

出血様脂肪組織群の NC25%、NC50% および NC75% は、コントロール群に比較して有意に高値を示した ($p < 0.05$)。コントロール群で全体に均一なエコー像が認められ、出血様脂肪組織群で深さ 5~10cm で線状の高エコー像が認められ、超音波での重種馬の出血様脂肪組織の評価が可能であった。さらに、超音波検査で線状の高エコー像を認めた馬は、超音波検査で均一なエコー像を認めた馬と比較して、有意に病理学的に頸部脂肪の出血様脂肪組織の割合が高く、超音波検査の感度および特異度は、それぞれ 0.917 と 0.800 であった。以上のことから、重種馬の NC (25%, 50%, 75%) は、出血様脂肪組織群の診断の一助となることが示唆された。また、超音波検査は、重種馬の出血様脂肪組織部位を正確に評価できることが明らかになった。

3. 重種馬の頸部脂肪組織の出血様脂肪組織における病理組織学的解析

第1章では、頸部にできた出血様脂肪組織を含む脂肪組織について、脂肪腫症と脂肪腫の区別を明確にすることができなかった。次に、第2章では、この出血様脂肪組織は、超音波検査において線状の高エコー像として観察され、組織に硬結が認められることから、何らかの組織の線維化の存在が疑われた。このように、重種馬の頸部脂肪組織における出血様脂肪組織の病態については、明らかにされていない。そこで、本章では、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織の病態を解明することを目的として、病理組織学的解析を行った。供試動物は、と畜された重種馬13頭とし、「背割り」時に頸部脂肪組織を縦方向に切断して、出血様脂肪組織の有無により、出血様脂肪組織を認めた群7頭と出血様脂肪組織を認めなかった群6頭に分類した。病変発生部位より脂肪組織を採材して解析した。頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、頸部脂肪細胞の核異型が認められず、周囲組織間に明瞭な境界を認め、膠原線維が血管周囲および間質にびまん性に存在し、脂肪組織が線維化しており、静脈内に凝集した赤血球が血栓として観察され、血管の増生が認められた。これらのことから、脂肪腫の一種である血管脂肪腫であることが明らかになった。

以上のことから、本研究課題では、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織は、過肥を原因とする血管脂肪腫であることが明らかになり、超音波によって生前診断することが可能であることが明らかになった。

要旨

重種馬の頸部脂肪組織に発生した出血様脂肪組織の病理組織学的解析

馬の頸部脂肪組織は、馬刺しと同様に生食される部位であり、市場では高価に取り引きされている。頸部脂肪組織は、白色であることが市場での商品的価値に必要不可欠である。熊本県内のと畜場に搬入される多くの馬は、枝肉重量を確保するために馬体を大きく肥育しており、頸部脂肪組織に多量の脂肪沈着が認められる。また、と畜時に頸部脂肪組織の縦切断面に出血様脂肪組織が認められることがあり、これらは廃棄処分となって経済的損失が発生する。このため、頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の発生機序を明らかにし、診断、治療並びに予防をすることは重要な研究課題と考えられる。以上のことから、本研究課題では、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織の病態について、臨床病理組織学的に明らかにすることを目的とした。

1. と畜場において、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織が認められた出血様脂肪組織群 5 頭および認めなかった健康群 49 頭に分類して、一般血液生化学的検査および疫学的調査、ボディコンディションスコア（以下 BCS）、クレスティネックスコア（以下 CNS）および動物用血清アミロイド A 測定キット（以下 VET-SAA）値の測定を行った。その結果、一般血液生化学的検査で健康群の T-bil が出血様脂肪組織と比較して高い傾向を示したが、他は正常範囲であった。体重、BCS および CNS について、出血様脂肪組織群は、健康群と比較して有意に高値を示した。また、GOT については、出血様脂肪組織群は健康群と比較して有意に低値を示した。本研究では、と畜場において頸部脂肪組織縦切断面に出血様脂肪組織が認められた馬は過肥の状態にあるものと考えられた。また、出血様脂肪組織の脂肪組織の組織像では、脂肪細胞間に赤血球の漏出が認められた。

本研究において、頸部脂肪組織に出血様脂肪組織を認めた群の VET-SAA の SAA 値

は 4.4 ± 3.9 mg/L であり、健康群 (4.2 ± 1.9 mg/L) と比較して同程度の値であった。

このことから、頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、非炎症性の病変であることが明らかになった。

2. 熊本県の K 農場の重種馬で出血様脂肪組織の生前診断において超音波の有効性について検討した。重種馬 22 頭を項靱帯背側脂肪の縦断面に出血様脂肪組織を認めない 10 頭（コントロール群）および出血様脂肪組織を認めた 12 頭（出血様脂肪組織群）に分類した。後頭部からき甲部までの全長に対して頭側 25%を NC25%、中間を NC50%および尾側 75%を NC75%として、その位置における頸部周囲の長さ（cm）を計測した。次に、NC50%の位置の側方より項靱帯背側脂肪組織を超音波にて評価した。出血様脂肪組織群の NC25%、NC50%および NC75%は、コントロール群に比較して有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。コントロール群で全体に均一なエコー像が認められ、出血様脂肪組織群で深さ 5～10cm で線状の高エコー像が認められ、超音波での重種馬の出血様脂肪組織の評価が可能であった。さらに、超音波検査で線状の高エコー像を認めた馬は、超音波検査で均一なエコー像を認めた馬と比較して、有意に病理学的に頸部脂肪の出血様脂肪組織の割合が高く、超音波検査の感度および特異度は、それぞれ 0.92 と 0.80 であった。以上のことから、重種馬の NC（25%, 50%, 75%）は、出血様脂肪組織群の診断の一助となることが示唆された。また、超音波検査は、重種馬の出血様脂肪組織部位を正確に評価できることが明らかになった。

3. 重種馬の頸部脂肪組織の出血様脂肪組織における病理組織学的に解析した。供試動物は、と畜された重種馬 13 頭とし、「背割り」時に頸部脂肪組織を縦方向に切断して、出血様脂肪組織の有無により、出血様脂肪組織を認めた群 7 頭と出血様脂肪組織を認めなかった群 6 頭に分類した。病変発生部位より脂肪組織を採材して解析した。

頸部脂肪組織の出血様脂肪組織は、頸部脂肪細胞の核異型が認められず、周囲組織間に明瞭な境界を認め、膠原線維が血管周囲および間質にびまん性に存在し、脂肪組

織が線維化しており、静脈内にPTAH染色に染色された赤血球が血栓として観察され、血管の増生が認められた。これらのことから、脂肪腫の一種である血管脂肪腫であることが明らかになった。

以上のことから、本研究課題では、重種馬の頸部脂肪組織に発生する出血様脂肪組織は、過肥を原因とする血管脂肪腫であることが明らかになり、超音波によって生前診断することが可能であることが明らかになった。

英文要旨

Histopathological analysis of hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck of heavy horse breeds

The adipose tissue in the crest of the neck of heavy horse breeds contains white adipose tissue and is eaten raw, like horse sashimi. Therefore, the adipose tissue in the crest of the neck trades at high prices. The “whiteness” in the crest of the neck is essential for its market value. Many horses at slaughterhouses in Kumamoto Prefecture, Japan have been fattened to increase their carcass weight, and therefore contain abdominal deposits. At the time of slaughter, hemorrhagic adipose tissue on the longitudinal cut surface in the crest of the neck is often observed in the horses, and these are disposed of, resulting in economic loss. Therefore, it is an important research project to clarify the pathogenesis of hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck for diagnosis, treatment, and prevention. The objective of this research project was to elucidate the pathogenesis of hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck of heavy horse breeds.

1. Five horses with hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck were classified as the hemorrhagic group, and 49 horses with no hemorrhagic adipose tissues were classified as the control group in the slaughterhouse. The test horses were subjected to epidemiological surveys, blood biochemistry tests, body condition score (BCS), cresty neck score (CNS), and veterinary serum amyloid A (VET-SAA) levels were measured. The results of blood biochemistry tests showed that total bilirubin was higher in the control group than in the hemorrhagic group, and all other biochemical parameters were within their normal ranges; there were no significant differences in these parameters between the hemorrhagic group and the control group. The values for BCS and CNS were higher in the hemorrhagic group than in

the control group. Additionally, glutamic oxaloacetic transaminase was lower in the hemorrhagic group than in the control group. In this study, horses with hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck in the slaughterhouse were thought to be obese. Also, there is leakage of erythrocytes between adipocytes in the images of hemorrhagic adipose tissue. In this research, the VET-SAA value in the group with hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck was 4.4 ± 3.9 mg/L, which was comparable to the control group. This indicates that the hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck is a non-inflammatory lesion.

2. Our study investigated the effectiveness of ultrasound diagnosis of hemorrhagic adipose tissue in live heavy horse breeds at K farm in Kumamoto Prefecture, Japan. Twenty-two horses were classified into two groups, 10 horses (control group) without hemorrhagic adipose tissue and 12 horses (hemorrhagic group) with no hemorrhagic adipose tissue on the longitudinal cut surface of the dorsal fat of the clavicular ligament. Neck circumference (NC) was measured at the anterior 25% of the neck, stretching from the back of the head to the withers (NC25%), the middle 50% (NC50%), and the posterior 75% (NC75%). The neck fat at the dorsal nuchal ligament was evaluated using an ultrasound system the NC50% with a lateral view. The average NC25%, NC50%, and NC75% value in the hemorrhagic group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). On ultrasound examination, images of the control group showed homogeneous echogenicity and images of the hemorrhagic group showed white liner increased echogenicity at depths of 5-10 cm. It was possible to evaluate hemorrhagic adipose tissues in heavy horse breeds by ultrasound. In addition, horses with linear increased echogenicity exhibit significantly higher percentages of pathological hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck than those observed in horses with homogeneous echogenicity. The sensitivity and specificity of ultrasonography were 0.92 and 0.80, respectively. These findings suggest that the NC (25%, 50%, 75%) values in heavy

horse breeds can aid the diagnosis of hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck. Based on the above findings, ultrasound examination may facilitate an accurate depiction of hemorrhagic adipose tissue.

3. The histopathological analysis was performed to demonstrate the pathogenesis of hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck of the heavy horse breeds. Thirteen slaughtered heavy horse breeds were used as test horses. After the adipose tissue in the crest of the neck was cut longitudinally, the horses were classified into two groups, horses with hemorrhagic adipose tissue (n=7) and horses without hemorrhagic adipose tissue (n=6). Adipose tissue was collected from the lesion sites and analyzed. Hemorrhagic adipose tissues showed no nuclear atypia in adipocytes, well circumscribed between surrounding tissues, fibrosis with collagen fibers diffusely present in the perivascular and interstitial areas, erythrocytes stained for phosphotungstic acid and hematoxylin staining in veins as thrombi, or vascular proliferation. Based on the above findings, hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck were diagnosed as angiolipoma, which is a lipoma variant.

In summary, this research project revealed that hemorrhagic adipose tissue in the crest of the neck of heavy horse breeds is angiolipoma caused by obese and can be diagnosed while alive by ultrasound.

謝辞

本研究にあたり，終始御懇篤なる御指導，御鞭撻を賜りました山口大学共同獣医学部大動物臨床学研究室の佐々木直樹教授に深謝いたします。また，研究に際して多大なる御助力，御助言を賜りました山口大学共同獣医学部の日下部健教授、山口大学共同獣医学部の森本將弘教授、山口大学共同獣医学部の高木光博教授、鹿児島大学共同獣医学部の大和 修教授ならびに鹿児島大学共同獣医学部の畠添 孝准教授に深謝いたします。そして，本論文の作成にあたりまして数々の御助言と御指導を賜りましたアニマル・ベジテーション・カレッジの兼子樹廣先生に深謝いたします。

最後に，終始実験にご協力頂いた熊本県食肉衛生検査所、株式会社千興ファームならびに山口大学共同獣医学部大動物臨床学研究室の皆様にご心から感謝申し上げます。

引用文献

1. Alzeidan R, Fayed A, Hersi AS, Elmorshedy H. 2019. Performance of neck circumference to predict obesity and metabolic syndrome among adult Saudis: a cross-sectional study. *BMC Obes* **6**: 13.
2. Andersen UV, Reinemeyer CR, Toft T, Olsen SN, Jacobsen S, Nielsen MK. 2014. Physiologic and systemic acute phase inflammatory responses in young horses repeatedly infected with cyathostomins and *Strongylus vulgaris*. *Veterinary Parasitology* **201**: 67-74.
3. Appelberg R. 1995. Opposing effects of interleukin-10 on mouse macrophage function. *Scand. J. Immunol* **41**: 539-544.
4. Archer DC. 2007. Lipomatosis: just another fatty lump?. *Equine. Vet. Educ* **19**: 489-490.
5. Basinska K, Marycz K, Śieszek A, Nicpoń J. 2015. The production and distribution of IL-6 and TNF- α in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentration in Welsh ponies with equine metabolic syndrome. *J. Vet. Sci* **16**: 113-120.
6. Benberou N, Matsiota-Bernard P, Jolivet C, Ougen P, Guenounou, M. 1992. Tumour necrosis factor, IL-1 and IL-6 in bronchoalveolar washings and their *in vitro* production during *Nippostrongylus brasiliensis* infection. *Clin. exp. Immunol* **88**: 264-268.
7. Blaue D, Schedlbauer C, Starzonek J, Gittel C, Brehm W, Blüher M, Pfeffer M, Vervuert I. 2020. The influence of equine body weight gain on inflammatory cytokine expressions of adipose tissue in response to endotoxin challenge. *Acta. Vet. Scand* **62**: 1-12.
8. Blikslager AT. 2019. Colic Prevention to Avoid Colic Surgery: A Surgeon's Perspective. *J. Vet. Sci* **6**: 1-5
9. Bourebaba N, Sikora M, Qasem B, Bourebaba L, Marycz K. 2023. Sex hormone-binding globulin (SHBG) mitigates ER stress and improves viability and insulin sensitivity in adipose-derived mesenchymal stem cells (ASC) of equine metabolic syndrome (EMS)-affected horses. *Cell. Commun. Signal* **21**: 1-19.

10. Buck MD, Gouwy M, Wang MJ, Snick JV, Opdenakker G, Struyf S, Damme JV. 2016. Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) Variants and their concentration-dependent functions during host. *Current Medicinal Chemistry* **23**: 1725-1755.
11. Burusapat C, Wongprakob N, Wanichjaroen N, Pruksapong C, Satayasooontorn K. 2020. Atypical lipomatous/well-differentiated liposarcoma with intramuscular lipoma-like component of the thigh. *Case. Rep. Surg* **2020**: 1-6.
12. Carroll CL, Huntington PJ. 1988. Body condition scoring and weight estimation of horses. *Equine. Vet. J.* **20**: 41-45.
13. Carter RA, Geor RJ, Burton Stanier W, Cubitt TA, Harris PA. 2009. Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *Vet J* **179**: 204–210.
14. Chen K, Xie Y, Hu P, Zhao S, Mo Z. 2010. Multiple symmetric lipomatosis: substantial subcutaneous adipose tissue accumulation did not induced glucose and lipid metabolism dysfunction. *Ann Nutr Metab* **57**: 68-73.
15. Cree M, Gaskin CM, Helms CA. 2004. Lipomas, lipoma variants, and well-differentiated liposarcomas (atypical lipomas): results of MRI evaluations of 126 consecutive fatty masses. *AJR Am J Roentgenol* **182**:733-739.
16. Dart AJ, Snyder JR, Pascoe JR. 1991. Extensive resection and anastomosis of the descending (small) colon in a mare following strangulation by a mesenteric lipoma. *Aust Vet J* **68**: 61-64.
17. Duham AE, Frank N, McGowan CM, Menzies-Gow N, Roelfsema E, Vervuert I, Feige K, Fey K. 2019. ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* **33**: 335-349.

18. Edards GB, Proudman CJ. 1994. An analysis of 75 cases of intestinal obstruction caused by pedunculated lipomas. *Equine vet.J* **26**: 18-21.
19. Enzi G. 1984. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine (Baltimore)* **63**: 56-64.
20. Erginöz E, Çavuş GH, Çarkman S. 2022. Post-traumatic chest wall lipoma in an violinist: fact or fiction?. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **34**: 500-501.
21. Ertelt A, Barton AK, Schmiz RR, Gehlen H. 2014. Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? *Endocr. Connect.* **3**: 81-93.
22. Fitzgerald DM, Anderson ST, Sillence MN, De Laat, MA. 2019. The cresty neck score is an independent predictor of insulin dysregulation in ponies. *PLoS One* **14**: e0220203.
23. Fuentes-Romero B, Alberto Muñoz-Prieto, A, José J, Cerón JJ, Martín-Cuervo M, Iglesias-García M, Aguilera-Tejero E, Díez-Castro E. 2021. Measurement of plasma resistin concentrations in horses with metabolic and inflammatory disorders. *Animals (Basel)* **12**: 77.
24. Giguère S, Berghaus LJ, Miller CD. 2016. Clinical assessment of point-of-care serum amyloid A assay in foals with bronchopneumonia. *J Vet Intern Med* **30**: 1338–1343.
25. Giles SL, Nicol CJ, Rands SA, Harris PA. 2015. Assessing the seasonal prevalence and risk factors for nuchal crest adiposity in domestic horses and ponies using the Cresty Neck Score. *BMC Vet Res* **11**: 13.
26. Giusto G, Cerullo A, Labate F, Marco Gandini M. 2021. Incomplete Ileocecal Bypass for Ileal Pathology in Horses: 21 Cases (2012-2019). *Animals (Basel)* **11**: 403.
27. Glaea LA, Penington AJ, Morrison WA. 2009. Post-traumatic pseudolipomas--a review and postulated mechanisms of their development. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* **62**: 737-741.

28. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Suganuma Y, Yoshizaki K. 2004. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoforms real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun* **314**: 363–369.
29. Hamdane MM, Brahim EB, Salah MB, Haouas N, Bouhafa A, Chedly-Debbiche A. 2012. Giant gastric lipoma mimicking well-differentiated liposarcoma. *J. Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* **5**: 60-63.
30. Hammer EJ, Chope K, Lemire TD, Reef VB. 2002. A lipoma of the extensor tendon sheaths in horse. *Vet Radiol Ultrasound* **43**: 63-65.
31. Harada K, Akioka K, Izu I, Sasaki N. 2023. Ultrasonography-based diagnosis of hemorrhage syndrome in adipose tissues in the crest of the neck of heavy horse breeds. *J. Vet. Med. Sci.* **85**: 637-641.
32. Harada K, Kanemitsu S, Akioka K, Fujita K, Nishi Y, Taura Y, Sasaki N. 2022. Epidemiological survey, general blood biochemistry, and histological examination of slaughtered heavy horse breeds with hemorrhage in the adipose tissue in the crest of the neck. *J. Equine. Vet. Sci.* **33**: 7-12.
33. Henry GA, Yamini B. 1995. Equine colonic lipomatosis. *J Vet Diagn Invest* **7**: 578-80.
34. Herzog BH, Fu J, Wilson SJ, Hess PR, Sen A, Mcdaniel JM, Pan Y, Sheng M, Yago T, Silasi-Mansat R, McGee S, May F, Nieswandt B, Morris AJ, Lupu F, Coughlin SR, McEver RP, Che H, Kahn MR, Xia L. 2013. Podoplanin maintains high endothelial venule integrity by interacting with platelet CLEC-2. *Nature*. **502**: 105-109.
35. Hinz A, Fischer AT Jr. 2011. Comparison of the accuracy of radiography and ultrasonography for detection of articular lesions in horses. *Vet Surg* **40**: 881–885.

36. Hobo S, Niwa H, Anzai T. 2007. Evaluation of serum amyloid a and surfactant protection d in sera for identification of the clinical condition of the horses with bacterial pneumonia. *J. Vet. Med. Sci* **69**: 827–830.
37. Huang BX, Zhu MF, Wu T, Zhou JY, Liu Y, Chen XL, Zhou RF, Wang LJ, Chen YM, Zhu HL. 2015. Neck circumference, along with other anthropometric indices, has an independent and additional contribution in predicting fatty liver disease. *PLoS One* **10**: e0118071.
38. Hultén C, Sandgren B, Skiöldebrand E, Klingeborn B, Marhaug G, Forsberg M. 1999. The acute phase protein serum amyloid a (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta vet. Scand* **40**: 323-333.
39. Ibrahim MM. 2009. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev* **11**: 11-18.
40. Iwamura C, Hirahara K, Kikuchi M, Ikehara S, Azuma K, Shimada T, Kuriyama S, Ohki S, Yamamoto E, Inaba Y, Shiko Y, Kokubo K, Hirasawa R, Hisiya T, Tsuji K, Nagaoka T, Ishikawa S, Kojima A, Mito H, Hase R, Kasahara Y, Kuriyama N, Tsukamoto T, Nakamura S, Urushibara T, Kaneda S, Sakao S, Tbiune M, Suzuki Y, Tsujiwaki M, Kubo T, Hasegawa T, Nakase H, Nishida O, Takahashi K, Baba K, Iizumi Y, Okazaki T, Kimura MY, Yoshino I, Igari H, Nakajima H, Suzuki T, Hanaoka H, Nakada T, Ikehara Y, Yokote K, Nakayama T. 2022. Elevated My19 reflects the Ny19-containing microthrombi in SARS-Cov-2-induced lung exudative vasculitis and predicts COVID-19 severity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **119**: 1-11.
41. Jacobsen S, Vinther MA, Kjølgaard-Hansen M, Nilesen, LN. 2019. Validation of an equine serum amyloid A with an unusually broad working range. *BMC Vet Res* **15**: 462.
42. Jamie G, Wearn JG, Jessica K, Suagee JK, Crisman MV, Corl BA, Hulver MW, Hodgson DR, Geor RJ, McCutcheon LJ. 2012. Effects of the insulin sensitizing drug, pioglitazone, and

lipopolysaccharide administration on markers of systemic inflammation and clinical parameters in horses. *Vet Immunol Immunopathol* **145** :42-49.

43. Jayathilake WMNK, de Laat MA, Furr M, Risco C, Lacombe VA. 2023. Prolonged hyperinsulinemia increases the production of inflammatory cytokines in equine digital lamellae but not in striated muscle. *Vet J* **303**:106053.

44. Kale HA, Prabhu AV, Sinelnikov A, Branstetter B. 2016. Fat: friend or foe? A review of fat-containing masses within the head and neck. *Br J Radiol* **89**: 20150811.

45. Kang GS, Jo HJ, Lee YR, Oh T, Park HJ, Ahn GO. 2023. Sensing the oxygen and temperature in the adipose tissues-who's sensing what?. *Exp. Mol. Med* **55**: 2300-2307.

46. Kasgiwamura F, Avgaandorj A, Furumura K. 2001. Relationships among body size, and racing performance in Banei draft racehorses. *J. Equine. Sci* **12**: 1-7.

47. Kelso A, Vogel K, Steinacker JM. 2019. Ultrasound measurements of subcutaneous adipose tissue thickness show sexual dimorphism in children of three to five years of age. *Acta Paediatr* **108**: 514–521.

48. Kornasiewicz O, Grat M, Dudek K, Lewandowski Z, Gorski Z, Zieniewicz K, Krawczyk M. 2015. Serum levels of HGF, IL-6, and TGF- α after benign liver tumor resection. *J.advms* **60**: 173-177 .

49. Kornicka K, Śmieszek A, Węgrzyn AS, Röcken M, Marycz K. 2018. Immunomodulatory properties of adipose-derived stem cells treated with 5-azacytidine and resveratrol on peripheral blood mononuclear cells and macrophages in metabolic syndrome animals. *J. Clin. Med* **7**: 1-18.

50. Kozlov AP. 2022. Mammalian tumor-like organs. 2. Mammalian adipose has many tumor features and obesity is a tumor-like process. *Infect Agent Cancer* **17**: 15.

51. Kwaifa KI, Bahari H, Yong KY, Noor MS. 2020. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules* **10**: 291.
52. Li HX, Zhang F, Zhao D, Xin Z, Guo SQ, Wang SM, Zhang JJ, Wang J, Li Y, Yang GR, Yang JK. 2014. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults. *BMC Public Health* **14**: 311.
53. Lindberg MR. 2024. Diagnostic pathology soft tissue tumors. pp.48-53, 58-61. *In: Tumors of Adipose Tissue*, 4th ed. (Lindberg, M. R. ed.), ELSEVIER, Philadelphia.
54. Linnenkohl W, Mair T, Fewes D. 2013. Case report of atypical infiltrative lipomatosis of the equine mesojejunum. *Equine. Vet. Educ* **25**: 237-240.
55. Ludwig EK, Byron CR, Lahmers KK, Santos M. 2017. Frontal and caudal maxillary sinus lipoma in a horse. *Can Vet J* **58**:503-507.
56. Martin-Gimenez T, Aguirre-Pascasio CN, de Blas I. 2018. Beyond scoring systems: usefulness of morphometry considering demographic variables, to evaluate neck and overall obesity in Andalusian horses. *Animal* **12**: 597–605.
57. Martin-Gimenez, T, Aguirre-Pascasio, NC, de Blas I. 2018. Beyond scoring systems: usefulness of morphometry considering demographic variables, to evaluate neck and overall obesity in Andalusian horses. *Animal* **12**: 597-605.
58. Martinson KL, Coleman RC, Rendahl AK, Fang Z, McCue ME. J Anim Sci. 2014. Estimation of body weight and development of a body weight score for adult equids using morphometric measurements. *J Anim Sci* **92**: 2230-22308.
59. Marycz K, Szlapka-Kosarzewska J, Geburek F, Kornicka-Garbowska K. 2019. Systemic administration of rejuvenated adipose-derived mesenchymal stem cells improves liver metabolism in Equine Metabolic Syndrome (EMS)- new approach in veterinary regenerative

medicine. *Stem. Cell. Rev. Rep* **15**: 842-850.

60. Marzyńska D, Żaba R, Lacka K. 2023. Lipomas: genetic basis of common skin lesions and their occurrence in rare diseases. *Postepy Dermatol Alergol* **40**:481-486.

61. Matsuda S, Tani Y, Yamada M, Yoshimura K, Arizono N. 2001. Type 2-biased expression of cytokine genes in lung granulomatous lesions induced by *Nippostrongylus brasiliensis* infection. *Parasite Immunology* **23**: 219-226.

62. McCraw BM, Slocombe JOD. 1985. *Strongylus equinus*: development and pathological effects in the equine host. *Can J Comp Med* **49**: 372-383.

63. Meier JD, Grimmer JF. 2014. Evaluation and management of neck mass in children. *Am Fam Physician* **89**: 353-358.

64. Misawa H, Oda Y, Yamane K, Tetsunaga T, Ozaki T. 2021. Maximal resection of intramedullary lipoma using intraoperative ultrasonography: a technical note. *Acta Med Okayama* **75**: 239–242.

65. Moore JL, Siciliano PD, Pratt-Phillips SE. 2019. Effects of diet versus exercise on morphometric measurements, blood hormone concentrations, and oral sugar test response in obese horses. *J Equine Vet Sci* **78**: 38–45.

66. Morita Y, Takizawa, S, Kamiguchi H, Uesugi T, Kawada H, Takagi, S. 2007. Administration of hematopoietic cytokines increases the expression of anti-inflammatory cytokine (IL-10) mRNA in the subacute phase after stroke. *Neuroscience Research* **58**: 356–360.

67. Mourglia-Ettlin G, Marquies JM, Chabalgoity JA, Demattesi S. 2011. Early peritoneal immune response during *Echinococcus granulosus* establishment displays a biphasic behavior. *PLoS Negl Trop Dis* **5**: e1293.

68. Nielsen MK, Betancourt A, Lyons ET, Horohov DW, Jacobsen S. 2013. Characterization of the inflammatory response to anthelmintic treatment of ponies with cyathostomiasis. *Vet J* **198**: 457-462.
69. Nielsen MK, Loynachan AT, Jacobsen S, Stewart JC, Reinemeyer CR, Horohov DW. 2015. Local and systemic inflammatory and immunologic reactions to cyathostomin larvicidal therapy in horses. *Vet Immunol Immunopathol* **168**: 203-210.
70. Ninchoji T, Love DT, Smith RO, Hedlund M, Vestweber D, Sessa WC, Claesson-Welsh L. 2021. eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin. *eLife* **10**: 1-22.
71. Nishimura S. 2007. Adipose Tissue Remodeling and Malfunctioning in Visceral Obesity revealed by in vivo imaging. *Jpn Coll Angiol* **47**: 589-593.
72. Novello G, Segabinazzi LGTM, Lisboa FP, Canuto LE, Freitas-Dell'Aqua CP, Dell'Aqua JA Jr, Canisso IF. 2020. High or low body fat deposition in the presence of a normal oral sugar test is not associated with postthaw semen parameters in stallions. *J Equine Vet Sci* **95**: 103271.
73. Oikawa M, Ueno T, Yoshikawa H. 2004. Arterionecrosis of the equine mesentery in naturally occurring endotoxaemia. *J. Comp. Pathol* **130**: 75-79.
74. Otsuka M, Nishi Y, Tsukano K, Tsuchiya M, Lakritz J, Suzuki K. 2020. Sequential changes in hepatic mRNA abundance and serum concentration of serum amyloid A in cattle with acute inflammation caused by endotoxin. *J. Vet. Med. Sci* **82**: 1006-1011.
75. Panse N, Sahasrabudhe P, Chandanwale A, Joshi N. 2013. A rare case of horse shoe shaped lipoma of the upper extremity. *World J Plast Surg* **21**: 41-43.
76. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, Rood JC, Burk DH, Smith SR. 2009. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for

rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response.

Diabetes **58**: 718-725.

77. Passaro A, Miselli MA, Sanz JM, Nora ED, Morieri ML, Colonna R, Pišot R, Zuliani G.

2017. Gene expression regional differences in human subcutaneous adipose tissue. *BMC Genomics* **18**: 1-11.

78. Patil, SS., Shah, VR., Choudhary, VA. 2016. Rare Case of Retroperitoneal Lipomatosis in an Indian Woman. *J Radiol Case Rep* **10**: 23-30.

79. Pineda L, Alcázar JL, Caparrós M, Mínguez JA, Idoate MA, Quiceno H, Solórzano JL, Jurado M. 2016. Agreement between preoperative transvaginal ultrasound and intraoperative macroscopic examination for assessing myometrial infiltration in low-risk endometrioid carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* **47**: 369–373.

80. Plevin S, McLellan J. 2021. Comparison of ultrasonography and radiography with arthroscopy for diagnosis of dorsoproximal osteochondral fragmentation of the proximal phalanx in 56 Thoroughbred racehorses. *Equine Vet J* **54**: 649–661.

81. Pratt-Phillips S, Munjizun A, Janicki K. 2023. Visual assessment of adiposity in elite hunter ponies. *Equine Vet Sci* **121**:104199.

82. Pratt SM, Christian JA, Paige Jackson L, Hawkins JF, Sojka JE. 2008. What is your diagnosis? Peritoneal fluid from an Arabian horse after colic surgery. *Vet Clin Pathol* **37**: 253-255.

83. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, Meigs JB, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. 2010. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: 3701–3710.

84. Pricop MO, Balica NC, Poenaru M, Gotta AL, Baderca F, Petrescu PH, Urechescu HC. 2018. Lipomas of cervical area - clinical and pathological considerations. *Rom J Morphol Embryol* **59**: 533-542.
85. Resende NM, Gazzinell-Guimarães PH, Barbosa FS, Oliveira LM, Nogueira DS, Gazzinell-Guimarães AC, Túlio M, Amorim CCO, Oliveira MS, Caliari MV, Rachid MA, Volpato GT, Bueno LL, Geiger SM, Fujiwara T. 2015. New insights into the immunopathology of early *Toxocara canis* infection in mice. *Parasites & Vectors* **8**: 354.
86. Reynolds A, Keen JA, Fordham T, Morgan A. 2019. Adipose tissue dysfunction in obese horses with equine metabolic syndrome. *Equine. Vet. J* **51**: 760-766.
87. Reynolds CD, Ingram AN, Curley K, Lindsley J, Kruse J Schultz A. 2022. Posttraumatic nuchal pseudolipoma in a high school athlete after weight training. *BJR. Case. Rep* **7**: 1-3.
88. Rosa LP, Mallicote MF, Long TM, Brooks SA. 2020. Metabogenomics reveals four candidate regions involved in the pathophysiology of Equine Metabolic Syndrome. *Mol. Cell. Probes*. **53**: 101620.
89. Rossato M, Curtale G, Tamassia N, Castellucci M, Mori L, Gasperini S, Mariotti B, De Luca M, Mirolo M, Cassatella MA, Locati M, Bazzoni F. 2012. IL-10-induced microRNA-187 negatively regulates TNF α , IL-6, and IL-12p40 production in TLR4-stimulated monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**: E3101-10.
90. Sabek EAS, Salem HT. 2019. Technical factors affecting ultrasound breast tumor size as correlated with pathological type. *Medicina (Kaunas)* **55**: 713.
91. Sato M, Hosoyama M, Honzumi K, Watanabe M, Ninomiya N, Shigeta S, Suzuki H. 2003. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* **112**: 1103–1107.
92. Schedlbauer C, Blaue D, Gericke M, Blüher M, Starzonek J, Gittel C, Barehm W,

- Vervuert I. 2019. Impact of body weight gain on hepatic metabolism and hepatic inflammatory cytokines in comparison of Shetland pony geldings and Warmblood horse geldings. *PeerJ* **7**: 1-20.
93. Shinya U, Iwamura Y, Yamato O, Pambudi D, Widodo OS, Taniguchi M, Takagi M. 2022. Serum amyloid a concentrations of healthy and clinically diseased Japanese black breeding cattle- preliminary measurements for determining the cut-off concentrations. *Vet. Sci* **9**: 198.
94. Silva SR, Payan-Carreira R, Guedes CM, Coelho S, Santos A. S. 2016. Correlations between cresty neck scores and post-mortem nape fat measurements in horses, obtained after photographic image analysis. *Acta Vet Scand* **58**:60.
95. Silva SR, Payan-Carreira R, Quaresma M, Guedes CM, Santos AS. 2016. Relationships between body condition score and ultrasound skin-associated subcutaneous fat depth in equids. *Acta Vet Scand* **58**: 62.
96. Sioletic S, Cin PD, Fletcher CDM, Hornick JL. 2013. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas with prominent myxoid stroma: analysis of 56 cases. *Histopathology* **62**: 287-293.
97. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, Geloneze B. 2013. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* **78**: 874–881.
98. Stefaniuk-Szmukier M, Piórkowska K, Ropka-Molik K. 2023, Equine Metabolic Syndrome: a complex disease influenced by multifactorial genetic factors. *Genes* **14**:1544.
99. Studart-Soares ED, Costa FWG, Sousa FB, Alves APNNA, Osterne RLV. 2010. Oral lipomas in a Brazilian population: A 10-year study and analysis of 450 cases reported in the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **15**: e691-696.

100. Suga H, Eto H, Inoue K, Aoi N, Kato H, Araki J, Higashino T, Yoshimura K. 2009. Cellular and molecular features of lipoma tissue: comparison with normal adipose tissue. *Br J Dermatol* **161**: 819–825.
101. Takahashi Y, Dungubat E, kusano H, Ganbat D, Tomita Y, Odgerel S, Fukusato T. 2021. Application of immunohistochemistry in the pathological diagnosis of liver tumors. *Int. J. Mol. Sci* **22**: 5780.
102. Tharwat M, Buczinski S. 2012. Diagnostic ultrasonography in cattle with abdominal fat necrosis. *Can Vet J* **53**: 41–46.
103. Turk MAM, Klei TR. 1984. Effect of ivermectin treatment on eosinophilic pneumonia and other extravascular lesions of late *Strongylus vulgaris* larval migration in foals. *Vet. Pathol* **21**: 87-92.
104. Urbanek N, Zebeli Q. 2023. Morphometric measurements and muscle atrophy scoring as a tool to predict body weight and condition of horses. *Vet Sci* **10**:515.
105. Vachharajani V, Granger ND. 2009. Adipose Tissue: A Motor for the Inflammation Associated with Obesity. *IUBMB Life* **61**: 424-430
106. Vähätup M, Nättinen J, Aapola U, Uusitalo- Järvinen H, Uustialo H, Järvinen TAH. 2023. Proteomics analysis of R-Ras deficiency in oxygen induced retionopathy. *Int. J. Mol. Sci* **24**: 1-13.
107. Vanderperren K, Saunders JH. 2009. Diagnostic imaging of the equine fetlock region using radiography and ultrasonography. Part 1: Soft tissues. *Vet. J* **181**: 111–122.
108. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. 2017. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovasc Res* **113**: 1046-1054.
109. Volta A, Bonazzi M, Gnudi G, Gazzola M, Bertoni G. 2006. Ultrasonographic features of canine lipomas. *Vet Radiol Ultrasound* **47**: 589–591.

110. Waugh EM, Haining H, Harvie J, Ridyard AE, Eckersall, PD. 2022. Validation of an automated immunoturbidmetric assay for feline serum amyloid A. *BMC Veterinary Research* **18**: 359.
111. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. 2009. Soft tissues. pp. 1717-1726. *In*; Modern surgical pathology, Vol. 2, 2th.ed. (Weidner, N., Cote, R. J., Suster, S., and Weiss, L. M. ed.), Saunders, Philadelphia.
112. Weiss SW, Goldblum JR, Andrew F. 2008. Benign lipomatous tumors. pp. 429-463. *In*; Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors. 5th. ed. (Goldblum, J. R., and Andrew, F. ed), Mosby, Philadelphia.
113. WHO classification of Tumours Editorial Bord. 2020. Adipocytic tumours. pp. 13-17, 23-24. *In*: Soft tissue and bone tumours World Health Organization classification of tumours, vol. 3, 5th ed. (WHO classification of Tumours Editorial Bord. Ed.), World Health Organization, Geneva.
114. Williams S, Cooper J, Freeman S. 2014. Evaluation of normal findings using a detailed and focused technique for transcutaneous abdominal ultrasonography in the horse. *BMC Vet Res* **10**: S5.
115. Witkowska-Pilaszewicz OD, 'Zmigrodzka M, Winnicka A, Miśkiewicz A, Sterzelec K, Cywińska A. 2019. Serum amyloid A in equine health and disease. *Equine Vet J* **51**: 293-298.
116. Wronska A, Kmiec Z. 2012. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta. Physiol (Oxf)* **205**: 194-208.
117. Wu J, Cunha FQ, Liew FY, Weiser WY.1993. IL-10 inhibits the synthesis of migration inhibitory factor and migration inhibitory factor-mediated macrophage activation. *J Immunol* **151**: 4325-4332.

118. Yoshimura K, Eto H, Kato H, Doi K, Aoi N. 2011. In vivo manipulation of stem cells for adipose tissue repair/reconstruction. *Regen. Med* **6**: 33-41.
119. Yoshimura N, Tsuka T, Sunden Y, Morita T, Islam MS, Yamato O, Yoshimura T. 2021. Ophthalmic findings in a septic calf with the concurrent exhibition of meningitis and endophthalmitis. *J Vet Med Sci* **83**: 1648–1652.
120. Zhuang T, Abuzeid AMI, Hu J, Zhu S, Lu J, Zhou X, Chen X, Li G. 2022. Eukaryotic expression and immunogenicity of *Ancylostoma ceylanicum* calreticulin. *Parasitol Int* **91**: 102633.