

子牛下痢症の予防法に関する研究

学位論文内容の要旨

子牛の下痢症は子牛の免疫状態、病原微生物、飼養環境など多くの要因が関与して発生する複合的な疾病であり、特に日本固有の肉用牛である黒毛和種牛での被害が大きい。子牛下痢症の重要な原因微生物の1つである牛ロタウイルス (BRV) に対して、母子免疫ワクチンの野外応用による BRV 病予防効果についての検討が必要とされている。また、牛インターフェロン τ (boIFN- τ) は抗ウイルス活性を持つ一方、細胞毒性が低いという特徴があり、家畜のウイルス感染症への臨床応用が期待されている。そこで本研究では、子牛下痢症の予防法の確立を目的に、子牛の免疫と BRV に着目し、初乳を介した母子免疫を中心とした子牛下痢症の予防法および boIFN- τ の子牛下痢症に対する効果について検討した。

はじめに、黒毛和種牛の免疫学的特徴について、自然哺乳の黒毛和種子牛 90 頭について受動免疫と疾病との関連を調査した結果、血清中免疫グロブリン (Ig) G1 濃度 10mg/ml 未満の受動免疫伝達不全 (FPT) 子牛の割合は 15.6%、FPT 子牛の下痢による死亡率は 28.6% であり、血清中 IgG1 濃度 10.0-20.0mg/ml の子牛においても死亡率は 25.0% と高いことが示された。黒毛和種子牛では生後 4 週齢まで末梢血リンパ球数の有意な増加が認められず、ホルスタイン種子牛と比較して、リンパ球数および末梢血中 $\gamma\delta T$ 細胞数が少なかった。また、黒毛和種初乳の平均乳量は 1.3 kg でホルスタイン種と比較して少なかったが、初乳中 IgG1 濃度は 160.1mg/ml とホルスタイン種より高く、黒毛和種の初乳は子牛への免疫賦与効果の高いことが示唆された。

次に、子牛下痢症予防ワクチンの効果について野外試験を行った。母子免疫型の混合不活化ワクチンは BRV に対する免疫原性を有し、ワクチン接種により母牛の血清および乳汁中の抗体価が高まり、子牛への受動免疫が増強された。しかし、ワクチン群の子牛においても 50% 以上が下痢を発症し、その中でも BRV 病の発生率は対照群と有意差がなく、本ワクチンの BRV 病予防効果は十分ではなかった。子牛の血清中移行抗体と BRV 病の防御との関連については、BRV 病子牛の血清中 BRV 中和抗体価は正常子牛と比較して低く、BRV 病子牛の血清中 BRV 中和抗体価と下痢発症日齢、下痢持続日数、糞便スコア合計およびウイルス排泄日数に相関が認められた。これらのことから、新生子牛の血清中 BRV 中和抗体価は BRV 病に対する防御と重篤度の指標となることが示唆された。初乳由来抗体は子牛への BRV の自然感染を完全に防御することはできなかったが、下痢の症状軽減やウイルス排泄日数を短縮するなど、BRV 病を防御する重要な役割を持つと考えられた。

BRV 病など牛のウイルス感染症に対する抗ウイルス療法薬の候補として、boIFN- τ の有効性について検討したところ、in vitro で boIFN- τ は BRV、牛ウイルス性下痢ウイルスおよび牛白血病ウイルスの増殖を抑制した。boIFN- τ の子牛に対する免疫調節効果を明らかにするために、boIFN- τ 高用量 (10^5 U/BW kg) を子牛に皮下投与後に生ワクチンで抗原刺激し、末梢血単核細胞中のリンパ球サブセットの変化とウイルス中和抗体の産生について boIFN- τ 非投与対照子牛と比較したが有意差はなく、boIFN- τ の免疫調節効果は明らかにできなかった。しかし、boIFN- τ 高用量投与による、発熱、白血球減少、食欲低下などの副作用は認められなかった。新生子牛への boIFN- τ の低用量 (200U/頭) 4 週間経口投与による下痢症予防試験では、下痢発症率、下痢持続日数、増体に効果はなく、下痢子牛への boIFN- τ の低用量 (200U/頭) 5 日間経口投与による下痢治療試験では下痢持続日数、下痢発症後の増体に効果はなかった。rboIFN- τ は子牛に対して重篤な副作用はないことが示されたが、下痢症に対する効果は明らかにできなかった。

以上のように、本研究は黒毛和種牛における免疫学的特徴や初乳給与法について示し、母子免疫ワクチンによる受動免疫の増強と初乳抗体による BRV 病防御効果を明らかにし、さらに子牛下痢症に対する boIFN- τ 臨床応用の可能性について示唆した。これらの知見は子牛下痢症の防除にとって意義あるものと思われる。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	小 沼	操
副 査	教 授	前 出	吉 光
副 査	助教授	大 橋	和 彦
副 査	助教授	田 島	誉 士

学 位 論 文 題 名

子牛下痢症の予防法に関する研究

子牛の下痢症は子牛の免疫状態、病原微生物、飼養環境など多くの要因が関与して発生する複合的な疾病であり、牛ロタウイルス (BRV) が重要な原因微生物の 1 つである。本研究では、黒毛和種子牛下痢症の予防として、母子免疫による予防および牛インターフェロン τ (boIFN- τ) の下痢症に対する効果について検討した。

はじめに、子牛下痢症予防ワクチンの効果について野外試験を行ったところ、ワクチン接種により母牛の血清および乳汁中の抗体価が高まり、子牛への受動免疫が増強された。しかし、ワクチン群の子牛においても 50% 以上が下痢を発症し、その中でも BRV 病の発生率は対照群と有意差がなく、本ワクチンの BRV 病予防効果は十分ではなかった。初乳由来抗体は子牛への BRV の自然感染を完全に防御することはできなかったが、下痢の症状軽減やウイルス排泄日数を短縮するなど、BRV 病を防御する重要な役割を持つと考えられた。

次に抗ウイルス薬としての boIFN- τ の有効性について検討したところ、in vitro で boIFN- τ は BRV、牛ウイルス性下痢ウイルスおよび牛白血病ウイルスの増殖を抑制した。しかし新生子牛への 4 週間、低用量経口投与 (200 単位/体重 kg) による下痢症予防試験ならびに下痢発症子牛への 5 日間、低用量経口投与 (200 単位/体重 kg) による治療試験では、副作用はないものの下痢症に対する効果は明らかでなかった。

以上のように、本研究は黒毛和種子牛における母子免疫ワクチンによる受動免疫の増強と初乳抗体による BRV 病防御効果を明らかにした。さらに boIFN- τ の in vitro での抗ウイルス作用から臨床応用の可能性を示唆した。これらの知見は子牛下痢症の防除にとって意義あるものである。よって審査員一同は、上記学位論文提出者 小原潤子氏が博士 (獣医学) の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。