

インターフェロンとその関連因子による妊娠補助剤と抗ウイルス療法の開発

25030AB

分野

畜産－繁殖

適応地域

全国

〔研究グループ〕

国立大学法人 東京大学農学生命科学研究科、

国立大学法人 長崎大学熱帯医学研究所

〔研究総括者〕

東京大学農学生命科学研究科 今川 和彦

〔研究タイプ〕

産学機関結集型A

〔研究期間〕

平成25年～27年(3年間)

キーワード ウシ、インターフェロン・タウ(IFNT)、妊娠補助剤、IFN誘導性因子(ISG)、抗ウイルス療法

1 研究の背景・目的・目標

我が国の牛の繁殖率は低下しており、それは生産コストに反映されることから、生産基盤の弱体化は避けられない。また、ウイルス感染症の被害も甚大である。本研究は反芻動物への進化過程で獲得したインターフェロン・タウ(IFNT)を活用し、妊娠補助剤の開発と抗ウイルス戦略を確立する。目標は①ウシ胚IFNT遺伝子のin vivo調節法の確立、②IFNT誘導性因子の発現調節と妊娠補助剤の開発、③細胞毒性がなく安全な投与のためのIFNT調整法の確立、および④IFNT抗ウイルス療法の確立である。

2 研究の内容・主要な成果

- ① ウシ子宮内で発現するIFNT遺伝子2種を明らかにし、その遺伝子発現調節法を明らかにした。
- ② 子宮内IFNT応答因子群を明らかにし、妊娠補助剤の開発に胚の子宮内膜接着直後の子宮内環境を構築する因子群が必須であることを解明し、1933個の候補因子から12因子までに絞り込んだ。
- ③ 活性の高いIFNT1およびIFNTC1の大量調製法確立に成功した。
- ④ IFNTが抗ウイルス効果を示すウイルス種、示さないウイルス種を明らかにし、更にISGの発現パターンおよび抗ウイルス作用への関与を明らかにした。

公表した主な特許・論文

- ① Sakurai, T. *et al.* Transcriptional regulation of two conceptus interferon tau genes expressed in Japanese black cattle during peri-implantation period. PLoS One 8, e80427 (2013).
- ② Bai, R. *et al.* Involvement of VCAM1 in the bovine conceptus adhesion to the uterine endometrium. Reproduction 148, 119-127 (2014).
- ③ Bai, R. *et al.* The Role of Endometrial Selectins and Their Ligands on Bovine Conceptus Attachment to the Uterine Epithelium During Peri-Implantation Period. Biology of Reproduction 93, 46 (2015).

3 今後の展開方向、見込まれる波及効果

- ① 妊娠補助剤の開発には、現在の12個のタンパク質をさらに4-5個にまで絞り込む必要はあるが、本事業で確立した大量調製法が使えるので、ウシ生体への投与実験で補助剤としての検証が可能となった。
- ② ウシが罹るウイルスへの対抗策としてIFNTによる新規抗ウイルス療法が有効であり、大量調整を含め体外細胞培養系からウシ生体での実験の見通しが立った。

4 開発した技術・成果が実用化されることによる国民生活への貢献

- ① 下がり続けている受胎率を10%向上させ、それぞれのウシが10%生産性を上げれば、今の飼養頭数でも我が国の需要を賄うだけの生産性が期待できる。そのためにも妊娠補助剤の開発が必要である。
- ② 甚大な被害をもたらすウイルス感染症に対する有効な治療法につながる本研究成果はウイルス感染症に対する畜産業界の被害を軽減し、乳肉の安定供給・価格安定・食の安全など国民生活への貢献が期待される。

(25030AB) インターフェロンとその関連因子による妊娠補助剤と抗ウイルス療法の開発

ウシ受胎率の低下

生産意欲の減退

背景・目的

経済的損失

感染症による被害

長年育種改良された
血統の断絶

IFNTは反芻動物がその進化で獲得した遺伝子

IFNTを起点とした問題点の打開

IFNT

発現誘導

IFN誘導性因子

東京大学
農学生命科学研究科
今川和彦

インターフェロン関連・誘導因子による
妊娠補助剤の開発

打開策

長崎大学
熱帯医学研究所
安田二郎

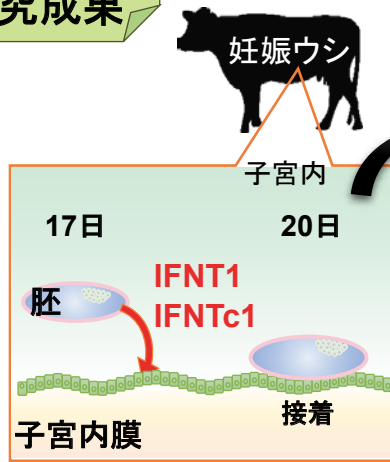
インターフェロン・タウを中心とした
幅広い抗ウイルス戦略の確立

研究成果

Values of interferon tau detected by RNA-seq analysis

Transcript ID	RPKM		
	Day 17	Day 20	Day 22
ENSBTAT00000055051	0	0	0
ENSBTAT00000048580	382.60	115.32	4.84
ENSBTAT00000048583	0	0	0
ENSBTAT00000048597	0.15	0.20	0
ENSBTAT00000056009	0.15	0.20 </td <td>0</td>	0
ENSBTAT00000054734	0.15	0.20	0
ENSBTAT00000030159	80.50	24.26	0.99
ENSBTAT00000054506	0.45	0.20	0

妊娠ウシから8つのIFNTを同定し、さらに子宮内で発現している2つのIFNT (IFNT1とIFNTc1) を同定した



子宮内タンパク質の網羅的解析

1933個の因子を同定

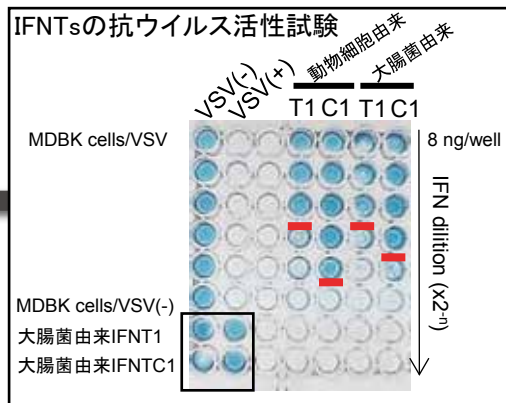
妊娠補助剤の候補因子として
12個まで絞り込んだ

大量調製法を確立

IFNT1
IFNTc1

ISGsの誘導

MX1
MX2
Tetherin
など



4種のウイルスに抑制効果を示す

IFNTは細胞毒性を示さない

IFNTを起点とした因子群が妊娠補助剤や抗ウイルス剤となりうる

今後の展開・見込まれる波及効果

妊娠補助剤の候補因子をさらに4-5個にまで絞り込み、補助剤が完成・活用することで、ウシ受胎率が向上する。

ウシが罹るウイルスへの対抗策として、毒性のないIFNTsによる新規抗ウイルス療法が確立される。

国民生活への貢献

補助剤により受胎率を10%向上させれば、我が国の需要を賄うだけのウシの生産性が期待できる。

IFNTがウイルス感染症に対する畜産業界の被害を軽減し、乳肉の安定供給・価格安定・食の安全など国民生活への貢献が期待される。

問い合わせ先：東京大学 TEL 03-5841-5382