

Tue. Mar 30, 2021

ライブ配信

個人企画シンポジウム

Personal planning symposium

座長：後藤 貴文（鹿大農）、室谷 進（農業・食品産業技術総合研究機構 畜産研究部門 畜産物研究領域）

1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信

[PPS-Opening] 挨拶

[PPS-01] ニワトリの初期栄養状態と代謝インプリンティング

○Daichi Ijiri¹ (1.Kagoshima University)

[PPS-02] 家畜生産のための受精卵のエピジェネティックリソースを探る

○Shuntaro Ikeda¹ (1.Kyoto Univ.)

[PPS-03] ”小さく産んで大きく育てる“は間違いか？・・・
・ヒツジモデルでの試行錯誤・・・

○Masatoshi Matsuzaki¹ (1.Hirosaki University)

[PPS-04] ウシの生産における代謝プログラミングの可能性
○Takafumi GOTOH Gotoh¹ (1.Kagoshima University)

[PPS-Discussion] 総合討論

[PPS-Closing] 閉会

個人企画シンポジウム

Personal planning symposium

座長：後藤 貴文（鹿大農）、室谷 進（農業・食品産業技術総合研究機構 畜産研究部門 畜産物研究領域）

Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信

視聴はこちら（Zoom）

パスコード：330576

[PPS-Opening] 挨拶

[PPS-01] ニワトリの初期栄養状態と代謝インプリンティング

○Daichi Ijiri¹（1.Kagoshima University）

[PPS-02] 家畜生産のための受精卵のエピジェネティックリソースを探る

○Shuntaro Ikeda¹（1.Kyoto Univ.）

[PPS-03] ”小さく産んで大きく育てる“は間違いか？・・・ヒツジモデルでの
試行錯誤・・・

○Masatoshi Matsuzaki¹（1.Hirosaki University）

[PPS-04] ウシの生産における代謝プログラミングの可能性

○Takafumi GOTOH Gotoh¹（1.Kagoshima University）

[PPS-Discusion] 総合討論

[PPS-Closing] 閉会

(Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信)

[PPS-Opening] 挨拶

(Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信)

[PPS-01] ニワトリの初期栄養状態と代謝インプリンティング

○Daichi Ijiri¹ (1.Kagoshima University)

我が国の鶏肉消費量の増加に伴い、ヒナの餌付け羽数は、1975年の465,942千羽から2016年の701,167千羽へと増加している。一方、ブロイラーヒナを生産する孵化場の戸数は年々減少しており、1975年の188戸から2010年には92戸となっている。孵化場数が減少し、集約化が進むと、孵化場から生産農場までのヒナの輸送時間が増加する可能性が考えられる。しかしながら、孵化直後のヒナは、腹腔内に残存した卵黄嚢由来の栄養素を生命の維持に必要なエネルギーとして利用できるため、一般的に孵化場から生産農場での輸送期間中の飼料給与は必須とされていない。

近年では、早期の飼料摂取が重要視されており、孵化後のヒナに対する飼料給与の開始時期と成長速度との関連が明らかにされつつある。一方、孵化後の飼料給与の開始時期と「鶏肉の品質」との関連を検証した事例は少ない。そこで我々は、飼料給与の開始時期の違いが鶏肉品質に及ぼす影響とその機序について調べた。

1) 飼料給与の開始時期の違いが鶏肉品質に及ぼす影響

チャンキー系ブロイラー新生ヒナ（0日齢）を対照区と遅延区の2区に分けた。対照区には0日齢から飼料給与を開始し、遅延区には2日齢から飼料給与を開始し、両区ともに平均体重が2.2kgに達した時点で屠畜・解体した。遅延区は、対照区と比較して、出荷体重に達するまでの飼養期間が長くなり、1羽あたりの飼料摂取量も多くなることが明らかとなった。中抜きII型重量、ムネ重量、ササミ重量、モモ重量、手羽重量、およびその他の組織重量（腹腔内脂肪組織、心臓、肝臓）には、両区間に差が認められなかった。一方、遅延区の浅胸筋では、抗酸化酵素の遺伝子発現量の低下、脂質過酸化物量の増加、ドリップロスの増加、ならびに味覚特性の変化（旨味の低下）が起こることが明らかとなった。これらの結果より、飼料給与を孵化後2日齢から開始した遅延区では、骨格筋の抗酸化酵素の発現量減少により、骨格筋細胞内で発生する活性酸素種の除去能力が低下し、その結果として、脂質過酸化物量の増加やドリップロスの増加などの鶏肉品質の低下が起きたと考えられる。

2) 飼料給与の開始時期の遅れが鶏肉品質を低下させる機序

飼料給与の開始時期の遅れが浅胸筋の抗酸化酵素の遺伝子発現量を低下させる理由を明らかにするため、浅胸筋における抗酸化酵素の遺伝子発現量を経時的に調べた。同じ日に孵化した新生ヒナを2区に分け、0日齢（対照区）または2日齢（遅延区）から飼料給与を開始し、両区ともに0, 2, 4, ならびに13日齢時に屠畜・解体した。対照区のヒナの浅胸筋では、0日齢から2日齢までの飼料給与による抗酸化酵素の遺伝子発現量の増加が認められた。一方、遅延区のヒナの浅胸筋では、2日齢から4日齢まで飼料給与しても抗酸化酵素の遺伝子発現量に変化が認められなかった。加えて、遅延区における抗酸化酵素の遺伝子発現量は、対照区と比較して、孵化後13日齢まで低く維持されることが明らかとなった。これらの結果より、孵化後2日間の絶食は、浅胸筋の抗酸化酵素の遺伝子発現量をエピジェネティック制御により抑制する可能性が示唆された。

以上の結果より、飼料給与の開始時期の遅れは、骨格筋における抗酸化酵素の遺伝子発現量を抑制し、出荷時の鶏肉品質の低下（脂質過酸化物量の増加やドリップロスの増加）を引き起こすことが明らかとなった。現在は、飼料給与の開始時期の遅れがヒナ生体内のメタボロームに及ぼす影響ならびに抗酸化酵素の遺伝子発現を抑制する分子機構の解明を行っている。

(Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信)

[PPS-02] 家畜生産のための受精卵のエピジェネティックリソースを探る○Shuntaro Ikeda¹ (1.Kyoto Univ.)

個体発生の初期の環境が、生涯を通じて長期に渡って個体の成長の軌跡、健康および疾病に影響を及ぼす現象が知られており、その一因として発生初期に刻印されたエピジェネティック修飾の維持伝達（エピゲノム記憶）があげられる。個体の初期発生の中でも最も早い段階である受精卵期は、将来の全ての組織の起源となる少数の細胞群を形成する時期であること、DNAのメチル化やヒストン修飾等のエピゲノムの再構成がダイナミックに起こる時期であることから、エピゲノム記憶の形成される重要な時期の一つと考えられている。

代表的なエピジェネティック修飾の一つにヒストンのメチル化があるが、2016年にマウスの受精卵における主要なヒストン修飾の全ゲノム解析が報告されるのに前後して、我々も家畜ウシの受精卵についての解析を開始した。これまでに、胚盤胞期のウシ体外受精卵について転写促進マーカであるヒストン H3の4番目のリジンのトリメチル化（H3K4me3）のゲノム全体に渡る修飾を報告し（bioRxiv 2020）、また転写抑制マーカである同じく27番目のリジンのトリメチル化（H3K27me3）についても概要を明らかにしている。我々は、「エピゲノム記憶」が起こるゲノム領域の必要条件は「受精卵と分化後の組織で共通のエピジェネティック修飾が見られる領域である」という単純な発想から、得られた受精卵のヒストン修飾情報と公共のデータベース上の海外のウシ体組織（肝臓・筋肉等）の同修飾情報を使って（今後、国内家畜遺伝資源のエピゲノム解析を進めていきたいと考えている）、現在そのような共通な修飾を持つ領域の同定を行っている。

全ゲノム解析は興味のある任意の遺伝子についての情報を得ることを可能にするため、例えば産肉形質関連遺伝子群やインプリント遺伝子群といった家畜生産に密接に関連する遺伝子群に着目した解析を行うこともできる。受精卵と体組織のヒストン修飾情報との比較解析で分かってきたこととして以下があげられる。① H3K4me3について、まだ分化途上にある受精卵の修飾情報は、分化組織特異的なヒストン修飾を浮き彫りにするための良い対照になり、一方で受精卵と体組織で共通する修飾について、それらの個体差を反映している修飾を抽出可能である。② H3K27me3について、形態形成に関わる遺伝子群やインプリント遺伝子クラスターに受精卵と体組織に共通の修飾が見られる。それらの多くが受精卵期のDNAのメチル化状態と相関する。

我々はこのような受精卵と体組織との間の共通のエピジェネティック修飾の中に、環境要因あるいは発生工学的的手法による介入によって、エピゲノム記憶を通じて家畜の健康・疾病・生産形質の制御につながる、言わば受精卵が内包するエピジェネティックな資源（Embryonic Epigenetic Resource: EMER）があるのではないかと考えている。本シンポジウムで紹介する家畜受精卵のエピゲノムマップの作製が可能になり、EMER探索の旅のスタート地点に立った気である。

略歴：2003年京都大学大学院農学研究科博士課程修了、日本学術振興会特別研究員、スペイン国 SERIDA 研究員、財団法人わかやま産業振興財団プロジェクト研究員を経て、2006年京都大学大学院農学研究科助手、2007年同助教、2019年同准教授

(Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信)

[PPS-03] ”小さく産んで大きく育てる“は間違いか？・・・ヒツジモデルでの試行錯誤・・・○Masatoshi Matsuzaki¹ (1.Hirosaki University)

1980年代中頃に、David Barkerらがイングランドとウェールズでの1968-78年における冠動脈性心疾患による死亡率と1901-10年における新生児死亡率の地理的分布に著しい類似性を見出したことをもとに、胎児期の発育停滞が成人後の冠動脈性心疾患の遠因になり得ることを示唆して、初期成長期の栄養制限や発育停滞が成人病の発症率に大きく関わるとするプログラミング仮説（成人病胎児期発症説）を提唱して大きな驚きを持って迎えられた。引き続いて、第二次大戦末期の Dutch famine の期間に胎児期を過ごした人々を対象とした疫学研究結果や齧歯類実験動物を用いた妊娠期母獣の低タンパク質給与モデルを用いて産子の成熟後の生理形質を詳細に調査した結果から、プログラミング現象の存在が確認された。様々な動物種や生理的な指標の解析を通して、現在では初期成長期の生育経過がエピジェネティックな調節機構を介して成熟後の代謝生理的な特性（体質）を決定づけているとする DOHaD（Developmental Origins of Health and Diseases）仮説に発展している。これらの考えを取り入れて、妊婦さんの食生活指針や新生児保育に関して主張されてきた“小さく産んで大きく育てる”という考えは、最近では支持されなくなってきたようである。

一方、欧米の畜産研究関係分野においては、プログラミング現象や DOHaD 仮説を応用した周産期の栄養管理や哺乳期の栄養条件の改善を通じた産子の生産性向上技術の開発に大きな関心と期待が寄せられた。しかしながら、母畜の連産性を損なうことなく、産子の強健性や生産性を高める周産期の飼養技術の革新には至らず、乳用雌子牛の人工哺育育成においては代用乳を増量給与する Intensive milk replacer feeding が哺乳期の事故率の低下や将来の乳生産能力の向上につながることを示されて、実用化されつつある。

演者らは、肉用繁殖牛の連産性を損なわない程度の妊娠後期の栄養制御によって、子牛の生時体重のいたずらな増大を抑制しながら子牛の体質改善を行い、哺育、育成および肥育の過程にわたる飼養技術を工夫することで、肉質面での仕上がりが早く、早期の出荷が可能となるような飼育技術の開発が期待できると考えた。すなわち、“小さく産ませて霜降り育てる”ような新しい肉牛飼育管理方式である。本シンポジウムでは、1年間で母畜の妊娠後期の栄養制御から産子の成長履歴や生理特性の評価が可能なヒツジモデルを用いて、妊娠後期ないし哺育期の母ヒツジへの給与飼料のエネルギー含量を揃えた上でタンパク質含量を変化させた場合の子ヒツジの発育と生理特性への影響を調べた試行錯誤の結果について紹介する。

本研究の一部は、生研支援センター「革新的技術開発・緊急展開事業（うち先導プロジェクト）」の支援を受けて実施した。

(Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信)

[PPS-04] ウシの生産における代謝プログラミングの可能性

OTakafumi GOTOH Gotoh¹ (1.Kagoshima University)

【要旨】

近年、動物は、胎仔期や新生仔期の栄養的刺激等により、DNA塩基配列の変化を伴わない細胞分裂後も継承される遺伝子発現の変化及び最終的な表現型の変化を伴うことが明らかとなってきた。いわゆるエピジェネティクスという学問分野として注目されている。演者らの研究室では、黒毛和種を用いて栄養制御による胎仔や新生時期仔牛の骨格筋や肝、脂肪組織をはじめとする様々な器官の表現型、それらを構築する細胞のDNAがメチル化をはじめとするエピジェネティクス修飾をどのように受けるのかを探索し、胎仔期及び新生仔期の栄養制御とエピジェネティクス修飾機構、さらにその表現型、最終的な肥育後の産肉性や肉質との関係性を検討している。生物は発生・分化の各段階において、必要なゲノムの遺伝子のみを発現させ、不要な遺伝子の発現を止める。生物は、遺伝情報の時系列的かつ選択的な厳密な調節を行う。この調節、すなわち遺伝子発現の制御により、同じゲノムを持つ細胞が心臓や肺や脳神経など形も機能も異なる組織や臓器に分化し、その状態のまま体内で長く維持される。これは基盤的なエピジェネティクスのシステムであると言える。さらに、病気との関連で研究されてき

たエピジェネティクスには可塑性があり、遺伝子発現の状態が、環境や生活習慣などの外部からの刺激や老化などの影響を受けて変化することが報告されている。近年、実験動物を用いた研究が医学分野で進んでいる。これは DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease: 成長過程の栄養状態や環境因子の作用に起因する疾患の発生) という概念として医学分野で捉えられ、エピジェネティクス研究分野と関連して代謝プログラミングあるいは代謝インプリンティングとも呼ばれる。演者らは、これまで和牛を用いて、エピジェネティクスの感受性期である新生仔期の栄養を制御した後に粗飼料(牧草等の植物資源飼料)を主体で肥育した場合に、最終的な肉量と肉質が大きく向上することを明らかとした。和牛は、脂肪交雑に関してユニークな遺伝的能力を持っている。さらに妊娠期の母牛の栄養制御により和牛胎仔期のエピゲノムを制御できれば、さらなる肉量や肉質の向上が図られるのではないかと考えている。しかしながら、妊娠牛の胎仔への栄養制御は、胎盤バリアや妊娠牛自身の個々の代謝が影響するため、胎仔のエピゲノム制御は障壁があり、そのインパクトを最適に制御できるかは不明である。これまで演者らは和牛を用いて、新生仔期プログラミングにより、粗飼料で肥育した場合に、肉質に関連した遺伝子群、例えば脂肪細胞分化のマスタージーンの PPAR γ やそのヘテロダイマーとして働く CEBP α の発現は、栄養処理中の初期成長期における発現が高だけでなく、粗飼料のみの肥育における中期から後期にかけて、プログラミング処理区で発現が高くなることを明らかとした。他の肉質遺伝子群でも同様の差異を見せた。マイクロアレイ解析でも初期成長期の栄養の違いにより、肥育期の飼料を同様の粗飼料にした場合にも、経時的に遺伝子発現の変化が認められた。また、現在個別の遺伝子群に関して、DNAメチル化解析も実施しており、生後の初期成長期の栄養制御でも産肉性や肉質に関するエピジェネティクス制御が可能なことを示している。しかしながら、この方式では肉質等級は2等級から良質なもので3等級であるが、30カ月齢時の仕上がり体重 600–650kg であり、さらなる増体が欲しいところである。一方でこの代謝プログラミングでは既存の肥育方式と比較してコストは半分程度になるものの、演者らのマーケティング調査から、これでは農家が一定の利益を得るには、依然としてコストが高い。さらなる、粗飼料をベースとした効率的な飼養技術開発が必要である。それを目指すため、胚発生から分化、体形成が行われる最も感受性の高い胎仔期のエピゲノムを、母牛へ与える栄養で制御できれば、生後のさらなる肉質や肉量の増加が可能となるのではと考えている。和牛における母牛の摂取する栄養と胎仔のエピジェネティクス動態への影響、まず、栄養の違いにより、どの器官がその影響を強く受けて、どの器官がうけないのか、具体的には、それぞれの器官を構成する細胞の DNA がどのようにメチル化修飾を受けるのか、あるいは受けないのかを明らかにしたいと研究を進めている。本講演では、胎仔期や新生仔期の栄養と表現型の関係を中心に紹介したい。

【略歴】

1997年03月 博士(農学、九州大学)の学位取得

1997年03月 九州大学農学部 助手 (その後2000年に助教)

2000年08月 九州大学大学院農学研究院 助教授(その後2007年に准教授)

2017年05月 鹿児島大学学術研究院農水産獣医学域農学系教授、兼務 九州大学客員教授 現在に至る

(Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信)

[PPS-Discusion] 総合討論

(Tue. Mar 30, 2021 1:00 PM - 3:00 PM ライブ配信)

[PPS-Closing] 閉会