

〔テクニカルニュース〕 2005.6 15

拝啓、立夏の候、ますますご健勝のこととお喜び申し上げます。

日本バイオロジカルズ(NBI)と日本全薬工業(Zenoaq)の技術委員会は、毎月、養鶏技術に関する委員会を開催し、内外の最新情報をタイムリーに取り上げながら、豊富な経験と専門知識を持った委員の先生方に多方面にわたり議論していただいております。必要に応じて、専門分野において世界的に権威ある研究者を招聘し、日本の養鶏界に必要な情報の収集と発信を行っております。

また、年4 - 5回は地方に出向き、現場の養鶏関係者にもご参加いただきながら、現場での問題点を具体的に提案していただいております。提案いただいた問題については、委員の先生方と議論を重ねながら、問題解決の一助として、この技術委員会からのアドバイスの形で現場にフィードバック(情報提供)するシステムを確立しております。

NBI/ Zenoaq Technical News 第1号は、先般 NBI/Zenoaq 技術委員会が東京大学 医科学研究所の清野教授をお招きし、“粘膜免疫”に関するシンポジウムを開催した際の講演内容である“粘膜免疫”に関する最新の情報を大内輝昭技術委員が中心になって纏めたものです。

養鶏界では、長年にわたって局所免疫とか細胞性免疫という言葉で理解され、漠然とした情報の中で生ワクチンに応用され利用されてきましたが、今回の清野教授の講演によって、粘膜免疫システムは単に局所免疫として粘膜面における免疫誘導だけでなく、全身免疫にも深く関与していることが明確となりました。養鶏界にとっては、粘膜免疫に関しての新世界を見ることが出来るものと確信しております。

敬具

[NBI/ZENOAQ 技術委員会事務局]  
〒107-0062 東京都港区南青山 2-11-14-6F 日本バイオロジカルズ株式会社  
Tel.03-3478-2870 Fax.03-3478-7367  
E-mail. info@nbi.ne.jp

## 粘膜免疫：免疫理論の新世界

近年、急速に進んだ分子レベルでの幅広い研究の成果として、従来考えられてきた血中抗体(IgG)を中心とした体液性の免疫システムに対し、もう一つの柱として、粘膜を介しての防御機能に伴う幅広い免疫誘導システムが全身的に存在することが明らかになってきた。その理論的解明により、粘膜免疫は単に局所免疫としての粘膜面における免疫(IgA)を誘導するだけでなく、粘膜面における幅広い防御体制を形成し、体液性の全身免疫にも深く関わっていることが判った。まさに、免疫理論の新世界といえる大きな進展といえる。

この新しい知識により、従来の常識として血中抗体価のレベルの高低だけが免疫力評価の全てとの考え方に対して、根本的な見直しが必要となった。

個体または群の免疫力を数値的に評価するには抗体価で示すしか方法がないのは事実であり、鶏群の防疫面での安全度を計る指標として、また若雌の取引における信頼感のためにも、この数値が必要とされていることも事実である。しかし、従来から血中抗体価と鶏病に対する防御能力は一致しないことも認識されていた。また、不活化ワクチンでは得られない生ワクチンの効果も認められていたが、防御のメカニズムは理論的に充分解明されていなかった。これらの現象は粘膜免疫システムの理論によって明快に説明(理解)できることが判った。

### 粘膜免疫システム

呼吸器や消化管をはじめとする管状、中空組織の表面は呼吸や採食、飲水などの行動を通して常に外界と接しており、病原微生物の攻撃を受ける危険にさらされ、病原体の主な感染経路となっている。このような攻撃を防御するため、これらの管空組織の表面は全て粘液と粘膜で被われている。この粘膜面においては、体によいものと有害なもの(病原体、抗原など)を識別して排除し、感染防御のバリアーとして機能している。この働きが粘膜免疫システムと呼ばれる免疫機構である。そこにおける免疫は、粘膜と上皮細胞による物理的、化学的バリアーとしての自然免疫だけではなく、免疫を獲得するための巧妙な免疫システムが働いている。

粘膜免疫システムにおいてその中心的な働きはIgAが担っており、粘膜面において病原体をマスクして上皮細胞に付着、定着するのを阻止する。また、粘膜面に分布している特殊な構造の細胞から取り込まれた病原体や抗原は、粘膜関連リンパ組織(MALT)と呼ばれる誘導組織内にシグナルを送り、抗原特異的リンパ球を誘導する。感作を受けた免疫担当細胞は粘膜循環帰巣経路(汎粘膜免疫機構 C M I S)を通して遠隔の実行組織(鼻腔、上部気道、腸管など)に到達して、局所に存在する他の免疫細胞と協力して分泌型のIgAを産生する。IgAは粘液の中で抗原特異的抗体として病原体や抗原の侵入を阻止し、また細胞傷害性Tリンパ球(CTL)を中心とした細胞性免疫を活性化させる。また、この免疫システムを介して、IgGを中心とした全身的な液性免疫も産生される。これが、注射という感染経路以外から抗原刺激を与える方法と、感染

経路である粘膜から抗原刺激を与える粘膜免疫の顕著な差異であり偉大さである。

注射型ワクチンの産物である IgG を中心とする体液性免疫には、病原体の主な侵入経路となる粘膜面における第一線の防御効果はない。病原体の侵入を許してしまってから、血中やリンパ組織内などの体内で病原体と戦わねばならず、そのために高い抗体価が必要となる。これに対して、粘膜免疫システムでは、病原体の侵入経路となる粘膜面でとらえて侵入を防ぎ、かつ、その刺激によって、粘膜や組織の IgA を中心とした免疫を活性化するだけでなく、IgG を中心とした液性免疫を活性化するという、二段構えの防御免疫を構築することができる。このような効果は、注射型のワクチン接種によって得られる体液性免疫には期待できない。以上が粘膜免疫システムの概要である。

この最新の理論は、残念ながら養鶏業界（獣医師や養鶏場など）の間には未だ普及しているとは思われないので、この面からの啓蒙活動が必要と考えられる。

（参考書：「粘膜免疫」腸は免疫の司令塔 清野 宏 他編 中山書店）

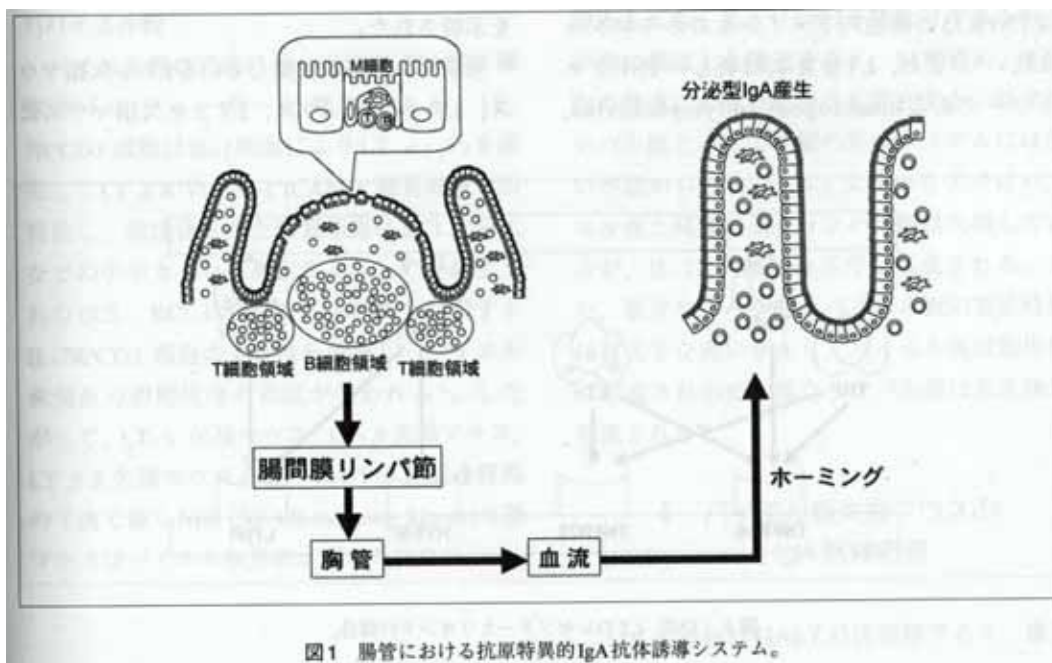


図1 腸管における抗原特異的IgA抗体誘導システム。

Bio Clinica vol.20 No.6 June 2005:

（腸管の IgA 誘導におけるパイエル板非依存性免疫制御システム：山本 正文より）

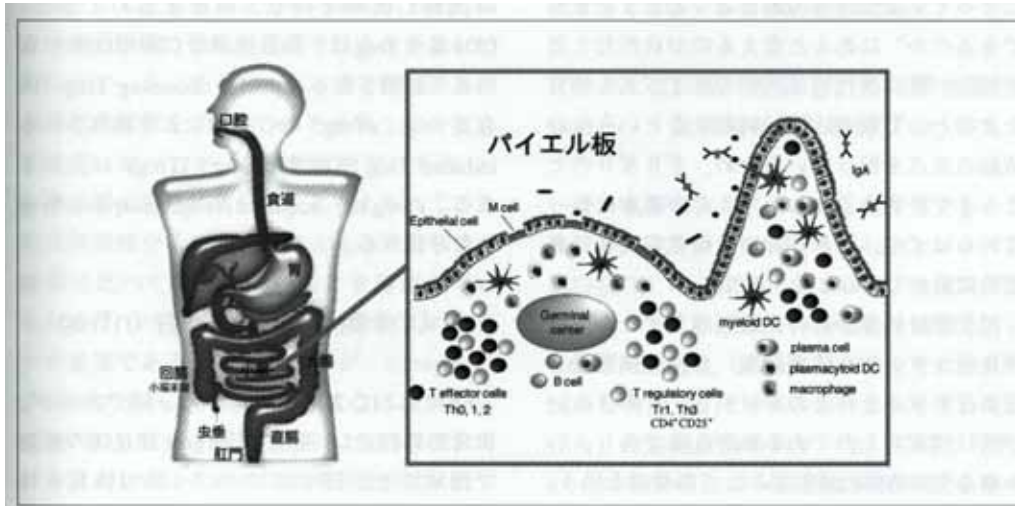


図1 小腸パイエル板に存在する細胞群  
 パイエル板は環境の刺激が直に伝わりやすい位置にあり、T細胞は活性化マーカーを示すものが多い。Th0,1,2といった効果細胞のほかに、誘導型制御性T細胞が効率よく機能成熟する。本稿では解説しないが、樹状細胞も他の臓器に比べて非常に異なった性質を示すことがわかっている。

Bio Clinica vol.20 No.6 June 2005:

(パイエル板依存性消化器官免疫制御系による経口免疫寛容誘導：辻 典子より)

### 粘膜免疫システムの認識によって考えられること

1. 注射型のワクチン接種だけでは不十分だったMGなどの呼吸器系の疾病のコントロールに大きな手がかりを得ることが出来ただけではなく、ts-11やND生ワクチン(特にVG/GA株)およびIB生ワクチンなどの生ワクチンの意義(有効性/重要性)についての理論的根拠が明確になった。特に、血中抗体価だけで免疫力を判断するという従来の考え方に対して正しく反論できることは、重要なポイントとなる。血中抗体がいかに高くとも、粘膜面への感染を防御することは出来ない。効果的感染防御のためには、生ワクチン等の抗原によって、粘膜免疫を誘導する必要がある。

2. 抗体価だけで個体や鶏群の免疫力を評価するという考え方(抗体価万能論)については、粘膜免疫の考え方をいれて再検討する必要がある。

抗体価を上げることを目的としたワクチン接種については見直しの時期に来ている。鶏群を感染から守り、正常な生産を上げるというワクチン接種本来の目的から外れる傾向にある不活化ワクチンを中心とした過密ワクチン接種計画に対する見直しの好機といえる。

過密ワクチネーションからの脱却

鶏に優しいワクチネーション

的確な接種 点眼の意義と効果

眼、鼻、気道+腸管の粘膜における免疫誘導

適時接種 接種間隔など

3. 現状では粘膜免疫の効果を計数的に測定する方法はない。これが、生ワクチンの普及の障害の一因となっている。

生ワクチンによる粘膜免疫誘導の効果を普及するためには、それぞれのワクチンについて出来るだけ多くの野外成績（事例）を集積することにより、ワクチン接種の安定した効果を確認することが重要な対策、行動となる。不活化ワクチン接種群との比較が出来れば、さらに有効であろう。

#### 4．粘膜免疫の効果を示す幾つかの事例

1) NDに対する感染防御の効果は、不活化ワクチン接種群よりも生ワクチン接種群の方が高いことは、経験的に認められている事実である。特に、ND発症農場におけるB1株の噴霧が、場内における感染の拡大を完全に防止する効果はよく知られている。

2) IBの実際的防御能力が不活化ワクチンよりも生ワクチンの方が安定していることは良く認識されている。高い抗体価が比較的長期間持続するといわれるIBオイルワクチン投与群においても、最終ワクチネーションから2～3ヶ月からの生ワクチンの飲水投与による追加免疫が必要な事実は、粘膜免疫の有効性を強く示唆している。

3) アビVG/GA (ND生ワクチン)の免疫持続期間が他のND生ワクチンに比して長く持続することは、腸管粘膜における免疫機能によってよく説明がつく。

4) MG不活化ワクチン投与群において高い抗体価が維持されていても、野外株の攻撃によって気道粘膜の肥厚が見られるだけではなく、産卵低下などの影響を受ける事例が多く見られている。これに対して、ts-11接種群に於いては、比較的抗体価が低くとも感染による生産性への影響は少ない。

#### 5) 眼、鼻腔、気道の粘膜保護の効果（必要性） 環境調整の意義

アンモニアなどの有害ガスによる粘膜の炎症（損傷）は、正常な粘膜免疫の機能を損なう結果、病原体の感染を受けやすくすることになる。この観点から、鶏舎内のアンモニアガス濃度を低く保つことが防疫上重要であることが認識できる。舎内の極度の乾燥も、粘膜損傷だけではなく、塵埃を増加させて、呼吸器病感染の機会を増やすことになる。

6) 生菌剤の投与によって腸内菌叢を整えることは、腸管粘膜を健全な状態に保つことで、粘膜免疫システムを正常に作動させる上で有効な手段といえる。サルファ剤などの安易な投薬で腸管粘膜に損傷を与えることも注意を要する。