

# 「免疫とビタミン」

京都大学大学院農学研究科  
久米新一

# 移行期の栄養管理のポイント

1. 分娩後の乾物摂取量を早期に高めて、エネルギーや栄養素の充足を早めるための**精密な栄養管理(飼料設計)**
2. 乳牛の健康を維持し、分娩前後の代謝障害・繁殖障害を減らすための**適切な栄養管理(イオンバランス、抗酸化作用など)**



**高品質粗飼料を活用した乳量増加、疾病予防、繁殖成績改善**

# 乳腺と免疫機能

- 乳牛の分娩前後は免疫能が低下する
  - 1) 乳腺には栄養素が豊富に含まれていること、2) 泌乳開始で乳頭口が開くことなどにより、有害病原菌が乳房に侵入しやすい
- **乳腺の分娩前後の免疫機能**
  - 1) 子牛の受動免疫を高めるために免疫成分 (IgG、IgAなど) を乳腺で多量生成
  - 2) 乳腺の免疫成分の生成が高まることは、乳腺への細菌感染 (乳房炎) も予防する

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 <sub>1</sub>	46.40	0.58	11.20
	IgG <sub>2</sub>	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

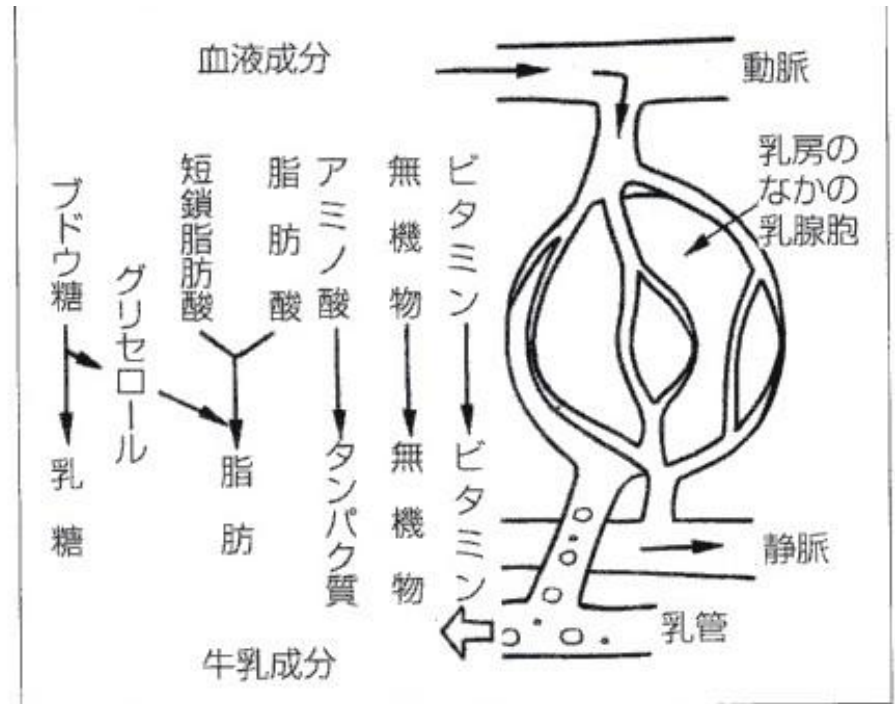
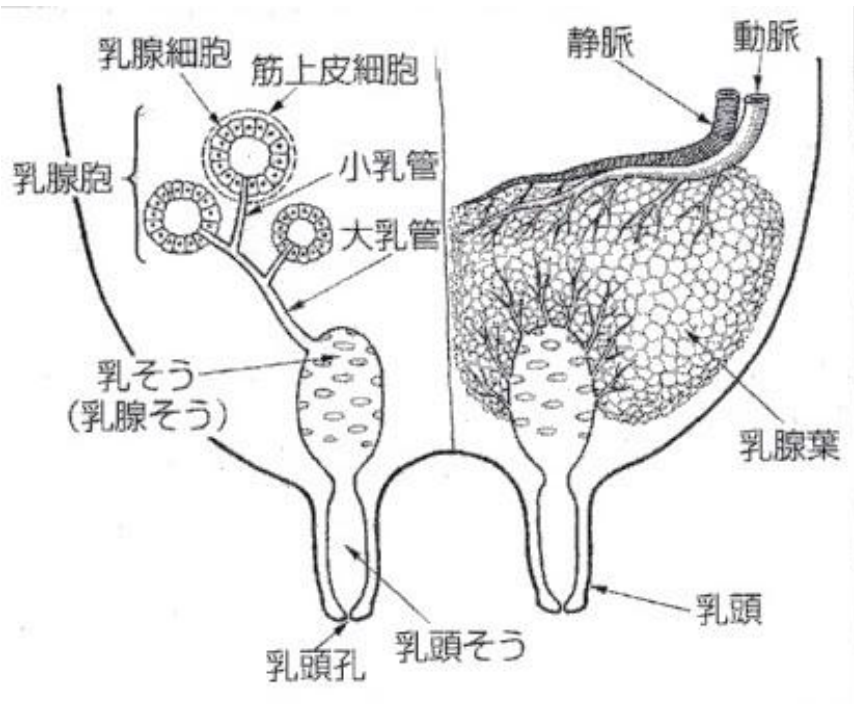
(mg/ml)

(WeeIer、2007)

・牛は妊娠中に胎盤を介してIgGが子牛に移行しない

# 乳腺の構造と牛乳の合成

- ・ 乳腺における乳の生成と分泌: 初乳中に免疫成分が多いことは子牛の疾病予防だけでなく、乳房炎の予防にも効果的(細胞質の成分も放出される:)



乳腺の収縮はオキシトシンが作用する:Caも関与

# 乳腺と自然免疫

- 乳腺への有害微生物の侵入に対して、自然免疫系が初めに働く: 乳腺上皮細胞のTLRが有害微生物を認識し、シグナルを伝達する
- 好中球とマクロファージが乳腺で貪食・殺菌作用を行うだけでなく、サイトカイン、活性酸素などを分泌して炎症(免疫反応)を高める:  
過度の炎症反応は乳腺の組織を損傷する
- 乳房炎による体細胞数の増加は、好中球などの増加(自然免疫)が影響している
- 乳中のラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼに殺菌作用がある

# 乳腺と獲得免疫

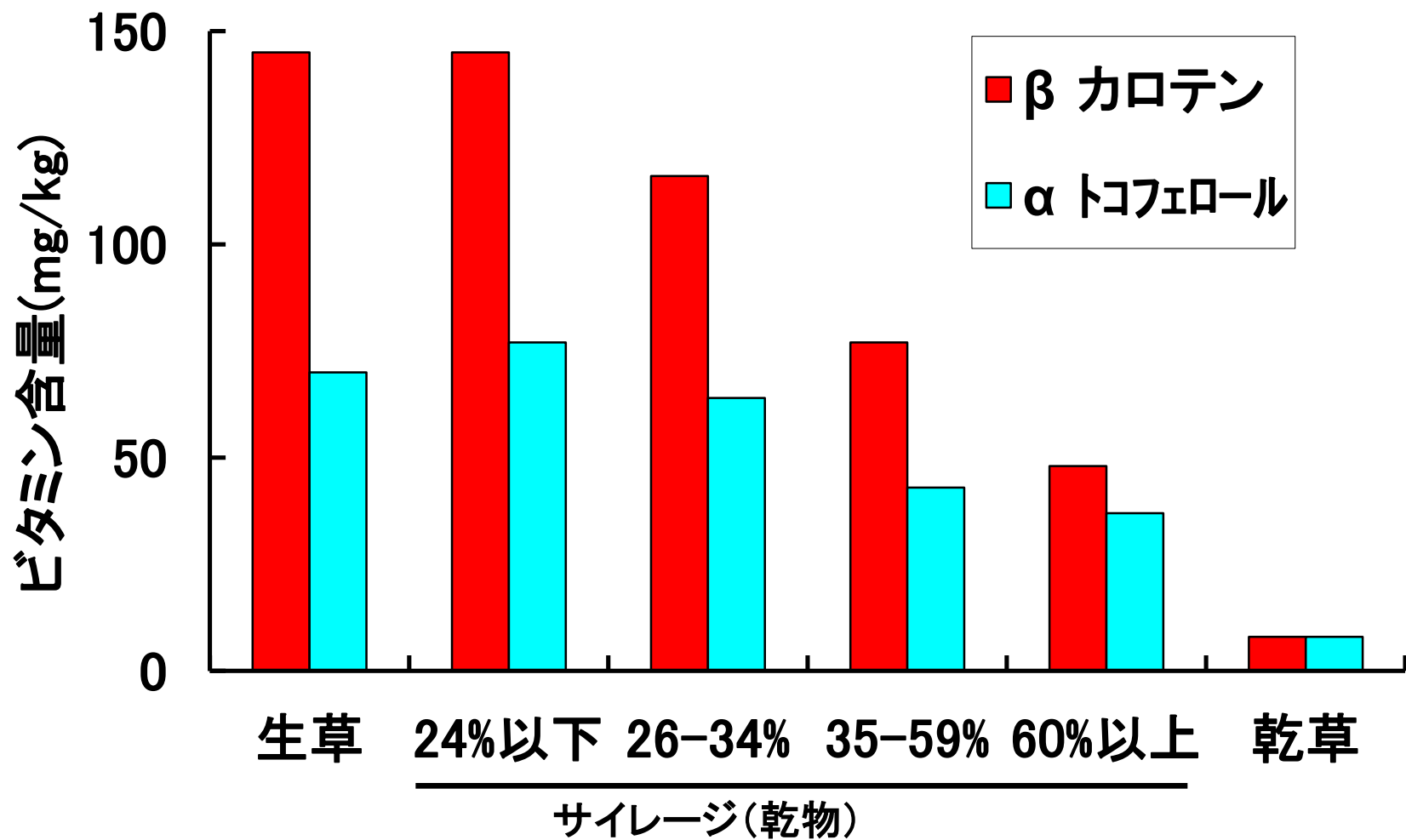
- 初乳中のIgGとIgAが多いことは、乳腺における免疫機能が高まっていることである
- IgGは乳腺上皮細胞のIgGレセプターを介して乳中に分泌され、IgAは乳腺上皮細胞の粘膜上皮のpIgRを介して2量体で乳中に分泌される:レセプターの発現は、分娩前後の内分泌系の変化によって制御される
- 栄養管理の改善で初乳中のIgGとIgAが増加すると、子牛の疾病予防と乳房炎の予防に効果がある

# ビタミン・微量ミネラルによる 周産期病の予防

- ・良質粗飼料には脂溶性ビタミンが多い
- ・免疫能改善、繁殖成績向上などの健康維持に微量ミネラルや脂溶性ビタミンが欠かせないため、微量ミネラルとビタミンの重要性は移行期に高まっている
  - 抗酸化作用としての働きが注目されている(移行期の乳房炎の予防)



# 図、チモシー1番草のビタミン含量 (高橋ら、2001) : サイレージ・乾草調製による減少



# NRC(2001)のビタミン給与

- 農家で利用している粗飼料中のビタミン含量は変動要因が多いため、乳牛にどれだけビタミンを給与しているかを正確に把握することは現状では不可能に近い。



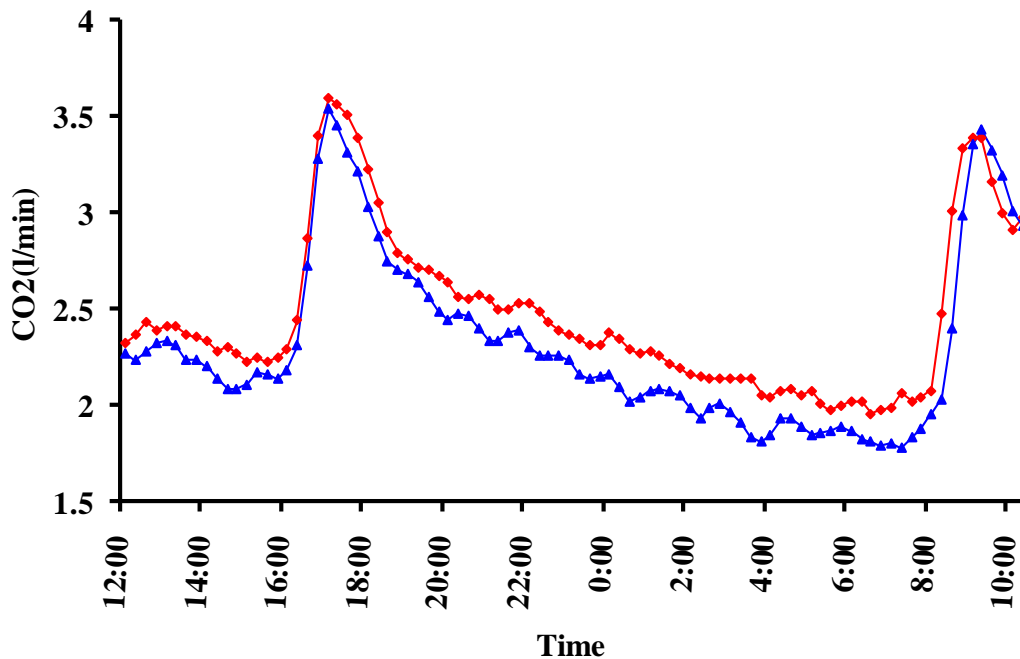
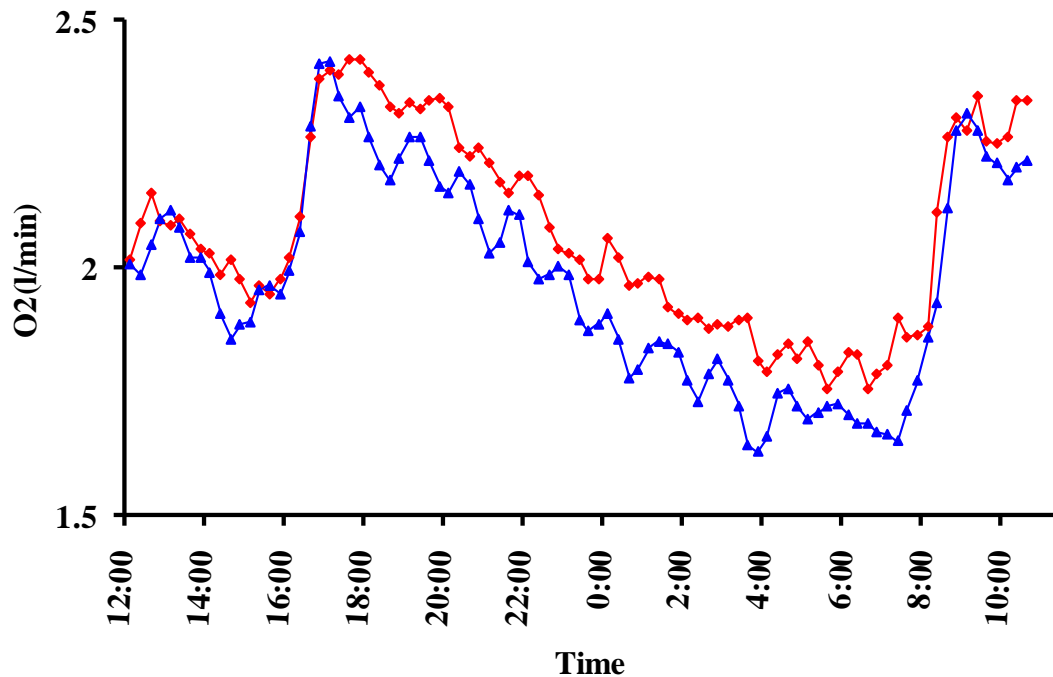
- **NRC標準(2001年版)**: 脂溶性ビタミン要求量を飼料由来のビタミンや日光浴で合成されるビタミンDの量は考慮せず、ビタミンの添加量として示し、また添加量として示した脂溶性ビタミン要求量を従来よりも増やしている。

# 酸素と活性酸素

- 動物は酸素を利用することによって、効率よくアデノシン3リン酸(ATP:体内のエネルギー源)を生成できる
- 酸素はスーパーオキシド→過酸化水素→ヒドロキシラジカルを経て水になる(活性酸素)
- 活性酸素のデメリット: 酸素生成時に発生する活性酸素が遺伝子の損傷など、生体に害を及ぼす(老化、疾病などの発生要因)
- 活性酸素のメリット: 体内の有害微生物・成分の除去など、生体の感染防御に重要な役割をはたしている

図、グラス給与区(◆)とグラス+アルファルファ(1:1の比率)給与区(■)の乾乳牛の酸素消費量と二酸化炭素発生量(16時と8時に飼料給与)

・泌乳牛は大量の酸素を消費する  
一活性酸素も大量に発生する



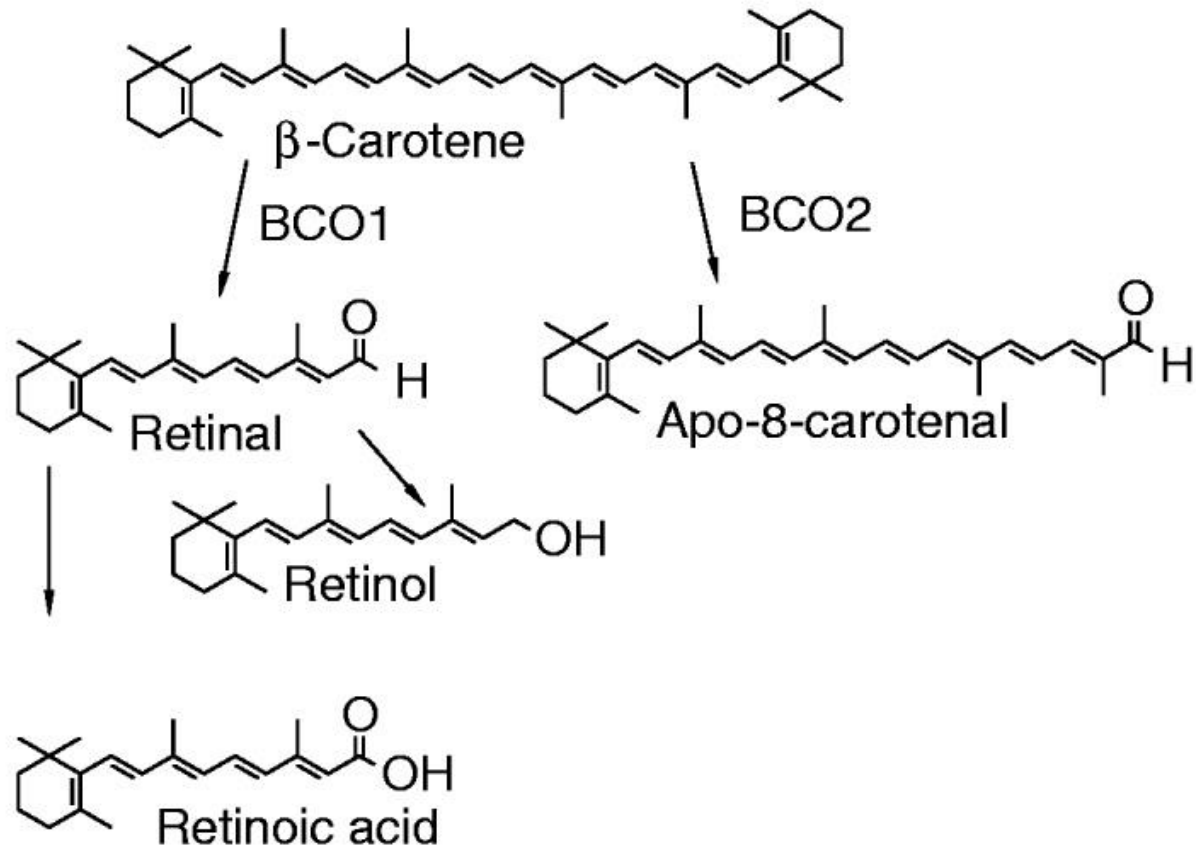
# β-カロテンによる子牛の 腸管免疫改善

マウス：作用機序の解明（基礎研究）

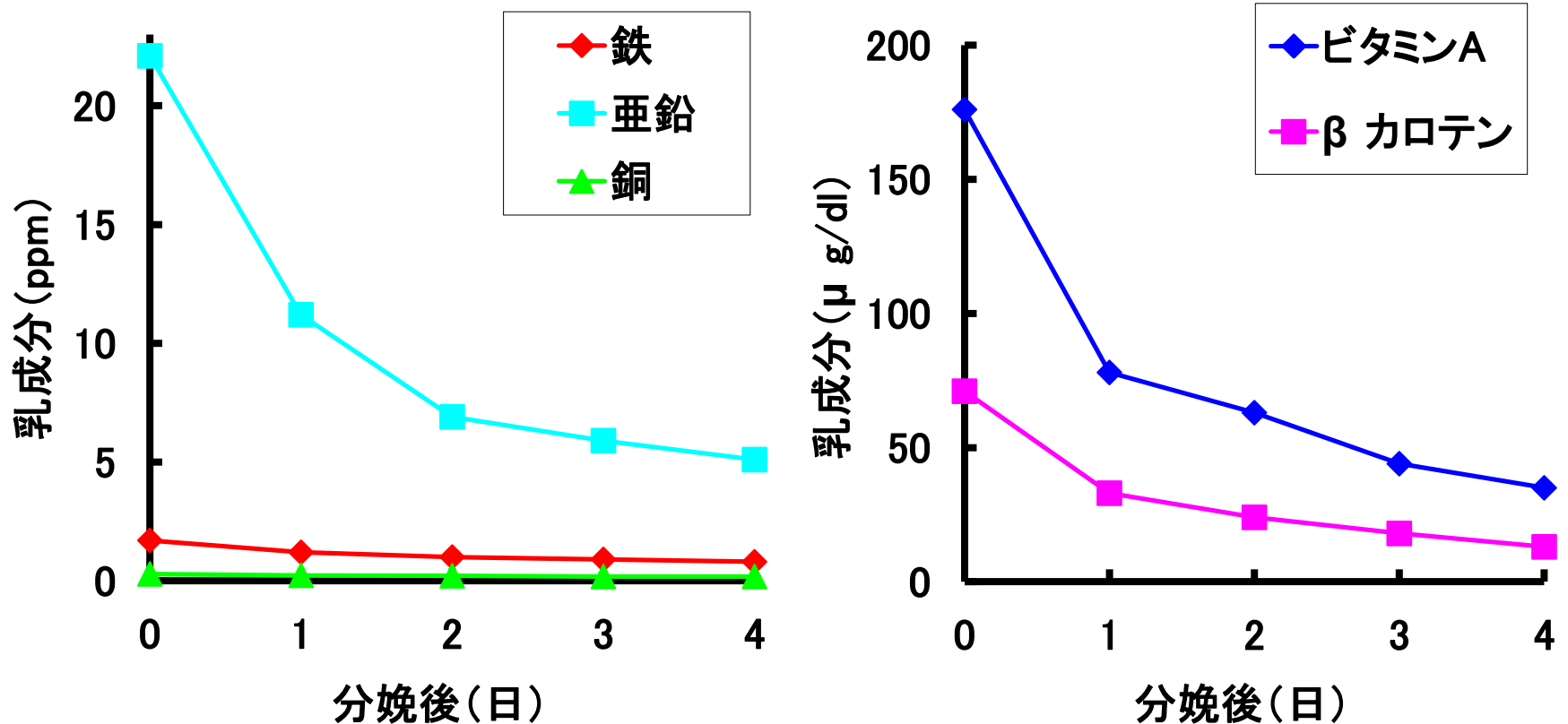
子牛：健康維持と疾病予防（応用研究）

# β-カロテン

- ◆ 植物に含まれる黄色色素で化学式 $C_{40}H_{56}$
- ◆ 肝臓や小腸の粘膜中で2分子に分かれ、ビタミンAとなる



# 図、初乳中への微量ミネラル・脂溶性ビタミンの分泌



・分娩直後には多量のビタミンや亜鉛が初乳中に分泌される: 子牛の免疫機能の改善に貢献

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- $\alpha$ 、 $\mu$ g/l	5	ND	ND	ND	<2
インシュリン、 $\mu$ g/l	65	35	16	8	1
成長ホルモン、 $\mu$ g/l	1.4	0.5	<1	<1	<1
IGF-I、 $\mu$ g/l	310	195	105	62	<2

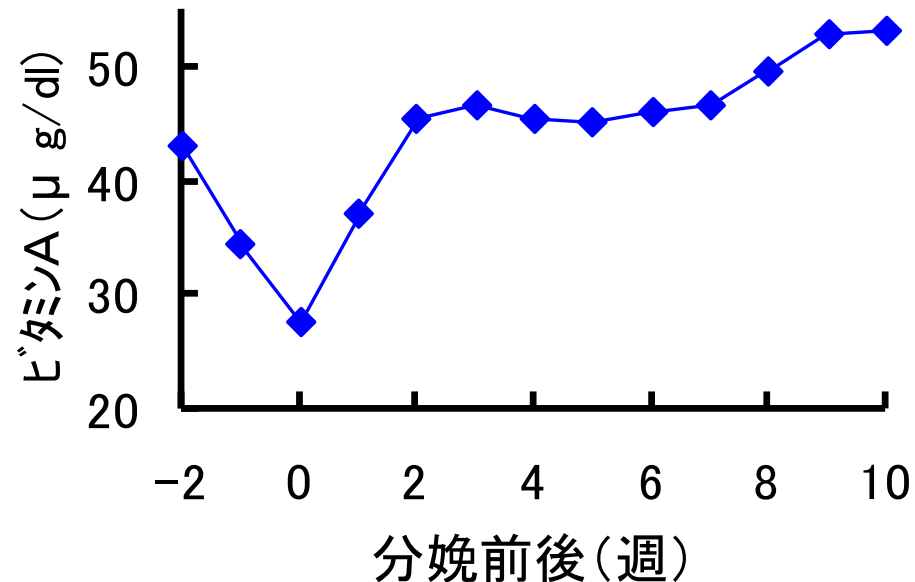
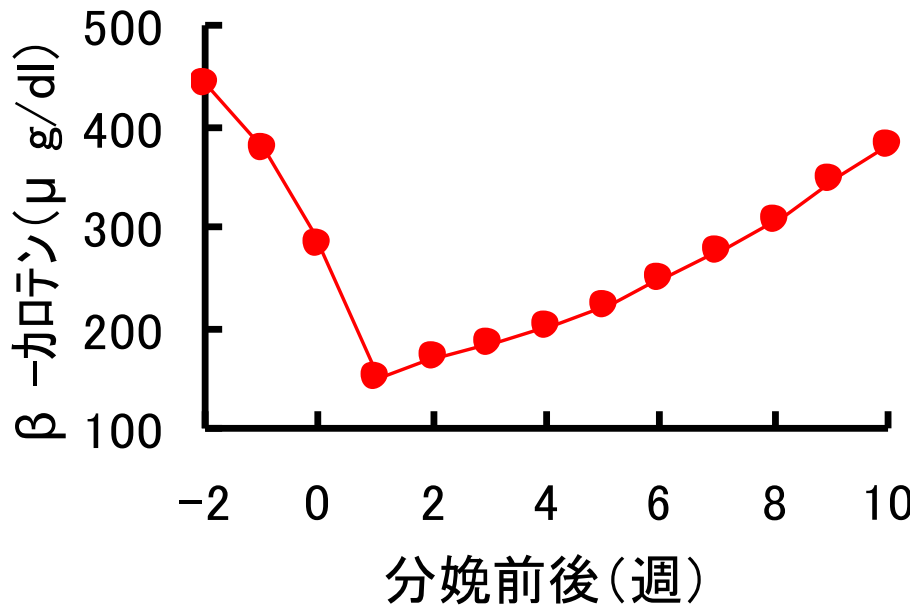


# 飼料中の微量ミネラル含量 (ppm)

	鉄	亜鉛	銅	マンガン	セレン
配合飼料	241	56	13.5	57	0.20
大豆粕	116	54	19.4	44	0.17
休科サイレージ	1040	19	4.9	73	0.04
コーンサイレージ	133	20	6.8	60	0.04
要求量	50	40	10	40	0.10

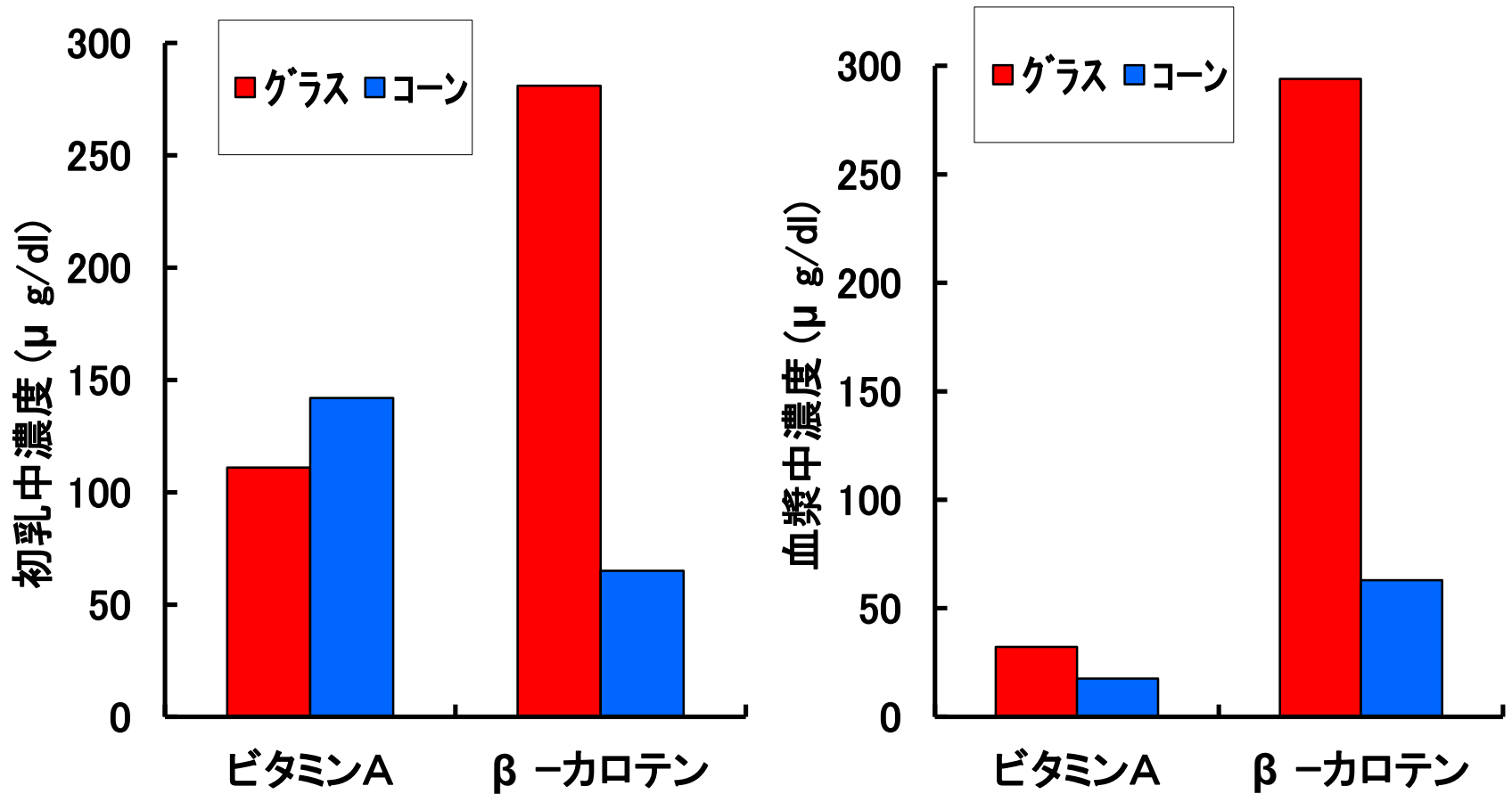
抗酸化作用：スーパーオキシドジスムターゼ（亜鉛、銅、マンガン含有酵素）、グルタチオンパーオキシターゼ（セレン含有酵素）、カタラーゼ（鉄含有酵素）：粗飼料のZn、Cu、Seが低い

# 図、乳牛の血漿中ビタミン濃度 (脂溶性ビタミンによる抗酸化作用)



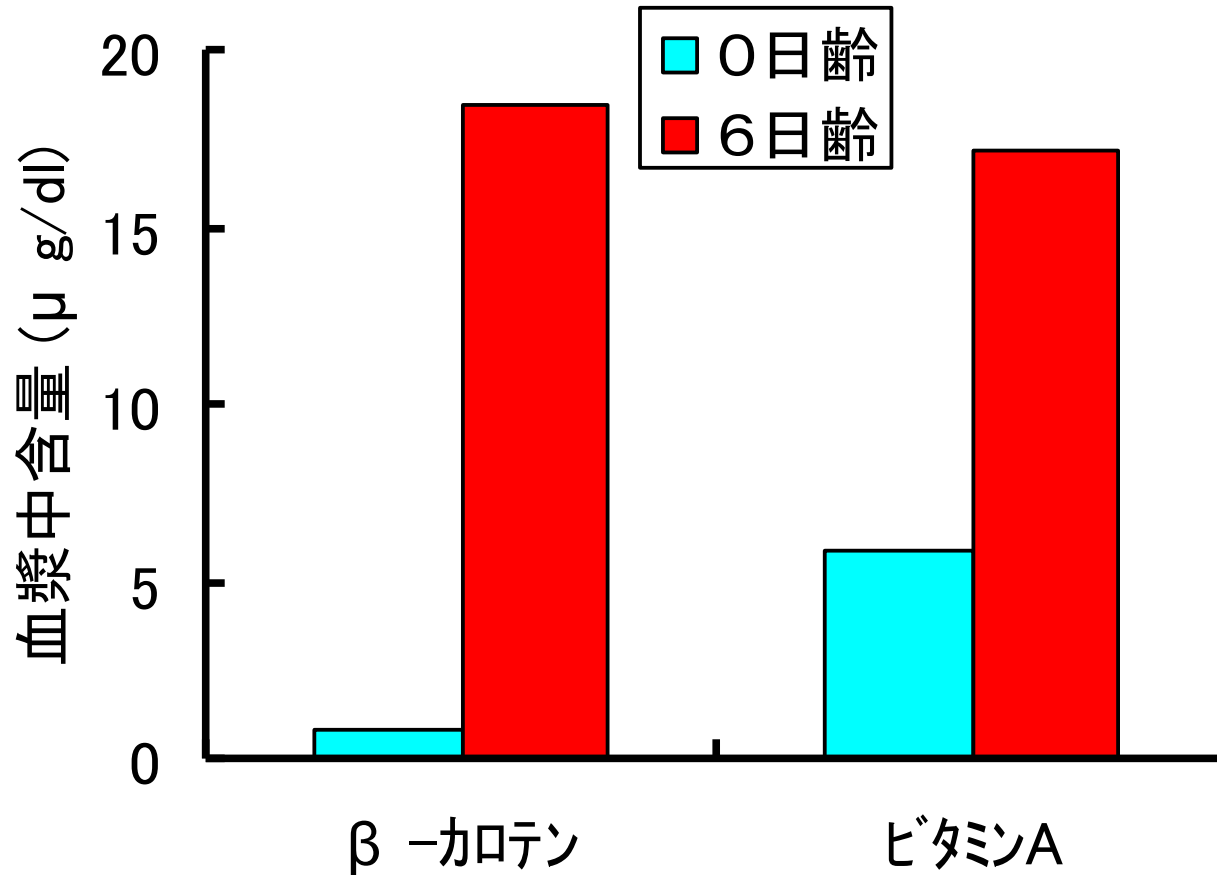
- 分娩前後の免疫機能の低下(脂溶性ビタミン)
- 初乳中への多量分泌がその一因

# 図、グラス及びコーンサイレーズ主体給与与牛の 分娩時の初乳・血漿中ビタミン濃度



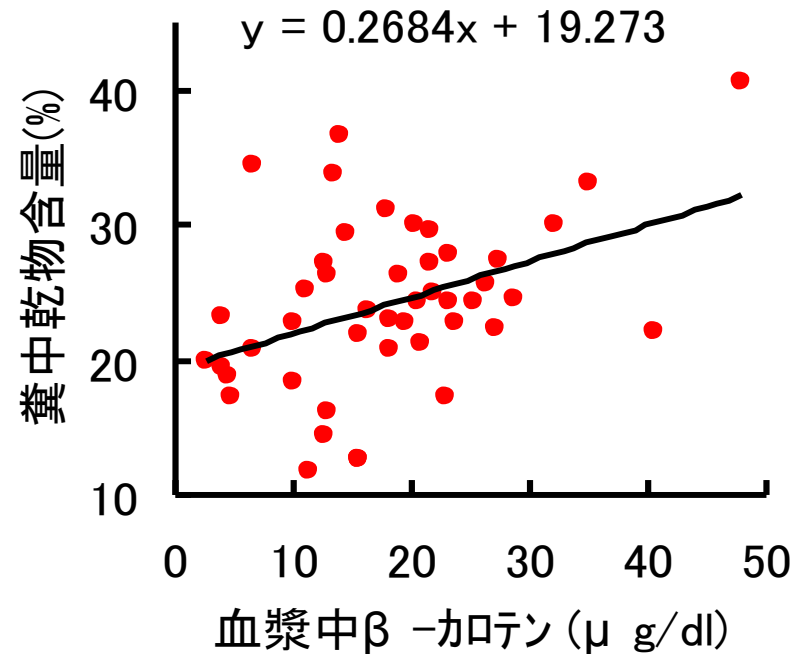
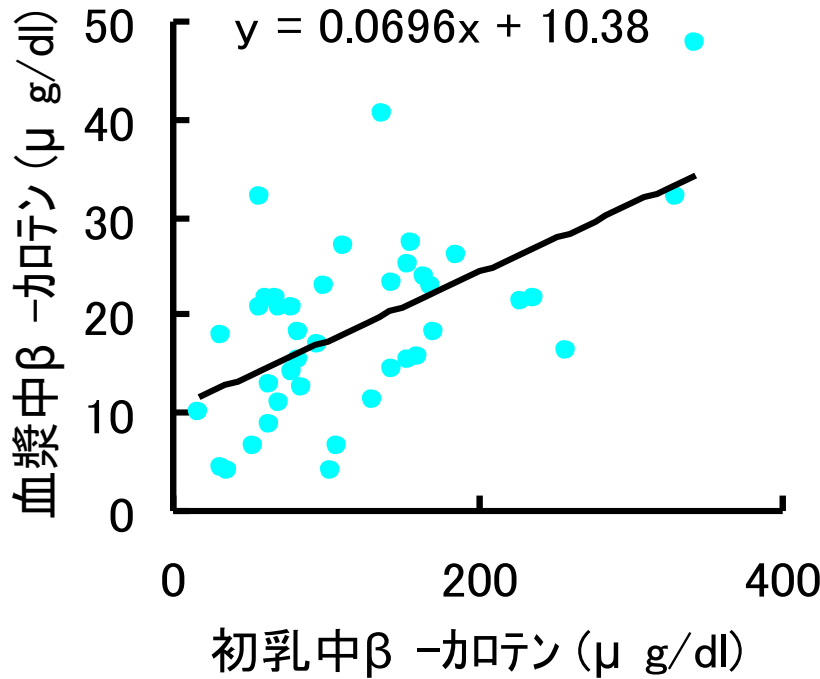
血漿中の脂溶性ビタミン濃度は飼料によって変動しやすい

# 図、出生直後(0日齢)と6日齢の子牛の血漿中ビタミン濃度



出生直後の子牛の血漿β - カロテンは非常に低い

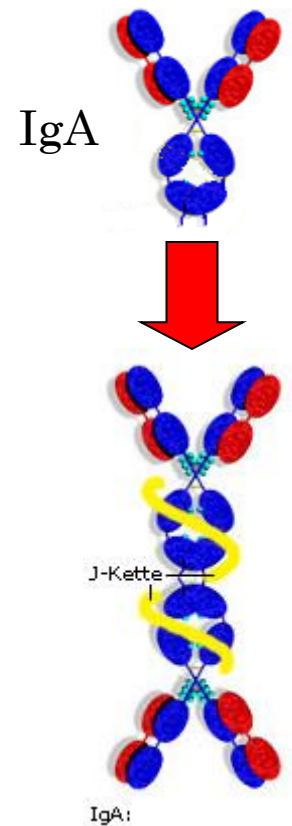
# 図、6日齢の子牛の血漿中β-カロテン濃度と下痢の関係



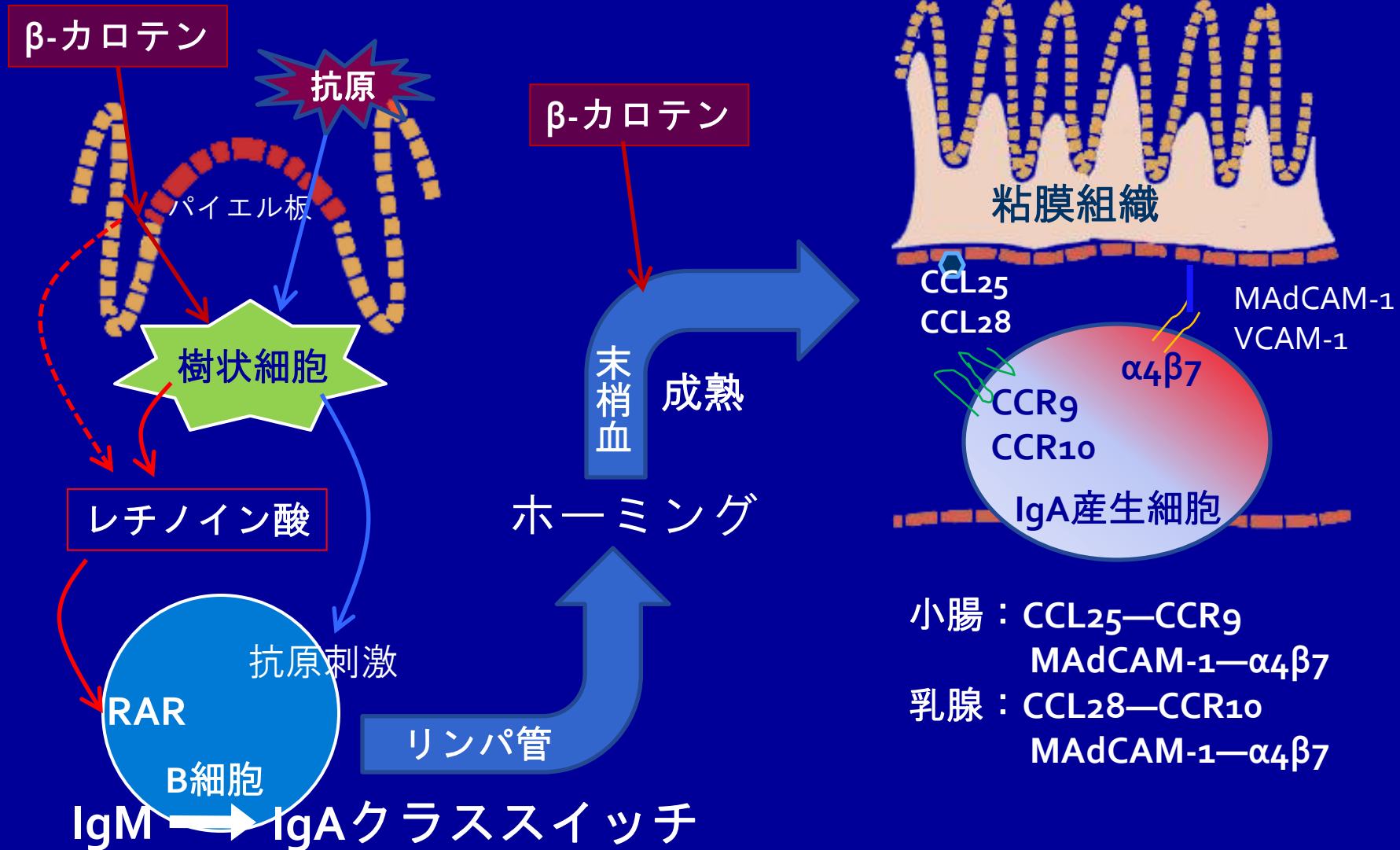
β-カロテンを多く摂取した子牛ほど下痢発症率が低下する。(Kumeら, 2001)

# 小腸における感染防御

- ウイルス・細菌などの侵入を防ぐため、多くの免疫成分が存在する(腸は主としてIgAによる防御)
- 腸内の大部分のIgAは分泌成分を結合させた2量体(分泌型IgA)で、パイエル板でつくられる



# ホーミングとβ-カロテンの関係



# An Indispensable Role for the Chemokine Receptor CCR10 in IgA Antibody-Secreting Cell Accumulation

Morteau et al. (2008)

- ◆ CCR10ノックアウトマウスを用い、IgA産生細胞の集積に関するCCR10の役割を調べた
- ◆ ELISA, ELISPOT, RT-PCR, 蛍光免疫染色



# An Indispensable Role for the Chemokine Receptor CCR10 in IgA Antibody-Secreting Cell Accumulation

## ◆まとめ

– CCR10ノックアウトは

①乳腺におけるIgA産生細胞数

②乳中IgA量

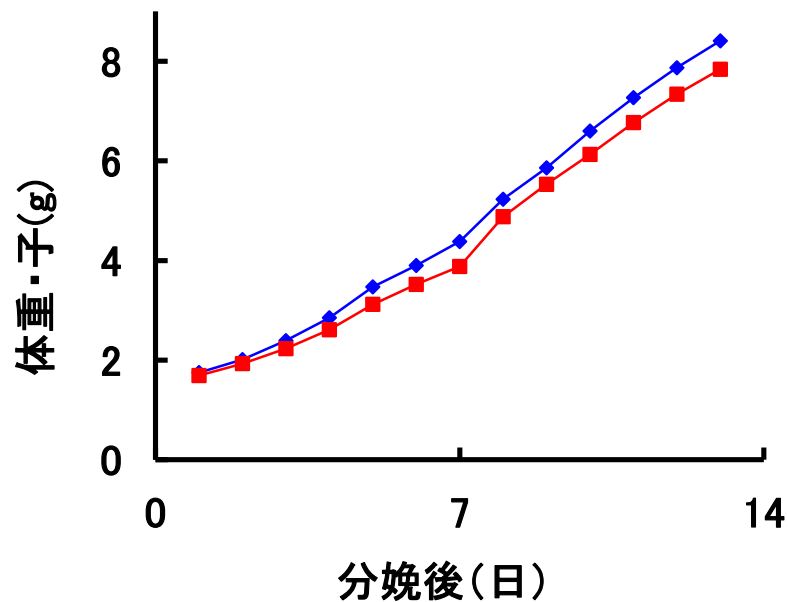
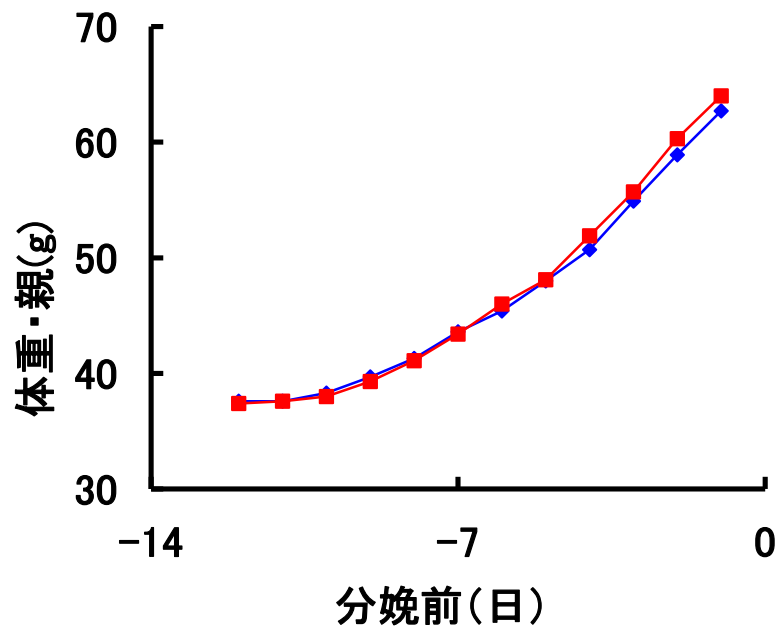
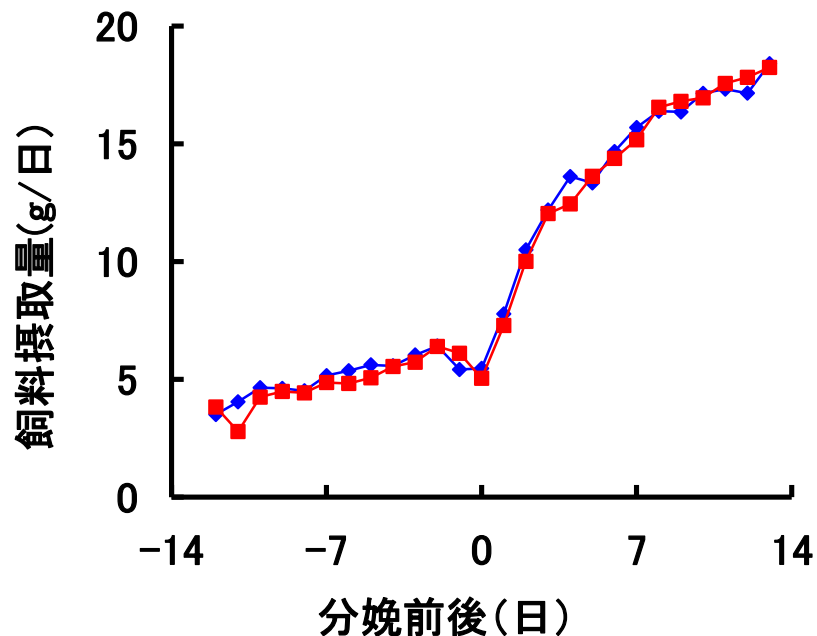
③新生仔の糞中IgA量

の著しい減少を導く



CCR10は泌乳期の乳腺におけるIgA産生細胞の集積、新生仔への母乳を介したIgAの移行に必須である

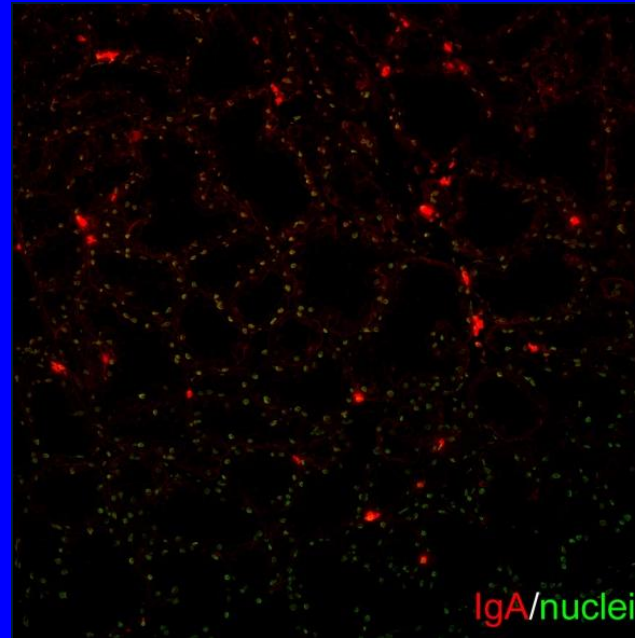
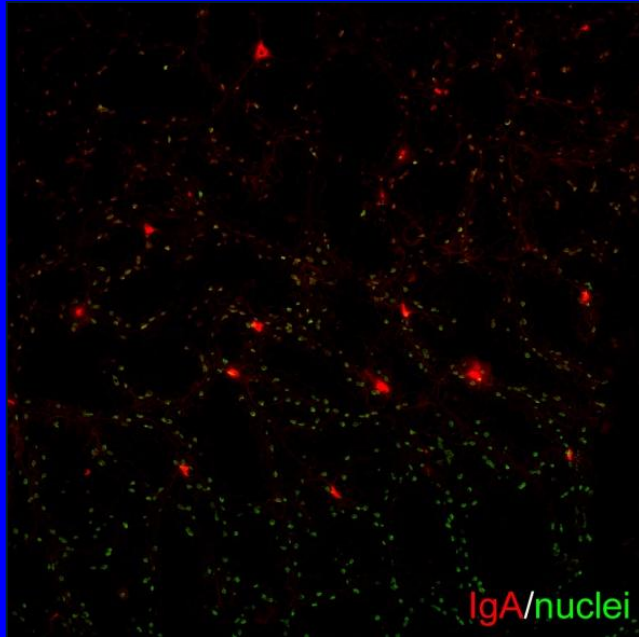
図、親マウスと新生仔マウスの体重・飼料摂取量(対照区(■)とβ-カロテン区(■:50ppm添加))



# IgA産生細胞数・IgA mRNA (母体乳腺)

対照区

βカロテン区

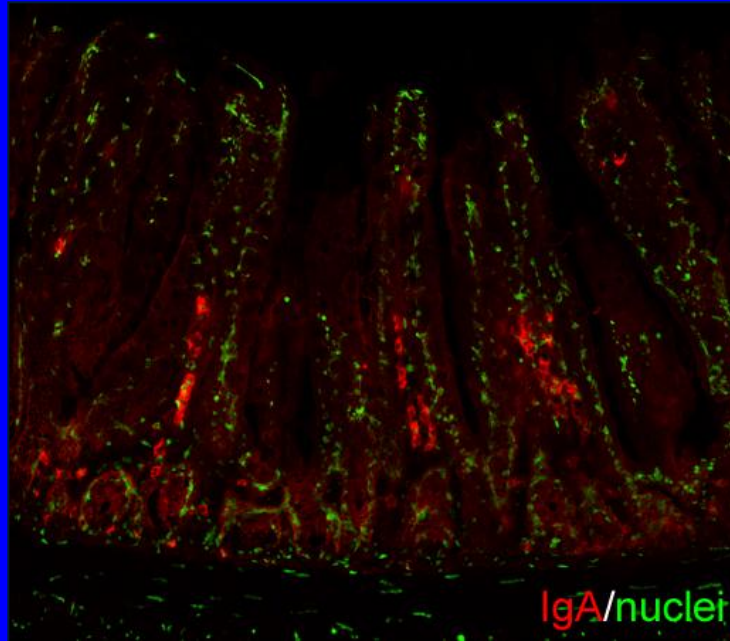


泌乳期

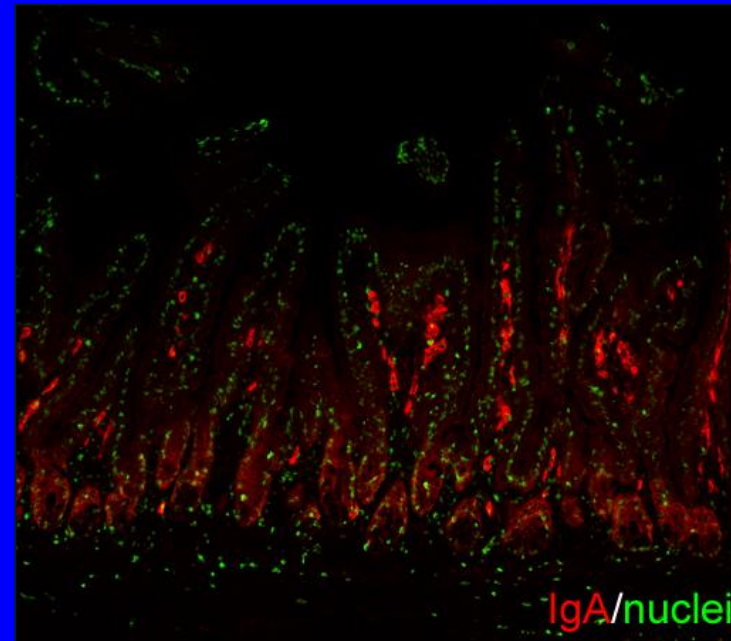
	対照区	βカロテン	P value
IgA ASC	8.80±1.74	11.99±2.53	0.018
IgA mRNA	0.63±0.11	0.71±0.09	0.150

# IgA産生細胞数・IgA mRNA (泌乳期母体回腸)

対照区



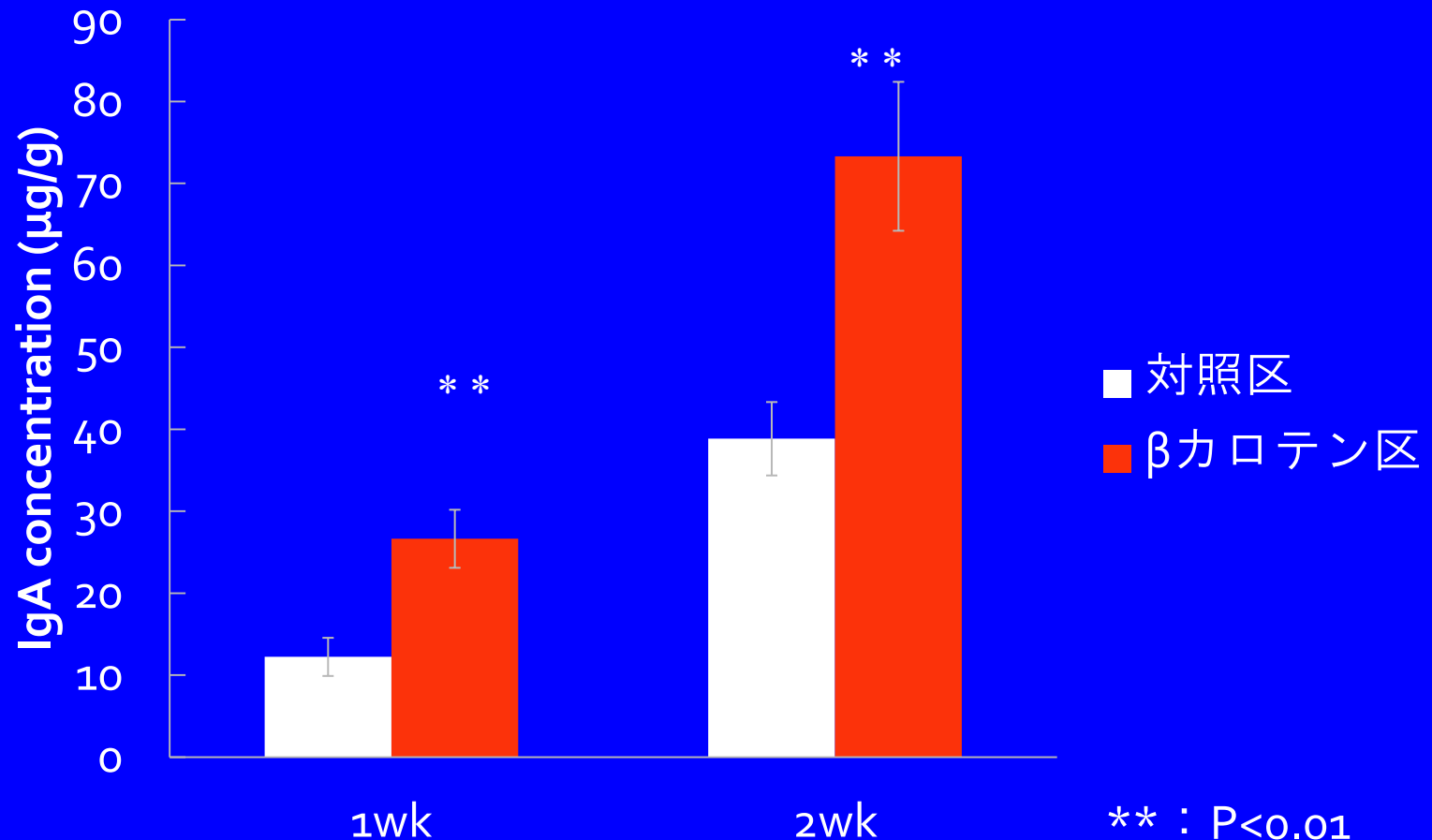
βカロテン区



	対照区	βカロテン	P value
IgA ASC	7.02±0.92	9.60±1.19	0.0007
IgA mRNA	0.83±0.22	1.29±0.46	0.034

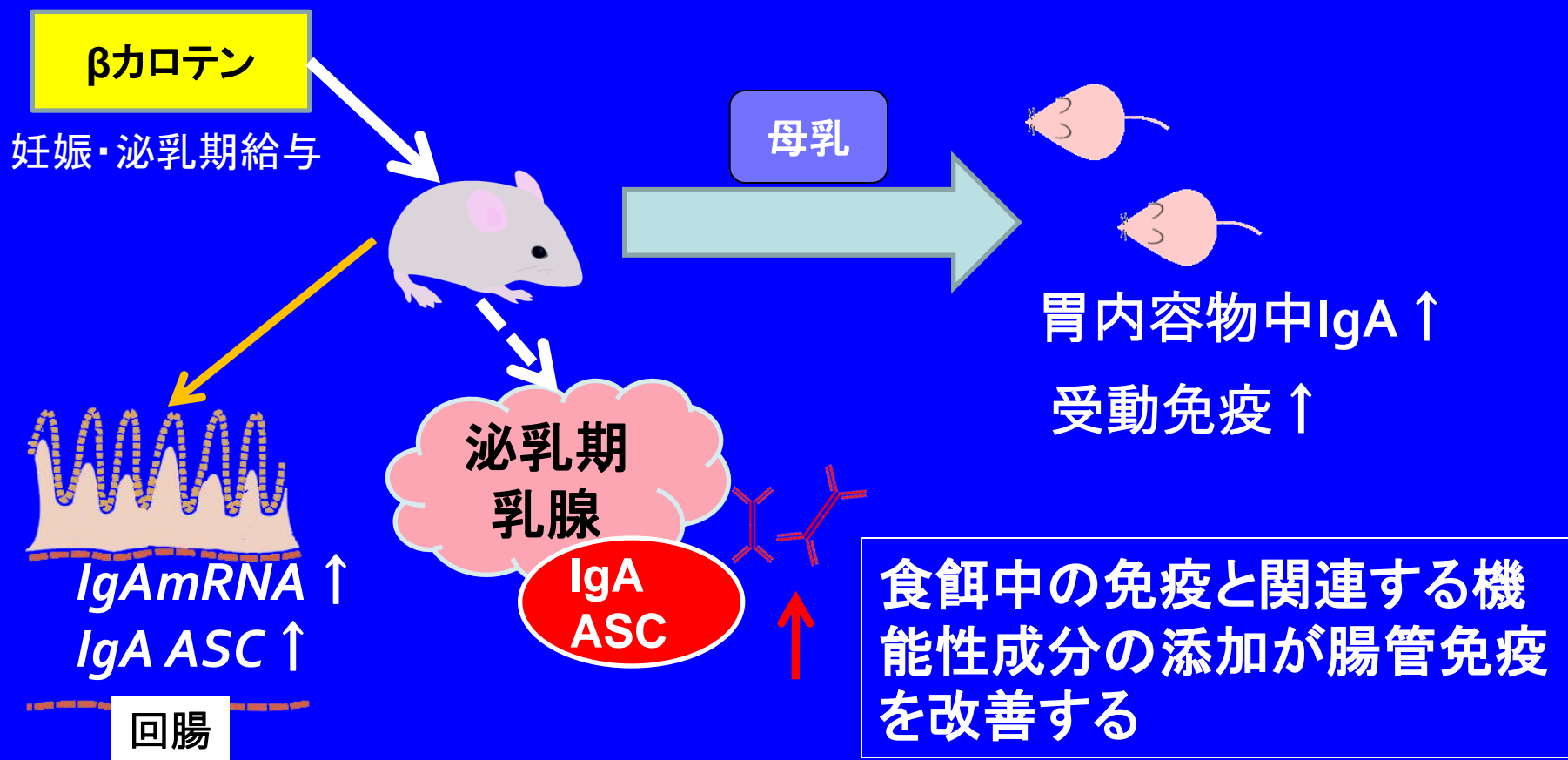
# IgA濃度(新生仔マウス胃内容物)

stomach contents



# β-カロテンによるIgA産生の増加

Nishiyama et al., (Br J Nutr. 2011)



# β-カロテンとホエーによる 子牛の腸管免疫改善

ホエーはチーズ製造時の副産物:

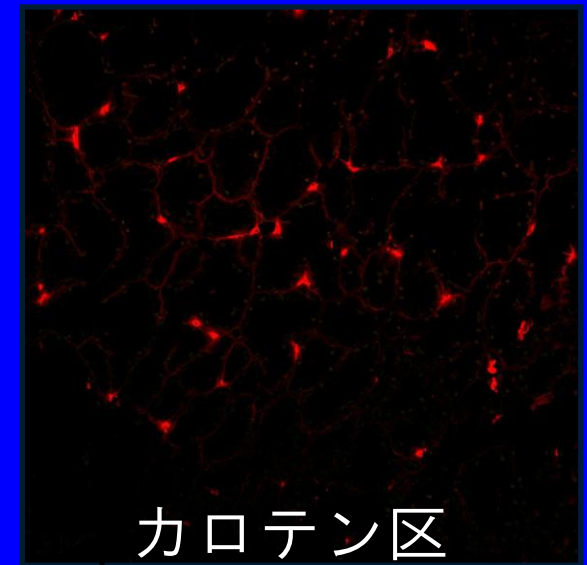
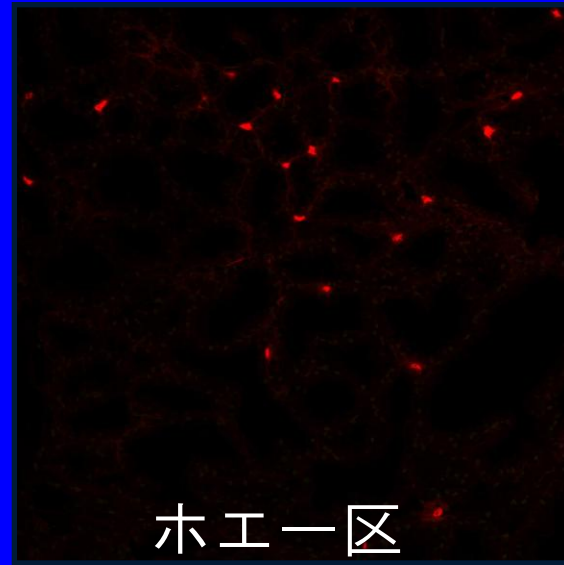
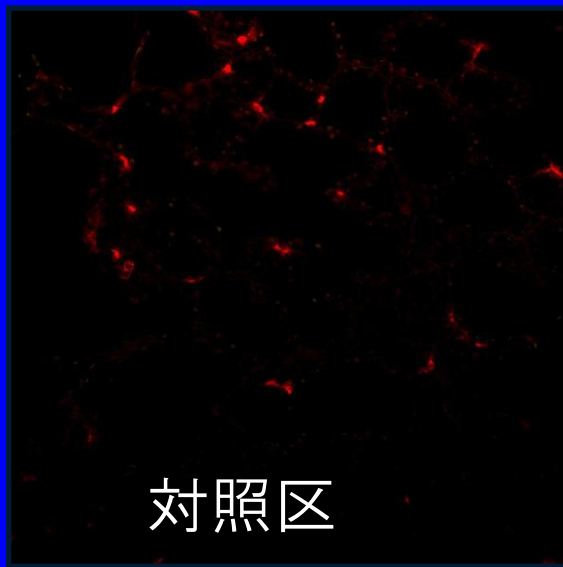
- ・アミノ酸組成に優れ、蛋白質の利用効率が  
高い
- ・免疫成分を多量含有している

# 表、ホエー代用乳の成分

	対照区	ホエー区	カロテン区
<b>【組成】</b>			
脱脂乳、%	66.3	0	0
ホエー、%	10.5	74.0	74.0
<b>【成分】</b>			
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

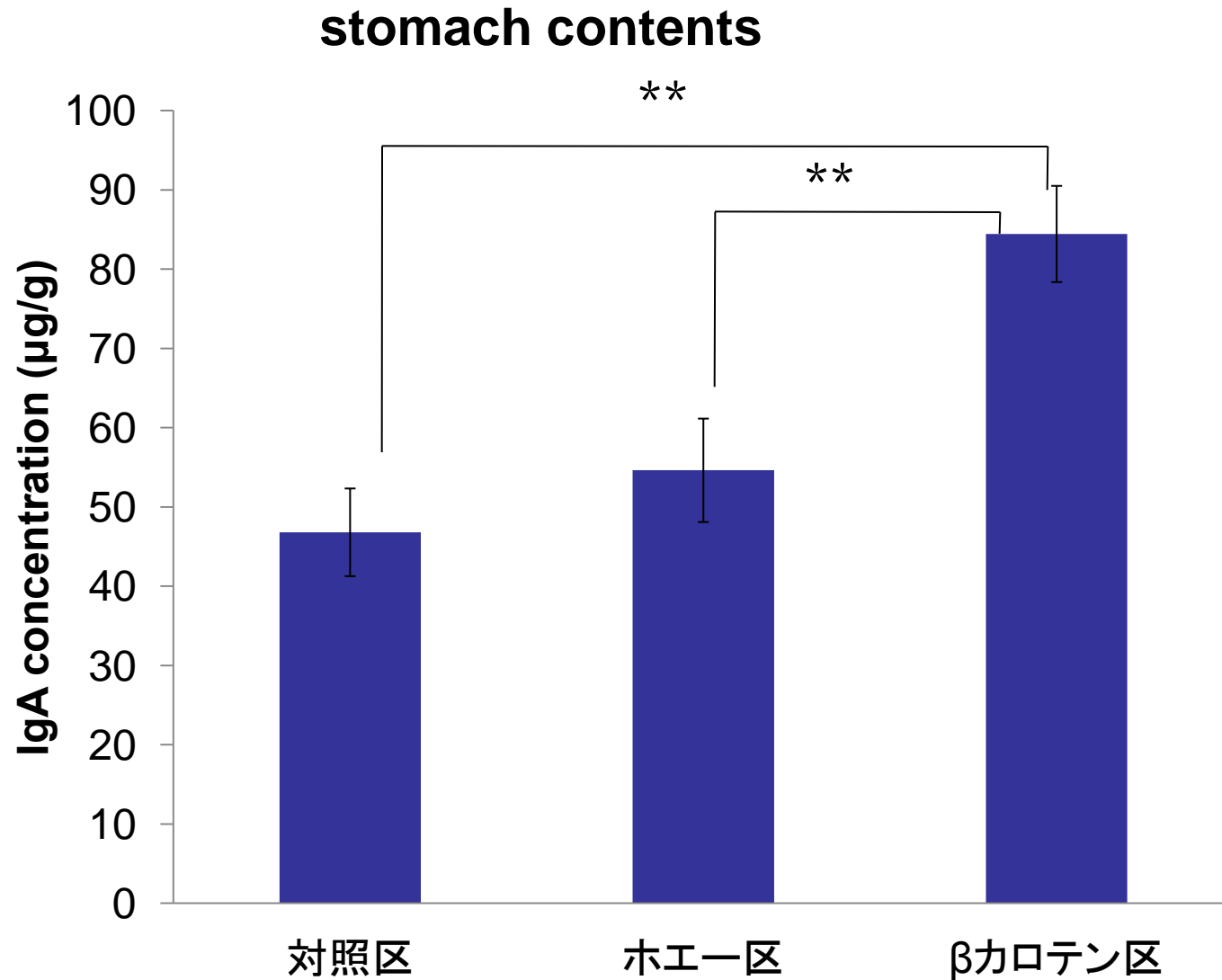


# IgA産生細胞数(泌乳期母体乳腺)



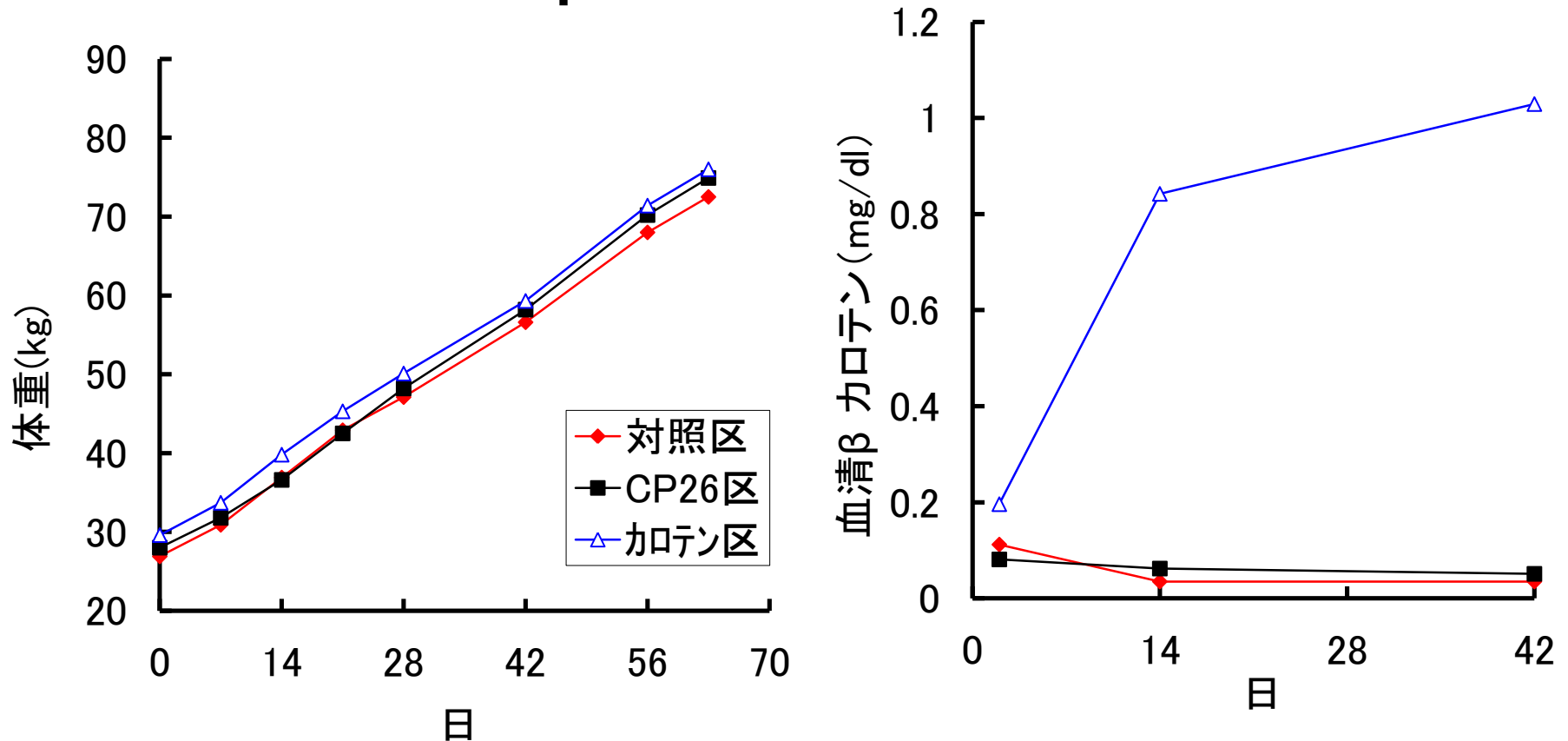
	IgA <sup>+</sup> cells/field
対照区	7.60 ± 1.54 c
ホエー区	9.79 ± 0.56 b
カロテン区	12.00 ± 2.35 a

# 胃内容物のIgA濃度(2週齢マウス)



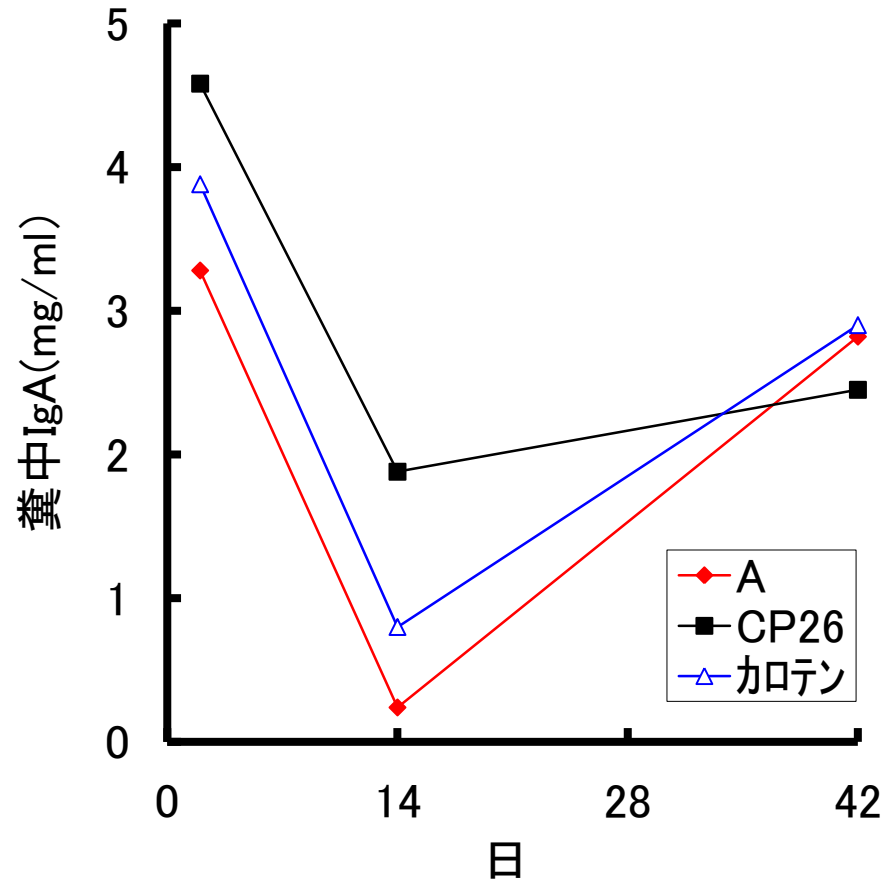
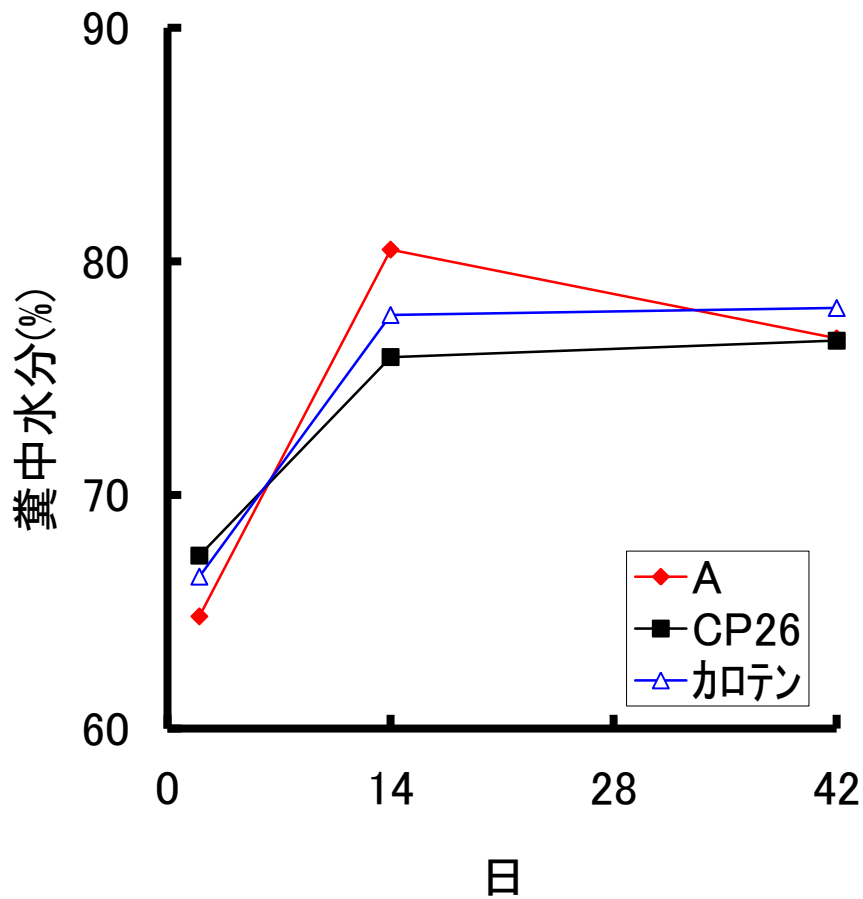
\*\* : P<0.01

# 図、和牛子牛 (n=33) の体重と血清β-カロテン濃度



β-カロテン添加で血清中β-カロテンが上昇

# 図、和牛子牛の糞中水分とIgA濃度



糞中水分80%以下:正常、85%以上:下痢

# カロテノイドによる疾病予防

- 母牛では分娩前後に免疫能改善、繁殖成績向上、健康維持などに脂溶性ビタミンが欠かせないため、脂溶性ビタミンの重要性は分娩前後に高まっている
- カロテノイドによる腸管免疫改善効果は、レチノイン酸を介した効果と抗酸化作用による効果が考えられる

# 牛の下痢とβ-カロテンの関係

- 1) β-カロテンはビタミンAの前駆体であるが、独自の生理活性物質としての機能を有する
  - ・妊娠中には母体からほとんど移行しない
  - 免疫グロブリンと同様に初乳からの摂取が重要
  - ・初乳中の濃度は飼料中のβ-カロテンに大きな影響をうける
- 2) β-カロテンが不足すると、受胎率低下、下痢発生などが生じやすい

# 発表論文

- **Nishiyama Y et al.** (2011) Supplemental  $\beta$ -carotene increases IgA secreting cells in mammary gland and IgA transfer from milk to neonatal mice. ***British Journal of Nutrition*** 105:24-30.
- **Nishiyama Y et al.** (2011) Effects of supplemental  $\beta$ -carotene with whey on IgA transfer from maternal milk and mucosal IgA induction in neonatal mice and calves. ***Livestock Science*** 137:95-100.
- **Yasumatsuya K et al.** (2012) ***Livestock Science*** 143:210-213.