

氏名（本籍）	佐藤 淳（宮城県）
学位の種類	博士（獣医）
学位記番号	獣医博乙第60号
学位授与年月日	平成15年3月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	乳牛の血清 TRAP 活性値を用いた骨代謝評価法による乳熱発症 機序の基礎的研究と臨床応用
審査委員	主査 岩手大学 教授 内藤 善久 副査 帯広畜産大学 教授 山田 明夫 副査 岩手大学 教授 安田 準 副査 東京農工大学 教授 岩崎 利郎 副査 岐阜大学 教授 北川 均

論文の内容の要旨

乳熱は、分娩前後の乳牛に発生する代表的な代謝性疾患であり、その発生機序については未だ明らかにされていない。とくに、乳熱と骨代謝との関連性については多くの未解明な点がある。よって、本研究は、乳熱の発生と骨代謝との関連性を明らかにすることを目的として、はじめに乳牛で利用可能な骨代謝マーカーを検討し、酒石酸耐性酸フォスファターゼ（TRAP）が乳牛において有用な骨代謝マーカーであることを確認した。次いで、血清 TRAP 活性値を用いて、乳牛の骨代謝に及ぼす年齢、泌乳、給与飼料中の栄養素の影響を検討し、さらに分娩牛における血漿 Ca 濃度の変化と骨代謝活性の関連性や乳熱多発農家の骨代謝の特徴について検討を加えたものである。

第Ⅰ章では、従来から用いられている乳牛の骨代謝マーカーであるハイドロキシプロリン（HPR）に代え、測定法が簡便な血液中に存在する TRAP と骨特異性アルカリフォスファターゼ（BALP）についてそれらの有用性を検討した。その結果、血清中の TRAP および BALP 活性値と血清 HPR 濃度との相関性を観察したところ、両者で有意な相関性を観察した。しかし、レクチン結合性において乳腺由来アルカリフォスファターゼ（ALP）は BALP と同様の性質を有したこと、また分娩後に BALP 活性値が上昇したことから、泌乳中の乳牛の血清 BALP 活性値は骨以外に乳腺に存在する ALP の影響を受けると考えられた。血清 TRAP 活性値はヒトに比べ低値を示したが、泌乳の影響は認められず泌乳中の乳牛においても利用可能であることが確認された。

第Ⅱ章では、低 Ca 血症時の骨代謝と Ca 動態の変化を観察した。未経産牛に対して無処置の状態および 6 週間にわたるエチドロン酸 2Na 投与によって作出した骨代謝抑制状態において、EDTA 負荷による実験的低 Ca 血症を実施した。骨形態計測学的観察では、海綿骨において吸収面は全くみられず、骨代謝抑制状態では骨吸収が完全に抑制されていた。実験的低 Ca 血症時の血漿 Ca 濃度の変化では、無処置に比べ骨代謝抑制状態では著しい低下が観察され、血中 Ca 濃度の調節にお

ける骨代謝活性の重要性を確認した。また、血漿中の TRAP および BALP 活性値の変化から、低 Ca 血症時に骨から動員される Ca は、はじめに骨形成に利用される細胞外液中の Ca が動員され、骨吸収による Ca 動員量の増加は血中 Ca が低下してから約 48 時間後に生じることを明らかにした。

第Ⅲ章では、骨代謝は、加齢および泌乳によって骨代謝に変化は認められなかったが、給与飼料成分のうち Ca 充足率によって骨代謝は影響されることを示唆した。血清 TRAP 活性値は、Ca 充足率が 140%以上、100%未満、100-119%、120-139%の順で高い値が観察された。また、Ca 充足率の違いにより 1, 25-ジヒドロキシビタミン D の血中濃度や上皮小体ホルモン (PTH) 濃度によって骨代謝は影響を受けることが考えられた。

第Ⅳ章では、分娩前後の乳牛 8 頭について、血漿 Ca 濃度の変化と骨代謝との関連性について個体ごとに検討した。8 頭中 1 頭で分娩時に乳熱が発症したが、この乳熱牛では他の 7 例で観察された一時的な PTH の増加は観察されず、PTH の分泌不全が直接的な乳熱の原因であることが考えられた。また、この乳熱牛では血漿 TRAP 活性値も低く、分娩後 20 日後に至っても増加しなかった。骨代謝の低下は PTH の分泌不全に起因した可能性が考えられ、また骨以外の Ca 調節器官も PTH の分泌不全により不活発な状態であったと考えられた。

第Ⅴ章では、乳熱多発農家 2 戸と低発生農家 2 戸で飼養されている乾乳期から泌乳後期の乳牛 83 頭について血清 TRAP 活性値による骨代謝の評価と代謝プロファイルテストを行った。乳熱低発生農家の血清 TRAP 活性値は乾乳期に低く、泌乳期で高い傾向がみられたが、多発農家では乾乳期と泌乳期では違いはみられなかった。これらの骨代謝の違いは、給与飼料の Ca と P 充足率および Ca/P 比に影響されることが考えられた。多発農家の 1 戸においては他の農家と比較して乾乳期の血清 TRAP 活性値は低い値が観察されたことから、骨代謝活性の低下は乳熱発生の一因と考えられた。

本研究の結果により、骨代謝の評価における血清および血漿中の TRAP 活性値の有用性を確認することが出来た。また、乳熱多発農家では TRAP 活性値の低値が観察されたことから、乳熱発症と骨代謝の低下とは関連性があると考えられた。以上より、血清 TRAP 活性値の測定は乳熱の発生における予防獣医学的な観点から臨床現場に十分応用できる可能性を有していることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

申請者佐藤 淳氏の学位論文の内容は、乳熱発症と骨代謝の関連性についての研究である。本論文では、骨代謝マーカーを用いて骨代謝を評価し、乳熱発生における骨代謝の影響について基礎的な検討と臨床応用を試み、多くの知見を得ている。得られた成績は次の 5 つに大別することができる。

1. 簡便に測定可能な骨代謝マーカーとして酒石酸耐性酸フォスファターゼ (TRAP) と骨特異性アルカリフォスファターゼ (BALP) の有用性を検討した。血清中の TRAP および BALP 活性値と血清ヒドロキシプロリン濃度との相関性を観察したところ、両者で有意な相関性が観察された。TRAP は BALP に比べ泌乳の影響を受けないことから、血清 TRAP 活性値は泌乳期乳牛においても利用可能な骨代謝マーカーであることを確認した。

2. 未経産牛に対して無処置の状態および骨代謝抑制状態において、EDTA 負荷による実験的低 Ca 血症を実施したところ、骨形態計測学的観察では、海綿骨において吸収面は全くみられず、骨代謝抑制状態では骨吸収が完全に抑制されていた。実験的低 Ca 血症時の血漿 Ca 濃度の変化では、無処置に比べ骨代謝抑制状態では著しい低下が観察され、血中 Ca 濃度の調節における骨代謝活性の重要性を確認した。

3. 骨代謝は、加齢および泌乳によって変化は認められなかったが、給与飼料成分のうち Ca 充足率によって影響されることが示唆された。その機序として、Ca 充足率の違いにより腸管での Ca 吸収様式にともなう 1,25-ジハイドロキシビタミン D の血中濃度や、Ca 摂取状態により影響を受ける上皮小体ホルモン (PTH) によって骨代謝は影響を受けることが考えられた。

4. 分娩前後の乳牛 8 頭について、血漿 Ca 濃度の変化と骨代謝との関連性について個体ごとに検討した。8 頭中 1 頭で分娩時に乳熱が発症したが、この乳熱牛では他の 7 例で観察された一時的な PTH の増加は観察されず、PTH の分泌不全が直接的な乳熱の原因であることが考えられた。また、この乳熱牛では血漿 TRAP 活性値も低く、骨代謝の低下は PTH の分泌不全に起因した可能性が考えられた。

5. 乳熱多発農家 2 戸と低発生農家 2 戸で飼養されている乾乳期から泌乳後期の乳牛 83 頭について血清 TRAP 活性値による骨代謝の評価を行った。乳熱低発生農家の血清 TRAP 活性値は乾乳期に低く、泌乳期で高い傾向がみられたが、多発農家では乾乳期と泌乳期では違いはみられなかった。多発農家の 1 戸においては他の農家と比較して乾乳期の血清 TRAP 活性値は低い値が観察されたことから、骨代謝活性の低下は乳熱発生の一因と考えられた。

以上のように、血清 TRAP 活性値を用いた骨代謝の評価法により乳熱発症と骨代謝の低下には関連性があることを本論文は明らかにした。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

1) 題 目 : Serum activities of tartrate-resistant acid phosphatase and bone specific alkaline phosphatase as indices of bone metabolism in the cow

著 者 名 : SATO, Jun OKADA, Keiji FUKUDA, Satoshi SATO, Reeko
YASUDA, Jun and NAITO, Yoshihisa

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : 64 (7) : 653~655, 2002

- 2) 題 目：乳熱多発農家と低発生農家における乳牛の血清酒石酸耐性酸ホスファターゼ活性値

著 者 名：佐藤 淳、岡田啓司、佐藤れえ子、安田 準、内藤善久

学術雑誌名：日本獣医師会雑誌

巻・号・頁・発行年：55 (9) : 580~583, 2002

- 3) 題 目：Association between changes in plasma calcium concentration and plasma tartrate-resistant acid phosphatase activity in periparturient cows

著 者 名：SATO, Jun SATO, Reeko TAKAGI, Aiko GOTO, Taichi OKADA, Keiji YASUDA, Jun and NAITO, Yoshihisa

学術雑誌名：The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年：in press

既発表学術論文

- 1) 題 目：牛ハイエナ病の実験的発症試験

著 者 名：高木 久、佐藤 淳、福田 俊、武田久男、佐藤れえ子、内藤善久

学術雑誌名：家畜生化学

巻・号・頁・発行年：31 (2) : 63~70, 1994

- 2) 題 目：ホルスタイン種育成雄牛の血漿ビタミンA, D, E濃度と肝臓ビタミンA量

著 者 名：佐藤 淳、佐藤れえ子、高木 久、後藤太一、内藤善久

学術雑誌名：日本獣医師会雑誌

巻・号・頁・発行年：48 (5) : 307~311, 1995

- 3) 題 目：黒毛和種牛糖尿病例の尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ活性とアイソザイム

著 者 名：佐藤れえ子、山村和紀、赤川理津子、御領政信、佐藤 淳、水谷 尚、岡田啓司、内藤善久

学術雑誌名：日本獣医師会雑誌

巻・号・頁・発行年：48 (6) : 391~395, 1995

- 4) 題 目：上皮小体萎縮と血漿ビタミンD代謝物濃度低下をともなう犬の肺性
肥大性骨関節症の一例
著 者 名：佐藤れえ子、高沢和子、富澤伸行、高木 久、添田 聡、佐藤 淳、
内藤善久
学術雑誌名：日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年：48 (11)：879～882, 1995
- 5) 題 目：Experiment studies on bovine hyena disease induced by administration of excessive
vitamin AD3E Premix, vitamin A, or vitamin D3
著 者 名：TAKAKI, Hisashi FUKUDA, Satoshi IIDA, Haruzo SATO, Jun
SATO, Reeko and NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名：The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年：58 (4)：311～316, 1996
- 6) 題 目：Urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in healthy cattle
著 者 名：SATO, Reeko NAKAJIMA, Naoko SOETA, Satoshi SATO, Jun and
NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名：American Journal of Veterinary Research
巻・号・頁・発行年：58 (11)：1197～1200, 1997
- 7) 題 目：著しい低アルブミン血症を呈した乳牛の1例
著 者 名：佐藤 淳、森 高啓、首藤文榮、御領政信、佐藤れえ子、内藤善久
学術雑誌名：日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年：50 (11)：649～652, 1997
- 8) 題 目：A case of cushing's disease with hyperglycemia in a pony
著 者 名：SATO, Jun SATO, Reeko ITOH, Kazumi TSUJIMOTO, Tsunenori
FUJII, Etsuko GORYO, Masanobu and NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名：Journal of Equine Science
巻・号・頁・発行年：10 (1)：17～20, 1999
- 9) 題 目：N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in urine of cows with renal parenchymal
lesions
著 者 名：SATO, Reeko SANO, Yasuhiko SATO, Jun and NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名：American Journal of Veterinary Research
巻・号・頁・発行年：60 (4)：410～413, 1999

- 10) 題 目：避妊手術後に発情回帰した猫の血中性ステロイドホルモン値
著 者 名：佐藤 淳、石川 潤、池田和弘、富沢 舜、佐藤れえ子、三宅陽一
学術雑誌名：日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年：52 (6)：371～373, 1999
- 11) 題 目：乳牛の心筋壊死病変を伴う低カルシウム血症の臨床所見
著 者 名：山岸則夫、佐藤 淳、佐藤れえ子、内藤善久
学術雑誌名：日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年：52 (8)：493～497, 1999
- 12) 題 目：Experimental hypocalcemia induced by hemodialysis in goats
著 者 名：YAMAGISHI, Norio OISHI, Asako SATO, Jun SATO, Reeko and
NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名：The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年：61 (12)：1271～1275, 1999
- 13) 題 目：乳熱の既往歴を持ち心筋壊死病変を有した分娩後低 Ca 血症乳牛の 1 例
著 者 名：山岸則夫、佐々木一弥、佐藤 淳、佐藤れえ子、内藤善久
学術雑誌名：動物臨床医学
巻・号・頁・発行年：8 (3)：175～181, 1999
- 14) 題 目：Effects of oral administration of "Rumen-Bypass" vitamin D3 on vitamin D and
calcium metabolism in periparturient cows
著 者 名：YAMAGISHI, Norio DOHMAE, Hiroshi SHIRATO, Ayako SATO, Jun
SATO, Reeko and NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名：The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年：62 (4)：403～408, 2000
- 15) 題 目：日本短角牛における先天性リンパ水腫の 3 例
著 者 名：佐藤 淳、佐藤れえ子、畠山直一郎、三宅陽一、御領政信、内藤善久
学術雑誌名：日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年：54 (2)：95～98, 2001

- 16) 題 目 : Pituitary chromophobe carcinoma with a low level of serum gonadotropin and an aspermatogenesis in a dog
著 者 名 : SATO, Jun SATO, Reeko KINAI, Mitsuru TOMIZAWA, Nobuyuki
OSAWA, Takeshi NAKADA, Ken YANO, Atsushi GORYO, Masanobu
and NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 63 (2) : 183~185, 2001
- 17) 題 目 : Idiopathic thrombocytopenia in Japanese black cattle
著 者 名 : YASUDA, Jun OKADA, Keiji SATO, Jun SATO, Reeko
TACHIBANA, Yuko TAKASHIMA, Keisuke and NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 64 (1) : 87~89, 2002
- 18) 題 目 : Clinical availability of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase index in dogs with urinary diseases
著 者 名 : SATO, Reeko SOETA, Satoshi MIYAZAKI, Masao SYUTO, Bunei
SATO, Jun MIYAKE, Yoh-Ichi YASUDA, Jun OKADA, Keiji and
NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 64 (4) : 361~365, 2002
- 19) 題 目 : Urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease
著 者 名 : SATO, Reeko SOETA, Satoshi SYUTO, Bunei YAMAGISHI, Norio
SATO, Jun and NAITO, Yoshihisa
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 64 (4) : 367~371, 2002
- 20) 題 目 : 子宮蓄膿症犬にみられた高アルカリホスファターゼ血症とアイソザイムの特徴
著 者 名 : 佐藤 淳、安田 準、村岡 登、佐藤れえ子、富澤伸行、三宅陽一、
岡田啓司、内藤善久
学術雑誌名 : 日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年 : 55 (6) : 367~370, 2002