

論文の内容の要旨

獣医学専攻

平成25年度博士課程入学

氏名 吉田 茉純

指導教員名 桑原 正貴

論文題目 飼養環境が育成牛の生体機能に及ぼす影響に関する研究

わが国においては、畜産が主要な第一次産業としてその役割を果たしてきたのは第二次世界大戦以降である。畜産食品の消費量増加とともに、家畜の飼養戸数や飼養頭数は増加し畜産物を大量にそして継続的に生産することにより、近代的な畜産経営として発展してきた。しかし、近年では飼養戸数の減少とともに、1戸あたりの飼養頭数は増加し飼養規模は大型化している。家畜飼養の専門化や大型化に伴い、家畜を個体としてではなく群れや集団としてとらえて対応する手法が重要になるとともに、飼養環境の不備や不適切な管理に基づく疾病が増加し、家畜の生産性や収益性に支障をきたすようになっている。したがって、家畜をより健康的に飼育して安全な畜産物を安定的に生産するために、予防衛生的な視点からの飼養環境や管理衛生が重要となってきた。

育成牛においても集約型の飼養環境に潜むストレスに起因すると考えられる日和見感染症や牛呼吸器病などが制御困難な疾病として問題となっており、飼養環境が生体機能に及ぼす影響を解明し健康を維持できる飼養形態を確立することが喫緊の課題として求められている。そこで、本研究では飼養環境が生体機能に及ぼす影響を自律神経系機能の変化を中心に内分泌系や免疫系との関連も含めて明らかにするとともに、予防管理的な視点から病態発症を緩和する可能性が期待されている Oxytocin や Vasopressin の効果に関しても明らかにすることを目的とした。

第 2 章では、非侵襲的な自律神経系機能の評価法として利用されている心拍変動解析が、乳用牛における病態の把握に有効かどうかを明らかにするために、臨床的に健康な雌成牛と疾患が認められた雌成牛からホルター心電図を記録し心拍変動解析を行った。疾患動物の診断名は乳房炎、肝機能障害、第四胃変位であったが、血液検査で正常範囲を大きく逸脱した項目は見られなかった。一方、心拍変動解析の結果から疾患動物では心拍数の有意な増加や副交感神経活動の指標である HF の有意な低下、自律神経系バランスの指標である LF/HF の有意な増加が認められた。また、健康動物で認められたこれらの指標における日内変動が疾患動物では消失していた。これらの結果から、疾患動物では副交感神経系の抑制により自律神経系のバランスとしては交感神経系が優位な状態にあることが明らかとなった。そして、心拍変動解析による自律神経系機能の評価がウシの病態を把握する上で有効な手法であることが明らかになった。

群で管理される育成牛において脆弱個体における疾病の発症が他個体への伝播に影響を及ぼし飼育群全体への疾病の蔓延に波及することが問題であると考えられることから、疾病の拡大を防ぐためにはより早く疾病の徴候を検出する必要がある。第 3 章では、育成牛を用いて低用量の大腸菌毒素 (LPS) を投与することにより実験的な感染の初期状態を作出し、生体機能の変化を明らかにすることを目的とした。LPS 投与により軽度の体温上昇や呼吸数の増加は見られたものの臨床症状としては顕著な変化は認められなかった。心拍変動解析の結果、LPS 投与により HF は有意に減少し LF/HF は有意に増加した。さらに、LF/HF の変化には個体差が認められたことから、LPS に対する反応性により高感受性群と低感受性群に分類したところ、高感受性群では LPS に対する血液性状や臨床徴候の変化が低感受性群よりも大きいことが明らかとなった。これらの結果から、低濃度の LPS 投与により感染の初期状態を作出可能なことが明らかになるとともに、LPS に対する生体機能の変化が大きい個体は自律神経系バランスが交感神経系優位な状態になることが示唆された。

第 4 章では、実際に育成牛で実施されている飼育環境における生体機能の変化について明らかにすることを目的とした。育成牛の疾病で特に問題となるのが、群編成後における疾病の発生であることから、個別飼育から群飼育へ移行する移行群と個別飼育を継続する対照群で自律神経系機能を含めた生体機能の変化を比較した。対照群では移行群の群飼育への移行を行う前日と当日でいずれの指標にも変化は見られなかったが、移行群では移行直後において LF/HF 値に増加する傾向が見られたが、前章での LPS の反応と同様に個体差も認められた。そこで、移行群の中でも LF/HF 値の増加が大きい個体を高感受性群として解析を加えたところ、高感受性群では好中球数が有意に増加し、接着因子の 1 つである CD11b の発現が有意に低下していた。交感神経系の緊張による末梢血中における好中球の増加や機能低下が疾病罹患リスクの上昇を引き起こすといわれていることから、飼育環境の変化により交感神経系緊張が持続する場合には免疫機能の低下が起これ疾患の発症に関与しているものと考えられた。

これまでの章において、自律神経系バランスの変化が疾病の発症や罹患リスクとの間

に関連性のあることが明らかとなった。そこで、第 5 章では、疾病への罹患リスクを軽減する飼養管理法を検討する目的で、生体機能の反応を緩和させる効果が期待されている **Oxytocin** や **Vasopressin** の鼻腔内投与の有効性について調べた。これらの物質は末梢作用だけでなく、中枢神経系における神経伝達物質として働き、行動や生理機能の調節を行うことが知られている。これらの物質による中枢作用を非侵襲的にもたらす方法に、鼻腔内投与方法がある。一般的に、**Oxytocin** は親和性の向上や抗不安作用、**Vasopressin** は攻撃性の亢進や不安増強作用があると認識されているため、**Oxytocin** の鼻腔内投与が精神疾患の治療などを目的として広く研究されている。しかし、一説では **Oxytocin** の鼻腔内投与が中枢作用を発揮する際に、嗅神経における **Vasopressin** が高い親和性を持つ **V1aAVP** 受容体が関与するといわれているため、**Vasopressin** の鼻腔内投与が **Oxytocin** と同様の中枢作用をもたらす可能性がある。これまでウシではこれらの鼻腔内投与の試みがないため、本研究では平常時において中枢作用を持つか明らかにすることを目的とした。育成牛に対し、**Oxytocin** および **Vasopressin** の鼻腔内投与を行い、生理食塩水投与後の生体機能の変化と比較を行った。生体機能指標として、姿勢や自律神経系機能を観測した。**Oxytocin**、**Vasopressin** ともに反芻促進作用がみられた一方で、後者では **HF** が次第に上昇した。**HF** の反応性によって反芻時間に変化に違いは見られなかった。どちらの物質も行動変化をもたらしたことから、中枢作用を持つことが明らかとなったが、去勢済み育成牛においては **Vasopressin** が中枢において生体機能を調節する作用が比較的つよいものと考えられた。本研究では **Oxytocin** および **Vasopressin** の鼻腔内投与が生体機能を調節する可能性を示した。性別差や免疫機能への影響を明らかにする必要があるが、脆弱個体を救出する手段の 1 つとして研究する価値は十分にあると考えられる。

以上の成績を要約すると、心拍変動解析によって得られる自律神経系機能は、飼養環境において発症リスクや罹患リスクの高い脆弱個体を検出する上で有効であり、そのような個体の予防的措置において **Oxytocin** や **Vasopressin** の鼻腔内投与による生体機能の調節が可能性のある手段の 1 つであることが明らかとなった。