

家畜の免疫および成熟の機構における生物情報の解明と制御

誌名	農林水産技術研究ジャーナル
ISSN	03879240
著者	上家, 哲
巻/号	11巻5号
掲載ページ	p. 20-26
発行年月	1988年5月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



家畜の免疫および成熟の機構における 生物情報の解明と制御

上家 哲

はじめに

“生物情報の解明と制御”のプロジェクト研究において、家畜分野では主として免疫および成熟（繁殖・成長・泌乳）の細胞・組織・個体のレベルにおける生物情報について研究を展開する。免疫系ならびに成熟を統御する内分泌系とともに家畜が体内の恒常性を維持し生産機能を発揮する上で不可欠の機構である。免疫系細胞および内分泌系細胞は多種多様な情報伝達物質を生成・分泌して、高度の生体情報システムを構築しているが、未解明の問題が山積している。本プロジェクトは、家畜の免疫系ならびに内分泌系における生物情報システムを明らかにして新しい畜産技術の開発に寄与することを目指す。

I. 家畜の免疫

1. 免疫研究の重要性

最近、新聞、雑誌、テレビなどで新しいワクチン、アレルギー、臓器移植、ガン、さらにはエイズなど免疫に関係する話題がしばしばとりあげられている。

免疫学は“疫（病）を免れる”ために人や家畜の病気と関連して発展してきた。しかし、研究の進展と共に病気との関連にとどまらず、免疫系は脳・神経系にも匹敵する生体の高度の統御システムであり、個体の生存に不可欠な生理機構であると認識されるようになった。その研究の重要性から科学技術会議は1987年8月に「免疫科学技術推進の基本方策に関する意見」をとりまとめ公表した。

そこでは生体が自己と非自己を識別して、非自己

を排除し、生体の恒常性を維持するという生体に不可欠な役割を免疫が受持ち、そのメカニズムを解明することは、生体の高次機構を理解する上で極めて重要であるため、基礎から応用まで幅広い研究を強力に推進する必要があるとしている。

2. 免疫のしくみ—体液性免疫と細胞性免疫

免疫系は細菌やウイルスに対する生体防御ばかりでなく、個体の恒常性・統一性を維持するために生物が長い進化の過程で獲得した生体監視機能で、円口類（メクラウナギなど）ではじめて出現し、哺乳類で最も完成された形となっている。個体の免疫系によって異質と認識されて選択的に除去される因子は抗原と呼ばれる。抗原となるものは無数に存在するが、その代表的なものは、微生物、細胞、蛋白質、多糖類などの高分子物質である。抗原に対する免疫系の反応は免疫応答と呼ばれる。

免疫応答により免疫系全体に変化が起り個体は免疫状態となる。生体が同じ抗原に二度会った場合は、迅速かつ強力な免疫応答が起る。このようにして獲得された免疫の最大の特徴は、対象となる抗原にだけ選択的に作用する“特異性”を持つことである。さらにこの抗原に対する“特異性”は免疫系によって数年間から数十年間も記憶される。

このような驚くべき免疫系の機能は、大別して体液性免疫と細胞性免疫と呼ばれる二つの機構により営まれる（図1）。体液性免疫は抗原と特異的に結合する抗体（免疫グロブリン）の産成による免疫応答である。抗原が再び侵入すると抗体が結合すると同時に補体系、食細胞などを活性化して抗原を分解・除去する。その主役である抗体が血液やリンパ液中に存在するため体液性免疫と呼ばれる。細胞性免疫は抗原と特異的に反応するT細胞と呼ばれる特殊なリンパ球が活性化されて抗原を除去する。主役が細胞であるため細胞性免疫と呼ばれる。

Tetsu Jiyonke: Researches of regulation of biological information systems in immunity, growth, lactation and reproduction of farm animals

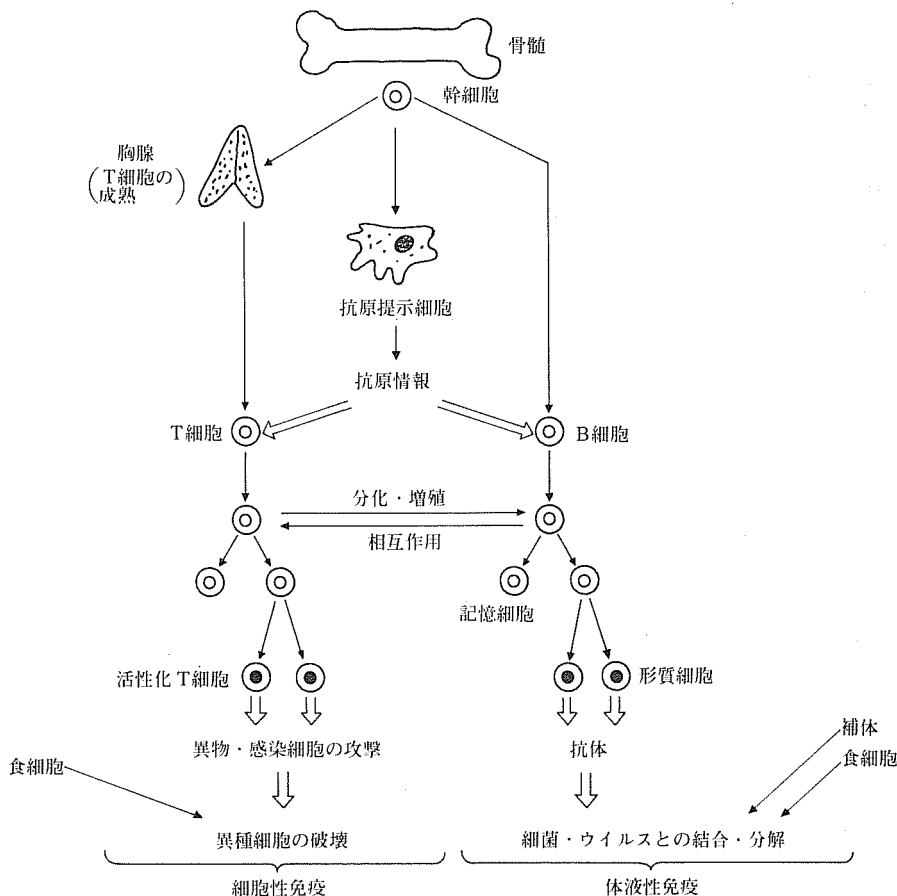


図1 免疫細胞による免疫ネットワークの概略
 (免疫系は細胞性免疫と体液性免疫により精密な免疫ネットワークを構築して生体を防御する。)

3. 免疫系細胞による免疫ネットワーク

— B細胞とT細胞

免疫系を構成する免疫細胞の中心となるのはリンパ球とマクロファージである。リンパ球はB細胞とT細胞の二種類の細胞集団からなる(図1)。B細胞は骨髄(Bone marrow)に由来し、哺乳類ではそこで分化・成熟して血流に入り脾臓やリンパ節に分布する。鳥類では、B細胞は肛門の近くのファブリキウス嚢と呼ばれるリンパ節様器官で分化・成熟する。B細胞は抗原と反応すると増殖・分化して形質細胞となり、大量の抗体を合成・分泌するようになる(図1, 2)。抗体は、いくつかのクラスとサブクラスに分れる。

T細胞は胸腺(Thymus)で胸腺ホルモンの作用により未成熟な骨髄由来の前駆細胞から分化・形成さ

れることから命名された。T細胞は胸腺から血流に入り脾臓やリンパ節に分布する。T細胞は主として細胞性免疫を受持ち、宿主の細胞とは異なる細胞表面構造を持つ抗原細胞と反応すると、増殖分化してキラーT細胞となり抗原細胞を破壊する(図1, 2)。T細胞やB細胞は多様で特異的な抗原受容体(レセプター)を備えている。

マクロファージは樹枝状細胞と同様、T細胞に抗原を提示する重要な機能を持つ。異物が体内に侵入すると、マクロファージがそれを貪食、分解して自己の細胞表面に存在するMHC(主要組織適合遺伝子複合体)産物とともに異物の抗原を呈示する。ヘルパーT細胞レセプターはその呈示された抗原とMHC産物を認識して、分化・増殖すると共にキラーT細胞やB細胞の分化・増殖を促進する。キラーT細

胞は侵入した異物と自己のMHC産物を認識してヘルパーT細胞の存在下でウイルス感染細胞やガン細胞を破壊する(図2)。さらに抗原で刺激されたB細胞はヘルパーT細胞の作用で分化・増殖して抗体を産成する。サブレッサーT細胞はB細胞やヘルパーT細胞の機能を抑制して抗体産成を低下させる(図2)。

T細胞やマクロファージは、インターロイキンなどの生理活性物質を微量分泌して細胞間の連絡を行う。このように多様な免疫細胞が相互に情報を伝達して免疫ネットワークという精巧で複雑な生体防御システムをつくっている。しかし、その機構の詳細については家畜ばかりでなく、研究がもっとも進んでいるとされる近交系マウスや人についても未解明の多くの問題が残されている。

4. 畜産における応用

科学技術会議は免疫学の畜産分野への応用についても概略次のように述べている。獣医・畜産分野の研究は多種多様な診断薬やワクチンを開発して家畜・家きんの感染症の克服に絶大な威力を発揮すると共に免疫学の基礎にも大きな貢献をしてきた。

しかし多頭羽飼育の増加に伴って新しいウイルス性疾患や日和見感染症、腫瘍、遅発性感染症など発病要因の複雑な感染症が多発している現状である。今後は家畜・家きんの免疫機構について、個体、細胞、分子レベルでの解明をさらに進めると共に、変異頻度の高い病原微生物に対するワクチンや多価ワクチンの開発、日和見感染症の発症機構の解明、免疫強化法の開発、正常菌叢修飾による免疫機能の制御法、家畜疾病モデル動物の開発、抗病性育種法の開発などが重要である。さらに人の白血病やエイズ等の解明のためにも家畜・家きんのレトロウイルス疾患について研究を進めることが必要である。

5. 家畜の免疫系情報システム研究の展開方向

免疫ネットワークを構成する多種類の免疫細胞が持つ高次の認識・情報伝達機能は遺伝的支配を受ける。そのため免疫の研究の多くは遺伝的に均一な近交系実験動物とくにマウスについて進められている。しかし、家畜・家きんはその種類が多く、遺伝的には均一でなく雑系であるため、マウスについての知見をそのまま適用することは困難な場合が多い。また、母子免疫機構でみられるような著しい種差も珍しくない。従ってそれぞれの動物種に特有な免疫機能を解明する必要がある。

生物情報では、家畜・家きんの免疫系についての基礎的知見を集積して、これまで困難であった日和

見感染症、腫瘍、遅発性感染症などの難病の診断、予防、治療技術を開発するために主として次のような研究を進める予定である。

(1) 免疫情報の認識・伝達機構の解明

(ア)家畜とくに牛や豚の免疫細胞の形状、微細構造を明らかにすると共に、細胞表面についてマーカーあるいは単クローン(モノクローナル)抗体による識別法を開発して家畜免疫細胞の特性を解明する。(イ)マウスにおける研究と併せて鶏や豚の免疫細胞のMHC(主要組織適合遺伝子複合体)の分離・同定を試み、家畜免疫細胞のMHCの構成およびその産物と疾病に対する抵抗性や繁殖機能との関係を追究する。(ウ)牛、豚の加齢に伴う免疫機能の変化を体液性免疫、細胞性免疫について研究する。また、幼若期のワクチンの終生免疫に対する効果や、乳汁免疫あるいは生菌剤の投与の初生免疫に対する効果を検討する。

(2) 免疫機構の修飾と制御機構の解明

(ア)通常飼育動物の免疫細胞の成熟に情報を与える微生物の種類とその構成成分、微生物による刺激情報の宿主免疫系への伝達と活性化機構、免疫機能の増強または抑制に働く菌種などについて、無菌動物の場合と比較、検討する。(イ)マウスおよび家畜における生物反応修飾物質(Biological Response Modifiers, B R M)の免疫機能強化機構を研究する。サイトカニン(インターロイキン、インターフェロンなど)の性状や作用機構と情報伝達のネットワーク、幼若動物の免疫機能を強化するB R M、各種B R Mの病原体に対する抵抗性増強機能などを明らかにする。

(ウ)家畜のインターロイキンの簡易測定法を開発して、細胞および個体レベルでの免疫応答におけるインターロイキンの作用機構を研究する(エ)妊娠において胎子を異物として認識しないように母体の免疫機能は低下するが、その機構を明らかにするためにT細胞および胎盤におけるステロイドホルモンとその受容体との関係を追究する。

(3) 生体防御システムの機構の解明

家畜の日和見感染症(肺炎、下痢、プロプラズマ症など)および持続性感染症(サルモネラ症、ヨーネ病、白血病など)における免疫機能を解析する。

II. 家畜の成熟

1. 内分泌系生理活性物質研究の最近の動向

動物の成熟（成長，生殖，泌乳）などの生理機能は，大別して内分泌系と神経系の二つのシステムで統御されている。両者は相互に密接に連絡して精巧な総合的調節機構を構築する。その情報伝達の中心的役割を担うのがホルモンその他の多くの生理活性物質である。以下本文ではホルモン，神経伝達物質，成長因子，プロスタグランジンなど生物が微量産成して生理機能に影響を与える物質を生理活性物質と呼ぶ。

最近の分析および合成化学，遺伝子工学などの著しい進歩によって新しい生理活性物質が次々に発見され合成されている。内分泌関係に限ってみても，最近10年間に，成長ホルモン放出因子（ホルモン），副腎皮質刺激ホルモン放出因子，インシュリン様成長因子，上皮性成長因子，などの構造が解明され，インシュリンや成長ホルモンと同様，合成出来るようになった。またインヒピンやステロイドホルモン，ペプチドホルモン受容体の化学構造も次第に明らかになってきている。ホルモンその他の生理活性物質はそれぞれ標的器官の細胞の受容体と特異的に結合して情報を伝え効果を発現させるが受容体は複雑な構造を持ち分子量も大きい。また，一つのホルモンは多様な生理作用を持ち，その産成組織も必ずしも単一ではない場合が多い。

多種多様な生理活性物質およびその受容体からなる内分泌系の情報の生成・伝達・発現機構は極めて高度で精巧なシステムであるが，これらの知見はラットや人で得られたものが多い。内分泌系の働きには大きな種差が認められ，家畜については多くの未知の問題が残されている。“生物情報”では家畜の成長・泌乳・生殖を調節する生理活性物質の情報伝達と発現機構を新しい手法により解明して家畜の生産機能制御技術の開発・向上に寄与しようとする。

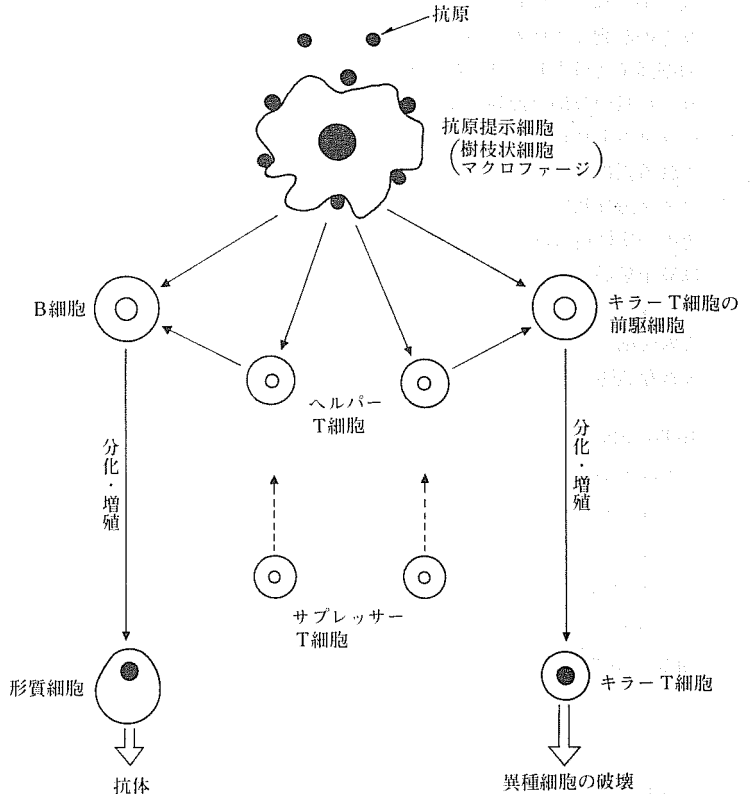


図2 免疫応答における細胞間相互作用の模式図

（抗原提示細胞は，抗原情報を B細胞，ヘルパー T細胞，キラー T細胞の前駆細胞などに提示する。キラー T細胞が活性化されるためにはヘルパー T細胞の指令が必要であるが，その指令はサプレッサー T細胞により抑制される。また，B細胞が抗体を産成する形質細胞になるには抗原提示細胞とヘルパー T細胞の両方の情報が必要である。

エイズウイルスは免疫系細胞とくにヘルパー T細胞を破壊して免疫機能を喪失させる。）

（ステーンズ等，1987⁴⁾より改変）

2. 成長の制御

(1) 成長の制御物質

動物の成長は，個体の各器官の細胞数（DNA）および大きさ（RNAおよび蛋白質）の増加から起る複雑な現象で，成長ホルモン，インシュリン様成長因子，インシュリン，甲状腺ホルモン，グルココルチコイド，性ステロイドホルモンなどの多くの生理活性物質で調節されている。

成長ホルモン放出因子（GRF）はもっとも新しく単離・構造が解明された視床下部ホルモンで，成長ホルモン（GH）の分泌を促進する（図3.4）。

人、牛、豚の GRF はアミノ酸残基44個からなりその配列には種差がある(図4)。成長ホルモン抑制因子(GIF)は別名ソマトスタチンとも呼ばれ、GHの分泌を抑制する。成長ホルモン(GH)はソマトトロピンとも呼ばれ、下垂体前葉から分泌される蛋白質ホルモンである。人や牛、豚のGHのアミノ酸残基は191個で分子量は約22000であるが、その一次構造には大きな種差がある。人や牛のGHは分子量が大きいためアミノ酸を結合させて化学的に合成することは困難であるが、遺伝子工学によって大腸菌に大量つくらせることが最近、可能となり大きな話題となった。

H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr¹⁰-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg²⁰-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Asn*-Arg-Gln³⁰-Gln-Gly-Glu-Arg*-Asn-Gln-Glu-Gln*-Gly-Ala⁴⁰-Lys*-Val*-Arg-Leu⁴⁴-NH₂

注) *印は人GRFとアミノ酸が異なる

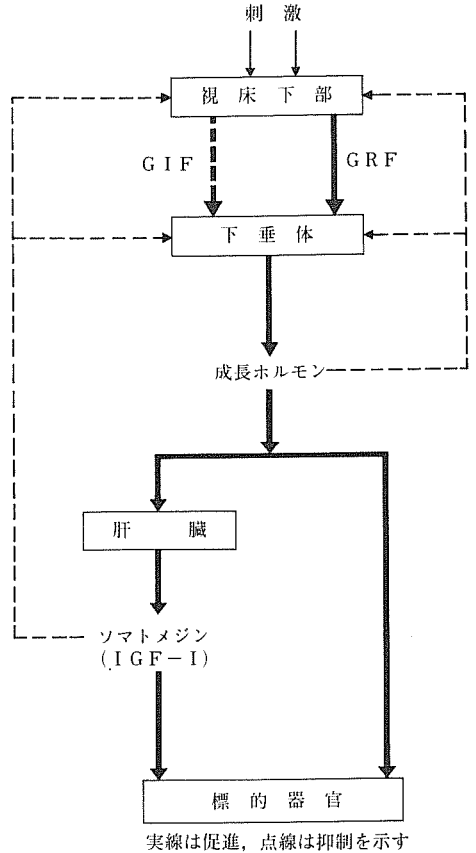
図3 牛成長ホルモン放出因子の一次構造

インシュリン様成長因子(IGF)は細胞の増殖・分化を促進すると共にインシュリン様の生理活性を示すポリペプチドで、人のIGF-IとIGF-IIの構造が解明されたのは最近のことである。多くの組織で検出されるが特に肝臓で多く合成・分泌される。下垂体除去ラットにおいて、IGF-IがGHとほぼ同様な成長促進効果を持つことが数年前に証明された。GHの成長促進作用の大部分はIGF-Iを介するのではないかとする考えがあるが、異論もある。また、IGF-Iは視床下部や下垂体に働いてGHの分泌を抑制するとみられる(図4)。

一方、IGF-IIの成長促進作用は弱く、その生理的意義はラットでも明らかにされていない。

(2) 家畜の成長制御物質研究の展開方向

“生物情報”では成長を制御する情報伝達の基軸と考えられる GRF・IGF→GH→IGF軸(脳視床下部-下垂体-肝臓その他の末梢組織)を中心として家畜(反芻動物および豚)の成長におけるこれらの生理活性物質による情報の認識・伝達と発現の機構を解明しようとする。さらに、成長制御物質の分泌促進、投与あるいは抑制が家畜の成長に及ぼす影響を追究する。



注) GRF(成長ホルモン放出因子)、
GIF(成長ホルモン抑制因子)、
IGF-I(インシュリン様成長因子-I)

図4 成長ホルモン分泌の調節機構(仮説)

3. 泌乳の制御

(1) 泌乳の制御物質

泌乳は哺乳類を特徴づける生理機能で、生殖における不可欠の過程であるが、乳腺発育と泌乳は多くの生理活性物質によって制御される。

(ア) 乳腺発育

本格的な乳腺発育は妊娠期に起る。エストロゲン、プロジェステロン、グルココルチコイド、プロラクチン(PRL)、GH、胎盤性ラクトージェンなどが乳腺発育に重要なホルモンであることが下垂体を除去したラットや山羊で明らかにされているが、下垂体を除去した牛についての報告は見当たらない(図5)。妊娠期のホルモン分泌にはかなり大きな種差があり、エストロゲンやGHあるいはIGFの乳腺発育における役割や作用機構についても不明である。

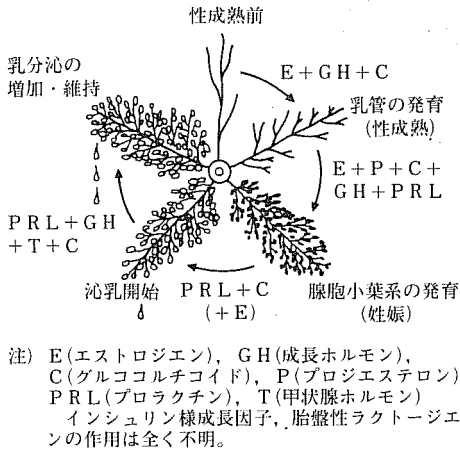


図5 乳牛における乳腺発育および泌乳のホルモン支配(仮説)

(イ)泌乳の調節

泌乳の維持に必要なホルモンは種によってかなり異なる。下垂体を除去したウサギではプロラクチン(PRL)単独でも泌乳を維持できるが、ラットではPRLと副腎皮質ホルモンが、山羊や羊ではPRL、副腎皮質ホルモンに加えてGHと甲状腺ホルモンも必要である。牛についての同様な実験はない(図5)。

PRLはこのように泌乳に不可欠なホルモンであるが、その分泌を抑制すると人やウサギ、ラット、豚などの単胃動物では泌乳は停止してしまう。しかし、同じ処置をしてPRLの分泌を低下させても、不思議なことに、乳牛や山羊では泌乳が停止することはない。一方、ラットにGHを投与しても乳量は増加しないが、泌乳牛の場合は、著しい乳量の増加と生産効率の向上がみられる。しかし、そのメカニズムはほとんど明らかにされていない。

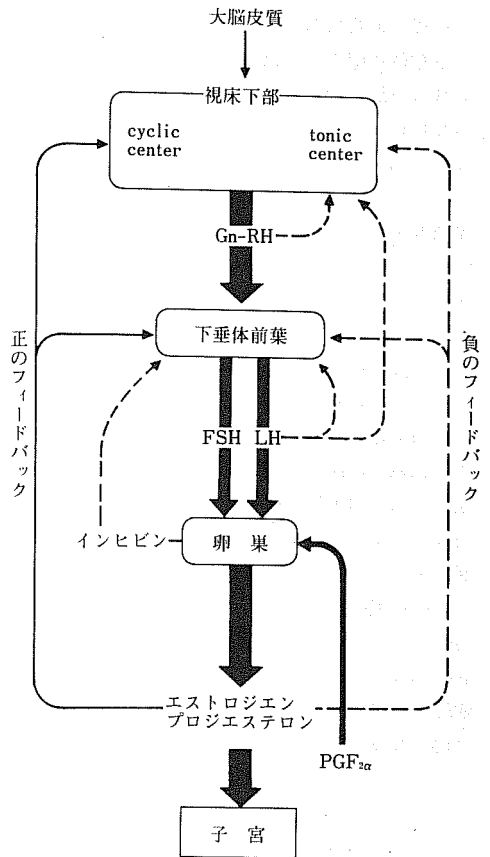
(2) 家畜の泌乳制御物質研究の展開方向

主として乳牛および山羊について、GRF-GH-IGF軸およびプロラクチンを中心にして、視床下部-下垂体-乳腺系における泌乳制御物質による情報の認識・伝達・発現の機構を解明しようとする。また、これらの泌乳制御物質の分泌促進、投与あるいは抑制が乳用家畜の泌乳に与える影響、さらにはホルモン投与による誘起(人工)泌乳などの研究を進める。

4. 雌性生殖の制御

(1) 生殖の制御物質

哺乳類の雌における生殖は卵子の形成と成熟、排



注) Gn-RH (性腺刺激ホルモン放出ホルモン)
LH (黄体形成ホルモン) F
FSH (卵胞刺激ホルモン)
PGF_{2α} (プロスタグランジンF_{2α})
実線は促進、破線は抑制を示す。

図6 視床下部-下垂体-卵巣系の調節機構

卵、受精、着床、妊娠、分娩、泌乳という一連の長いプロセスからなる。これらの生殖機能を制御する物質は主として視床下部、下垂体、卵巣、子宮(胎子-胎盤)から分泌され、精巧かつ複雑な調節システムを形成する(図6)。視床下部の神経細胞が生成する性腺刺激ホルモン放出ホルモン(Gn-RH)はLH-RHとも呼ばれ、下垂体に作用して黄体形成ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌を促進する(図6)。最近ではGn-RHの受容体が卵巣においても検出されたり、また、卵巣でのGn-RHの生成の可能性も示唆されている。家畜のGn-RHの分泌動態はほとんど不明である。

長い間その正体が解らなかつたインヒビンがごく最近、豚や牛の卵胞液から精製され構造も決定された。新しいホルモンであるインヒビンは、32,000の

分子量の糖蛋白質である。インヒビンは、試験管内で下垂体細胞のFSHの分泌を特異的に抑制する。FSH分泌に対する負のフィードバックは、従来から知られている性ステロイドホルモンと共にインヒビンが関与することを示唆する(図6)。

その他、卵巣内には減数分裂誘導因子、卵子成熟促進因子、卵子成熟抑制因子などの存在が知られているが、その化学的性質は判明していない。プロスタグランジンは排卵、黄体機能の調節、妊娠、分娩などほとんどすべての生殖機能に関与するが、その機構の詳細は知られていない。

(2) 家畜の雌性生殖制御物質研究の展開方向

“生物情報”では家畜の雌性生殖制御物質による情報の認識・伝達および発現機構について次の研究を進める。(ア)牛におけるGn-RH, LH, FSH, 性ステロイドホルモン分泌の相互関係と調節機構を解明する。またGnRHおよび性腺刺激ホルモンの作用の発現機構と卵子および初期胚発育との関係を追究する。(イ)牛の卵胞の発育とインヒビンおよび性腺刺激ホルモンやエストロゲン分泌との関係、過排卵処理あるいはインヒビン投与がFSH, LH分泌に及ぼす影響などを解明して、下垂体-卵巣系

フィードバックにおける卵巣性インヒビンの作用機構を明らかにする。(ウ)家畜の卵母細胞の成熟促進物質、成熟抑制物質などの分離・精製を試みると共にそれらの作用機構を解析して卵母細胞の成熟機構を追究する。(エ)家畜において子宮内の胚の存在を母体に伝え、黄体機能を維持して妊娠を成立させる生理活性物質の同定・精製を行う。

(畜産試験場 生理部長)

参考文献

- 1) 小野寺 節(1987)生物機能の発現と情報伝達・制御に関する最近の研究動向 p. 103. 農林水産技術会議事務局 研究開発課
- 2) 上家 哲・百目鬼郁男(1987)同上 p. 35.
- 3) 科学技術会議(1987)免疫系科学技術推進の基本方策に関する意見
- 4) Staines, N等(多田富雄監訳)(1987)免疫学への招待 南江堂
- 5) 野間口 隆(1987)免疫の生物学, 裳華房
- 6) 清水悠紀臣(1987)家畜衛生試験場資料
- 7) 上家 哲(1985)畜産の研究 39: 1299, 1463.
- 8) 上家 哲(1986)家畜の研究 40: 35.
- 9) 宮本 薫(1987)家畜繁殖学雑誌 33: 28.

財団法人 園芸振興松島財団

昭和62年度第14回研究助成金・第13回振興奨励賞贈呈者決定

代 表 者	課 題	贈呈額
【第14回研究助成】		
東北大学農学部 尾 形 亮 輔	セイヨウナシの最適収穫期の判別法と最適食味期間の推定法に関する研究	万円 100
京都大学農学部 嘉 田 良 平	果実に対する消費者イメージの変化の究明および需要拡大方策のための実証的・政策的研究	80
東京大学農学部 杉 山 信 男	ブルーベリーの窒素施肥に関する研究	80
島根大学農学部 細 木 高 志	耐暑性ワサビの組織培養による大量繁殖	100
【第13回振興奨励】		
築地東京青果物商業協同組合 泉 未 紀 夫	ビデオ放映による情報サービス事業	30
茨城県石岡地区農業改良普及所 松 山 博 也	クリ低樹形栽培法の開発と普及	30

以上6名敬称略(アイウエオ順)