

ニワトリの免疫機能に及ぼす飢餓の影響

I. 液性免疫機能に及ぼす影響

近藤康博, 谷口吉弘, 田辺 昭, 鳥海 徹

(家畜衛生学教室)

Received November 1, 1983

Effect of Starvation on Immunological Function of Chicks

I. Effect on Humoral Immunity

Yasuhiro KONDO, Yoshihiro TANIGUCHI, Akira TANABE, Tooru TORIUMI

(Laboratory of Animal Hygiene)

The effect of starvation on the humoral immunity of chicks was examined by determining anti-GRBC (goat red blood cell) and anti-BA (brucella abortus) titers of chicks which had been subjected to relatively long-term starvation.

During the starvation period, the weight gain of chicks was completely blocked, indicating that chicks were starved enough to be analysed of these immunological responses under the starvation. After a week of primary or secondary immunization, anti-GRBC and anti-BA titers of starved chicks tended to be higher than those of the control chicks. Not any difference was observed between the starved and the control chicks both in serum γ -globulin level and in the percentage of IgM in the total anti-GRBC antibody. The half life of anti-GRBC in the serum of starved chicks was significantly longer than that of the control chicks. These results suggest that the higher level of antibody in the serum of chicks subjected to long-term starvation is probably due to the inhibition of γ -globulin metabolism.

緒 言

免疫機能は液性免疫機能と細胞性免疫機能に大別されており、液性免疫機能は、Bリンパ球によって産出される抗体が主要な役割を演じている。高温等の種々の環境ストレスが、この液性免疫機能に影響を与えることが報告されている^{6,13)}。栄養不良あるいは飢餓ストレスも、ヒトを含めた多くの哺乳類及び鳥類の液性免疫機能に影響を与え、抗体産生の^{1,3,11,12)}低下あるいは抗体産生リンパ球の減少^{4,10)}をひき起こすことが報告されている。一方、栄養不良あるいは飢餓ストレスは液性免疫機能に影響を与えないという報告^{5,7)}も多く、また、逆に液性免疫機能を刺激し、これを亢進させるという報告^{2,8)}もなされているので、飢餓の免疫機能に及ぼす影響については一定の結論を出し難い状況にある。

液性免疫機能と飢餓ストレスの関連におけるこの矛盾は、1つには用いられる飢餓条件に、他方では免疫に使用される抗原の種類に大きく起因していると考えられている⁹⁾。

本研究は、ニワトリヒナにおける免疫機能と飢餓ストレスの関係追求の一環として、ニワトリではあまり試みられていない比較的長期に及ぶ飢餓条件を用いて、液性免疫機能と飢餓ストレスの関連を調査する目的で行なった。

材 料 と 方 法

1. 供試鶏と実験条件

供試鶏として、チャンキーブロイラーのヒナを実験群、対照群としてそれぞれ15羽づつ

用いた。実験群では、孵化時より2週令まで飼料、水ともに自由摂取させた後、2週令より4週令に至る2週間、隔日に絶食させて飢餓状態においた。この間、水は自由摂取させた。その後5週令に至る1週間は、回復期間として、5羽のヒナについて、飼料、水ともに自由摂取させた。対照群では、全試験期間を通じ、飼料・水ともに自由摂取させた。

2. 実験方法

1) 体重及び臓器重量の測定

絶食開始時、絶食開始後1週間、2週間及び回復期間終了時に体重を測定するとともに、放血致死させて解剖し、ファブリシウス嚢、胸腺、脾臓、副腎及び甲状腺の重量を測定した。

2) 免疫方法と抗体価の測定

絶食開始時において、抗原として4%のヤギ赤血球 (GRBC) を体重 100 g あたり 0.2 ml 及び1%のブルセラ死菌 (BA, 家畜衛生試験場製) を体重 100 g あたり 0.1 ml 翼下静脈より注射して1次免疫を施した。更に絶食1週間後に同様の免疫方法により2次免疫を行なった。

1次免疫の1週間後並びに2次免疫の1週間及び2週間後に、各々採血を行ない、1次免疫血清と2次免疫血清中の抗 GRBC と抗 BA 抗体の凝集価を測定した。また、2次免疫血清については、各群8例づつ無作為に抽出し、抗血清中の IgM 抗体の失活を目的として、2-メルカプトエタノールで処理を行い、GRBC に対する凝集価を測定した。

一方、免疫後の抗体価の消長をより詳細に調査する目的で、新たに設けた各群15羽のヒナについて、GRBC 免疫後2, 4, 7, 9, 11, 13, 15 及び17日目に採血し、血清中の抗 GRBC 抗体の凝集価を測定した。

3) 血清 γ -グロブリンの定量

絶食開始後1週間目の2週間目及び回復期間終了時の血清について、抗ニワトリ γ -グロブリンウサギ血清との間で単純放射拡散テストを行ない、沈降輪の直径を測定して血清 γ -グロブリンの定量を行なった。

結 果

1. 体重及び臓器重量

2週間の隔日絶食期間中、実験群では、体重の増加はまったく認められなかった。1週間の回復期間中、体重は速やかに増加したが、対照群の値には復さなかった (Fig. 1)。この間、対照群では、直線的な体重増加が認められた (Fig. 1)。絶食期間終了時の免疫器官即ちファブリシウス嚢、胸腺および脾臓の相対重量 (g/100 gBW) では、対照群に比較して有意な減少が認められた (Table 1)。一方、副腎では、対照群に比較して有意な増加がみられ、甲状腺においても増加傾向が認められた (Table 1)。回復期間後、これらの臓器の重量は対照群の値に復す傾向を示したが、脾臓ではなお有意な低値が認められた (Table 1)。

2. 抗体価

実験群における絶食開始後1週間目の血清中の抗体価 (1次応答) 並びに絶食開始後2週間目の血清中の抗体価 (2次応答) は、抗 GRBC 抗体、抗 BA 抗体共に、対照群に比較して高値を示す傾向が認められた (Fig. 2)。回復期間後の抗体価は、両群とも低値を示し、両群との間に差は認められなかった。

メルカプトエタノール処理を施した2次免疫血清の抗体価は、実験群、対照群共に、未処理血清の抗体価に比較して有意な低値を示した。未処理血清の抗体価に対する ME 処理血清の抗体価の割合は、実験群で15.2%、対照群で20.3%の値を示し、両群の値の間に有意な差は認められなかった (Fig. 3)。

GRBC で免疫したヒナの抗体価は、Fig. 4 に示すように実験群，対照群共に免疫後 7 日目まで同様の傾向で急激に上昇し最高値に達した。7 日目以降，対照群では，抗体価は 13 日目までに急激に減少したが，実験群では，抗体価の減少が遅延する傾向が認められた。免疫後 9，11 および 13 日目においては，両群の抗体価の間に有意な差が認められた。抗 GRBC 抗体の半減期は，実験群では 4.4 日であったのに対し，対照群では 2.5 日と低値を示した。(Fig. 4)

Table 1. Organ weight of chicks starved every second day

Relative organ weight after starvation (g/100 gBW, Mean \pm SE)					
	Bursa	Thymus	Spleen	Adrenal gland	Thyroid gland
Starved	0.23**	0.11**	0.17**	0.0264**	0.0212
	± 0.04	± 0.03	± 0.02	± 0.0046	± 0.0161
Control	0.59	0.64	0.33	0.0164	0.0057
	± 0.05	± 0.04	± 0.03	± 0.0012	± 0.0011
Relative organ weight after recovery (g/100 gBW, Mean \pm SE)					
	Bursa	Thymus	Spleen	Adrenal gland	Thyroid gland
Starved	0.37	0.50	0.23*	0.0184*	0.0030
	± 0.01	± 0.03	± 0.02	± 0.0015	± 0.0008
Control	0.44	0.55	0.34	0.0121	0.0026
	± 0.04	± 0.03	± 0.04	± 0.0016	± 0.0009

** Means significantly differ from control mean ($p < 0.01$) * ($p < 0.05$)

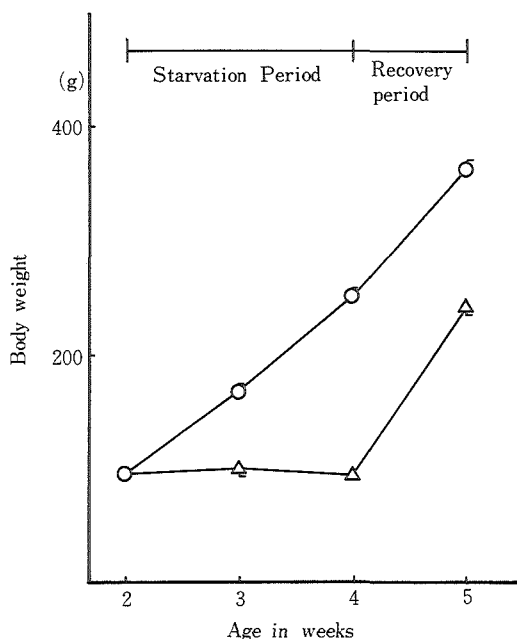


Fig. 1. Weight gain of chicks starved every second day ; \circ : control, \triangle : starved. Vertical bars represent standard error.

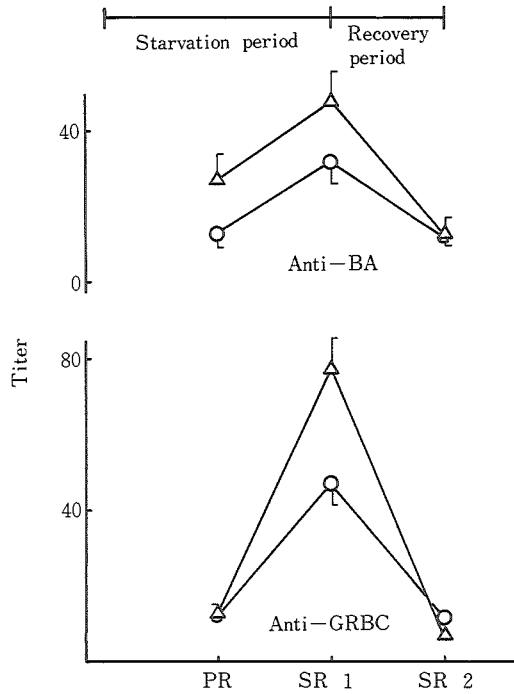


Fig. 2. Antibody titers of chicks starved every second day. PR = primary immune response, SR 1 and SR 2 = secondary immune response at a week and 2 weeks after immunization respectively; ○ : control, △ : starved. Vertical bars represent standard error.

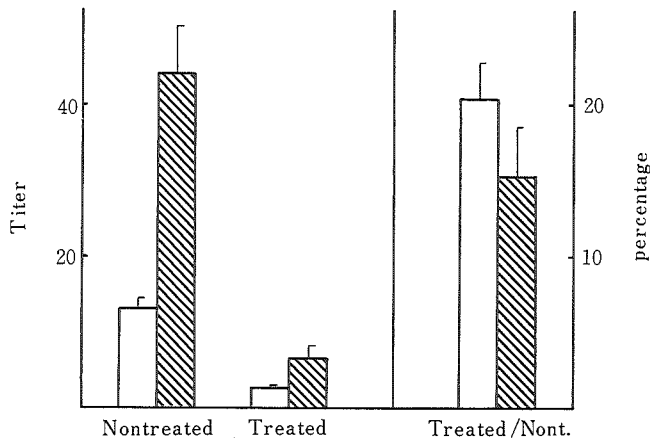


Fig. 3. Anti-GRBC titers of mercaptoethanol treated and nontreated serum; □ : control, ▨ : starved. Vertical bars represent standard error.

3. 血清γ-グロブリン量

絶食1週目, 2週目および回復期間終了時の血清γ-グロブリン量はFig. 5に示す通りであり, いずれの時点においても実験群と対照群の間に差は認められなかった。

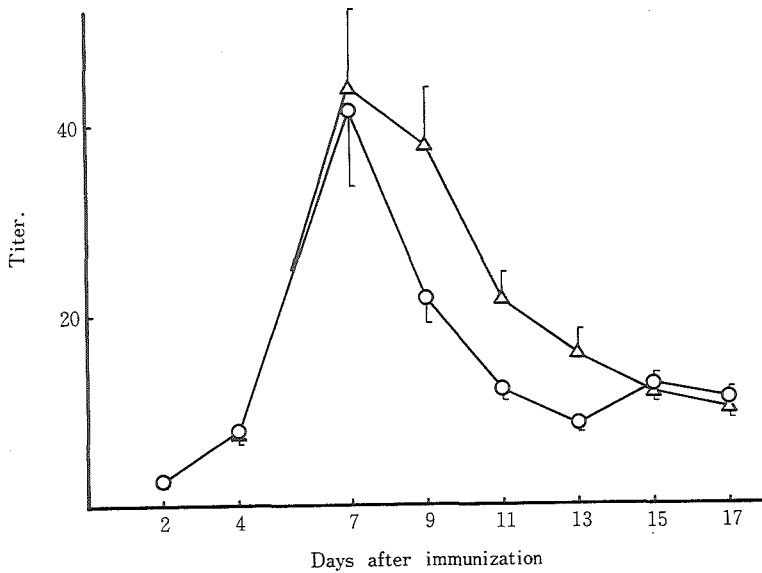


Fig. 4. Anti-GRBC titers of chicks starved every second day; ○ : control, △ : starved. Vertical bars represent standard error.

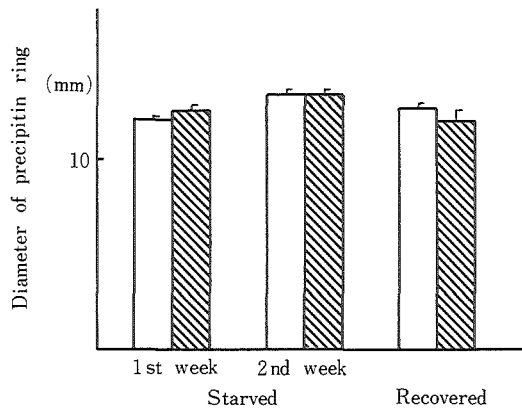


Fig. 5. Serum γ -globulin levels of chicks in the process of starvation and recovery as assessed by single radial diffusion test; □ : control, ▨ : starved. Vertical bars represent standard error.

考 察

飢餓実験のための絶食の方法については種々の方法が試みられている。本実験においては、2週間という長期間にわたり飼料を隔日に給与する絶食方法を試みた。その結果、ヒナの体重は2週間の絶食期間中まったく増加せず、この間供試ヒナは強度の飢餓状態にあったことが推察される。また実験群においては、ストレスの1つの指標となっている副腎、甲状腺の重量増加が著しいことから、飼料の隔日給与は大きなストレス要因になっていると考えられる。隔日に飼料給与されたヒナでは、ファブリシウス囊の重量に大きな減少があるにもかかわらず

ならず、抗 GRBC, 抗 BA 共に、抗体価の上昇が観察された。抗体価の上昇には、1) 血中の γ -グロブリン総量の増加, 2) 1 分子あたりの凝集能力の高い IgM 抗体の全抗体中での比率の上昇, 3) 産生された抗体の血中での残留時間の延長, 4) B リンパ球の増加とその活性の増大等の種々の要因が関与すると考えられる。本研究において、隔日絶食群の血中 γ -グロブリン量は対照群のそれと差はなく、また全抗 GRBC 抗体中に占める IgM 抗体の比率も両群の間で有意差は認められなかった。さらに、ファブリシウス嚢及び脾臓の重量低下から、隔日飼料給与中の B リンパ球の数の増加並びに活性の増大は考え難い。一方、GRBC の免疫後の凝集抗体価の推移から、隔日絶食群では、産生された抗体の半減期が延長することが示された。以上のことから、絶食期間中の抗体価の上昇は、産出された抗体の血中残留時間の延長によるものと考えられる。高温環境下で飼育されたマウスでは、本実験と同様に、産出された抗体の血中残留時間の延長が報告されている^{6,13)}。この中で、CASEY⁶⁾ は高温ストレス下での抗体の半減期の延長は、産出された γ -グロブリンの分解遅延によるものであろうと推論している。本研究において認められた抗体半減期の延長も恐らくは、これと同様の機序によって生じたものと考えられる。

NATHAN³⁾ らは、ニワトリのヒナを 48 時間という比較的短時間の絶食状態におき、絶食開始直前あるいは絶食開始後 24 時間に大腸菌あるいはヒツジ赤血球で免疫すると、抗体産出の減少が観察されることを報告しており、さらに、48 時間の絶食でヒナの脾臓中のヒツジ赤血球に対する抗体産生細胞 (PFC) が減少すると報告している⁴⁾。

本実験の結果は、これらの報告とは一致しなかったが、本実験条件では、隔日の絶食を 1 週間から 2 週間連続して行なう間に、絶食ストレスに対する適応が起こったことが 1 つの原因と考えられる。即ち、生命維持の必須の条件である液性免疫機能は、体重増加のまったく見られない程度の強度の飢餓ストレス下においても速やかに適応回復されるものであることが推察される。

本研究では、胸腺重量にも大きな重量減少が観察されており、もう一方の重要な免疫機能である細胞性免疫機能と飢餓ストレスとの関連も興味深い課題であり、今後の検討が重要であろう。

摘 要

隔日絶食による長期間の飢餓状態におけるニワトリヒナの GRBC 及び BA に対する抗体産生能力を調べることにより、液性免疫機能に及ぼす飢餓の影響について試験した。

本試験において得られた結果は以下のようである。

① 絶食期間中、ヒナの体重増加はまったく認められず、強度の飢餓状態にあると思われた。

② 飢餓状態にあるヒナでは、抗 GRBC, 抗 BA 共に抗体価が上昇する傾向が示された。

③ 血中の γ -グロブリン総量及び産生された抗体中の IgM 比率については、対照との間に差が認められなかった。

④ 飢餓状態のヒナにより産生される抗 GRBC 抗体の半減期は、対照に比べ有意に長いことが示された。

以上の結果から、長期にわたる飢餓にさらされたヒナでは、産生される抗体の血中からの消退が遅延し、その結果、抗体価が上昇するものと思われた。これは、抗体産生の亢進によるものではなく、産生された抗体の分解遅延に起因するものと思われた。

文 献

- 1) ASCHKENASY, A : *Immunology* **24**, 617-633 (1973)
- 2) BAEHNER, R. L. and D. G. NATHAN : *N. Engl. J. Med.* **278**, 971 (1968)
- 3) BEN-NATHAN, D., E. D. HELLER and M. PEREK : *Poultry Sci.* **56**, 1468-1471 (1977)
- 4) BEN-NATHAN, D., N. DRABKIN and D. HELLER ; *AVIAN DIS.* **25** (1), 214-217 (1980)
- 5) BROWN, R. E. and M. KATZ *Trop. Geogr. Med.* **18**, 125-128 (1966)
- 6) CASEY, F. B. : *Life Sci.* **13** (7), 953-958 (1973)
- 7) CHANDRA, R. K. : *Br. Med. J.* **2**, 583-585 (1975)
- 8) GEBRASE-DELIMA, M., R. K. LIU, K. E. CHENEY, R. MICKEY and R. L. WALFORD : *Gerontologia* **21**, 184-202 (1975)
- 9) GROSS, R. L. and P. M. NEWBERNE : *Physiological Rev.* **60** (1), 188-302 (1980)
- 10) KENNEY, M. A., C. E. RODERBUCK, L. ARNICH and K. UGURBIL : *J. Nutr.* **95**, 173-178 (1968)
- 11) KRAMER, T. and R. A. GOOD : *Federation Proc.* **34**, 829 (1975)
- 12) MATTHEWS, J. D., S. WITTINGHAM, I. R. MACKAY and L. A. MALCOLM : *Lancet* **2**, 675 (1972)
- 13) THAXTON, P. : *Poultry Sci.* **57**, 1430-1440 (1978)