

2021 年度臨床研究推進研究費報告書

提出年月日:2023 年 2 月 2 日

代表者	氏名	今内 覚	所属	感染症学教室		
	内線	5274	e-mail	konnai@vetmed.hokudai.ac.jp		
研究課題	動物の周産期における疾病発生メカニズムの探究					
研究チーム 参加者	氏名	所属		役割		
	今内 覚	感染症学教室		牛周産期における免疫学的解析		
	片桐 成二	繁殖学教室		牛分娩前後における材料採取		
	柳川 洋二郎	繁殖学教室		牛周産期における免疫学的解析		
研究期間	2021 年 7 月 ～ 2022 年 3 月					
研究目的と 成果の概要 (400 字以内)	妊娠した動物は流産を防止するために自身の免疫を抑制する。自身を犠牲にしてまで子孫を守る尊い生体反応であるが、免疫が抑制された妊娠動物は感染症などに罹患するリスクが上昇し、結果として周産期は疾病が多発する。しかし、なぜ周産期において疾病は多発するのか、詳細な機序は検証されておらず、原因も明らかではない。申請者らはこれまでに、免疫を強烈に抑制するプロスタグランジン $E_2(PGE_2)$ が、牛難治性疾病の病態発生機序の 1 つでことを明らかにしてきた。一方、周産期では胎盤から PGE_2 が大量に放出されることが知られている。そこで牛をモデルに動物の周産期における疾病多発メカニズムの探究を行う。					

【方法】

北海道内の農場で牛伝染性リンパ腫と診断された牛の発症時期を分析した。分娩前後での発症が多かったことから、次に、牛伝染性リンパ腫ウイルス（BLV）に感染した妊娠牛について、分娩前後の血中プロスタグランジン E₂（PGE₂）および血中エストラジオールの動態を解析するとともに、ウイルスに対する免疫応答能の変化について解析した。さらに、健康牛や BLV 感染牛の免疫細胞にエストラジオールを添加し、免疫応答への影響と作用機序を *in vitro*（試験管内）で評価した。最後に、実際に牛にエストラジオールを投与し、免疫応答に及ぼす影響について生体で再現性試験を行った。

【結果】

調査した発症牛の 41%（68 頭中 28 頭）が、分娩前後 2 ヶ月の間に牛伝染性リンパ腫を発症していたことが明らかになった。BLV に感染した妊娠牛では、分娩直前に血中 PGE₂ 及び血中エストラジオール濃度が上昇し、ウイルスに対する免疫応答（IFN- γ 産生能）が低下していた。また、健康牛や BLV 感染牛の免疫細胞にエストラジオールを作用させると、PGE₂ が産生され、免疫応答（IFN- γ 産生能）が低下した。さらに、牛にエストラジオールを投与すると、血中 PGE₂ 濃度が上昇し、ウイルスに対する免疫応答（IFN- γ 産生能）が低下することも再現された。また、エストラジオールによる免疫抑制は、PGE₂ の受容体である EP4 を阻害すると回復することが確認された。

【考察】

北海道の乳用牛の廃用事故のうち、22%は分娩当日～分娩後 7 日以内、49%は分娩当日～分娩後 60 日以内に発生しているとされ、生産者に甚大な経済損失が発生している。牛においては、主に乳量や肉質などの生産性の向上や、受胎率などの繁殖性の向上に重点が置かれており、周産期に多発する疾病に対しては対症療法で対応することしかできていない。また、生産現場での薬剤耐性菌などの問題により抗生物質の過剰な使用が制限されはじめており、牛の疾病制御には新たな戦略が求められている。今回、牛の周産期に疾病が多発するメカニズムの一端が明らかになったことから、本知見を基盤として、新たな治療法や予防法の開発が期待される。また、ヒトにおいても妊婦は疾病リスクが高いことが報告されている。本研究で得られた知見は、獣医学領域のみならずヒトの研究にも応用できる可能性がある。本研究成果を広く活用し、獣医療ならびにヒト医療の向上を目指した応用研究を展開していく予定である。

【成果の公表（代表的なもの）】

・論文発表

Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Goto S, Kohara J, Nitani A, Takahashi H, Kubota K, Takeda H, Murata S, Ohashi K. Estradiol-induced immune suppression via prostaglandin E₂ during parturition in bovine leukemia virus-infected cattle. PLOS One 17(3) e0263660-e0263660 2022.

・学会発表

1. 母牛はわが身を削って子牛を出産する～牛伝染性リンパ腫と分娩との関係、周産期に疾病が多発するメカニズムの一端を証明～ 今内 寛らプレスリリース
(https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/220310_pr.pdf) (<https://www.hokudai.ac.jp/news/2022/03/post-1006.html>) 2022 年 3 月 10 日.
2. 牛伝染性リンパ腫の防除戦略、今内 寛、全国農業共済協会 令和 3 年度 家畜診療等技術全国研究集会 2022 年 2 月 22 日 招待講演
3. 動物用バイオ医薬品の開発と応用研究、今内 寛、令和 3 年度日本薬剤師会農林水産薬事薬剤師部会動物薬事研修会 2022 年 2 月 18 日 招待講演
4. 牛伝染性リンパ腫における免疫学的解析を基盤とした新制御法の試み、今内 寛、日本獣医学会市民公開講座 2022 年 2 月 5 日 招待講演
5. 牛伝染性リンパ腫の病態発生機序解析を基盤とする新制御法の試み、今内 寛、日本家畜衛生

学会 第 94 回大会・家畜衛生フォーラム 2021 2021 年 12 月 3 日 招待講演

6. 牛伝性リンパ腫の最新知見について、今内 覚、令和 3 年度家畜保健衛生所病性鑑定技術検討会 2021 年 11 月 16 日 招待講演
7. 牛伝染性リンパ腫の現状と対策、今内 覚、ささえや製薬学術セミナー 2021 年 10 月 27 日 招待講演
8. 動物の慢性感染症と免疫チェックポイント分子、今内 覚、十勝家畜保健衛生所講演会 2021 年 9 月 30 日 招待講演
9. 牛伝染性リンパ腫の新たな知見、今内 覚、北海道獣医師会十勝支部産業講習会 2021 年 9 月 29 日 招待講演
10. 牛伝染性リンパ腫の最新知見、今内 覚、オホーツク獣医師会獣医新技術講習会 2021 年 7 月 20 日 招待講演

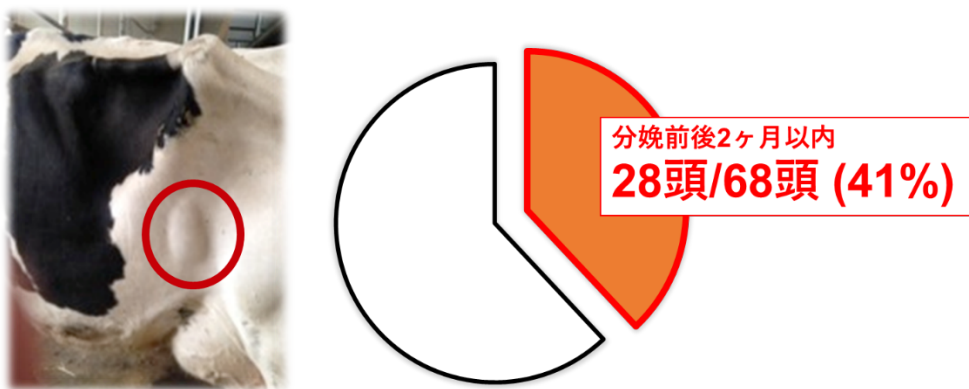
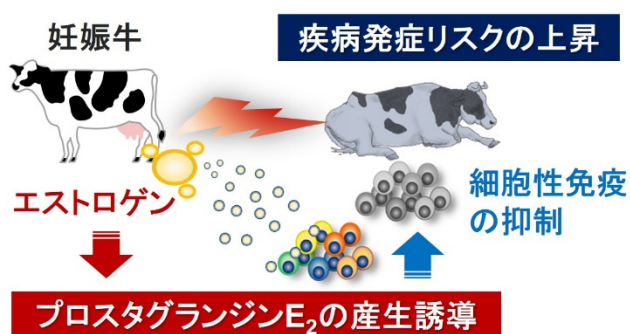


図 1. 牛伝染性リンパ腫を発症した妊娠牛とその発症時期

(左) 体表のリンパ節に発生したリンパ腫（赤丸）。

(右) 牛伝染性リンパ腫の発症時期。分娩前後 2 ヶ月以内が 41%を占めていた。



妊娠牛における免疫抑制機序

牛の妊娠後期に上昇するエストロゲン（エストラジオール）が、プロスタグランジンE₂を介して細胞性免疫を抑制し、周産期の疾病発生リスクの上昇に関与することを解明。