

# 黄色ブドウ球菌由来潜在性乳房炎に対する rbGM-CSF と rbIL-8 の治癒効果

生産病研究チーム長

高橋 秀之

TAKAHASHI, Hideyuki

## はじめに

黄色ブドウ球菌（ブ菌）は、毒素産生性と組織定着性が強いいため、本菌による乳房炎の治癒率は極めて低い。また本菌は、病巣に肉芽腫や膿瘍を形成し、病気が慢性化する場合が多い。そのため、感染の早期に発見し、治療することが重要となる。我々は、貪食細胞が殺菌する際に検出される化学発光を応用した乳房炎早期診断法（乳汁 CL 法）を開発し、応用を試みている。この方法は乳房への細菌侵入と同時に起こる乳汁貪食細胞の変動を検出できるため、初期乳房炎の診断に有効であると考えられる。一方、乳房炎治療に関して、サイトカインを応用する試みが行われている。中でも Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor (GM-CSF) は、好中球やマクロファージといった貪食細胞の生成及び機能亢進作用を持つこと、Interleukin-8 (IL-8) は、貪食細胞の遊走能を亢進することが知られている。我々は、先にこれらのサイトカインの遺伝子組換え体の rbGM-CSF と rbIL-8 をそれぞれ単独でブ菌由来潜在性乳房炎罹患乳房に投与する実験を行い、どちらのサイトカインも感染して早期であれば治癒効果を持つことを報告している。今回は、rbGM-CSF と rbIL-8 を時間をずらして罹患乳房に投与し、これらのサイトカインの組み合わせ投与による潜在性乳房炎の治癒効果を調べた。

## 方法

ブ菌由来潜在性乳房炎に罹患している泌乳中期のホルスタイン牛を乳房炎罹患後 1 ヶ月未満（早期群、7 頭）と罹患後 2 ～ 6 ヶ月経過の群（晚期群、8 頭）に

分けた。両群に対して、まず対照実験として朝と夕の搾乳後、罹患乳房に対照液 5ml（生理食塩水 4ml+ 細胞培養液 1ml）を投与して 7 日間採材した。続いて、朝の搾乳後に rbGM-CSF 400  $\mu$ g/5ml を、夕の搾乳後に rbIL-8 1mg/5ml を同一乳房に投与し、14 日間採材を行った。一般臨床所見として乳房の臨床症状、採食量、直腸温、日乳量を、また潜在性乳房炎の治癒指標としてカリフォルニアマスタイテスト（CMT）値、乳汁貪食細胞の化学発光（乳汁 CL）能、体細胞数（SCC）、総菌数及びブ菌数を調べた。

## 結果

乳房への対照液及びサイトカイン投与に伴う乳房の臨床的な異常や採食量の低下は見られなかった。これらの物質投与によって直腸温は両群とも 6 時間目に 0.3 ～ 0.6°C 上昇したが、1 日目以降は投与前の値に戻った（図 1）。日乳量は、目立った変化を示さなかった（図 2）。CMT 値は、晚期群ではサイトカイン投与後も陽性が続いたが、早期群では 14 日目にほとんどが陰転した。乳汁 CL 能及び SCC は、両群ともサイトカイン投与 1 日目にピーク値を持つ大きな上昇を示したが、その後の低下度合いは早期群の方が大きく、7 日目と 14 日目には投与前の値を大きく下回った（図 3(a),(b)）。乳汁総菌数及びブ菌数は、両群ともサイトカイン投与後 6 時間～ 2 日目に大きく減少した。早期群はその後も一貫して減少を続けたが、晚期群は 7 ～ 14 日目に菌数の回復が見られた（図 3(c),(d)）。

以上、2 種類のサイトカインの乳房炎罹患乳房への時間差投与によって、早期群では明瞭な治癒効果が認められた。



おわりに

今回の実験結果から、難治性の黄色ブドウ球菌由来潜在性乳房炎でも、感染して短期間内であればrbGM-CSFとrbIL-8の併用投与によって治癒が可能であることが明らかとなった。このことは、これらのサイトカインが将来の乳房炎の新しい治療剤の一つと

して期待できることを示唆している。但し、サイトカインは免疫機能を亢進させる一方で、炎症を亢進するなどの副作用を併せ持っている。また、現時点では非常に高価である。これらの課題を解決することができれば、酪農現場での実用化の道が開かれるものと期待される。

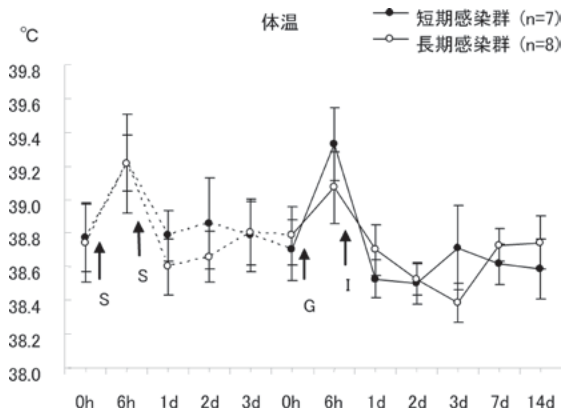


図1. 潜在性乳房炎罹患乳房へのrbGM-CSFとrbIL-8の投与に伴う直腸温の変化  
破線(→):対照液(S)の投与実験、実線(→):rbGM-CSF(G)とrbIL-8(I)の投与実験

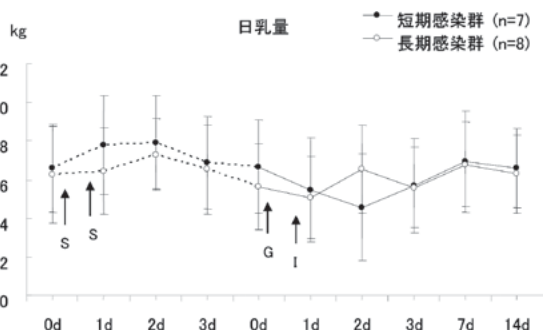


図2. 潜在性乳房炎罹患乳房へのrbGM-CSFとrbIL-8の投与に伴う日乳量の変化  
破線(→):対照液(S)の投与実験、実線(→):rbGM-CSF(G)とrbIL-8(I)の投与実験

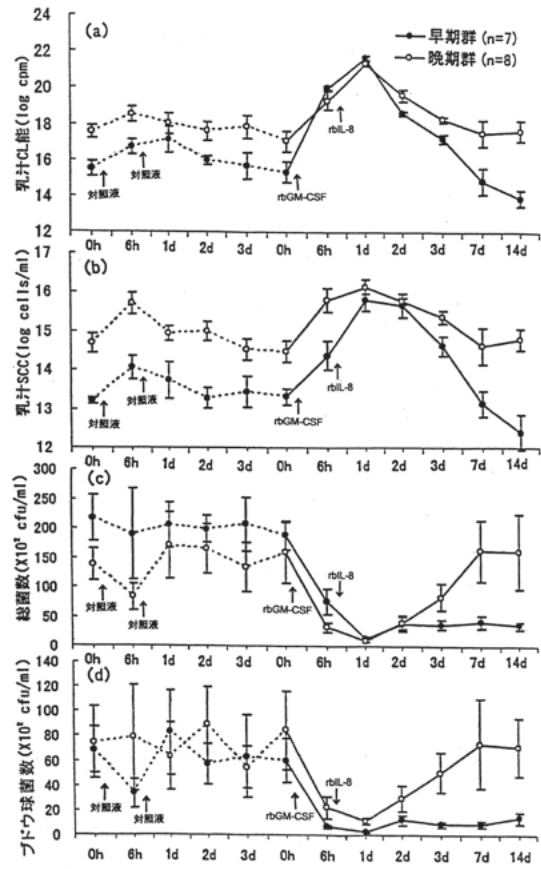


図3. 潜在性乳房炎罹患乳房へのrbGM-CSFとrbIL-8の投与に伴う乳汁CL能(a)、SCC(b)、総菌数(c)及びブドウ球菌(d)の変化  
破線(→):対照液投与実験、実線(→):サイトカイン投与実験