

## 総 説

## 育成期の子牛の免疫抵抗性を低下させる要因

石崎 宏

独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構

畜産草地研究所

(〒329-2793 栃木県那須塩原市千本松768)

TEL 0287-37-7239

FAX 0287-36-6629

hishizak@affrc.go.jp

## 【はじめに】

近年、疾病の発生には経営規模や専門化の度合、飼養環境や飼養管理技術などが大きく反映されるようになった。生産性を重視するあまり、大規模・集約型の飼養環境に潜む有害因子に起因する日和見感染や複合感染をはじめ、各種生産病が依然として予防や治療が困難な難防除疾病として大きな問題となっている。また、これらの多くは常態化する傾向にあることから衛生対策費の増大を助長させており、生産コスト削減の大きな障害ともなっている。なかでも日和見感染は飼養環境・管理の失宜などの有害因子が生体にとって過剰となり感染防御能(=免疫機能)の低下が主な誘因と考えられているが、発症要因の多様化にともないその病態機序はさらに複雑さを増しているように思える。一方、これまで予防や治療を目的に抗菌剤の使用が広く行われてきたが、乱用に伴う耐性菌の出現がクローズアップされ、また、EUではアニマルウェルフェアの概念の浸透もあり、成長促進目的の抗生物質の使用が段階的に廃止され2006年1月にはすべてが禁止されている。また、近年の新興・再興感染症の多発から、消費者の食の安全性に関する関心は非常に高く、健康な家畜から安全・安心な畜産物を供給する必要性がより一層高まっている。このような背景から、

子牛の生産と免疫システムとの関連を明らかにし、これからは出来るだけ抗菌剤に頼らない家畜生産や飼養管理失宜の改善から免疫機能の低下の軽減化や活性化へ通じる方策につなげることが強く求められている。本稿では、飼養管理や飼養環境の改善の一助となる基礎情報を提供する目的で、主に育成期における牛の飼養環境や飼料管理中に潜在する要因が免疫機能に及ぼす影響について概説する。

## 【家畜を取り巻く飼養環境因子】

動物におけるストレス反応は「その生存に関わる環境中の刺激に対処するための生体の状態(Situations That Release Emergency Signals for Survival)とされ、周囲に存在する様々な環境要因に対して適応を試みる反応と解釈できる。家畜を取り巻く環境因子(=環境ストレス)は物理的、化学的、生物的、社会的、地勢的および気候的因子に大別され(表1)、それぞれの因子すべてが、その状態のいかんによっては潜在的なストレスになり得る。育成牛において季節の変わり目、離乳、去勢などによる飼養環境の急変や輸送などの後に呼吸器病や消化器病が好発し、また、搾乳牛では夏季の暑熱環境や分娩後などに乳房炎などの生産病が多発する。ウシでみられる呼吸器病、

消化器病、乳房炎などの感染症のなかで生産病に位置づけられているものの多くは日和見感染であり[13]、これらは、家畜が飼養環境や管理上の失宜に対処するためにストレス状態となり生体の免疫抵抗性の低下によって発症すると考えられている。

表1 環境ストレスの分類

分類	ストレス
物理的ストレス	寒冷、暑熱、輸送、騒音、光線、手術、創傷、強風など
化学的ストレス	飼料添加物、糞尿、粉塵、アンモニア、硫化水素、二酸化炭素など
生物的ストレス	病原微生物、内・外毒素、有害動植物など
生理的ストレス	栄養不良など
心理的ストレス	不安、緊張、恐怖、空腹感、闘争など

**【輸送と免疫機能】**

輸送は牛の飼養管理において、もっとも代表的なストレスの一つとしてあげられる。輸送により視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)軸の活動の亢進により血中コルチゾル、グルコース、遊離脂肪酸濃度が上昇し[19]、末梢血中の白血球ポピュレーションは著しく変動する。輸送によるHPA軸の亢進はリンパ球数を減少させると同時に、T細胞mitogenに対する末梢血リン

パ球幼弱化能や全血培養上清中のインターフェロン- $\gamma$ 産生能などの低下を引き起こし[6, 18]、いわゆるT細胞反応性や細胞機能の抑制が起こり易感染状態に陥る。また、短時間のトラック輸送により、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の肺胞マクロファージ化学発光(CL)能の減少や、BALF中リンパ球のCD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>細胞比の増加が起こるなど呼吸器局所の免疫指標が顕著に変化することから(図1)、輸送自体が呼吸器病発症の誘因となる可能性が指摘されている[10]。また、輸送直後には、群編成、管理者によるハンドリング、飼料など多くの飼養環境が激変するため、これらが複合的ストレスとして作用し新奇環境に適応するまでの間はさらに状況は重篤化すると思われる。

**【飼育形態と免疫機能】**

同一農場内の約2ヵ月齢の子牛をカーフハッチによる単飼からペンによる群飼に移行させると、子牛の2割余りが4週間以内に肺炎を発症し、血中の急性期反応タンパクであるハプトグロビンや $\alpha$ 1酸性糖蛋白濃度が症状発現前の7日前後から上昇する。また、この時肺炎を発症した子牛の肺胞マクロファージCL能は、発症する2~3日前から著しく上昇することも確

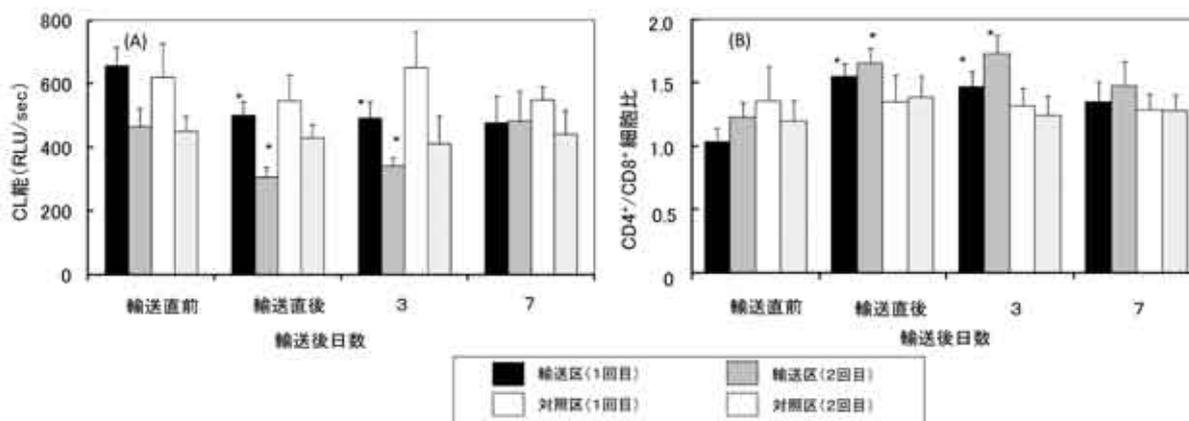


図1 輸送(4時間)がBALFにおける(A)肺胞マクロファージCL能および(B)リンパ球CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>細胞比の推移(平均±SEM)  
 ※輸送直前値と有意差あり(P<0.05)

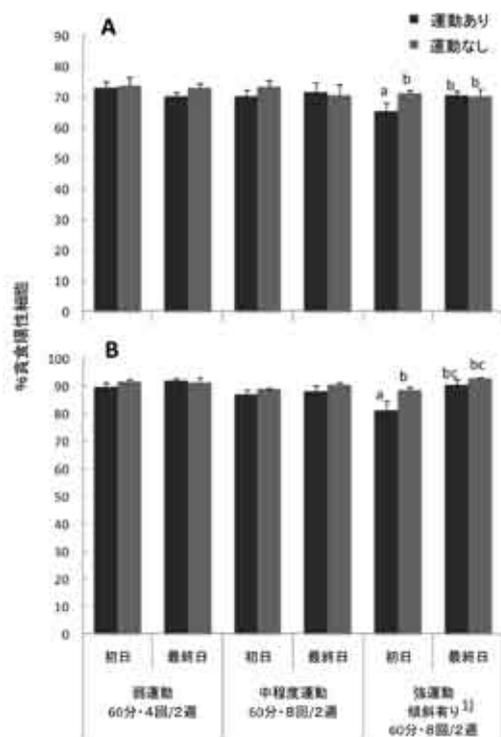


図2 歩行運動による末梢血貪食機能の推移 (平均± SEM)

A: 単球、B: 顆粒球

a-c: 同一運動期異文字間に有意差あり (P<0.05)

<sup>1)</sup> 登坂歩行は 60 分歩行の後半 15 分とし、傾斜角は 5 度で設定した

認されている。これらの上昇は病原体の感染に伴う炎症によると考えられるが、単飼から群飼への移行という飼育環境の劇的な変化が免疫系に対して強く作用することを意味している。一方、ブタでは社会的順位が輸送や温熱環境の変化などの飼育環境ストレスとの同時作用により免疫機能に大きく影響することが知られている[8, 11, 12]。また、子牛を母乳から離乳させる(母牛から分離する行為も伴う)と、血中コルチゾル濃度やリンパ球数の減少を伴う好中球：リンパ球 (N:L) 比の上昇という典型的なストレス反応が認められ、さらにmitogenや抗原に対するサイトカイン産生能は離乳させない対照群と比べて低下することも確認されている[7]。牛では社会的順位と免疫に関する報告はないようであるが、例えば短期間であっても社会的順位が低位であることや隔離などによりすでに精神的苦痛を受けているような子牛ではそれら単独では免疫系への影響は比較的小ないと

考えられるが、そこにさらに飼養管理上避けて通れない除角や輸送といった事象が環境ストレスとして加わって複合的に作用することにより免疫機能の低下が誘引されることは十分考えられる。また、我々は育成牛に登坂歩行を取り入れた筋損傷をとまなう過度の運動(1日あたり連続1時間の歩行運動を2週間実施)を行うと、末梢血貪食細胞機能の抑制(図2)やT細胞mitogenに対する単核球のサイトカイン産生能が抑制されること、一方、登坂歩行を取り入れず平地のみで運動させた場合にはこれらの機能に変化がないことを確認しており、今後はウシにおいても日常で想定される習慣的な歩行運動の質や量に関する詳細な検討も必要であろう。

#### 【環境温度と免疫】

寒冷や環境温度の急変は、強度のストレスが一次的要因と考えられている牛呼吸器病症候群

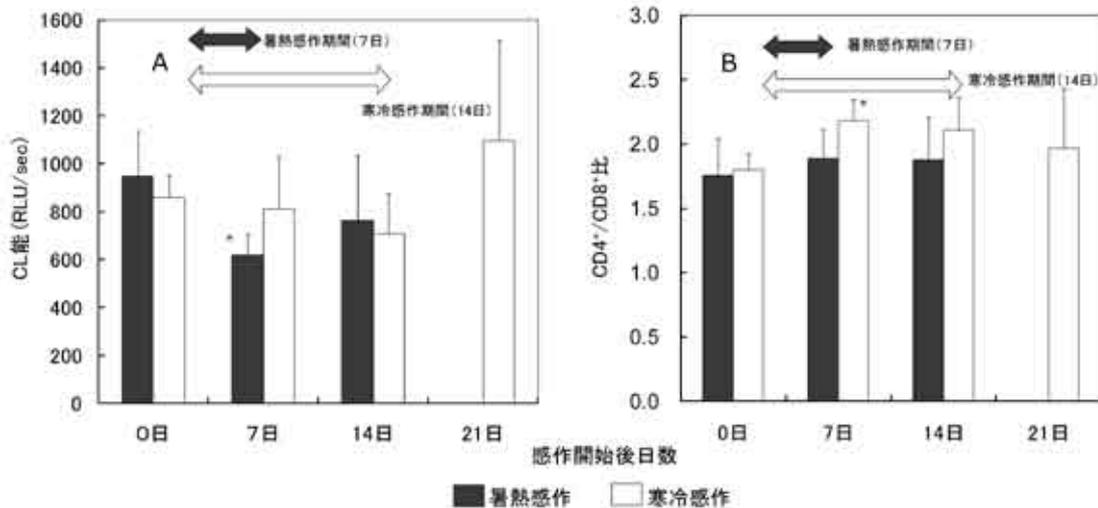


図3 温熱環境感作がBALFにおける(A)肺胞マクロファージCL能および(B)リンパ球CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>細胞比の推移(平均±SEM)  
 ※感作前(0日)と有意差あり(P<0.05)

の発症率が上昇する主な原因のひとつである[3, 9]。育成牛を人工気象室内で寒冷(1日あたり12時間を14日間)や暑熱感作(1日あたり6時間を7日間)させ呼吸器局所内の免疫機能の変化を調べると、感作期間中の肺胞マクロファージCL能やリンパ球サブセット構成が変化し、感作終了1週間後には基底値に回復する(図3)。このことは、環境温度の変化自体が呼吸器局所の免疫指標を変調させることを意味しており、春先や秋雨時期の放牧地でみられるような気温日較差が激しい時期に呼吸器症状が増加する原因と密接に関係している可能性が考えられる。

### 【栄養不足と免疫機能】

黒毛和種子牛で多発する虚弱子牛症候群(WCS)の発生要因として、妊娠末期の母牛の蛋白不足[15]が指摘されている。さらに、黒毛和種において飼料設計における養分充足率に不足がある母牛が分娩した子牛では、養分充足率が適正であった母牛由来の子牛と比べ出生後からT細胞数が低値で推移することから、出生子牛の免疫細胞の発達には母牛の栄養状態に影響

を受けることも報告されている[14]。

ミネラルやビタミンなどの微量栄養素不足は子牛の免疫機能に深刻な影響を与える。銅(Cu)欠乏により好中球貪食活性能[2]、抗体産生能やサイトカイン産生能の低下[17]が起こること、低Cu状態にある子牛では離乳やIBRウイルス接種との複合的な環境要因感作によりリンパ球幼若化能が低下すること[21]などが報告されている。また、亜鉛(Zn)欠乏を起こした子牛ではmitogenに対する皮膚反応は低下するが、この子牛にZnメチオンを補給すると免疫機能が亜鉛適正給与子牛レベルに回復することも報告されている[5]。セレンウム(Se)欠乏にある離乳前の子牛と母牛にSe酵母を補給することにより、離乳後子牛の単球貪食能の亢進やmitogenに対する皮膚腫脹反応が亢進することから[1]、Se欠乏子牛では他の環境因子との相乗作用が加わると免疫機能の低下や十分に機能しないことが考えられる。

子牛の感染防御におけるビタミンの必要性については古くから指摘されている。ビタミンE欠乏により子牛の末梢血中の免疫担当細胞機能は低下する[16]。また、ビタミンA欠乏は重篤

な感染を招くことが人や齧歯類で知られており[20]、子牛への投与でBRDCの発生率の減少に寄与する可能性を指摘している[4]。

これら微量栄養素の補給・増給により免疫機能は強化されるため、近年の抗菌性物質に頼らない安全・安心な畜産物を供給する必要性の高まりも相まって、環境ストレスによる生体への損耗緩和目的で微量栄養素を適正レベルで飼養する管理やこれらを補給・増給利用することが再び見直されている。

### 【環境因子すべてが免疫機能にマイナスに作用するのか？】

環境因子すべてが決してマイナスに働くわけではない。我々は育成牛にパドックを併設したフリーバーンで飼養することや秋季に一定期間日光浴させると、繋養や日光浴させない対照区と比較して免疫機能の一部が亢進することを確認しており(未報告)、飼養管理の失宜なく、メリットを活かす状況を作り出すことさえ出来れば、飼養管理いかんで免疫機能の低下を誘発することなく飼育することが可能と考えられる。

### 【おわりに】

生産現場で発生している感染症の多くが日和見感染であることを考えると、その根本的な原因には上述した飼養環境ストレスが生体の免疫抵抗性の低下を招いた結果である可能性は高い。飼養環境中には多種多様なストレスが存在し、その中には飼養管理上避けて通れないことも多い。生産者や獣医師は飼養管理の失宜も含めそれらをいち早く予測するとともに、排除あるいは軽減させることが問題解決の糸口になり得るはずである。近年、欧州においてアニマルウェルフェアに基づく飼養管理方法が規定され、現在では世界的な関心が高まりつつある。昨年、わが国でも法的制約はないものの採卵鶏と豚に関する「アニマルウェルフェアの考

えに対応した飼養管理指針」が公表された。その中では、家畜を快適な環境で飼うことが家畜が健康であることによる安全・安心な畜産物の生産につながり、家畜の持っている能力を最大限に発揮させることにより、生産性の向上に結びつくという概念から、栄養も含めた飼養管理や畜舎構造等の飼養環境について記載されている。このことから、ウシにおいても同様に快適性に配慮した飼養管理や飼養環境の改善への取り組みは、健康性(=免疫抵抗性)の向上につながる近道になる可能性が期待される。

### 【引用文献】

1. Beck, P. A., Wistuba, T. J., Davis, M. E. and Gunter, S. A. 2005. Case study: Effects of feeding supplemental organic or inorganic selenium to cow-calf pairs on selenium status and immune responses of weaned beef calves 1. *Prof. Anim. Sci.* 21, 114-120.
2. Boyne, R. and Arthur, J. R. 1986. Effects of molybdenum or iron induced copper deficiency on the viability and function of neutrophils from cattle. *Res. Vet. Sci.* 41, 417-419.
3. Cusack, P., McMeniman, N. and Lean, I. 2003. The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Aust. Vet. J.* 81, 480-487.
4. Duff, G. C. and Galyean, M. L. 2007. Board-invited review: Recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *J. Anim. Sci.* 85, 823-840.
5. Engle, T., Nockels, C., Kimberling, C., Weaber, D. and Johnson, A. 1997. Zinc repletion with organic or

- inorganic forms of zinc and protein turnover in marginally zinc-deficient calves. *J. Anim. Sci.* 75, 3074-3081.
6. Gupta, S., Earley, B. and Crowe, M.A. 2007. Effect of 12-hour road transportation on physiological, immunological and haematological parameters in bulls housed at different space allowances. *Vet. J.* 173, 605-616.
  7. Hickey, M. C. Drennan, M. and Earley, B. 2003. The effect of abrupt weaning of suckler calves on the plasma concentrations of cortisol, catecholamines, leukocytes, acute-phase proteins and in vitro interferon-gamma production. *J. Anim. Sci.* 81, 2847-2855.
  8. Hicks, T., McGlone, J., Whisnant, C., Kattesh, H. and Norman, R. 1998. Behavioral, endocrine, immune, and performance measures for pigs exposed to acute stress. *J. Anim. Sci.* 76, 474-83.
  9. Irwin, M. R., Mcconnell, Coleman, J. D. and Wilcox, G. E. 1979. Bovine respiratory-Disease complex - A comparison of potential predisposing and etiologic factors in Australia and the United-States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 175, 1095-1099.
  10. Ishizaki, H., Hanafusa, Y. and Kariya, Y. 2005. Influence of truck-transportation on the function of bronchoalveolar lavage fluid cells in cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 105, 67-74.
  11. McGlone, J. J., Salak-Johnson, J. L., Lumpkin, E. A., Nicholson, R. I., Gibson, M. and Norman, R. L. 1993. Shipping stress and social status effects on pig performance, plasma cortisol, natural killer cell activity, and leukocyte numbers. *J. Anim. Sci.* 71, 888-96.
  12. Niekamp, S., Sutherland, M., Dahl, G. and Salak-Johnson, J. 2007. Immune responses of piglets to weaning stress: Impacts of photoperiod. *J. Anim. Sci.* 85, 93-100.
  13. 大塚浩通. 2007. 産業動物臨床における感染症と免疫システムの関わり. 2, 9-13.
  14. 大塚浩通. 2009. 肉用子牛の栄養と免疫. 栄養生理研究会報. 53, 1-9.
  15. Quigley, J. D. and Drewry, J. J. 1998. Nutrient and immunity transfer from cow to calf pre- and postcalving. *J. Dairy Sci.* 81, 2779-2790.
  16. Reddy, P. G., Morrill, J. L., Minocha, H. C. and Stevenson, J. S. 1987. Vitamin-E is immunostimulatory in calves. *J. Dairy Sci.* 70, 993-999.
  17. Spears, J. W. 2000. Micronutrients and immune function in cattle. *Proc. Nutr. Soc.* 59, 587-594.
  18. Stanger, K. J., Ketheesan, N., Parker, A. J., Coleman, C. J., Lazzaroni, S. M. and Fitzpatrick, L. A. 2005. The effect of transportation on the immune status of *Bos indicus* steers. *J. Anim. Sci.* 83, 2632-2636.
  19. Swanson, J. C. and Morrow-Tesch, J. 2001. Cattle transport: Historical, research, and future perspectives. *J. Anim. Sci.* 79, E102-109.
  20. Twining, S. S., Schulte, D. P., Wilson,

- P. M., Fish, B. L. and Moulder, J. E. 1997. Vitamin A deficiency alters rat neutrophil function. *J. Nutr.* 127, 558-565.
21. Wright, J. D., Spears, J. W., Brown, T. T., Lloyd, K. E. and Tiffany, M. E. 2000. Effects of chromium and copper on performance and immune function in stressed steers. *J. Anim. Sci.* 78 (Supple 1), 1.

### **Suppressive environmental factors for immune function in rearing calves**

Hiroshi Ishizaki

National Institute of Livestock and Grassland Science  
(768 Senbonmatsu, Nasushiobara, Tochigi 329-2793, Japan)

