

【短 報】 産業動物

牛コレステロール代謝異常症の発症が疑われた
アポリポタンパク質 B 遺伝子変異ヘテロ個体の 1 症例

工藤 彩佳¹⁾ 田中 佑典²⁾ 山木 博己³⁾ 渡邊 謙一²⁾
堀内 雅之²⁾ 古林与志安²⁾ 猪熊 壽¹⁾

1) 帯広畜産大学獣医学研究部門臨床獣医学分野 (〒080 - 8555 帯広市稲田町西 2 線11)

2) 帯広畜産大学獣医学研究部門基礎獣医学分野 (〒080 - 8555 帯広市稲田町西 2 線11)

3) 士幌町農業協同組合家畜診療課 (〒080 - 1200 河東郡士幌町字士幌西 2 線)

要 約

5カ月齢のホルスタイン種雌育成牛が、削瘦および間欠性的水様性下痢を呈した。総コレステロール濃度が7 mg/dlと著しい低値であったため、コレステロール代謝異常症 (Cholesterol Deficiency : CD) を疑ってpolymerase chain reaction (PCR) 検査を実施したところ、アポリポタンパク質B遺伝子 (APOB) 変異ヘテロと診断された。症例の一般状態は経過観察中に安定し、糞便性状は徐々に回復して有形便となったが、栄養状態は改善されなかった。APOB変異ヘテロ個体であっても、CDに類似する症状が発現することが確認された。APOB変異ヘテロ個体では総コレステロール濃度の低値により、環境変化や感染症に対する抵抗性が低下している可能性が考えられた。

キーワード：コレステロール代謝異常症、アポリポタンパク質B遺伝子変異ヘテロ、低コレステロール血症

----- 北獣会誌 63, 65~68 (2019)

牛コレステロール代謝異常症 (Cholesterol Deficiency : CD) は、カナダの種雄牛モーリンストームを起源とするホルスタイン種の遺伝性疾患であり、2015年に初めて報告された^[1]。本症ではアポリポタンパク質B遺伝子 (APOB) への塩基挿入変異により、正常なアポリポタンパク質B (APOB) が生成されないため、重度の低コレステロール (TC) 血症を呈し、成長不良、慢性下痢、削瘦などの臨床症状を発現する^[2-6]。CDは常染色体劣性遺伝とされており^[1, 3]、APOB変異ホモ接合体 (ホモ) となった個体だけが発症するはずであるが、APOB変異ヘテロ接合体 (ヘテロ) 個体におけるCD様症状の発症例を著者らは報告した^[7]。今回、ヘテロにも関わらずCDと類似の症状を呈した症例をさらに1例経験したため、その概要を報告する。

症 例

症例は北海道十勝管内で飼養されていたホルスタイン

種育成牛で、出生から3カ月齢まで正常に発育した後に育成牧場に預託されたが、約4カ月齢で間欠性下痢および元気消失を呈したので下牧させ、5カ月齢時 (147日齢) に診療に付された。初診時 (第1病日)、体温39.7℃、心拍数84回/分で、泥状下痢、眼球陥凹および食欲不振を呈し、同居する3カ月齢の子牛と同程度の体格であった。糞便検査では異常は認められず、牛ウイルス性下痢ウイルス (bovine viral diarrhea virus : BVDV) 抗原検査は陰性であった。初診時の血液および血液生化学検査にて、TCが7 mg/dl、中性脂肪 (TG) が2 mg/dlと著しい低値を認めた (表1) ためCDを疑い、帯広畜産大学にてpolymerase chain reaction (PCR)検査^[8]を行ったところ、APOB変異ヘテロと診断された (図1)。

症例は第11病日に病性鑑定のため帯広畜産大学に搬入された。搬入時の身体検査にて、体温39.5℃、心拍数108回/分、呼吸数24回/分、被毛粗剛、眼球陥凹、削瘦

表1. 初診時の血液および血液生化学所見

RBC	1,020×10 ⁴ /μl	TC	7mg/dl
HGB	10.8g/dl	TG	2mg/dl
HCT	34.4%	NEFA	0.30mEq/l
MCV	34fl	HDL-C	5mg/dl
MCH	10.6pg	リン脂質	11mg/dl
MCHC	31.4g/dl	血糖	70mg/dl
PLT	83.8×10 ⁴ /μl	BUN	16.7mg/dl
WBC	11,700/μl	AST	102U/l
Sta	468/μl	γ-GTP	12U/l
Seg	2,457/μl	CPK	747U/l
Lym	8,775/μl	Na	134mEq/l
Mon	0/μl	K	3.1mEq/l
Eos	0/μl	Cl	94mEq/l
TP	6.9g/dl	Ca	9.4mg/dl
Albumin	3.2g/dl	P	5.0mg/dl
A/G	0.88	Mg	2.4mg/dl

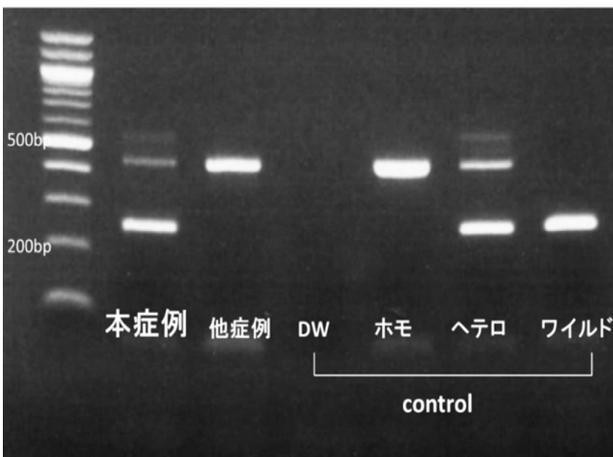


図1. PCR法によりAPOB遺伝子変異検査を行ったところ、本症例はAPOB遺伝子変異ヘテロと診断された。



図2. 搬入時（第11病日）の症例の外貌。被毛粗剛、眼球陥凹、削瘦が顕著に認められた。

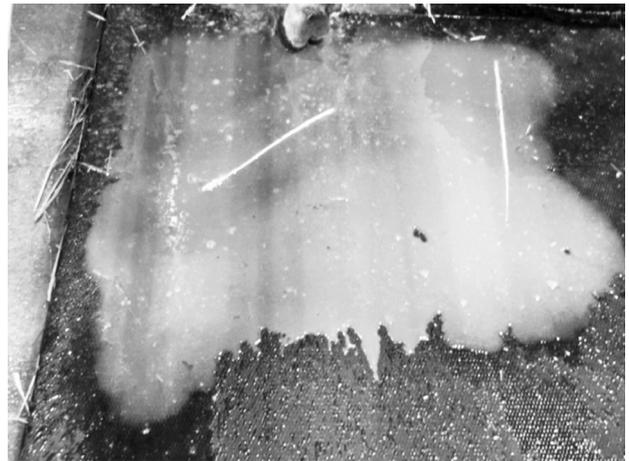


図3. 搬入時（第11病日）にみられた黄褐色水様下痢便。

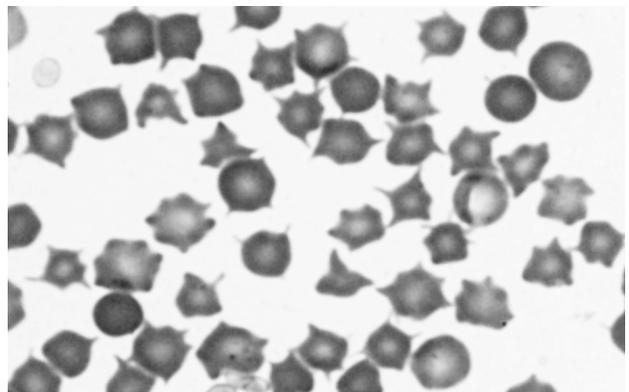


図4. 搬入時（第11病日）の血液塗抹像にて有棘赤血球が確認された。

が顕著に認められ（図2）、体高106 cm、腰角幅29 cm、胸囲118 cmであった。肺音はやや粗励で、黄褐色水様下痢便を呈していた（図3）。血液塗抹像では有棘赤血球が観察された（図4）。糞便検査ではコクシジウムのオーシストが300 OPG確認された。搬入後1カ月間の経過観察中に一般状態は安定し、糞便性状は徐々に回復して有形便となったが、体高、腰角幅および胸囲は搬入時と比較して変化がなかった。第45病日のTCは68 mg/dlであった。

病理学的検査所見

症例は第46病日に安楽殺後、病理解剖に供された。肉眼所見では、削瘦は認められたものの、顕著な病変はなく、腹腔内に脂肪組織が少量残存していた。組織所見では小腸にて粘膜固有層における軽度の腸炎がみられた。結腸にはコクシジウムのオーシストが少数観察されたが、粘膜の障害はみられなかった。小腸上皮細胞内の脂肪空胞は観察されなかった。

考 察

CDは常染色体劣性遺伝性疾患とされているが^[1,3]、今回ヘテロ個体において、これまでに報告されているホモ個体と同様の間欠性下痢、消瘦、成長不良および重度の低TC血症がみられ、CD発症が強く疑われた^[6]。CD発症を疑うヘテロ個体は、以前の報告^[7]に続いて2例目であり、ヘテロ個体であっても、CDに類似する症状が発現することが確認された。

しかし、本症例では初診時にTCが著しい低値を示したものの、本学搬入後には一般状態と糞便性状改善に伴いTCの上昇が認められた。ヘテロ個体における重度の低TC血症は、ホモ個体と異なり可逆的な現象であることが考えられた。ただし、改善が見られた場合でも健常牛のTCに比べると依然として低値である。本症例では病性鑑定のため1か月間しか経過観察を行わなかったが、CD様症状を発現したヘテロ個体の予後については、今後検討を要するものと考えられた。

健常な種雄牛であっても、ヘテロ個体は変異遺伝子をもたないワイルド群に比べてTCが低値を示すことが報告されており^[9]、ヘテロ個体のコレステロール運搬および合成能力がワイルド群に比較して低下していると考えられる。また、乾乳期に低TC血症を示す健常乳牛個体では、健常牛に比べてリンパ球機能低下している可能性が指摘されている^[10]。ヘテロ個体では、TC低値による免疫機能低下に伴い、環境変化や感染症に対する抵抗性が低下して下痢を発症し、TCがいっそう低値となり、悪循環に陥る可能性が考えられる。

ヒト家族性低βリポタンパク血症（Familial Hypobetalipoproteinemia：FHBL）は、重度の低コレステロール血症、脂質吸収不良に伴う発育不良や有棘赤血球等の病態を示す常染色体優性遺伝性疾患である^[11]。FHBL発症に関与する複数の原因遺伝子のひとつがホルスタイン種のCDと同じAPOB変異である。FHBLでは、一般的に無症状であるヘテロ個体においても短縮APOBが生成されるため、APOB濃度およびTC濃度が正常個体に比べ低下する^[10]。ホルスタイン種のヘテロ個体においても、TCの低値がAPOB濃度の低値に関連している可能性があり、低TC血症発現の遺伝様式については再検討する必要がある。

現在日本では、ヘテロ個体（キャリア）と判明した種雄牛の精液販売は2017年より停止されているため、今後ホモ個体が出生することはほとんどないと考えられるが、雌牛がAPOB変異を受け継いでいる状況から、ヘテロ個体は今

後も生産されることが予想される。このため、重度の低TC血症とともにCD様症状を発現する個体に遭遇した場合には、ヘテロ個体である可能性を考慮する必要があると思われる。

本研究の一部は公益財団法人 伊藤記念財団の研究助成により実施された。

引用文献

- [1] Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reents R, Schierenbeck S, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Piechotta M, Grünberg W: A new Holstein haplotype affecting calf survival, *Interbull*, 49, 49-53 (2015)
- [2] Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Hass D, Raddatz BB, Hewicker-Trautwein M, Proios I, Schmicke M, Grünberg W: Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and increased juvenile mortality in Holstein cattle, *J Dairy Sci*, 99, 8915-8931 (2016)
- [3] Mock T, Mehinagic K, Menzi F, Studer E, Oevermann A, Stoffel MH, Drogemüller C, Meylan M, Regenscheit N: Clinicopathological phenotype of autosomal recessive cholesterol deficiency in Holstein cattle, *J Vet Intern Med*, 30, 1369-1375 (2016)
- [4] Schütz E, Wehrhahn C, Wanjek M, Bortfeld R, Wemheuer WE, Beck J, Brenig B: The Holstein Friesian lethal haplotype 5 (HH5) results from a complete deletion of TBF1M and cholesterol deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) insertion into the coding region of APOB, *PLoS One*, 1, e0154602 (2016)
- [5] 鶴田直子、大脇茂雄、荻野 敦、黒木一仁、堀内雅之、猪熊 壽: 牛コレステロール代謝異常症の遺伝子変異型ホモ個体7症例、*家畜診療*、64、515 - 523 (2017)
- [6] Inokuma H, Horiuchi N, Watanabe K, Kobayashi Y: Retrospective study of clinical and laboratory findings of autosomal recessive cholesterol deficiency in Holstein calves in Japan, *Jpn J Vet Res*, 65, 107-112 (2017)
- [7] 工藤彩佳、互野佑香、大久保宏平、渡邊謙一、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 著しい低コレステロール血症を呈した牛コレステロール代謝異常症ヘテロ個体の1症例、*獣畜新報*、71、513-516 (2018)
- [8] Menzi F, Besuchet-Schmutz N, Fragnier M: A

transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle, *Anim Genet*, 47, 253–257 (2016)

- [9] Gross JJ, Schwinn AC, Schmitz-Hsu F, Menzi F, Drogemuller C, Albrecht C, Bruckmaier RM: Cholesterol deficiency-associated APOB mutation impact lipid metabolism in Holstein calves and breeding bulls, *J Anim Sci*, 94, 1761 - 1766 (2016)
- [10] 大塚浩通、小岩政照、佐藤洋平、山下政秀、高田知哉、伊東 登、星 史雄、吉野知男、川村清市：乳牛の乾乳期における血清総コレステロール値と分娩後の末梢血白血球との関連性、*日獣会誌*、54、761 - 765 (2001)
- [11] Schonfeld G: Familial hypobetalipoproteinemia -a review, *J Lipid Res*, 44, 878-883 (2003)