

論文審査の要旨および担当者

学位申請者	柿沼 清市（柿沼獣医科医院）
学位論文題目	牛白血病ウイルス感染牛における臨床免疫学的研究－細胞性免疫低下が及ぼす他の疾病発生について－
担当者	主査 北里大学教授 坂口 実 副査 北里大学教授 小山田 敏文 副査 北里大学教授 宝達 勉 副査 北海道大学准教授 今内 覚

論文審査の要旨

地方病性牛白血病（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、日本においては感染率が極めて高く、家畜衛生および牛の臨床において重要な疾患である。しかし、BLV感染症における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 感染牛の細胞性免疫低下は、長期間にわたり EBL 以外にも他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。

このため、本研究では BLV 感染牛群における免疫状態、BLV 感染牛における分娩時の免疫状態および周産期の免疫状態と疾病発生の関連を明らかにすることを目的とした。

1. 牛白血病ウイルス感染搾乳牛における末梢血白血球ポピュレーション

BLV 感染牛群における免疫状態を明らかにするため、BLV 高率感染農場における疾病発生を調査し、BLV 感染牛群の白血球ポピュレーションを解析した。牛群の 80%以上が BLV 遺伝子検査にて陽性の BLV 高率感染農場は、全てが陰性の未感染農場に比べて、採材前 1 年間の消化器・代謝疾患の発生件数および診療回数が多かった。5 年間の追跡調査では、疾病発生牛の年齢は、高率感染農場が未感染農場に比べて低く、同一泌乳期に 2 件以上再診した個体は、高率感染農場が未感染農場に比べて多かった。年間の実搾乳頭数のうち、実診療頭数が占める割合および分娩頭数のうち乳房炎診療頭数が占める割合は、高率感染農場が未感染農場に比べて高かった。開腹手術後 1 年以内の生存率は、高率感染農場が未感染農場に比べて低かった。分娩後 240 日以内の経産牛のうち、BLV 遺伝子検査にて陽性の BLV 感染牛 18 頭（感染牛群）と、陰性の未感染牛 23 頭（未感染牛群）の白血球ポピュレーションを解析した結果、感染群の MHC class II⁺-CD14⁻B 細胞数、CD14⁺単球数、WC1-N1⁺ γ δ T 細胞数は、未感染群に比べて有意に多かった。CD335⁺NK 細胞数は、未感

染牛群に比べて低い傾向がみられた。BLV 感染牛群は、B 細胞の増多を主体とする免疫異常状態（細胞性免疫低下）を示し、EBL 以外の疾病発生および難治に対するリスクが高まる可能性がある。

2.牛白血病ウイルス感染搾乳牛における分娩直後の末梢血および初乳白血球ポピュレーションおよびサイトカイン

BLV 感染牛における分娩時の血液および初乳の免疫状態を明らかにするために、臨床的に健康で寒天ゲル内拡散沈降反応にて陽性の 18 頭（陽性群）と、陰性の 31 頭（陰性群）の、末梢血および初乳中の白血球ポピュレーションとサイトカインを解析した。末梢血および初乳中の MHC class II⁺-CD14⁻B 細胞数割合は、陽性群が陰性群に比べて有意に高かった。陽性群の末梢血および初乳中白血球の IL-4 および IL-10 遺伝子発現量は陰性群に比べて有意な高値を示し、IFN- γ /IL-4 比は陰性群に比べて有意に低かった。BLV 感染牛の分娩直後の末梢血および初乳では細胞性免疫低下を呈しているため、EBL だけでなく、周産期病や、他の疾病発生のリスクが高まっている可能性が示唆された。

3.牛白血病ウイルス感染搾乳牛における分娩前後のウイルス量および白血球ポピュレーションの変化と乳房炎発生との関係

BLV 感染牛における分娩後の乳房炎発症と血液中のウイルスおよび免疫状態との関係を明らかにするために、BLV 感染牛群 16 頭の分娩後 3 カ月間の疾病発生状況を調査し、臨床型乳房炎を発症した乳房炎群 5 頭と臨床上健康な対照群 11 頭の末梢血中のウイルス力価、白血球ポピュレ

ーションを解析した。乳房炎群の MHC class II⁺-CD14⁻B 細胞数は対照群とは有意な差が無く、どちらも高値であった。分娩前後の乳房炎群における CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺および CD335⁺細胞数は対照群に比べて低値であり、CD335⁺細胞数には有意な差がみられた。また乳房炎群における分娩後のウイルス力価は、分娩前に比べて有意に増加していた。分娩前から末梢 T 細胞を主体とする細胞数が低下した BLV 感染牛は、分娩後に乳房炎を発症し易く、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示唆された。

本研究は、BLV 感染牛群における、細胞性免疫低下と他の疾病発生との関連を検証したもので、外見上健康な牛の細胞性免疫低下が、ウイルス動態と乳房炎発生に悪影響を及ぼしている可能性が示唆された。

以上の結果は、BLV 感染牛において持続性リンパ球増多症へと病態進行し EBL を発症する以前から細胞性免疫が低下し、EBL 以外の疾病発生リスクが高まっていることを示している。BLV 感染牛では、B 細胞の増多を主体とする細胞性免疫低下が疾病発生と難治のリスクを高め、乾乳期から周産期には、細胞性免疫が劣勢となるサイトカイン遺伝子発現量の変化およびウイルス力価の急増が認められ、乳房炎発生に悪影響を及ぼしていることが示唆された。

本研究では、BLV 感染牛群における免疫状態と代謝器病、消化器病および乳房炎の発生を調査し、BLV 感染牛群は B 細胞の増多を主体とする細胞性免疫低下を示し、分娩前後では EBL だけでなく消化器病や乳房炎など他の疾病発生のリスクが高まっていることを明らかにした。

本研究の成果は、BLV 感染牛の病態解明、細胞性免疫低下と乳房炎等

の発生による生産性低下の予防およびウイルスが急増する周産期の伝播
予防強化による BLV の清浄化に貢献するものと考えられる。また、本研
究成果は BLV の病態および免疫に及ぼす影響についての新知見を含み、
臨床的に価値ある研究である。審査員一同は、本論文は博士（獣医学）
の学位論文として価値あるものと認め、合格と判定した。