

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 新井 鐘蔵

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脳材料を用いた 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、これらの部位を牛を生かし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用な BSE の生前診断技術は確立されていない。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、この病変の特徴を脳幹機能の解析により評価できれば、BSE の臨床診断が可能になると考えられる。本研究では、牛を立たせたまま安全に脳幹機能検査を実施できる牛の聴性脳幹誘発電位 (BAEP) 測定法を開発し、この BAEP を用いて BSE 罹患牛の脳幹機能障害の特徴を解析し 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、牛への鎮静剤の投与が BAEP の波形形状や測定数値 (潜時、波間潜時) 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 測定が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 波形の基線が乱れ、安定した測定が困難であった。BAEP の潜時と波間潜時は、鎮静処置群と無鎮静処置群において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 の測定数値への影響が認められず、無鎮静処置に比べて BAEP 波形の解析感度や測定時間を改善できる効果が認められることから、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。

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 の波形形状及び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 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。

第 2 章では、実験的に作出した BSE 罹患牛を用いて、経時的に BAEP の測定・解析を行うことで BSE 罹患牛における脳幹機能障害の特徴を明らかにするとともに、脳病変や臨床症状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、脳内接種から 14 ヶ月以降で左右両側性の進行性の遅延が認められ、特に V 波では接種 22 ヶ月以降で対照牛に比べて有意 ($P < 0.05$) に遅延していた。一方、I 波と II 波の潜時については変化は認められなかった。また、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、対照牛の出現閾値 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。BAEP の潜時遅延が著しい中脳下丘では空胞変性や PrP^{Sc} の蓄積が著しく、BAEP の異常値が病変形成の進行段階を反映していた。以上のことから、BSE 罹患牛では症状の進行に伴い、BAEP 波形の III・V 波の潜時遅延と電位低下が左右両側性に生じることが初めて明らかになった。BAEP 波形の測定・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。

以上本論文は、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明らかにし、BSE の臨床診断技術に関し新しい知見を与えたもので、学術上、応用上貢献することが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)論文として価値あるものと認めた。