



Title	Studies on neuropathogenesis and neuroanatomical distribution of disease-specific prion protein in cattle experimentally infected with bovine spongiform encephalopathy [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	福田, 茂夫
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 乙第6898号
Issue Date	2013-12-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/54708">http://hdl.handle.net/2115/54708</a>
Rights(URL)	<a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Shigeo_Fukuda_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：福田 茂夫

### 学位論文題名

## Studies on neuropathogenesis and neuroanatomical distribution of disease-specific prion protein in cattle experimentally infected with bovine spongiform encephalopathy

（牛海綿状脳症実験感染牛における神経病理発生と  
異常型プリオンタンパク質の神経解剖学的分布に関する研究）

牛海綿状脳症（BSE : Bovine spongiform encephalopathy）は、1986年に英国で初めて確認された。その後、ヨーロッパ、アジアおよび北アメリカ諸国に広がった。1996年に報告された変異型クロイツフェルト・ヤコブ病は、BSEプリオンが混入した牛肉製品を消費したことに起因すると考えられている。従って、英国で発生して世界各地に広がった定型BSE（C-BSE: classical）の病理発生を解明することは重要である。しかしながら、牛を用いた実験感染の実施が難しいため、牛におけるC-BSEの病理発生に関する知見は、未だ十分でない。それゆえ、著者はC-BSEの神経病理発生を明らかにするため、C-BSE実験感染牛の臨床症状、PrP<sup>Sc</sup>の蓄積および空胞病変の関連性を調査した。さらに、2003年以降、非定型BSEと呼ばれる、C-BSEとは病型の異なるBSEの存在が日本を含め多くの国で報告された。そこで本論文では、筆者は日本で見つかったL型様非定型BSEであるBSE/JP24の特徴を、牛への実験感染により解析した。

第1章では、中枢神経のPrP<sup>Sc</sup>蓄積の経時変化と病気の臨床経過の関連性を評価するため、3つのC-BSE分離株を脳内接種したホルスタイン種牛の中枢神経系におけるPrP<sup>Sc</sup>の分布を解析した。接種10ヶ月後の牛では、PrP<sup>Sc</sup>の沈着は脳幹部および視床で検出されたが、空胞病変は認められなかった。接種16および18ヶ月後では、わずかな空胞病変が脳幹部と視床に検出されるが、大脳皮質には見られなかった。臨床症状を示す接種20から24ヶ月後において、強いPrP<sup>Sc</sup>の沈着が脳および脊髄の至る所で認められた。臨床症状が現れる平均月数は接種後19.7ヶ月であり、平均生存期間は接種後22.7ヶ月であった。これらの知見は、BSEの臨床症状が明らかになる約10ヶ月前にPrP<sup>Sc</sup>の蓄積が検出されることを示している。

C-BSE 発症牛は音への過敏症状のような聴覚異常が見られることから、第2章では、著者はC-BSE 接種牛の聴性脳幹部における神経病理学的変化に焦点をあてて解析した。臨床症状が現れる前（接種3、10、12および16ヶ月後）では、聴性脳幹神経核における空胞変化は無いか軽度であり、PrP<sup>Sc</sup>の沈着はわずかであった。同じく臨床症状を呈する前の接種後18および19ヶ月後に安楽殺した2頭の牛では、聴性脳幹経路において、軽度の空胞変性と中程度のPrP<sup>Sc</sup>の蓄積が見られた。臨床症状を示した牛（接種20ヶ月以降）では、他の聴性脳幹神経核および内側膝状体に比較し、下丘核ではスポンジ状変化が顕著であった。これらの病理学的発見は、PrP<sup>Sc</sup>の蓄積が付随するスポンジ状病変に特徴づけられる神経病理学的変化は、聴覚過敏と関連しているかもしれない。

牛のBSE病原因子は英国に端を発する一つの株と考えられてきた。しかしながら、神経病理学および分子表現型の異なる非定型BSEが近年欧州諸国、北アメリカおよび日本で報告されている。第3章では、日本で確認されたL型様非定型BSE（BSE/JP24）の特徴を明らかにするため、著者はBSE/JP24症例の脳乳剤をホルスタイン種に接種し、病気の臨床経過に加え、生化学的および神経病理学的特徴を調査した。BSE/JP24分離株はホルスタイン種牛に伝達した。潜伏期間、神経病理学的特徴および宿主の異常プリオンタンパク質の分子的性質に基づいて、L-BSEプリオンの性質は、従来型プリオンから明らかに区別でき、イタリアで見つかった牛アミロイド性海綿状脳症に酷似している。

結論として、本研究は、脳内接種した牛を用いて、臨床症状、PrP<sup>Sc</sup>の蓄積および空胞病変を解析することで、C-BSEの病理発生の一部を明らかにした。さらに、本研究は、日本のL-type非定型BSEであるBSE/JP24の生化学的および神経病理学的特徴を明らかにした。本研究の成果は、BSEの再発生のリスクと同様に国民へのBSEのリスクを低減するためのBSEのリスク解析とリスク管理に重要な情報を提供する。