

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～

ポイント

- ・牛伝染性リンパ腫の発症が，分娩前後に多発することを確認。
- ・エストロゲンがプロスタグランジン E_2 の産生を誘導し，細胞性免疫を抑制することを解明。
- ・周産期に多発する疾病に対する新規制御法の開発に期待。

概要

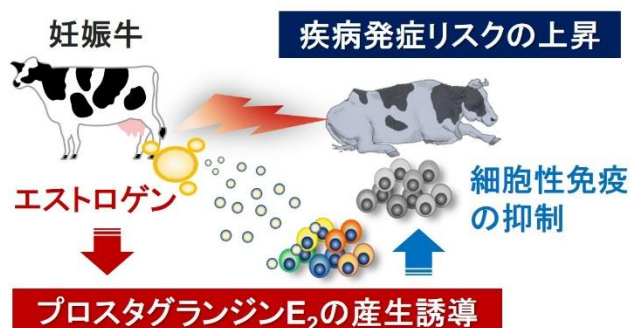
北海道大学大学院獣医学研究院の今内 覚准教授ら，北海道立総合研究機構農業研究本部畜産試験場の小原潤子研究員，北海道ひがし農業共済組合，北海道中央農業共済組合，みなみ北海道農業共済組合の研究グループは，牛伝染性リンパ腫（旧名：牛白血病）^{*1}の発症と分娩との関係について調査研究を行い，牛において周産期に疾病が多発するメカニズムの一端を明らかにしました。

妊娠牛は流産を防止するために自身の免疫を抑制することが知られています。我が身を危険に晒してまで子孫を守る尊い生体反応ですが，免疫が抑制された妊娠牛は感染症に罹患するリスクが上昇し，周産期は疾病が多発します。しかし，妊娠牛の詳細な免疫応答機構や周産期に疾病が多発するメカニズムについては明らかになっていませんでした。

本研究では，日本で発生が急増中の牛伝染性リンパ腫について，分娩が及ぼす影響を解析しました。その結果，分娩前に血中のプロスタグランジン E_2 (PGE_2)^{*2}濃度が上昇する一方で，免疫応答は極度に低下していました。さらに，妊娠牛の PGE_2 の誘導にはエストロゲンの一種であるエストラジオール^{*3}が重要であることを明らかにし，エストラジオールが PGE_2 シグナルを介して細胞性免疫応答を抑制することを解明しました。これらの現象は，牛へのエストラジオール投与試験によって再現され，生体内でも同様の抑制機序が働くことを確認しました。本研究によって，牛の周産期では，胎盤などから分泌されるエストラジオールが PGE_2 を介して細胞性免疫を抑制し，牛伝染性リンパ腫を含めた疾病の発症リスクの上昇に関与することが示されました。今回の結果は，北海道の各機関が一丸となって調査した成果です。今後も酪農大国・北海道として本病の対策に取り組んでいく予定です。

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，本研究による成果を基盤として，新たな治療法や予防法の開発が期待されます。また，ヒトにおいても妊婦さんは疾病リスクが高いことが報告されています。今回得られた知見は，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ります。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す。

なお，本研究成果は，2022年3月9日（水）公開の PLOS ONE 誌に掲載されました。



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 E_2 を介して細胞性免疫を抑制し，周産期の疾病発症リスクの上昇に関与することを解明。

【背景】

乳牛の全ては当然ですがメスです。乳牛は終生分娩と泌乳を繰り返して、牛乳などの貴重な畜産物を供給してくれます。牛の周産期に疾病が多発するということは、生産現場では共通認識として広く知られていました。実際、乳牛（成牛）の廃用事故のうち、約50%が分娩後に発生しており、畜産業に甚大な経済損失を与え続けています。分娩前後の牛に多発する疾病としては、乳房炎や細菌性肺炎に加え、牛伝染性リンパ腫（農林水産省が定める牛の監視伝染病の中で発生が最も多く、年々増加している病気）やヨーネ病（牛の法定伝染病のうち唯一国内で発生している病気）などの疾病が挙げられます。しかし、牛の周産期に疾病が多発するメカニズムについては、ほとんど検証されておらず、その詳細は明らかになっていませんでした。

本研究グループはこれまでに、牛難治性疾病（牛伝染性リンパ腫、ヨーネ病、牛マイコプラズマ症など）において、病原体によって誘導される PGE_2 が免疫を強烈に抑制し、疾病の発症を促す原因の一端であることを明らかにしてきました（参考資料 1～5）。一方で、 PGE_2 は、健康な牛でも妊娠後期に子宮や胎盤から大量に放出され、分娩の誘発に重要な役割を果たすことが知られています。そこで本研究では、牛の周産期に疾病が多発するメカニズムを解明するために、 PGE_2 を介した免疫抑制機序に着目し、「周産期免疫」を解析しました。

参考資料（過去のプレスリリース）

- (1) 牛難治性疾病の制御に応用できる免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-L1 抗体）の開発に始めて成功（https://www.hokudai.ac.jp/news/170427_pr.pdf）
- (2) 牛難治性疾病の制御に応用できる免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体）を、抗 PD-L1 抗体薬に続き開発（https://www.hokudai.ac.jp/news/170607_pr.pdf）
- (3) ヨーネ病の病態発生メカニズムを解明 ～家畜法定伝染病ヨーネ病に対する制御法への応用に期待～（https://www.hokudai.ac.jp/news/180402_pr.pdf）
- (4) ウシの疾病に有効となる抗ウイルス効果の確認に成功 ～牛白血病などの新規制御法への応用に期待～（https://www.hokudai.ac.jp/news/190807_pr2.pdf）
- (5) プロスタグランジン E_2 を介した免疫チェックポイント阻害薬の新たな耐性獲得機構の解明 ～新たな免疫療法への応用に期待～（https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/201222_pr.pdf）

【研究手法】

まず、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ました。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 PGE_2 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ました。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）で評価しました。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いました。

【研究成果】

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りました（図1）。BLVに感染した妊娠牛では、分娩直前に血中 PGE_2 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（ $\text{IFN-}\gamma$ 産生能）が低下していました。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、 PGE_2 が産生され、免疫応

答 (IFN- γ 産生能) が低下しました。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ました。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ました。

【今後への期待】

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ます。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ませんでした。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ます。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ます。

また、ヒトにおいても妊婦さんは疾病リスクが高いことが報告されています。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ります。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す。

【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター・イノベーション創出強化研究推進事業、並びに革新的技術開発・緊急展開事業（うち地域戦略プロジェクト）、農林水産省・安全な畜産水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業、北海道大学大学院獣医学研究院臨床研究推進研究費及び伊藤記念財団の支援の下で行われました。

論文情報

論文名	Estradiol-induced immune suppression via prostaglandin E ₂ during parturition in bovine leukemia virus-infected cattle (牛伝染性リンパ腫ウイルス感染牛の分娩時にエストラジオールにより誘導されるプロスタグランジン E ₂ を介した免疫抑制)
著者名	佐治木大和 ¹ , 今内 覚 ¹ , 岡川朋弘 ¹ , 前川直也 ¹ , 後藤伸也 ¹ , 小原潤子 ² , 似内厚之 ³ , 高橋博文 ³ , 窪田健太郎 ⁴ , 武田休史 ⁵ , 村田史郎 ¹ , 大橋和彦 ¹ (¹ 北海道大学大学院獣医学研究院, ² 北海道立総合研究機構農業研究本部畜産試験場, ³ 北海道ひがし農業共済組合, ⁴ 北海道中央農業共済組合, ⁵ みなみ北海道農業共済組合)
雑誌名	PLOS ONE
DOI	10.1371/journal.pone.0263660
公表日	2022年3月9日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 准教授 今内 覚（こんないさとる）

T E L 011-706-5216 F A X 011-706-5217 メール konnai@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://lab-inf.vetmed.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

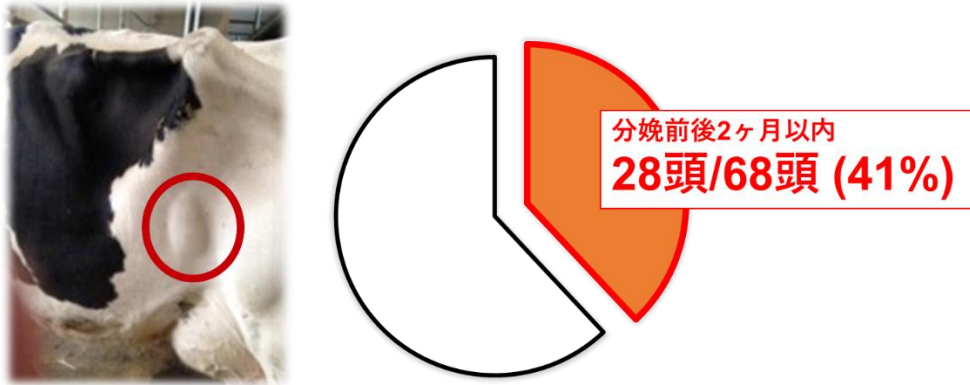


図 1. 牛伝染性リンパ腫を発症した妊娠牛とその発症時期

(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。

【用語解説】

- *1 牛伝染性リンパ腫（旧名：牛白血病）… レトロウイルスである牛伝染性リンパ腫ウイルス（BLV）の感染が原因の牛難治性疾病の 1 つで、病態が進行するとリンパ球の増加や全身性の悪性リンパ腫（リンパ肉腫）を引き起こす。家畜伝染病予防法において監視伝染病に指定され、発生数はウシの監視伝染病では最多である（2020 年の全国発生数は 4,197 頭、うち北海道での発生数は 745 頭）。発症牛は全廃棄処分になり、食肉衛生検査所での牛肉廃棄原因の 10%を占める場合もある。すでに日本のウシの約 35%が BLV に感染しており、畜産業に甚大な被害をもたらしている。日本の家畜衛生における最大の問題となっているが、現在有効な治療法が存在せず、新規制御法の開発が強く望まれている。
- *2 プロスタグランジン E₂ (PGE₂) … アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼなどの酵素を介して合成される生理活性物質。炎症などに関与する一方で、免疫抑制作用を有する。
- *3 エストラジオール … 女性ホルモン（性ステロイドホルモン）であるエストロゲン的一种で、妊娠中には卵巣や胎盤から大量に分泌される。4 種類あるエストロゲンの中で最も活性が強く、妊娠中に分泌されるエストロゲンの主成分である。PGE₂の産生を誘導する。