

### 3 牛の呼吸器病診断指標としての Mx1 蛋白質及びハプトグロビンの有用性

県中央畜保健衛生所

藤田慶一郎、浜谷景祐、赤間俊輔

独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所

宮本 亨

#### はじめに

牛の呼吸器病は、経済的被害の大きい疾病であり被害低減化のためには肺炎病態を迅速かつ的確に示す指標の確立が求められている。我々は、実験感染結果から、ウイルス感染の指標として Mx1 蛋白質が、細菌感染の指標としてハプトグロビンが牛の肺炎病態把握に有用と考えている。そこで、県内の 1 育成牧場で呼吸器病の発生状況と各種指標の変動を調査した。さらに当該牧場で、呼吸器病対策を検討し、その効果を検証した。

#### 材料と方法

調査は 5~18 か月齢の乳用牛 250 頭を飼育する育成牧場で実施し、調査対象は、12 月に導入した 5~7 か月齢の子牛とした。

**呼吸器病発生状況調査：**調査対象牛について、導入時から 2 週間臨床観察をした。顕著な呼吸器症状を示した牛の鼻腔スワブを採取し、ウイルス及び細菌検査を実施した。さらにペア血清で各種ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

**各指標の変動調査と対策による効果検証：**予め選定した試験牛（H24 年 15 頭、H25 年 12 頭）について、入牧当日を 0 日目（d）として 0d、7d、14d で体温の測定と採血を実施し、末梢血単核球中の Mx 1 蛋白質 mRNA 発現量と血清のハプトグロビン濃度を測定した。また、H25 年では呼吸器病対策として、発症牛の早期発見と早期治療に努め、7d で抗生物

質の飼料添加を 3 日間実施し、対策の効果を検証するため 7d と 14d の体温及び血清中ハプトグロビン濃度について、H24 年と H25 年で比較した。

#### 成績

**呼吸器病発生状況調査：**各年の調査とも 6d~14d で呼吸器症状を示し治療した牛が多く認められた（図 1）。ウイルス検査の結果、採取した鼻腔スワブすべてから牛コロナウイルス（BCV）遺伝子を検出し（表 1）、すべての個体で BCV に対する中和抗体価の上昇を確認した。細菌検査では、採取した鼻腔スワブから *Pasteurella multocida* が高率に分離された（表 1）。

**各指標の変動調査と対策による効果検証：**Mx1 蛋白質 mRNA 量は、いずれの調査でも 7d で有意（ $P<0.01$ ）に上昇した。

血清中ハプトグロビン濃度は、各年の調査とも群全体での大きな変動は示さなかったが、顕著な高値（ $500 \mu\text{g/ml}$  以上）を示した個体は、H24 年が 7d で 4 頭、14d で 2 頭認め、H25 年が 0d で 2 頭、7d で 1 頭認めた。

0d~14d の治療頭数は、H24 年が 31 頭であったが、H25 年では、19 頭に減少した。H25 年が H24 年と比較して、試験牛の体温が 14d で低い傾向（ $P<0.1$ ）を示し、血清中ハプトグロビン濃度が 7d で有意（ $P<0.05$ ）に低く、14d で有意差はないものの H24 年の 1/4 以下

で推移した。

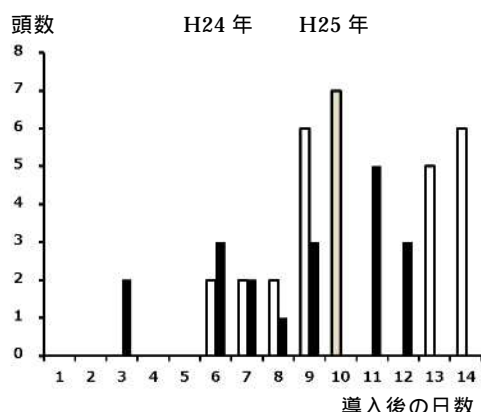


図1 導入後 14 日における治療頭数 (延べ)

表1 鼻腔スワブのウイルス及び細菌検査結果

調査年	症例	ウイルス検査 (検出遺伝子)	細菌検査(分離培養)	
			細菌	マイコプラズマ
H24	1	BCV	<i>P.multocida</i>	-
	2	BCV	-	<i>M.bovirhinis</i>
	3	BCV	-	-
	4	BCV	-	-
	5	BCV	<i>P.multocida</i>	-
	6	BCV	<i>P.multocida</i>	-
H25	1	BCV	<i>P.multocida</i>	<i>M.bovirhinis</i>
	2	BCV	-	-
	3	BCV	<i>P.multocida</i>	-
	4	BCV	-	-

### 考察

当該牧場では、2年にわたり寒冷期に導入した牛で呼吸器病が発生し、ウイルス検査結果から、BCVの関与が明らかとなった。また、細菌検査では、発症牛の鼻腔スワブから *Pasteurella multocida* が高率に分離され、本菌が二次感染し、症状の発現に関わった可能性も考えられたが、健康な牛の鼻腔内でも常在しており、呼吸器病への直接的関与について明らかにできなかった。

Mx1蛋白質は、型インターフェロンによって誘導される蛋白質の一つで、血液中では、白血球内、特に単核球の細胞質内で発現し、人では、ウイルス感染の急性期の指標となる

ことが強く示唆されている<sup>1)2)</sup>。また、牛でも、牛ウイルス性下痢ウイルスの実験感染において、感染牛の白血球中 Mx1 蛋白質 mRNA 発現量が顕著に増加することが報告されている<sup>3)</sup>。本調査において Mx1 蛋白質 mRNA 発現量は、ウイルス性呼吸器病の発生初期で大きく変動し、群全体のウイルス感染状況を迅速かつ的確に示した。

炎症や感染疾病が起こると、血液中の急性期反応性蛋白質が著しく変動することが知られている<sup>4)5)</sup>。特に、ハプトグロビンは、牛の呼吸器病の感染初期に最も鋭敏に反応するとされている<sup>6)7)8)</sup>。本調査において、血清中ハプトグロビン濃度は、群全体での大きな変動は示さなかったが、H24年では、呼吸器病発生期において顕著な高値を示す個体が散見され、これらの個体では、細菌の二次感染が示唆された。そこで、翌年は細菌の2次感染予防を目的とした対策を実施したところ、導入群全体の治療頭数が減少し、試験牛の体温や血清中ハプトグロビン濃度が低く、対策の効果が認められた。

以上から、Mx1蛋白質 mRNA 発現量及び血清中ハプトグロビン濃度は、呼吸器病の発生病態を反映し、呼吸器病の被害低減のための指標として有用と考えられた。

なお、本調査結果は、(独)農研機構・動物衛生研究所との共同研究において得られた知見であり、今後、各種学会や学術雑誌での報告を予定していることから、本調査の詳細についてはそちらを参照されたい。(Mx1蛋白質 mRNA 発現量と血清中ハプトグロビン濃度の測定方法についてもそちらを参照されたい。)

## 参考文献

- 1 Sumiron, A. et al. 1991. Interferon-regulated Mx gene are not IL-1, TNF and other cytokines. *J. Virol.* 65:968-971.
- 2 Halmien, M. et al. 1997. Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatr. Res.* 41:647-650.
- 3 Muller-Doblies, D. et al. 2004. Innate Immune Responses of Calves during Transient Infection with a Noncytopathic Strain of Bovine Viral Diarrhea Virus, *Clin Diagn. Lab. Immunol.* 11(2):302-312.
- 4 Itoh, H. et al. 1993. Characterization of serum alpha-1 acid glycoprotein in fetal and newborn calves during development. *Am. J. Vet. Res.* 54:591-595.
- 5 Motoi, Y. et al. 1992. Correlation of serum of alpha-1-acid glycoprotein with lymphocyte blastogenesis and development of Experimentally induced or naturally acquired hepatic-abscesses in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 53:574-579.
- 6 Alsemgeest, S.P.M. et al 1994. Concentrations of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Vet. Quart.* 16:21-23.
- 7 Godson, DL. et al. 1996. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 51: 277-292.
- 8 Young, CR. et al. 1996. Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle. *Am. J. Vet. Res.* 57:138-141.