

免疫と免疫抑制について

はじめに

平素格別のご愛顧を頂きありがとうございます。
また、この度の東日本大震災にて被災された皆様には心よりお見舞い申し上げます。

本年度より、鶏病に関する学術情報誌ADI(Avian Disease Information)を配信する運びとなりました。現場に沿った鶏病関連の情報をお届けできればと思っております。本誌が皆様のお仕事の一助となれば幸いです。

私どもワクチンメーカーでは、皆様に産業動物のワクチンを提供することにより、動物の健康と畜産業の発展に僅かばかりでも寄与していると思っております。しかし時としてそのワクチンが有効に働かない場合があります。

そこで、第一回目はワクチンの働きを理解するために、免疫と免疫抑制について解説いたします。

免疫とは

鶏は、卵で産み落とされた瞬間(あるいはその前)から生涯にかけて様々な病原体に晒されています。病原体の感染から身を守り、健康を保つための生体内での働きを免疫と言います。免疫には2段階の機構があります。第一段階は、病原体が侵入した場所(侵入門戸と言います)、表皮や呼吸器、消化器などで最初に病原体を捕らえる働きで、食食細胞(マクロファージや樹状細胞)がその役割を担います。この第一段階は、病原体の種類に関係なく食食細胞が病原体を捕らえる非特異的な反応であり、自然免疫と呼ばれています。病原体の量が少ない場合などはそこで侵入を阻止することも出来ます。第一段階での防御を突破された場合に働くのが第二段階です。病原体を捕らえたマクロファージなどの細胞がその情報をT細胞に伝え、情報を得たT細胞とその指令を受けたB細胞が、侵入した病原体に特異的な攻撃を行い、排除します。第二段階は、T細胞やB細胞などのリンパ球が侵入病原体に特異的な反応を示すことが特徴で、獲得免疫と呼ばれています。獲得免疫は免疫反応の主役であり、T細胞自身およびB細胞から多量に放出される抗体によって病原体を破壊することで強い免疫反応を示します。また病原体を排除後も、リンパ球は侵入した病原体を覚えていて(免疫記憶といいます)、再び同じ病原体が

侵入したときには更に迅速で強い免疫反応を誘導します。私たち哺乳類も鶏も免疫の仕組みは殆ど同じで、このように高度で複雑な働きをしています。ワクチンはこの免疫の働きを利用したものです。予め弱毒化した病原体あるいは不活化した病原体を体に入れて「免疫をつけ」、本物の病原体が侵入してきた場合に備えるのです。しかし、時として免疫の働きが弱まる場合や、効果的に発揮できない場合があります。そうなると、感染症に罹りやすくなったり、ワクチンの効果が得られないといった問題が生じます。

鶏を飼育管理する我々人間の役割は、鶏に元来備わった免疫力を十分に発揮できるよう環境を整えることです。そのような環境の下でワクチンによる免疫をつけることで、より効果的に病原体から鶏を守ることができるのです。それでは、免疫の働きが弱まる場合や、効果的に発揮できない場合とはどのような時なのでしょう？

ストレスにより感染症の程度に差が出る

ストレスが免疫の働きを抑制することはよく知られています。鶏は様々なストレスにさらされていますので、その要因を一つ一つ潰して行く事は鶏を健康に保つ上でとても重要です。環境ストレスの有無により、同じ病原体が存在していても発症する場合としない場合とがあるからです。同じロットの鶏群なのに、特定の鶏舎だけ大腸菌症を発症した、あるいは産卵成績が悪いという経験をされたことがあると思います。

Kwonらは、臨床症状を示した鶏の肝臓から分離された病原性大腸菌の割合を調べました¹⁾。分離された182株の大腸菌についてAPECの割合は13.2%でした。同時期に孵卵器から分離された34株にはAPECは存在しなかったため、大腸菌症の発症にAPECが全く関与していないわけではありませんが、大腸菌症の発症に株の「病原性」と呼ばれるものが重要な要素ではないことを示しています。

弊所では、農場で発生している病原体を把握・分離するために、お客様の農場の鶏舎におとりのSPF鶏を同時飼育させる試験を行うことがあります。ところが、おとり試験を実施すると、それまでその農場で常に発生していた呼吸器症状が収まることしばしばあります。それでもおとり鶏からは呼

吸器症状の原因となるウイルス(IBVなど)が分離されます。おとり試験が始まると、農場に我々外部の人間が立ち入ることになります。すると外部の目に触れることで農場では飼育管理に気を配ることになり、飼育環境が向上するのです。このことから、病原体より飼育環境＝ストレス要因の方が鶏を発症させるのに重要な役割を果たしていることがわかります。

ストレス要因

ですから、同じロットの鶏群で鶏舎により感染症の発現に差がある場合は、病気あるいは病原体そのものを調べる前に、鶏がストレスを感じる環境上の違いはなかったか、よく観察してみてください。違いは一時的な場合もあります。夜中に野生動物の侵入があったなどという場合は特にわかりにくいかもしれません。その他鶏にストレスを与える環境要因としては、気温、湿度、鶏舎の立地、日照、不適切な給餌・給水(給水管のわずかな詰まりでも影響がありますし、ニップルの圧力が強く床敷に水が溜まることも不快感となります)、飼育密度、アンモニア濃度、騒音(工事、交通量、雷)などがあります。

ストレスによる免疫抑制

このような不快な状況の下でストレスを感じた鶏は、副腎皮質ホルモンを放出します。このホルモンは、肝臓での糖の産生を促して血糖値を上げ、ストレスによる脳の機能低下を抑えることでストレスに対処する役割を果たしています。しかし一方で、免疫細胞、特にマクロファージの働きを抑制する方向にも働きます。マクロファージは免疫の第二段階で主役を担うT細胞を活性化するために必要ですので、マクロファージの働きが抑制されるとそれ以降の本格的な獲得免疫機能が抑えられてしまいます。そうすると、生体は侵入してきた病原体をうまく排除できずに、発症してしまうのです。

Prietoらは採卵鶏を用いた試験で、寒冷下(0-10℃)に12週間飼育したとき²⁾、または対照群より8℃高温で24日齢まで飼育したとき³⁾、いずれも対照群と比較してリンパ球の数が有意に減ったことを報告しています。ちなみに鶏の適正な飼育温度は10-24℃とされています。またVelmuruguらは肉用鶏の飼育密度が16,20,24羽/m²と高くなるにつれ、リンパ組織、脾臓、ファブリキウス嚢が小さくなることを報告しています⁴⁾。鶏をアンモニア濃度20ppmあるいは50ppmで3日間置くと、ニューカッスル病ウイルスに対する感受性が対照群に比べて2倍以上高まるという研究報告もあります。アンモニア濃度20ppm、ヒトの臭覚でアンモニア臭をやや強く感じる程度で鶏の健康に影響があります⁵⁾。

Shiniらは副腎皮質ホルモンを投与して人工的にストレス状態にした鶏の免疫機能を調べました⁶⁾。血中のリンパ球数やIBVに対する抗体価はホルモン投与後1週間でも対照群と比較して有意に低くなりました(図1、図2)。

産卵鶏に関しては、産卵開始時に一時的に免疫抑制状態になると言われています。性成熟に達し産卵開始する時

期には生殖ホルモンが著しく増加します。生殖ホルモンと副腎皮質ホルモンはいずれも同じコレステロールから作られる脂質性のホルモンであり、よく似た構造をしています⁷⁾。従って、産卵開始時には生殖ホルモンが一時的に副腎皮質ホルモンと同じような作用をマクロファージに与えるのかもしれませんが。産卵が通常の生理状態になれば、そのような生理学的な混乱も収まるのでしょう。従って、産卵開始時には飼育に関して十分な配慮を行う必要があります。

免疫抑制を招く病原体

一方、鶏の病原体の中には、明らかに免疫を抑制するウイルスがあります。これらのウイルスに感染するとストレスのない環境下でも様々な病原体に感染し易くなります。代表的なものは伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス及び鶏貧血ウイルスです。いずれのウイルスも免疫細胞に感染して細胞数を減らしてしまうため、これらのウイルスに感染すると他の病原体またはワクチンに対する免疫を成立させることが難しくなるのです。以下にそれぞれのウイルスの特徴を示します。

伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (IBDV)

伝染性ファブリキウス嚢病(IBD)は、IBDVにより主にファブリキウス嚢が侵される感染症です。IBDVの標的細胞はB細胞です。B細胞の前身は、骨髄で作られる未熟な骨髄リンパ球です⁸⁾。この未熟なリンパ球はファブリキウス嚢に移動して、そこで成熟したB細胞に分化します。ファブリキウス嚢で成熟したB細胞はその後全身に分布して侵入病原体に備えます。孵化後10週齢まではファブリキウス嚢の中でB細胞が成熟する期間であり、多くのB細胞が集積しています。従って、その間にIBDVに感染するとB細胞が成熟する機会を失われることになり、鶏は生涯免疫抑制状態になります。免疫抑制状態の程度は、IBDV株の病原性の強さに関係します。IBDV感染による免疫抑制や他病の誘発については多くの文献が報告されていますし、経験された方も多いと思います。

従ってIBDワクチンはIBDV感染から防御するのみならず、他病の誘発を防ぐ上でも、また他のワクチンの効果を損なわないためにも重要なワクチンなのです。

鶏貧血ウイルス (CAV)

CAVは主に2週齢未満の鶏が感染したときに発症します。臨床的に典型的な症状は貧血です。CAVの標的細胞は骨髄の造血幹細胞および胸腺のT細胞です。造血幹細胞とは、後に分化して赤血球や血小板になる細胞です⁸⁾。従ってCAVに感染すると、血球に分化出来なくなり結果として貧血となります。またT細胞に感染することで免疫抑制を起こします。但し、造血幹細胞の産生や胸腺でのT細胞の分化成熟は幼雛期に盛んですので、CAVの感染で症状が発現するのも幼雛期であり、日齢が進むにつれて、CAVが感染できる細胞が減少すると発症しなくなります。2週齢を過ぎると貧血を起こさないとされています。しかし種鶏の場合、産卵開始前後に感染しやすいと言われており、この時期に感染すると垂直伝播して

雛がウイルスを持って孵化し、被害となります。なぜ産卵開始期にCAVに感染しやすいのかその理由は分かっていませんが、前述したように、産卵開始時の生理的な免疫抑制状態が影響しているのかもしれませんが。

従って、CAVのワクチンは産卵開始前に実施し、感染から雛を守ることでその後の免疫を正常に保ちます。

最後に

これまで述べてきたように、免疫を抑制する要因を排除することではじめてワクチンの効果が最大限に発揮できます。ワクチンは、どのような状況で与えても効くものではなく、環境によってその効果が大きく違ってきます。

ワクチンの費用が十分生きてくるような状況下で使用していただくことが、我々ワクチンメーカーとしても本望です。

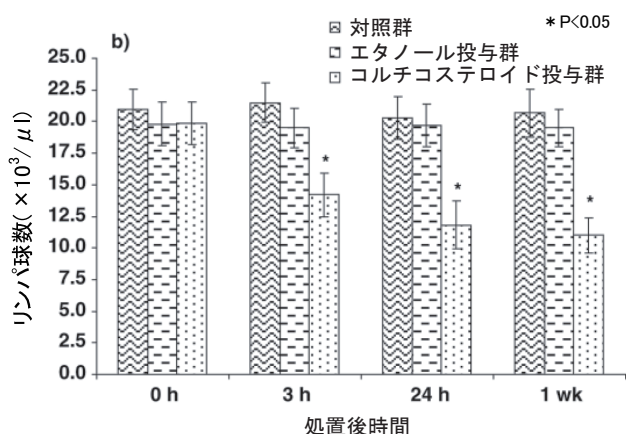


図1 副腎皮質ホルモンを経口投与後の血中リンパ球数の変化

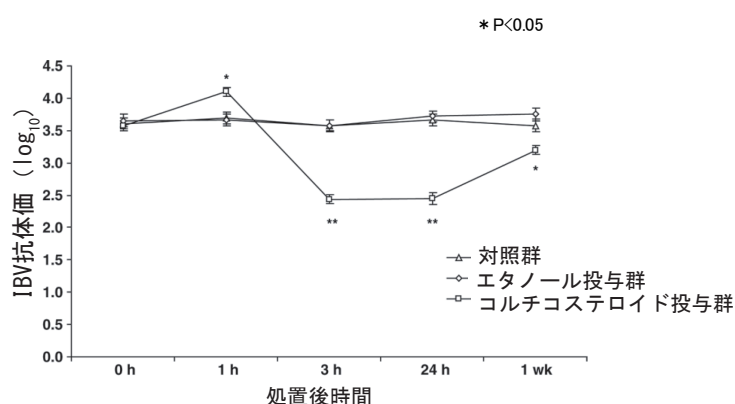


図2 副腎皮質ホルモンを経口投与後のIBV抗体価の変化

7週齢の採卵鶏に副腎皮質ホルモン(コルチコステロイド)を飲水投与し、その後の血中のリンパ球数を測定した(投与対照として、エタノール投与群および非投与対照群を設けた)。同様の試験設定で血中のIBVの抗体価を測定した。副腎皮質ホルモン投与群のリンパ球数は有意に減少し、1週間後も回復は認められなかった。またIBV抗体価は、飲水投与直後にはホルモン投与群で上昇したが、それ以降は著しく減少し、1週間後も有意差が認められた。

参考資料

- 1) S. G. Kwon et al. Epidemiological prevalence of avian pathogenic escherichia coli differentiated by multiplex PCR from commercial chickens and hatchery in Korea. J. of Bacteriology and Virology. 2008, 38(4), 179-188
- 2) J. L. Campo et al. Effects of housing system and cold stress on heterophil-to-lymphocyte ratio, fluctuating asymmetry, and tonic immobility duration of chickens. Poultry Science. 2008, 87, 621-626
- 3) M. T. Prieto, J. L. Campo. Effect of heat and several additives related to stress levels on fluctuating asymmetry, heterophil:lymphocyte ratio, and tonic immobility duration in white leghorn chicks. Poultry Science. 2010, 89, 2071-2077
- 4) V. Ravindran et al. Performance and welfare of broilers as affected by stocking density and zinc bacitracin supplementation. Animal Science Journal. 2006, 77(1), 110-116
- 5) “飼養管理マニュアル”松阪ファームHP
- 6) S. Shini et al. Understanding stress-induced immunosuppression: Exploration of cytokine and chemokine gene profiles in chicken peripheral leukocytes. Poultry Science. 2010, 89, 841-851
- 7) 入谷明ら編. 家畜家禽繁殖学. 養賢堂, 1987, 4p
- 8) 和田勝. “免疫 I” 生命科学C HP. <http://www.tmd.ac.jp/artsci/biol/textlife/lifetop.htm>