

総説

～知っておきたい子牛の免疫防御～ 免疫防御チーム完成までにチームプレーを邪魔する要因について

大塚浩通

北里大学獣医学部 大動物内科学研究室
(〒034-8628 青森県十和田市東23番町35-1)

【はじめに】

我々畜産業界では、出生直後、初乳を飲む前の子牛には抗体が無く、免疫機能は著しく低いものの、初乳を飲むことで血中の抗体量が上昇して免疫機能が正常化されると考えられがちである。しかし、あくまで免疫グロブリンは特定の病原体に結合する抗体であって、その役割は免疫システムの一翼を担うに過ぎず、さらにいえば、仮にAという病原菌に対する抗体価の高い初乳を子牛に与え、抗体値が高くなったとしても、子牛に侵入したA病原菌に対して強力に結合して、病原体の活動を抑制するかどうかさえ確証はない。しかし、今もなお免疫に関する評価は病原体に対する抗体価で評価されることが多い。これは畜産における免疫の概要やそれに関わる情報が分かりにくく、複雑な免疫システムの視界を関係者が遠ざけてきた結果、抗体価で一応の理解を済ませていることがあると思われる。本稿では、生産現場で発生している子牛の感染症の発症メカニズムを免疫的な切り口から僅かながら考察したい。

【子牛の免疫システム】

動物の体には「免疫」と呼ばれる自己防衛システムが備わっている。免疫システムの基本的な機能には、①細菌、ウイルス等の侵入物を認識し、②侵入した病原体に対して各白血球が反応し、③侵入者である異物を記憶し、将来の侵入に備える、という大きく3つの働きがある。免疫システムは、微生物の侵入の最前線である粘

膜、次の防御機関であるリンパ節、予備戦力として常時待機しながら全身を循環する末梢血、等々に微生物の侵入を阻止するために組織されている。このうち牛の末梢血白血球には、顆粒球が約4から5割、リンパ球が3から4割、単球が1割程度存在している。顆粒球は、体内に侵入してきた細菌や古くなって死んだ細胞の死骸など、サイズが大きな異物を食べて処理する役割を持つ。一方、T細胞はウイルスなど微細な異物やがん細胞を攻撃し、B細胞はリンパ内に混入した病原体を食い止めて抗体「抗体」を作る。

免疫システムを担う免疫細胞は、体全体を構成する細胞の60分の1ともいわれ、子牛では約5000億個、重さにして約0.5kgと考えられる。免疫細胞は1日に100億個が入れ替わるともされており、このような膨大な数の細胞が、体外からの微生物の侵入を防いでいる。

免疫細胞は、骨髄、胸腺、リンパ節、血管、脾臓、腸などの免疫系器官でそれぞれ造血される。その中で最も重要な骨髄では造血幹細胞が存在し、この細胞の分裂から生まれたリンパ球のうち、胸腺に移動したリンパ球はここで教育されてT細胞になり、全身に供給され、それ以外のリンパ球はB細胞になる。

出生直後の子牛の免疫システムは抗原を記憶していないため幼弱であり、出生後の免疫システムの成熟は、生涯の感染防御において大きな影響を持っている。消化管が特殊な成長をする牛では、哺乳期から離乳して育成期に移行する

中で、腸管内細菌叢が変化に富み、免疫細胞の成熟にも影響を与えている。特に哺乳期における下痢症は、免疫機能の低さが原因で発生すると思われるがちで、特に初乳の給与量が注目されることが多いものの、原因はそれだけではない。

子牛にとって初乳は出生後からの免疫システムの構築において大きな役割を持っていることは間違いない。しかし子牛の免疫システムにおける初乳の役割を考えるのなら、基本的な免疫反応の過程を知るべきであろう。微生物が体内に侵入した場合に、生体が産生する様々な抗菌物質による病原体の攻撃とマクロファージや好中球、ナチュラルキラー細胞による病原体の攻撃（自然免疫）と、抗原を認識して次の免疫反応を促進して、抗体を産生し（液性免疫）たり、細胞により標的を攻撃し（細胞性免疫）ながら、抗原性を記憶していき（獲得免疫）、次に同じ微生物が侵入した時に備えることになる。出生後の子牛の免疫システムは、免疫細胞が活性化していないために機能的でないが、この中で初乳は、抗菌物質の供給、子牛の免疫細胞の活性、抗体の供給などの効果を持って免疫システムの活性を促すことになる。しかし、子牛が初乳を吸収して免疫機能が活性化するものの、その結果、成牛と同等の免疫システムに導くことはなく、あくまで抗原性の記憶は子牛自身に委ねられている。初乳の中でも免疫グロブリンは母牛が作り出した抗体であって、出生後の子牛が初乳抗体を吸収したとしても、その抗体が子牛に感染した微生物の全てに強い結合力を持っているとは限らないことはもう一度認識するべきであろう。子牛の下痢や肺炎などの発生には消化管の成長と免疫システムの成熟の過程で起こる不具合が大きく関与しているものと考えられる。

子牛の免疫システムを考える上では、出生時の免疫細胞がどのような状態であるかを考慮するべきであろう。免疫システムは出生直後か

ら微生物の侵入を受けるため、子牛の出生は免疫システムの反応と成長が大きく切り替わる一大イベントであり、そのためにも胎生期から既に準備を始めている。胎生期、出生までの免疫システムの成長に影響する要因には、子牛側の要因として品種、血統、母牛側の要因として年齢、栄養状態などが挙げられる（但し感染等を除く）。

表①にはホルスタイン種と黒毛和種の末梢白血球ポピュレーションの比較を、表②には黒毛和種子牛における一部の血統間における出生日の子牛の末梢白血球ポピュレーションの比較を示している。黒毛和種はホルスタイン種子牛に比べて末梢血リンパ球数が少なく、また種雄牛が但馬系の子牛に比べて気高系の子牛のリンパ球数が少ない。黒毛和種子牛ではしばしば但馬系の子牛は気高系に比べてWCSになることが多く、生産性を減らす問題である。WCSでは下痢や肺炎を発症することも多いが、その原因の一つに胎生期からの免疫システムの低形成がある可能性は高い。

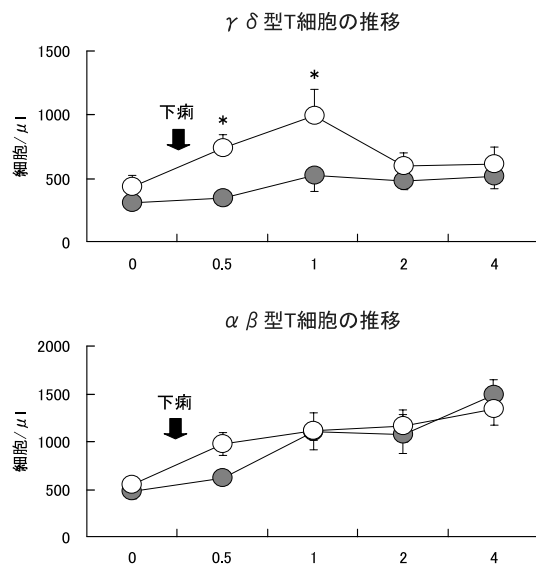


図1. 白痢を発症した黒毛和種子牛の末梢血T細胞の推移
(●)下痢群 (n=5)、(○)健康群 (n=9)
* ; p<0.05

一方、母牛の年齢や妊娠末期の栄養状態は、少なからず胎生期の子牛の免疫システムの成長に影響を及ぼすと考えられる。図2には妊娠末

期の黒毛和種牛の飼料設計が不足していた牛群の出生後の子牛の免疫細胞数を示している。設計不足のある群では出生直後の子牛のT細胞数が充足しているものに比べ明らかな低値を示している。妊娠末期の母牛の栄養不足は胎子の臓器形成に直接影響し、WCSの子牛を出生させる要因の一つになることが強く示唆される。

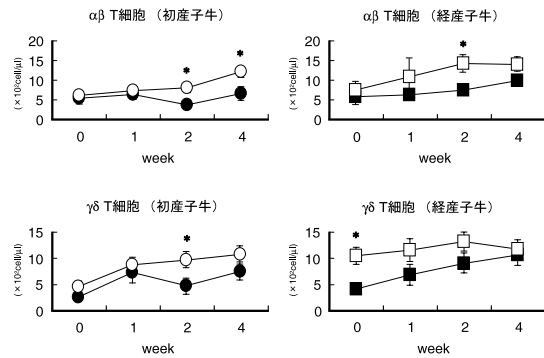


図2. 黒毛和種牛に対する分娩前アミノ酸製剤投与が出生後の子牛のT細胞数に及ぼす影響。(□)経産投与群; n=12、(○)初産投与群; n=12、(■)経産対照群; n=13、(●)初産対照群; n=7。母牛へのアミノ酸投与は分娩予定日3週間前から分娩日までで、使用したアミノ酸製剤はメチオニン、リジン、トレオニン、トリプトファンからなる。

また、図3には黒毛和種妊娠牛に対して妊娠末期にアミノ酸製剤を給与して、出生後の子牛の免疫細胞を観察した成績を示す。図では初産牛と経産牛とに区分して、アミノ酸製剤給与の効果を観察したが、経産牛が分娩した子牛ではアミノ酸製剤給与群のT細胞数が対照群に比べて出生直後から高く推移しており、妊娠末期のアミノ酸製剤給与は子牛の免疫細胞の成熟を促進する可能性を示唆している。今回給与したアミノ酸の給与量は胎子の要求カロリーを充足してはいないため、アミノ酸製剤が胎子に直接利用されたというより、むしろ胎盤の活性化、胎子の成長を促すホルモンの産生促進などに給与したアミノ酸が利用された可能性がある。しかし、経産牛が分娩した子牛で観察されたT細胞の増加効果は初産子牛では観察されなかった。通常、繁殖に供される黒毛和種育成牛は、およそ15カ月前後で妊娠している。しかし、成牛の骨格の完成には3、4歳まで必要で、25カ月前後で分娩する初産牛の体型は未完成であって、その間も母牛自身が成長し続けている。生産現

場では初産産子が虚弱になりやすいことが示唆されるが、この理由の一つに母牛自身が栄養の分配として自らの成長に利用することが挙げられ、妊娠末期の初産牛へのアミノ酸製剤の給与が出生子牛の免疫細胞に影響しなかった理由とも考えられる。

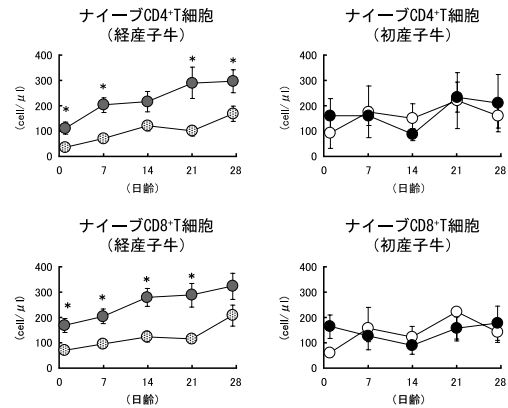


図3. 黒毛和種牛の妊娠末期の飼料設計と出生後の子牛のT細胞数の関係。(○)経産充足群; n=13、(●)初産充足群; n=7、(□)経産不足群; n=8、(○)初産不足群; n=5。日本飼養標準を参照に、経産充足群の妊娠牛の充足率はTDN:146.7%、CP:121.7%、妊娠牛初産充足群の妊娠牛の充足率はTDN:114.1%、CP:106.5%、経産不足群の妊娠牛の充足率はTDN:94.2%、CP:71.1%、初産不足群の妊娠牛の充足率はTDN:85.3%、CP:64.4%。

良質な産肉成績を追求して近親交配をしてきた黒毛和種ではWCSが問題になることが多い。図4には種雄牛の異なる出生子牛の出生日のT細胞数の比較を示している。但馬系の子牛が気高系の子牛に比べてT細胞数が少ないことが分かる。黒毛和種牛の生産において但馬系種雄牛の効果的な交配は、生産性の向上に必須であり、種雄牛と母牛の血統を充分に加味するべきであろう。

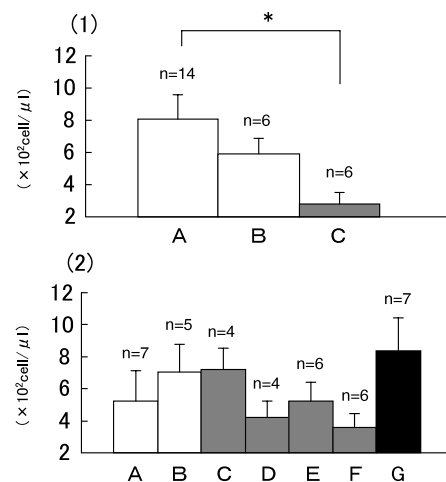


図4. 出生当日の黒毛和種子牛のCD3⁺TCR⁺($\gamma\delta$)T細胞の比較 (1)初産産子、(2)経産産子
A,B:系桜系、C,D,E,F:但馬系、G:気高系 (*: p<0.05)

これら胎生期の子牛の免疫細胞の成長に関わる要因の他にも、分娩時の事故、すなわち難産による強力なストレスは、分娩した親牛だけでなく出生した子牛にとって衰弱をもたらし、その後の免疫システムの成長を減退させるものと考えられる。

子牛の免疫防御能を高めるためには、出生前の免疫システムの機能を低下させるリスクを軽減することが必要であり、交配時の血統の組み合わせ、妊娠牛の産次数、妊娠牛の分娩時の体型、妊娠末期の栄養管理などを加味して飼育することが望まれる。

【抗体とは】

抗体は特定のタンパク質など抗原を認識し、結合する働きを持つ。抗体は、抗原を攻撃するミサイルのような物であるが、抗原その物を分解する作用はない。抗体の作用には、ウイルスが細胞に寄生できないようにする、細菌に結合して白血球の貪食を高める、補体の働きを助ける、などが挙げられる。B細胞が作り出す抗体は5種類あり、抗原を認識してから10から14日で産生されるといわれている。通常、侵入した異物や病原体に抗体が結合し、白血球が目印のついた侵入者を攻撃するのが、免疫システムのパターンである。牛が侵入を受ける外界からの抗原（病原体）には様々なものがあって、各々に結合する抗体は異なり、その数は1兆個以上にも及ぶとされている。しかし、抗原微生物の侵入に際して抗体による攻撃をする場合には、抗体は量よりもむしろ質の方が大事であり、牛の抗体価が高く維持されていれば質の高い抗体が含まれる可能性は高くなるが、その牛が抗原に対して高い攻撃能力を持って、抵抗性が高くなるわけではない。

臨床現場では、初乳の質が問題視される。初乳中には、抗原に対して強力に結合する抗体が、質・量ともに豊富に含まれることが望まれ

る。初乳の質は母牛の年齢や体調の影響を受ける。初産牛は細胞の分化能力に長けているため、活力ある白血球が初乳中に抗体を産生することになるが、泌乳を経験していないために乳房組織の発達が悪く、また経産牛に比べ微生物との接触時間も短いため、初乳の質として脆弱になる可能性がある。一方、高齢牛では白血球の分化能力が若年牛に比べて減退するために、泌乳を経験している乳房であっても抗体の質が低下する可能性もある。また、周産期疾病の発症は分娩前からの体調不良が原因であることが多く、疾病罹患牛では初乳成分にも異常のある可能性がある。母牛の産次数や体調を理解して子牛への初乳を調整・給与することを考慮するべきであろう。

【胸腺とT細胞の活性化】

胎子期の子牛は抗原微生物との接触が無いために、微生物の記憶がないまま、出生する。出生すると直ちに免疫細胞が微生物に曝されることになり、粘膜や皮膚などに侵入した微生物を貪食しながら、免疫細胞は侵入した微生物の抗原性を記憶していくことになる。この抗原の記憶の場所になるのが胸腺とされる。免疫細胞の教育を人の教育に例えるなら、小学校・中学校・高校・大学のうち、胸腺での教育はさしずめ小中高程度であろう。胸腺で作られる免疫細胞は、英語のThymus（胸腺）の頭文字をとったT細胞と呼ばれ、ヘルパーT細胞、サブレッサーT細胞、細胞傷害性T細胞に分類されている。胸腺でのT細胞の教育は、抗原の認識や自己認識印がある自分の細胞と異物を認め、見分けることなどを学習する。出生後の子牛のT細胞の機能は弱いため、胸腺の免疫細胞訓練機能だけでなく抗体の産生能力も弱い。しかし胸腺でのT細胞の訓練機能は出生後から徐々に機能が高まり、哺乳期から性成熟が起こる頃まで発達し続ける。図1には黒毛和種子牛の出生後の末梢

血白血球ポピュレーション推移を示している。出生後から、TおよびB細胞が徐々に増加することが分かる。また、ナイーブT細胞とB細胞においては4ヵ月にして、なお増加していることが見受けられ、この時期において免疫細胞の成熟が進み、生命活動を維持する上で、遭遇する微生物に対しての獲得免疫を成熟させる過程であると考えられる。

この胸腺での抗原記憶機能は、卵巣や精巣が活動し始め、性ホルモンが産生され始めると、それ以降は減退し続ける。一般に、胸腺の老化がT細胞機能の減退をもたらす、高齢動物の免疫機能の減少と抵抗力の低下につながっていくと考えられている。異物に反応しT細胞が記憶、正常な自己細胞は攻撃しないようにすることが胸腺の役割であるが、胸腺が萎縮してしまうと異物に対する免疫反応が弱くなる。そのため、胸腺の発達時期での教育機能不良はその後の免疫抵抗性にも影響する可能性がある。

【 $\gamma\delta$ T細胞】

$\gamma\delta$ T細胞は、血中に多く存在する $\alpha\beta$ T細胞（胸腺内でヘルパーやサプレッサーT細胞に分化するT細胞）とは異なるT細胞受容体（ $\gamma\delta$ 型TCR； $\gamma\delta$ T細胞）を持つT細胞で、感染初期の免疫反応やがん細胞の排除などに働いていると考えられ、樹状細胞、NK細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などが自然免疫と獲得免疫の連結や相互作用及び感染防御免疫に極めて重要であると考えられている。ヒトやマウスの $\gamma\delta$ T細胞は、末梢血やリンパ節では、リンパ球の1~5%しか存在しないが、皮膚や小腸の上皮や粘膜など粘膜上皮間に多数存在するリンパ球で、組織中のT細胞の50%以上を占める。 $\alpha\beta$ T細胞は胸腺で分化し末梢リンパ組織に移動するのに対して、腸管上皮間の $\gamma\delta$ T細胞は胸腺外で分化し、腸管局所で分化する可能性も指摘されている。これらの特徴は、常時、体外からの抗原微生物

と接している粘膜での防御に $\gamma\delta$ T細胞が重要な働きをする事を想像させる。

従来の厳密な特異性を保持した免疫システムを「獲得免疫 (acquired immunity)」あるいは「適応免疫 (adaptive immunity)」と呼ぶのに対し、体表面を中心に存在する樹状細胞や $\gamma\delta$ T細胞群を「基本免疫あるいは先天免疫 (innate immunity)」とも呼ぶ。

反芻獣はヒトやマウスに比べて $\gamma\delta$ T細胞数が多く存在する特徴があり、特に幼齢期には多い。 $\gamma\delta$ T細胞数は、抗原刺激によってIFN- γ やIL-4といったサイトカインを産生する。絶えず抗原微生物が侵入する粘膜において、粘膜組織に多く存在する $\gamma\delta$ T細胞数は免疫システムの活性化に都合が良く活動しているものと考えられる。また、 $\gamma\delta$ T細胞が幼齢期に多く存在することは、胸腺の成熟とそれにとまなう $\alpha\beta$ T細胞の抗原記憶反応にも影響しているものと考えられ、 $\gamma\delta$ T細胞の機能として基本免疫という本来の機能だけでなく、獲得免疫に対しても補助的な役割を担う可能性もある。

健康な黒毛和種子牛の免疫システムの特徴の一つに、末梢血 $\gamma\delta$ T細胞数が、ホルスタイン種に比べ少ないことが挙げられる(表1)。また、これらの $\gamma\delta$ T細胞は弱いながらCD25陽性率と正の相関を持つようである(図5)。CD25は活性化したT細胞の表面に発現するレセプターであり、リンパ球の分裂を促進するIL-2のレセプターであるとされる。これらのことは、牛の生産現場で指摘される、“ホルスタイン種に比べて黒毛和種子牛の感染抵抗性が低い”の原因に $\gamma\delta$ 型T細胞が関与している可能性を示すものである。さらに、黒毛和種の虚弱子牛症候群(WCS)の症例では出生時から持続的に末梢血 $\gamma\delta$ T細胞数が少ないことも明らかにされている。幼齢期において $\gamma\delta$ T細胞機能に問題のある場合、侵入した微生物への攻撃だけでなく、胸腺を中心とした獲得免疫細胞の発達も

悪くなる可能性がある。黒毛和種子牛の中でもWCSの牛において肺炎や下痢が併発しやすい理由として、免疫的な機能低下による腸管内や肺の細菌叢の破綻をきたしやすいことも挙げられる。

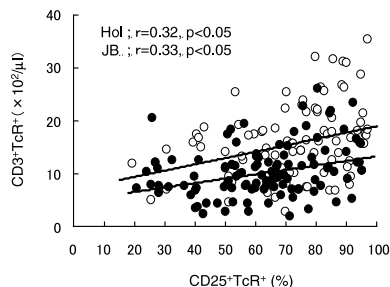


図5. 子牛における末梢血 $\gamma\delta$ T細胞数とCD25陽性率との相関性
ホルスタイン種(Hol;n=93)、黒毛和種(JB;n=102)

[免疫システムと消化管の役割]

外界と接する皮膚や消化管などの機関は、免疫システムが機能する最前線といえる。なかでも消化管には免疫細胞の60から70%が集まり、抗体の60%が腸管で産生される最大の免疫器官である。腸管にある免疫システムは、体に有効なものを優遇し、反対に有害な異物や毒素から体を守るように反応する。

腸内には100兆個ともされる膨大な腸内細菌が定住して、腸内フローラを形成している。大部分は生体にとって特別な病原性のない定住型の細菌で、生体活動に必要なホルモン物質、ビタミンを合成したり、消化にも関わっている。この腸内フローラの存在によって、病原性の細菌やウイルスが侵入しても、病原性細菌の爆発的な増殖が抑えられている。通常、腸内細菌には、病原性の無い細菌（善玉菌）、弱い病原性のある細菌（悪玉菌）と日和見菌という暫定型の腸内細菌叢が棲みついている。

免疫応答はこれら全ての細菌に対して起こるわけではなく、消化管の粘膜（バリアー）を侵襲して、粘膜下（生体内）に入り込まない抗原に対しては、免疫応答は発動しない。いわば、共存の形をとっている。しかし、何らかの理由

で腸内細菌叢が崩壊したり、病原性細菌が感染・増殖すると、消化管の粘膜のバリアーが侵襲され、粘膜の透過性が亢進して、粘膜下（生体内）に微生物が侵入してくる。この抗原に対しては、免疫応答が起こり、病原性細菌を排除しようとする。

出生後の子牛の消化管機能は安定していないため、腸管内細菌叢が破綻しやすい。抗菌物質を多く含む初乳は、出生直後の子牛の消化管内の細菌の増殖をできるだけ抑制する役割も持つ。しかし初乳から常乳に変化する過程で、子牛の消化管内に徐々に細菌が定着していく。しかし、家畜である子牛の飼育環境は自然哺乳から人工哺乳まで様々であり、且つ個々の消化管の消化・吸収等の機能には個体差が大きいことも関わって、子牛の腸管内細菌叢の維持とそれによる免疫システムの成熟の解釈は多様性を持つべきかも知れない。特に、子牛の栄養源である成乳あるいは代用乳は、消化管内の細菌にとっても栄養源となるため、腸管内細菌叢に大きな影響を持っている。

腸管免疫と腸内細菌が相互に深い関係があり、安定した腸管内細菌叢が免疫細胞の活性化を誘導している。腸内細菌が無い場合、腸管免疫は機能せず、易感染性となる。草食獣である牛は長い消化管を持ち、絶えまなく消化吸収をしていて、特に家畜では生産性を重視した飼料設計による飼養管理下に置かれるために腸管内細菌叢が変化しやすい。子牛の免疫機能の正常化には安定した有用菌の維持が必要であろう。

[ストレス、自律神経と免疫機能]

人は心配ごとがあれば食欲は落ち、元気がなく、ストレスを抱えて風邪にかかりやすくなる。牛でも移動や気温のストレスによって風邪や肺炎を発症しやすくなることは良く知られている。免疫学では、自律神経の正常化が免疫機能を高く維持するために必要であると考えられ

ている。

白血球の機能は様々な機構によって調節されているが、機能を司っている一つに「交感神経」と「副交感神経」、つまり自律神経がある。交感神経が優位に働くと顆粒球が増えて活性化し、副交感神経が優位に働くとリンパ球が増えて活性化する。このコンビネーションは生物が安全かつ合理的に暮らせるように編成されている。この「交感神経」と「副交感神経」、顆粒球とリンパ球のバランスが崩れる自律神経の破綻が免疫機能低下の原因の一つと考えられる。我々は牛が温和で、それ程ストレスを感じない動物であると誤解しているかも知れないが、実は非常に神経質で飼育環境の中でストレスを感じていることもあると考えるべきであろう。自律神経は白血球を含むあらゆる細胞を支配しており、免疫システムと自律神経は互いに深い関係を持っている。免疫システムの基本的な機能、「自己・非自己の異物の認識」と「適切な攻撃の開始と終了」の制御に自律神経が深く関与しており、調整が崩れると正常な免疫システムが維持できず、感染を発症しやすくなる。

[エネルギーと免疫]

生物のエネルギーの利用は生存と防御、解毒、修復、生産（活動、思考）、成長、繁殖の順で優先される。免疫システムは身体にとって第一にエネルギーが優遇される機関であり、エネルギー不足は免疫機能を決定的に低下させ、また様々な理由で免疫機能が低下していれば、エネルギーが免疫反応に多く消費され、炎症部囲の修復に時間がかかる。免疫機能が低下してエネルギーが過剰に消費されると、その他の活動である解毒、修復、生産などにエネルギーが供給されにくい状態になる。

例えば、移動ストレスによって重度の肺炎を発症した牛では、免疫機能の低下による長期の炎症反応が起こり、その結果、エネルギーが生

存と防衛の免疫システムにほとんど使われてしまうので、生産に回せないため、成長が遅れ、生産性を大きく低下させる。免疫システムが正常であれば、侵入した原因微生物をいち早く排除し、次の解毒や炎症組織の修復にもエネルギーが充分供給されるので、抗菌剤の一回投与であってもその後の経過は良好になる。

免疫細胞を構成しているのはアミノ酸であり、糖をエネルギーとして機能する。特に胸腺でのT細胞の教育機能がピークの時期に当たる子牛での栄養不良は重大な免疫システムの成熟不良を導く。前述したが、牛の消化管、特に胃の発達とは他動物にはない特殊なもので、第一胃の発達と栄養の供給は免疫システムの発達にも問題となる可能性は高い。哺乳期に栄養の供給を牛乳に依存していた子牛は、牛乳以外の固形飼料を採食し始め、ついには離乳して固形飼料のみの飼育管理となる。我々は飼料設計に不足のある子牛の末梢T細胞数の推移を観察し、その結果、栄養不良にある子牛ではT細胞数が持続的に低値で推移することを観察している。子牛の飼養方法に問題がある場合には、仮に下痢を発症していなくても、免疫細胞の分化・増殖を減退させるものと示唆される。

[子牛の下痢と肺炎]

下痢には様々な原因があるものの、共通するのは腸管内細菌叢が崩れ、腸管粘膜にダメージが残ることである。免疫システムの成長期にある哺乳から離乳にかけての子牛にとって、腸管内細菌叢を正常に維持することが免疫賦活に必要であり、子牛の下痢は、エネルギーの消耗、栄養の吸収不良、細菌叢の崩壊、過剰なストレスなど、多くの点で免疫システムの成熟を阻害する要因である。また、子牛の下痢に対する抗菌剤の乱用は正常な細菌叢への回復を遅延させる可能性もあり、下痢の種類や病態を十分に理解して治療する必要がある。図1には出生後に白

痢を発症して、治療した子牛の末梢T細胞の推移を示している。胸腺で分化する $\alpha\beta$ T細胞には有意な差を認めなかったものの、 $\gamma\delta$ T細胞は下痢を発症してから持続的に低値で推移している。胸腺の成長を促進する因子の一つに成長ホルモンがある。成長ホルモンは下痢等のストレス下では産生が低下する。また、下痢のようなストレス下ではストレスホルモンであるコルチゾルの産生が促進され、免疫細胞の機能を抑制する。また、コルチゾルは胸腺に対してプログラム死（アポトーシス）を誘導することも知られており、下痢によるストレスは胸腺でのT細胞の教育機能を強く抑制するものと考えられる。一方、腸管にはB細胞や上述した $\gamma\delta$ T細胞が多く存在し、腸管内への抗体産生や免疫活性を促進している。前述したが、 $\gamma\delta$ T細胞は胸腺外分化をするT細胞であり、下痢を発症した子牛では腸管の組織のダメージが大きく、 $\gamma\delta$ T細胞の分化が停滞する可能性は高い。

下痢を発症した子牛は肺炎を発症することが多くある。肺炎の発症原因として肺での細菌感染が注目され、抗菌剤の選択やワクチネーションプログラムの実施が重視される。しかし免疫システムに注目して肺炎の発生を考察すると、腸管免疫の不安定とそれにともなった胸腺でのT細胞の教育機能の不良に加え、何らかのストレスによる免疫機能の低下が、日和見肺炎の発症を容認するものと考えられる。また下痢発症

時の抗菌剤の投与は肺内にある常在菌の耐性化をもたらす可能性もあり、耐性菌の増殖と免疫システムの成熟不良は難治肺炎を発症させる危険性を高くする。

【おわりに】

家畜の生産性の向上は目覚ましい進化を遂げた。しかしその結果、牛は極限の生産活動を虐げられることとなった。僅かな栄養バランスの不具合、体調不良がさらに深刻な弱体化を招き、ついには感染症を起こすことになるので、日和見感染症を発症しやすい。これまで我々獣医師は感染症の発生が合った場合には、まず病原体を特定し、その微生物を体内あるいは牛群から駆除し、さらには病原微生物に対するワクチネーションを実施してきた。この対応には何の疑いもないが、それでも感染症を完全に克服してはいない。感染症の発症原因は病原微生物の感染であるが、感染を受けるのは牛であり、牛が持つ免疫システムをもう一度考察することは、感染症の発症を軽減する上で必要であろう。今後、畜産現場には感染症に関わる新たな問題が起こる可能性はある。これに対して臨床現場での易学情報の整理と、それを基にした研究機関における分子生物学的解析の手法をもって、情報交換を密にして問題を解決していかねばならないと考える。

～ Useful information about the immune-defense systems in calves ～

Inhibitory factors in the immune-defense systems in calves

Hiromichi Ohtsuka

Faculty of Veterinary Medicine, Kitasato University
(35-1, Higashi 23, Towada, Aomori, 034-8628, Japan)

表1. 幼齢期の黒毛和種とホルスタイン種子牛の末梢白血球ポピュレーションの比較

	0-1 week		1-2 week		2-4 week		4-6 week		6-8 week		8-10 week		10-14 week	
	JB(N=11)	HoI(N=15)	JB(N=16)	HoI(N=10)	JB(N=18)	HoI(N=16)	JB(N=18)	HoI(N=15)	JB(N=14)	HoI(N=19)	JB(N=14)	HoI(N=8)	JB(N=15)	HoI(N=12)
WBC ($\times 10^9/ml$)	75.3 \pm 9.8	93.7 \pm 8.7	86.4 \pm 7.5	96.1 \pm 9.1	79.7 \pm 5.0	103.6 \pm 8.2 *	91.0 \pm 8.8	102.9 \pm 11.9	89.8 \pm 5.7	97.0 \pm 6.2	84.4 \pm 5.2	106.6 \pm 14.2	76.3 \pm 3.6	99.9 \pm 10.1 *
単核球 ($\times 10^9/ml$)	29.3 \pm 3.3	40.2 \pm 4.3 *	33.3 \pm 3.0	48.0 \pm 3.8 *	39.2 \pm 3.2	55.2 \pm 4.6 *	43.7 \pm 3.9	50.7 \pm 2.8	48.7 \pm 4.2	58.1 \pm 4.2	45.1 \pm 2.5	62.0 \pm 5.4 *	50.0 \pm 3.4	54.9 \pm 5.5
顆粒球 ($\times 10^9/ml$)	46.0 \pm 9.2	53.5 \pm 5.8	53.1 \pm 6.0	48.1 \pm 9.2	40.4 \pm 4.7	48.4 \pm 7.4	47.3 \pm 5.9	52.2 \pm 10.6	41.1 \pm 4.9	39.0 \pm 6.0	39.3 \pm 3.9	44.7 \pm 12.0	26.3 \pm 2.1	45.1 \pm 6.7 *
TcR ⁺ CD25 ⁺ (%)	64.6 \pm 7.9	61.7 \pm 4.5	62.4 \pm 5.8	66.3 \pm 11.0	73.23 \pm 3.5	74.6 \pm 6.2	63.8 \pm 4.7	73.7 \pm 7.9	66.1 \pm 5.3	71.1 \pm 5.6	49.9 \pm 7.2	71.1 \pm 3.8	53.0 \pm 4.0	59.2 \pm 7.3
CD2 ⁺ CD25 ⁺ (%)	33.4 \pm 6.4	18.6 \pm 3.7 *	34.0 \pm 5.4	29.7 \pm 5.2	39.7 \pm 6.0	36.8 \pm 4.0	44.8 \pm 6.0	35.8 \pm 5.6	45.0 \pm 4.2	47.0 \pm 6.3	35.9 \pm 4.1	38.1 \pm 4.1	41.8 \pm 5.5	34.6 \pm 5.2
CD3 ⁺ TCR ⁻ ($\times 10^9/ml$)	7.1 \pm 1.2	6.4 \pm 1.3	8.1 \pm 0.9	10.0 \pm 1.3	9.4 \pm 0.8	10.0 \pm 1.0	9.6 \pm 0.9	10.0 \pm 0.9	10.1 \pm 1.3	13.4 \pm 1.6	11.5 \pm 1.4	11.2 \pm 0.9	13.1 \pm 2.0	9.4 \pm 11.7
CD3 ⁺ TCR ⁺ ($\times 10^9/ml$)	9.8 \pm 1.2	14.7 \pm 2.3	9.1 \pm 1.6	17.5 \pm 2.1 *	12.4 \pm 2.2	18.9 \pm 2.3 *	10.8 \pm 0.8	14.0 \pm 1.5	12.3 \pm 2.4	15.1 \pm 1.6	9.5 \pm 1.4	15.1 \pm 2.3 *	10.3 \pm 1.1	15.0 \pm 1.5 *
CD3 ⁺ CD45R ⁻ ($\times 10^9/ml$)	9.3 \pm 1.4	17.0 \pm 2.5 *	8.4 \pm 1.3	19.7 \pm 2.3 *	12.9 \pm 2.0	22.8 \pm 2.7 *	12.0 \pm 1.2	17.8 \pm 1.9 *	14.0 \pm 1.7	17.9 \pm 1.9	10.5 \pm 1.4	20.5 \pm 3.0 *	11.1 \pm 1.0	19.6 \pm 2.1 *
CD3 ⁺ CD45R ⁺ ($\times 10^9/ml$)	7.0 \pm 0.9	4.7 \pm 0.5 *	8.2 \pm 1.1	7.0 \pm 0.9	10.3 \pm 0.9	8.6 \pm 1.1	10.1 \pm 0.9	9.1 \pm 1.3	12.3 \pm 2.3	8.9 \pm 1.0	9.4 \pm 1.7	17.0 \pm 3.7	15.9 \pm 0.8	9.1 \pm 2.2 *
MHC class-II ⁺ CD14 ⁻ ($\times 10^9/ml$)	1.9 \pm 0.4	3.1 \pm 0.6	2.6 \pm 0.6	3.6 \pm 0.5	3.7 \pm 0.6	6.7 \pm 1.2 *	5.5 \pm 0.8	7.8 \pm 1.3	7.9 \pm 1.6	11.2 \pm 1.7	8.3 \pm 1.4	14.6 \pm 2.7 *	8.6 \pm 1.5	12.3 \pm 2.4
CD21 ⁺ IgM ⁺ ($\times 10^9/ml$)	0.8 \pm 0.2	1.9 \pm 0.5 *	2.0 \pm 0.4	2.0 \pm 0.4	3.1 \pm 0.5	4.3 \pm 0.8	5.3 \pm 0.8	6.3 \pm 1.2	6.2 \pm 1.0	9.7 \pm 2.0	7.3 \pm 1.5	11.0 \pm 2.4	6.8 \pm 1.0	10.2 \pm 2.3

Data showed by Mean \pm S.E.

* ; P<0.05