

## 審査の結果の要旨

氏名 吉田 茉純

近年、牛の飼養頭数および飼養戸数が減少している一方で、農場 1 戸あたりの飼養頭数は増加傾向にある。群の過密化により疾病の発生に伴う経済的損失が大きくなっている。育成牛では集約型の飼養環境に潜むストレスに起因す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いる。このような背景から、育成牛においてどのように飼養環境で生じるストレスを管理し、軽減するかが課題である。育成牛では離乳・輸送・群編成などの管理上避けることのできない環境変化により行動や内分泌系機能、免疫系機能といった生体機能の変化が起こることが明らかにされている。しかし、疾病の拡大は、同じ飼養環境においても生体機能の変化が著しく起きる反応性の高い個体、すなわち脆弱個体の発症に始まるにも関わらず、先行研究では環境因子に対する反応性の個体差まで言及したものはほとんどない。実際の飼養環境で脆弱個体の生体機能変化を認知し、救出するといった試みは今のところない。申請者は、ストレスに暴露された後、刻々と変化する生体機能を検知するために、自律神経系機能から評価する方法について検討し、脆弱個体の生体機能の特徴を解明することにした。さらに、脆弱個体を救出する目的で、生体機能を調節する可能性のある Oxytocin や Vasopressin の鼻腔内投与の有効性についても明らかにする。

まず、心拍変動解析によって得られる自律神経系機能の指標がウシの病態を評価する上での有効性について検討した。臨床的に健康な雌成牛および入院患者の雌成牛を対象としてホルター心電図記録を行い、心拍変動解析により自律神経系機能を評価した。疾病に罹患した動物では心拍数の上昇や副交感神経活動の指標である HF 値の低下、自律神経バランスの指標である LF/HF 比の上昇がみられた。心拍変動解析により得られた指標がウシの病態を評価する上で有効であることが明らかになった。

次に、低用量の大腸菌毒素 (LPS) を投与することにより実験的に初期感染状態を作出し、その際の生体機能変化を明らかにすることを目的とした。LPS 投与後に単球上の CD62L に有意に高い発現が認められたことから、自然免疫応答が

誘発され初期感染状態が作出できたと考えられた。一方、多くの生体機能指標には対照群との間に顕著な差が見られなかった。測定値のばらつきが大きく個体差が認められたことから、LF/HF 比によって分類したところ、LF/HF 比の上昇が大きい個体群において、LPS 投与後の免疫応答や臨床徴候の変化は大きいことが明らかとなった。初期感染状態における交感神経系の緊張が著しい場合には発症リスクの上昇することが示唆された。

実際の飼養環境における生体機能の変化について明らかにするために、個別飼育から群飼育への移行がもたらす影響について調べた。移行群では移行直後において LF/HF 比に上昇傾向が見られたが、この反応にも個体差が存在した。そこで、移行群における LF/HF 比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、飼養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、自律神経バランスの変化と発症・罹患リスクの関連性を明らかにした。最後に、Oxytocin や Vasopressin のこれらの反応に対する予防効果を期待して、育成牛に対して Oxytocin および Vasopressin の鼻腔内投与を行い、姿勢や自律神経系機能に及ぼす影響を検討した。Oxytocin と Vasopressin とともに反芻促進作用がみられ、後者では異常行動の低減や HF 値の上昇も認められた。嗅神経には Vasopressin が高い親和性を示す V1aAVP 受容体が存在することから、両物質ともに中枢作用を持つものの去勢済み育成牛においては Vasopressin が比較的強い作用を持つ可能性が示唆された。Oxytocin および Vasopressin の鼻腔内投与が予防効果を有する可能性が示唆されたものの、今後、飼養環境を変化させた際の効果などについて検討が必要であると考えられた。

以上の成績から、心拍変動解析によって得られる自律神経系機能の評価は、飼養環境の変化に対する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、自律神経系バランスが交感神経系の優位な状態を招来し易い動物が易感染性を示す個体であると考えられた。そして、そのような個体に対する予防措置として Oxytocin や Vasopressin の鼻腔内投与が有効である可能性が明らかとなった。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。