農研機構
NARO 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構

牛の脳幹機能解析による牛海綿状脳症の臨床診断に関する研究

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2019-03-22
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 新井, 鐘蔵
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://doi.org/10.24514/00002137

研究紹介

学位取得者の論文要旨

牛の脳幹機能解析による牛海綿状脳症の臨床診断に関する研究

新井鐘蔵

Study on the clinical diagnosis of bovine spongiform encephalopathy using the brainstem auditory evoked potentials of cattle

Shozo Arai

牛海綿状脳症（BSE）は，異常プリオン蛋白質（PrP^{Sc}）の伝達によって生じる牛の致死性の神経変性疾患である。現在，BSE の確定診断は，死後の延髄材料を用いた PrP^{Sc} の検出によって実施されている。BSE における PrP^{Sc} の蓄積は，脳幹や脊髄などの特定部位に局在しており，これらの部位を牛が生きたまま採取して診断に用いることは極めて困難なことから，これまでのところ有効な BSE の生前診断技術は確立されていない。このため，農場段階で BSE の可能性を，簡便かつ非侵襲的に絞り込むことができる生前検査法の開発が行政や生産・獣医療現場で切望されている。BSE 罹患牛では，主として脳幹部において特徴的な病変を形成する。脳幹機能を評価する診断手法として，牛の聴性脳幹誘発電位（BAEP）測定法が開発できれば，BSE 罹患牛の脳幹機能障害の特徴の評価につながる。さらに，BAEP 測定法は，神経症状を示している牛に BSE の疑いがあるか否かを絞り込む有用な臨床診断法となる可能性がある。本研究では，牛が立位のまま，安全に牛の脳幹機能検査を実施できる牛の BAEP 測定法を開発し，BAEP を用いて BSE 罹患牛の脳幹機能障害の特徴を解析することで，BSE の臨床診断の可能性について検討した。

はじめに，牛への鎮静剤（キシラジン）の投与が，BAEP の波形形状，潜時，波間潜時，測定時間，波形のアーティファクト除去回数及び臨床所見におよぼす影響について，ホルスタイン種成牛を用いて検討した。鎮静処置群では，反芻（咀嚼運動）が停止し，体動も少なくかつ安静な立位の状態が保てられ，BAEP が安定的に測定できた。一方，無鎮静処置群では，反芻や体動が頻繁に生じ，それから発生したノイズ混入により，BAEP 波形の基線が不安定化し，安定した測定が困難であった。鎮静処置群と無鎮静処置群において，BAEP の潜時と波間潜時は，どの刺激音圧の強度でも有意な差はなかった。牛では鎮静剤の投与による BAEP の測定数値（潜時，波間潜時）への影響はなく，牛の体動や反芻を抑制できるため，無鎮静処置に比べて BAEP 導出波形の解析感度が改善された。これらのことから，BAEP 測定の際，牛へ鎮静剤を投与することは臨床的に有用であると考えられた。以上のように，鎮静剤を効果的に用いることで，牛を立位のまま，安定的に BAEP を測定できる手法が開発された。

次に，健康な黒毛和種成牛における BAEP 測定法と正常値を検討するとともに，ホルスタイン種と黒毛和種で BAEP の波形形状，潜時及び波間潜時等に品種間差があるか否かを比較検討した。ホルスタイン種及び黒毛和種ともに，BAEP 波形に明瞭な４つの主要な陽性波（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅴ）が検出されたが，Ⅳ波は両群の全ての牛で欠損していた。BAEP 波形の出現閾値は，ホルスタイン種では 65-75 dBnHL，黒毛和種では 75-85 dBnHL と両品種間で異なっていた。黒毛和種のⅠ-Ⅲ及びⅠ-Ⅴ波間潜時（IPL）は，ホルスタイン種に比べて有意（$P<0.05$）に短かった。以上のように，ホルスタイン種と黒毛和種では，BAEP 波形の出現閾値や波間潜時に品種間差があることから，牛における BAEP の臨床検査にあたっては，品種間差を留意して，測定することが必要であると考えられた。ここで開発した牛の BAEP 測定法は，測定数値

の再現性も良好で，牛を立位のまま，非侵襲的に牛の脳幹機能検査を実施することが可能である。鎮静剤の効果的な使用により，牛の体動も制御できることから，様々な神経症状を示す牛についても，脳幹機能検査を安全に実施することが可能な臨床検査法であると考えられた。

BSE 罹患牛を実験的に作製し，経時的に BAEP の波形形状，潜時及び波間潜時を測定解析することで，BSE 罹患牛における脳神経機能障害の特徴を明らかにするとともに，BSE 脳病変の形成や，臨床症状の発現と BAEP との関連について比較検討することで，BAEP 測定による BSE 臨床診断の可能性について検討した。BSE プリオン脳内接種牛のⅢ波とⅤ波の潜時は，脳内接種 14 ヶ月以降で左右両側性かつ進行性に遅延した。BSE プリオン脳内接種牛のⅤ波の潜時とⅠ - Ⅴ波間潜時は，脳内接種 22 及び 24 ヶ月後には対照牛のそれらに比べて，左右両側性に有意（$P<0.05$）に遅延した。さらに，BSE 罹患牛の BAEP 各波の電位は，対照牛のそれらと比べて低く，症状の進行に伴い電位低下の度合いは強くなった。前肢の震え等の神経症状を発現した BSE 罹患牛では，BAEP 波形の出現閾値が 95-105 dBnHL で，未発症牛の BAEP 波形の出現閾値 65-75 dBnHL に比べて，大幅に出現閾値が上昇したため，聴覚障害の併発が示唆された。また BAEP の潜時や波間潜時の遅延の程度は，BSE 罹患牛の脳幹の聴覚中枢路における空胞変性や PrP^{Sc} の蓄積等の病変形成と関連していた。以上のことから，BSE 罹患牛の脳神経機能障害の神経生理学的特徴は，脳幹の聴覚神経路における左右両側性の伝導遅延と電位低下であることを，BAEP 測定により初めて明らかにした。また BAEP 波形の潜時や波間潜時の測定・解析は，BSE 罹患牛における脳病変の進行段階や臨床症状の発現段階などの BSE 罹患牛の神経学的徴候を評価する上で，有用な臨床診断技術になり得ることが示された。

以上の一連の研究において，牛の脳幹機能検査としての BAEP 測定法を確立するとともに，BSE 罹患牛における脳幹機能障害の神経生理学的特徴を初めて明らかにし，脳幹機能解析による新しい BSE 臨床診断技術を開発した。今後，牛の BAEP 測定は，他の神経疾患牛との類症鑑別に関する研究を進めることで，農場現場で臨床応用が可能な検査法になると考える。

東京大学大学院農学生命科学研究科　博士（獣医学）
平成 21 年 3 月 2 日授与