

令和元年5月30日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18814

研究課題名(和文)黒毛和牛のエピジェネティクス制御機構

研究課題名(英文)The mechanism of Epigenetics control in Japanese Black beef

研究代表者

高橋 秀之(Takahashi, Hideyuki)

九州大学・農学研究院・助教

研究者番号：60549872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では早期肥育技術の確立のため、筋形成や脂質代謝に関与しているインスリン様成長因子-1(IGF-1)と糖・脂質代謝関連因子に焦点を当て、これらの因子がエピジェネティクス制御機構を受けるかを明らかにするとともに「母牛が仔牛期に獲得した形質が次世代へ受け継ぐか」についての基礎的知見を得ることを目的とした。代用乳を多給した母牛から生まれた仔牛の血中グルコース濃度哺乳期および育成期共に低下した。このことから、母牛候補牛に代用乳を多給することでグルコースの取り込みが高い仔牛の生産が可能となり、栄養素吸収能に優れた仔牛の生産が可能であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期肥育技術は肥育期間を6か月短縮し、飼料コストを下げ収益を得ることである。したがって、早期肥育技術確立するためには、成長を早めることが求められる。その方法として代用乳を多給する飼養管理が広まりつつあるが、代用乳のコストが加算するため、早期肥育のメリットが生かせない。本研究結果は、母牛候補牛に代用乳を多給することにより、仔牛生産のコストは増やさずに早期肥育が可能となる技術となる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and glucose / lipid metabolism related factors involved in myogenesis and lipid metabolism to establish early fattening technology, and these factors are epigenetic. The purpose of this study was to obtain the basic knowledge about "Does the trait acquired by the calf in the calf period pass on to the next generation" as well as to determine whether it receives the control mechanism of tic control. Blood glucose levels of calves born to cows fed a large amount of milk replacer decreased in both the feeding and growing periods. From this, it is suggested that by supplying a milk replacer to a cow candidate cow, production of a calf with high glucose uptake becomes possible, and production of an excellent calf without nutrient absorption ability is possible.

研究分野：生理

キーワード：黒毛和牛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

牛肉生産現場では飼料費削減のため、肥育期間を短縮する早期肥育技術の導入が検討されている。しかし通常肥育と比較し安定的な肉質や産肉量が得られないため畜産現場での普及は進んでいない。この問題を解決するために早期肥育牛は哺乳期間に人工代用乳を多給する強化哺乳を組み合わせた飼養管理が全国的に取り組まれている。これまでに、強化哺乳を行った牛群では筋細胞や脂肪前駆細胞の増殖を促すインスリン様成長因子-1(IGF-1)の分泌が増加し、GLUT1 発現および脂肪酸取込を促進する脂質代謝関連因子(CD36、CPT-1b)発現が亢進することを明らかにしている。また、離乳後においても IGF-1 分泌の増加と GLUT1 および脂質代謝関連因子発現の亢進が維持することを確認している(Takahashi et al., 2015)。したがって、強化哺乳における肉質や産肉量の向上はこれらの因子により影響されると考えられる。また、強化哺乳牛における離乳後の IGF-1 分泌の増加と GLUT1 および脂質代謝関連因子発現亢進の維持はヒストンアセチル化によるエピジェネティクス制御を受けていることが強く示唆されるが明らかとなっていない。マウスにおいては、親が獲得した形質は子に遺伝し、その形質発現は世代が進むにつれ強くなることが報告されている(Robert et al., 2003)。この表現型の次世代への移行はヒストン修飾遺伝子の変異により生じたヒストン修飾の違い(エピジェネティック変異)が、世代を超えて受け継がれることに起因する(Greer et al., 2010)。したがって、仔牛の時期に獲得した形質は 1 世代のみならず次世代へ受け継がれることを示唆するが、黒毛和牛における報告は国内外を通して皆無である。仔牛期に獲得した表現型が次世代へ受け継ぐことが明らかとなれば、次世代以降の仔牛は代用乳多給による飼養管理を行わずに高い肉質と産肉量が期待できる。

2. 研究の目的

IGF-1、GLUT1 および脂質代謝関連因子に対する哺乳期間のエピジェネティクス制御機構を明らかにするとともに、哺乳期に獲得した形質が次世代へ受け継がれるかを検討する

3. 研究の方法

実験 1: 3 ヶ月の強化哺乳が血漿 IGF-1 レベルと IGF-1 遺伝子発現および糖代謝関連遺伝子(GLUT1)、脂質代謝関連遺伝子(CD36、CPT-1b)発現に与える影響

出生 17 日より強化哺乳(1800g/日)を 90 日間行い、その後は通常育成を 270 日齢時まで行う。血液および組織(肝臓・胸最長筋)サンプルは 30 および 270 日齢時に採取し血漿 IGF-1 濃度は時間分解蛍光免疫測定法(TR-FIA)を用いて解析し、ヒドロキシ酪酸濃度は測定キットを用いて解析した。肝臓中 IGF-1mRNA 発現および骨格筋中の糖・脂質代謝関連遺伝子発現を real-time PCR 法を用いて解析した。

実験 2: 肝臓および骨格筋におけるヒストン脱アセチル化酵素解析

供試動物および飼養条件は実験 1 と同様とし、120 および 270 日齢時に肝臓および筋組織片をバイオプシーにより採取し、ヒストン脱アセチル化酵素活性を測定キットを用いて測定した。

実験 3: ヒドロキシ酪酸とエピジェネティクス制御との関係

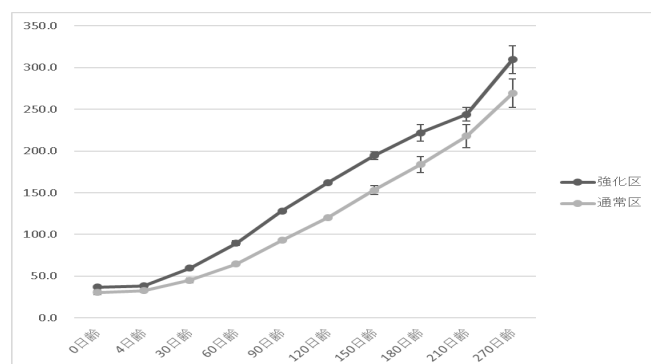
出生 17 日より通常哺乳(500g/日)を 90 日間行った。哺乳期間に血中 ヒドロキシ酪酸濃度を上昇させる酪酸を添加し、血液および組織(肝臓・胸最長筋)サンプルは 3 ヶ月齢時に採取し血漿インスリン濃度は時間分解蛍光免疫測定法(TR-FIA)を用いて解析し、ヒドロキシ酪酸濃度は測定キットを用いて解析する。

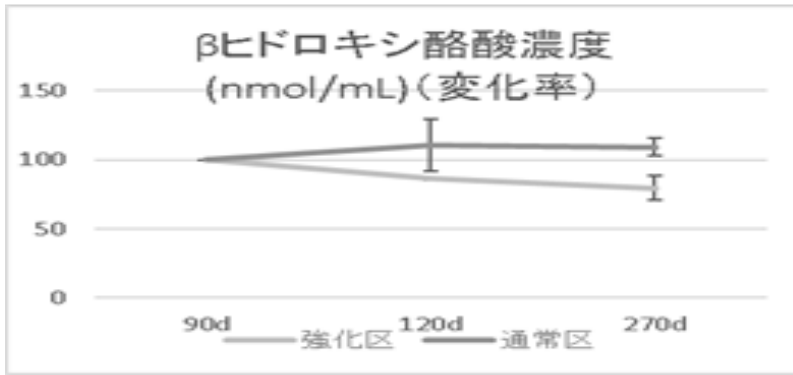
実験 4: 哺乳期に獲得した形質が次世代の表現型に与えるエピジェネティクス制御機構

「母牛が仔牛期に獲得した形質が次世代へ受け継ぐか」を確認するため、実験 1 で供試した母牛から生まれた新生仔牛を用い、分娩後 90 日間通常哺乳後、210 日齢時まで試験を行った。血液および組織(肝臓・胸最長筋)サンプルは 90 および 210 日齢時に採取し血漿 IGF-1 濃度を時間分解蛍光免疫測定法(TR-FIA)を用いて解析し、ヒドロキシ酪酸濃度は測定キットを用いて解析した。肝臓および筋中ヒストン脱アセチル化酵素活性は測定キットを用いて解析した。

4. 研究成果

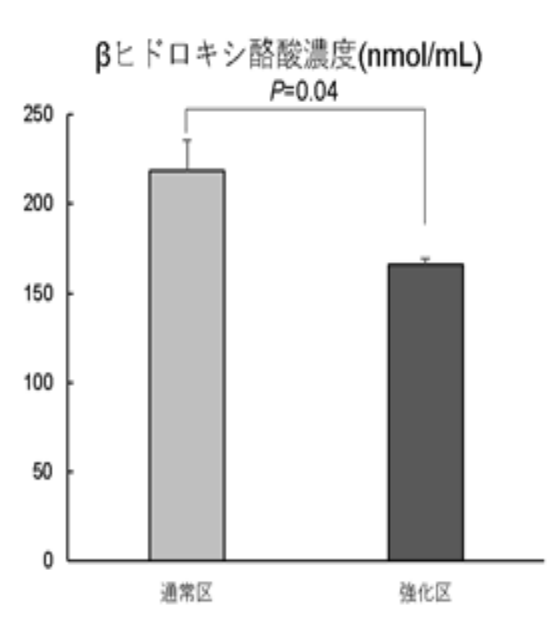
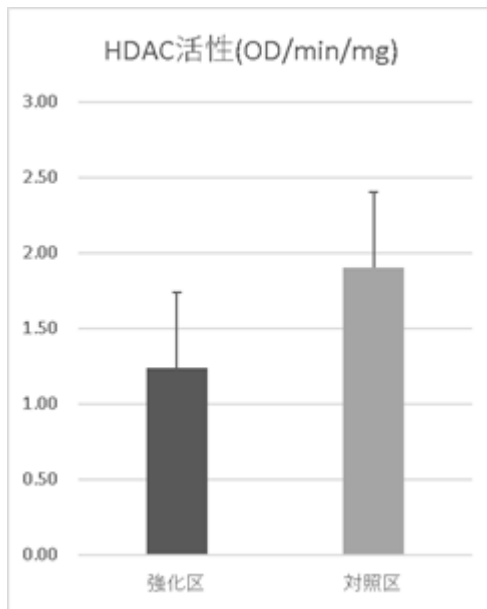
1: 体重は、代用乳多給区が通常区と比較し 40kg 程度増加した。血中 IGF-1 濃度および IGF-1 遺伝子発現および糖代謝関連遺伝子(GLUT1)、脂質代謝関連遺伝子(CD36、CPT-1b)発現は両区の間には差はなかった。ヒドロキシ酪酸濃度は通常区では、成長に伴い有意に低下したが、強化区では減少が見られなかった。





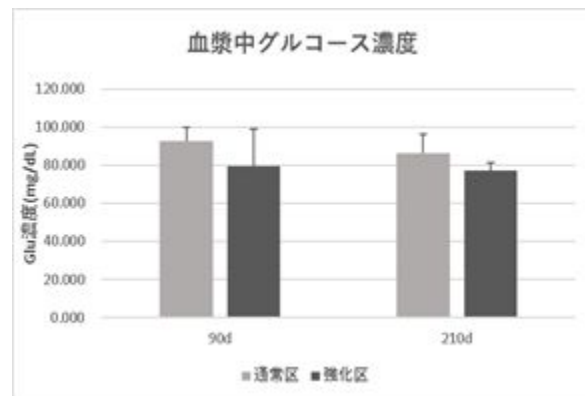
2: ヒストン脱アセチル化酵素活性は、両区の違いはなかった。

3: 血漿インスリンおよび NEFA 濃度および筋、肝臓におけるヒストン脱アセチル化酵素活性は両区の違いはなかった。βヒドロキシ酪酸濃度は対照区と比較し、強化区において有意に減少した。



4: ヒストン脱アセチル化酵素活性は、通常区と比較し強化区では減少が見られた。体重は通常区と比較し、強化区では重くなった。血漿 IGF-1 およびインスリン濃度に差は見られなかった。一方で、血漿グルコース濃度は強化区で低い値を示した。

以上の研究成果より、母牛候補牛への代用乳多給は、増体に影響を示すこと、また、仔牛のフルコース代謝を亢進させ、仔牛の増体に影響を及ぼすことが示唆された。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7件)

Katsuhiko Tsuruoka, Takami Kurahara, Hidenobu Kanamaru, Hideyuki Takahashi, Takafumi Gotoh. Effects of feeding condensed barley distillers soluble on growth rate, ruminal fermentation, plasma metabolites, and myofiber properties of the longissimus thoracis muscle in Japanese Black calves. In Press. 2019. (査読あり)

Toru Asahina, Kosuke Nakagiri, Yuji Shiotsuka, Tetsuji Etoh, Ryoichi Fujino, Nonomi Suzuki, Christopher D. McMahon, Hideyuki Takahashi. Physiological Responses of

Japanese Black Calves to Supplementation with Sodium Butyrate in Milk Replacer. Food & Nutrition Journal. 2018.(査読あり)

Ouanh Phomvisitha, Hideyuki Takahashi, Ha Thi Mai, Yuji Shiotsuka, Atsuko Matsubara, Toshihisa Sugino, Christopher D. McMahon, Tetuji Etoh, Ryoichi Fujino, Mitsuhiro Furuse, Takafumi Gotoh. Effects of nutritional status on hormone concentrations of the somatotropin axis and metabolites in plasma and colostrum of Japanese Black cows. Animal Science Journal. 88, 4, 643-652. 2017. (査読あり)

Katsuhiko Tsuruokaa, Hidenobu Kanamaru, Hideyuki Takahashi, Takaufmi Gotoh. Preliminary study of the effects of condensed barley distillers soluble on rumen fermentation and plasma metabolites in Japanese Black cows. Animal Science Journal. 88, 4, 610-617. 2017. (査読あり)

Hideyuki Takahashi, Yutaka Suzuki, Junaith S. Mohamed, Takafumi Gotoh, Suzette L. Pereira, Stephen E. Alway. Epigallocatechin-3-gallate increases autophagy signaling in resting and unloaded plantaris muscles but selectively suppresses autophagy protein abundance in reloaded muscles of aged rats. Experimental Gerontology. 92, 56-66. 2017. (査読あり)

Hideyuki Takahashi, Atsuko Matsubara, Akira Saito, Ouanh Phomvisith, Akari Shiga, Ha Thi Mai, Toshihisa Sugino, Christopher D. McMahon, Tetsuji Etoh, Yuji Shiotsuka, Ryoichi Fujino, Mitsuhiro Furuse, Takafumi Gotoh. Higher intake of milk-replacer pre-weaning enhances post-weaning insulin-like growth factor 1 levels in Japanese Black cattle. Journal of Veterinary Science & Technology . 8, 1, 409. 2017. (査読あり)

A Matsubara, H Takahashi, A Saito, A Nomura, K Sithyphone, CD McMahon, R Fujino, Y Shiotsuka, T Etoh, M Furuse, T Gotoh, Effects of a high milk intake during the pre-weaning period on nutrient metabolism and growth rate in Japanese Black cattle, Animal Science Journal, 87, 9, 1130-1136, 2016.(査読あり)

〔学会発表〕(計 6件)

中吉晃祐・宮本浩邦・加藤 完・松浦真紀子・辻 直子・朝倉 三貴・宇田川 元・岡田徹・衛藤哲次・塩塚雄二・藤野亮一・児玉浩明・大野 博司・高橋秀之.第 125 回日本畜産学会、神奈川県相模原市、平成 31 年 3 月 29 日.

朝比奈亨・中吉晃祐・衛藤哲次・塩塚雄二・藤野亮一・岡田徹・後藤貴文・古瀬充宏・高橋秀之.第 10 回日本暖地畜産学会、佐賀市、平成 29 年 10 月 22 日.

打和龍宏・高木望・古閑弘晃・志賀灯・高橋秀之・後藤貴文・古瀬充弘・安尾しのぶ. 第 24 回日本時間生物学学会、京都市、平成 29 年 10 月 29 日.

中吉晃祐・松浦真紀子・宮本浩邦・小野瀬暁・岡田徹・衛藤哲次・塩塚雄二・藤野亮一・児玉浩明・古瀬充宏・後藤貴文・高橋秀之.第 124 回日本畜産学会、東京都文京区、平成 30 年 3 月 29 日.

政家裕典・西野要・高橋凜・高橋秀之・山内伸彦. 第 124 回日本畜産学会、東京都文京区、平成 30 年 3 月 28 日.

中吉晃祐・高橋秀之・宮本浩邦・加藤完・中西裕美子・大野博司・小野瀬暁・岡田徹・古閑弘晃・衛藤哲次・塩塚雄二・藤野亮一・児玉浩明・古瀬充宏・後藤貴文.第 122 回日本畜産学会、神戸市、平成 29 年 3 月 29 日.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
http://www.agr.kyushu-u.ac.jp/lab/kuju_hp/
6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。