

氏 名 (本籍)	高 木 久 (福島県)
学 位 の 種 類	博士 (獣医学)
学 位 記 番 号	獣医博甲第 27 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 8 年 3 月 14 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岩手大学
学 位 論 文 題 目	牛ハイエナ病の病因に関する研究
審 査 委 員	主査 岩手大学 教授 内 藤 善 久 副査 東京農工大学 教授 金 田 義 宏 副査 岩手大学 教授 谷 口 和 之 副査 帯広畜産大学 教授 更 科 孝 夫 副査 岐阜大学 教授 佐々木 榮 英

論 文 の 内 容 の 要 旨

牛ハイエナ病は、骨端軟骨板に起因した後肢骨の成長障害を特徴とし、病牛の外貌がハイエナのそれに似る疾患である。その病因については未だ明確な結論を出すには至っていない。本研究は、牛ハイエナ病の病因としてその関与が示唆されたビタミンAD₃E (V-AD₃E) 剤と発症との関連を明らかにすることを目的とし、とくにビタミンA (V-A) またはビタミンD₃ (V-D₃) の大量投与が骨代謝と骨端軟骨板に及ぼす影響について、野外発症例の検索とともに実験的な検討を行った。

牛ハイエナ病と臨床診断された12～17カ月齢の野外発症例11頭について、V-AD₃E剤の投与の有無および量を調査した結果、全頭に共通して1カ月齢以内に大量のV-AD₃E剤が連日経口投与されていた。その投与量は、日量としてV-Aが約10～100万LU、V-D₃が約1～10万LUと推定された。血液生化学的には、一部の症例がレチノールと25OHD濃度において著しい低値を示した。これは、V-AD₃E剤の大量投与後11カ月以上経過しているため、その間のV-AまたはビタミンD (V-D) の摂取量が低下したためと推察された。骨形態計測を行った2頭では、骨代謝の低回転による骨形成の低下が認められた。剖検した3頭では、骨端軟骨板に起因した長骨の成長障害が認められた。以上、牛ハイエナ病の発症には哺乳期のV-AD₃E剤の連日の大量投与が関与していることが強く示唆された(東北家畜臨床研誌 16, 1, 1993)。

次に、野外発症例の検索に基づきV-AD₃E剤の大量投与と牛ハイエナ病の発症との関連

を明らかにするために実験的な発症試験を行った。V-AD₃E剤、V-AあるいはV-D₃の単剤を哺乳期の子牛へ生後7日齢から10日間大量経口投与したところ、V-AD₃E剤（日量V-A 300万IU、V-D₃ 30万IU、V-E 1,200IU）を投与した2頭中2頭、その半量を投与した2頭中1頭および日量V-A 300万IUを投与した2頭中1頭の計4頭に発症が認められたが、日量V-D₃ 30万IUを投与した2頭では観察されなかった。臨床症状では、V-Aのみを投与され発症した1頭に比較してV-AD₃E剤を投与され発症した3頭は、発症年齢で早く、体重増加率の低下および後肢だけでなく前肢の成長障害も重度であった。また、すべての発症牛においてV-Aの過剰を示すレチニルパルミテートが1カ月齢まで血中に検出された。骨形態計測の結果では、対照牛に比較して発症牛の50日齢の骨代謝は低回転を示し、12カ月齢の骨量は低値を示した。V-D₃投与の非発症牛の骨量は年齢の増加とともに低値を示した。骨端軟骨板の観察では、V-A単独投与の発症牛では脛骨近位のみ、V-AD₃E剤投与の発症牛では大腿骨遠位および脛骨近位の骨端軟骨板において部分的な消失が認められた。また、発症牛は対照牛に比較して予備軟骨帯および増殖帯の軟骨細胞は扁平化し、軟骨細胞数が少なく、軟骨の基質線維は細く高密度であった。以上、牛ハイエナ病は、V-Aが軟骨細胞および骨芽細胞の分化と増殖の活性を抑制するために発症することが示唆された。また、V-D₃がV-Aのこれらの抑制的な作用を重篤化することも示唆された

（家畜生化学 31, 2, 1994, J. Vet. Med. Sci. 58, 4, 1996, 印刷中 & J. Vet. Med. Sci. 58, 5, 1996, 印刷中）。

さらに、V-AまたはV-D₃が骨代謝および骨端軟骨板に及ぼす影響を検索するために、大量のV-AまたはV-D₃を4週齢のラットへ投与し、12週齢に観察した。その結果、V-Aの大量投与は、用量に比例して四肢骨とくに後肢骨に強く成長障害を起こし、骨代謝の低回転を引き起こした。骨端軟骨板の観察では、V-Aの大量投与は柱状配列の構造的な崩壊だけでなく、部分的な消失を引き起こした。V-D₃の大量投与は、用量に比例して四肢骨の成長障害と骨代謝の著しい低回転を引き起こしたが、骨端軟骨板に構造的な変性を引き起こさなかった。以上、成長期の動物へのV-AまたはV-D₃の大量投与では、用量に比例してV-Aは主に骨端軟骨板に障害を与え、V-D₃は主に骨代謝を抑制し、両者の作用部位はそれぞれ異なることが明らかとなった。

V-D₃またはビタミンE（V-E）がV-Aの大量投与による長骨の成長障害に及ぼす影響を検索するために10週齢のラットを用いて、長骨の長軸方向への成長速度および骨代謝について観察を行った。その結果、脛骨の長軸方向の成長速度では、V-D₃はV-Aとともに抑制的に作用したが、V-EはV-Aの抑制的な作用を軽減した。骨代謝に関しては、V-D₃およびV-Eの投与により骨量が対照群より有意な高値を示した。これは、V-D₃が石灰化速度を亢進させ、V-Eは直接的に骨形成を亢進させる可能性は低いことから間接的な作用によると推察された。以上、V-Aの長骨の成長障害をV-D₃は重篤化させ、V-Eは軽減した。

結論として、牛ハイエナ病の病因は子牛へのV-Aの大量投与であるということを明らかにした。

審 査 結 果 の 要 旨

申請者高木 久君の博士（獣医学）の学位論文の内容は、牛ハイエナ病の病因論に関する研究である。本症は、後肢骨の成長障害を特徴とし、病牛の外貌がハイエナのそれに似ていることからつけられた病名であるが、その病因は未だ確定されていない。よって、本論文は、牛ハイエナ病の病因としてその関与が示唆されたビタミンAD₃E（V-AD₃E）剤と発症との関連を明らかにすることを目的とし、野外発症例の調査、子牛を用いた発症試験、さらに、ラットにおけるビタミンA（V-A）またはビタミンD₃（V-D₃）の投与が骨代謝と骨端軟骨板に及ぼす影響について詳細な検討を行ったものである。得られた成績は、次の4つに大別することが出来る。

1. 野外発症例の調査においては、牛ハイエナ病と臨床診断された12～17カ月齢の11頭を用い、V-AD₃E剤の投与の有無および量を調査した。その結果、全頭に共通して1カ月齢以内に大量のV-AD₃E剤が連日経口投与されていた。その投与量は、日量としてV-Aが約10～100万I.U.、V-D₃が約1～10万I.U.と推定された。これらの結果は、子牛へのV-AD₃E剤の大量投与が牛ハイエナ病の発症に関与していることを強く示唆するものであった。

2. 野外発症例の検索に基づき、子牛へV-AD₃E剤、V-AまたはV-D₃を大量投与して牛ハイエナ病の発症試験を行った。各ビタミン剤を子牛に7日齢から10日間大量に経口投与したところ、V-AD₃E剤（日量V-A 300万I.U.、V-D₃ 30万I.U.、V-E 1,200I.U.）を投与した2頭中2頭、その半量を投与した2頭中1頭および日量V-A 300万I.U.を投与した2頭中1頭の計4頭にハイエナ病の発症が認められた。一方、V-D₃ 30万I.U.を投与した2頭ではハイエナ病は観察されなかった。また、すべての発症牛においてV-Aの過剰を示すレチニルパルミテートが1カ月齢まで血中に検出された。骨形態計測の結果では、対照牛に比較して発症牛の骨量は12カ月齢で低値を示した。骨端軟骨板の観察では、V-A単独投与の発症牛では脛骨近位のみ、V-AD₃E剤投与の発症牛では大腿骨遠位および脛骨近位の骨端軟骨板が部分的に消失していた。さらに、発症牛では対照牛に比較して予備軟骨帯および増殖帯の軟骨細胞は扁平化し、その数は減少していた。以上により、牛ハイエナ病は、V-Aが軟骨細胞および骨芽細胞の分化と増殖の活性を抑制することによって発症することが示唆された。

3. 本発症試験の結果により、発症に個体差のあることが示唆されたため、ラットを用い、V-AまたはV-D₃が骨代謝および骨端軟骨板に及ぼす影響を検討した。その結果、V-Aの大量投与は、投与量に比例して四肢骨とくに後肢骨に強い成長障害を起こし、骨代謝の低回転をもたらした。骨端軟骨板の観察では、V-Aの投与量に比例して柱状配列の構造的な崩壊だけでなく、部分的な消失も引き起こした。以上、投与量に比例してV-Aは主に骨端軟骨板に障害を与え、V-D₃は主に骨代謝を抑制していた。この所見は、両者の作用部位がそれぞれ異なることを明ら

かにした。

4. $V\cdot D_3$ またはビタミンE ($V\cdot E$) が $V\cdot A$ の大量投与による長骨の成長障害に及ぼす影響をラットを用いて検索した結果、脛骨の長軸方向の成長速度に対して、 $V\cdot D_3$ は $V\cdot A$ とともに抑制的に作用したが、 $V\cdot E$ は $V\cdot A$ の抑制的な作用を軽減した。また、 $V\cdot D_3$ および $V\cdot E$ の前投与により骨量は対照群より有意な高値を示した。これらの結果から、 $V\cdot D_3$ は $V\cdot A$ の長骨の成長障害を重篤化させるとともに石灰化速度を亢進させること、また、 $V\cdot E$ は骨形成を亢進させる間接的な作用を有していることが示唆された。

これらの一連の研究から、申請者は、牛ハイエナ病の病因は子牛への $V\cdot A$ の大量投与であることを明らかにした。この結論は、今後さらに $V\cdot A$ の骨端軟骨板に対する影響を細胞レベルでより詳細に解明しうる可能性を示唆しているものであり、極めて貴重な知見を提供しているものと考えられる。

審査委員会は、本提出論文ならびに基礎となる学術論文2編および既発表論文7編について慎重に審査した結果、博士（獣医学）の学位論文としてふさわしい内容であると認定した。