

新生子牛と免疫

久米新一

京都大学大学院農学研究科

肉用子牛の疾病増加



哺乳ロボットによる人工哺乳

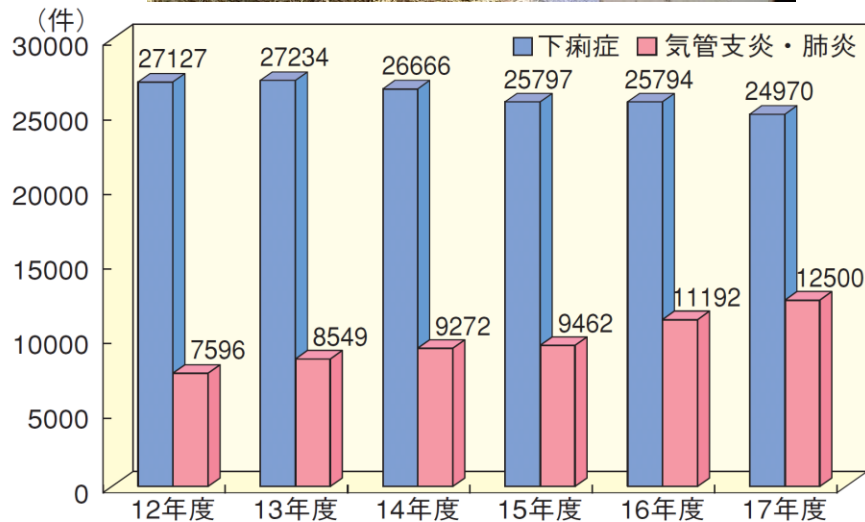


図 2-3 子牛の下痢症と気管支炎・肺炎の病傷事故件数
(曾於農業共済組合)

- 多頭化等により、肉用子牛の下痢・肺炎などによる損失が増加
- 平成19年度の肉用牛の胎児・出生子牛の死産事故は2万7918頭
(共済金:20.7億円)



- 子牛の損耗防止・発育改善が必要

表、和牛の家畜共済事業実績(平成17年度)

	引受頭数	死廃頭数	病傷頭数	支払共済金(円)
肥育牛	23,242	429	19,835	183,058,318
繁殖牛	30,040	419	33,352	384,367,602
子牛	17,526	175	13,539	113,595,912
胎子	33,909	1,312	28,866	313,793,258

胎子の事故はアカバネ病などのウィルス感染、奇形、流死産、虚弱など

大家畜(乳牛を含む)の4割が子牛の疾病
(鹿児島・曾於農業共済組合)

家畜共済は農業共済制度の一つ

黒毛和種繁殖雌牛と子牛管理の多様化

和牛子牛を上手に 育てるために

—和牛子牛の損耗防止マニュアル—



平成 19 年 3 月

社団法人 畜産技術協会

- 母子同居・自然哺乳による子牛育成
- 早期母子分離・人工哺乳による子牛育成
- 哺乳ロボットによる子牛育成



- 子牛の疾病増加は多様な要因で生じる(栄養・免疫・管理的要因など)

プロバイオティクスとプレバイオティクス (抗生物質の代替：耐性菌の出現)

- **プロバイオティクス**：生菌剤であり、生きた状態で摂取すると腸内有用菌の増殖促進や有害菌の増殖抑制により、健康に効果のある細菌・酵母
例) 乳酸菌、発酵乳、納豆菌
- **プレバイオティクス**：消化されにくい食品成分で、腸内有用菌の増殖促進や有害菌の増殖抑制により、腸内環境が改善され健康に効果のあるもの
例) オリゴ糖、食物繊維、ホエイ発酵物

シンバイオティクスとバイオジェニックス

- **シンバイオティクス**: プロバイオティクスとプレバイオティクスの混合物
- **バイオジェニックス**: 免疫機能改善、コレステロール・血糖低下、活性酸素減少など、免疫系や内分泌系に関与し、ガンや老化を予防する食品成分 (例) 生理活性ペプチド、植物フラボノイド、DHA、EPA、キチン、キトサンなど

代用乳の評価

- **大規模化・省力化**: 哺乳ロボットの導入など、規模拡大や省力化が進んでいるため、子牛用代用乳の利用は増加する
- **早期離乳・初産月齢の早期化**: 乳牛・肉牛とも早期離乳・初産月齢の早期化の方向に進んでいるため、高タンパク質・低脂肪の代用乳が主体になる(高品質化)
- **人工乳の活用**: 早期離乳により代用乳の総給与量は減少するため、人工乳(カーフスタータ)と組み合わせた栄養管理システムを作成し、代用乳の販売戦略を構築する

代用乳におけるホエーの利用

- 代用乳：脱脂粉乳（60-90%程度）に植物性油脂などを添加したものが主流で、温湯に溶かして子牛、子豚に給与



- 米国では乳牛のWheyを濃縮した製品（WPC：価格が脱脂粉乳の1/4程度）から作成した代用乳が増加し、わが国でも最近注目されている（免疫グロブリン製剤ではない）
- ホエー中成分の免疫機能の評価

ホエーのメリット（脱脂乳と比較して）

- **経済性**: ホエーはチーズ製造時の副産物であるため、価格が安い。欧米ではホエー主体の代用乳を利用
- **栄養**: アミノ酸組成に優れている。タンパク質の利用効率が高い（増体が早く、飼料効率が優れている）
- **免疫**: 免疫成分を多量含有している。下痢、肺炎などの疾病予防に効果的

表、牛乳中のタンパク質の割合（山内, 1995）

	g/100ml	割合 (%)
全タンパク質	3.1	100
全カゼイン	2.4	77.5
全ホエー	0.55	17.7
β -ラクトグロブリン	0.32	10.3
α -ラクトアルブミン	0.11	3.5
免疫グロブリン	0.07	2.3
ラクトフェリン	0.01	

表、ホエーのアミノ酸組成 (mg/タンパク質g)

	推奨値	カゼイン	ホエー	大豆
ヒスチジン	15	32 (210)	22 (145)	26 (175)
イソロイシン	30	54 (180)	76 (250)	48 (160)
ロイシン	59	95 (160)	118 (200)	77 (130)
リジン	45	81 (180)	113 (250)	60 (135)
メチオニン+システイン	22	32 (145)	52 (235)	25 (110)
フェニルアラニン+チロシン	30	111 (370)	70 (235)	88 (295)
スレオニン	23	47 (205)	84 (365)	36 (155)
トリプトファン	6	16 (270)	24 (400)	13 (210)
バリン	39	75 (190)	72 (185)	46 (120)

()内は推奨値に対する%

(USDA、2007)

表、牛とヒトの血清・乳の免疫グロブリン濃度

		初乳	常乳	血清
ウシ	IgG ₁	46.40	0.58	11.20
	IgG ₂	2.87	0.06	9.20
	IgA	5.36	0.08	0.37
	IgM	6.77	0.09	3.05
ヒト	IgG	0.43	0.04	12.10
	IgA	17.35	1.00	2.50
	IgM	1.59	0.10	0.90

(mg/ml)

(WeeIer、2007)

・牛は妊娠中に胎盤を介してIgGが子牛に移行しない

表、乳牛の初乳中成分の変動(Blumら,2000)

	初乳 (搾乳回数)				乳
	1	2	3	4	
蛋白質、g/l	133	85	62	54	32
IgG、g/l	81	58	17	12	<2
ラクトフェリン、g/l	1.84	0.86	0.46	0.36	ND
トランスフェリン、g/l	0.55	0.44	0.39	0.21	ND
TNF- α 、 μ g/l	5	ND	ND	ND	<2
インシュリン、 μ g/l	65	35	16	8	1
成長ホルモン、 μ g/l	1.4	0.5	<1	<1	<1
IGF-I、 μ g/l	310	195	105	62	<2

哺乳ロボット





- 黒毛和種子牛
(宮崎の農家)

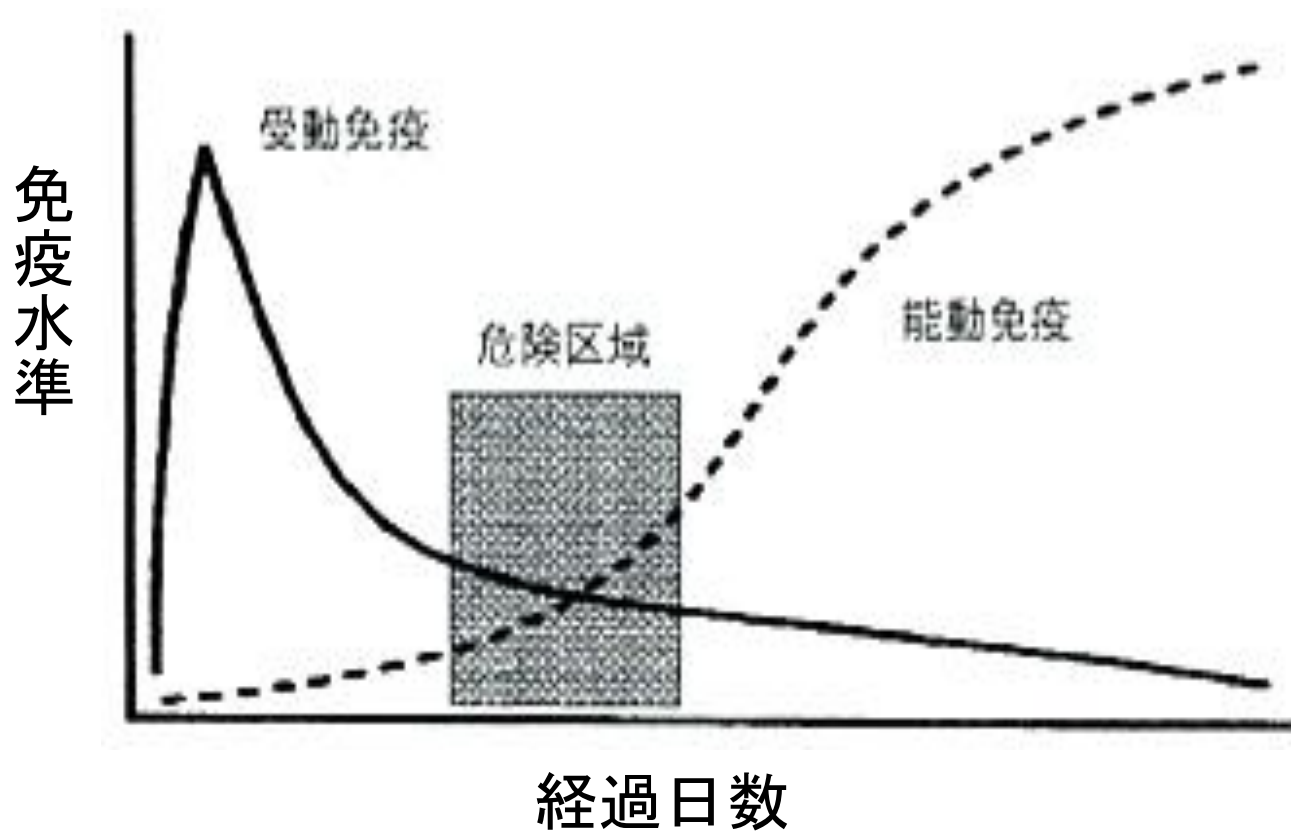
帯広の農家 (黒毛和種子牛の人工哺乳)



子牛用ジャケット(中部飼料)



受動免疫と能動免疫



表、哺乳子牛の胃粘膜と臍組織の酵素比活性

	0日	56日	119日
キモシン、ng	212±54	78±8	64±9
ペプシン、ng	50±6	57±5	58±5
トリプシン、kU	12.5±1.2	9.0±1.5	5.1±2.1
キモトリプシン、kU	4.7±0.8	6.3±0.5	7.2±1.0
カルボキシペプチダーゼ B、U	18±4	30±2	22±3

(/mg protein) (Le Huerou-Luron, 1992)

出生直後の第4胃はペプシン活性が低く、pHが高いため、タンパク質を消化から保護するメカニズムがある
 : 生育に伴ってIgは消化酵素で分解される

ピノサイトーシス

- **細胞の飲作用**：栄養素を包み込んで小胞として細胞内に取り込み、小胞内で消化する
- 高等動物では遊離細胞、腸上皮細胞、毛細血管上皮細胞などで起こるが、多くはない
- **子牛、子豚などが出生直後に初乳から免疫抗体を吸収するメカニズムとして有名で、抗体は腸管から吸収されるが、その効力は約24時間と非常に短い**
- 生育に伴って、タンパク質(免疫グロブリンも)は消化酵素で分解される

新生子牛による免疫グロブリンの産生

- 初乳から子牛に移行したIgは徐々に消失、21～56日齢まで低下する
- 血中Igレベルの増加時期は、初乳から取得したIg量に影響される(久馬 1982)
- 抗体生産能を有する形質細胞は、生後1～2週齢で腸管粘膜固有層に現れ、その後全身の組織に増加する (Ivanoff, M.R. et al. 1975)

体液性抗体のうち、IgAが分泌液の主要な抗体であり、微生物の侵入を受けやすい粘膜面の感染防御に重要な役割を果たす



腸の粘膜面の炎症を示す下痢を防止するには消化管へのIgAの分泌量が重要になる

ホエーと免疫

- ◆ 牛乳からカゼインや乳脂肪分を除いた水溶液
- ◆ Low *et al.* (2003)
 - ホエータンパク濃縮物(WPC)給与がマウスにおいてT細胞依存性抗原に対する特異的抗体の産生を促進
- ◆ Wolber *et al.* (2005)
 - WPC給与がマウスにおいてロタウイルス性下痢症を軽減

ホエー代用乳による下痢予防

- **受動免疫による効果**: ホエーはIgAを多量含有しているため、ホエー由来のIgAが有害病原菌の侵入を防ぐ(乳中のIgAは2量体のため、小腸で分解されない)
- **能動免疫による効果**: ホエーが小腸のパイエル板、IgA産生細胞などを活性化し、小腸からのIgAの分泌量を増やして有害病原菌の侵入を防ぐ(ビタミンA、β-カロテンなどを添加すると、効力がさらに高まる)

表、代用乳中の蛋白質(ホエーから調製)含量と子牛の6週間の増体

CP (DM%)	16.1	18.5	22.9	25.8
開始時体重、kg	44.4	45.4	45.4	44.9
終了時体重、kg	60.1	64.2	68.4	70.7
増体率、kg/日	0.38	0.45	0.56	0.62
DMI、kg/日	0.74	0.77	0.79	0.80
飼料効率	0.51	0.59	0.71	0.78
終了時体高、cm	85.2	87.5	86.7	87.4

(Blomeら、2003) エネルギー含量は同量

表、代用乳中の蛋白質(ホエーから調製)含量と子牛の体成分

CP(DM%)	16.1	18.5	22.9	25.8
水分、%	68.3	69.1	70.2	70.5
蛋白質、%	19.6	20.1	20.0	20.2
脂肪、%	7.15	6.25	5.50	5.17
灰分、%	5.09	5.17	4.82	4.70
エネルギー、Mcal/kg	5.44	5.29	5.29	5.14

(Blomeら、2003)エネルギー含量は同量

材料と方法(試験1と2)

- 実験動物

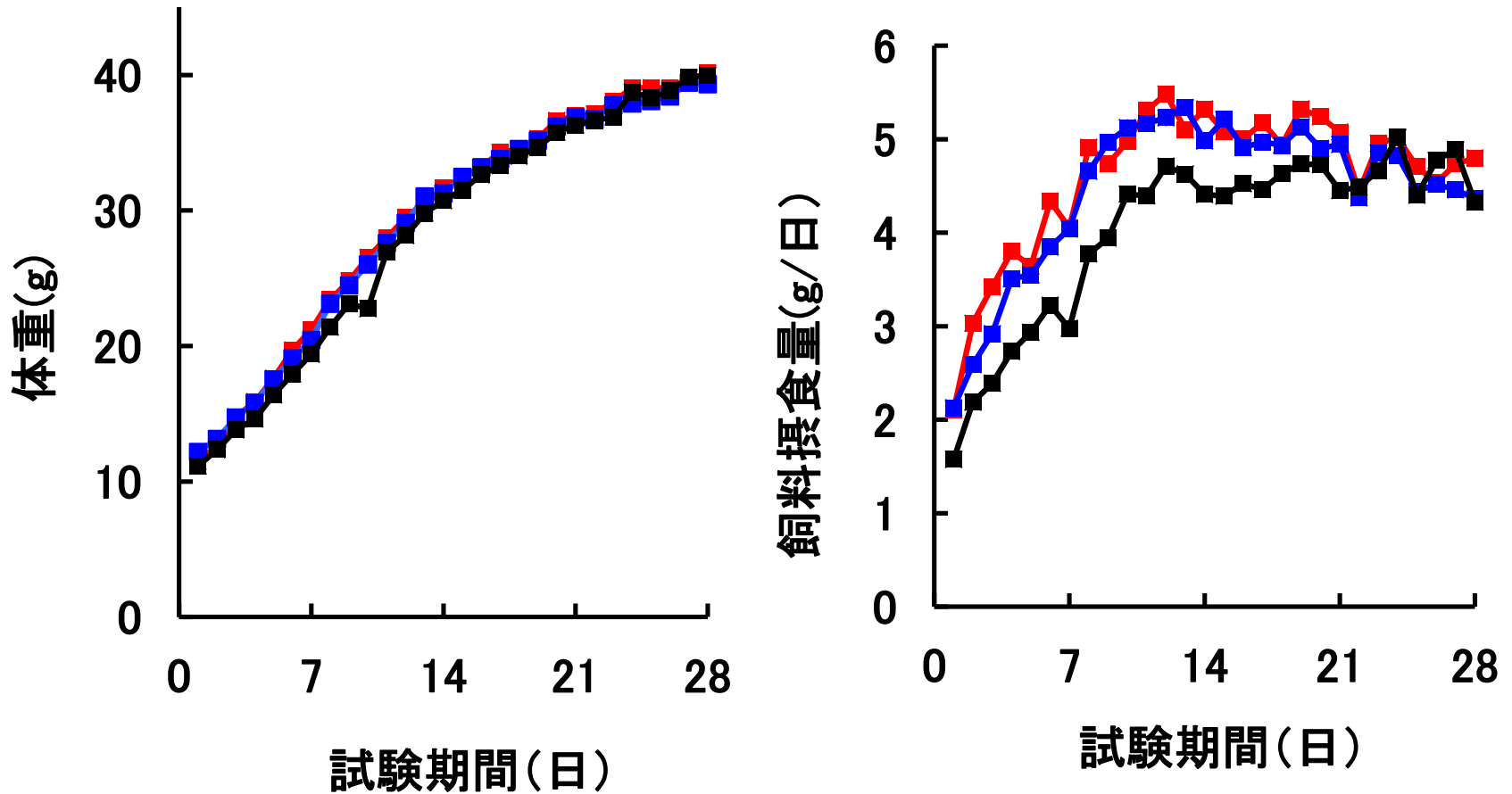
ICR系マウス♂3週齢

あいミルク、CP22、CP26%、βカロテン:各
5匹



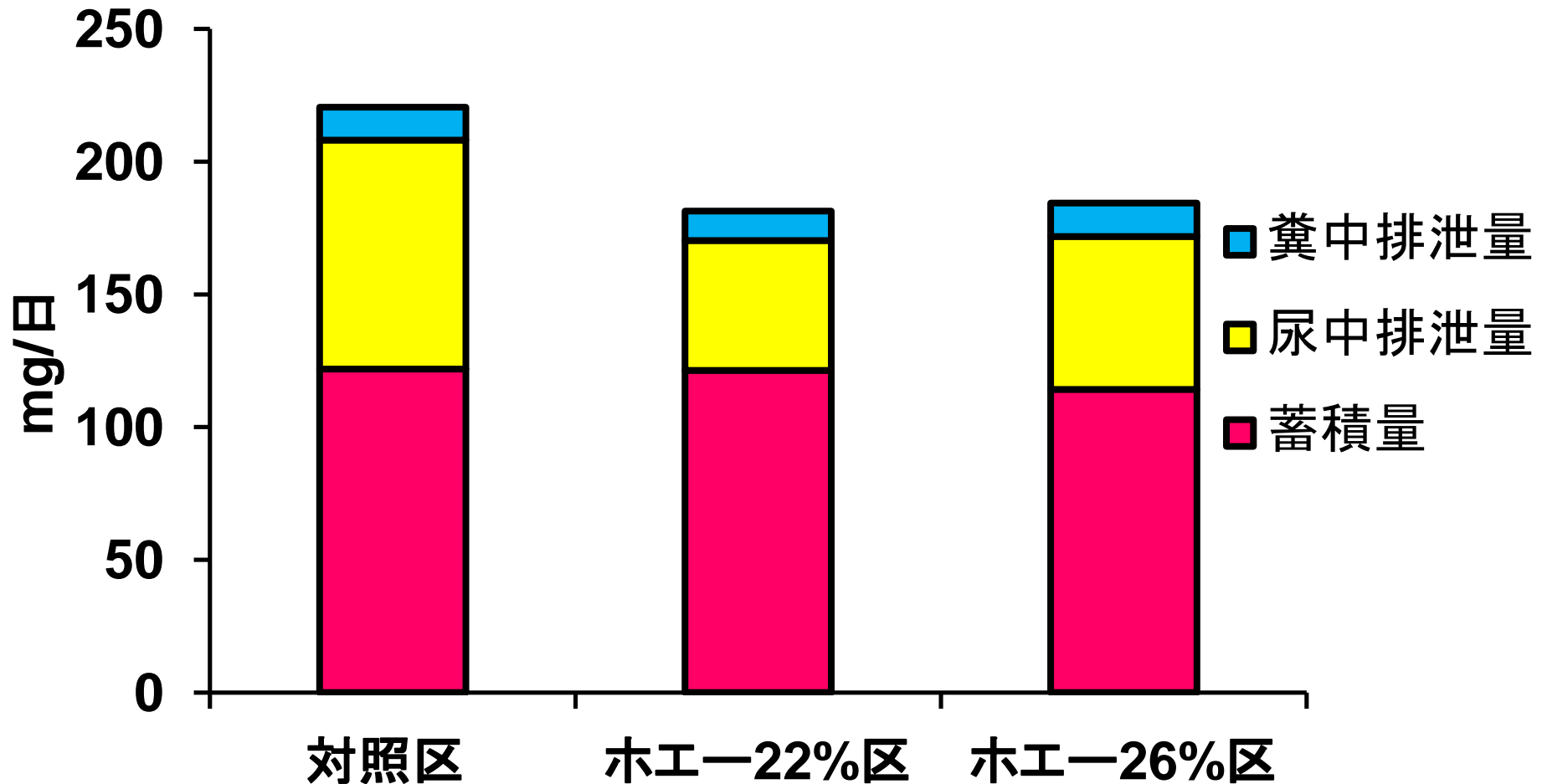
- 代謝ケージ(右上写真)による飼育
- 餌として脱脂粉乳代用乳(あいミルク)、ホエー代用乳(CP22%とCP26%)、β カロテン添加ホエー代用乳を4週間給与
- 餌・水は自由に摂取させる
- 体重・摂食量・飲水量・尿重量・糞重量を毎日測定

図1: 対照区(■)、ホエー22%区(■)とホエー26%区(■)のマウスの体重



飼料効率: ホエー26%区 > 対照区・ホエー22%区 (P<0.05)

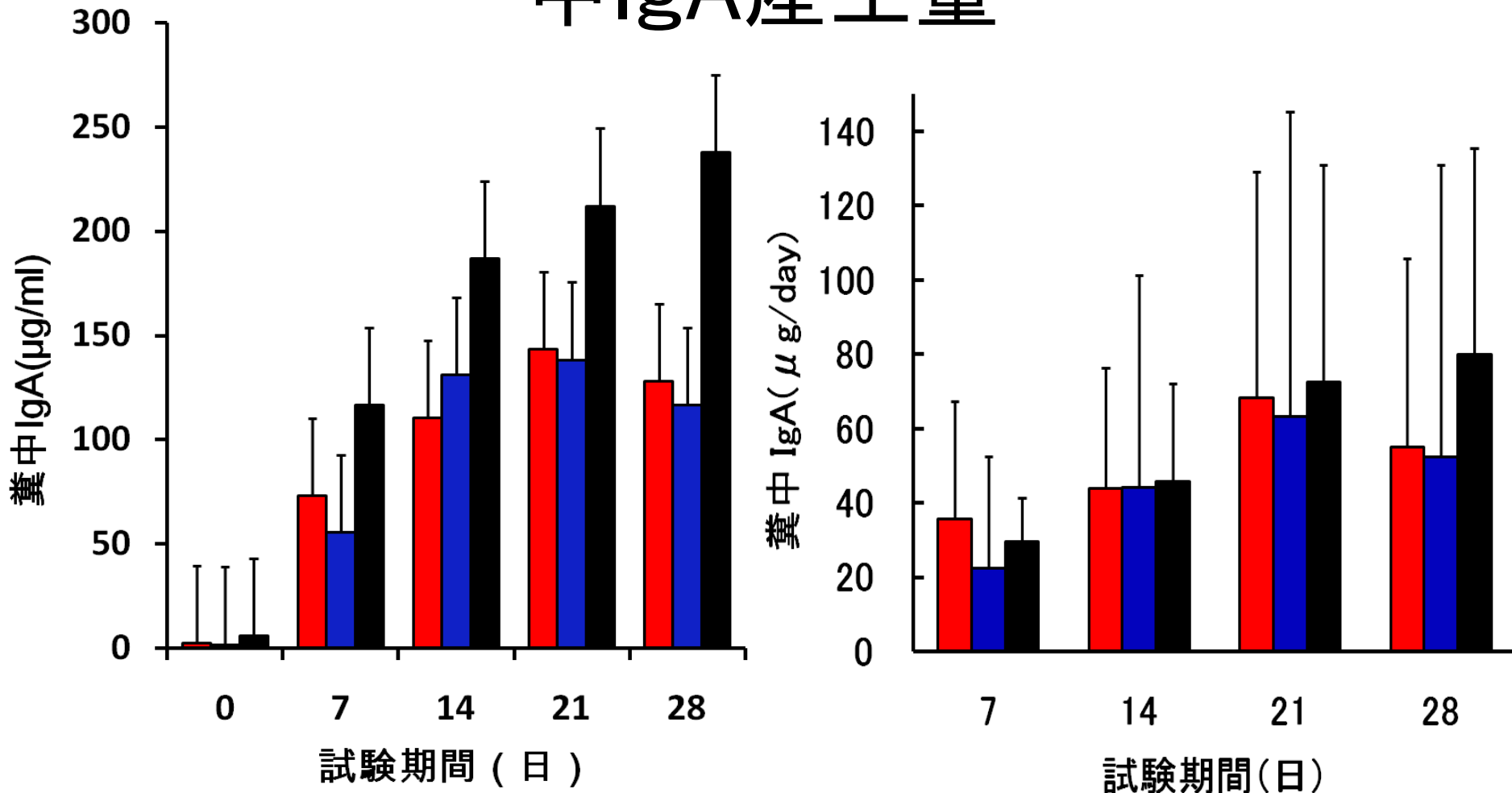
図4: 2週目の対照区、ホエー26%区とホエー22%区の窒素出納(mg/日)



摂取量

対照区 > ホエー22%区、ホエー26%区 (P<0.05)

図、離乳後マウスの糞中IgA濃度(左)と糞中IgA産生量

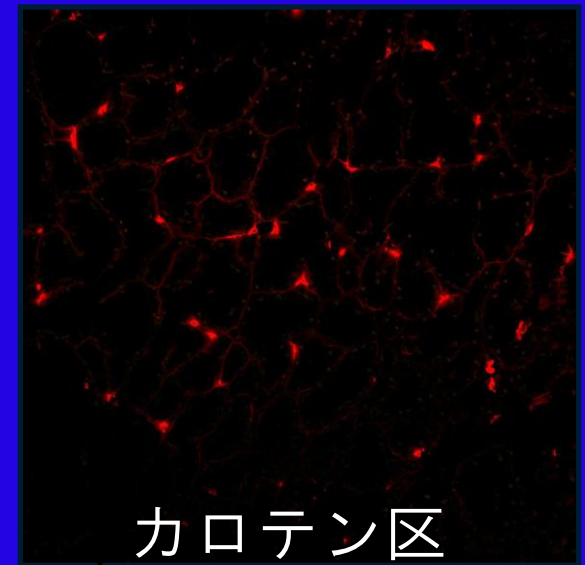
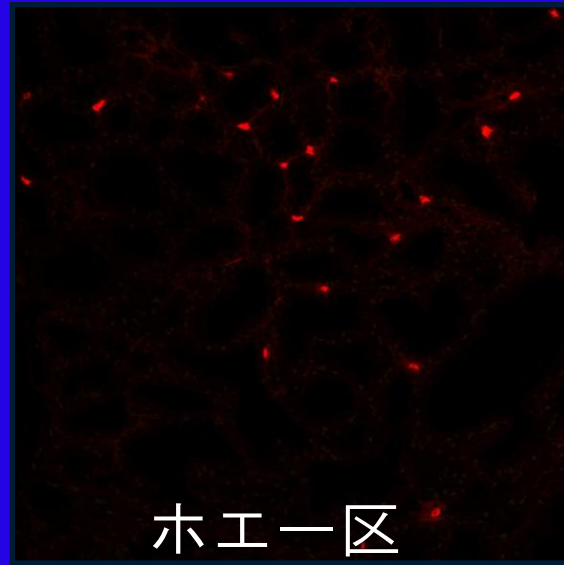
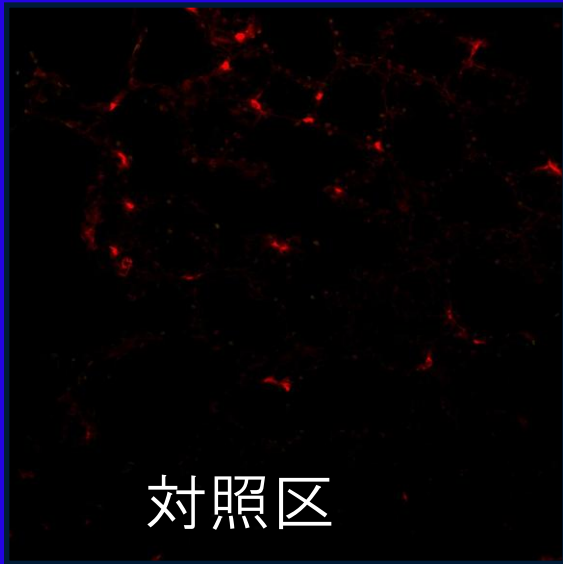


対照区 (■) ホエー22%区 (■) ホエー26%区 (■)

表、ホエー代用乳の成分

	対照区	ホエー区	カロテン区
【組成】			
脱脂乳、%	66.3	0	0
ホエー、%	10.5	74.0	74.0
【成分】			
CP、%	26.3	26.1	26.1
粗脂肪、%	17.2	17.3	17.3
β-カロテン、ppm	0	0	30

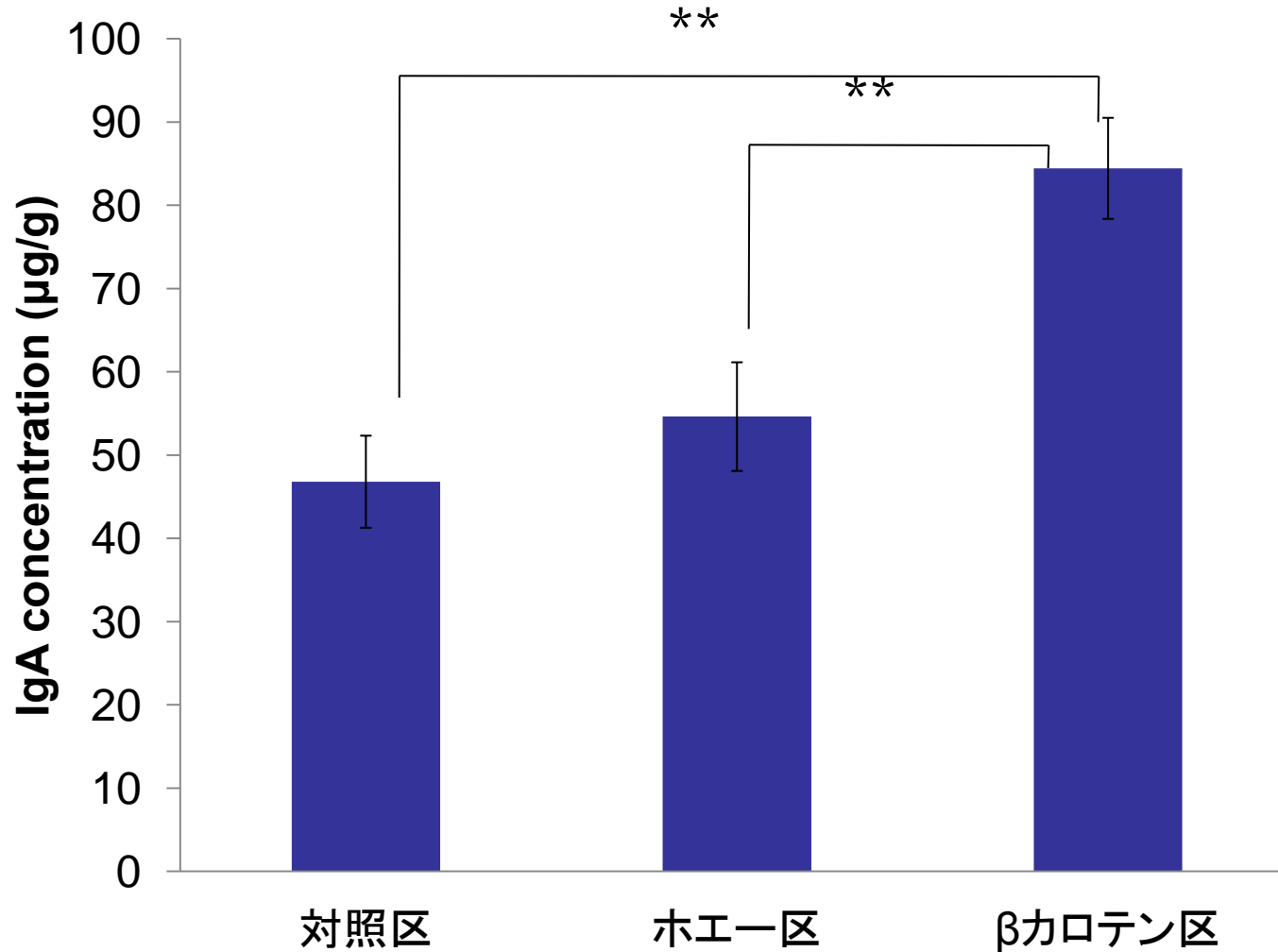
IgA産生細胞数(母体乳腺)



	IgA ⁺ cells/field
対照区	7.60 ± 1.54 c
ホエー区	9.79 ± 0.56 b
カロテン区	12.00 ± 2.35 a

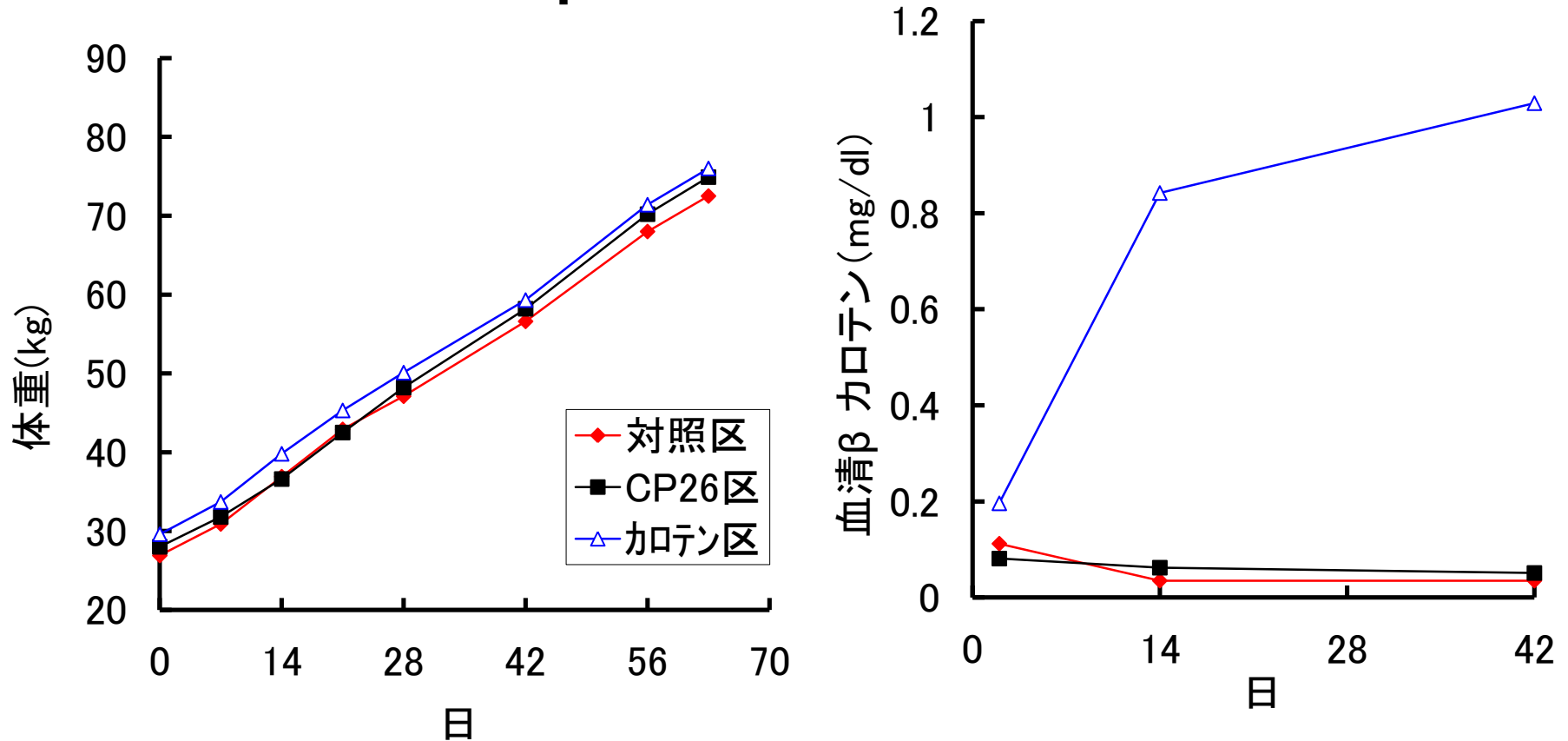
IgA濃度(2週齡新生仔)

stomach contents

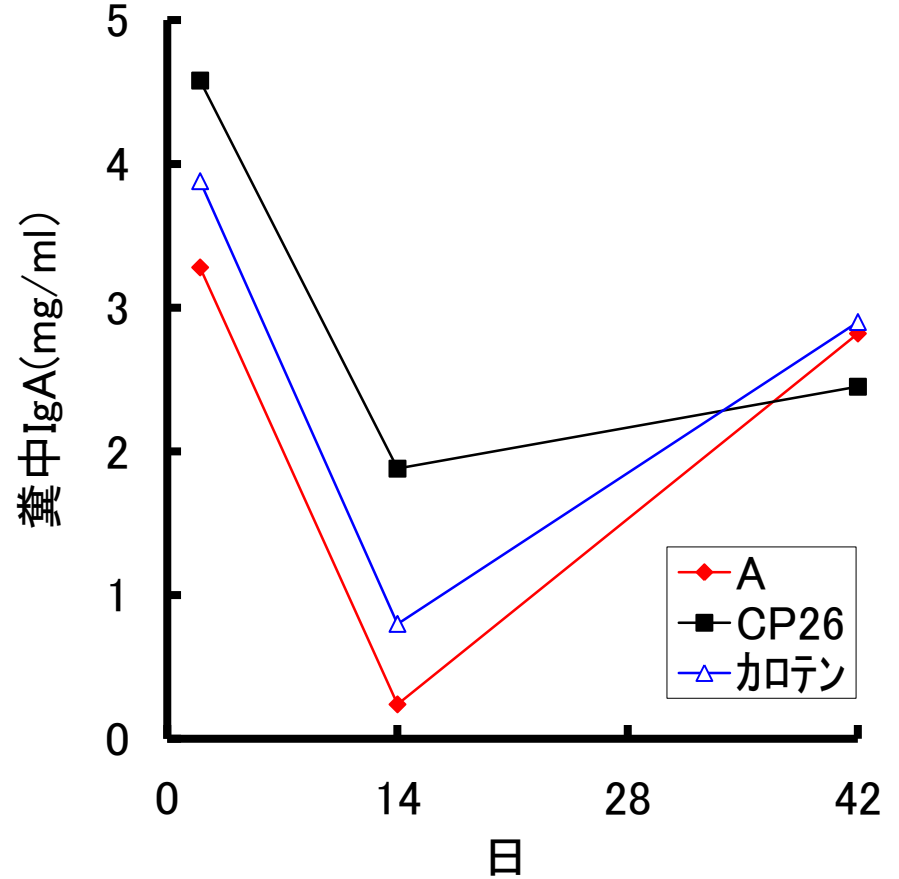
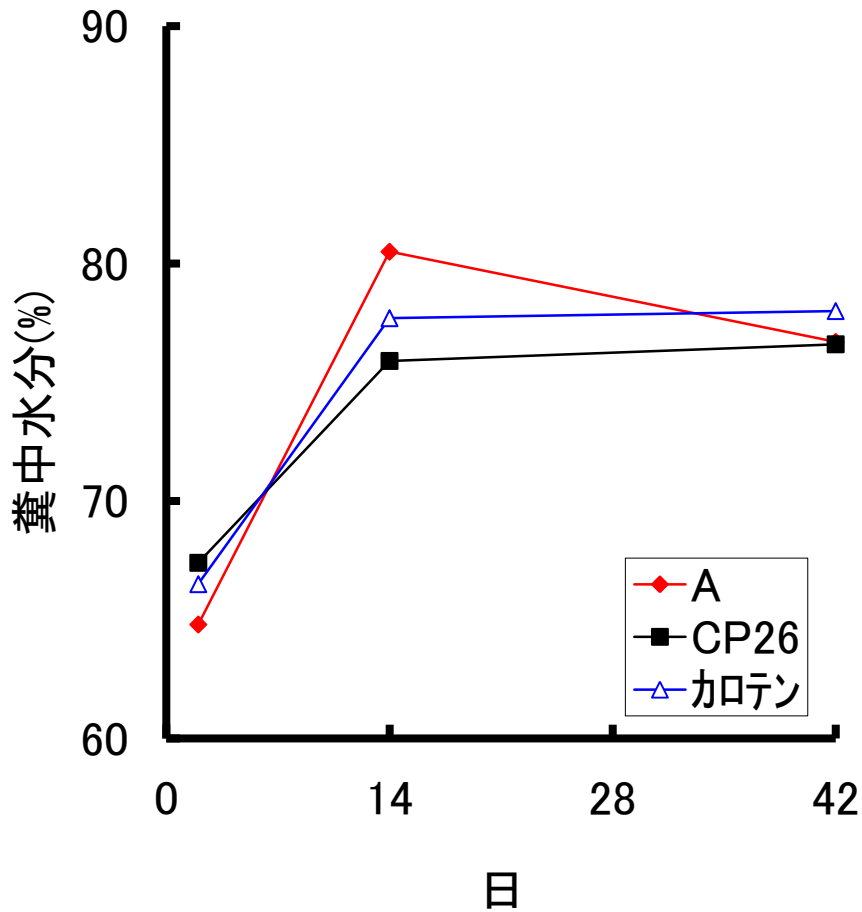


** : P<0.01

図、子牛 (n=33) の体重と血清β-カロテン濃度



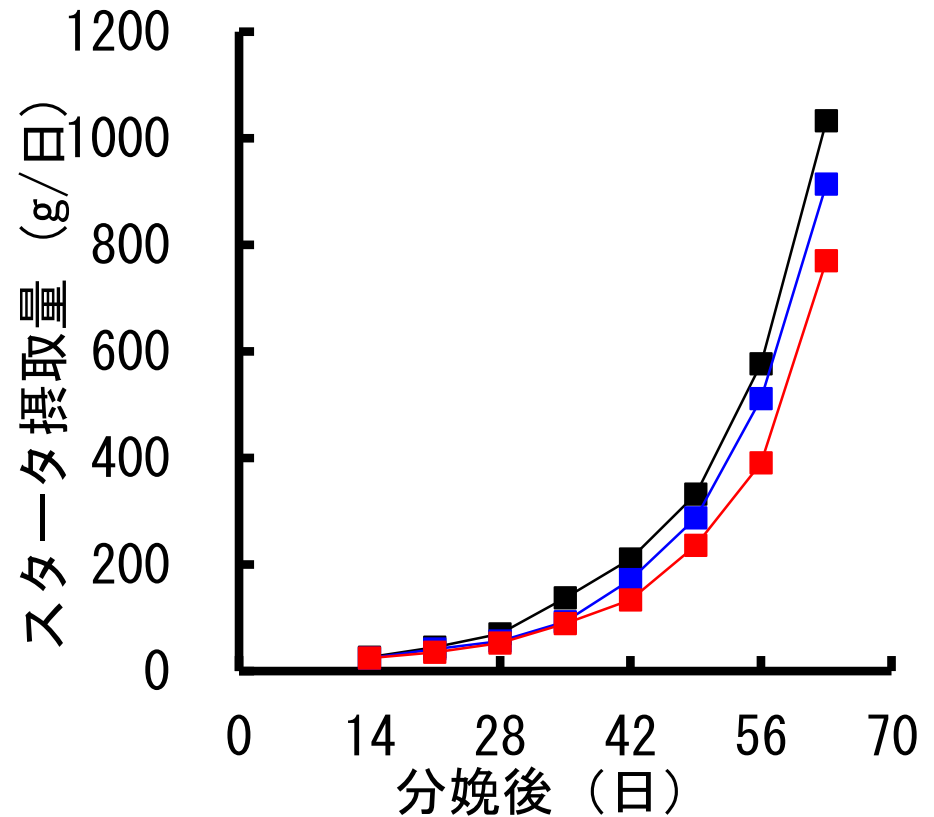
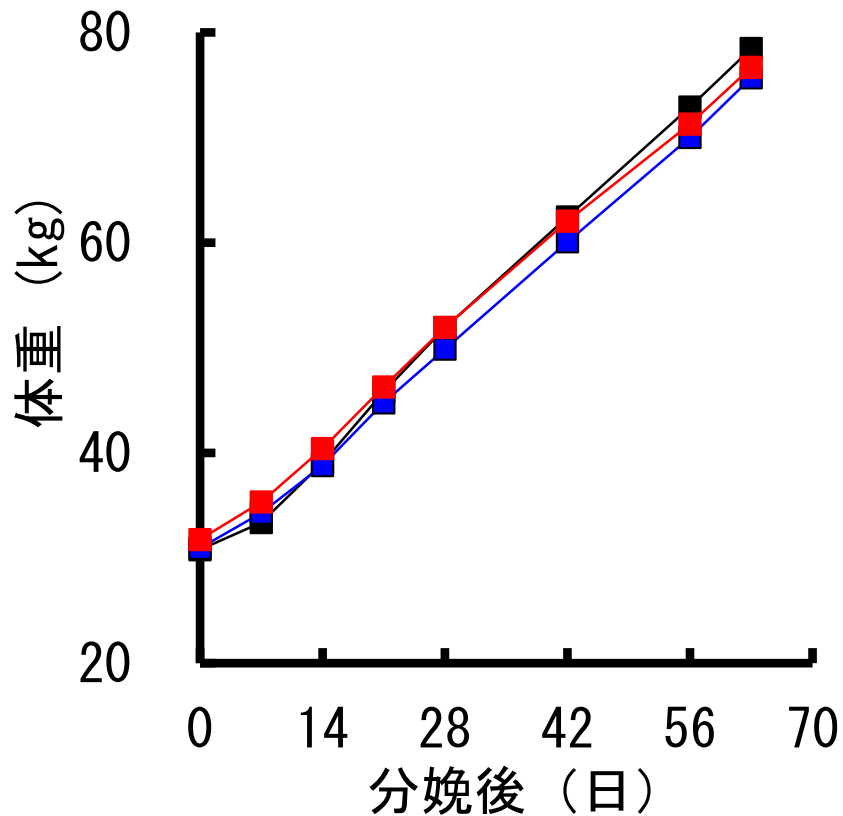
図、子牛の糞中水分とIgA濃度



表、ホエー一代用乳の成分

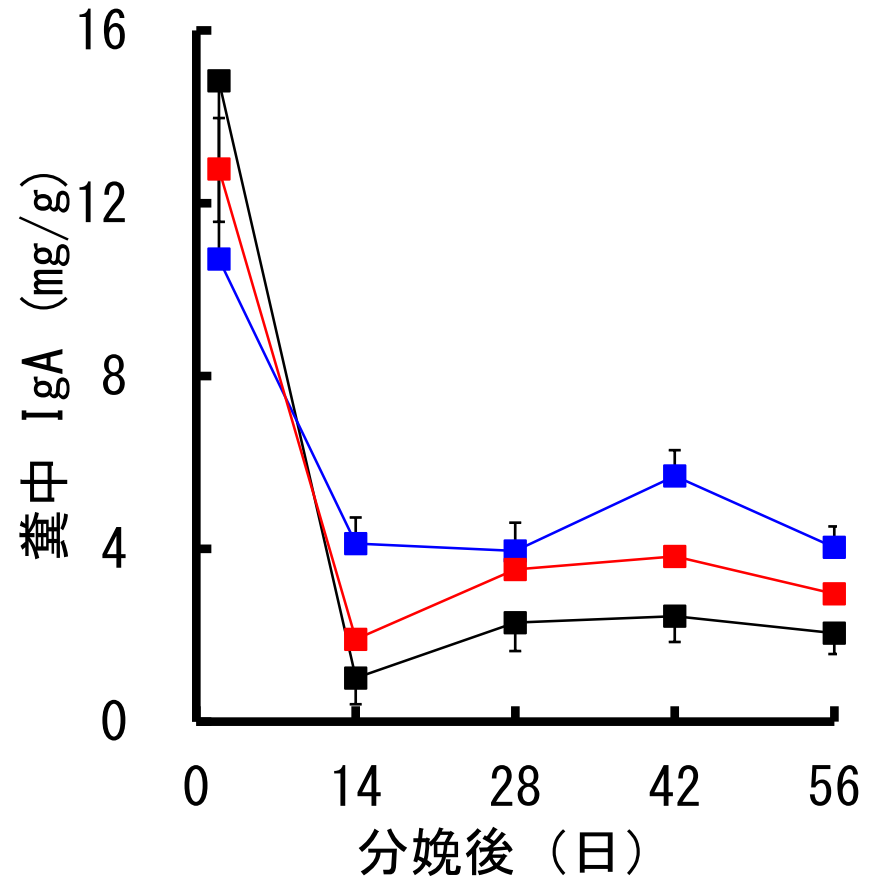
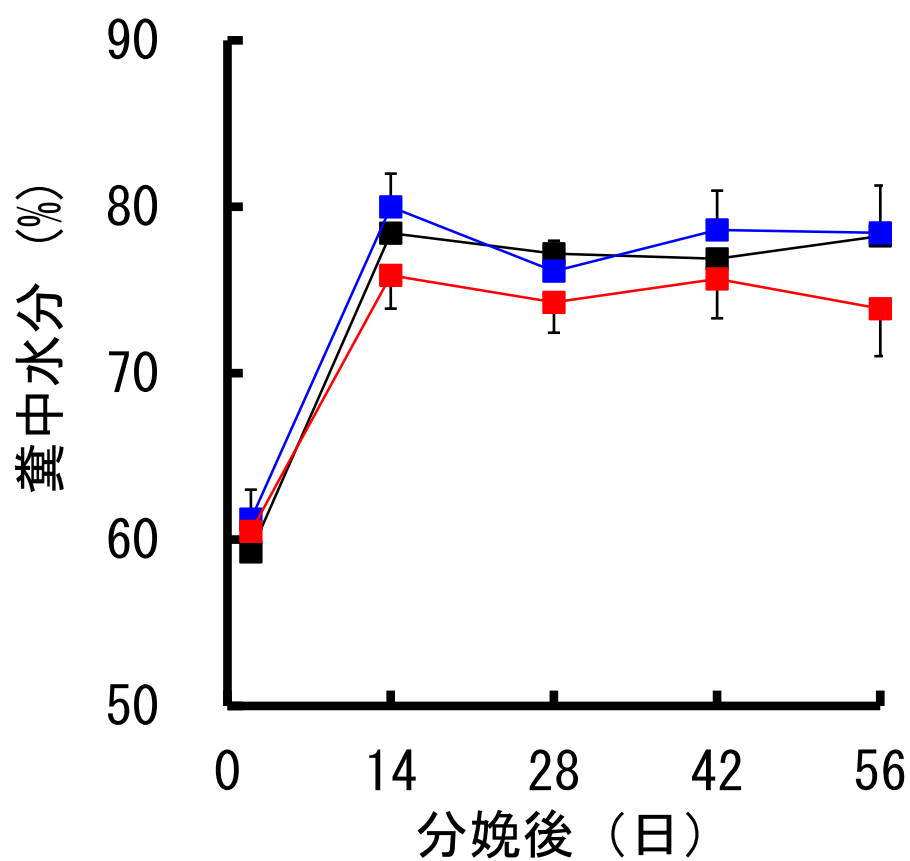
	対照区	WC区	ホエー区
【組成】			
脱脂乳、%	66.3	28.5	0
ホエー、%	10.5	47.8	74.0
【成分】			
CP、%	26.3	26.4	26.1
粗脂肪、%	17.2	17.3	17.3
TDN、%	105.5	105.0	105.1

図、子牛の体重とスターター摂取量



ホエー一区 (■)、WS区 (■)、対照区 (■)、n=63

図、子牛の糞中水分とIgA濃度



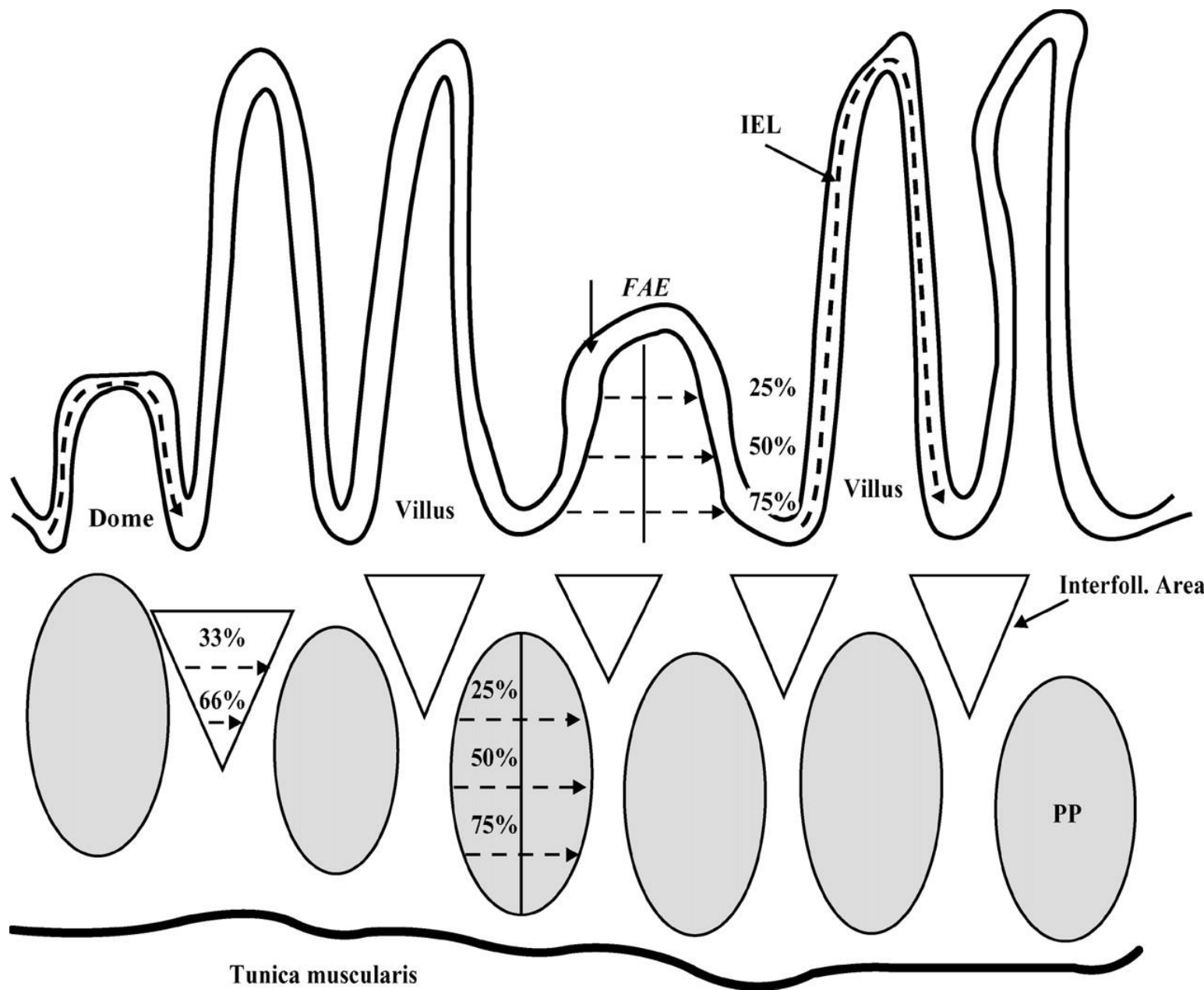
ホ工一区 (■)、WS区 (■)、対照区 (■)、n=63

表、黒毛和種とホルスタイン種の初乳成分

	黒毛和種 (n=14)	ホルスタイン種 (n=35)
乳量, kg	1.3 ± 0.7	9.9 ± 4.5
脂肪率, %	5.1 ± 2.4	6.2 ± 2.4
蛋白質, %	16.7 ± 2.0	13.7 ± 3.4
IgG1, mg/ml	160.1 ± 52.2	73.1 ± 27.9
乳糖, %	2.0 ± 0.5	2.4 ± 0.7

(小原ら、2005)

小腸の模式図



初乳とビタミンA給与による肝臓のレチノイン酸受容体mRNAの増加(Krugerら、JDS 2005)

Table 4. Relative mRNA abundance (\pm SEM) of hepatic retinoid receptors (RXR and RAR), ($\times 10^{-7}$ percentage of housekeeping gene mRNA abundance) in neonatal calves fed formula (FO), vitamin A (FA), or colostrum (CO).¹

Gene	Feeding group			P-value
	FO	FA	CO	
RAR	40.87 \pm 2.05	29.63 \pm 9.62	52.22 \pm 8.10	NS
RARβ	0.39 \pm 0.05^b	0.85 \pm 0.21^a	0.64 \pm 0.05^{ab}	0.03
RXR	15.08 \pm 3.97	13.24 \pm 1.62	19.08 \pm 2.27	NS
RXR β	0.95 \pm 0.10	1.19 \pm 0.14	1.14 \pm 0.23	NS

a,b Means with different superscripts indicate significant differences ($P < 0.05$) among groups; NS = Not significant ($P > 0.05$).¹ Data are means \pm SE, $n = 7$ per group.


CCL28 Controls Immunoglobulin (Ig)A Plasma Cell Accumulation in the Lactating Mammary Gland and IgA Antibody Transfer to the Neonate

- Eric Wilson and Eugene C. Butcher (2004)
- BALB/cマウスを用い、妊娠期および泌乳期の乳腺におけるIgA産生細胞の集積および新生仔へのIgA抗体の移行と、CCL28との関係を調べた
 - CCL28
 - 様々な粘膜面に発現している、リンパ球の遊走に関与するケモカイン

CCL28 Controls Immunoglobulin (Ig)A Plasma Cell Accumulation in the Lactating Mammary Gland and IgA Antibody Transfer to the Neonate

• まとめ

- ①泌乳期に乳腺でCCL28mRNA発現が上昇
- ②乳腺由来のIgA産生細胞はCCL28に対して走化性を示し、CCR10を発現している
- ③CCL28の機能阻害は乳腺におけるIgA産生細胞の集積を阻害し、乳中IgA量の減少を導く
- ④母体におけるCCL28の機能阻害は新生仔の腸管におけるIgA量の減少を導く



CCL28は泌乳期の乳腺におけるIgA産生細胞の集積を調節し、新生仔への母乳を介したIgAの移行に必須である