

鶏の免疫にかかわる最近の研究進展

誌名	鶏病研究会報
ISSN	0285709X
著者名	鶏病研究会
発行元	鶏病研究会
巻/号	56巻4号
掲載ページ	p. 139-152
発行年月	2021年2月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



鶏の免疫にかかわる最近の研究進展

鶏病研究会

〒305-0856 茨城県つくば市観音台 1-21-7 サンビレッジ川村 C-101

要 約

近年、哺乳類において自然免疫や獲得免疫といった免疫システムの解明が著しく発展を遂げている。一方、鶏の免疫に関してはその独特な免疫システムに関して解明されていない点が多く残ってはいるものの、哺乳類と共通のメカニズムについて明らかにされ始めている。本誌における鶏の免疫に関連する総説は「鶏の主要組織適合性抗原（松田浩男，鶏病研報 26，240-246，1990）」が直近である。ここでは最新の情報を整理することで、鶏の免疫を理解する一助となることを目的とし、ワクチンなどの使用にあたり、その基となるメカニズムの理解でより効果的になるなど、鶏の疾病管理などの参考となるよう解説記事としてとりまとめた。

キーワード：原虫病，免疫，鶏，細菌感染症，ウイルス感染症

はじめに

人を始めとした哺乳類において自然免疫や獲得免疫（適応免疫）といった免疫システムの解明が著しく発展を遂げたことで、鳥類における免疫では一部共通のメカニズムが明らかにされ始めたものの未だその独特な免疫システムについて解明できていない点が多く残っている。その一方で、養鶏産業の現場では、鶏舎設備の改良や衛生対策の強化といったさまざまな対策により疾病をコントロールする試みがなされ、多くの生ワクチンや不活化ワクチンを適切にプログラム化することで、感染症の発生をコントロールするまでに至っており、産業動物の中でも採卵鶏およびブロイラーでの免疫による感染症予防が際だっている。採卵鶏では孵化直後から産卵が開始されるまで少なくとも10種類以上、ブロイラーでも5種類前後の生ワクチンまたは不活化ワクチンが投与され、それぞれ産卵期間中あるいは食鳥処理場に出荷されるまでの間に惹起された免疫によって鶏自身を感染症から防ぐことが可能なプログラムが構築されている。実際に、わが国では2019年1月から12月までの1年間に採卵鶏で1億236万羽、ブロイラーで7億3182万羽が餌付けされているが⁹⁴⁾、農林水産省の監視伝染病の発生状況や家畜衛生関連情報での疾病発生状況を見ると、わが国ではワクチンが実用化されるまでは甚大な被害をもたらしていたニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、伝染性ファブリキウス嚢病などの発生は2017年度にはゼロあ

るいはゼロに近い数値にまで低減されている^{95,96)} (図1)。

このようにワクチンを主体とした防疫が確立されている鶏の免疫に関する最新の情報を整理することで、更に洗練された防疫体制の構築の一助になることを目的として、新たに解説記事として取りまとめた。これまでに鶏病研究会報では幾つかの解説記事^{5,77,83,108)}で鶏における免疫について紹介してきた。また、海外の論文では2010年のAvian PathologyでKaiserが疾病コントロールという観点から鳥類の免疫について取りまとめている⁶⁶⁾。本解説記事ではこれらを参照した上で、鶏の免疫学について最新の情報を総論として紹介した後に、細菌（サルモネラ、カンピロバクターおよびクロストリジウム）、ウイルス（インフルエンザ）および原虫（コクシジウム）感染に対する鶏の免疫について各論で解説する。

1. 鶏の免疫について

1) 鶏の免疫の基礎

鶏の免疫系は、免疫学の基礎研究に貴重な実験モデルを提供し、基本的な免疫学的コンセプトの理解、特にファブリキウス嚢と胸腺が独立していることでリンパ球のB細胞/T細胞分化を解明するなど、大きく貢献した。近年の免疫学の進展において、家禽領域は哺乳類と比較して限定的ではあるが、自然免疫と獲得免疫についての理解が深まっており、ここでは鶏の免疫についてそれらを中心に現在の知見について概述する。

免疫は、偽好酸球やマクロファージなどが関与する自然免疫と、T細胞やB細胞が関与する獲得免疫によって成り立っている。自然免疫は長い間、病原体に対する貪食や溶解による非特異的な応答として捉えられていた。しかし、

2021年1月21日受付

この原稿は鶏病研究会専門委員会で検討されたものである。

担当委員：杉山美樹，松林 誠，永野哲司，落合絢子，

岡村雅史，斉藤恵子，笛吹達史

鶏病研報 56巻4号，139～152（2020）

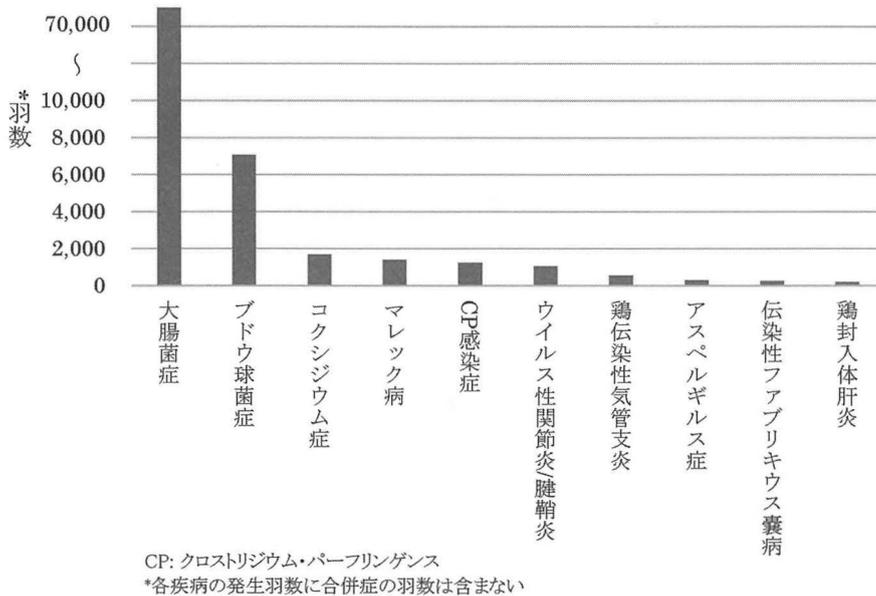


図 1. 2017 年度における各疾病の発症羽数^{95,96)}

自然免疫は防御の最前線としてパターン認識および免疫システムの調整についても担っていることが明らかになった。パターン認識受容体 (pattern recognition receptor, PRR) は、生殖細胞から既に遺伝子として組み込まれており、宿主には存在せず病原体に共通する特徴的な分子構造、例えば細菌表面のリポ多糖 (LPS)、鞭毛のフラジェリン、ウイルスの一本鎖/二本鎖 RNA や、非メチル化 CpG 配列^a を認識する。外来微生物などの外因性抗原は PAMP (pathogen-associated molecular pattern)、組織損傷などの内因性抗原は DAMP (damage-associated molecular pattern) と呼称される。PRR は領域によって膜貫通 PRR と細胞質内 PRR に分けることができる。膜貫通 PRR で代表的な Toll 様受容体 (Toll-like receptor, TLR) は宿主の細胞表面やエンドソーム膜上に発現しており、体内に侵入した病原体を構成する分子パターンを認識し、シグナルを細胞内に伝達することでサイトカインなどを誘導する。鶏では TLR1La, TLR1Lb, TLR2a, TLR2b, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR15 および TLR21 の 10 個の TLR が報告されている (表 1)。鶏の TLR1 は、哺乳類 TLR1 の真のオルソログ^b ではないが、哺乳類 TLR1 と同様に TLR2a や TLR2b と細胞膜上で 2 量体を形成し、細菌を構成するリポ蛋白質やペプチドグリカンと認識すると考えられている²⁵⁾。鶏の TLR3, TLR4, TLR5 および TLR7

は、哺乳類 TLR のオルソログとしてそれぞれ同様の機能を果たしていると考えられる。一方で、TLR15 および TLR21 は鳥類に固有の TLR とされる。このうち TLR21 は、鶏で欠失している TLR9 に替わって CpG 配列を認識する。ウイルスや細菌の核酸を認識する TLR3, TLR7 および TLR21 の主たる発現部位は細胞内のエンドソーム膜上である。TLR15 の発現部位やリガンド^c は不明とされているが、細胞表面に分布し、TLR21 同様、CpG 配列を認識すると考えられている²⁵⁾。細胞質内 PRR には、NOD 様受容体 (NOD-like receptor, NLR) および RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) が含まれるが、前者は炎症およびアポトーシス反応の両方を調節し、後者は RNA ウイルスを認識し抗ウイルス作用を示す I 型インターフェロン (IFN) の産生を誘導する。鶏には RIG-I が存在しないがアヒルには存在することが示唆されている (「3. ウイルス感染症 (インフルエンザ) に対する鶏の免疫」参照)。

偽好酸球は、哺乳類の好中球に相当し、その表面やエンドソームに多くの TLR (TLR2a, TLR2b, TLR4, TLR5, TLR7, TLR21) を有する^{52,76)} 効率的な食細胞であり、細胞外トラップ^d を産生してその過程を促進する²⁶⁾。一酸化窒素の産生や呼吸バースト^e も起こすが、哺乳類の好中球よりも抗菌ペプチドによる殺菌機構への依存が強い⁶⁸⁾。

マクロファージも偽好酸球と同様に多くの TLR をその

^a シトシン-グアニンのジヌクレオチド配列。細菌やウイルス由来 DNA には、非メチル化 CpG 配列が高頻度に存在するのに対して、哺乳類や鳥類などの脊椎動物ではメチル化されていることが多い。TLR9 (鶏では TLR21) による非メチル化 CpG 配列の認識が免疫活性化の最初のステップとなる。

^b 共通の先祖遺伝子から垂直に伝わり、異なる種で同じ機能を示す蛋白質をコードする遺伝子。

^c 細胞の表面に存在する特定の受容体 (レセプター) に特異的に結合する物質。通常、リガンドがレセプターと結合することでシグナルが生成される。

^d 当初は好中球で見つかった殺菌機構で、活性化好中球が核内の網状クロマチンを細胞外に放出し、これによって菌を捕捉する。好中球では neutrophil extracellular traps, NETs、偽好酸球では heterophil extracellular traps, HETs と呼ばれる。

表 1. 病原体関連分子パターンを認識する鶏の Toll 様受容体 (TLRs)

TLR ファミリー	鶏 TLR	染色体	人 TLR との アミノ酸相同性	発現部位	認識パターンまたはリガンド
TLR1/6/10	TLR1La TLR1Lb	4	—	細胞膜	リポ蛋白質 (細菌), ペプチドグリカン (細菌)
TLR2	TLR2a TLR2b	4	~50%	細胞膜	
TLR3	TLR3	4	48%	エンドソーム	二本鎖 RNA (ウイルス), poly (I:C)*
TLR4	TLR4	17	43%	細胞膜	リポ多糖 (細菌)
TLR5	TLR5	3	50%	細胞膜	フラジェリン (細菌の鞭毛)
TLR7/8/9	TLR7 (TLR8) (TLR9)	1 偽遺伝子化 欠失	62%	エンドソーム	一本鎖 RNA (ウイルス), イミキモド, レシキモド, ロキソリピン (抗ウイルス薬) (CpG 配列)
TLR15	TLR15	3	—	細胞膜	CpG 配列 (細菌, ウイルス)
TLR21	TLR21	11	—	エンドソーム	CpG 配列 (細菌, ウイルス)

* ポリイノシン酸-ポリシチジル酸 (合成二本鎖 RNA アナログ)

Chen ら²⁵⁾

表面に持ってあり、細菌の LPS、鞭毛および CpG 配列に対して反応することが知られている^{47,51,142)}。マクロファージは樹状細胞とともに抗原提示細胞として重要な役割を果たしている¹³⁷⁾だけでなく、刺激を受けて自らが活性化したり、逆に好中球やリンパ球を刺激して活性化させたりという両面を持っている⁵³⁾。

一方、樹状細胞はマクロファージより効率的に抗原提示細胞として機能する。樹状細胞は抗原を取り込むと哺乳類では局所の流入領域リンパ節に移動し、抗原提示できるよう成熟し、T 細胞を活性化する。哺乳類において樹状細胞は骨髄系 (ミエロイド) と形質細胞様 (プラズマサイトイド) に分けられ、骨髄系は主に TLR2 と TLR4 を発現してインターロイキン (IL)-12 を優先して産生し、細胞性獲得免疫を作動する。形質細胞様は主に TLR7 と TLR9 を発現し IFN- α を産生する。

鳥類には栓球 (有核) が存在し、哺乳類の血小板のように止血に関わるのみならず、菌を貪食したり呼吸バーストを起こしたりする¹²⁹⁾。また、さまざまな TLR を発現しており、LPS や CpG オリゴデオキシヌクレオチドのようなリガンドによる刺激の後、炎症性反応を引き起こすことから、免疫の制御により直接的な役割を果たしていると考えられている¹¹⁸⁾。

その他、当初偽好酸球の抗菌エフェクターとして同定されたガリナシン^f やナチュラルキラー (NK) リン^g も自然免疫において重要な役割を果たしている^{41,79)}。

なお、樹状細胞は自然免疫と獲得免疫の橋渡しの役割、すなわち病原体を処理して適切な獲得免疫応答を作動させると考えられていたが、近年樹状細胞が自然免疫において、NK 細胞、NK T 細胞および $\gamma\delta$ T 細胞のような他の自然免疫細胞と相互に作用して本質的な役割を担うことが明らかになりつつある。鶏におけるこれら相互作用については詳細な研究が進んでおらず、今後の進展が待たれる。

自然免疫が非特異的な反応であるのに対し、獲得免疫は特異的に病原体を排除するが、通常、2 回目感染以降は免疫記憶により、初感染時より強い免疫が誘導される。獲得免疫は大きく 2 つに分けられ、ウイルスや細胞内細菌のような細胞内病原体に対する細胞性免疫 (炎症反応) と、細胞外細菌や原虫のような細胞外病原体に対する液性免疫である。細胞性免疫と液性免疫はそれぞれ CD4⁺ T 細胞サブセットの T ヘルパー 1 型 (Th1) 細胞および 2 型 (Th2) 細胞により作動する。CD4⁺ T 細胞は二次リンパ組織において樹状細胞などの抗原提示細胞が発現する MHC クラス II 分子により提示された外因性抗原を認識することにより活性化され、Th1 細胞は IFN- γ を、Th2 細胞は IL-4 や IL-5 などのサイトカインを産生し、他の細胞を活性化する。このように獲得免疫は病原体抗原を抗原提示細胞により T 細胞が認識することから始まる。CD8⁺ T 細胞は MHC クラス I 分子を介して提示された内因性抗原を認識し細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) として異常な細胞にアポトーシスを誘導する。CD4⁺ T 細胞はエフェ

^e ファゴサイトーシスの際に急激に取り込んだ酸素を活性酸素種や過酸化水素に変換し、取り込んだ菌を殺菌する。

^f 鶏における代表的な抗菌ペプチドで、自然免疫で働く主要な作用因子の一つである。哺乳類の β ディフェンシン (脚注 i 参照) に相当する。

^g NK 細胞の分泌する抗菌性物質

クターまたは制御性に機能する。Th2細胞の産生するサイトカインによって刺激されたB細胞は形質細胞へ分化して抗体を産生する。このようなプロセスを通じて免疫記憶が確立される。

2) 家禽の免疫研究の進展

鳥類における免疫研究は、これまで生物の免疫システムの解明に多大な貢献をしてきた一方、免疫に関連する遺伝子の情報が限られていたことから、近年では哺乳類における免疫研究を追従する形で進展してきた。しかし、2004年に鶏の原種であるセキョクヤケイの全遺伝子情報、すなわちおよそ10億塩基対の配列が決定されたことを機に⁶²⁾、新たな展開を迎えている。ゲノム情報を基盤に鶏をはじめとした多様な鳥類の免疫関連遺伝子の塩基配列解析が進むと同時に⁴⁶⁾、鶏ゲノム上のおよそ280万個の遺伝的多型が同定されたことで⁶³⁾、鶏に感染するウイルス、細菌および原虫などのさまざまな病原体に対する抵抗性遺伝子を、ポストゲノムアプローチと呼ばれるさまざまな遺伝学的手法により検索することが可能になった。

多くの免疫学的機能遺伝子の中から抗病性遺伝子を同定する関連解析方法の一つが候補遺伝子アプローチである。選定した候補遺伝子の配列中に存在する一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) のような遺伝子多型について疾患感受性群と抵抗性群で比較し、統計学的に違いが認められた場合、その候補遺伝子が抗病性遺伝子あるいは抗病性遺伝子に連鎖した遺伝子と見なすことができる。はじめから抗病性遺伝子そのものを特定することが困難である場合は、量的形質遺伝子座 (quantitative trait locus, QTLs) 解析が用いられる。これは、“ある疾患に対する抵抗性”という量的形質を支配する遺伝子領域の染色体上の位置を、複数のDNAマーカーを用いて特定する手法である。サルモネラやカンピロバクターの感染に異なる感受性を示す2系統の鶏のQTL解析で、それぞれの感染抵抗性に関連する遺伝子領域が異なる染色体に位置したことから⁶⁷⁾、サルモネラとカンピロバクターに対する抵抗性に異なるメカニズムが存在することが推察されている。これら以外に、鶏の形質に関与する遺伝的多様性としてコピー数多型 (copy number variation, CNV) が注目されている¹²⁷⁾。同種2個体のゲノムを比較した際、対立遺伝子として本来は1細胞あたり2コピーずつあるDNA領域が3コピーもしくは1コピー認められることがある。この場合、それらの領域 (通常1,000塩基対以上のDNA領域) に含まれる遺伝子が重複もしくは欠失していることになる。人では、ヒト免疫不全ウイルスやマラリアへの感染抵抗性がコピー数多型に起因するとされている。鶏では抗病性に明確に関連するコピー数多型は見つかっていないが、ある系統の鶏のZ染色体上で見つかった重複がlate featheringに関与することが報告されており、孵化時の羽毛による雌雄判別 (ZZ, ZW) に利用されている⁴⁰⁾。

全ゲノム解析の時代以前から抗病性との関連が報告されてきたのが主要組織適合抗原複合体 (major histocompatibility complex, MHC) である。MHC分子は抗原提示の過程で宿主の免疫誘導に直接関わることから、感染症に対する抵抗性やワクチン免疫との関連が深く、鶏では、第16染色体の2領域に多型性に富むMHC-BとMHC-Yがコードされている⁸⁸⁾。MHC-Yと抗病性との関連については明らかにされていないが、MHC-Bハプロタイプがマレック病やトリ白血病ウイルスによる腫瘍形成、伝染性ファブリキウス嚢病、家禽コレラやコクシジウム症など各種疾患に対する抵抗性に関与することが以前より報告されている⁸³⁾。最近では、特定のMHC-Bハプロタイプを持つ鶏において、ニューカッスル病生ワクチンによってヘルパーT細胞が強く活性化されたことから、ニューカッスル病ワクチンによる免疫誘導にMHC-Bハプロタイプが影響する可能性が報告された⁹⁷⁾。また、鶏伝染性気管支炎ウイルスの致死感染や重篤な呼吸器症状に耐性を示すMHC-Bハプロタイプの存在が示唆されている^{7,8)}。これまでMHCハプロタイプの違いによる抗病性メカニズムの多くが明らかにされていなかったが、鶏伝染性気管支炎耐性鶏由来マクロファージのIFN- γ 刺激に対する反応性やT細胞活性化能のMHCハプロタイプによる違いが示され^{28,34)}、鶏伝染性気管支炎のような急性呼吸器感染症に対してMHCが自然免疫と獲得免疫の両方で関わるということがわかってきている。

2. 細菌感染症に対する鶏の免疫

家禽において重要な細菌感染症は数多くあるが、その大部分に対する鶏の免疫反応に関する知識はまだ限られている。しかし、例外的に特にサルモネラに関しては非常に詳細な研究がされており、その歴史は家禽チフスの原因菌である血清型Gallinurumに対する弱毒生ワクチンが開発された1950年代にさかのぼることができる。また、サルモネラと同様に汚染鶏肉を介した人の食品由来感染症の原因となるカンピロバクターも、自然免疫との相互作用について研究が進められているだけでなく、ワクチン開発の可能性についても注目されている。さらに、薬剤耐性菌の出現や成長促進剤としての抗菌性物質使用の制限は、クロストリジウムによる壊死性腸炎や大腸菌症の発生増加を招いており、これらに関しても宿主の免疫反応が解析され始めている。本稿では、サルモネラ、カンピロバクターおよびクロストリジウムに対する鶏の免疫反応について紹介する。

1) サルモネラ症

一般的にサルモネラは鶏に経口感染し、最初に空腸下部から盲腸までの間で定着し、組織内へ侵入する¹²⁾。その際に起こる反応として、炎症性サイトカインやケモカイン (特に哺乳類におけるIL-8に相当するCXCLi1およびCXCLi2) の発現が挙げられる。これは偽好酸球や単球系食細胞の腸への流入につながり、結果的に腸の炎症と腸絨毛の損傷を

引き起こす^{110, 135)}。サルモネラも自身の病原性関連遺伝子の集積する *Salmonella* Pathogenicity Island-1 (SPI1) にコードされた 3 型分泌装置^b を介して分泌したエフェクター蛋白質などで炎症を誘導する他⁸⁴⁾、鞭毛が宿主の TLR5 に認識されることも炎症誘導に重要と考えられている⁶⁴⁾。一方、血清型 Gallinarum とその一生物型である Pullorum は鳥類に感染すると全身に伝播し、それぞれ家禽チフスとひな白痢を引き起こす。いずれもしばしば高い発症率や死亡率を示すが¹³¹⁾、他の血清型と異なり鞭毛を持たない。それゆえ、これらの血清型は鶏の腸への侵入時に炎症を引き起こさず、免疫の活性化を回避して全身感染を確立する^{23, 54, 110)}。Gallinarum と Pullorum による腸への定着は弱く、これは進化の過程で生じた遺伝子の欠失や偽遺伝子化の集積によって腸内環境での生存に必要な代謝能力が弱まったためと考えられており、その結果として組織内や細胞内で生存する戦略を取るようになったと考えられている¹²⁰⁾。

腸に流入した偽好酸球とマクロファージは、炎症を起こしつつも組織への菌の侵入を最小限に抑える。また、腸粘膜や卵管粘膜で分泌されるガリナシン^{1, 33, 48, 85, 87, 89, 124)} はサルモネラを殺菌し、その上皮細胞間に存在する $\gamma\delta$ T 細胞^{15, 16, 65)} は、サルモネラ感染時の炎症反応を制御する。一方、鶏の初代培養マクロファージやマクロファージ細胞株を用いた *in vitro* での実験においては、サルモネラ感染細胞が一酸化窒素を産生し呼吸バーストを起こすことが認められており^{75, 109, 130, 134)}、これはサルモネラ全身感染に対する抵抗メカニズムとして重要と考えられる。しかし、サルモネラは全身感染の際、マクロファージの抗菌メカニズムを破壊することでマクロファージ内に持続感染することができ^{23, 133)}。

上述した自然免疫システムは細菌の感染を最小限に抑えるのに効果的である一方、病原細菌を排除するには獲得免疫が深く関わっている。鶏では、サルモネラ感染 1 週間後には細胞性免疫応答と液性免疫応答を惹起する。肝臓や脾臓からの Enteritidis や Typhimurium の排除はほぼ 2~3 週間後に起こり^{10, 13)}、その際は IgG/IgY および IgM 産生と IFN- γ 発現がピークとなっている^{6, 98)}。同様の結果が Gallinarum 9R ワクチン株でも認められている¹³²⁾。一方、腸からの菌の排除には時間がかかり、感染後 10 週間以上まで菌が維持される。

サルモネラは細胞内寄生菌であり、一般的には細胞内の菌には抗体が到達できないことから、菌の排除には液性免疫よりも細胞性免疫が重要と考えられてきた。実際に、サルモネラ感染は、 $\gamma\delta$ T 細胞の流入とそれらによる IFN- γ 産生、さらにその刺激を受けたマクロファージの貪食能と抗菌活性の上昇と IL-12 および IL-18 の産生を誘導し、こ

れらは Th1 免疫応答の惹起に重要である^{15, 89)}。サルモネラ抵抗性系統の鶏由来のマクロファージでは、サルモネラ感染後の呼吸バーストの増強や Th1 サイトカインの迅速な発現が認められている^{130, 132)}。

一方、サルモネラ感染時には、脾臓では IgY と IgM の、盲腸では IgY と IgA の mRNA 転写量が増加することが知られている⁸⁴⁾。しかし、ホルモンや薬剤により B 細胞を枯渇させた鶏やファブリキウス嚢を外科的に切除した鶏を用いた研究からも、一般的に B 細胞と抗体産生はサルモネラ感染に対する鶏の抵抗性において重要性が低いと考えられてきた^{3, 14, 36)}。また、Enteritidis 感染後に無症状キャリアになる系統の鶏では、IL-4、IL-5 および IL-13 遺伝子の発現に関わる経路の活性化が認められたことから、この系統では Th2 応答へ傾くことが示されている²⁴⁾。同様に、鳥類に全身感染を引き起こす Pullorum は脾臓のマクロファージ内に持続感染でき、早期に他の血清型よりも高い IL-4 発現と IFN- γ 発現の遅延をもたらした²³⁾。これは、持続感染してキャリアとなっている状態では宿主の免疫を Th2 応答へと調節している可能性を示唆しており、高いレベルの特異的抗体があっても持続的な細胞内感染を確立するのを助けることを示している。

公衆衛生や家禽産業におけるサルモネラ感染の重要性が増すにつれ、消費者を守る手段としての安全かつ効果的な鶏用サルモネラワクチンの必要性が高まっている。多くの不活化ワクチンは、糞便への排菌と鶏卵汚染を減少してきた^{27, 35, 45, 65, 99, 136)}。サブユニットワクチンの例としては TLR5 のリガンドでもある鞭毛抗原が挙げられ、肝臓や盲腸内容物における菌数を低減し、血清 IgY の上昇が認められた^{100, 121)}。しかし、前述のとおり、抗体の存在は必ずしも感染に対する抵抗性を意味するわけではなく⁸¹⁾、不活化ワクチンやサブユニットワクチンによって産生される高力価の IgY は細胞内のサルモネラの殺菌とは関連しない。不活化ワクチンやサブユニットワクチンは安全ではあるが、これらに比べて防御の面で優れているのが弱毒生ワクチン株である^{11, 136, 141)}。細胞内寄生菌からの防御には、特異的な細胞性免疫を誘導する必要があり、そのためには生ワクチンが望ましいと考えられている^{9, 23)}。これまでに *S. Enteritidis*^{21, 30, 50, 86, 114)}、*S. Typhimurium*^{38, 49, 141)}、そして *S. Gallinarum*^{44, 116)} の弱毒変異株が、生ワクチンとして鳥類で使用、報告されている。生ワクチンのもう一つの長所として、孵化直後のひなに経口投与することで、粘膜免疫の誘導のみならず、その後経口的に入ってくるかもしれない他のサルモネラを競合的に排除できる^{39, 73)}。サルモネラ感染時の菌の定着早期であれば、これらのメカニズムが同時に働くことで、腸における菌の定着と排菌は顕著に減少するであろう¹²⁵⁾。ただし、日本ではサルモネラ生ワクチンが認可

^b 細菌が宿主細胞などに分泌蛋白質を注入する構造物で、現在 1~7 型に分類されている。

されていないのが現状である。今後のワクチン戦略には新たな展開が必要かもしれない。

2) カンピロバクター感染症

カンピロバクターは、家禽関連食品由来食中毒の原因として世界で最も重要であり、これまでに菌そのものだけでなく、その伝播や生態、そして可能性のある介入法など、さまざまな側面から研究報告がなされてきた。しかし、その汚染拡大の速さと汚染率の高さは、家禽産業や人の健康を守るためのカンピロバクター根絶に向けた努力に対する障壁となっている。

Campylobacter jejuni の自然感染経路は経口感染であり、その後菌は主に小腸と盲腸に定着し、特に盲腸では陰窩の上皮細胞の近傍の粘液層に入り¹¹⁷⁾、盲腸内容物 1g あたり 10^9 CFU まで増殖する¹⁰⁷⁾。この時、*C. jejuni* は腸粘膜上皮細胞に一時的に侵入しながら粘液による腸管腔からの排除を回避している¹²³⁾。腸粘膜に定着した *C. jejuni* は TLR4 および 21 によって認識される^{37,60)}。確かに *C. jejuni* 接種鶏の腸において TLR21 遺伝子の転写が顕著に誘導された一方で、 β ディフェンシンⁱをはじめとする 7 種類の抗菌ペプチドの遺伝子発現が減少した⁸⁵⁾。腸における β ディフェンシン分泌の変化は *C. jejuni* 感染の程度に影響を与え、*C. jejuni* 定着に対する感受性の低い鶏の系統では免疫関連遺伝子が上方制御されることも明らかになった⁸⁰⁾。これらのことは *C. jejuni* 定着後の鶏の免疫系の活性化が不十分なために、腸での *C. jejuni* の持続的かつ高度な定着を許してしまう可能性を示唆している^{55,85)}。しかしながらサイトカイン発現プロファイルから、*C. jejuni* が鶏の腸において長期にわたって炎症反応を誘導できることが見出されている^{38,60,85,112,122)}。また、菌株によっては肝臓や脾臓など腸以外の臓器や組織へも播種し^{4,22,32,61)}、血中からも分離されることから、*C. jejuni* は体内で宿主の免疫系による排除を回避しながら急速に全身伝播する能力を有すると考えられる¹⁰⁵⁾。*C. jejuni* 感染後の炎症反応の程度は鶏の系統によって異なり、さらに腸内細菌叢の割合にも依存しているが³⁷⁾、これらのことは *C. jejuni* が常在細菌叢のように鶏の腸に単に「定着する」のではなく、「感染する」病原体であることをわれわれに改めて認識させる¹¹⁷⁾。

細菌の鞭毛は宿主の TLR5 によって認識され、一般的に免疫原性の高い抗原と考えられている。しかし、*C. jejuni* の鞭毛抗原を応用したワクチンはいずれも免疫応答は誘導するものの、腸に定着した *C. jejuni* 菌数の低下とは必ずしも相関しなかった^{59,72,128)}。これはおそらく *C. jejuni* の鞭毛が糖鎖付加による修飾を受けて TLR-5 による認識を回避しているためであろう⁵⁸⁾。上述のとおり、*C.*

jejuni は一時的に細胞内に侵入するが細胞内では増殖しないため⁴⁴⁾、液性免疫はその排除に有効と考えられる。ペリプラズム蛋白質 CjaA がワクチン抗原として応用された際、液性免疫の誘導と *C. jejuni* 感染後の定着抑制をもたらした^{18,78,138)}。野外において 2 週齢以下の幼雛から *C. jejuni* が分離されないのは^{29,93)}、母鶏からの移行抗体が部分的に関与すると考えられている²⁰⁾。また、*C. jejuni* の全菌体溶解物などで免疫した鶏の卵から精製した IgY で受動免疫した鶏では、その後の *C. jejuni* 感染後の腸への定着や群内伝播が減少した⁵⁶⁾。一方、*C. jejuni* に対する鶏の細胞性免疫の役割についてはまだほとんど研究がなされてこなかった。構造方程式モデリング^jを用いた *C. jejuni* 感染時のサイトカイン反応の分析によると¹⁰⁴⁾、細胞性免疫の中でも Th17 応答に関わるサイトカインが最も重要であることが明らかになった。この経路は、哺乳類において細胞外の病原細菌を制御するのに重要であり、鶏においても同様に細胞外 *C. jejuni* を腸管腔内で制御していることを示唆している。また、*C. jejuni* の 6 型分泌装置構成蛋白質である hcp (hemolysin co-regulated protein) を新規ワクチン抗原として免疫した鶏では、液性免疫応答の惹起を誘導し、さらに *C. jejuni* 接種後の盲腸における菌数が顕著に低下し、さらに NF κ B, IL-1 β , IL-8, IL-6, IFN- γ , IL-17A 遺伝子の発現増加を特徴とした Th1 および Th17 応答が認められている¹¹⁵⁾。研究の今後の進展が待たれる。

3) クロストリジウム・パーフリングス感染症 (壊死性腸炎)

鶏の壊死性腸炎 (necrotic enteritis, NE) は、*Clostridium perfringens* の A 型または C 型に汚染された飼料や敷料を鶏が摂取し、その菌が小腸内で増殖することにより引き起こされる。本疾病は現在、世界的な家禽生産の最も重要な疾病の一つとなっており、経済的損失は年間約 60 億ドル (US) に達すると推察されている¹²⁶⁾。

表 2. *Clostridium perfringens* の毒素型

毒素型	α 毒素	β 毒素	e毒素	ι 毒素	CPE	NetB
A	+	-	-	-	-	-
B	+	+	+	-	-	-
C	+	+	-	-	+/-	-
D	+	-	+	-	+/-	-
E	+	-	-	+	+/-	-
F	+	-	-	-	+	-
G	+	-	-	-	-	+

**C. perfringens* エンテロトキシン

Rood ら¹⁰⁶⁾

ⁱ ディフェンシンは哺乳類における代表的な抗菌ペプチドで、 α , β および θ の 3 種類が同定されている。 β ディフェンシンは粘膜上皮や皮膚に広く存在し、感染防御に関与している。

^j 各種変数間の関係性をパス図 (変数間の因果関係や相関関係を矢印で結び、その関係性を図示したもの) によってモデル化して行う分析。

C. perfringens は 4 種の毒素 (α , β , ϵ , ι) により 5 つの毒素型 (A, B, C, D, E) に分類されてきたが, *C. perfringens* の全ゲノム配列が報告された¹¹³⁾ ことにより遺伝子レベルの研究が進展し, 新たな 2 つの毒素型 (F, G) が提案されている¹⁰⁶⁾ (表 2)。30 年以上の間, α 毒素と呼ばれるホスホリパーゼ C は重要な病原因子と考えられていたが, 遺伝子ノックアウト変異体を使用して α 毒素は病因に必須でないことが示され, *C. perfringens* に起因する壊死性腸炎に関連する新しい毒素として壊死性腸炎毒素 (necrotic enteritis toxin B-like, NetB) が同定された⁷⁰⁾。NetB の細胞への結合から孔形成までの一連の分子動態の一部が解明されている⁹²⁾。

鶏のひなは孵化後約 3~4 週齢で免疫学的に成熟する。一方 *C. perfringens* α 毒素 (CPA) に対する移行抗体は約 3 週齢まで持続する。これらの要因はプロイラーで, ほとんどの NE が発生するのは 2~3 週齢以降であることを示している。NE はまた, より高日齢の採卵鶏においても報告されている¹⁰²⁾。

NE に対するワクチンの研究は多数報告されている^{71,91,140)}。NetB 毒素を含む多くの蛋白質が免疫抗原として検討されたが, 単一の蛋白質でのワクチン化は困難で, 異なる抗原の組み合わせが必要であった。また, 複数回投与が必要であり, 1 日齢のひなに対する 1 回のワクチン接種では効果は不十分であった。プロイラー雌種鶏に対する A 型および C 型のトキシノイドによるワクチン接種は CPA に対する強い血清抗体反応を生じ, 抗体はひなに受動免疫を与えることが示されている。実際には抗 CPA 反応は A 型トキシノイドワクチンにおける方が高かったにもかかわらず, 非臨床型 NE と肝炎に対する防御は C 型トキシノイドをワクチン接種した鶏の方が大きかった¹⁰³⁾。

完全な NE 病原性株である *C. perfringens* を 5 日間接種し, パシトラシンで治療した鶏は再接種から防御された。複合 CPA トキシノイドワクチンを投与された鶏の免疫は, 部分的あるいは完全に攻撃から防御した。非病原性の *S. Typhimurium* をワクチンベクターとした経口免疫は攻撃を有意に防御した。クローン化した CPA 遺伝子の C 末端を組換えた *S. Typhimurium* の弱毒ワクチンは, プロイラーひなの防御には 3 日齢での経口免疫が推奨された¹⁰²⁾。非臨床的 NE および肝炎に対する防御は C 型トキシノイドによるワクチンを接種されたひなにおいてより強く認められた。抗 CPA 免疫反応は A 型ワクチンにおいてより高かった。今後, 雌種鶏へのワクチン接種, 卵内接種ワクチン, 飼料または飲水で使用する弱毒生ベクターワクチンなどの実用化が期待される¹⁰²⁾。

プロイラーにおける *C. perfringens* 感染に対する腸管免疫応答の特徴として, NetB 産生性の A 型 *C. perfringens* による感染試験において腸に炎症反応を誘発し, 炎症のメカニズムは Th2 および Th17 細胞を介して媒介されるこ

とが示された⁴³⁾。

いくつかの鶏の品種と系統は種々の疾病に対してより大きな抵抗性または感受性を示すため, 寄与する免疫プロセスまたは経路の解明は有意義と考えられる。NE の場合, IL-10 の低下と IFN- γ の上昇は, より抵抗性のある鶏の特徴であると思われる。また, 免疫関連遺伝子として TCF12 (transcription factor 12, 転写因子), BCL2 (B cell CLL/lymphoma 2, アポトーシス調節遺伝子), IRF2 (interferon regulatory factor 2, インターフェロン産生制御因子), TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3, 転写因子 NF κ B シグナル伝達の制御, IFN- α/β 産生促進), TAB3 (TGF- β -activated kinase 1/MAP3K7-binding protein 3, NF κ B シグナル伝達経路の抑制) などが特定された¹⁷⁾。今後一般的な抗病性と群の生産性の向上を支持するための繁殖や代替法を知るための要素が特定される可能性がある。

3. ウイルス感染症 (インフルエンザ) に対する 鶏の免疫

インフルエンザは人獣共通感染症であり, 人分野において多くの研究がなされているが, 家畜伝染病としても重要な疾病である。ここではインフルエンザウイルス感染に対して, 鶏やその他の鳥類でどのような免疫システムが働いているのかについて解説する。

まず, インフルエンザウイルスが動物の体内に侵入し感染するためには, 宿主の細胞にインフルエンザウイルスの赤血球凝集素 (ヘマグルチニン) に対するレセプターが存在していることが必要である。そのレセプターであるシアル酸は, 動物細胞の表面にある糖蛋白質や糖脂質の末端にある糖の一つで, 鶏ではガラクトースと α 2,3 結合するタイプが多く存在し, 人は α 2,6 結合するものが多い。このシアル酸のタイプの違いがインフルエンザウイルス株の種特異性と関わっていることがわかっている。また, 両タイプのレセプターの体内分布について調べた研究では鳥類の間でも違いがあることが報告されており³¹⁾, レセプターの分布やタイプの違いによってウイルス感染に対する感受性が異なると考えられる。

インフルエンザウイルスに対する自然免疫で重要な役割を果たすものに, マクロファージや樹状細胞などのパターン認識受容体として RIG-I がある。RIG-I は, MDA5 (melanoma differentiation associated gene-5) や LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2) とともに「RIG-I 様レセプター」と呼ばれ, RNA をほどこ酵素である RNA ヘリカーゼの一つで細胞質内に存在している。RIG-I はウイルス由来の二本鎖 RNA を認識し, 抗ウイルス作用をもつ IFN 産生に働く⁶⁹⁾。アヒルの体内ではいたるところで RIG-I が発現しているが, 特に粘膜組織で顕著であり, 健康なバリケンでは気管に恒常的に発現している。Evseev

らのレビュー⁴²⁾によると、マガモは多くの高病原性鳥インフルエンザウイルス株の感染に対してRIG-Iの働きによりI型インターフェロンを産生し、感染の初期からウイルス複製や炎症性シグナル伝達をコントロールすることができる。その結果、高濃度のウイルス感染にも耐えることができるが、鶏はRIG-I遺伝子を欠損しているため、マガモのようにウイルスをコントロールすることができず、これが両者の高病原性株に対する感受性の差を生み出す大きな要因となっている。また一般的に、鶏が病原体に感染すると、まず病原体に対抗するため、マクロファージや血管内皮細胞において種々のサイトカインが産生される。インフルエンザウイルスに感染した場合も同様にTNF- α 、IL-6、IL-1 β などの炎症性サイトカインが産生されるが、H5N1亜型の高病原性ウイルスに感染した鶏では、サイトカイン誘導を担っているマクロファージや血管内皮細胞にウイルスが感染し急速に増殖し、これが自然免疫応答を破綻させ、病原性の悪化を招いている可能性がある¹¹⁹⁾。また、インフルエンザウイルスが引き起こす致命的な病態には、サイトカインストームと呼ばれる過剰な免疫応答が関与しているとされており、鶏にH5N1亜型の高病原性株を感染させた場合でも同様であったとする報告もある¹⁹⁾。一方で、高病原性ウイルスに感染しても無症状で経過するアヒルにおいては、鶏のような急激なサイトカインの産生はみられず、両者における病原性の違いにつながっていると考えられる。

このように、家禽、特に鶏は免疫機構的にインフルエンザウイルス感染が重症化しやすいという特徴があり、一旦養鶏場にウイルスが侵入し蔓延すると、その養鶏場や周囲に甚大な影響を及ぼすことになる。現時点では、鶏を重症化させるウイルスはH5とH7亜型に限られているため、鶏のH5とH7亜型感染症を、高病原性鳥インフルエンザまたは低病原性鳥インフルエンザとし、家畜伝染病予防法で家畜伝染病と定め、殺処分を基本とする防疫対策をとっているが、本病発生拡大時の緊急的な対策の一環として、国内では不活化ワクチンが備蓄されている。鳥インフルエンザウイルスのワクチンは亜型特異的、つまり特定の亜型に対するワクチンは他の亜型に対して防御効果が低いため、現在国内では、H5亜型(H5N1)とH7亜型(H7N7)両方の不活化ワクチンが備蓄されている。

高病原性鳥インフルエンザウイルスの鶏に対する病原性の発現には、ウイルス側の要因だけでなく宿主側の要因も大きく関わっている。鶏にインフルエンザウイルスが感染したときにどのような遺伝子が発現し、どのような物質が産生されているのか、またそれらがどのように働いているのかについては解明されてきたことも多いが、今後さらに研究が進むことで、鶏の免疫機構とインフルエンザウイルスの詳細な関係が明かされていくであろう。

4. 原虫(コクシジウム)に対する鶏の免疫

鶏コクシジウム症は下痢や増体不良などを主徴とし、現在も生産現場において防除すべき重要感染症の1つとされている。本症は*Eimeria*属原虫が消化管粘膜に寄生することに起因し、世界で計8種(7種とする説もある)の*Eimeria*が存在する。病原性は種により異なるが、*E. tenella*や*E. necatrix*では感染鶏は致死性の血便症状を示す。いずれの種も免疫原性が高く、感染に耐過した鶏は免疫を獲得し、再感染に対して抵抗性を有するようになる。過去には野外の強毒株を少量感染させて免疫を賦与する方法がとられていたが、現在は早熟化した弱毒株が生ワクチンとして利用されている。しかし、この獲得免疫は種特異的であり、同種の*Eimeria*の再感染においてのみ効果を示す。この免疫は4~5カ月間発病を予防するが、オーシストの排泄を指標にした場合はわずか1~2カ月しか持続しない¹⁰¹⁾。詳細な免疫機序は未解明ではあるが、特異抗体を介した液性免疫は間接的であり、主体は細胞性免疫であると考えられている¹³⁹⁾。*Eimeria*属原虫の感染後の免疫応答は、これまでに数多くの研究報告があるため参照されたい。

鶏がオーシストを経口摂取した場合、消化管内でスポロゾイトが脱囊し、粘膜上皮に侵入する。その後、無性、有性生殖を行い、新たなオーシストが産出される。ワクチンとして用いられる弱毒株は、無性生殖期が短縮され、さらに虫体の大きさが約1/2と小さくなり病原性が低減している⁸²⁾。しかし、ワクチン株は増殖力が低く、十分な免疫を賦与するためには、ワクチン株の初回投与後、鶏体内で増殖し、そのオーシストが糞便とともに排泄され、それを繰り返し鶏が摂取する必要がある。ケージ飼育では、増殖したワクチン株のオーシストが落下し再摂取が起こりにくいいため、ワクチンの使用は平飼いで推奨されている。消化管粘膜内において原虫が実際に増殖することによる抗原提示が、免疫獲得には重要であることがわかる。実際、免疫を獲得した鶏では、スポロゾイトの侵入は阻害されないが、その後の増殖が抑制されることがわかっている⁹⁰⁾。

*Eimeria*属原虫は、株化細胞を用いた*in vitro*での培養方法が確立されておらず、上述の弱毒生ワクチンも実際に鶏に実験感染させ、排出されるオーシストを回収している。ではなぜ、動物を利用せずより容易に調整できるサブユニットワクチンが開発されないのか。それは、効果的に細胞性免疫を惹起できる標的抗原がみつからないことが挙げられる。*Eimeria*と同じアピコンプレックス門に属するマラリア原虫では宿主の免疫を攪乱するために多くのおとり抗原を放出するといわれている⁵⁷⁾。*Eimeria*原虫は約52 Mbpのゲノムを有し、推定9,262の遺伝子を有するとされる²⁾。これら数多くの原虫抗原に対して宿主の免疫は迅速に反応するが、原虫の感染および増殖を阻止できる重

要抗原の同定には至っていない。したがって目下、原虫の総体ワクチンとなる生ワクチンが免疫惹起には有効な手段となっている。

コクシジウム感染に対する詳細な免疫機序は未解明ではあるが、特異抗体を介した液性免疫は間接的であり、主体は CD4⁺ヘルパー T 細胞や CD8⁺細胞傷害性 T 細胞を介する細胞性免疫であると考えられている¹³⁹⁾。また、T 細胞が産生するサイトカインは数多く報告されているが、中でも IFN- γ の産生が感染防御には重要とされている¹³⁹⁾。この他に最近の知見では、*Eimeria* 感染に対し、自然免疫反応として TLR4 や TLR15 の関与¹⁴³⁾、また Th 細胞のサブセットの一つである Th17 CD4⁺ T 細胞が産生する IL-17 が関連することが示唆されているが⁷⁴⁾、これらの詳細な役割はわかっていない。一方で、*Eimeria* 感染により、制御性 T 細胞 (Treg 細胞, regulatory T cell) が活性化され、IL-10 が産生される。その結果、IFN- γ を介する Th1 反応が抑制され、原虫の侵入や増殖が促進されるとの仮説も提唱されている¹¹¹⁾。

おわりに

多くの鶏を集約して飼育する近代の養鶏産業は、感染症に対する有効なワクチンや薬剤の開発無しには成立しえない。生ワクチンは、獲得免疫の中でも細胞性免疫、液性免疫の両方を刺激して総合的な防御免疫の獲得に働く。一方、不活化ワクチンは感染刺激がなく、ただ異物として宿主に認識されるため、獲得免疫の中で細胞性免疫でなく液性免疫、すなわち抗体産生が行われる。これらのことから鶏用ワクチンには、それぞれの疾病や病原体に合わせたワクチンが開発されてきた。将来的には、複数の病原体の抗原を含み、それぞれに十分な防御免疫を誘導できる安全で効率のよいサブユニットワクチンや、宿主サイトカインまたは PAMP などを利用したナチュラルアジュバントの開発が望まれている。その他、ワクチンや薬剤に依存しない疾病対策として、ウイルス、細菌、原虫などの病原体に抵抗性を示す鶏の選抜育種にも大きな可能性がある。家禽の品種改良という新たな疾病制御法を実現するためには、鶏の抗病性遺伝子あるいは抗病性に関連する遺伝子領域の特定、さらにこれらを利用した抗病性メカニズムの解明が欠かせない。いずれの場合においても、鶏の免疫についてより深い理解が必要であり、これからの鳥類の免疫研究のさらなる発展が期待される。この解説が現行ワクチンを使用する際のそれぞれのワクチンの特性やその基となっているメカニズムの理解につながり、使用する上でより効率的になるための一助になれば幸いである。また、蓄積されつつある新しい免疫学的知見により、DNA ワクチン、サイトカインのアジュバント利用など、より新しいワクチンの開発にこの解説が参考になれば幸いである。

文 献

- 1) Akbari, M.R. *et al.*: Expression of antimicrobial peptide genes in chicken cecal tonsils after treatment with probiotics and challenge with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Clin. Vaccine Immunol.* 15, 1689-1693 (2008)
- 2) Amiruddin, N. *et al.*: Characterisation of full-length cDNA sequences provides insights into the *Eimeria tenella* transcriptome. *BMC Genomics* 13, 21 (2012)
- 3) Arnold, J.W. and Holt, P.S.: Response to *Salmonella enteritidis* infection by the immunocompromised avian host. *Poult. Sci.* 74, 656-665 (1995)
- 4) Awad, W.A. *et al.*: *Campylobacter* infection in chickens modulates the intestinal epithelial barrier function. *Innate Immun.* 21, 151-160 (2015)
- 5) 馬場 威: 鶏の免疫, 特に液性免疫能の発達とその発現時期. 鶏病研報 15 (増刊号), 9-21 (1979)
- 6) Babu, U. *et al.*: *Salmonella enteritidis* clearance and immune responses in chickens following *Salmonella* vaccination and challenge. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 101, 251-257 (2004)
- 7) Bacon, L.D. *et al.*: Retrospective evidence that the MHC (B haplotype) of chickens influences genetic resistance to attenuated infectious bronchitis vaccine strains in chickens. *Avian Pathol.* 33, 605-609 (2004)
- 8) Banat, G.R. *et al.*: Association of the chicken MHC B haplotypes with resistance to avian coronavirus. *Dev. Comp. Immunol.* 39, 430-437 (2013)
- 9) Barrow, P.A., Lovell, M.A. and Stocker B.A.D.: Protection against experimental fowl typhoid by parenteral administration of live SL5828, an *aroA-serC* (aromatic dependent) mutant of a wild-type *Salmonella Gallinarum* strain made lysogenic for P22 *sie*. *Avian Pathol.* 29, 423-431 (2000)
- 10) Barrow, P.A. *et al.*: Faecal shedding and intestinal colonization of *Salmonella enterica* in in-bred chickens: the effect of host-genetic background. *Epidemiol. Infect.* 132, 117-126 (2004)
- 11) Barrow, P.A.: *Salmonella* infections: immune and non-immune protection with vaccines. *Avian Pathol.* 36, 1-13 (2007)
- 12) Barrow, P.A. *et al.*: The long view: *Salmonella* - the last forty years. *Avian Pathol.* 41, 413-420 (2012)
- 13) Beal, R.K., *et al.*: Temporal dynamics of the cellular, humoral and cytokine responses in chickens during primary and secondary infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Avian Pathol.* 33, 25-33 (2004)
- 14) Beal, R.K. *et al.*: Clearance of enteric *Salmonella enterica* serovar typhimurium in chickens is independent of B-cell function. *Infect. Immun.* 74, 1442-1444 (2006)
- 15) Berndt, A. and Methner, U.: Gamma/delta T cell response of chickens after oral administration of attenuated and non-attenuated *Salmonella typhimurium* strains. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 78, 143-161 (2001)
- 16) Berndt, A., Pieper, J. and Methner, U.: Circulating $\gamma\delta$ T cells in response to *Salmonella enterica* serovar Enteritidis exposure in chickens. *Infect. Immun.* 74, 3967-3978 (2006)
- 17) Broom, L.J. and Kogut, M.H.: Deciphering desirable im-

- mune responses from disease models with resistant and susceptible chickens. *Poult. Sci.* 98, 1634-1642 (2019)
- 18) Buckley, A.M. *et al.*: Evaluation of live-attenuated *Salmonella* vaccines expressing *Campylobacter* antigens for control of *C. jejuni* in poultry. *Vaccine* 28, 1094-1105 (2010)
 - 19) Burggraaf, S. *et al.*: H5N1 infection causes rapid mortality and high cytokine levels in chickens compared to ducks. *Virus Res.* 185, 23-31 (2014)
 - 20) Cawthraw, S.A. and Newell, D.G.: Investigation of the presence and protective effects of maternal antibodies against *Campylobacter jejuni* in chickens. *Avian Dis.* 54, 86-93 (2010)
 - 21) Cerquetti, M.C. and Gherardi, M.M.: Orally administered attenuated *Salmonella enteritidis* reduces chicken cecal carriage of virulent *Salmonella* challenge organisms. *Vet. Microbiol.* 76, 185-192 (2000)
 - 22) Chaloner, G. *et al.*: Dynamics of dual infection with *Campylobacter jejuni* strains in chickens reveals distinct strain-to strain variation in infection ecology. *Appl. Environ. Microbiol.* 80, 6366-6372 (2014)
 - 23) Chappell, L. *et al.*: The immunobiology of avian systemic salmonellosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 128, 53-59 (2009)
 - 24) Chausse, A.M. *et al.*: Susceptibility to *Salmonella* carrier-state: a possible Th2 response in susceptible chicks. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 159, 16-28 (2014)
 - 25) Chen, S., Cheng, A. and Wang, M.: Innate sensing of viruses by pattern recognition receptors in birds. *Vet. Res.* 44, 82 (2013)
 - 26) Chuammitri, P. *et al.*: Chicken heterophil extracellular traps (HETs): novel defense mechanism of chicken heterophils. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 129, 126-131 (2009)
 - 27) Clifton-Hadley, F.A. *et al.*: A laboratory study of an inactivated bivalent iron restricted *Salmonella enterica* serovars Enteritidis and Typhimurium dual vaccine against Typhimurium challenge in chickens. *Vet. Microbiol.* 89, 167-179 (2002)
 - 28) Collisson, E., Griggs, L. and Drechsler, Y.: Macrophages from disease resistant B2 haplotype chickens activate T lymphocytes more effectively than macrophages from disease susceptible B19 birds. *Dev. Comp. Immunol.* 67, 249-256 (2017)
 - 29) Conlan, A.J. *et al.*: *Campylobacter jejuni* colonization and transmission in broiler chickens: a modelling perspective. *J. R. Soc. Interface* 4, 819-829 (2007)
 - 30) Cooper, G.L. *et al.*: Vaccination of chickens with strain CVL30, a genetically defined *Salmonella enteritidis aroA* live oral vaccine candidate. *Infect. Immun.* 62, 4747-4754 (1994)
 - 31) Costa, T. *et al.*: Distribution patterns of influenza virus receptors and viral attachment patterns in the respiratory and intestinal tracts of seven avian species. *Vet. Res.* 43, 28 (2012)
 - 32) Cox, N.A. *et al.*: Presence of *Campylobacter jejuni* in various organs one hour, one day, and one week following oral or intraoal inoculations of broiler chicks. *Avian Dis.* 49, 155-158 (2005)
 - 33) Crhanova, M. *et al.*: Immune response of chicken gut to natural colonization by gut microflora and to *Salmonella enterica* serovar enteritidis infection. *Infect. Immun.* 79, 2755-2763 (2011)
 - 34) Dawes, M.E. *et al.*: Dramatic differences in the response of macrophages from B2 and B19 MHC-defined haplotypes to interferon gamma and polyinosinic: polycytidylic acid stimulation. *Poult. Sci.* 93: 830-838 (2014)
 - 35) Deguchi, K., *et al.*: Efficacy of a novel trivalent inactivated vaccine against the shedding of *Salmonella* in a chicken challenge model. *Avian Dis.* 53, 281-286 (2009)
 - 36) Desmidt, M. *et al.*: Role of the humoral immune system in *Salmonella* Enteritidis phage type four infection in chickens. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 63, 355-367 (1998)
 - 37) de Zoete, M.R. *et al.*: Activation of human and chicken toll-like receptors by *Campylobacter spp.* *Infect. Immun.* 78, 1229-1238 (2010)
 - 38) Dorea, F.C. *et al.*: Effect of *Salmonella* vaccination of breeder chickens on contamination of broiler chicken carcasses in integrated poultry operations. *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 7820-7825 (2010)
 - 39) Eeckhaut, V. *et al.*: Oral vaccination with a live *Salmonella* Enteritidis/ Typhimurium bivalent vaccine in layers induces cross- protection against caecal and internal organ colonization by a *Salmonella* Infantis strain. *Vet. Microbiol.* 218, 7-12 (2018)
 - 40) Elferink, M.G. *et al.*: Partial duplication of the *PRLR* and *SPEF2* genes at the late feathering locus in chicken. *BMC Genomics* 9: 391 (2008)
 - 41) Evans, E.W. *et al.*: Antimicrobial activity of chicken and turkey heterophil peptides CHP1, CHP2, THP1, and THP3. *Vet. Microbiol.* 47, 295-303 (1995)
 - 42) Evseev, D. and Magor, K.E.: Innate immune responses to avian influenza viruses in ducks and chickens. *Vet. Sci.* 6, 5 (2019)
 - 43) Fasina, Y.O. and Lillehoj, H.S.: Characterization of intestinal immune response to *Clostridium perfringens* infection in broiler chickens. *Poult. Sci.* 98 188-198 (2019)
 - 44) Feberwee, A. *et al.*: The spread of *Salmonella gallinarum* 9R vaccine strain under field conditions. *Avian Dis.* 45, 1024-1029 (2001)
 - 45) Gast, R.K. *et al.*: Evaluation of the efficacy of an oil-emulsion bacterin for protecting chickens against *Salmonella enteritidis*. *Avian Dis.* 36, 992-999 (1992)
 - 46) Guo, P. *et al.*: The chicken TH1 response: potential therapeutic applications of ChIFN- γ . *Dev. Comp. Immunol.* 41, 389-396 (2013)
 - 47) Hartley, C., Salisbury, A.M. and Wigley, P.: CpG oligonucleotides and recombinant interferon-gamma in combination improve protection in chickens to *Salmonella enterica* serovar enteritidis challenge as an adjuvant component, but have no effect in reducing *Salmonella* carriage in infected chickens. *Avian Pathol.* 41, 77-82 (2012)
 - 48) Hasenstein, J.R. and Lamont, S.J.: Chicken gallinacin gene cluster associated with *Salmonella* response in advanced intercross line. *Avian Dis.* 51, 561-567 (2007)
 - 49) Hassan, J.O. and Curtiss R.: Development and evaluation of an experimental vaccination program using a live avirulent *Salmonella typhimurium* strain to protect immunized chickens against challenge with homologous and heterologous *Salmonella* serotypes. *Infect. Immun.* 62, 5519-5527 (1994)
 - 50) Hassan, J.O. and Curtiss, R.: Efficacy of a live avirulent *Salmonella typhimurium* vaccine in preventing

- colonization and invasion of laying hens by *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis*. *Avian Dis.* 41, 783-791 (1997)
- 51) He, H. *et al.*: Synergy of CpG oligodeoxynucleotide and double-stranded RNA (poly I:C) on nitric oxide induction in chicken peripheral blood monocytes. *Mol. Immunol.* 44, 3234-3242 (2007a)
 - 52) He, H. *et al.*: In vivo priming heterophil innate immune functions and increasing resistance to *Salmonella enteritidis* infection in neonatal chickens by immune stimulatory CpG oligodeoxynucleotides. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 117, 275-283 (2007b)
 - 53) He, H., Genovese, K.J. and Kogut, M.H.: Modulation of chicken macrophage effector function by T(H)1/T(H)2 cytokines. *Cytokine* 53, 363-369 (2011)
 - 54) Henderson, S.C., Bounous, D.I. and Lee, M.D.: Early events in the pathogenesis of avian salmonellosis. *Infect. Immun.* 67, 3580-3586 (1999)
 - 55) Hermans, D. *et al.*: A tolerogenic mucosal immune response leads to persistent *Campylobacter jejuni* colonization in the chicken gut. *Critical Reviews in Microbiology* 38, 17-29 (2012)
 - 56) Hermans, D. *et al.*: Passive immunization to reduce *Campylobacter jejuni* colonization and transmission in broiler chickens. *Vet. Res.* 45, 27 (2014)
 - 57) 東岸任弘, 石井健, 堀井俊: マラリアワクチンの臨床開発. *Drug Delivery System* 25, 37-45 (2010) https://www.jstage.jst.go.jp/article/dds/25/1/25_1_37/_pdf
 - 58) Howard, S.L. *et al.*: *Campylobacter jejuni* glycosylation island important in cell charge, legionaminic acid biosynthesis, and colonization of chickens. *Infect. Immun.* 77, 2544-2556 (2009)
 - 59) Huang, J.L. *et al.*: Intranasal immunization with chitosan/pCAGGS-*flaA* nanoparticles inhibits *Campylobacter jejuni* in a White Leghorn model. *J. Biomed. Biotech.* 589476, 8 (2010)
 - 60) Humphrey, S. *et al.*: *Campylobacter jejuni* is not merely a commensal in commercial broiler chickens and affects bird welfare. *mBio* 5, e01364 (2014)
 - 61) Humphrey, S. *et al.*: Heterogeneity in the infection biology of *Campylobacter jejuni* isolates in three infection models reveals an invasive and virulent phenotype in a ST21 isolate from poultry. *PLoS ONE* 10, e0141182 (2015)
 - 62) International Chicken Genome Sequencing Consortium: Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. *Nature* 432, 695-716 (2004)
 - 63) International Chicken Polymorphism Map Consortium: A genetic variation map for chicken with 2.8 million single-nucleotide polymorphisms. *Nature* 432, 717-722 (2004)
 - 64) Iqbal, M. *et al.*: Identification and functional characterization of chicken toll-like receptor 5 reveals a fundamental role in the biology of infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infect. Immun.* 73, 2344-2350 (2005)
 - 65) Johnston, C.E. *et al.*: Immunological changes at point-of-lay increase susceptibility to *Salmonella enterica* serovar Enteritidis infection in vaccinated chickens. *PLoS ONE* 7, e48195 (2012)
 - 66) Kaiser, P.: Advances in avian immunology—prospects for disease control: a review. *Avian Pathol.* 39, 309-332 (2010)
 - 67) Kaiser, P.: The long view: a bright past, a bright future? Forty years of chicken immunology pre- and post-genome. *Avian Pathol.* 41, 511-518 (2012)
 - 68) Kannan, L. *et al.*: Evaluation of beta defensin 2 production by chicken heterophils using direct MALDI mass spectrometry. *Mol. Immunol.* 46: 3151-3156 (2009)
 - 69) Kawai, T. and Akira, S.: The roles of TLRs, RLRs, and NLRs in pathogen recognition. *Int. Immunol.* 21, 317-337 (2009)
 - 70) Keyburn, A.L. *et al.*: NetB, a New Toxin That Is Associated with Avian Necrotic Enteritis Caused by *Clostridium perfringens*. *PLoS Pathog.* 4, e26 (2008)
 - 71) Keyburn, A.L. *et al.*: Vaccination with recombinant NetB toxin partially protects broiler chickens from necrotic enteritis. *Vet. Res.* 44, 54-61 (2013)
 - 72) Khoury, C.A. and Meinersmann, R.J.: A genetic hybrid of the *Campylobacter jejuni* *flaA* Gene with LT-B of *Escherichia coli* and assessment of the efficacy of the hybrid protein as an oral chicken vaccine. *Avian Dis.* 39, 812-820 (1995)
 - 73) Kilroy, S. *et al.*: Oral administration of the *Salmonella* Typhimurium vaccine strain Nal2/Rif9/Rtt to laying hens at day of hatch reduces shedding and caecal colonization of *Salmonella* 4,12:i-, the monophasic variant of *Salmonella* Typhimurium. *Poult. Sci.* 94, 1122-1127 (2015)
 - 74) Kim, W.H., Chaudhari, A.A. and Lillehoj, H.S.: Involvement of T cell immunity in avian coccidiosis. *Front. Immunol.* 10, 2732 (2019)
 - 75) Klasing, K.C.: Avian macrophages: regulators of local and systemic immune responses. *Poult. Sci.* 77, 983-989 (1998)
 - 76) Kogut, M.H. *et al.*: Gene expression analysis of Toll-like receptor pathways in heterophils from genetic chicken lines that differ in their susceptibility to *Salmonella enteritidis*. *Front. Genet.* 3, 121 (2012)
 - 77) 国安主税: 鶏の免疫グロブリン. 鶏病研報 21 (増刊号), 39-50 (1985)
 - 78) Layton, S.L. *et al.*: Evaluation of *Salmonella*-vectored *Campylobacter* peptide epitopes for reduction of *Campylobacter jejuni* in broiler chickens. *Clin. Vaccine Immunol.* 18, 449-454 (2011)
 - 79) Lee, M.O. *et al.*: Effects of a single nucleotide polymorphism in the chicken NK-lysin gene on antimicrobial activity and cytotoxicity of cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109, 12087-12092 (2012b)
 - 80) Li, X. *et al.*: Gene expression profiling of the local cecal response of genetic chicken lines that differ in their susceptibility to *Campylobacter jejuni* colonization. *PLoS ONE* 5, e11827 (2010)
 - 81) Mastroeni, P. *et al.*: *Salmonella*: immune responses and vaccines. *Vet. J.* 161, 132-164 (2001)
 - 82) Matsubayashi, M. *et al.*: Transitions in morphological forms and rapid development of the asexual schizonts of *Eimeria tenella* through serial passaging in chicks. *Infect. Genet. Evol.* 75, 103993 (2019)
 - 83) 松田治男: 鶏の主要組織適合抗原. 鶏病研報 26, 240-246 (1990)
 - 84) Matulova, M. *et al.*: Chicken innate immune response to oral infection with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Vet. Res.* 44, 37 (2013)
 - 85) Meade, K.G. *et al.*: Comparative in vivo infection models yield insights on early host immune response to

- Campylobacter* in chickens. *Immunogenetics* 61, 101-110 (2009)
- 86) Methner, U. *et al.*: *Salmonella* Enteritidis with double deletion in *phoP* *fliC*-A potential live *Salmonella* vaccine candidate with novel characteristics for use in chickens. *Vaccine* 29, 3248-3253 (2011)
- 87) Michailidis, G., Avdi, M. and Argiriou, A.: Transcriptional profiling of antimicrobial peptides avian β -defensins in the chicken ovary during sexual maturation and in response to *Salmonella enteritidis* infection. *Res. Vet. Sci.* 92, 60-65 (2012)
- 88) Miller, M.M. and Taylor, R.L. Jr.: Brief review of the chicken Major Histocompatibility Complex: the genes, their distribution on chromosome 16, and their contributions to disease resistance. *Poult. Sci.* 95, 375-392 (2016)
- 89) Milona, P. *et al.*: The chicken host peptides, gallinacins 4, 7, and 9 have antimicrobial activity against *Salmonella* serovars. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 356, 169-174 (2007)
- 90) Min, W. *et al.*: Recent progress in host immunity to avian coccidiosis: IL-17 family cytokines as sentinels of the intestinal mucosa. *Dev. Comp. Immunol.* 41, 418-428 (2013)
- 91) Mot, D. *et al.*: Progress and problems in vaccination against necrotic enteritis in broiler chickens. *Avian Pathol.* 43, 290-300 (2014)
- 92) 向本雅郁: ウエルシュ菌に起因する鶏壊死性腸炎の新規病原因子 NetB の病原性発現機構の解明. 日本学術振興会: 科学研究費補助金基盤研究, 2012-2015 (2015) <https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-24580449/24580449seika.pdf>
- 93) Newell, D.G. and Fearnley, C.: Sources of *Campylobacter* colonization in broiler chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 69, 4343-4351 (2003)
- 94) (一社)日本種鶏卵協会は: 平成 31 年 鶏ひなふ化羽数調査年報. 日本中央競馬会特別振興資金助成事業 (2020) https://www.syukeyfuran.or.jp/official/data_files/view/626/mode:inline
- 95) 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課 動物衛生課 平成 29 年家畜伝染病発生年報及び届出伝染病発生年報. 家畜衛生週報 No. 3514, 244-248 (2018)
- 96) 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課 動物衛生課 平成 29 年家畜衛生情報 (年計) I 伝染性疾病発生状況. 家畜衛生週報 No. 3542, 53-56 (2019)
- 97) Norup, L.R. *et al.*: Assessment of Newcastle disease-specific T cell proliferation in different inbred MHC chicken lines. *Scand. J. Immunol.* 74, 23-30 (2011)
- 98) Okamura, M. *et al.*: Cell-mediated immune responses to a killed *Salmonella enteritidis* vaccine: lymphocyte proliferation, T-cell changes and interleukin-6 (IL-6), IL-1, IL-2, and IFN- γ production. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 255-272 (2004)
- 99) Okamura, M. *et al.*: Comparative evaluation of a bivalent killed *Salmonella* vaccine to prevent egg contamination with *Salmonella enterica* serovars Enteritidis, Typhimurium, and Gallinarum biovar Pullorum, using 4 different challenge models. *Vaccine* 25, 4837-4844 (2007)
- 100) Okamura, M. *et al.*: Efficacy of soluble recombinant FliC protein from *Salmonella enterica* serovar Enteritidis as a potential vaccine candidate against homologous challenge in chickens. *Avian Dis.* 56, 354-358 (2012)
- 101) 大永博資: 鶏コクシジウム症の免疫およびワクチン. 日獣会誌 42, 145-152 (1989)
- 102) Opengart, K. and Songer, J.G.: Necrotic Enteritis. pp. 949-953. *In: Diseases of Poultry* 13th ed. (Swayne, D.E. *et al.* eds), Wiley-Blackwell, Ames, Iowa (2013)
- 103) Opengart, K. and Boulianne, M.: Necrotic Enteritis. pp. 972-976. *In: Diseases of Poultry* 14th ed. (Swayne, D.E. *et al.* eds) John Wiley & Sons, Inc. Hoboken NJ (2020)
- 104) Reid, W.D. *et al.*: Cytokine responses in birds challenged with the human food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* implies a Th17 response. *R. Soc. Open Sci.* 3, 150541 (2016)
- 105) Richardson, L.J. *et al.*: Isolation of *Campylobacter* from circulating blood of commercial broilers. *Avian Dis.* 55, 375-378 (2011)
- 106) Rood, J.I. *et al.*: Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. *Anaerobe* 53, 5-10 (2018)
- 107) Sahin, O. *et al.*: *Campylobacter* in poultry: ecology and potential interventions. *Avian Dis.* 59, 185-200 (2015)
- 108) 笹井和美: 鶏コクシジウムに対する宿主免疫応答. 鶏病研報 38, 2-9 (2002)
- 109) Setta, A.M. *et al.*: Immune dynamics following infection of avian macrophages and epithelial cells with typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars; bacterial invasion and persistence, nitric oxide and oxygen production, differential host gene expression, NF- κ B signalling and cell cytotoxicity. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 146, 212-224 (2012a)
- 110) Setta, A.M. *et al.*: Early immune dynamics following infection with *Salmonella enterica* serovars Enteritidis, Infantis, Pullorum and Gallinarum: cytokine and chemokine gene expression profile and cellular changes of chicken cecal tonsils. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 35, 397-410 (2012b)
- 111) Shanmugasundaram, R. and Selvaraj, R.K.: Regulatory T cell properties of chicken CD4⁺CD25⁺ cells. *J. Immunol.* 186, 1997-2002 (2011)
- 112) Shaughnessy, R.G. *et al.*: Innate immune gene expression differentiates the early avian intestinal response between *Salmonella* and *Campylobacter*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 132, 191-198 (2009)
- 113) Shimizu, T. *et al.*: Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 996-1001 (2002)
- 114) Shivaprasad, H.L. *et al.*: Pathogenesis of *Salmonella* Enteritidis infection in laying chickens. I. Studies on egg transmission, clinical signs, fecal shedding, and serologic responses. *Avian Dis.* 34, 548-557 (1990)
- 115) Singh, A. *et al.*: Immunogenicity and protective efficacy of mucosal delivery of recombinant hcp of *Campylobacter jejuni* Type VI secretion system (T6SS) in chickens. *Mol. Immunol.* 111, 182-197 (2019)
- 116) Smith, H.W.: The immunity to *Salmonella gallinarum* infection in chickens produced by live cultures of members of the *Salmonella* genus. *J. Hyg.* 54, 433-439 (1956)
- 117) Smith, C.K. *et al.*: *Campylobacter* colonization of the chicken induces a proinflammatory response in mucosal tissues. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 54, 114-121 (2008)
- 118) St. Paul, M. *et al.*: Characterization of chicken thrombocyte responses to Toll-like receptor ligands. *PLoS ONE* 7, e43381 (2012)
- 119) Suzuki, K. *et al.*: Association of increased pathogenicity of Asian H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses

- in chickens with highly efficient viral replication accompanied by early destruction of innate immune responses. *J. Virol.* 83, 7475–7486 (2009)
- 120) Thomson, N.R. *et al.*: Comparative genome analysis of *Salmonella* Enteritidis PT4 and *Salmonella* Gallinarum 287/91 provides insights into evolutionary and host adaptation pathways. *Genome Res.* 18, 1624–1637 (2008)
- 121) Toyota-Hanatani, Y. *et al.*: Importance of subunit vaccine antigen of major Fli C antigenic site of *Salmonella enteritidis* II: a challenge trial. *Vaccine* 27, 1680–1684 (2009)
- 122) Vaezirad, M.M. *et al.*: Invasive behavior of *Campylobacter jejuni* in immunosuppressed chicken. *Virulence* 8, 248–260 (2017)
- 123) van Deun, K. *et al.*: Colonization strategy of *Campylobacter jejuni* results in persistent infection of the chicken gut. *Vet. Microbiol.* 130, 285–297 (2008)
- 124) van Dijk, A. *et al.*: The β -defensin gallinacin-6 is expressed in the chicken digestive tract and has antimicrobial activity against food-borne pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 912–922 (2007)
- 125) Van Immerseel, F. *et al.*: Vaccination and early protection against non-host-specific *Salmonella* serotypes in poultry: exploitation of innate immunity and microbial activity. *Epidemiol. Infect.* 133, 959–978 (2005)
- 126) Wade, B. and Keyburn, A.: The true cost of necrotic enteritis. *World Poult.* 31, 16–17 (2015)
- 127) Wang, X and Byers, S.: Copy Number Variation in Chickens: A review and Future Prospects. *Microarrays* 3, 24–38 (2014)
- 128) Widders, P.R. *et al.*: The specificity of antibody in chickens immunised to reduce intestinal colonisation with *Campylobacter jejuni*. *Vet. Microbiol.* 64, 39–50 (1998)
- 129) Wigley, P., Hulme, S.D. and Barrow, P.A.: Phagocytic and oxidative burst activity of chicken thrombocytes to *Salmonella*, *Escherichia coli* and other bacteria. *Avian Pathol.* 28, 567–572 (1999)
- 130) Wigley, P. *et al.*: In vivo and in vitro studies of genetic resistance to systemic salmonellosis in the chicken encoded by the *SALI* locus. *Microbes Infect.* 4, 1111–1120 (2002)
- 131) Wigley, P. *et al.*: Oral infection with the *Salmonella enterica* serovar Gallinarum 9R attenuated live vaccine as a model to characterise immunity to fowl typhoid in the chicken. *BMC Vet. Res.* 1, 2 (2005)
- 132) Wigley, P. *et al.*: Macrophages isolated from chickens genetically resistant or susceptible to systemic salmonellosis show magnitudinal and temporal differential expression of cytokines and chemokines following *Salmonella enterica* challenge. *Infect. Immun.* 74, 1425–1430 (2006)
- 133) Wisner, A.L. *et al.*: *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Enteritidis *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion system: role in intestinal colonization of chickens and systemic spread. *Microbiology* 156, 2770–2781 (2010)
- 134) Withanage, G.S.K. *et al.*: Oxidative and nitrosative responses of the chicken macrophage cell line MQ- NCSU to experimental *Salmonella* infection. *Br. Poult. Sci.* 46, 261–267 (2005a)
- 135) Withanage, G.S.K. *et al.*: Cytokine and chemokine responses associated with clearance of a primary *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in the chicken and in protective immunity to rechallenge. *Infect. Immun.* 73, 5173–5182 (2005b)
- 136) Woodward, M.J. *et al.*: The efficacy of Salenvac, a *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype Enteritidis iron-restricted bacterin vaccine, in laying chickens. *Avian Pathol.* 31, 383–392 (2002)
- 137) Wu, Z. and Kaiser, P.: Antigen presenting cells in a non-mammalian model system, the chicken. *Immunobiol.* 216, 1177–1183 (2011)
- 138) Wyszynska, A. *et al.*: Oral immunization of chickens with avirulent *Salmonella* vaccine strain carrying *C. jejuni* 72Dz/92 *cjaA* gene elicits specific humoral immune response associated with protection against challenge with wild-type *Campylobacter*. *Vaccine* 22, 1379–1389 (2004)
- 139) Yun, C.H., Lillehoj, H.S. and Lillehoj, E.P.: Intestinal immune responses to coccidiosis. *Dev. Comp. Immunol.* 24 (2–3), 303–324 (2000)
- 140) Zahoor, I., Ghayas, A. and Basheer, A.: Genetics and genomics of susceptibility and immune response to necrotic enteritis in chicken: a review. *Mol. Biol. Rep.* 4, 31–37 (2018)
- 141) Zhang-Barber, L., Turner, A. K. and Barrow, P. A.: Vaccination for control of *Salmonella* in poultry. *Vaccine* 17, 2538–2545 (1999)
- 142) Zhang, S. *et al.*: Transcriptional response of chicken macrophages to *Salmonella enterica* serovar Enteritidis infection. *Dev. Biologicals* 132, 141–151 (2008)
- 143) Zhou, Z. *et al.*: Upregulation of chicken TLR4, TLR15 and MyD88 in heterophils and monocyte-derived macrophages stimulated with *Eimeria tenella* in vitro. *Exp. Parasitol.* 133, 427–433 (2013)

Advances in Chicken Immunology

The Japanese Society on Poultry Diseases

C-101 Sun Village Kawamura, 1-21-7 Kannondai, Tsukuba, Ibaraki 305-0856

Summary

In recent years, studies on innate and adaptive immune responses in mammals have significantly elucidated the functions of immune system. However, owing to the unique features of chickens, their immune system needs to be evaluated in detail. Immunological mechanisms common to mammals are being described. The latest review article published by this journal is titled "Major histocompatibility antigen in the chicken (Matsuda, H., *J. Jpn. Soc. Poult. Dis.* 26, 240-246, 1990)". This review compiles the newest findings on the immune system of chickens, helping readers understand recent relevant information and providing a reference for disease control in poultry farms.

(*J. Jpn. Soc. Poult. Dis.*, 56, 139-152, 2020)

Key words : bacterial infection, chicken, immunology, protozoan disease, viral infection