

7 IARS 異常症と診断された発育不良 3 か月齢子牛の病性鑑定

西北地域県民局地域農林水産部つがる家畜保健衛生所

○佐藤 香 樽澤知世
佐藤尚人 奈良史子
木村祐介 豊澤直子
須藤隆史

1 はじめに

IARS 異常症は、虚弱子牛症候群（以下、WCS）の原因の一つとして平成 25 年に公表された遺伝性疾患である。本病は第 8 番染色体に存在する isoleucyl-tRNA synthetase 遺伝子の 1 塩基置換により引き起こされる劣性遺伝性疾患で¹⁾、出生時から起立困難、貧血、低体重などの症状を呈し、虚弱で下痢や肺炎への易感染性、発育遅延が認められる。また、異常牛の約 4 割が生後 10 日程度で死亡または淘汰されているとの報告²⁾がある。有効な治療法がないことから、異常牛を発生させないため、計画的な交配が重要となる。今回、IARS 異常症と診断された子牛について病性鑑定を実施したので、その概要を報告する。

2 遺伝子型と遺伝様式

正常型は、正常型遺伝子を 2 つ保有し、保因型は正常型と変異型遺伝子を 1 つずつ保有する。異常型は変異型遺伝子を 2 つ保有する。虚弱等の症状が認められるのは異常型のみで、保因型同士の交配時のみ、25%の割合で異常型が生まれる（図 1）。

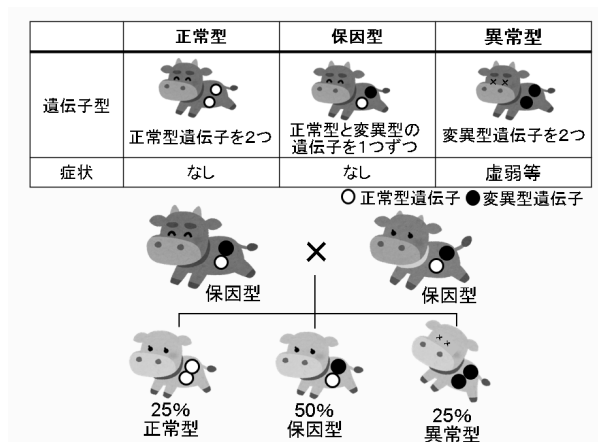


図 1 遺伝子型と交配による遺伝様式

3 IARS 異常症診断までの経緯

令和 2 年 7 月に管内黒毛和種飼養農場で虚弱で哺乳欲のない当該牛が出生した。当該牛は、家保の同年 8 月、10 月の巡回指導時に重度の発育不良を呈していた。また、10 月の巡回指導時には、重度の貧血が認められた。発育不良、貧血、当該牛の種雄牛が保因牛であることが認められたことから、IARS 異常症を疑い遺伝子検査を実施した結果、IARS 異常症と診断した。

4 発生農場及び当該牛の概要

(1) 発生農場

発生農場は、黒毛和種繁殖農場で繁殖雌牛 22 頭、子牛 21 頭を飼養していた。

(2) 当該牛

当該牛は令和2年7月6日に出生した雄で、父は芳之国（保因型）、母の祖父は安福（保因型）。また、呼吸器2種混合ワクチンと下痢5種混合不活化ワクチン（母牛）が接種されていた。

(3) 母牛への飼料給与状況

当該牛の母牛における分娩2か月前からの飼料給与状況では、粗飼料は不断給餌、1日の配合飼料の給与量が1kgと給与目安内で給与されており、分娩前の母牛への飼養管理は適切に行われていた。

5 当該牛と同居子牛の体格

当該牛の体重は、（公社）全国和牛登録協会黒毛和種標準発育曲線（以下、標準曲線）の2割程度しかなく、胸囲、体高もそれぞれ7割程度と著しい発育不良が認められた。当該牛以外の芳之国の子牛及びその他の同居子牛については、体重、胸囲、体高全てで、標準曲線と同等かそれ以上だった（図2）。

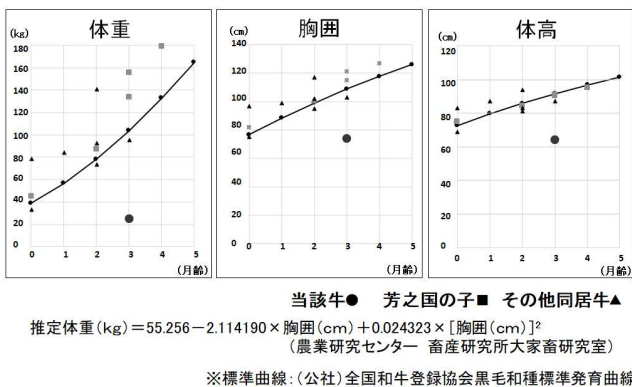


図2 当該牛と同居子牛の体格

6 材料及び方法

(1) 血液検査

① 血液一般性状

解剖時（3か月齢）の血液について、白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、PLTを自動血球計数装置（日本光電）で測定した。

② 血液塗抹

解剖時（3か月齢）の血液について、血液塗抹標本をギムザ染色後に鏡検した。

(2) 血液生化学検査

① 血清フェリチン (Fr)

解剖時（3か月齢）の血清について、サンドイッチ ELISA 法により測定した。

② 血清鉄、総鉄結合能 (TIBC)

解剖時（3か月齢）の血清について、Nitroso-PSAP 直接法により測定した。

③ 上記以外の項目

解剖時（3か月齢）の血清について、生化学自動分析装置（富士ドライケム）により測定した。

(3) 病理組織学的検査

10%リン酸緩衝ホルマリン固定臓器について、常法に従いパラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、グラム染色、ギムザ染色、ベルリンブルー染色を実施し鏡検した。

(4) 糞便・尿検査

解剖時（3か月齢）の直腸便及び尿について、それぞれ浮遊法及びエームス尿検査試験紙により実施した。

(5) 細菌学的検査

主要臓器及び空腸内容物について、常法に従い好気・嫌気培養を実施した。

(6) ウイルス学的検査

① 遺伝子検査

- ・解剖時 (3 か月齢) の全血及び血清から抽出した RNA について、BVDV に特異的なプライマーを用いて RT-PCR を実施した。
- ・巡回時 (1 か月齢) 及び解剖時 (3 か月齢) の血清から抽出した DNA について、BAV に特異的なプライマーを用いて PCR を実施した。

② 抗体検査

巡回時 (1 か月齢) 及び解剖時 (3 か月齢) の血清について、BFM 細胞を用いた中和反応試験により、BAV-7 の中和抗体価を測定した。

7 検査成績

(1) 外貌所見

当該牛は、自力起立を嫌う傾向があり、被毛粗剛で、細い四肢、薄い腿が認められ、口腔粘膜は蒼白を呈していた。また、体重が 25kg と重度の発育不良を呈していた (図 3)。



図 3 外貌所見

(2) 剖検所見

頸部胸腺 (0.7g)、胸部胸腺 (5.6g) の低形成が認められた。肝臓は退色し、断面は腫大していた。腎臓は左右ともに小形であったが、左腎臓は、右腎臓よりも小形を呈していた。結腸は全体に水腫を呈し、粘膜の肥厚、充血が認められた (図 4)。

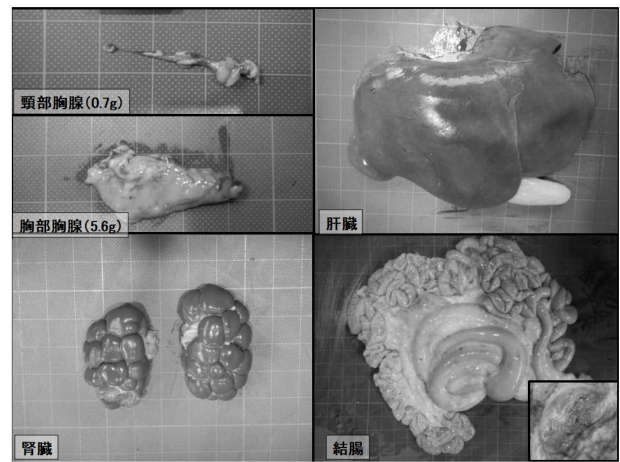


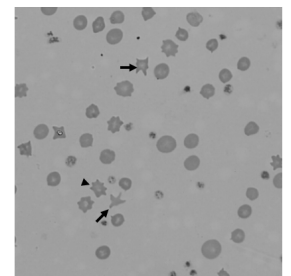
図 4 剖検所見

(3) 血液検査

白血球数の著しい高値がみられたほか、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の著しい低値がみられた。また、有棘赤血球などの奇形赤血球が認められた (表 1)。

表 1 血液検査成績

項目	測定値	正常値※	単位
WBC	155	80.9±18.4	10 ² /μL
RBC	399	820±190	10 ⁴ /μL
Hb	4.2	13±8	g/dL
Ht	14.9	31±7	%
MCV	37.3	42±18	fl
MCH	10.5	19±14	pg
MCHC	28.2	50.3±37.2	g/dL
PLT	59.9	25-60	10 ⁴ /μL



奇形赤血球 (矢印: 有棘赤血球、矢頭: ウニ状赤血球)

正常値引用: 黒毛和種下痢症牛の血清脂質および膀胱性血清酵素に関する検討
正常値引用: 獣医内科学 改訂版 大動物編

(5) 血液生化学検査

総蛋白質、アルブミン、グロブリン、グルコース、LDH、GOT、総コレステロール、トリグリセリドは軽度から重度に低値、総ビリルビン、GGT、CPK、血清フェリチン、血清鉄、TIBCは軽度から重度に高値を示した(表2)。

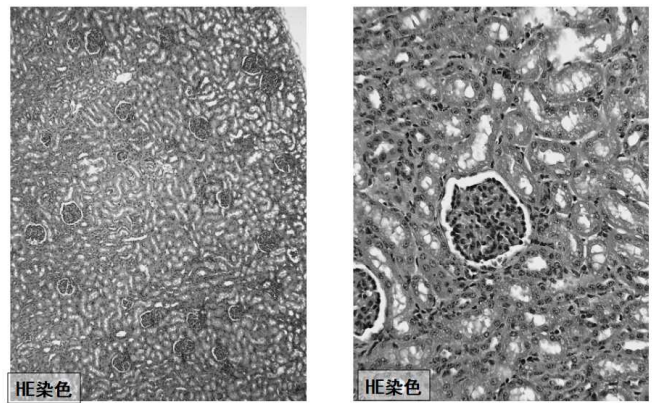
表2 血液生化学検査成績

項目	測定値	正常値	単位	項目	測定値	正常値	単位
TP	3.3	6.2-7.5	g/dL	GGT	32	11-25	IU/L
ALB	1.3	3.0-3.6	g/dL	TC	31	100-180	mg/dL
GLB	2.0	3.2-3.9	g/dL	TG	1.0	30-70	mg/dL
GLU	35	45-70	mg/dL	CPK	110	4.8-12.1	IU/L
BUN	19.3	10-25	mg/dL	Na	135	138-148	mg/dL
CRE	0.6	0.5-1.8	mg/dL	K	4.8	3.9-5.3	mg/dL
T-BIL	1.0	0.1-0.8	mg/dL	Fr	1977	12±4	ng/mL
LDH	431	692-1445	IU/L	Fe	309	173±3	μ/dL
GOT	36	45-110	IU/L	TIBC	442	386±13	μ/dL

正常値引用: 獣医内科学 改訂版 大動物編

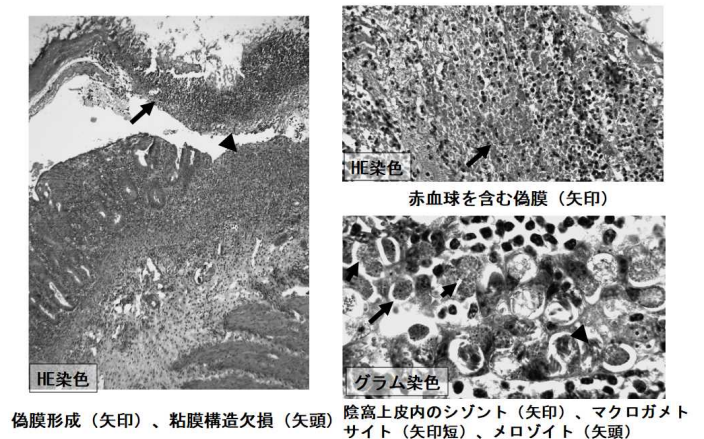
(6) 病理組織学的検査

腎臓では、未熟な糸球体が散見されたが、糸球体の減数、線維化は認められなかった(図5)。結腸では、好中球、細胞退廃物、赤血球、線維素からなる偽膜の形成、粘膜構造の欠損、粘膜固有層のリンパ球の浸潤、粘膜下組織に炎症細胞を含む水腫がみられ、一部粘膜では、潰瘍が認められた(図6)。結腸、盲腸、直腸の陰窩上皮細胞に多数のシズント、ガメトサイト、メロゾイト、オーシストが認められた。胸腺及びパイエル板では、リンパ球の中等度減少が認められた(図7)。



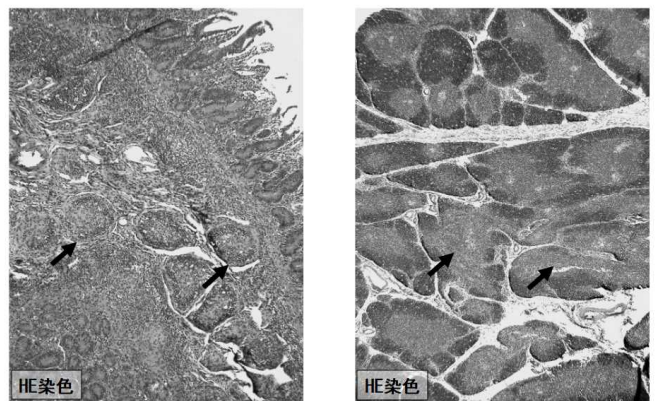
皮質における糸球体 未熟な糸球体 (中央)

図5 病理組織学的所見(腎臓)



偽膜形成(矢印)、粘膜構造欠損(矢頭) 赤血球を含む偽膜(矢印) 陰窩上皮内のシズント(矢印)、マクロガメトサイト(矢印短)、メロゾイト(矢頭)

図6 病理組織学的所見(結腸)



パイエル板のリンパ球減少(矢印) 胸腺小葉のリンパ球減少(矢印)

図7 病理組織学的所見(回腸、胸腺)

(7) 便・尿検査

糞便検査では、寄生虫卵は認められず、尿検査でも著変は認められなかった。

(8) 細菌学的検査

有意菌は分離されなかった。

(9) ウイルス学的検査

遺伝子検査では、いずれの検体からも BVDV 及び BAdV 遺伝子は検出されなかった。また、抗体検査では、BAdV-7 の抗体価の有意な上昇は認められなかった。

8 既報と当該牛との比較

IARS 異常症では、出生時の小格・低体重が顕著といわれており、出生後から 2 か月齢頃の体高は正常牛の 9~9.5 割程度で、体重は 4~6 割程度との報告²⁾がある。当該牛の体重は、標準曲線平均の 2 割程度と既報²⁾に比べて低体重となっていた。また、血液検査では、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値や奇形赤血球が認められるなど既報³⁾と同様であったが、MCH、MCHC については、正常値の範囲内であった。血液生化学検査では、総蛋白質、アルブミン、総コレステロール、GOT が低値、総ビリルビン、血清フェリチン、血清鉄が高値と既報³⁾と同様だったが、TIBC については高値を示した。

9 まとめ・考察

当該牛では、既報^{2,3)}の IARS 異常症と同様に、発育不良、貧血、低栄養が認められた。体重は、標準曲線平均の 2 割程度と既報²⁾に比べても低体重となっていた。また、WCS の要因として報告⁴⁾されている BVDV や BAdV の関与及び母牛への飼料給与不足は認められなかった。病理検査では、腎臓の小形、胸腺の低形成、結腸粘膜の肥厚、充血が認めら

れた。腎臓は小形を呈し、未熟な糸球体が散見されたが、糸球体の変性や間質への結合組織の増生、尿細管上皮の変性等の所見は認められなかった。胸腺や回腸パイエル板では、リンパ球の中等度減少が認められた。盲腸、結腸、直腸では、コクシジウム原虫の寄生がみられ、結腸では、潰瘍の形成が認められた。IARS 異常症では、脱水の影響により MCH、MCHC が正常牛に比べ有意に高値になることが報告²⁾されているが、当該牛の MCH、MCHC は正常値であった。眼球陥没等の脱水時にみられる臨床症状が当該牛には認められなかったことや渡辺らが低アミノ酸状態が赤血球造血能の低下を引き起こしている可能性を指摘⁵⁾していることから、赤血球造血能の低下によるものと考えられた。また、3 か月齢までの IARS 異常症では、TIBC が正常牛に比べ有意に低値になることが報告³⁾されているが、当該牛では、高値となっていた。当該牛の血清鉄は、著しく高値であったことから、TIBC の高値の原因は、血清鉄の増加に伴うものと考えられた。さらに、IARS 異常症では、免疫力の低下による易感染性が発現することが報告^{3,4)}されているが、当該牛においてもグロブリンの著しい低値や胸腺の低形成、回腸パイエル板や胸腺におけるリンパ球の中等度減少が認められていることから、当該牛の免疫の低下が示唆された。IARS 異常症で認められる貧血については、溶血性貧血と低栄養状態などに起因する赤血球造血能の低下や赤血球の奇形によるものと報告^{3,4)}されているが、当該牛では赤血球の生産に重要な総蛋白質、アルブミン、総コレステロー

ルが低値を示し、奇形赤血球が認められたことから、赤血球造血能の低下や赤血球の奇形を引き起こしている可能性が示唆された。また、結腸の偽膜内に赤血球が認められたことから、腸管からの出血も貧血の原因の一つと考えられた。さらに、溶血の影響を受けるとされるLDHやカリウムの上昇や尿ビリルビンが認められず、肝臓や腎臓でヘモジデリン沈着が認められなかったものの、総ビリルビンが軽度の高値であることや奇形赤血球の出現が認められたことから、溶血も少なからず貧血に関与している可能性が考えられた。これらのことから、本事例の貧血には、低栄養、腸管からの出血、溶血の複合的要因が関与していると考えられた。IARS異常症は、指定遺伝病として公表後、農家や関係機関への情報提供と指導が行われたことにより、現在では非常に稀な疾病となっている。しかしながら、疾病に関する知識不足などの原因により、本病が突発的に発生する可能性があることから、発育不良の病性鑑定を行う際には、遺伝病の存在を考慮し、種雄牛の遺伝状況等を確認する必要があると考える。

10 謝辞

稿を終えるにあたり、血清フェリチンの測定をご指導いただいた北里大学獣医学部獣医生化学研究室の折野宏一教授及び青森家畜保健衛生所に深謝する。

参考文献

1) Hirano T., Kobayashi N., Matsunashi T., et al. : PLoS ONE, 8, 64036 (2013)

2) 松橋珠子: IARS 異常症発症牛にみられる身体的・生理的特徴, 動物遺伝育種研究, 42(2), 71-77 (2014)

3) 渡辺大作: 牛 IARS 異常症, 家畜診療, 62(5), 281-288 (2015)

4) 大橋和彦: 動物の感染症 (第三版), 102-103 (2011)

5) 渡辺大作: IARS 異常症の臨床症状・血液性状の特徴, 臨床獣医, 12, 15-20 (2015)