

ブタの抗病性遺伝子型検査について

家畜改良技術研究所 遺伝検査部 検査第二課長 伊藤 智仁

はじめに

豚の感染症は、養豚産業における重要な懸念事項の一つであり、豚の健康に直接影響を与えるだけでなく、経済的な損失をもたらす可能性があります。これらの感染症に対処するためにはワクチン接種やバイオセキュリティの実施により効果的な対処が期待されます。また、農業関係者だけでなく獣医師や研究機関などの専門家との協力が不可欠です。研究開発の一つとして豚の遺伝的な抗病性の改良については、日和見感染症対策における有用性が期待されています。

家畜改良事業団では、豚の抗病性向上を目的として、令和4年度より開始されたイノベーション創出強化研究推進事業「抗病性指標の評価を活用した健全養豚実現体系の構築」に参画しています。このプロジェクトは令和元年度開始の基礎研究ステージでの課題から応用研究ステージに移行して引き続き実施されており、東北大学を研究統括とし、農研機構動物衛生研究部門および生物機能利用研究部門、岐阜県畜産研究所、SDSバイオテック、そして当団により推進しています。プロジェクトは大きく2つのグループに分かれ、乳酸菌の腸管免疫系への作用を活かした新たな抗病性強化素材（イムノバイオティクス）の創出を目指す課題①と、豚の感染初期の免疫応答における自然免疫に関わる遺伝子の多型と病原体認識機能との関連を評価し、抗病性改良DNAマーカーを探索・評価する課題②の構成となっています。プロジェクトの最終的な目標は、イムノバイオティクスと抗病性改良DNAマーカーを組み合わせることで病気になりにくい豚の生産技術を開発することです。当団はこのプロジェクトの課題②のグループに参画し、抗病性改良DNAマーカーに関する受託解析体制を構築していますので、ご興味があれば検査をお申し込みください。本稿では抗病性改良DNAマーカーについてご紹介します。

抗病性改良DNAマーカーについて

今回はプロジェクトの成果として得られた成果の中

から、研究成果が多く報告されている2種類の抗病性改良DNAマーカーについてご紹介します。

(1) EIR (Eイル: Enhancer of Immune function and Resistance to disease)

EIRは、PMWS（離乳後多臓器性発育不良症候群）との関連性についての観察から発見されました。PMWSはPCV2（豚サーコウイルス2型）の感染により免疫応答が抑制されることにより引き起こされ、他の感染症との重複感染により死亡例が多発することが知られています。PCV2が蔓延する農場でPMWSによる死亡率が約3割という状況下において、生存している個体と死亡した個体のDNAを比較したところ、第13染色体にある特定の領域が関連しているのではないかと結果が得られました（図1）。この領域内にあるどの遺伝子による効果なのかはまだ不明ですが、この遺伝領域をEIRと名付け、DNAの多型をマーカーとして調べる検査系を構築することで検査が可

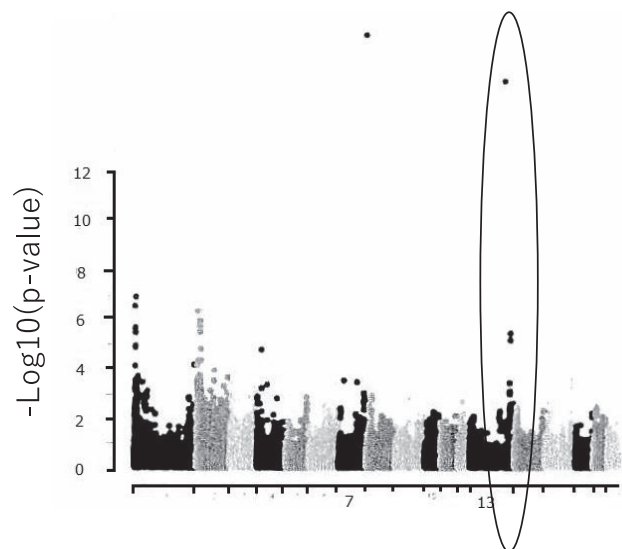
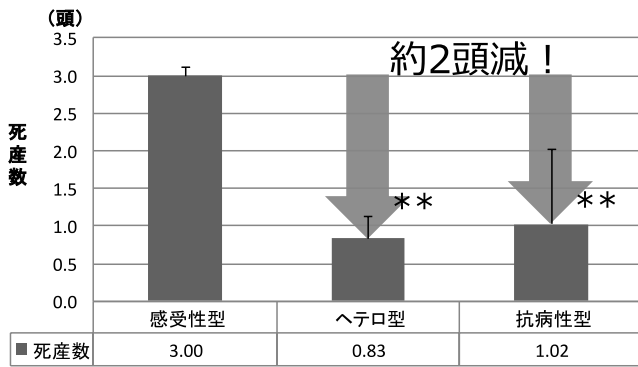


図1 ゲノムワイド相関解析 (GWAS:Genome Wide Association Study) による結果
※第13染色体に有意な領域が示された

死産数



* *: 感受性型に対して $p < 0.01$ であることを示す。

図2 母豚の持つEIRのDNA多型による死産数の違い
※感受性型と比べてヘテロ型もしくは抗病性型の死産数は約2頭の違いが有意に示された

能となりました。EIRの抗病性型はPCV2感染での斃死防止効果が確認されました。また、母豚のDNAマーカーが抗病性型となることで死産数の減少が確認されています(図2)。なおEIRについては特許出願されています(発明の名称「豚のウイルス抵抗性の判別方法、およびその利用」特願2021-065096(農研機構、岐阜県))。

(2) NOD2-2197

この遺伝子多型は、一般的に見られるものはA型ですが、多くの西洋品種でC型も確認されています(0~50%程度)。C型の効果として、多くの細菌に共通する構成成分を認識して免疫応答が向上することが確認されています(Jozaki *et al.* Mol. Immunol. 47:247-252, 2009)。また、PCV2感染時の斃死との関連性についてデュロック種豚群でC型の効果が確認されており(図

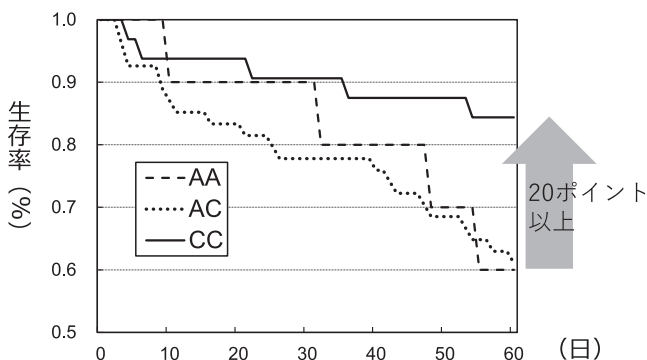


図3 PCV2浸潤時のNOD2-2197の遺伝子型と生存率

※NOD2-2197がCC型の場合、生存率が20ポイント以上向上する

3) (Suzuki *et al.* Genes 12:1424, 2021)、母豚の遺伝型がC型出あることによる繁殖性(生存産子数)等の向上も示唆されています(第131回大会日本畜産学会@帯広畜産大学)。さらに、と畜場での腸管および肺炎の有病率、重症度でもC型での低下傾向を確認しており(第129回大会日本畜産学会@東北大学)、胸膜性肺炎スコアの低下とC型との関連も明らかとなっています(Suzuki *et al.* Animals 12:3163, 2022)。

海外での報告について

これまで豚の感染症と遺伝子との関係について、今回ご紹介した抗病性改良DNAマーカー以外にも海外で報告されているものをご紹介します。下痢原性大腸菌F4による感染は、生後0~4日齢の水様性の新生児下痢を引き起こし、脱水や発育の遅延の原因となり、経済的損失をもたらしています。一方、別の下痢原性大腸菌であるF18は離乳後の時期となる20日齢以降で感染が始まります。これらの感染する時期は子豚の受容体の発現時期と関連があると考えられ、F4ab/acの受容体はMUC4遺伝子もしくはCHCF1遺伝子と、F18はFUT1遺伝子が感染と関連がある可能性が高いと報告されています。その他に豚繁殖・呼吸障害症候群(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome: PRRS)は、子豚の呼吸障害、母豚の流産や死産を引き起こす病気として問題となっています。PRRSがブタに感染するために、CD163がウイルスの細胞内侵入と脱殻を仲介する主な受容体であることが明らかになっています。実際、ゲノム編集によりCD163を欠損させた豚は、PRRSウイルスに感染しなかったと報告されています。

受容体と大腸菌などの病原体の感染との関係はカギとカギ穴のようなもので、受容体もしくはそれに関連する遺伝子多型の影響で受容体の型(カギ穴)が変化して大腸菌(カギ)による感染が難しくなると考えられています。今後ウイルスおよび細菌の新しい変異株が出現した場合、これまで有効であった受容体に関与する遺伝子多型が同じように感染からの防御効果を発揮できるのかは不明です。

おわりに

抗病性改良DNAマーカーは感染時の受容体に直接関与する遺伝子では無いため、感染そのものを直接防御できるものではありませんが、ウイルスおよび細菌の変異株による影響は小さく、集団が抗病性型に改良されていれば、今回ご紹介したような効果が得られる

とではないかと予想されます。今後は他の感染症での効果について検証を行い、幅広く利用可能であることが証明されていくのではないのでしょうか。

※これらの研究成果は以下の事業で実施されたものです。
イノベーション創出強化研究推進事業「豚抗病性改善指標の*in vitro*評価系の構築（2019～2021年度）」および「抗病性指標の評価を活用した健全養豚実現体系の構築（2022～2026年度）」



抗病性遺伝子型検査の申し込みについて

抗病性改良DNAマーカー検査申し込みについては、家畜改良事業団 家畜改良技術研究所のホームページ（HP）にて詳しく記載されています。抗病性遺伝子型検査は6種類（表1）について検査を行います。各遺伝子型の頻度について表2に示します。今回ご紹介していない抗病性改良DNAマーカーについても情報を記載していますのでご覧ください。また、

最新の研究成果についてもHPにて随時ご紹介していく予定です。Google検索エンジンにて「豚の抗病性遺伝子型検査」と入力して検索していただけますと研究所のHPが出てきますので簡単にアクセスできると思います。ご不明な点等があれば家畜改良技術研究所 遺伝検査部までご連絡ください。

連絡先：家畜改良事業団 家畜改良技術研究所
遺伝検査部 TEL：027-269-2441

表1 抗病性改良DNAマーカーの紹介

名前	効果
エイル (EIR) Enhancer of Immune function and Resistance to disease (免疫機能と抗病性を増強する) の頭文字	PCV2 ^{*1} 感染集団での斃死防止効果を確認
NOD2 (Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2)	PCV2 ^{*1} 感染集団での斃死防止効果を確認 豚胸膜肺炎病変スコアとの関連を確認 細菌の構成成分であるペプチドグリカン認識に影響
NOD1 (Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 1) ^{*2}	細菌の構成成分であるペプチドグリカン認識に影響
NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3)	不活性ワクチン抗体応答増強効果を確認 マイコプラズマ性肺炎病変スコアとの関連を確認
TLR5 (Toll Like Receptor 5)	サルモネラ等細菌のべん毛に対する認識に影響 豚胸膜肺炎病変スコアとの関連を確認

※1 豚サーコウイルス (PCV2) 感染すると死産や離乳後の子豚の死亡が多くなる病気。国内で広く蔓延しており、死亡率が6割を超えることもあります

※2 NOD1遺伝子の多型は1992および2752の2箇所を検査しています

表2 各抗病性改良DNAマーカーにおける頻度 (EIRについてはデュロック種の頻度)

名称	高頻度	低頻度
EIR (エイル)	抗病性型	感受性型
NOD2 2197	A型 (感受性型)	C型 (抗病性型)
NOD1 1922	G型 (抗病性型)	A型 (感受性型)
NOD1 2752	G型 (抗病性型)	A型 (感受性型)
NLRP3 2906	A型 (通常型)	G型 (抗病性型・免疫応答向上)
TLR5 1205	C型 (通常型)	T型 (機能低下型)

NOD2 2197：多くの西洋品種でC型を確認 (0～50%)

NOD1 1922：デュロック種でA型が存在 (他の品種は主にG型)

NOD1 2752：多くの西洋品種で多様性がありA型およびG型が存在

NLRP3 2906：ランドレース・大ヨークシャー (G型が10%程度)

TLR5 1205：ランドレース種でT型が10～50%程度