

総説

## 牛白血病ウイルス感染搾乳牛における 細胞性免疫低下が及ぼす他の疾病発生について

柿沼清市\*<sup>1)</sup> 大塚浩通<sup>2)</sup> 今内 覚<sup>3)</sup>

1) 柿沼獣医科医院

(〒 367-0212 埼玉県本庄市児玉町児玉 200-1)、

2) 酪農学園大学 獣医学類 生産動物内科 I

(〒 069-8501 北海道江別市文京台緑町 582 番地)、

3) 北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座感染症学教室

(〒 060-0818 北海道札幌市北区北 18 条西 9 丁目)

\*連絡担当者：柿沼清市（柿沼獣医科医院）

TEL 0495-72-0171 FAX 0495-72-8244

E-mail : fwid6390@mb.infoweb.ne.jp

### [要約]

牛白血病ウイルス (BLV) は、ウシに感染すると持続感染する。数年間は臨床的には健康であるが、病態進行に伴って、細胞性免疫の抑制および液性免疫の優勢が顕著となり、血液中の B 細胞数が増加する結果、白血病・リンパ肉腫を発症する。BLV 感染牛における免疫状態と疾病発生との関係については、病態進行に伴い真菌感染に対する感受性が上昇する報告のほか、乳房炎の発症に関する影響が指摘されている。また、BLV 感染牛における乳汁中の体細胞数増加の報告もある。我々の研究報告では、BLV 感染搾乳牛は、外見上健常であっても、B 細胞の増加に伴う細胞性免疫低下を呈し、他の疾病発生に対しての感染や発症リスクが高まる可能性が示唆された。また、分娩時には、細胞性免疫が低下することだけでなく、初乳中の B 細胞数も増加することから、周産期はウイルスが増加しやすく、ウイルス伝播のリスクが上昇することや、臨床型乳房炎の発症リスクが高まる可能性も示唆された。これらより、発症牛以外の BLV 感染牛においても、細胞性免疫低下が起因となる他の疾病発生や治療効果にも影響を及ぼしている可能性があり、注意が必要である。

**キーワード：**牛白血病ウイルス、病態進行、細胞性免疫低下、疾病発生

### [はじめに]

地方病性 (成牛型) 白血病 (Enzootic bovine leukosis : EBL) は、牛白血病ウイルス (BLV) の感染が原因となる疾病で、我が国では 1927 年、岩手県で初めてその発生が確認された。平成 10 年以降、家畜伝染病予防法により届出が義務付けられたため、発生状況が明ら

かになり、EBL の発症報告は年々増加傾向にある [14]。

BLV は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) やヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) と同じレトロウイルス科に属し、BLV 感染牛は、病態の進行とともに末梢血液中の B 細胞が増加する持続性リンパ球増多症 (Persistent lymphocytosis : PL) や、リンパ肉腫を形成して EBL を発症することが知られている [12, 22]。我が国では BLV 抗体陽性牛は、EBL を

受理：2014 年 10 月 5 日

発症しない限り淘汰の対象にならず、単なるBLV感染だけでは深刻な病状には至らないため臨床的には軽視される傾向があり、BLV清浄化対策は非常に困難なものとなっている。牛群内の半数以上の牛がBLVに感染している農場も存在し、生産性の低下だけでなく、免疫機能低下による疾病多発や寿命の短縮などに伴う経済的損失も危惧されている [10, 18, 20]。

本稿は、著者らがこれまでに研究してきたBLV感染牛の免疫状態と疾病発生との関係について述べたい。

### [我が国における EBL の発生状況および BLV の感染率]

農林水産省公表のデータによれば、我が国における牛白血病の発生頭数は徐々に増加し、2008年から1000頭を越え、2012年、2013年には、2090頭、2310頭と、今後も2000頭前後の発生頭数が予測される。BLV抗体陽性率は、1980年から1982年の調査時に比べて、25年後の2007年には、乳用牛では8倍以上、肥育牛では2倍以上に増加している。2009年から2011年の全国的な調査では、1145農場、20835頭のうち、抗体陽性牛は35.2%（乳用牛：40.9%、肉用繁殖牛：28.7%）で、高齢になるに従って感染率が高くなる傾向も認められている [14, 15]。

### [BLV の感染経路]

BLVはウイルスを含む感染血液や乳汁によって伝播される。ウイルス感染牛由来の血液等汚染物との接触がなければ、感染伝播は成立しない。血液中のウイルスが感染した細胞が体に入ると、新たな体の中でリンパ球に感染し感染が成立する。感染経路には、垂直ならびに水平感染がある。乳汁の中にも感染リンパ球を含むため、初乳を介して出生子牛に垂直感染する経路も挙げられている [1, 11]。

### [BLV 感染牛の病態進行と疾病発生]

BLV感染牛では、抗体が陽転しても体内からウイルスは排除されず持続感染し、大部分は無症状期 (Aleukemia: AL) のまま経過する。数年にわたり、臨床的には健康であるが、病態

が進行すると約30%がPLを示す。さらに進行すると、約2から5%の感染牛がEBLを発症する [8]。この病態進行には、ウイルスの排除に必要なサイトカイン産生の低下や、リンパ球の抗ウイルス機能が低下するなど細胞性免疫の抑制が顕著である [9]。病態進行に伴ってTh2系サイトカインがTh1系に比べて優勢、即ち液性免疫優勢を呈し、血液中のB細胞数が増加するPL [3] を経た後、モノクローナルな感染B細胞による腫瘍を発症する [26, 27]。

EBL以外の疾病発生に関しては、BLV感染牛の病態が進行すると免疫応答が弱まり、*Trichophyton verrucosum* 感染における自然治癒が低下する報告がある [23]。また、乳房炎発症に対するBLVの影響が指摘され、潜在性乳房炎の牛の乳腺組織内にBLVが検出された報告や [28]、BLV感染牛における乳汁中の高体細胞数を指摘する報告もある [25]。

### [BLV 感染搾乳牛の泌乳期における免疫状態と疾病発生]

免疫学的検査は乳用牛の分娩前後の免疫状態を知る手段として有用である [24]。乳房炎多発牛群の泌乳期間における白血球ポピュレーションを解析した結果、T細胞やB細胞数の減少が観察され、牛群単位での細胞性免疫機能の低下が指摘されている [16]。著者らの研究では、BLV感染牛群の泌乳期間中のB細胞数 (MHCclass II<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>細胞数) は、未感染牛群に比べて多く認められた。また、NK細胞数は、全ての泌乳期間において、BLV感染牛群が未感染牛群に比べて減少していた。これらの牛群間の年間疾病発生率を調査した結果、BLV感染搾乳牛は、他の疾病発生に対して感染や発症リスクが高いことが明らかとなった [6]。

### [BLV 感染搾乳牛の周産期における免疫状態とウイルス動態および乳房炎発症との関係]

液性免疫機能を誘導するIL (インターロイキン)-4やIL-10などは、細胞性免疫機能を誘導するIL-12やIFN (インターフェロン)- $\gamma$ 産生を抑制することがよく知られている [19]。周産期の乳牛はT細胞数が減少し、分娩後にはIL-4やIL-10などのTh2系サイトカイン遺

伝子の発現が増し、液性免疫優勢に傾くことから、乳房炎に対して易感染性となるとされている [7, 21]。分娩後に CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比、および IFN- $\gamma$ /IL-4 比が低下する牛群では、細胞性免疫機能が顕著に低下していることが示唆され、乳房炎等の感染症や周産期病を引き起こす一因とされている [16, 24]。加えて、BLV 感染牛は、分娩時には末梢血だけでなく初乳中にも B 細胞の増加が認められ、未感染牛に比べて細胞性免疫機能が低下している可能性が示唆されている [5]。ヒトでは、分娩時、BLV と同じレトロウイルスに属する HIV に感染した患者の末梢血中の CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比が低下するといわれている [17]。BLV 感染牛では、T 細胞が担う細胞性免疫機能が低下し、PL や EBL へと病態が進行する [2, 4]。血中の BLV の増加は、BLV の伝播リスクを増加させることを意味する。特に周産期は、BLV に対する抗体価が低下することから、血液や乳汁、体液を介してウイルスが伝播されやすいとされている [1]。これらより、周産期の BLV 感染牛は、乳房炎に易感染性となっているだけでなく、EBL 発症の危険性も高まっている可能性がある。著者らの研究では BLV 感染牛のうち、分娩前から T 細胞を主体とする免疫反応が低下した個体は、分娩後に乳房炎発症し易く、血中の BLV が増し、ウイルス伝播の危険性も高まっていることが明らかとなった。これらのことから、BLV 感染牛の周産期には、臨床型乳房炎の発症とウイルス伝播に注意を払う必要があると考えられる。

#### [おわりに]

EBL 発症牛は、我々臨床家にとって強烈な印象を与えることが多い。しかし、BLV 感染症による EBL の発症率は、他の感染症の発症率に比べて低く、潜伏期間も極めて長い。そのため、EBL 発症の有無には着目するものの、BLV による慢性感染症が生産性に及ぼす影響については、ほとんど議論がなされていない。我が国では、EBL は届出伝染病でありながら、その起因となる BLV の清浄化を目指す農場が少ないのが実情である。多くの BLV 汚染農場では、清浄化対策よりも、むしろ、日常発生している生産性に直接関わる疾病予防対策の方が

優先されている。経済的損失の大きさに関して、BLV 感染症と、乳房炎、繁殖障害などの短期間のうちに生産性を低下させる疾病とを比較することは困難である。しかし、外見上健康である BLV 感染牛の免疫の異常状態は、長期間にわたり EBL 以外の疾病発生、および治癒に悪影響を及ぼし、生産性を低下させている可能性がある。このことは臨床的に興味深く、BLV 感染牛の病態が、EBL の発症以前に抱えている大きな問題となりうる。汚染農場の飼養環境等の条件によっては、短期間内の清浄化は困難である。しかし、最近では経済的損失を最小限に抑えながら、BLV 検査の陽転率を徐々に下げていくことを目標として清浄化する試みがなされるなど、現実的な対策も徐々に広まっている。BLV 感染と疾病発生について今後の研究が進展し、我が国において BLV 感染が清浄化されることを期待したい。

#### [引用文献]

1. Hopkins, S. G. and DiGiacomo, R. F. 1997. Natural transmission of bovine leukemia virus in dairy and beef cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 13: 107-128.
2. Ikebuchi, R., Konnai, S., Shirai, T., Sunden, Y., Murata, S., Onuma, M. and Ohashi, K. 2011. Increase of cells expressing PD-L1 in bovine leukemia virus infection and enhancement of anti-viral immune responses in vitro via PD-L1 blockade. *Vet. Res.* 42: 1-15.
3. Isaacson, J. A., Flaming, K. P. and Roth, J. A. 1998. Increased MHC class II and CD25 expression on lymphocytes in absence of persistent lymphocytosis in cattle experimentally infected with bovine leukemia virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 64: 235-248.
4. Kabeya, H., Ohashi, K. and Omuma, M. 2001. Host immune responses in course of bovine leukemia virus infection. *J. Vet. Med. Sci.* 63: 703-708.
5. Kakinuma, S., Maeda, Y., Ohtsuka, H., Ohmae, K., Ayabe, K., Konnai, S. and Oikawa, M. 2012. The leukocyte population in the peripheral blood and the colostrum of cows infected with bovine leukemia virus skewed towards humoral immunity. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 10: 323-327.

6. 柿沼清市, 大塚浩通, 大前佳穂里, 綾部杏子, 柿沼元治, 今内 覚, 及川正明. 2011. 牛白血病ウイルス感染搾乳牛における末梢白血球ポピュレーション. 日獣会誌. 64: 375-380.
7. Kimura, K., Goff, J. P., Kehrli, M. E. Jr. and Harp, J. A. 1999. Phenotype analysis of peripheral blood mononuclear cells in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82: 315-319.
8. 今内 覚, 田島誉士, 小沼 操, 大橋和彦. 2009. 牛白血病ウイルス感染症の現状と対策. 北獣会誌, 53: 529-534.
9. 今内 覚. 2013. 牛の感染免疫に関する最近の知見. 日獣会誌. 66: 171-179.
10. Małgorzata, S., Sławomir, Z. and Sylwia, K. 2012. Diagnosis of the bovine leukemia virus infection in Polish Holstein-Friesian cows and comparison of their milk productivity. *Acta. Vet. Brno.* 81: 353-358.
11. Meas, S., Usui, T., Ohashi, K., Sugimoto, C. and Onuma, M. 2002. Vertical transmission of bovine leukemia virus and bovine immunodeficiency virus in dairy cattle herds. *Vet. Microbiol.* 84: 275-282.
12. Mirsky, M. L., Da, Y. and Lewin, H. A. 1996. The prevalence of proviral bovine leukemia virus in peripheral blood mononuclear cells at two subclinical stages of infection. *J. Virol.* 70: 2178-2183.
13. Monti, G. E., Frankena, K. and DeJong, M. C. 2007. Evaluation of transmission of bovine leukemia virus with in dairy herds of Argentina. *Epidemiol. Infect.* 135: 228-237.
14. Murakami, K., Kobayashi, S., Konishi, M., Kameyama, K., Yamamoto, T. and Tsutsui, T. 2011. The recent prevalence of bovine leukemia virus (BLV) infection among Japanese cattle. *Vet. Microbiol.* 148: 84-88.
15. Murakami, K., Kobayashi, S., Konishi, M., Kameyama, K. and Tsutsui, T. 2013. Nationwide survey of bovine leukemia virus infection among dairy and beef breeding cattle in Japan from 2009-2011. *J. Vet. Med. Sci.* 75: 1123-1126.
16. Ohtsuka, H., Kohirumaki, M., Hayashi, T., Katsuda, K., Matsuda, K., Masui, M., Abe, R., Kawamura, S. 2005. Relationship between leukocyte population and nutritive conditions in dairy herds with frequency appearing mastitis. *J. Vet. Med. Sci.* 68: 113-118.
17. Ono, E., DosSantos, A. M., Machado, D. M., Succi, R. C., Amed, A. M., Salamão, R., Kallás, E. G. and deMorales-Pinto, M. I. 2008. Immunologic features of HIV-1-infected women on HAART at delivery. *Cytometry B Clin. Cytom.* 74: 236-243.
18. Ott, S. L., Johnson, R. and Wells, S. J. 2003. Association between bovine-leukosis virus seroprevalence and herd-level productivity on US dairy farms. *Prev. Vet. Med.* 61: 249-262.
19. Piccinni, M. P., Maggi, E. and Romagnani, S. 2000. Role of hormone-controlled T-cell cytokines in the maintenance of pregnancy. *Biochem. Soc. Trans.* 28: 212-215.
20. Rhodes, J. K., Pelzer, K. D. and Johnson, Y. J. 2003. Economic implications of bovine leukemia virus infection in mid-Atlantic dairy herds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 223: 346-352.
21. Shafer-Weaver, K. A., Corl, C. M. and Sordillo, L. M. 1999. Shifts in bovine CD4<sup>+</sup> subpopulations increase T-helper-2 compared with T-helper-1 effector cells during the postpartum period. *J. Dairy Sci.* 82: 1696-1706.
22. Shwartz, I. and Levy, D. 1994. Pathobiology of bovine leukemia virus. *Vet. Res.* 25: 521-536.
23. Trainin, Z., Brenner, J., Meirum, R. and Ugar-Waron, H. 1996. Detrimental effect of bovine leukemia virus (BLV) on the immunological state of cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 54: 293-302.
24. 渡辺知香, 大塚浩通, 小比類卷正幸, 鴫田真弓, 寺澤早紀子, 安藤貴朗, 渡辺大作, 佐藤 繁. 2007. 分娩前後における乳用牛群に対する免疫プロファイルテストの有用性. 日獣会誌, 60: 709-714.
25. Wellenberg, G. J., van der Poel, W. H. M. and van Oirschot, J. T. 2002. Viral infections and bovine mastitis: a review. *Vet. Microbiol.* 88: 27-45.
26. Wu, D., Murakami, K., Morooka, A., Jin, H., Inoshima, H. and Sentsui, H. 2003. In vivo transcription of bovine leukemia virus and bovine immunodeficiency-like virus. *Vir. Res.* 97: 81-87.
27. Yamamoto, S., Onuma, M., Kodama, H., Mikami, T. and Izawa, H. 1984. Suppression of natural cytotoxic activity of lymphocytes from cattle and sheep during the progress of bovine leucosis. *Vet. Microbiol.* 9: 105-111.

28. Yoshikawa, H., Xie, B., Oyamada, T., Hiraga, A. and Yoshikawa, T. 1997. Detection of bovine leukemia viruses (BLV) in mammary tissues of BLV antibody-positive cows affected by subclinical mastitis. *J. Vet. Med. Sci.* 59: 301-302.

### Occurrence of other disease affected by cellular immune depression in cows infected with bovine leukemia virus

Seiichi Kakinuma<sup>1)</sup>, Hiromichi Ohtsuka<sup>2)</sup> and Satoru Konnai<sup>3)</sup>

1) Kakinuma Veterinary Hospital, 200-1 Kodama, Kodama-chou, Honjou, Saitama 367-0212, Japan

2) Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan

3) Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo, 060-0818, Japan