

氏名（本（国）籍）	千葉史織（岩手県）				
主指導教員氏名	帯広畜産大学 教授 古林与志安				
学位の種類	博士（獣医学）				
学位記番号	獣医博甲第435号				
学位授与年月日	平成27年3月13日				
学位授与の要件	学位規則第3条第2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	帯広畜産大学				
学位論文題目	ウシの視覚路変性に関する病理学的研究				
審査委員	主査	帯広畜産大学	教授	猪熊	壽
	副査	帯広畜産大学	教授	古林	与志安
	副査	岩手大学	教授	御領	政信
	副査	東京農工大学	教授	渋谷	淳
	副査	岐阜大学	教授	柳井	徳磨

#### 学位論文の内容の要旨

視覚路の変性疾患は、ヒトを含む様々な動物種で報告されており、ビタミン A 欠乏、ビタミン B12 欠乏、網膜や視神経に対する傷害あるいは圧迫などが原因に挙げられる。ウシでは、成牛の時期にビタミン A が欠乏すると、網膜の視細胞が脱落することが知られている。発生期にビタミン A が欠乏した子牛では、骨の発育障害により視神経管狭窄が起こり、圧迫を受けた視交叉は変性することが知られているが、ウシにおける視覚路変性の発生の詳細については不明な点が多い。また、先天性牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）感染では、視覚路変性の報告はないものの、網膜異形成や視神経低形成といった視覚路病変がみられることが知られている。我々の研究室では、両側の視索においてグリオシスを特徴とする変性が観察された黒毛和種牛の症例を 1 例経験した。しかしながら、この症例では明らかな眼症状はみられておらず、本病変の臨床的な意義については不明であった。また、腫瘍性病変により視神経や視交叉が圧迫された動物では、圧迫部位を起点に脳側（中枢側）に変性が起こることは知られているが、網膜側（末梢側）を含めた視覚路全域を対象とした病理形態学的変化の詳細は検討されていない。そこで本研究は、黒毛和種、ホルスタイン種および交雑種のウシの視覚路を検索し、本研究の契機となった黒毛和種牛でみられた視覚路変性の発生状況とその詳細な病理像を明らかにし、原因学的検討を加えること、および圧迫性視覚路変性の詳細な病理像を明らかにすることを目的として実施した。

第 1 章では、本研究の契機となった黒毛和種牛の両側の視索でみられた病変の臨床的意義とその病理像を明らかにするために、視神経管の狭窄および視覚路を圧迫するような腫瘍性病変がみられない 60 例（黒毛和種 41 例、ホルスタイン種 13 例、交雑種 6 例）のウシの視覚路の検索を行い、視覚路変性の発生状況とその病理像を調べた。検索例のうち、8 例の黒毛和種牛にのみグリオシスを特徴とする変性変化が、視神経、視交叉および視索で観察された。網膜では、視細胞の脱落、神経節細胞の脱落や網膜萎縮といった著変はみられていないが、神経節細胞層および神経線維層においてグリア細線維性酸性タンパク（GFAP）に対する強い免疫染色性が示された。視覚路変性が観察された黒毛和種牛の年齢や臨床症状に共通性はみられていないが、いずれの症例においても視

覚路に限局した同様の変性性変化が認められたことから、本視覚路変性は黒毛和種牛に散発性に発生がみられる病変である可能性が示唆された。また、明らかな眼症状を呈していない黒毛和種牛においても視覚路変性が認められていることから、本視覚路変性の臨床的意義は低いと結論した。

第2章では、第1章で見出された視覚路変性について、既知である視神経への傷害因子の関与の有無を直接的に解明するために、ビタミンA欠乏、ビタミンB12欠乏および先天性BVDV感染について、血清が保存されていた症例を対象に原因学的検討を行った。視覚路変性がみられた8例の黒毛和種群と、視覚路変性がみられなかった11例の黒毛和種群について血清中ビタミンA濃度を測定した結果、統計学的に2群間に有意差はみられなかった。視覚路変性がみられた7例の黒毛和種群と、視覚路変性がみられなかった11例の黒毛和種群について血清中ビタミンB12濃度を測定した結果、統計学的に2群間に有意差はみられなかった。視覚路変性がみられた6例の黒毛和種群についてRT-PCR法を用いてBVDV遺伝子の検出を試みたが、いずれの症例においてもBVDV遺伝子は検出されなかった。以上より、黒毛和種牛に認められた視覚路変性にこれら既知の傷害因子は関与していないことを示した。

第3章では、圧迫性視覚路変性の病理像を明らかにするために、腫瘍性病変により視覚路が圧迫された3例のホルスタイン種のウシの検索を行い、網膜側を含む視覚路全域の病理形態学的変化について詳細を検討した。片側性に視神経が圧迫されていた症例1と症例2では、圧迫部位と同側の視神経と視交叉、および圧迫部位と対側の視索で病変の程度が強く、視覚路変性の程度に左右差がみられた。また、圧迫点が網膜側に近いこれら2例では、圧迫部位と同側網膜の神経線維層と神経節細胞層でGFAPに対する免疫染色性が増しており、網膜、視神経、視交叉および視索の領域で病変が広範に認められた。一方、頭蓋内で視交叉の両側が圧迫されていた症例3では、圧迫部位より脳側である両側の視交叉から視索にかけて強い病変がみられた。さらに、圧迫点より網膜側である両側視神経においても、軽度ながら同質の変性が認められた。また、網膜では著変はみられなかった。以上より、圧迫性視覚路変性では、圧迫部位によって病変程度は様々であるものの、圧迫点より網膜側でも変性性変化が出現することを明らかにした。

以上の結果から、上述した視神経を傷害するとされている既存の原因以外で起こる視覚路変性が、黒毛和種牛に散発性に発生することが明らかにした。また、圧迫性視覚路変性では、圧迫点より網膜側においても変性性変化が出現することを明らかにした。

## 審 査 結 果 の 要 旨

ウシの視覚路病変については未解明な点が多い。本論文は、黒毛和種牛で見出した視覚路変性の発生状況、臨床的意義とその病理像を明らかにし、原因学的検討を加えること、および圧迫性視覚路変性の病理像の詳細を明らかにすることを目的として実施した。

第1章では、眼症状の有無に関わらず、明らかな視神経管の狭窄や視覚路の圧迫性病変がみられない60例のウシ（黒毛和種41例、ホルスタイン種13例、交雑種6例）の視覚路を病理学的に検索した。その結果、8例の黒毛和種牛でのみ視神経、視交叉および視索に限局した顕著なグリオシスを伴う同質の変性性変化が認められた。また、これら症例のうち、検索可能であった全例の網膜では、明らかな視細胞の脱落や萎縮は認められなかったが、神経節細胞層と神経線維層においてグリア細線維性酸性タンパク（GFAP）に対する強い免疫染色性が認められた。以上の結果から、本視覚路変性が黒毛和種牛に散発性に発生する病変である可能性を示唆した。また、本視覚路変性は明らかな眼症状を呈していない黒毛和種牛でも観察されたことから、本病変の臨床的意義は低い可能性を指摘した。

第2章では、上述の視覚路変性について既知の視覚路傷害因子の関与の有無を検討し、黒毛和種牛にみられた視覚路変性にビタミンA欠乏、ビタミンB12欠乏および先天性牛ウイルス性下痢ウ

ウイルス感染が関与していないことを示した。

第3章では、腫瘍性病変により視覚路が圧迫された3例のウシの視覚路病変を詳細に検索した。圧迫点が網膜側に近く、片側の視神経が圧迫されていた2例では、圧迫部位と同側の視神経と視交叉および対側の視索で強い変性病変を認めた。また、圧迫点と同側の網膜でGFAPに対する免疫染色性が増していた。一方、視交叉全体が圧迫されていた1例では、圧迫点より脳側である視交叉と視索で両側性に強い変性病変が認められた。また、圧迫点より網膜側である両側視神経でも、軽度ながら同質の病変がみられたが、網膜では著変は認められなかった。以上より、圧迫性視覚路変性では、圧迫部位によって病変程度は様々であるものの、圧迫点より網膜側でも変性変化が出現することを明らかにした。

以上について、審査委員会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があると認めた。

#### 基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Optic pathway degeneration in Japanese black cattle  
著 者 名 : Chiba, S., Funato, S., Horiuchi, N., Matumoto, K., Inokuma, H., Furuoka, H. and Kobayashi, Y.  
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 : ホルスタイン種乳牛の鼻腔内骨肉腫の1例  
著 者 名 : 吉本 薫, 駒形 真, 千葉 史織, 弘 雅信, 松本 高太郎, 古林 与志安, 猪熊 壽  
学術雑誌名 : 日本獣医師会雑誌  
巻・号・頁・発行年 : 64 (6): 457-460, 2011
- 2) 題 目 : Protective effect of *Bacillus anthracis* surface protein EA1 against anthrax in mice  
著 者 名 : Uchida, M., Harada, T., Enkhtuya, J., Kusumoto, A., Kobayashi, Y., Chiba, S., Shyaka, A and Kawamoto, K.  
学術雑誌名 : Biochemical and Biophysical Research Communications  
巻・号・頁・発行年 : 421 (2): 323-328, 2012
- 3) 題 目 : ホルスタイン種子牛にみられた重複脊髄症の1例  
著 者 名 : 千葉 史織, 藤澤 哲郎, 石原 孝介, 松本 高太郎, 山田 一孝, 猪熊 壽, 松井 高峯, 古林 与志安  
学術雑誌名 : 日本獣医師会雑誌  
巻・号・頁・発行年 : 65 (7): 516-519, 2012
- 4) 題 目 : Humeral chondrosarcoma in a Hokkaido brown bear (*Ursus arctos yesoensis*)  
著 者 名 : Murakami, T., Kobayashi, Y., Chiba, S., Kurauchi, Y., Sakamoto, H., Sasaki, M. and Matsui, T.  
学術雑誌名 : The Journal of the Veterinary Medical Science

卷・号・頁・発行年：74 (9): 1195-1197, 2012

5) 題 目：黒毛和種育成牛にみられた小脳皮質変性症の1例

著 者 名：田川 道人, 千葉 史織, 岡松 弘之, 小嶋 由夏, 松本 高太郎,  
古林 与志安, 猪熊 壽

学術雑誌名：日本獣医師会雑誌

卷・号・頁・発行年：66 (8): 545-548, 2013

6) 題 目：Lipopolysaccharide in ovarian follicular fluid influences the steroid production  
in large follicles of daily cows

著 者 名：Magata, F., Horiuchi, M., Echizenya, R., Miura, R., Chiba, S., Matsui, M.,  
Miyamoto, A., Kobayashi, Y. and Shimizu, T.

学術雑誌名：Animal Reproduction Science

卷・号・頁・発行年：144 (1-2): 6-13, 2014