

学 術

牛乳房内の免疫担当細胞および免疫調節因子の役割と
乳房炎発症によるそれらの変動

林 智 人

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構
動物衛生研究部門 病態研究領域 寒冷酪農衛生ユニット

要 約

乳房炎は、微生物の乳房内感染によって引き起こされる乳腺組織の炎症反応の結果として主に起こるが、発症要因やその程度の違いにより乳腺における生理学的、免疫学的および病理学的な乳房内の状況は異なる。本稿では、特に乳腺の自然免疫系と獲得免疫系を制御している乳房内の免疫担当細胞と免疫を調節する関連因子の役割と、乳房炎発症時のそれらの変動についてを概説した。

はじめに

乳腺における免疫系は、乳房内感染に対する宿主の防御にとって不可欠である。乳腺組織および乳汁には細胞および液性の免疫を調節する成分が含まれ、それらが介在して微生物に対して非特異的免疫（自然免疫系）および特異的免疫（獲得免疫系）が相互作用することで乳房を防御している¹⁾（図1）。しかし乳腺の免疫系は、周産期や泌乳期、乾乳期の

違いおよび飼育環境のストレスの有無での影響を受けやすく、それらの違いが乳房炎に対する感受性や抵抗性に影響する^{2,3)}。本稿では、乳房の健康を制御している自然免疫系と獲得免疫系の免疫担当細胞と免疫調節因子の役割を概説し、あわせて乳房炎発症時におけるそれらの変動についてこれまでの知見を少し整理した。

乳腺の自然免疫系に関わる
免疫担当細胞と免疫調節因子

乳腺は、自然免疫系および獲得免疫系の両方の免疫応答が発動することによって微生物感染に対する防御をしている。自然免疫系は、乳腺を微生物感染から保護する初期の主に非特異的免疫応答をする上で極めて重要な役割を持つ⁴⁾。自然免疫系の最も重要な3つの要素は、乳房内に侵入してくる病原体を認識すること、病原体を排除する炎症反応を起こすこと、さらに自然免疫系で病原体を排除できなかった場合に獲得免疫系に病原体の情報を提供することである^{5,6)}。自然免疫系の免疫応答に関連する多様

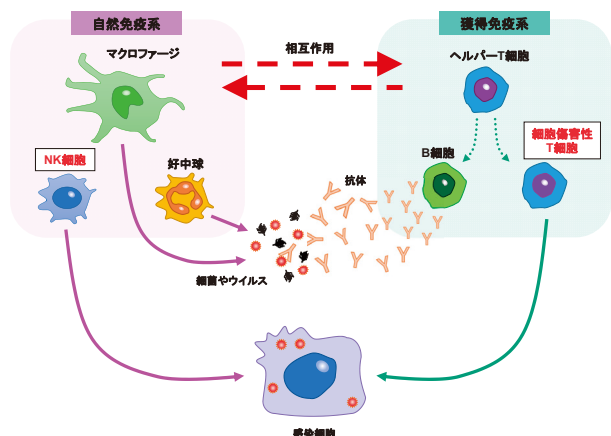


図1 自然免疫系と獲得免疫系の免疫応答

な免疫担当細胞（白血球）や免疫調節因子（サイトカイン、ケモカインなど）が乳汁中で同定されている^{6,7)}。乳房内に侵入した細菌に対する免疫応答の一端は、乳汁中に常時、あるいは一過性に分泌される自然免疫系に関連する因子が担っており¹⁾、その発動は感染と同時に始まる^{6,7)}。これに対して自然免疫系以後に発動する獲得免疫系は、これまでに出会ったこのある抗原あるいは感染したことのある病原菌由来の抗原を記憶してより強い特異的な免疫応答を起こすことが出来るが⁸⁾、その特異的な免疫が誘導されるまでの時間は長くなる^{7,9)}。

1) 自然免疫系で働く免疫担当細胞（白血球）の 各々の役割

乳腺内に生存している免疫担当細胞（主に好中球、マクロファージ、リンパ球など）は、乳房内に侵入してきた微生物を認識し、乳房内の感染を早期に終結させるため炎症反応を急速に誘導して微生物の侵襲に対応する（表1）。したがって、乳腺に常在する白血球は、乳腺組織において監視機能の一端を担っているといえる。乳腺の白血球は、食食による殺菌作用に加えて、サイトカイン、ケモカインなどの免疫調節因子を分泌する¹⁰⁾。また白血球は、乳腺組織を構成している細胞の退縮を促して、乳腺組織の再構築も促している^{11,12)}。乳房内の炎症時に白血球が乳汁中へ移動してくる細胞の数と乳腺上皮が脱落して乳汁中へ混入する細胞の数の合計は、乳房炎の発症の過程やその重症度に応じて変動する乳汁中体細胞数（SCC）として表される^{13,14)}。乳房内における個々の免疫担当細胞の役割を以下に示す。

表1 健康乳房内および炎症乳房内の牛の
免疫担当細胞の変動

免疫担当細胞	健康乳房内	炎症乳房内
SCC (乳汁中体細胞数)	・通常 1×10^5 /mL以下 ・ 2×10^5 /mLが炎症乳汁との閾値領域	・炎症の重症度に応じて、 2×10^5 /mL以上 ・重度の炎症の場合、数時間以内に 1×10^6 /mL以上に達する
白血球全体	・体細胞の75%	・炎症の重症度に応じて増加 ・乳房外や骨髓からの乳房内への移動細胞の増加
好中球	・体細胞の3～26%	・体細胞の90%程度までを構成 ・慢性炎症では数ヶ月間均等に推移
マクロファージ	・体細胞の35～79%を占める最も割合が高い	・体細胞の9～32%。
リンパ球	・体細胞の10～28% ・Tリンパ球およびBリンパ球の割合はそれぞれ40～50%および20～25% ・ α β T細胞の割合が高い ・記憶リンパ球は主にCD8 ⁺ Tリンパ球（Tリンパ球の約50～60%を含む）	・体細胞の14～24% ・CD4陽性Tリンパ球はBリンパ球やマクロファージなどの抗原提示細胞を介して認識して応答して活性化すると割合が優位になる ・黄色ブドウ球菌による慢性炎症では、CD8陽性Tリンパ球は、CD4陽性に対して優位になる

(1) 好中球：多形核の好中球は、乳房内炎症に対する自然免疫系としての重要な役割を担っている。乳腺内が健康状態であっても好中球は乳腺内に常に存在し、搾乳や授乳に伴う搾乳刺激により常に新たな好中球が乳腺組織へ供給されていることが明らかにされている¹⁵⁾。多型核に分化した好中球は、血管内皮細胞間の移動が容易でありかつ乳腺内への移動も早いことから、乳腺の感染部位（感染局所）へ最も早く移動する¹⁶⁻¹⁸⁾。乳房内の好中球の数は、乳房炎の重症度に対して正の相関があるとされ、逆に血液内の好中球の数は負の相関があるとされている²⁾。

(2) マクロファージ：乳房内のマクロファージは、乳腺組織において血液の単球から分化し、健康な乳房内の組織と乳汁中に見られる主要な細胞とされているが¹⁹⁻²¹⁾、好中球とは対照的に馬蹄形の核を持つことから組織の細胞間の移動効率はよくない¹⁸⁾。健康な乳房でのマクロファージは、細胞の残屑および蓄積した無用な乳汁成分を乳腺の中で処理する役割を持つ²²⁾。乳房内感染がおこった際のマクロファージの食食活性は、オプソニン抗体の存在下で特定の病原体に対する活性を増加させることができ²³⁾、その殺菌活性は乳汁の産生量によって異なるが、特に乾乳期のマクロファージは泌乳期より強い殺菌活性があること、また *Streptococcus uberis*などの細胞内寄生菌では細胞内の菌の増殖抑制を自らが生産するIFN- γ によって効率的に行うことも報告されている²⁴⁾。またマクロファージは非特異的な反応をとるとともにリンパ球へ抗原情報の提示を介して特異的な免疫応答を誘導する両方の機能を持つことから、自然免疫系および獲得免疫系の橋渡しをする役割も担っている^{14,25-27)}。

(3) リンパ球：主に、Tリンパ球、Bリンパ球、 γ δ リンパ球、NK細胞などのリンパ球は、病原体に対する特異的な免疫応答に関与する免疫担当細胞である。図2に、リンパ球の種類（サブセット＝細胞集団）を示す²⁸⁾。これらは、細胞膜上の受容体を介して抗原の構造を認識し、抗原に対応した特異的な免疫応答の開始および免疫学的記憶を規定している。乳房内で感染による炎症が起こって

いる間、特定のリンパ球集団が特定の乳房病巣へ優先的に輸送され^{8,29)}、その移動により乳汁中のリンパ球数および組成が変化する¹⁴⁾。ただし、個々のリンパ球集団は健康な乳腺状態であっても泌乳期の初期、中期、後期で量的な変動があるこ

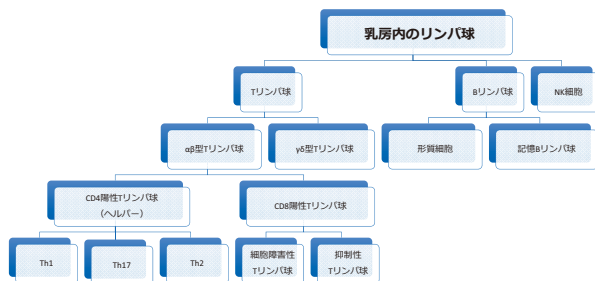


図2 乳房内のリンパ球集団の種類

とも知られている^{8,29-30)}。

Tリンパ球は、自身で持つ受容体の構造から $\alpha\beta$ 型と $\gamma\delta$ 型のTリンパ球に分類されるが、健康な泌乳期の乳腺では $\alpha\beta$ 型Tリンパ球が優位である。その中でも細胞傷害性機能または抑制（サプレッサー）機能をもつCD8陽性Tリンパ球が、ヘルパー機能をもつCD4陽性Tリンパ球と比べて量的に優位な集団とされ、これは血液中のその比率とは対照的である³¹⁾。したがって、CD4/CD8 Tリンパ球の比率は、健康な場合では血液中よりも乳汁中で低い。CD4陽性Tリンパ球は、抗原認識の後に様々な免疫を調節するサイトカインを産生し、ヘルパー1型（Th1＝主に細胞性免疫を制御する）、2型（Th2＝主に液性免疫を制御する）および17型（Th17＝主に感染時の制御する）の適切な免疫応答を誘導し、その後一部を記憶Tリンパ球にして免疫応答後に残す^{32,3,33-34)}。一方、CD8陽性Tリンパ球は侵入して微生物に感染した自己の細胞に対して直接細胞傷害活性を示すかまたは活性抑制（サプレッサー）のいずれかの作用を示す³⁵⁻³⁶⁾。乳腺組織および乳汁中の $\gamma\delta$ Tリンパ球は、血液と比較して高い割合で存在しているが³⁷⁾、正常な乳汁中での割合は低く、分娩後に顕著に増加することが知られている^{8,38-39)}。

Bリンパ球は、侵入してきた病原体に対する特異的抗体を産生することが主な役割である。マクロファージや好中球とは異なり、Bリンパ球は細

胞表面のレセプターを利用して特定の病原体を認識し、病原体由来の抗原を内在化させて処理し、ヘルパーTリンパ球の存在のもとで抗体を産生する形質細胞になる³²⁾。Tリンパ球とは対照的に、Bリンパ球の割合は泌乳している間または感染および乳房内炎症が起こっている間にかかわらずほぼ一定とされている^{18,31,38)}。

2) 乳腺内環境における免疫担当細胞の分布

乳腺における個別の白血球の割合は、健康な牛の泌乳期間および乾燥期間中でも変動する（表1）。好中球の割合は、泌乳初期および後期に増加する傾向があり、リンパ球の割合は逆に減少する傾向がある⁴⁰⁾。マクロファージの割合は、分娩後で最も高く、泌乳後期に最も低くなる傾向がある³⁰⁾。乾乳期の乳汁中のリンパ球は、通常の乳汁の約3000～6000倍までになり⁴³⁾、Bリンパ球とTリンパ球の割合はそれぞれ約28%と47%であり、末梢血の比率に近似した値になる⁴¹⁻⁴²⁾。リンパ球の割合は、乳腺組織の再構築時で増加し、その後分娩前後で減少する²¹⁾。

3) グラム陰性菌およびグラム陽性菌の自然免疫系を刺激する因子

グラム陰性細菌の細菌壁を構成するリポ多糖（LPS＝エンドトキシン）は、グラム陰性細菌によって引き起こされる乳房炎の代表的な病原因子である。LPSは細菌壁成分の中でも最も強力に免疫を刺激するものであり、臨床症状を引き出す主な増悪因子とされている^{9,48)}。またLPSは、乳腺上皮細胞や乳房内マクロファージを刺激することによりIL-8などの白血球の化学誘引物質（ケモカイン）を産生し、特に感染初期では感染局所の自然免疫系の炎症を開始させる⁴⁴⁻⁴⁵⁾。

グラム陽性細菌は、LPSを主要な免疫賦活因子とするグラム陰性細菌とは対照的に、細菌外に分泌される外毒素⁴⁶⁾、細胞壁リポタンパク質⁴⁷⁾、リポタイコ酸（LTA）⁴⁸⁻⁴⁹⁾ およびペプチドグリカン（PG）⁵⁰⁾ などが免疫系を刺激する重要な因子として同定されている。PGおよびLTAは、単球およびマクロファージを含む免疫担当細胞を局所に誘導して、それらの細胞から炎症性サイトカインやケモカインを分泌さ

せることが明らかになっている⁵¹⁻⁵²⁾。LTA単独はLPSよりも免疫を刺激する作用は低い、in vitroの乳腺上皮細胞を用いた研究において、IL-1 β ⁵³⁻⁵⁴⁾、IL-6、およびTNF- α のようなサイトカイン、IL-8のようなケモカインの発現を誘導する作用があることが報告されている⁵³⁻⁵⁵⁾。

4) 細胞以外の免疫調節因子（サイトカイン、ケモカインおよび成長因子）

(1) サイトカイン：サイトカインは炎症が進行する過程で産生される水溶性のペプチドである。ほとんどのサイトカインは免疫を調節する複数の機能を持ち、しばしば他のサイトカインとの相対的に作用して免疫調節の作用を高める⁵⁶⁾。サイトカインは宿主自身の細胞に対する受容体と極めて高い親和性をもつことから、微量でも非常に強力な情報伝達の作用を示す。様々なサイトカイン（例えば、TNF- α 、IFN- γ 、GM-CSF、IL-8およびIL-12など）が正常な乳房においても検出されているが⁵⁸⁻⁵⁹⁾、乳房内炎症時では特異的なサイトカインの複雑な発現増昇が炎症の発症、進行および終決の段階に応じて局所および全身レベルで検出される⁶⁰⁻⁶¹⁾。それらは、免疫担当細胞に対して短時間で必要な情報を提供し、その情報が後の自然免疫系と獲得免疫系とを適切に橋渡しする上で重要となる⁶²⁾。

(2) ケモカイン：サイトカインが主に免疫担当細胞間の情報伝達をする因子であるのに対し、ケモカインは乳房内の微生物感染部位に白血球を動員および移動させる免疫担当細胞の誘引物因子である^{11,63-64,53)}。ケモカインは、タンパク質構造上保存されているモチーフにより、C、CC、CXCおよびCX3Cの4つのファミリーに分類される⁶⁴⁾。CXCのモチーフを含むケモカインの代表はIL-8(=CXCL8)であり好中球の強力な化学誘引因子となり、逆にこのモチーフを含まないケモカインは、主に単核の化学誘引因子として作用する^{64,53)}。

乳腺での獲得免疫系の発動に関わる因子

特異性を示すことが特徴の獲得免疫系では、病原体がもつ特異的な抗原をリンパ球が認識し、主に病原体が感染した宿主自身の細胞を排除するあるいは抗体を介してマクロファージや数種の免疫担当細胞の集団と協力して抗原を持つ微生物を選択的に排除する^{3,33)}。抗体は、組織への微生物の付着を防ぎ、細菌の代謝を阻害し、かつ細菌の凝集やオプソニン作用を増大させ、その結果として細菌の食作用、補体媒介性の溶菌反応の活性化による殺傷、毒素やウイルスを中和させる役割を持つ⁶⁵⁻⁶⁶⁾。また抗体は、乳汁中の全タンパク質量の1～2%で存在するのが普通であるが、初乳では全タンパク質含量の70～80%まで濃度を高め、新生児への受動免疫を与える^{41,67-69)}。一般的に乳腺の抗体濃度は泌乳期の初期、中期、後期でその濃度が生理的に変動することが知られており、泌乳期後期で増加し⁷⁰⁾、乳房炎発症時や初乳でも抗体含量は増加する⁷¹⁾。

乳汁中の抗体は、血液由来^{31,72)}あるいはケモカインによって局所に移動した抗体を産生する形質細胞由来⁷³⁾のどちらかである。細菌病原菌に対する乳腺防御において主要な役割を果たす抗体には、IgG1、IgG2、IgM、およびIgAの4つの異なるクラスがある⁷⁾（表2）。基本的にIgG1、IgG2およびIgMは、好中球およびマクロファージによる食作用を促進するオプソニン化をする作用があり^{18,69)}、IgAは毒素中和および細菌凝集させることによって細菌の拡散およびコロニー形成を阻止する作用を持つ^{69,72)}。ウシの初乳では、IgG1、IgAおよびIgMが血液の濃度を超える濃度で存在し、それらの初乳／血液比は、それぞれ約4：1、13：1および2：1であるとさ

表2 牛の乳汁中および初乳中に含まれる抗体濃度 (g/L)

抗体クラス	乳汁中	初乳中
IgA	0.05～0.14	1～6
IgM	0.05～0.1	3～9
IgG total	0.15～0.8	20～200
IgG1	0.3～0.6	15～180
IgG2	0.02～0.12	1～3

れる⁷⁴⁾。健康な牛の乳汁および初乳中の最も豊富な抗体クラスはIgG1であり⁷⁵⁻⁷⁷⁾、IgG2は感染や炎症の間で増加する⁶⁹⁾。それらとは対照的に、IgAおよびIgMは、健康な乳腺での濃度は比較的低い^{74,78)}。

おわりに

乳腺炎発症時における乳房内の自然免疫系と獲得免疫系は、感染状態を健康状態に戻すために複雑であるが連携した統率をしている。自然免疫系の因子における病原体の認識および微生物由来抗原の提示によって、量的および質的変化を伴う獲得免疫系の反応が開始される。様々なサイトカインおよびケモカインはそれらの免疫系を調節することで、最終的に乳房内に感染した微生物を排除する乳腺免疫応答を統率している。

細菌感染に対する宿主乳腺の免疫防御に関する知識は、近年かなり広がっており、さらに最近では特異性を示す獲得免疫系の発動機序を利用した乳房炎を予防あるいは発症時の重篤化を軽減させるワクチンが利用できるようになってきている。ただし乳房炎の発症の多くの場合は一つの要因で発症に至るわけではなく複合的に起こるものであることから、実際の牛の飼養管理では乳房炎に対する抵抗性を低下させる要因や、病原体が乳房内に侵入しやすい環境を可能な限り現場から排除しておくことが重要である。

文献

- 1) L. M. Sordillo, K. Shafer-Weaver, and D. DeRosa, "Immunobiology of the mammary gland," *Journal of Dairy Science*, vol. 80, no. 8, pp. 1851-1865, 1997.
- 2) K. P. Waller, "Mammary gland immunology around parturition," in *Biology of the Mammary Gland*, pp. 231-245, Springer, New York, NY, USA, 2002.
- 3) L. M. Sordillo, "Factors affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility," *Livestock Production Science*, vol. 98, no. 1-2, pp. 89-99, 2005.
- 4) C. Gray, Y. Strandberg, L. Donaldson, and R. L. Tellam, "Bovine mammary epithelial cells, initiators of innate immune responses to mastitis," *Australian Journal of Experimental Agriculture*, vol. 45, no. 7-8, pp. 757-761, 2005.
- 5) P. Rainard and C. Riollet, "Innate immunity of the bovine mammary gland," *Veterinary Research*, vol. 37, no. 3, pp. 369-400, 2006.
- 6) S. Uthaisangsook, N. K. Day, S. L. Bahna, R. A. Good, and S. Haraguchi, "Innate immunity and its role against infections," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 88, no. 3, pp. 253-264, 2002.
- 7) K. Stelwagen, E. Carpenter, B. Haigh, A. Hodgkinson, and T. T. Wheeler, "Immune components of bovine colostrum and milk," *Journal of Animal Science*, vol. 87, no. 13, pp. 3-9, 2009.
- 8) B. C. Taylor, J. D. Dellinger, J. S. Cullor, and J. L. Stott, "Bovine milk lymphocytes display the phenotype of memory T cells and are predominantly CD8+," *Cellular Immunology*, vol. 156, no. 1, pp. 245-253, 1994.
- 9) D. D. Bannerman, A. Chockalingam, M. J. Paape, and J. C. Hope, "The bovine innate immune response during experimentally-induced *Pseudomonas aeruginosa* mastitis," *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 107, no. 3-4, pp. 201-215, 2005.
- 10) K. Singh, S. R. Davis, J. M. Dobson et al., "cDNA microarray analysis reveals that antioxidant and immune genes are upregulated during involution of the bovine mammary gland," *Journal of Dairy Science*, vol. 91, no. 6, pp. 2236-2246, 2008.
- 11) M. R. Barber, A. G. Pantschenko, L. S. Hinckley, and T. J. Yang, "Inducible and constitutive in vitro neutrophil chemokine expression by mammary epithelial and myoepithelial cells," *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, vol. 6, no. 6, pp. 791-198, 1999.
- 12) M. E. Kehrli Jr. and D. E. Shuster, "Factors affecting milk somatic cells and their role in health of the bovine mammary gland," *Journal of Dairy Science*, vol. 77, no. 2, pp. 619-627, 1994.
- 13) R. J. Harmon, "Physiology of mastitis and factors affecting somatic cell counts," *Journal of Dairy Science*, vol. 77, no. 7, pp. 2103-2112, 1994.
- 14) A. Bradley and M. Green, "Use and interpretation of somatic cell count data in dairy cows," *In Practice*, vol. 27, no. 6, pp. 310-315, 2005.
- 15) M. J. Paape and A. J. Guidry, "Effect of milking on leucocytes in the subcutaneous abdominal vein of the cow," *Journal of Dairy Science*, vol. 52, no. 7, pp. 998-1002, 1969.
- 16) Y. Lin, L. Xia, J. D. Turner, and X. Zhao, "Morphologic observation of neutrophil diapedesis across bovine mammary gland epithelium in vitro," *The American Journal of Veterinary Research*, vol. 56, no. 2, pp. 203-207, 1995.
- 17) R. M. Akers and S. C. Nickerson, "Mastitis and its impact on structure and function in the ruminant mammary gland," *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, vol. 16, no. 4, pp. 275-289, 2011.
- 18) M. J. Paape, K. Shafer-Weaver, A. V. Capuco, K. Van Oostveldt, and C. Burvenich, "Immune surveillance of mammary tissue by phagocytic cells," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 480, pp. 259-277, 2000.
- 19) C. S. Lee, F. B. Wooding, and P. Kemp, "Identification, properties, and differential counts of cell populations using

- electron microscopy of dry cows secretions, colostrum and milk from normal cows,” *Journal of Dairy Research*, vol. 47, no. 1, pp. 39-50, 1980.
- 20) J. Ten Napel, Y. de Haas, G. de Jong, T. J. G. M. Lam, W. Ouweltjes, and J. J. Windig, “Characterization of distributions of somatic cell counts,” *Journal of Dairy Science*, vol. 92, no. 3, pp. 1253-1264, 2009.
 - 21) D. L. Jensen and R. J. Eberhart, “Total and differential cell counts in secretions of the nonlactating bovine mammary gland,” *The American Journal of Veterinary Research*, vol. 42, no. 5, pp. 743-747, 1981.
 - 22) P. M. Outteridge and C. S. Lee, “Cellular immunity in the mammary gland with particular reference to T, B lymphocytes and macrophages,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 137, pp. 513-534, 1981.
 - 23) R. H. Miller, A. J. Guidry, M. J. Paape, A. M. Dulin, and L. A. Fulton, “Relationship between immunoglobulin concentrations in milk and phagocytosis by bovine neutrophils,” *American Journal of Veterinary Research*, vol. 49, no. 1, pp. 42-45, 1988.
 - 24) M. Denis, N. A. Parlane, S. J. Lacy-Hulbert, E. L. Summers, B. M. Buddle, and D. N. Wedlock, “Bactericidal activity of macrophages against *Streptococcus uberis* is different in mammary gland secretions of lactating and drying off cows,” *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 114, no. 1-2, pp. 111-120, 2006.
 - 25) N. Craven, “Generation of neutrophil chemoattractants by phagocytosing bovine mammary macrophages,” *Research in Veterinary Science*, vol. 35, no. 3, pp. 310-317, 1983.
 - 26) I. Politis, X. Zhao, B. W. McBride, and J. H. Burton, “Function of bovine mammary macrophages as antigen-presenting cells,” *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 30, no. 4, pp. 399-410, 1992.
 - 27) J. L. Fitzpatrick, P. J. Cripps, A. W. Hill, P. W. Bland, and C. R. Stokes, “MHC class II expression in the bovine mammary gland,” *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 32, no. 1-2, pp. 13-23, 1992.
 - 28) I. Roitt, J. Brostoff, and D. Male, *Immunology*, Mosby, Philadelphia, Pa, USA, 2001.
 - 29) K. A. Shafer-Weaver and L. M. Sordillo, “Bovine CD8+ suppressor lymphocytes alter immune responsiveness during the postpartum period,” *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 56, no. 1-2, pp. 53-64, 1997.
 - 30) Y. H. Park, L. K. Fox, M. J. Hamilton, and W. C. Davis, “Bovine mononuclear leukocyte subpopulations in peripheral blood and mammary gland secretions during lactation,” *Journal of dairy science*, vol. 75, no. 4, pp. 998-1006, 1992.
 - 31) K. A. Shafer-Weaver, G. M. Pighetti, and L. M. Sordillo, “Diminished mammary gland lymphocyte functions parallel shifts in trafficking patterns during the postpartum period,” *Experimental Biology and Medicine*, vol. 212, no. 3, pp. 271-279, 1996.
 - 32) L. M. Sordillo and K. L. Streicher, “Mammary gland immunity and mastitis susceptibility,” *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, vol. 7, no. 2, pp. 135-146, 2002.
 - 33) C. Riollot, P. Rainard, and B. Poutrel, “Cells and cytokines in inflammatory secretions of bovine mammary gland,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 480, pp. 247-258, 2000.
 - 34) C. R. Mackay and W. R. Hein, “Marked variations in γ δ T cell numbers and distribution throughout the life of sheep,” *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 173, pp. 107-111, 1991.
 - 35) C. R. Mackay, W. R. Hein, M. H. Brown, and P. Matzinger, “Unusual expression of CD2 in sheep: implications for T cell interactions,” *European Journal of Immunology*, vol. 18, no. 11, pp. 1681-1688, 1988.
 - 36) C. R. Mackay, W. R. Hein, M. H. Brown, and P. Matzinger, “Unusual expression of CD2 in sheep: implications for T cell interactions,” *European Journal of Immunology*, vol. 18, no. 11, pp. 1681-1688, 1988.
 - 37) N. D. Machugh, J. K. Mburu, M. J. Carol, C. R. Wyatt, J. A. Orden, and W. C. Davis, “Identification of two distinct subsets of bovine γ δ T cells with unique cell surface phenotype and tissue distribution,” *Immunology*, vol. 92, no. 3, pp. 340-345, 1997.
 - 38) C. Riollot, P. Rainard, and B. Poutrel, “Cell subpopulations and cytokine expression in cow milk in response to chronic *Staphylococcus aureus* infection,” *Journal of Dairy Science*, vol. 84, no. 5, pp. 1077-1084, 2001.
 - 39) B. A. Mallard, J. C. Dekkers, M. J. Ireland et al., “Alteration in immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health,” *Journal of Dairy Science*, vol. 81, no. 2, pp. 585-595, 1998.
 - 40) R. Miller, M. Paape, L. Fulton, and M. Schutz, “The relationship of milk somatic cell count to milk yields for Holstein heifers after first calving,” *Journal of Dairy Science*, vol. 76, no. 3, pp. 728-733, 1993.
 - 41) C. Concha, O. Holmberg, and B. Morein, “Characterization and response to mitogens of mammary lymphocytes from the bovine dry-period secretion,” *Journal of Dairy Research*, vol. 47, no. 3, pp. 305-311, 1980.
 - 42) C. Concha, O. Holmberg, and B. Morein, “Proportion of B- and T-lymphocytes in normal bovine milk,” *Journal of Dairy Research*, vol. 45, no. 2, pp. 287-290, 1978.
 - 43) C. S. Lee, F. B. Wooding, and P. Kemp, “Identification, properties, and differential counts of cell populations using electron microscopy of dry cows secretions, colostrum and milk from normal cows,” *Journal of Dairy Research*, vol. 47, no. 1, pp. 39-50, 1980.
 - 44) N. Boudjellab, H. S. Chan-Tang, X. Li, and X. Zhao, “Interleukin 8 response by bovine mammary epithelial cells to lipopolysaccharide stimulation,” *The American Journal of Veterinary Research*, vol. 59, no. 12, pp. 1563-1567, 1998.
 - 45) Y. Wang, D. S. Zarlenga, M. J. Paape, and G. E. Dahl, “Recombinant bovine soluble CD14 sensitizes the mammary gland to lipopolysaccharide,” *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 86, no. 1-2, pp. 115-124, 2002.
 - 46) L. Sutra and B. Poutrel, “Virulence factors involved in the pathogenesis of bovine intramammary infections due to *Staphylococcus aureus*,” *Journal of Medical Microbiology*,

- vol. 40, no. 2, pp. 79-89, 1994.
- 47) J. B. Wardenburg, W. A. Williams, and D. Missiakas, "Host defenses against *Staphylococcus aureus* infection require recognition of bacterial lipoproteins," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 103, no. 37, pp. 13831-13836, 2006.
 - 48) S. Akira, S. Uematsu, and O. Takeuchi, "Pathogen recognition and innate immunity," *Cell*, vol. 124, no. 4, pp. 783-801, 2006.
 - 49) N. W. J. Schröder, S. Morath, C. Alexander et al., "Lipoteichoic acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, no. 18, pp. 15587-15594, 2003.
 - 50) S. E. Girardin, L. H. Travassos, M. Hervé et al., "Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, no. 43, pp. 41702-41708, 2003.
 - 51) S. Morath, A. Stadelmaier, A. Geyer, R. R. Schmidt, and T. Hartung, "Synthetic lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* is a potent stimulus of cytokine release," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 195, no. 12, pp. 1635-1640, 2002.
 - 52) R. Schwandner, R. Dziarski, H. Wesche, M. Rothe, and C. J. Kirschning, "Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by Toll-like receptor 2," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, no. 25, pp. 17406-17409, 1999.
 - 53) P. Rainard, A. Fromageau, P. Cunha, and F. B. Gilbert, "Staphylococcus aureus lipoteichoic acid triggers inflammation in the lactating bovine mammary gland," *Veterinary Research*, vol. 39, article 52, no. 5, 2008.
 - 54) S. Bougarn, P. Cunha, F. B. Gilbert, A. Harmache, G. Foucras, and P. Rainard, "Staphylococcal-associated molecular patterns enhance expression of immune defense genes induced by IL-17 in mammary epithelial cells," *Cytokine*, vol. 56, no. 3, pp. 749-759, 2011.
 - 55) K. A. Daly, S. L. Mailer, M. R. Digby et al., "Molecular analysis of tamar (Macropus eugenii) mammary epithelial cells stimulated with lipopolysaccharide and lipoteichoic acid," *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 129, no. 1-2, pp. 36-48, 2009.
 - 56) T. Taniguchi, "Cytokine signaling through nonreceptor protein tyrosine kinases," *Science*, vol. 268, no. 5208, pp. 251-255, 1995.
 - 57) D. J. Hall, C. Brownlee, and C. D. Stiles, "Interleukin-1 is a potent regulator of JE and KC gene expression in quiescent BALB/c fibroblasts," *Journal of Cellular Physiology*, vol. 141, no. 1, pp. 154-159, 1989.
 - 58) A. M. Alluwaimi and J. S. Cullor, "Cytokines gene expression patterns of bovine milk during middle and late stages of lactation," *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, vol. 49, no. 2, pp. 105-110, 2002.
 - 59) C. M. Leutenegger, A. M. Alluwaimi, W. L. Smith, L. Perani, and J. S. Cullor, "Quantitation of bovine cytokine mRNA in milk cells of healthy cattle by real-time TaqMan polymerase chain reaction," *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 77, no. 3-4, pp. 275-287, 2000.
 - 60) S. Redpath, P. Ghazal, and N. R. J. Gascoigne, "Hijacking and exploitation of IL-10 by intracellular pathogens," *Trends in Microbiology*, vol. 9, no. 2, pp. 86-92, 2001.
 - 61) G. Trinchieri, "Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10, IL-12, IFN- γ)," *Current Opinion in Immunology*, vol. 9, no. 1, pp. 17-23, 1997.
 - 62) K. Persson-Waller, I. G. Colditz, and H.-F. Seow, "Accumulation of leucocytes and cytokines in the lactating ovine udder during mastitis due to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*," *Research in Veterinary Science*, vol. 62, no. 1, pp. 63-66, 1997.
 - 63) M. R. Barber and T. J. Yang, "Chemotactic activities in nonmastitic and mastitic mammary secretions: presence of interleukin-8 in mastitic but not nonmastitic secretions," *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, vol. 5, no. 1, pp. 82-86, 1998.
 - 64) R. Pareek, O. Wellnitz, R. van Dorp, J. Burton, and D. Kerr, "Immunorelevant gene expression in LPS-challenged bovine mammary epithelial cells," *Journal of Applied Genetics*, vol. 46, no. 2, pp. 171-177, 2005.
 - 65) C. Burvenich, G. V.-V. Messom, and A. W. Hill, "New insights into pathogenesis of mastitis," *Flemish Veterinary Journal*, p. 236, 1991.
 - 66) H. J. Korhonen, "Bioactive components in bovine milk," in *Bioactive Components in Milk and Dairy Products*, W. P. Young, Ed., pp. 15-42, Wiley, Ames, Iowa, USA, 2009.
 - 67) H. Korhonen and A. Pihlanto, "Bioactive peptides from food proteins," in *Handbook of Food Products Manufacturing: Health, Meat, Milk, Poultry, Seafood, and Vegetables*, Y. Hui, Ed., pp. 5-38, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, 2007.
 - 68) H. Korhonen and A. Pihlanto, "Food-derived bioactive peptides—opportunities for designing future foods," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 9, no. 16, pp. 1297-1308, 2003.
 - 69) H. Korhonen, P. Marnila, and H. S. Gill, "Milk immunoglobulins and complement factors," *British Journal of Nutrition*, vol. 84, no. 1, pp. S75-S80, 2000.
 - 70) A. J. Guidry, M. J. Paape, and R. E. Pearson, "Effect of udder inflammation on milk immunoglobulins and phagocytosis," *American Journal of Veterinary Research*, vol. 41, no. 5, pp. 751-753, 1980.
 - 71) S. C. Nickerson, "Immune mechanisms of the bovine udder: an overview," *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 187, no. 1, pp. 41-45, 1985.
 - 72) A. Musoke, F. Rurangirwa, and V. Nantulya, "Biological properties of bovine immunoglobulins and systemic antibody responses," in *The Ruminant Immune System Health and Disease*, pp. 391-408, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1986.
 - 73) E. Wilson and E. C. Butcher, "CCL28 controls immunoglobulin (Ig) A plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 200, no. 6, pp. 805-809, 2004.

- 74) J. E. Butler, "Bovine immunoglobulins : an augmented review," Veterinary Immunology and Immunopathology, vol. 4, no. 1-2, pp. 43-152, 1983.
- 75) T. J. Newby and J. Bourne, "The nature of the local immune system of the bovine mammary gland," Journal of Immunology, vol. 118, no. 2, pp. 461-165, 1977.
- 76) J. E. Butler, C. F. Maxwell, C. S. Pierce, M. B. Hylton, R. Asofsky, and C. A. Kiddy, "Studies on the relative synthesis and distribution of IgA and IgG1 in various tissues and body fluids of the cow," Journal of Immunology, vol. 109, no. 1, pp. 38-46, 1972.
- 77) G. M. Barrington, T. E. Besser, W. C. Davis, C. C. Gay, J. J. Reeves, and T. B. McFadden, "Expression of immunoglobulin G1 receptors by bovine mammary epithelial cells and mammary leukocytes," Journal of Dairy Science, vol. 80, no. 1, pp. 86-93, 1997.
- 78) C. S. Lee and A. K. Lascelles, "Antibody-producing cells in antigenically stimulated mammary glands and in the gastrointestinal tract of sheep," The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science, vol. 48, no. 5, pp. 525-535, 1970.

プロフィール

S62年 3 月：東京農業大学大学院 農学研究科
修士課程終了
S62年 4 月～H 1 年 3 月：東京女子医科大学
医学部 移植免疫学 研究員
H 1 年 4 月～H 3 年 3 月：(株)中外製薬東京
免疫薬理研究所 研究員
H 3 年 4 月～H 6 年 3 月：東京農業大学大学
院 農学研究科 博士課程終了（博士取
得）
H 6 年 4 月～H 9 年 3 月：アルバートアイ
ンシュタイン医科大学(米国) 博士研究員
H 9 年 4 月～H20年 3 月：東京理科大学 生命
科学研究所 免疫生物学部門 講師
H20年 4 月～H23年 3 月：農研機構 動物衛生
研究所 生産病研チーム 主任研究員
H23年 4 月～H27年 3 月：農研機構 動物衛生
研究所 寒地酪農衛生研究領域 上席研
究員
H27年 4 月～現：農研機構 動物衛生研究部門
病態研究領域 寒地酪農衛生ユニット
ユニット長