

総 説

家畜の栄養と炎症応答 —栄養素の持つ抗炎症作用—

佐藤 幹

国立大学法人東北大学大学院農学研究院
宮城県仙台市

【要 約】

家畜はその育種改良によってその生産性を飛躍的に増加させてきた。感染症に対する抗病性に対する遺伝的な改良も進められているが、その効果を十分に発揮させるものとはなっていない。一方で、家畜が高い生産性を維持するには、それを保証する栄養が必要となり、家畜の受ける様々な生産ストレスも多くなり、感染症に起因する損失も増加している。

栄養は、摂取、消化、吸収、輸送、代謝、同化と異化、そして排出の一連のプロセスを経て、家畜の生産性に寄与する。さらには、栄養は遺伝子発現などの代謝調節因子としても機能している。我々は、栄養素を分子として捉え、それにより様々な代謝調節を制御して、家畜の生産性を改善することを試みている。感染症は栄養代謝を変化させ、必要となる栄養が変化するとともに、栄養分子の持つ抗炎症作用によってその一部が制御される。本稿では、感染症によって変動する栄養代謝、および栄養素の持つ抗炎症作用に関して解説するとともに、我々がこれまで明らかにしてきた栄養素の持つ抗炎症作用を紹介する。

キーワード：栄養、免疫、ニワトリ、乳牛、抗炎症

はじめに

家畜は感染症に罹患すると、炎症応答を誘導し、その生産性の低下を引き起こしているだけでなく、時には死に至る状況となることもある。さらには、育種改良により生産性を飛躍的に増加させている家畜にとって、生産に由来する栄養素の必要性が増加し、その結果、感染症による栄養代謝の流れの変動が生産性の低下や死亡率の増加の大きな要因となっている。我々は、これまで栄養を分子として捉え、その栄養素が制御する代謝に着目した「分子栄養」の領域を畜産に応用してきた [5]。本稿では、まず、

感染症による栄養素の流れを概説し、次に栄養素の持つ抗炎症作用を我々の行ってきた研究成果を例に挙げ、概説する。

感染症による栄養代謝の変化

家畜における感染応答や免疫応答は異化代謝を盛んにするとともに、飼料摂取量の減少などを引き起こし、生産性を低下させる大きな要因になるとともに、家畜の斃死を引き起こす。感染時に炎症応答が起こることは正常な反応ではあるが、これが長期間にわたり持続する場合には、大きな問題となる。家畜の場合、感染症の予防の主な対策としては衛生管理が上げられ、様々な対策が行われており、感染症を持ち込まないという点に関しては、徹底的な管理が遂行されている。一方で、細菌・ウイルスの管理区

受付：2023年5月8日

受理：2023年5月8日

域内への侵入をゼロにすることは現場では難しく、家畜自身の持つ生体防御機構による正常化に成功しなければ、治療・淘汰のステップへと進んでいく。この中で、栄養は家畜の生体防御機構と大きなかわりを持っている。

感染により炎症応答が起こると、炎症性サイトカインの放出、免疫細胞活性化、血管の拡張などの反応が起こることが知られている。免疫細胞の活性化は酸素消費の増加が認められ、エネルギーが供給される。その結果、細胞内の酸化ストレスも増加し、酸化ストレスが過剰になると、細胞はアポトーシスなどの応答を引き超す。また、細胞内の酸化ストレスはミトコンドリア機能が低下し、酸化的リン酸化が阻害され、解糖系で ATP を生成する。さらには、解糖系が活性化し、TCA 回路が低下することに発生する乳酸がシグナルとなって、炎症性サイトカインの発現を調節する [8]。

タンパク質代謝も変動する。すなわち、アミノ酸のエネルギー変換が増加し、筋肉のタンパク質分解が進む [7]。この現象は、生産動物である肉用の家畜にとって、大きな生産性の損失となる。さらには、肝臓における急性期タンパク質の合成促進などによるアミノ酸の需要も高まる。一般に、腸管などの上皮細胞はアミノ酸や脂肪酸をエネルギー源として使用していることも多く、炎症応答時に要求されるアミノ酸は組織・臓器・細胞によっても異なる。すなわち、炎症時のアミノ酸の要求量、すなわち何を個体に補給したら良いかの系統的な研究は進んでいない。最近では、腸内細菌叢と疾病や炎症の関連が多く報告され、腸内細菌に対するアミノ酸を主体とする栄養に関する研究も進んでおり、微生物との相互作用においてもその重要性が認識されている。

脂質代謝や脂肪酸に関しても、炎症との関連性が深いことが知られている。炎症初期においては、前述のように解糖系が活性化されるが、炎症後期においては脂肪酸の合成が盛んになる [2]。さらには、炎症後期には脂肪酸の不飽和化が進み、NF κ B によるヒストンのアセチル化が抑制され、炎症が適切に収束する。すなわち、脂質代謝のリプログラミングが炎症の収束に重要な役割を果たしている。

以上のように、感染による炎症応答が起こる

と、飼料摂取量が低下し、栄養代謝が変動する。特に、栄養分子を異化の方向に進め、必要な栄養素も変化していく。この変化は細胞や臓器によっても異なる。よって、今後、炎症時における栄養代謝に適した栄養要求量を充たす飼養管理に対する知見が蓄積することにより、感染を重症化させない、あるいはそれを予防することが実現できるものと期待している。

栄養素による抗炎症作用

炎症応答時には前述の栄養代謝の変化だけでなく、栄養素は、独自の持つ抗炎症作用により炎症を収束させ、あるいは応答を抑制し、軽症化する作用を持つ。この作用には、大きく分けて 2 通りの作用機作があるとされている。すなわち、酸化ストレスの軽減、NF- κ B の抑制、である。それぞれに代表的な栄養素を我々の結果も併せて概説する。

(1) 酸化ストレスの軽減

炎症応答による免疫細胞の活性化は、エネルギーを多く必要とするため、酸素消費が増大し ATP の合成が盛んになる。ミトコンドリアの膜電位の増加は、同時に活性酸素の増加も引き起こし、徐々にミトコンドリアが傷害され機能が低下する。すなわち、炎症が起きると活性酸素種 (ROS) も増加することになる。よって、抗酸化物質を多く含んだ飼料を与えることにより、ミトコンドリア機能を保護し、炎症を抑制する。代表的な例として、ビタミン C やビタミン E があげられる。これらは水溶性あるいは脂溶性のビタミンとして古くから知られ、また、抗炎症作用を持つことが知られている。ポリフェノールも抗酸化物質として知られ、一部の細胞では抗炎症作用が確認されている。さらに、ミネラルやアミノ酸などにも抗酸化作用を誘導するものもある。しかしながら、抗酸化物質 = 抗炎症物質ではないことも重要な点である。我々は、骨格筋細胞や肉養鶏の脾臓細胞、あるいは個体を用いた実験から、抗酸化物質が抗炎症物質として働かないことを証明している。

抗炎症作用は抗酸化作用だけでなく、弱い過酸化物質によっても誘導される。実例として、5-アミノレブリン酸 (5-ALA) があげられる。

5-ALA はポルフィリン経路の出発物質でありスクシニル CoA とグリシンの複合体からなるヘムの前駆物質である。我々は、5-ALA が弱い酸化ストレスを誘導することに注目し、免疫制御因子として機能するかどうかを明らかにすることを試みた [4]。まず、光合成細菌由来の 5-ALA を飼料中に添加すると、濃度依存的に脾臓の CD3 の mRNA 発現量が上昇した。同様に、0.001 あるいは 0.01% の 5-ALA を添加した飼料を給与した脾臓単核細胞の幼若化反応は対照群に比べて増加した。さらには、LPS で刺激した炎症応答を 5-ALA は抑制した。また、5-ALA 添加飼料を給与した区の体重は対照区に比べて有意に大きく、血漿中の過酸化脂質濃度の指標であるチオバルビツール酸反応物質 (TBARS) 濃度が高くなった。以上の結果から、0.001%5-ALA 給与は、弱い酸化ストレスを通じて肉用鶏の免疫能を活性化して、成長を改善することが示された [4]。この作用は、ルーメンを持つ反芻動物でも認められ、現在ではヘムオキシゲナーゼ 1 を介した弱い酸化ストレスが抗炎症作用を誘導することが明らかとなっている [1]。

以上のように、抗酸化作用あるいは弱い酸化ストレスは、抗炎症作用と密接に関係する。すなわち、栄養素による抗炎症作用は、単純に ROS の発生を抑制すればよい、という問題ではない。動物種、日齢 (年齢や産次)、飼養環境など様々な要因との関連性があることを考慮する必要がある。

(2) NF- κ B の抑制

炎症応答の中心となる転写因子は NF- κ B であるとされており、この活性を適切に制御することが炎症応答を最適化すると考えられる。酪酸、カテキン、n-3 系脂肪酸、ミネラル、ビタミン K などは、NF- κ B を抑制する。近年、我々は栄養素シグナルを介した NF- κ B 抑制効果を示す経路を明らかにしつつあり、栄養による新たな制御の可能性を示すデータを得ている。近年では、ヒストンアセチル化などを介した制御も明らかにされており、NF- κ B を適切に制御することも可能となると期待している。

家畜・家禽の栄養と炎症応答

感染症を予防するために、体内の持つ免疫能を大きく賦活化すると、感染症やそれに伴う斃死は減少するものの、体内の代謝が異化的な方向に進むため、骨格筋タンパク質の合成は抑制され、食肉や乳・卵の生産性は低下する。すなわち、生産性の低下を伴わない程度の弱い免疫賦活化 (mild induction) を誘導する栄養素の添加が産業動物には適切であるといえる。

加えて、家畜・家禽はそれぞれ代謝特性を持つ。例えば、ニワトリにおいては、哺乳動物の前炎症性サイトカインである TNF α と相同性の高い分子はなく、炎症応答は我々が発見した TL1A [6] と他の種と相同性が非常に低い TNF α [3] が担っていることが知られている。すなわち、炎症の最初の分から分子的に大きく異なる特異性を持つ。反芻動物はそれ以上に大きな消化吸収機構、すなわちルーメンによる微生物消化を栄養素は受ける。これは、抗酸化性を持つ栄養素などの機能性を持つ物質を飼料に添加しても、反芻胃で微生物による変化を受ける可能性が高いことを示している。日本の肉用牛の典型である黒毛和牛は、非常に多くの筋肉内脂肪を持つよう飼養管理がなされている。脂肪の蓄積は、一つの炎症応答としてとらえると、単純に体全体の炎症を抑制することが質の高い食肉生産に結びつくとは言い難い。豚は他の家畜種に比べると代謝的にヒトや実験動物に近いものの、生産動物としてその増体と効率を維持しなければいけない点で、抗炎症に対する価値観が異なる。さらには、栄養代謝や免疫応答は動物の成長やステージ、および環境によっても変化する。すなわち、どの畜種を対象として考える場合でも、ヒトやマウスの知見をそのままあてはめることができず、対費用効果を考慮して使用する必要がある。

おわりに

本稿で紹介したように、畜産現場で家畜の感染症を栄養により予防し、健全な育成を実用化できる応用技術に発展させることは可能である。一方で、それぞれの畜種の代謝特徴、生産による代謝変化、酸化と抗酸化のバランス、炎症の最適化など、それには様々な課題が残され

ている。現場における生産管理の導入技術は飼料であるため、今後、この分野の研究が発展して、より良い生産体系になることを期待している。

参考文献

- [1] Hendawy AO, Shirai M, Takeya H, Sugimura S, Miyanari S, Taniguchi S, Sato K. 2019. Effects of 5-aminolevulinic acid supplementation on milk production, iron status, and immune response of dairy cows. *J Dairy Sci.* 102:11009-11015.
- [2] Oishi Y, Spann NJ, Link VM, Muse ED, Strid T, Edillor C, Kolar MJ, Matsuzaka T, Hayakawa S, Tao J, Kaikkonen MU, Carlin AF, Lam MT, Manabe I, Shimano H, Saghatelian A, Glass CK. 2017. SREBP1 Contributes to Resolution of Pro-inflammatory TLR4 Signaling by Reprogramming Fatty Acid Metabolism. *Cell Metab.* 25:412-427.
- [3] Rohde F, Schusser B, Hron T, Farkašová H, Plachý J, Härtle S, Hejnar J, Elleder D, Kaspers B. 2018. Characterization of Chicken Tumor Necrosis Factor- α , a Long Missed Cytokine in Birds. *Front Immunol.* 9:605.
- [4] Sato, K., Matsushita, K., Takahashi, K., Aoki, M., Fujiwara, J., Miyanari, S., Kamada, T. 2012. Dietary supplementation with 5-aminolevulinic acid modulates growth performance and inflammatory responses in broiler chickens. *Poultry Science.* 91:1582-1589.1546.
- [5] Sato K. 2016. Molecular nutrition: Interaction of nutrients, gene regulations and performances. *Animal Science Journal.* 87:857-862.
- [6] Takimoto, T., Sato, K., Akiba, Y., Takahashi, K. 2008. Role of chicken TL1A on inflammatory responses and partial characterization of its receptor. *Journal of Immunology* 180:8327-8332.
- [7] van Hall G. 2012. Cytokines: muscle protein and amino acid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 15:85-91.
- [8] Ye, L., Jiang, Y., Zhang M. 2022. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 68:81-92.

Nutrition and inflammatory response in livestock - Anti-inflammatory effects of nutrients

Kan Sato

Laboratory of Animal Nutrition, Department of Animal Science,
Tohoku University, Sendai, Japan

[Abstract]

Recent increase of animal productions is mainly depended on the genetic selection, and the genetic selection is dramatically increased in the animal production. Genetic improvements in resistance to infectious diseases have also been developed, while these improvements have not been fully effective. In addition, farm animals need the high nutritional status to maintain the high productivity, and the various production stresses to which they are exposed are increasing, as are the losses caused by infectious diseases.

Nutrition deals with ingestion of foods, digestion, absorption, transport of nutrients, intermediary metabolism, underlying anabolism and catabolism, and excretion of unabsorbed nutrients and metabolites. We are attempting to view nutrients as molecules and thereby control various metabolic regulations to improve animal productivity. Infections alter nutrient metabolism, changing nutrient requirements and can be regulated in part by the anti-inflammatory effects of nutrient molecules. We are attempting to view nutrients as molecules and thereby control various metabolic regulations to improve livestock productivity. Infections alter nutrient metabolism, changing nutrient requirements and can be regulated in part by the anti-inflammatory properties of nutrient molecules. In present review, we will discuss the changes in nutrient metabolism and the anti-inflammatory effects of nutrients that are altered by infectious diseases.

Keywords: nutrition, immune response, stress, chicken, dairy cow