

	くろいわ ともこ
氏 名	黒 岩 朋 子
本籍（国籍）	日 本 国
学位の種類	博士（獣医学）
学位記番号	獣博第9号
学位授与年月日	令和4年9月26日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当 課程博士
研究科及び専攻	獣医学研究科 共同獣医学専攻
学位論文題目	周産期乳牛の血乳症における病態と酸化ストレスに関する研究
学位審査委員	主査 教授 高 橋 透 副査 教授 渋 谷 淳 副査 教授 田 中 知 己 副査 教授 木 崎 景 一 郎 副査 教授 佐 藤 洋

論文の内容の要旨

血乳症とは、乳汁中に赤血球が混入し、乳汁が赤味を帯びた状態である。分娩後に発見される生理的血乳症の発生機序は不明な点が多く、適切な治療方法は未だ確立されていない。血乳は廃棄処分を与儀無くされるため、農場に甚大な経済的・精神的負担をもたらす。本研究の目的は、効果的な治療法を模索する第一歩として、生理的血乳症の病態および発生要因を明らかにすることである。

第I章では、血乳症の発生および治療状況の調査、生理的血乳症の発生時期の調査、および血乳中の体細胞の種類と割合について調査を行った。その結果、血乳症の発生は全泌乳期間の中で分娩後2週間以内に集中しており、乳房炎や外傷を伴わない症例が最も多いことが明らかになった。血乳は分娩後の泌乳開始時に発見されることが多いが、本調査では血乳の分房の約9割が分娩前に発生していた。また、血乳中には上皮系細胞や細胞残屑が多く混入していたことから、血乳症発症牛では乳腺上皮に何らかの障害が発生している可能性が示唆された。

第II章では分娩前に着目し、周産期の乳牛にビタミン(V)K1またはVK3製剤を投与して血乳症の早期治療効果および発症予防効果を検討した。分娩前に摘発した血乳症発症牛にVK1を投与した結果、分娩後にも血乳が認められ、治療効果は確認できなかった。VK3の飼料添加給与は動物体内のmenaquinone 4 (MK-4) レベルを有意に増加させたが、全血凝固時間および血乳発症予防については有意な効果は見られなかった。これらの結果から、乳牛の周産期に発生する生理的血乳症の原因はVKの不足に起因する止血凝固異常ではないことが確認された。一方、VK3給与群では血乳症の発生率が低い傾向が認められた。VK3給与群において乳汁中immunoglobulin G (IgG) 濃度が有意に高く、またN-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAGase) 活性が高い傾向が認められたことから、血乳症の発生に何らかの免疫学的機序が関

連している可能性が考えられた。しかしながら本調査では因果究明までは至らず、VK3の血乳症予防効果およびその機序については更なる調査が必要と考えられた。

第Ⅲ章では周産期に発生する生理的血乳症と酸化ストレスとの関連を調査した。分娩後5日以内の血乳発症牛と同じ時期の血乳非発症牛の酸化ストレス関連項目を調査したところ、酸化障害の指標である malondialdehyde (MDA) の血漿中濃度は血乳群において有意に高かった。一方、分娩前の血漿 MDA 値には有意差が無く、血中 VE 値が分娩4週間前から分娩時まで、血乳群において連続的に低値で推移した。そこで MDA/VE 比を算出して比較したところ、分娩前と分娩後発症時の両方において共通して血乳群が対照群よりも高値を示した。周産期における MDA/VE 比の増加は、分娩後の血乳症発症に関わる主要な因子であると考えられた。VE は強力な抗酸化物質であり、周産期の乳牛においてその重要性が報告されている。周産期には胎児の成長や分娩、泌乳開始に伴いエネルギー需要量が増大し、様々な組織で酸素消費量が増加する。したがってこの時期に抗酸化力が低下していると、分娩によって負荷がかかった際に酸化物質の産生が促進され、脂質過酸化が進むと考えられる。過酸化脂質を含む活性酸素は細胞障害性が高く、酸化ストレスの亢進によって乳腺組織に障害をもたらす可能性がある。本検討で乾乳後期に抗酸化物質を給与した牛群において抗酸化力が高値を示し、さらに血乳症の発生が少ないという結果が得られた。

本研究では、最も発生頻度の高い周産期の生理的血乳症に焦点を絞り、知見をまとめた。生理的血乳症の病態および発生要因にはまだ不明な点が多く、様々な視点からの研究の余地がある。しかしながら、本研究により新たな治療法および予防法の開発に繋がる結果が得られた。この成果は、多くの酪農家において血乳症による経済的損失を軽減し、生産性の向上および経営の安定化に貢献し得るものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

血乳症とは、乳汁中に赤血球が混入し、乳汁が赤味を帯びた状態である。分娩後に発見される生理的血乳症の発生機序は不明な点が多く、適切な治療方法は未だ確立されていない。血乳は廃棄処分を与儀無くされるため、農場に甚大な経済的・精神的負担をもたらす。本研究の目的は、効果的な治療法を模索する第一歩として、生理的血乳症の病態および発生要因を明らかにすることである。

第Ⅰ章では、血乳症の発生および治療状況、生理的血乳症の発生時期の調査、および血乳中の体細胞の種類と割合について解析を行った。その結果、血乳症の発生は全泌乳期間の中で分娩後2週間以内に集中しており、乳房炎や外傷を伴わない症例が多いことが明らかになった。血乳分房の約9割が分娩前に発生し、血乳中には上皮系細胞や細胞残屑が多く混入していたことから、乳腺上皮に何らかの障害が発生している可能性が示唆された。

第Ⅱ章では周産期の乳牛にビタミン (V) K1 または VK3 製剤を投与して血乳症の早期治療効果および発症予防効果を検討した。分娩前に摘発した血乳症発症牛に VK1 を投与した結果、分娩後も血乳が認められ、治療効果は確認できなかった。VK3 の飼料添加給与は動物体内の menaquinone 4 (MK-4) レベルを有意に増加させたが、全血凝固時間および血乳発症予防については有意な効果は見られなかった。これらの結果から、乳牛の周産期に発生する生理的血乳症の原因は VK の不足に起因する止血凝固異常ではないことが確認された。一方、VK3 給与群では血乳症の発生率が低い傾向を示し乳汁中 immunoglobulin G (IgG) 濃度および N - acetyl - β - D-glucosaminidase (NAGase) 活性が高い傾向が認められたことから、血乳症の発生に何らかの免疫学的機序が関連している可能性が考えられた。

第Ⅲ章では周産期に発生する生理的血乳症と酸化ストレスとの関連を調査した。分娩後5日以内の血乳発症牛の酸化ストレス関連項目を調査したところ、脂質過酸化の指標である malondialdehyde (MDA) の血漿中濃度は血乳群において有意に高かった。一方、血乳群において分娩前の血漿 MDA 値には変動は無く、血中 VE 値が分娩4週間前から分娩時まで、低値で推移した。そこで MDA/VE 比を算出して比較したところ、分娩前と分娩後発症時の両方において血乳群が対照群よりも高値を示した。また、本検討で乾乳後期に抗酸化物質を給与した牛群において抗酸化力が高値を示し、さらに血乳症の発生が少ないという結果が得られた。

本研究では、最も発生頻度の高い周産期の生理的血乳症に焦点を絞り、知見をまとめた。また、新たな治療法および予防法の開発に繋がる結果が得られた。この成果は、多くの酪農家において血乳症による経済的損失を軽減し、生産性の向上および経営の安定化に貢献し得るものと考えられた。

以上について、審査委員会全員一致で本論文が岩手大学大学院獣医学研究科の学位論文として充分価値があると認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

1. 著者名 Kuroiwa, T., Ohtan, Y., Obara, Y., Terada F., Watanabe, K., Shirakawa, H., Komai, M., Satoh, H., Sato S., Ichijo, T.

発行年 2022

題目 Effect of vitamin K3 supplementation on Immunoglobulin G concentration
in colostrum of periparturient Holstein dairy cows

学術雑誌名 Animal Science Journal

(巻・号・頁) 93・ ・ e13706

2. 著者名 Kuroiwa, T., Matsuda, K., Kanazawa, T., Chee, H., Kimura, A., Satoh, H.,
Sato, S., Ichijo, T.

発行年 2022

題目 Effect of oxidative status on the occurrence of haemolactia in dairy cows
after calving

学術雑誌名 Journal of Veterinary Research

(巻・号・頁) 66・ ・ 251-255