

プロバイオティクスで子牛を下痢から守る

～発酵哺乳飼料による子牛の腸炎防御効果を証明～

ポイント

- ・ 粉ミルクを発酵させた高品質で安全なプロバイオティクス哺乳飼料を開発し、子牛の哺乳に応用。
- ・ 発酵哺乳飼料が子牛の下痢症を軽減し、腸炎による死亡例を減少させることを証明。
- ・ 発酵哺乳飼料を用いた子牛の下痢症対策により、健康な子牛の育成と生産性の向上に貢献。

概要

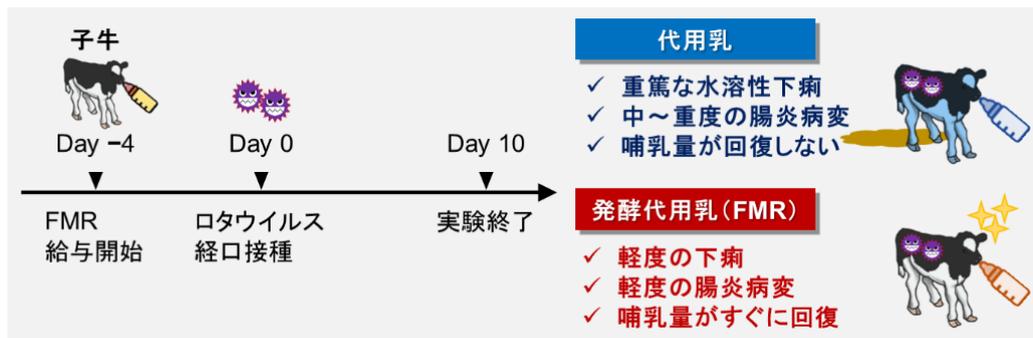
北海道大学大学院獣医学研究院（岡川朋弘特任助教）、北海道ひがし農業共済組合（NOSAI 道東・茅先 史獣医師）、北海道立総合研究機構畜産試験場（小原潤子研究員）、雪印種苗株式会社による研究グループ（代表：北海道大学大学院獣医学研究院今内 覚准教授）は、粉ミルクを発酵させたプロバイオティクス^{*1} 哺乳飼料を開発し、子牛に給与することで下痢症^{*2} を軽減、腸炎による死亡例を減少させることを証明しました。

畜産業においては長年、生乳などを原料とする発酵乳^{*3} が子牛の下痢症対策に利用されてきました。子牛の下痢症は、酪農業において生産性を低下させる重要な問題です。特に、生まれたての子牛は免疫機能が未熟なため感染性の下痢症にかかりやすく、複数の病原体が重複感染して重篤化し、死亡する例が多くみられます。しかし、従来の発酵乳は「発酵品質が不安定であること」、「雑菌が増殖し不衛生であること」などから、発酵乳を継続して利用しているのは一部の農家に限られています。また、発酵乳による下痢症の防御効果について、子牛で実験的に証明した研究はありませんでした。

そこで本研究では、発酵品質が安定で雑菌の混入がない「高品質で安全な発酵哺乳飼料」として、代用乳^{*4} を原料にした発酵代用乳（fermented milk replacer, FMR）^{*5} を開発し、ロタウイルス感染による子牛下痢症モデルを用いた実験及び下痢発生農場の子牛を用いた大規模な実証試験で、FMR が子牛の下痢症に対して及ぼす効果を検証しました。その結果、FMR の給与が子牛下痢症モデルにおいて腸炎の重症化を防ぐことが示唆されました（P1 図）。さらに FMR の給与は、農場における子牛の腸炎発生数や死亡例を減少させ、子牛の下痢症対策に有効であることが証明されました。

今後は、本研究成果を広く普及させることに努め、プロバイオティクスを用いた子牛の下痢症対策を推進することで、健康な子牛の育成や畜産業の生産性向上への貢献が期待されます。

なお、本研究成果は 2021 年 1 月 5 日（火）公開の Veterinary Microbiology 誌に掲載されました。



ロタウイルス感染による子牛下痢症モデルにおける発酵代用乳（FMR）の効果

【背景】

発酵乳の歴史は古く、日本では奈良時代にはすでに発酵乳に似たものが存在したという記述があります。いわゆるヨーグルトが国内に広く普及し始めたのは 1950 年代からで、現在ではプロバイオティクスという定義も定着し、科学的証明に基づいて特定保健用食品あるいは機能性食品として販売される製品も登場しました。プロバイオティクスとは、ヒトや動物の健康に有益な効果を与える生きた微生物のことを指し、乳酸菌やビフィズス菌が広く知られています。ヒトに対するプロバイオティクスの効果としては、下痢症の改善、免疫機能の改善による感染防御、アレルギーの軽減などが報告されています。例えば、インドの新生児を対象とした大規模臨床試験において、プロバイオティクスとフラクトオリゴ糖を混合したサプリメントを投与すると、敗血症（細菌感染症による重篤な合併症）に対して顕著な防御効果を示し、死亡例が半減したことが報告されました (Panigrahi *et al.*, *Nature*, 548: 407–412, 2017)。

下痢症は子牛で最もよく認められる疾病です。子牛の下痢症は、成長に悪影響を及ぼし、時には死に至らしめることから、酪農業において生産性を低下させる重要な課題となっています。下痢の原因としては主に、感染性（細菌、ウイルス、寄生虫）と消化不良性のものがあります。特に、生まれたての子牛は免疫機能が未熟であるため感染性の下痢にかかりやすく、複数の病原体が重複感染して重篤化し、死亡する例が多くみられます。酪農場では様々な下痢症対策が行われていますが、その一つとして子牛の哺乳飼料に発酵乳を利用する試みが一部の酪農場でなされています。

畜産業においても長年、発酵乳がプロバイオティクスとして利用されてきました。日本国内においては、1978 年の北海道農業試験場からの報告で、発酵初乳が子牛の下痢対策に有効であると発表されています。しかし現在では、酪農場で発酵乳を子牛の哺乳飼料として利用しているのは一部の農家に限られています。2005 年に北海道標茶町の酪農家 46 戸を対象にしたアンケート調査で、発酵乳を使用した経験のある農家は全体の 5 割でしたが、その内の 6 割はすでに発酵乳の使用を止めていました。その理由として、生乳や初乳を原料とした従来の発酵乳は発酵品質が不安定で、扱いにくいことが挙げられます。さらに、生乳や初乳は殺菌処理を行わずに発酵乳の原料にされることが多く、大腸菌群などの雑菌が増殖してしまい、非常に不衛生であることもわかっています。一方で、発酵乳の使用を続けている農家では、「子牛の下痢症が起こっても重症化しにくい」との回答がありましたが、発酵乳による下痢症の防御効果について、子牛で実験的に証明した研究はこれまでありませんでした。

そこで本研究ではまず、発酵品質が安定で雑菌の混入がない「高品質で安全な発酵哺乳飼料」として、代用乳を原料にした発酵代用乳 (fermented milk replacer, FMR) を開発しました。そして、ロタウイルス感染による子牛下痢症モデルを用いた実験及び下痢発生農場の子牛を用いた大規模な実証試験を行い、FMR が子牛の下痢症に対して及ぼす効果を検証しました。

【研究手法】

市販の子牛用代用乳に乳酸菌を含む生菌飼料（ビオスリーエース）を添加して 22~25°C で発酵させ、その発酵状態を pH、乳酸菌数などを指標にして評価しました。次に、開発した FMR を生後 0~3 日齢の子牛に毎日給与し、その上でロタウイルスを経口接種して実験的に下痢症を起こして、その後の下痢の臨床症状や糞便中の水分量、哺乳量、腸管における腸炎の重症度（病理組織学的検査）を解析しました。さらに、乳酸菌を高濃度で添加した代用乳（乳酸菌添加代用乳）を子牛に給与し、ロタウイルスの実験感染下で同様の解析を行いました。最後に、ロタウイルスやクリプトスポリジウムによる感染性の下痢が頻発している農場において、子牛の哺乳飼料に FMR を用い、子牛の生存率、腸炎の発生数、腸炎による治療期間や診療回数、治療費用などを調査しました。

【研究成果】

FMRは2日間で発酵が完了し、pH及び乳酸菌数が発酵乳の基準を満たしました。発酵の品質は安定しており、再度作成した場合も同様に発酵が進みました。また、大腸菌群など雑菌の混入は検出されませんでした。

次に、FMRあるいは乳酸菌添加代用乳を給与した子牛にロタウイルスを感染させると、下痢は発症したものの、重篤な水様性下痢はほとんど認められず、症状が軽度に抑えられました。また、FMRを給与した子牛では、代用乳を給与した子牛よりも、下痢発症時に哺乳量の早期回復が観察されました。さらに、腸管の病理組織学的検査の結果、FMRを給与した子牛では、腸炎の組織病変（腸絨毛の短縮や粘膜炎での炎症像）は軽度に留まっていた。このように、子牛へのFMRの給与によって、ロタウイルスによる下痢の臨床症状が軽減したことが示唆されました（P1図）。

最後に、下痢発生農場において子牛にFMRを給与すると、代用乳を給与した子牛と比べて、子牛の腸炎発生数や死亡例が減少しました（図1）。さらに、FMRを哺乳した子牛は腸炎（下痢）を発症しても、治療期間が短くなり、診療回数や治療費は少なく抑えられました。

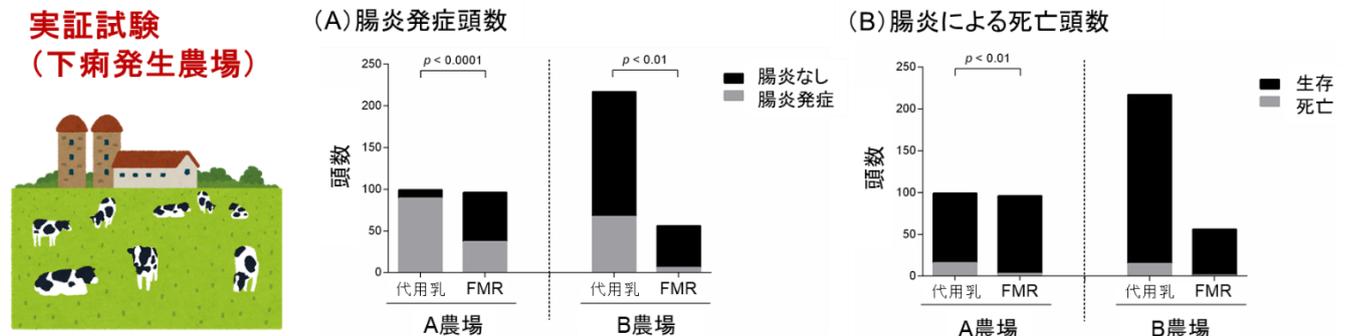


図1. 下痢発生農場における実証試験成績

【今後への期待】

子牛に対するプロバイオティクスの給与は、ロタウイルス感染によって引き起こされる下痢や病変形成を抑えることで、急性腸炎の重症化を抑制することが示唆されました。臨床現場における子牛のプロバイオティクス研究はこれまでに数例報告されていますが、実験感染モデルを用いて臨床学的あるいは病理学的側面からプロバイオティクスの効能を検証した研究は過去に例がなく、その点は本研究の最大の成果と言えます。本研究で開発したFMRについては、すでに実際の農場でも実証試験を実施し、子牛の下痢症に対する防御効果を実証しました。今後は、本研究成果の広い普及に努めていきます。

本研究の成果を基盤として、プロバイオティクスを用いた子牛の下痢症対策を推進することで、健康な子牛の育成や畜産業の生産性向上に貢献することが期待されます。

FMRの作成方法については、講習用ビデオを作成し、YouTubeにおいて公開しています(<https://youtu.be/tX873jVUtek>)。

【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、ノーステック財団「研究開発助成事業」、北海道大学ロバスト農林水産工学国際連携研究教育拠点「ロバスト農林水産工学研究プログラム」の支援の下で行われました。

論文情報

論文名 Direct evidence of the preventive effect of milk replacer-based probiotic feeding in calves against severe diarrhea (代用乳を利用したプロバイオティクス哺乳飼料による子牛の重篤な下痢症の防御効果を直接的に証明)

著者名 茅先 史¹, 岡川朋弘², 今内 覚², 小原潤子³, 佐治木大和², 渡 慧², Otgontuya Ganbaatar², 後藤伸也², 中村隼人², 嶋倉穂南², 港江利奈², 小林篤史², 久保田学¹, 寺崎信広¹, 武田章¹, 納多春佳⁴, 本間 満⁴, 前川直也², 村田史郎², 大橋和彦² (¹北海道ひがし農業共済組合, ²北海道大学大学院獣医学研究院, ³北海道立総合研究機構農業研究本部畜産試験場, ⁴雪印種苗株式会社北海道研究農場)

雑誌名 Veterinary Microbiology (獣医微生物学の専門誌)

D O I 10.1016/j.vetmic.2020.108976

公表日 日本時間 2021年1月5日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 准教授 今内 覚 (こんないさとる)

T E L 011-706-5216 F A X 011-706-5217 メール konnai@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://lab-inf.vetmed.hokudai.ac.jp/>

北海道ひがし農業共済組合 (NOSAI 道東) 茅先 史 (かやさきふみ)

メール f.kayasaki@nosai-doto.or.jp

U R L <http://www.nosai-doto.or.jp>

北海道立総合研究機構農業研究本部畜産試験場研究主査 小原潤子 (こはらじゅんこ)

メール kohara-junko@hro.or.jp

U R L <http://www.hro.or.jp/list/agricultural/research/sintoku/index.html>

雪印種苗株式会社研究開発本部北海道研究農場飼料研究グループ課長 本間 満 (ほんまみつる)

メール Mitsuru.Honma@snowseed.co.jp

U R L <https://www.snowseed.co.jp>

公益財団法人北海道科学技術総合振興センター (ノーステック財団) 研究開発支援部 相澤美貴 (あいざわみき)

メール m-aizawa@noastec.jp

U R L <http://www.noastec.jp>

北海道大学ロバスト農林水産工学国際連携研究教育拠点学術企画コーディネーター 平井計浩 (ひらいかずひろ)

メール robust@eng.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.eng.hokudai.ac.jp/others/robust/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【用語解説】

*1 プロバイオティクス … ヒトや動物の健康に有益な効果を与える生きた微生物のことを指す。乳酸菌やビフィズス菌が広く知られている。ヒトに対するプロバイオティクスの効果としては、下痢症の改善、免疫機能の改善による感染防御、アレルギーの軽減などが報告されている。畜産業においても、発酵乳がプロバイオティクスとして長年、子牛に利用されてきた。また、乳酸菌を含むプロバイオティクス飼料や製剤も販売されている。

*2 下痢症 … 子牛の下痢の原因としては主に、感染性（細菌、ウイルス、寄生虫）と消化不良性のものがある。子牛の感染性下痢は、ロタウイルスが原因となる症例が多く、他にもクリプトスポリジウム、牛コロナウイルス、大腸菌、サルモネラ菌、コクシジウムなどが原因となる。特に、生まれたての子牛は免疫機能が未熟であるため感染性の下痢にかかりやすく、複数の病原体が重複感染して重篤化し、死亡する例が多い。結果として子牛の成長に悪影響を及ぼし、時には子牛を死に至らしめることから、酪農業において生産性を低下させる重要な課題となっている。一般的な下痢症対策としては、初乳の給与（移行抗体による免疫獲得）、農場の消毒清掃や個別飼育による感染予防、子牛のストレス軽減（気温変化への対応、過密飼育の防止）、清潔な哺乳飼料の準備、こまめな観察（早期発見・早期治療）、母牛へのワクチン接種などが行われている。

*3 発酵乳 … 乳またはこれと同等以上の無脂乳固形分を含む乳等を乳酸菌または酵母で発酵させ、糊状または液状にしたもの、またはこれらを凍結したもの。厚生労働省の「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（乳等省令）」により定義されている。「乳酸菌数 10^7 個/ml 以上」、「pH 5.3 以下」が発酵乳の基準となる。また、発酵乳は乳酸発酵により乳成分が消化されやすい状態になっている。

*4 代用乳 … いわゆる粉ミルク。ほとんどの子牛は、生後間もなく母牛から分離され、代用乳を使って育てられる（人工哺育）。自然哺乳と比較して、子牛の発育が均一になること、個別管理がしやすいこと、離乳食（人工乳）への移行が円滑に行えること、母牛の繁殖機能が早く回復し、次の分娩との間隔が短縮されることなどが利点として挙げられる。

*5 発酵代用乳（fermented milk replacer, FMR） … 代用乳を原料として発酵させた飼料。過去にも発酵代用乳を作成し、子牛の哺乳に利用した報告はいくつかなされていたが、その下痢防御効果についてはほとんど検証がなされていなかった。

【北海道大学ロバスト農林水産工学国際連携研究教育拠点について】

農林水産工業の生産力・収益力の向上と次世代技術の研究開発・社会実装、次世代農林水産工学を担う人材育成のための研究教育拠点。北海道大学の最重要ミッション「フードバレー構想」に基づき、農林水産業に生産工学の概念を取り入れ、食のバリューチェーンの堅牢化（ロバスト化）を目的とする。大学や公的研究機関、官庁、地域自治体等の行政機関、民間企業、農林水産業従事者が連携し、地域社会に貢献できる特色ある大学の実現を目指している。

