

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 新井 鐘蔵

牛海綿状脳症 (BSE) は、異常プリオン蛋白質 (PrP<sup>Sc</sup>) 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脳材料を用いた PrP<sup>Sc</sup> の検出によって実施されている。BSE における PrP<sup>Sc</sup> 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 の可能性を簡便に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 罹患牛では脳幹において特徴的な病変形成が見られることから、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) 測定法を開発し、BSE 罹患牛の脳幹機能障害の特徴を評価することができれば、神経症状を示している牛について 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、牛を立たせたまま安全に牛の脳幹機能検査を実施することが可能な牛の 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 臨床診断の

可能性について検討した。

第1章 第1項では、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、体動も少なく安静な立位の状態が保て BAEP 測定は安定的に実施できた。一方、無鎮静処置群では反芻や体動が頻繁に見られ、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認められなかった。牛では鎮静剤の投与による BAEP の測定数値（潜時、波間潜時）への影響が認められず、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ることから、BAEP 測定時に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、本項において、鎮静剤を効果的に用いることで牛を立たせたまま安定的に BAEP を測定できる手法を開発した。

第1章 第2項では、第1項で開発した手法を用いて健康な黒毛和種成牛における BAEP 測定法と正常値について検討するとともに、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認められるかどうか比較検討した。ホルスタイン種及び黒毛和種ともに全ての牛の BAEP 波形において、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅴの明瞭な4つの主要な陽性波が認められ、Ⅳ波は両群ともに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 で黒毛和種では 75-85 dBnHL と両品種で異なっていた。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有意（ $P<0.05$ ）に短かった。以上のように、牛ではホルスタイン種と黒毛和種の間で、BAEP 波形の出現閾値や波間潜時に品種間差が認められることから、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を実施することが必要であると考えられた。本章で開発した牛の BAEP 測定法は、測定数値の再現性も良好で牛を立たせた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。

第2章では、実験的に BSE 罹患牛を作製し、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、脳病変の進行や臨床症状の発症と BAEP との関連について比較検討することで、BAEP による BSE 臨床診断の可能性について検討した。BSE 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の進行性の遅延が認められ、BSE 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 ヶ月後には対照牛に比べて左右両側性に有意 ( $P < 0.05$ ) に遅延していた。さらに、BSE 罹患牛の BAEP 各波の電位は対照牛と比べて低く、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が発症した BSE 罹患牛では BAEP 波形の出現閾値が 95-105 dBnHL で、未発症の牛の BAEP 波形の出現閾値 65-75 dBnHL に比べて、大幅な出現閾値の上昇が認められ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<sup>Sc</sup> の蓄積等の病変形成の進行段階を反映していた。以上のことから、BSE 罹患牛の脳神経機能障害の生理的な特徴として、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が進行性に生じることが BAEP 測定により初めて明らかになった。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症段階などの 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聴性脳幹誘発電位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 臨床診断技術を示した。