褐毛和種の子牛に見られた軟骨異形成性矮小体軀症

森友靖生* 石橋武彦* 芦沢広三* 芝田 猛*

(昭和 63 年 12 月 23 日受理)

Chondrodysplastic Dwarfism in Japanese Brown Cattle

YASUO MORITOMO, TAKEHIKO ISHIBASHI, HIROZO ASHIZAWA and TAKESHI SHIBATA (Faculty of Agriculture, Kyushu Tokai University, Aso, Kumamoto 869-14)

SUMMARY

Chondrodysplastic dwarfism with short limbs, gait abnormality and ateleiosis occurred in 21 Japanese brown calves in Kumamoto Prefecture from Sep, 1983 to Feb, 1988. The disorders were confined to the long bones of the limbs and were characterized by shortening and epiphyseal deformation caused by chondrodysplasia of the epiphyseal growth cartilage. Phenotypically, the dwarfism seen in these calves differed from all other forms reported to date. The circumstances in the occurrence and pedigree study strongly indicated the likelihood that the abnormality represents a recessive character. ——————*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 42, 173～177 (1989).

要 約

1983年9月より1988年2月までに，熊本県下で褐毛和種21例に四肢短小，発育不良，異常歩行を主徴とする軟骨異形成性矮小体軀症の発生がみられた．病変は四肢長骨に限局しており，それらは長骨の長さの成長点である骨端板の軟骨異形成に起因する長骨の短小化と骨端部の変形が顕著であった．本症例は現在までに報告されている矮小体軀症と異なる表現型を有しているものであった．発生状況や，系統調査などから，本症の原因は劣性遺伝の可能性が非常に高い．

牛の矮小体軀症は遺伝性疾患として古くから知られてており，世界各地で多くの品種にその発生が報告されている[10]．本疾患の表現型はイギリスのデキスター種に見られるブルック子牛[4,5]やノルウェーのテレマーク種で報告されているのが代表的であるが[14]，その他にも種々の表現型を有する矮小体軀症が報告されている[1~3,7,8,12,13,19]．本症は前肢や後肢の長骨の成長点である骨端板における軟骨異形成(Chondrodysplasia, Achondroplasia)が主病変であり，LEIPOLD ら[18]は骨格系の異常として分類している．日本での発生報告は概して少なく，浜名ら[9]が宮崎県下で発生した先天異常482例中に軟骨異形成症4例を確認し，芝田ら[23]が異母兄弟の交配によって発生した無角和種の矮小症1例を報告しているにすぎない．なお，本疾患はその発生状況や交配試験の結果から，常染色体劣性遺伝であることが確定されている．熊本県下では1983年9月より1988年2月までに，褐色和種に四肢短小，異常歩行を主徴とする発育不良子牛の発生が相次いで見られた．これらを病理学的に検索した結果，軟骨異形成性矮小体軀症と診断されたので，その発生状況や異常所見について概要を報告する．

* 九州東海大学農学部（熊本県阿蘇郡長陽村河陽）

Key Words：矮小体軀症，軟骨異形成，褐毛和種，劣性遺伝．

1. 材料および方法

供試材料は1983年9月より1988年2月までに発生し，本学に搬入された矮小体軀症21例である．各症例ごとに，畜主および関係獣医師より発生の状況，母牛の年齢，産歴，飼養状況等の詳細な聞き取り調査を行った．また，登録証明書や"あか牛優良系統調査報告書"[20]により可能なかぎりその祖先を調査した．採血を行った例は白血球培養による染色体の検査，血液中の電解質(Na, K)濃度，微量元素(Ca, P)濃度を測定，さらに，一部についてはウイルス抗体価（アカバネウイルス，アイノウイルス）を測定した．供試牛は，外見を詳細に観察したのち，総頸動脈の切開による放血法により安楽死させた．肉眼的に諸臓器を観察するとともに，四肢骨については，付着する諸筋，腱をできるだけ除去し，骨の外観を観を明らかにしたうえで，長骨（前肢では上腕骨，前腕骨，中手骨，後肢では大腿骨，下腿骨，中足骨）をDRICHE[6]の基準により最大長と最小幅を計測した．また，一部の骨格については10%ホルマリン液で固定後，トリクロール酢酸で脱灰し，常法のごとく，パラフィ

ン包埋，薄切，HE 染色を施し，組織学的観察を試みた．

2. 成　　績

1) 発 生 状 況

四肢短小，異常歩行を呈した発育不良子牛が1983年に初めて本学に搬入されたが，その後1985年に1例，1986年に3例，1987年に13例，1988年には2月までに3例の発生が確認され，本症の発生は年々増加の傾向にある．1987年1年間にかぎってみると，2月，4月，6月，7月，8月，9月，10月，11月に1～3例ずつの発生があり，季節による差は見られない．性比は雌15頭，雄6頭で，雌に多く発生する傾向がみられた．母牛の産歴は初産から13産目までと区々，生年月日は1973年から1985年までさまざまであり，本症の発生と母牛の産歴，年齢には関係を認めなかった．また，産歴の多い母牛では，以前に同じ症状を示す異常子牛の発生があったことも確認されている．さらに，今回収集した21例以外にも同様な症例を目撃した人がおり，熊本県下でかなり多くの発生があったことが推測される．また，熊本県農業共済連合会の資料[17]によると，本症は関節湾曲症の部類に包括されているが，1987年4月より1988年3月までの子牛の事故のうち，ある地区（P）では保証対象牛7,038頭中26例，また別の地区（Q）では7,933頭中14例に関節湾曲症が認められ，これらは全例矮小体軀症であった．矮小体軀症の発生率はP地区で，0.37%，Q地区では0.18%となる．

2) 臨 床 所 見

供試例すべてが出生時より四肢が短く，起立の困難な場合が多かった．哺乳力は強いため，畜主が強制的に母乳を飲ませると，非常によく飲み，生後数日より1カ月以内で起立できるようになった．生後数日で剖検した例の体重は28kg～30kg程度で，正常なものとほとんど差はなかった．しかし，生後1カ月齢以上の例では増体がきわめて悪く，剖検時に8カ月齢の例（雌）では体重はわずか94kgであり，日本飼養標準に示されている同月齢の発育値[21] 217.7kg（雌）に比べて著しく低い．本症の外見的な特徴は四肢が著しく短小化しており，そのため体高の伸びがなく体型は小型となる．後軀でそれが顕著でありハイエナ病[16]に類似した体型を示す（写真1）．また，前肢，後肢とも凹脚様を呈し，各関節が軽度に湾曲するため，アカバネ病性の関節湾曲症と誤診される場合もあった．さらに，歩行が異様で後肢が着地の際，膝関節部分が固定されずに外側に揺れるため，後軀全体が着地した方向に振動する．そのため，歩行時は左右の肢が着地するたびに後軀が揺れ，非常に不安定な歩行となっていた．ただし，すべての症例で，元気・食欲等の一般状態は良好であり，長期間生存可能な状態であった．

3) 系 統 調 査

これらの異常子牛の祖先を調査し，系統図を作成した（図1）．21例中，1例は調査ができなかったため，20例につきこの調査を試みた．種雄牛はアルファベットの大文字で示してある．この系統図より異常子牛の父牛はB, I, J, K, L, Mの6頭で，この祖先は種雄牛Bとその母牛を共通の祖先として有していた．また，異常子牛1～8までの母系は父系と同じ種雄牛Bが共通の祖先であった．異常子牛9～12の4頭については，母系の調査は十分に実施できなかった．異常子13～17牛までの母系の共通の祖先は種雄牛Aで，異常子牛18～20までの母系の共通の祖先は種雄牛Eであった．父系，母系ともに共通祖先を有する異常牛は1～8までの8頭であり，その中で，2，3，4，5の4頭は近交係数が13.35%，血縁係数19.27%であり，近交度がかなり高いものも存在した．

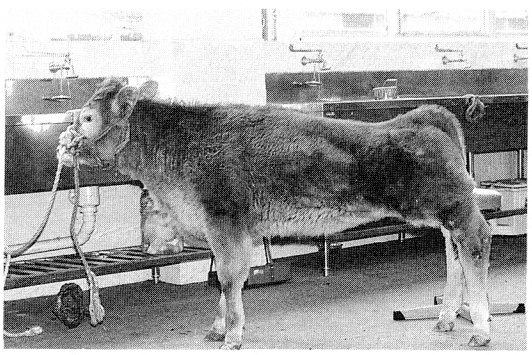


写真1　矮小体軀症の全身像：四肢の短小化と発育不全（とくに後軀）を呈する

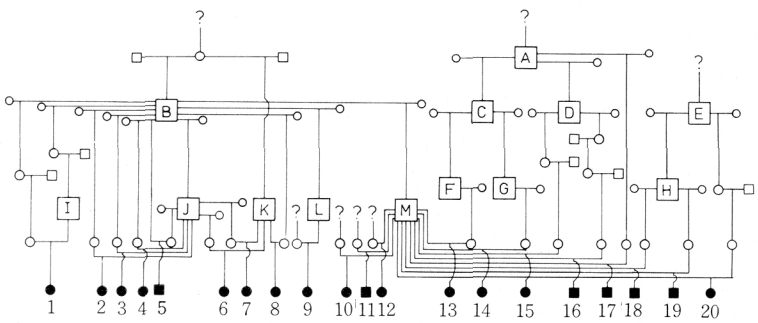
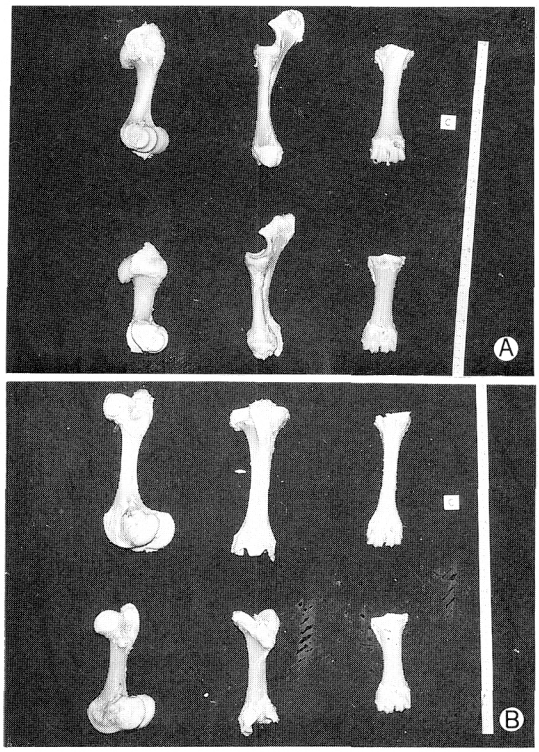


図1　異常子牛の系統図

4) 解 剖 所 見

剖検の結果はほとんどが類似した病変像を示した．すなわち，病変は前肢および後肢の長骨に限局していた．これらの長骨は長さが著しく短小となり，骨端部に変形する部位が認められた（写真２A・B）．とくに大腿骨遠位端および下腿骨近位端で顕著であった．異常子牛の四肢長骨の骨長と骨径の関連を客観的に示すため，長骨の最大長（GL）と最小幅（SD）およびその比（GL/SD）を測定し，対照として正常例と比較した（表１）．正常例長骨は下痢症で死亡したものを用いた．異常子牛４例（６，８，17，18）は雌雄２例ずつで表中の日齢のものを選定した．GL について見ると，測定骨は正常骨に比べてほとんどが短く，実測値では個体番号８の上腕骨および下腿骨が正常例よりもわずかに長い程度であった．SD に関しては，異常子牛のすべての骨で正常例よりも大きい値を示し，各骨の GL/SD 値は正常例よりも小さい値を示している．これらの数値よりみて異常子牛の長骨は相対的にも短くて太いことが明らかである．肩甲骨や手根骨，指骨，足根骨，趾骨には著しい変形や短小化は認められなかったが，亀裂を形成しているものや，左右で形状の若干異なるものが認められた．短小化の顕著な長骨を，骨の長軸に沿ってほぼ中央部を鋸断して観察すると，長さの成長点である骨端板が一部またはほとんど消失していた．残存しているものでもその厚さは著しく減少していた（写真３A）．このような骨端部の組織標本を作製し観察すると，残存する骨端板は柱状軟骨の形成が阻害され，軟骨細胞に乏しく静止軟骨細胞層，増殖細胞層，肥大細胞層の区別が不明瞭となり，その配列が不規則となっていた．また，石灰化層の近縁では類骨の形成もみられ，亀裂を形成する部位も確認された（写真３B）．以上の病理所見から，この種の骨の病変は軟骨異形成（Chondrodysplasia）と診断された．

なお，これらの肢骨に付着する骨格筋群は変形，短小化の傾向が見られた．

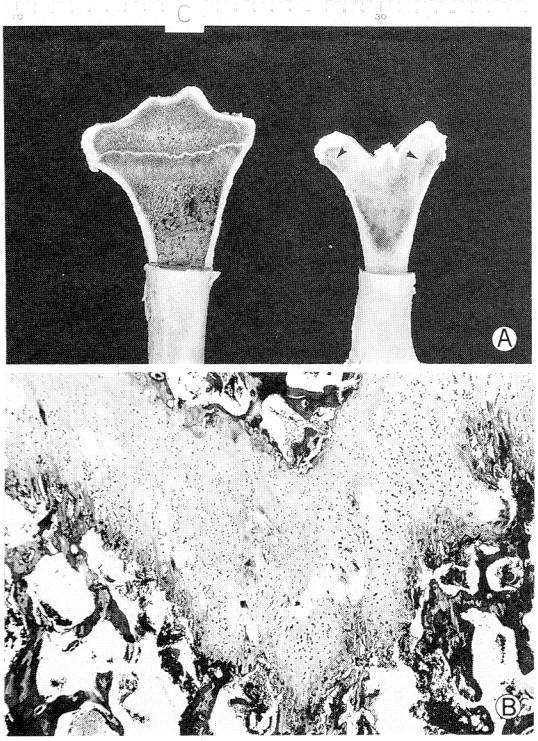


A：前肢（左より上腕骨，前腕骨，中手骨）
B：後肢（左より大腿骨，下腿骨，中足骨）
A・Bとも上段（C）が正常例．
写真２　短小化した四肢長骨

表１　四肢長骨の測定値　（測定値 GL・SD の単位は mm）

個体番号	日齢	性別	体重	測定部位	上腕骨	前腕骨	中手骨	大腿骨	下腿骨	中足骨
			(kg)	GL	151.0	148.5	139.2	176.6	158.9	134.1
6	4	雌	31	SD	23.0	25.3	25.1	22.3	26.0	21.6
				GL/SD	6.7	5.9	5.5	7.9	6.1	6.2
				GL	223.2	153.8	158.0	225	180.6	172.5
8	139	雌	110	SD	27.8	31.8	26.3	30.5	31.6	21.3
				GL/SD	8.0	4.8	6.0	7.3	5.8	8.0
				GL	152.5	144.1	142.3	173.7	157.6	151.3
17	6	雄	36	SD	24.9	27.7	26.8	23.8	28.2	24.0
				GL/SD	6.1	5.2	5.3	7.3	5.6	6.3
				GL	182.0	177.0	142.3	207.6	166.7	148.8
18	121	雄	64	SD	26.2	28.8	28.7	25.6	29.4	22.9
				GL/SD	7.0	6.1	5.0	8.1	5.7	6.5
				GL	186.7	176.4	165.9	223	219	186.3
C	40	雌	36	SD	22.3	19.7	21.9	21.0	25.8	19.0
				GL/SD	8.4	9.0	7.6	10.6	8.4	9.8

注）個体番号は図１の異常子牛番号と一致．Cは正常例．前腕骨は橈骨，下腿骨は脛骨を測定．



A：下腿骨を長軸に沿って割断したもの〔左（C）は正常例〕骨端版は中央部で消失し，辺縁部でわずかに残存している（矢印）．
B：残存している骨端版の組織像（H・E ×20）．軟骨異形成像（柱状軟骨の形成不全，亀裂の形成，類骨の形成等）を示す．

写真３　骨端部とその組織標本

5）その他

白血球培養による染色体検査の結果，染色体数は60で，数的異常，構造異常は確認できなかった．ウイルス抗体価（アカバネウイルス，アイノウイルス）は陰性であり，また血中の電解質と微量元素は，Na：137 mEq/*l*，K：5.5mEq/*l*，Ca：8.8ng/d*l*，P：6.5 ng/d*l*，で，すべて正常値の範囲内であった．

3．考　　察

軟骨異形成は，軟骨形成不全（Achondroplasia），軟骨異栄養症（Chondrodystrophy），などとも称せられるが，Leipold ら[18]は本病変は胎児期および胚における形態形成異常を示すものであるから，用語としては異形成（dysplasia）を用いるのが適当であるとし，矮小体軀症の一要因としてあげている．この病変は長骨の骨端軟骨に起きる場合が多い．すなわち，長軸方向への成長点である骨端板の形成が不十分となり軟骨内骨化が不可能となるが，軟骨の付加成長である膜内骨化は正常に行われるため，長骨は正常に比べて太く短くなる．軟骨内骨化は頭蓋骨の蝶形骨軟骨結合や脊椎にも見られるため，これらの部位が異形成に陥ると，頭部の変形や椎骨の変形を伴うこともあるといわれている[14]．牛では軟骨異形成による表現型は多様で，四肢短小，顔面（頭部）の変形のほかに，脳水腫，口蓋裂，鎖腔，無尾，眼の異常等を合併することもある[3,4,11,13,14]．また，矮小体軀症には，四肢の短小化や頭部の変形などの形態的異常が見られず，体型は正常なものと変わらないが，増体の悪いものや[7]，出生時より著しく小型のもの[19]などが世界各地で報告されており，矮小体軀症の表現型は非常に複雑であることがうかがえる．Hanset ら[11]は形態的な特徴から，６型に分類しているが，さらに多くの型が存在するようである．今回，褐毛和種の子牛で認めたものは合併奇形が見られず，四肢長骨の短小化と骨端部の変形を主徴としており，現在までに報告されているものの中ではアバディーン・アンガス種，ヘレフォード種，ショートホーン種にみられる長頭型[15]に類似するが，新しいタイプの矮小体軀症と考えられる．

ところで，本症病変の特徴である四肢長骨の短小化と骨端部の変形は，骨端板の軟骨異形成に基づく軟骨内骨化の異常によるものと解されるが，骨径の成長が認められるため膜内骨化は正常に行われたものと考えられる．したがって，これら骨格の異常が外見的な異常姿勢（四肢短小，発育不良）を引き起こし，結果的に非致死性の矮小子牛になったのであろう．また，骨端部の変形は膝関節部（大腿骨遠位端，下腿骨近位端）で顕著であり，異常歩行はこれら関節部分の骨端部の変形による関節結合の不正によると思われる．

さて，イギリスのデキスター種に見られる短足型の矮小体軀症は優性遺伝であり，この短足型デキスター種同士の交配によって出現するいわゆる“ブルドック子牛”は劣性遺伝である[4,5,25]．また，ノルウェーで発生したテレマーク種の矮小体軀症や世界各地で報告されている矮小体軀症は交配試験によって常染色体性劣性遺伝であることが明らかにされている[1,3,8,22]．今回，観察された症例は父牛が同一の祖先を有しており，母系の祖先は３系統に分けられたが，うち１系統は父系と共通であった．ほかの２系統との関連は不明であるが，本疾患は疫学的所見やウイルス抗体価が陰性であることや，血液中の電解質および微量元素濃度は正常範囲内であることから，遺伝的な要因によるものと考えられる．白血球の培養により染色体の数的異常や構造異常は確認できなかったので，遺伝子の質的な異常と推察される．原因を確定するためには交配試験を実施し，統計的に検討することが必要であろうが，発生状況や系統図からみて，本症例は劣性遺伝によるものと推測される．劣性遺伝と仮定すると，系統図から明らかなように，褐毛和種における優良

種雄牛中にかなりの数に不良遺伝子が混入していることになる．また，それ以上に繁殖雌牛に不良遺伝子が混入していることになり，この点からみて本症による経済的損失は放置すると今後莫大なものとなる可能性がある．幸い関係機関の迅速な対応により，現在までに不良遺伝子の混入が明らかになった種雄牛は淘汰されたため，今後本症の発生は終息するものと思われる．しかしながら，依然として不良遺伝子を有する繁殖牛が相当数飼育されているので，今後この不良遺伝子を有する種雄牛が作出されることも十分にあり得る．不良遺伝子を早急に排除することは困難であろうが，育種上重要な種雄牛の交配試験の実施は本症撲滅のための重要な手段の一つと考えられる．また，飼育農家を始め，獣医師，人工授精師や関係諸機関は本症に対する認識を深め，いったん本症の発生の際にはその状況を正確に把握し適切な処置（淘汰，選抜）を施すことが重要である．近年，動物の特殊疾病が疾患モデルとして重要視されるようになってきたが[24]，本症は古くから人の軟骨形成不全（Achondroplasia）との類似性について論議されており[4,5]，遺伝学的にも病理学的にも重要な疾患モデルとなり得るかもしれない．

材料採集にあたりご協力いただいた熊本県農業共済組合連合会の平田四郎氏，有益なご助言をたまわりました鹿児島大学農学部の浜名克己教授に深謝致します．

また，本症の調査等に要した費用は東海大学総合研究機構の補助を受けたことを付記する．

〔なお，本論文の一部は昭和61年度日本獣医畜産学会（九州）において口頭発表した．〕

引　用　文　献

1) Baker, M. L., Blunn, C. T. and Plum, M.: *J. Hered.*, 42, 141～143 (1951).
2) Benjamin, B. R. and Stringam, E. W.: *Can. J. Genet. Cytol.*, 11, 609～612 (1969).
3) Bowden, D. M.: *J. Hered.*, 61, 163～164 (1970).
4) Crew, F. A. E.: *Proc. Royal Soc. Biol.*, 95,228～255 (1923).
5) Crew, F. A. E.: *Proc. Royal Soc. Med*.,17, 39～58 (1924).
6) Driesch, A. Von den,: *A Guide to the Measurement of Animal Bones from Archaeological Sites*, Peabody Muserum of Harvard Univ., Cambridge (1976).
7) Gottwald, von W.: *Zuchtyg.*, 2, 63～67 (1967).
8) Gregory, P. W., Mead, S. W.and Regan, W.M.: *J. Hered.*, 33, 317～322 (1942).
9) 浜名克己，下別府　功：家畜繁殖誌，29（別輯22号），18～20 (1983).
10) Hamori, D.: *Constitutional disorders and hereditary diseases in domestic animals*, 341～346, Elsevier Scientific Publishing, Amsterdam-Oxford-New York (1983).
11) Hanset, R.: *Ann. Med. Vet.*, 11, 493～505 (1967).
12) Johnson, L. E., Harshfield, G. S. and McCone, W.: *J. Hered.*, 41, 177～181 (1950).
13) Jones, T. H., et al.: *Vet. Rec.*, 102, 404 (1978).
14) Jubb, K. V. F. and Kennedy, P. C.: *Pathology of Domestic Animals*, 2nd ed., Vol. 1, 9～12, Academic Press, New York-San Francisco-London (1970).
15) Julian, L. M., Tyler, W. S. and Gregory, P. W.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 135, 104～109 (1959).
16) 清宮幸男，岩崎正幸，ほか：日獣会誌，39, 33～37 (1986).
17) 熊本県農業共済経合連合会：昭和63年度地域対策協議会資料 (1988).
18) Leipold, H. W., Huston, K. and Dennis, S. M.: *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 27, 197～271 (1983).
19) Mead, S. W., Gregory, P. W. and Regan, W. M.: *J. Hered.*, 29, 411～416 (1942).
20) 日本あか牛登録協会編：あか牛優良系統調査報告書，社団法人　日本あか牛登録協会 (1983).
21) 農林水産省農林水産技術会議事務局編：日本飼養標準（肉用牛），1987年版，161，社団法人中央畜産会，東京 (1987).
22) Pahnish, O. F., Stanley, E. B. and Safley, C. E.: *J. Anim. Sci.*, 14, 200～207 (1955).
23) 芝田清吾，石原盛衛：畜産試験場報告，No. 54, 1～42 (1948).
24) 梁川　良，大島寛一：日獣会誌，41, 128～132 (1988).
25) Young, G. B.: *Vet. Rec.*, 63, 635～636 (1951).