

低受胎牛の受胎性を改善させる治療用組成物を同定

～動物用医薬品開発に向けて、仏 Virbac 社と特許ライセンス契約を締結～

ポイント

- ・オステオポンチンペプチド断片を用いた低受胎牛の子宮機能改善による受胎性の回復に成功。
- ・特許申請を行い、社会実装先として動物医薬品大手の Virbac 社と特許ライセンス契約。
- ・国内に限らず、世界中の酪農経営における経済損失回避への貢献に期待。

概要

北海道大学大学院獣医学研究院の片桐成二教授らの研究グループは、同大学大学院農学研究院の田上貴祥准教授と共同で、オステオポンチン（以下、OPN）^{*1}のアミノ酸配列と相同性を持つ部分ペプチドを有効成分とする、家畜の受胎性を改善させる治療用組成物の同定に成功しました（図1）。本治療用組成物を人工授精時に腔内投与することにより、低受胎牛の多くに見られる子宮内膜での上皮成長因子（EGF）濃度異常が解消され（図2）、受胎性が回復することが示されました。

リピートブリーダー（RB）牛^{*2}の受胎率向上法としては、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）、絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）の投与や、腔内留置型黄体ホルモン製剤の腔内挿入などがありますが、連続投与による効果の低下、農場によって効果がないなどの課題がありました。一方、天然 OPN は微生物感染の危険性があり、リコンビナント OPN は製造コストと法規制の両面で使用が困難でした。

今回同定された治療用組成物は OPN タンパク質と比べて製剤化しやすい合成ペプチドを有効成分としながらも、OPN と同等の受胎性改善効果を示しました。この度、フランスに本社を置く動物医薬品大手の Virbac 社と特許ライセンス契約を結び、牛の受胎性改善治療剤として製造、販売に向けた研究開発が進められることとなりました。

なお、本研究成果の一部は、2024 年 1 月 11 日（木）に Theriogenology 誌に掲載されました。

【背景】

国内の乳牛の約 130 万頭（2021 年現在、世界の牛（家畜）は 14.7 億頭）のうち、3 回以上授精しても受胎しない牛は 17～20%程度存在すると推定されています（家畜診療 58(2), 2011 年）。不受胎を繰り返す RB 牛にて繁殖性の低下は乳生産量の減少に直結しますが、既存剤は連続投与による効果の低下などの課題が残されていました。

【研究手法と成果】

子宮内膜 EGF 発現異常を呈する RB 牛を対象とし、人工授精直後の子宮内膜 EGF 濃度異常（発情後 3 日目の子宮内膜 EGF 濃度 < 4.7 ng/g 組織重量）を呈する RB 牛の腔円蓋周辺の腔部に、OPN または、OPN の部分アミノ酸配列と相同性を持つ合成ペプチドを含む組成物を投与しました。人工授精後 3 日目に EGF 濃度を測定し、子宮内膜 EGF 濃度の正常化率を解析し、また、人工授精後 30 日目に妊娠鑑定を実施して受胎率を解析しました。その結果、合成ペプチド投与群における EGF 濃度の正常化率及び受胎性改善率は OPN 投与群と同等であり、陰性対照よりも有意に高い値を示すことが明らかとなりました（図 1、図 2）。

【今後への期待】

本研究成果はすでに特許出願を終え、フランスの大手動物医薬品メーカーである Virbac 社への独占ライセンスが決定しています。今後同社が牛の受胎性改善治療剤として開発、製造、販売を行うことで、日本のみならず世界各国での研究成果活用が期待されます。乳量の低下する泌乳後期以降、長期にわたって妊娠できない牛の飼育を継続することによる経済的な損失は大きく、酪農経営の収益性を低下させる主要な原因の一つとなっています。本研究の成果を活用することにより、繁殖性の低下を防ぎ、乳生産量の減少を回避することで酪農経営の健全化に直結する効果が期待されます。

【謝辞】

本研究は、公益財団法人全国競馬・畜産振興会（JRL）が行う令和 3 年度日本中央競馬会畜産振興基金及び日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究 A（19H00964）の助成を受けたものです。

論文情報

論文名	Effects of recombinant osteopontin expressed in <i>Escherichia coli</i> on the recovery of the endometrial epidermal growth factor profile and fertility in repeat breeder dairy cows. (大腸菌で発現させた組換え牛オステオポンチンがリピーター乳用牛の子宮内膜上皮成長因子濃度変化と生殖能力の回復に及ぼす影響)
著者名	谷田孝志 ¹ 、田上貴祥 ² 、佐藤弘子 ¹ 、Hay Mar Kyaw ¹ 、藤川 健 ³ 、永野昌志 ⁴ 、桃沢健二 ⁴ 、柳川洋二郎 ⁵ 、片桐成二 ⁵ （ ¹ 北海道大学大学院獣医学院、 ² 北海道大学大学院農学研究院、 ³ フジバイオサイエンス、 ⁴ 北里大学獣医学部、 ⁵ 北海道大学大学院獣医学研究院）
雑誌名	Theriogenology（臨床繁殖学の専門誌）
DOI	10.1016/j.theriogenology.2024.01.011
公表日	2024 年 1 月 11 日（木）（オンライン公開）

お問い合わせ先

研究内容に関すること

北海道大学大学院獣医学研究院 教授 片桐成二（かたぎりせいじ）

T E L 011-706-5231 メール katagiri@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/research/detail/theriogenology/>

研究内容以外に関すること（特許ライセンス、社会実装等）

北海道大学産学・地域協働推進機構

T E L 011-706-9561 メール jigyo@mcip.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

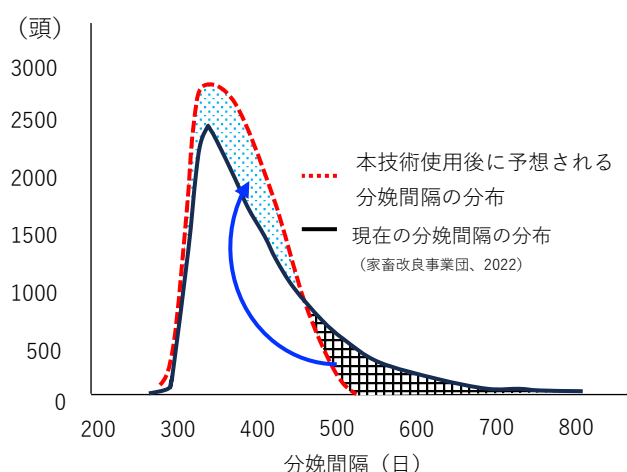


図 1. 受胎性回復技術が分娩間隔に及ぼす効果

本技術は、受胎時期が遅れる低受胎牛を減らし、牛群の分娩間隔を短縮することで農場経営の収益性向上を図るものである。

受胎性の指標となる EGF 濃度の周期的変化が回復していない牛を治療の対象とする技術であり、分娩後に同周期的変化の回復が遅れる牛、及び交配を繰り返しても妊娠しない牛において受胎促進効果が期待できる。これらの妊娠時期が遅れる低受胎牛を妊娠しやすい牛に変えることで、現在 430 日を超えている平均分娩間隔を 410 日程度に短縮する効果を想定している。

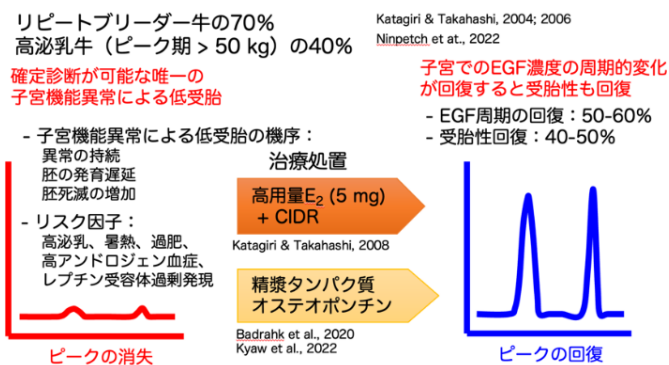


図 2. 子宮での EGF 濃度異常による低受胎とその対策の現状

乳牛ではリピーターブリーダー牛の約 70%及び 1 日あたり 50kg 以上を泌乳する高泌乳牛の約 40% に子宮での EGF 濃度異常がみられる。これらの牛の受胎率は 20%～25%程度であり低受胎牛とよばれる。本技術は、雄牛の精液中に含まれる OPN とよばれるタンパク質により子宮での EGF 濃度異常を解消するものである。

精漿及び OPN による子宮での EGF 濃度異常解消の効果が示されたことを受けて、治療用製剤としての利便性を向上させる OPN の部分ペプチドによる治療処置の開発に成功した。

【用語解説】

- *1 オステオポンチン（OPN） … 細胞が分泌するサイトカインと呼ばれるタンパク質の一つで、ウシ体内では様々な組織（精漿、乳汁、尿、血液、骨組織等）に存在する。
- *2 リピーターブリーダー（RB）牛 … 妊娠し難い雌牛（低受胎牛）のうち、生殖器検査の所見には異常がなく、臨床症状や生殖周期の異常も認めないにもかかわらず、交配を繰り返しても妊娠しない牛。RB 牛は、交配を繰り返すことで妊娠時期が大幅に遅れるため、酪農経営において大きな経済的損失を生む原因となっている。

Virbac 社について

（フランス本社）

会社名：Virbac

本社所在地：13e rue LID - BP 27, 06511 Carros, France

設立：1968 年

事業内容：動物用医薬品等の研究、開発、製造、販売及び輸出入等

URL：<https://corporate.virbac.com/>

（日本支社）

会社名：株式会社ビルバックジャパン

所在地：〒541-0047 大阪府大阪市中心区淡路町 1-3-14

設立：1992 年

事業内容：動物用医薬品等輸入販売

URL：<https://jp.virbac.com/>