HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第6898号
Issue Date	2013-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/54708
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shigeo_Fukuda_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）　　氏名：福　田　茂　夫

審査委員

主査	教授	堀　内　基　広
副査	特任教授	梅　村　孝　司
副査	教授	大　橋　和　彦
副査	教授	苅　和　宏　明

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）

要　約

牛海綿状脳症 (BSE：Bovine spongiform encephalopathy) は、1986 年に英国で初めて確認され、その後、発生は欧州諸国、北米、アジアに拡大した。1996 年に、BSE 病原体が食を介してヒトに感染した結果、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病が発生したことが報じられて以降、プリオン病は人獣共通感染症、食品媒介感染症と見なされるようになった。当初、BSE 病原体は一種であり、BSE は、英国で発生して世界各地に広がった BSE 病原体が原因となる定型 BSE (C-BSE: classical BSE) のみと考えられていたが、2003 年以降、日本を含め多くの国で、非定型 BSE と呼ばれる、C-BSE とは病型の異なる BSE の存在が報告されるようになった。BSE のリスクを評価する上で、牛における BSE の病理発生を解明することは重要である。しかし、牛を用いた実験感染の実施が難しいため、BSE の病理発生に関する知見は未だ十分でない。そこで本研究では、C-BSE の神経病理発生および日本で摘発された L 型様非定型 BSE の特徴を、牛を用いた実験感染により解析した。

C-BSE 感染牛における異常型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) の蓄積および神経病変出現の経時変化と臨床経過の関連性を評価するため、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^{Sc} と神経病変の分布を解析した。接種 10 ヶ月後の牛では、PrP^{Sc} の沈着は脳幹部および視床で検出されたが、空胞変性は認められなかった。接種 16 および 18 ヶ月後では、わずかな空胞変性が脳幹部と視

床に検出されたが、大脳皮質には認められなかった。臨床症状を示す接種 20 から 24 ヶ月後において、強い PrP^{Sc} の沈着が脳および脊髄の至る所で認められた。発症に至るまでの平均月数は接種後 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。これらの結果から、発症の 10 ヶ月前には検出可能な量の PrP^{Sc} の蓄積が始まり、その後空胞変性が出現し、発症に至ることが示唆された。

C-BSE 感染牛では、音に対する過敏症状や聴性脳幹誘発電位の異常等の聴覚機能異常が認められることから、C-BSE 接種牛の聴性脳幹経路における神経病理学的変化に焦点をあてて解析した。接種 3、10、12 および 16 ヶ月後の発症前では、聴性脳幹神経核など聴性脳幹経路に存在する各種神経核での PrP^{Sc} の沈着は僅かであり、空胞変性は無いか軽度であった。発症直前の接種 18 および 19 ヶ月後では、これらの神経核で、中程度の PrP^{Sc} の蓄積と軽度の空胞変性が見られた。接種 20 ヶ月以降の臨床症状を示した牛では、特に下丘核で空胞変性が顕著であった。従って、これらの聴性脳幹経路における PrP^{Sc} の蓄積に伴う空胞変性は、聴覚機能異常の原因となることが示唆された。

日本で確認された L 型様非定型 BSE である BSE/JP24 の特徴を明らかにするため、BSE/JP24 をホルスタイン種牛に接種し、臨床経過、神経病理学的特徴、および PrP^{Sc} の生化学的特徴を調べた。その結果、BSE/JP24 により生じる病態は C-BSE のものとは明らかに区別でき、イタリアで報告された牛アミロイド性海綿状脳症に酷似することを明らかにした。

以上、福田茂夫氏は、実施に困難を伴う牛を用いた感染実験に取り組み、牛における C-BSE の病理発生の一端を明らかにした。また、我が国で発生した L 型様非定型 BSE である BSE/JP24 の神経病理学的および生化学的特徴を明らかにした。研究成果は、BSE およびプリオン病の理解に貢献するのみならず、BSE のリスク評価に必要な科学的知見を提供した点、さらには BSE に関する啓蒙活動および教育研修等による獣医師等関係者の知識・技術レベルの向上に貢献した点で、その社会的意義も高く評価される。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者福田茂夫氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。