

Studies on Epigenetic Mechanisms Underlying Long-Term Effects of Developmental Metabolic Programming on Grass-Fed Beef Productivity in Japanese Black Cattle

西野, 大地

<https://hdl.handle.net/2324/7396282>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (農学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名 : 西野 大地

論文題名 : Studies on Epigenetic Mechanisms Underlying Long-Term Effects of Developmental Metabolic Programming on Grass-Fed Beef Productivity in Japanese Black Cattle
(黒毛和牛のグラスフェッドビーフ生産性に影響する発達期代謝プログラミングとそのエピジェネティック制御機構に関する研究)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

牛肉生産は、ウシが植物繊維を高品質なタンパク質へ変換するプロセスであり、ヒトにとって重要な食料供給源である。しかし、近年、生産性向上を目的とし、肥育期を重視した穀物依存型の飼養モデルが主流となっている。一方、生物の代謝や体質の基盤は胎仔期および新生仔期に形成されることが知られ、これらの時期の栄養環境が個体の表現型に長期的に影響することが報告されている。牛肉生産においても、妊娠期の栄養環境が出生仔ウシの成長に影響を与え、新生仔期の栄養制御が粗飼肥育における生産性を改善する可能性が示唆されている。これらにはエピジェネティクスに基づく代謝プログラミングの関与が想定されるが、その制御機構は未解明である。本研究では、黒毛和牛を用い、胎仔期および新生仔期の栄養環境が表現型に及ぼす影響を調査し、骨格筋における代謝産物・DNA メチル化・遺伝子発現の連関をマルチオミクス解析により特定した。これにより、初期の代謝プログラミングが生産性に及ぼす影響を明らかにし、そのエピジェネティックな制御機構を解明するとともに、粗飼料飼養の改善に向けた新たなアプローチを検討した。

筋内脂肪の形成に重要な時期である新生仔期に着目し、この時期の高栄養飼養が、粗飼料肥育牛の生産性に及ぼす長期的影響を筋組織化学、ルミノロジー、メタボロミクス、エピジェネティクスの観点から多角的に解析した。生後 10 ヶ月齢 (mo) まで粗飼料を給与する群と穀物主体の高栄養を給与する群 (EHN 群) を設定し、10mo 以降は同一の粗飼料で肥育を行った。30mo 時点において、EHN 群の胸最長筋では脂肪細胞のサイズおよび脂肪形成関連遺伝子の発現が増加し、脂肪を主要なエネルギー基質とするI型およびIIA 型筋線維の割合が減少した。ルーメン内のプロピオン酸濃度は、EHN 群で新生仔期のみならず肥育後期にも増加しており、脂肪形成の基質供給が持続していることが示唆された。また、マルチオミクス解析により、EHN 群の胸最長筋では、ミトコンドリアの機能および生合成がエピジェネティックに低下していることが示された。特に、 β 酸化能低下を示す複数のアシルカルニチンが蓄積し、ミトコンドリア機能に関与する遺伝子領域にメチル化変動が認められ、これらの遺伝子群の発現が減少していた。先行研究では、EHN 群の胸最長筋内脂肪蓄積割合が有意に高いことが確認されている。これらの結果は、新生仔期プログラミングによる筋内脂肪蓄積の増加が、①早期脂肪形成の亢進、②プロピオン酸産生型のルーメン発酵プログラミング、③DNA メチル化を介した筋ミトコンドリアの機能低下およびそれに伴う筋線維型の変化に起因することを示唆している。

骨格筋、特に筋線維の基盤形成における胎仔期の重要性に着目し、妊娠期の低栄養が妊娠 260 日目の胎仔胸最長筋に及ぼす影響を解析した。妊娠期の低栄養は、細胞発達、神経発達、タンパク質合成に関連する DNA メチル化状態および遺伝子発現に変化を引き起こすことが明らかとなった。さらに、妊娠期に低栄養または十分な栄養を給与する 2 群を設定し、出生後 10mo まで同一の高栄

養で飼養することで、胎仔期の低栄養が新生仔期プログラミングに及ぼす影響を検討した。低栄養群仔ウシの胸最長筋では、ミトコンドリアでのエネルギー産生に必要な代謝産物や遺伝子の発現が有意に減少し、タンパク質を構成するアミノ酸の蓄積および神経伝達物質の減少が認められた。さらに、妊娠中に低栄養処理を受けた胎仔骨格筋において観察された細胞発達、神経発達、タンパク質代謝に関連する遺伝子群のDNAメチル化および遺伝子発現の変動が10moの仔ウシの胸最長筋でも確認された。これらの結果は、胎仔期の低栄養環境が、筋でのエネルギー産生を抑制してタンパク質合成や筋内神経発達へのエネルギー消費を抑える「儉約的な体質」をプログラミングし、それが長期的に維持されることを示唆している。また、これらの制御機構にDNAメチル化が関与している可能性が示された。

本研究により、妊娠期中における十分な栄養供給が骨格筋の基盤形成を強化し、新生仔期の高栄養給与がDNAメチル化を介した代謝プログラミングを誘導することで、筋内脂肪の蓄積能力を最大化できる可能性が示唆された。したがって、本研究の知見は、ウシの潜在能力を効率的に引き出し、粗飼料肥育における生産性向上を目指す新たな牛肉生産システムの構築に貢献するものである。