

総説

豚の遺伝的な抗病性の改良に向けての取り組み

上西博英

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）
生物機能利用研究部門 動物機能利用研究領域 動物生体防御ユニット
〒305-8634 茨城県つくば市大わし1-2

【要約】

養豚業において、感染症の制御は最も重要な要素の一つであると言える。昨年からの豚コレラの国内侵入、海外でのアフリカ豚コレラの蔓延だけでなく、豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）や豚流行性下痢（PED）、マイコプラズマ性肺炎やサルモネラ菌感染症等、既に国内において広範囲に感染が見られ養豚経営に大きな影響を及ぼしている疾病が数多く存在する。ワクチン開発の困難さや、世界的な趨勢である抗菌剤の使用制限を考慮すると、豚自身の抗病性をいかに向上させるかという観点も重要である。筆者のグループでは、豚のゲノム解析研究に従事してきた経験を生かし、免疫系遺伝子の多様性を用いて豚の抗病性を改良するための研究を行ってきた。特に、病原体認識に直接関与し、感染初期の免疫応答において重要な役割を果たすパターン認識受容体をコードする遺伝子について、豚での多型の存在を明らかにするとともに、病原体認識等の分子機能に影響を与える多型、即ち、豚の抗病性改良DNAマーカー候補となり得る多型についてもいくつか報告している。既に、それらの抗病性改良DNAマーカー候補の内のいくつかについては、個体レベルでの有効性についても明らかにしている。本稿では、筆者らのグループの成果であるパターン認識受容体遺伝子多型を用いた研究内容を中心に、ゲノム情報を用いた豚の遺伝的な抗病性改良研究の最新の情勢について概説する。

キーワード：豚、ゲノム情報、抗病性、パターン認識受容体、多型

【はじめに】

2018年9月の国内での26年ぶりの豚コレラの発生は、一般においても豚の防疫の重要性を再認識させるものであった。豚コレラについては現在進行形の事態であり、既に東アジアで感染が広がっているアフリカ豚コレラと合わせて、今後の推移を注意深く見守る必要があるが、養豚そのものが感染症について常に高度の注意を払わなければならないことには変わりはない。

豚コレラ等の家畜伝染病予防法に指定される

いわゆる法定伝染病以外でも、実際に国内で広範囲に感染が確認され、養豚経営に大きな影響を及ぼしている疾病は数多くある。例えば、豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）は陽性農場が数多く存在し [21]、肥育豚では呼吸器症状を中心とした症状、繁殖豚においては繁殖障害を引き起こし、生産性の大きな低下をもたらす [9]。国内におけるPRRSの直接的な被害だけでも年間283億円に上ると試算されている [20]。その他にも、豚流行性下痢（PED）が2013年に7年ぶりに国内で発生し、哺乳豚への大きな被害をもたらし、肉豚出荷に多大な影響を与えたことも記憶に新しい。PEDについてはまだ国内での被害は継続しており、引き続

受理：2019年4月14日

き対策が必要である。また、豚サーコウイルス2型 (PCV2) の感染に伴う様々な病態 (離乳後多臓器性発育不良症候群 (PMWS) 等を含む豚サーコウイルス関連疾病 (PCVAD)) については、PCV2 に対するワクチンの実用化後、ある程度被害は沈静化しているが、比較的高額なワクチン接種経費や、PCV2 の様々な遺伝型への変異、また遺伝的に大きく異なる PCV3 の出現等懸念事項は多い。

また、上記のようなウイルス性疾患以外にも、マイコプラズマ性肺炎や、サルモネラ菌感染症等、養豚経営に大きな影響を及ぼす細菌感染症は数多く、それらの多くについてはワクチンは開発されていても完全な制圧には至っていないのが現状である。また、実際の養豚現場においては、ある病原体の感染による免疫抑制の結果としての他の病原体への感染、いわゆる複合感染が状況をさらに悪化させていることが多く、感染症対策を難しくしている。細菌感染症については、飼料添加剤として抗菌剤を使用することにより、ある程度抑制されてきたという経緯もあるが、耐性菌の出現による抗菌剤の効果の低下、また人獣共通感染症としての耐性菌のヒトの健康への懸念から、抗菌剤の使用は大幅に制限される方向にある。2018年7月からコリスチンの飼料添加物としての指定取消が行われるなど、抗菌剤に依存した感染症対策は見直しを迫られているところである。

筆者らは、これまで豚ゲノム解析研究に取り組んできており、その中で豚の免疫機能にかかわる遺伝子、いわゆる免疫系遺伝子の構造や多様性の解析を行っている。その中で、免疫系遺伝子の多様性を活用して、豚の抗病性の向上を図ることを目指してきた。本稿では、豚の免疫系遺伝子の多様性と抗病性改良への応用についての研究の現状について、筆者らの研究を中心に紹介する。特に、近年の筆者らの研究で、実際に豚の抗病性の改良につながることを期待される成果も出つつあり、その一端についても紹介したい。

【病原体の認識に関与する遺伝子、 特にパターン認識受容体について】

動植物を問わず、生体には外界から侵入する病原体等の異物を認識する機構が存在する。ヒ

トだけでなく、ウシやブタといった哺乳類、さらにはニワトリも含めた脊椎動物においては、獲得免疫系と呼ばれる、後天的な遺伝子の再構成 (場合によっては変異) を伴う、病原体に由来する物質 (抗原) を高度の正確性を伴って認識するためのシステムを備えている。但し、獲得免疫系には、体内に侵入した病原体に対する応答が迅速ではないという欠点がある。一度遭遇した抗原に対する応答は免疫記憶により比較的速やかに惹起されるが、感染局所における応答はどうしても遅延することとなる。

一方、脊椎動物以外の無脊椎動物も含めた動物だけでなく、植物も含めた多くの生物において、病原体に由来する物質を認識するシステムが存在する。特に、感染初期の病原体認識において重要な分子として、パターン認識受容体と呼称される一群が存在する。パターン認識受容体は、細菌やウイルス等の病原体に特徴的な分子パターン (病原体関連分子パターン: PAMP) の認識を行うが、様々な PAMP に対応するパターン認識受容体があらかじめ生体で用意されているところが獲得免疫系の病原認識機構と異なるところである。脊椎動物においては、獲得免疫系が最終的な病原体排除において重要であるものの、感染最初期における獲得免疫系を含めた免疫機能の活性化において、パターン認識受容体の果たす役割は非常に大きい。無脊椎動物と比較して、パターン認識受容体のバリエーションは大幅に縮小しているものの、脊椎動物においても重要な役割を保持し、その機能の欠損は様々な疾病、特に感染症の発症や重篤化のリスク要因となる。

哺乳類において、パターン認識受容体は、若干の種類の間隔があるものの多くは種間で共通に機能している。代表的なパターン認識受容体について表1に示す。パターン認識受容体の中でも代表的な Toll 様受容体 (TLR) は、グラム陰性細菌の細胞壁外膜の構成成分であるリポ多糖 (LPS) に対して応答性を欠くマウスの、不応答性の原因遺伝子として同定されたことを発見の端緒とし [10]、2011年のノーベル医学・生理学賞の受賞対象研究の一部を構成している。ヒトにおいても、パターン認識受容体の遺伝型の違いが、様々な感染症や自己免疫疾患の発症・重篤化と関連性を有していることが

明らかになっている [17]。このことから、家畜において疾患感受性や遺伝的抗病性の改良を考える際に、パターン認識受容体は研究・解析対象として非常に重要であることがご理解いただけるものと思う。

【豚におけるパターン認識受容体遺伝子の多型と機能への影響】

筆者らの研究グループは、15年近くにわたって豚のパターン認識受容体遺伝子の多型と、多型の分子機能に及ぼす影響についての研究を行ってきた。それと並行して、豚のゲノム解析についてコンソーシアムが形成されて国際共同研究が進められ、筆者は日本におけるコンソーシアムの代表として豚のゲノム塩基配列解読や発現遺伝子の網羅的解析を行ってきた [2, 19]。ゲノム情報の蓄積は、パターン認識受容体遺伝子の多様性解析の研究の加速化においても大きく貢献している。

筆者らは、細胞表面上に存在している TLR 分子をコードする遺伝子について様々な豚の品種における多様性を見たところ、どの TLR についても多様性が存在していること、特に細胞外に存在し、ロイシンリッチリピートと呼ばれる、ロイシン残基に富み、他の分子との相互作用に関係することが多く、パターン認識受容体においては PAMP の認識に密接に関与していることが想定される部分において高い多様性が

残存していることを発見した [14]。さらに、細胞室内小胞の膜上に存在する TLR や、細胞質内ではたらく他のグループのパターン認識受容体についても、PAMP の認識にかかわる部分を中心に多様性が存在していることを明らかにした [5, 6]。これまでに明らかにした豚のパターン認識受容体多型について図 1 に示す。

これらの豚のパターン認識受容体の多型が、実際に PAMP や病原体の認識等の分子機能に影響を与えているかどうかを明らかにするために、筆者らのグループでは、アミノ酸置換を引き起こす遺伝子変異を導入した発現ベクターを構築し、受容体からのシグナルをルシフェリン添加時の発光として検出するためにレポーターベクターとともに培養細胞に導入して、レポーターによる発光量を用いて PAMP となるリガンドの認識能を測定する実験系を用いて、検出されたアミノ酸置換を伴う多型すべての評価を行ったところ、いくつかの多型についてはパターン認識受容体の分子機能に影響を及ぼすことが明らかとなった (図 1)。

TLR5 は細菌の鞭毛を構成するタンパク質であるフラジェリンを認識する。豚の TLR5 については、アミノ酸置換を伴う多型が 12 カ所検出されている。筆者らのグループでは、これらのすべての多型についてフラジェリン及びエタノール固定した *Salmonella Choleraesuis* 菌体の認識能への影響について検討し、コード領域

表1 代表的なパターン認識受容体とその機能、細胞における局在

分子	機能	主な局在
TLR1	トリアシルリポペプチドを認識	細胞表面
TLR2	TLR1・TLR6 とヘテロダイマーを形成してリポペプチド認識に関与	細胞表面
TLR3	二本鎖 RNA を認識	細胞内小胞
TLR4	LPS (リポ多糖) を認識 (正確にはリピド A)	細胞表面
TLR5	フラジェリン (鞭毛タンパク質) を認識	細胞表面
TLR6	ジアシルリポペプチドを認識	細胞表面
TLR7	一本鎖 RNA を認識	細胞内小胞
TLR8	一本鎖 RNA を認識	細胞内小胞
TLR9	一本鎖 DNA を認識	細胞内小胞
Dectin-1	β -グルカン (真菌由来) を認識	細胞表面
NOD1	ペプチドグリカンの一部 (iE-DAP) を認識	細胞質
NOD2	ペプチドグリカンの一部 (ムラミルジペプチド) を認識	細胞質
NLRP3	様々な細胞・ミトコンドリアストレスに応答	細胞質
NLRC4/NAIP	フラジェリン (鞭毛タンパク質) や III 型分泌装置の構成タンパクを認識	細胞質

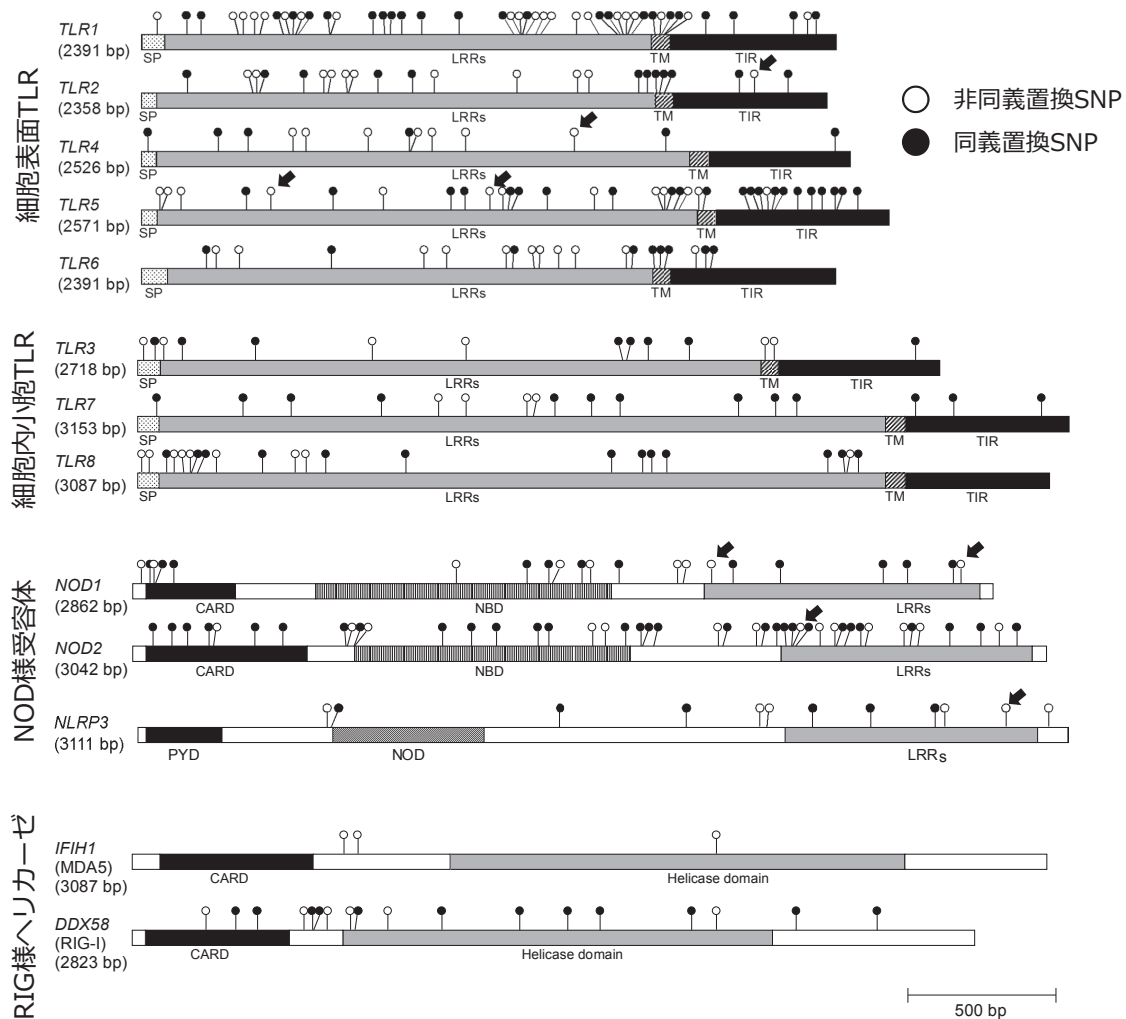


図1. 豚でこれまでに見つかっているパターン認識受容体遺伝子の一塩基多型 (SNP)

細胞表面、細胞小胞膜上の TLR、細胞質内に存在する NOD 様受容体、RIG 様ヘリカーゼといった種類毎に示す。遺伝子がコードしているアミノ酸に影響する多型 (非同義置換) を白丸、影響しないもの (同義置換) を黒丸で示す。分子機能に影響を与える非同義置換を矢印で示す。コードしているペプチドの各領域の機能毎に色分けを行っている。

[細胞内局在にかかわる部分] SP: シグナルペプチド、TM: 膜貫通領域

[PAMP 認識にかかわる部分] LRRs: ロイシンリッチリピート、Helicase domain: ヘリカーゼドメイン

[分子集合にかかわると考えられる部分] NBD: 核酸結合ドメイン

[シグナル伝達にかかわる部分] TIR: Toll/IL-1 受容体ドメイン、CARD: カスパーゼリクルートメントドメイン、PYD: PYRIN ドメイン

443 番目の G → T (アミノ酸では 148 番目のアルギニン → ロイシン) 及び 1205 番目の C → T (アミノ酸では 402 番目のプロリン → ロイシン) の変異によってフラジェリン及び菌体の認識が著しく低下することを明らかにした [13]。443G → T の変異は一部の中国品種 (金華豚) で見られたのみで、養豚経営上広く影響を及ぼす品種では認められなかったが、1205C → T については国内の三元交雑豚の母豚生産において重要なランドレース種の染色体で最大 50% 程度の頻度で観察され [8, 14]、個体レベルで

抗病性との関連が示されれば影響は非常に大きいことが想定された。

細胞内においてペプチドグリカンの認識にかかわる NOD1 や NOD2 についても、アミノ酸置換を伴う多型が数多く検出されているが、同様にすべての多型について NOD1、NOD2 それぞれに特異性の高いリガンド (ペプチドグリカン分子の構成成分である iE-DAP 及びムラミルジペプチド) の認識能への影響を確認したところ、NOD1 についてはコード領域の 1922 番目の G → A、2752 番目の G → A の変異 (アミ

ノ酸ではそれぞれ 641 番目のグリシン→グルタミン酸、918 番目のアスパラギン酸→アスパラギン) が iE-DAP の認識をいちじるしく低下させること、また NOD2 については 2197 番目の A → C の変異 (アミノ酸では 733 番目のセリン→アルギニン) がムラミルジペプチドの認識能を向上させることが明らかとなった [4, 11]。NOD1 や NOD2 は、腸管において、外界から侵入してきた細菌等の細胞質内センサーとしてはたらいっており、ヒトで NOD1/NOD2 の遺伝型は潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患との関連性が知られている [1]。豚においても、NOD1/NOD2 の機能が腸管での直接的な感染防御だけでなく、腸内菌叢の正常性維持に関与している可能性も想定され、子豚の成育途中で大きな問題となる下痢の抑制だけでなく、飼料要求率の抑制等、成長性の改善につながることも考えられる。NOD1 の 1922G → A の変異は養豚経営上重要な西洋品種においてはデュロック種において主として見られるが、2752G → A については多くの西洋品種で高い頻度 (3 ~ 7 割の染色体) で確認される。また、NOD2 の 2197A → C についても多くの西洋品種で存在が確認されており、下痢等との関連性が認められれば、抗病性改良のためのマーカーとしての有用性が高いことが想定される。

パターン認識受容体、特に細胞質内に存在する NOD 様受容体の中には、他の分子とインフラマソームと呼称される複合体を形成して炎症反応に関与しているものが知られている。NOD 様受容体ファミリーの一員である NLRP3 を含む NLRP3 インフラマソームは、細胞、特にミトコンドリアの損傷を検知するとされ、インフラマソーム構成分子の一つであるカズパーゼ 1 を通じてインターフェロン 1 β (IL-1 β) を活性化することで炎症反応を引き起こす。この作用は、水酸化アルミニウム (アラム) のアジュバントとしての機能の発揮にかかわっていることが想定されている [3]。豚の NLRP3 遺伝子については 6 カ所のアミノ酸置換を伴う多型が確認されているが、そのうちコード領域の 2906 番目の A → G の変異 (アミノ酸では 969 番目のグルタミン→アルギニン) は、細胞内で強制発現させた際に、成熟型 IL-1 β の放出量の有意な上昇と関連していることが確認され、豚

の NLRP3 で遺伝型間に機能的な差異があることが判明した [18]。NLRP3 の 2906A → G はデュロック種以外の西洋品種で広く存在が確認され (< 3 割程度)、免疫応答の向上につながる改良のためのマーカーとしての有用性が想定される。

これらの遺伝子の他にも、リポペプチドの認識に関与する TLR2 をコードする遺伝子で機能低下を引き起こす 2107G → A (アミノ酸では 673 番目のバリニン→メチオニン) がパークシャー種の一部で、LPS の認識に関与する TLR4 をコードする遺伝子においてニホンイノシシで機能低下を引き起こす 1518T → G (アミノ酸では 506 番目のシステイン→トリプトファン)、また海藻等に含まれる β グルカンの認識にかかわる Dectin-1 をコードする遺伝子 (*CLEC7A*) で、ニホンイノシシにおいて機能が増進する 413T → C (アミノ酸で 138 番目のロイシンからセリン) の変異が見つかっている [12, 13, 16]。

【豚のパターン認識受容体遺伝子多型の 個体レベルでの抗病性・免疫能との関連】

これらのパターン認識受容体遺伝子における分子機能に影響を与える多型は、豚の抗病性を改善するための指標 (DNA マーカー) となりうる可能性を有している。しかしながら、細胞生物学的実験で示された結果が、そのまま個体レベルの豚において感染症抵抗性や免疫能の向上につながるかどうかは不明な点が多い。そこで、筆者らの研究グループでは、これらの多型の遺伝型の異なる豚を用いて、感染試験やワクチン接種時の免疫応答の検討、また遺伝型と疾病罹患率等との関連性の解析を通じて、抗病性改良 DNA マーカー候補としての有用性の検証を行っている。

TLR5 の多型 (1205C/T) については、TLR5 通常型 (CC 型) 及び機能低下型 (TT 型)、さらにそれらのヘテロ接合型 (CT 型) を保有する子豚のサルモネラ菌 (*Salmonella* Typhimurium) の経口感染を行い、下痢、排菌量及び発熱その他の臨床症状、さらに炎症性マーカー等の免疫応答の遺伝型間の違いについて検討を行った [7]。感染後の発熱は TT 型が最も長期間見られ、また下痢スコア、排菌量についても他の遺

伝型より高くなった。成長性についても TT 型は他の遺伝型よりも低下する傾向が見られ、炎症性マーカーである血清中ハプトグロビンや IL-1 β は正常型 (CC 型) より低い値を示した。注意すべきなのは、ヘテロ接合型 (CT 型) においても、下痢スコア及び排菌量の悪化、炎症性マーカーの低下が見られたことである。このことは、機能低下型のホモ接合体が出現するランドレース種だけでなく、ヘテロ接合型が出現する三元交雑豚 (ランドレース種と大ヨークシャー種、デュロック種の交雑であることが多い) においても、TLR5 の機能低下型が何らかの影響を及ぼす可能性があることを示している。

筆者らのグループでは、他にもワクチンアジュバントの機能発揮と関連しているとされる NLRP3 の多型の個体レベルでの効果についても検討を行った [15]。細菌性の呼吸器関連感染症である豚胸膜肺炎及びグレーサー病の不活化ワクチンの接種時の特異的抗体応答と NLRP3 の機能昂進遺伝型の有無 (通常型: 2906AA; 機能昂進型あり: 2906AG) との関連を検討したところ、豚胸膜肺炎の原因菌である *Actinobacillus pleuropneumoniae* 2 型、グレーサー病の原因菌である *Hemophilus parasuis* 2 型及び 5 型に対する抗体応答が AG 型において有意に上昇することが明らかとなった。この結果は、炎症応答を昂進させる NLRP3 の遺伝型は、ワクチンの効果を高めることを示していると言える。

筆者らのグループでは、TLR5 や NLRP3 遺伝子中のものも含めた、抗病性改良に寄与することが想定される多型、即ち DNA マーカーについて、様々な豚群における疾病関連形質や生産性等と関連する形質と遺伝型の相関について検討を行っており、抗病性改良 DNA マーカーの効果について実際の養豚現場での有用性が明らかとなることを期待している。

【まとめ】

豚の改良においては、これまで成長性や肉質等を対象として精力的に進められてきたが、抗病性に関連する形質については、環境要因の影響が大きく形質の評価が難しいこと、大規模な実験感染が困難なこと等から、特定の遺伝型と

疾病感受性・抵抗性との関連性を明らかにすることが難しく、これまで研究が進まなかったという背景がある。しかしながら、ゲノム情報の蓄積によって、遺伝子の多様性の検索が容易となり、また様々な研究機関の協力により疾病と関連する形質の収集が進んでおり、抗病性改良につながる DNA マーカーが徐々に明らかになってきている。今後は、さらに有用な抗病性改良 DNA マーカーの開発を進めるとともに、DNA マーカーによる改良のもたらす実際の経済的効果についても評価を行いたいと考えている。

【謝辞】

本研究は農林水産省委託プロジェクト「動物ゲノムを活用した新市場創出のための技術開発」、「ゲノム情報を活用した家畜の革新的育種・繁殖・疾病予防技術の開発」、日本中央競馬会畜産振興事業「豚の抗病性向上手法開発事業」の支援を受けて、多くの共同研究機関、共同研究者の協力の下に行われたものであることを特に記して謝意を示したい。

【引用文献】

- [1] Corridoni D., Arseneau K. O., Cifone M. G., *et al.*, The dual role of nod-like receptors in mucosal innate immunity and chronic intestinal inflammation. *Front. Immunol.* 2014. **5**: 317.
- [2] Groenen M. A., Archibald A. L., Uenishi H., *et al.*, Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature* 2012. **491**(7424): 393-398.
- [3] Jo E. K., Kim J. K., Shin D. M., *et al.*, Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell. Mol. Immunol.* 2016. **13**(2): 148-159.
- [4] Jozaki K., Shinkai H., Tanaka-Matsuda M., *et al.*, Influence of polymorphisms in porcine NOD2 on ligand recognition. *Mol. Immunol.* 2009. **47**(2-3): 247-252.
- [5] Kojima-Shibata C., Shinkai H., Morozumi T., *et al.*, Differences in distribution of single nucleotide polymorphisms among intracellular pattern recognition receptors in pigs. *Immunogenetics* 2009. **61**(2): 153-160.
- [6] Morozumi T. and Uenishi H., Polymorphism distribution and structural conservation in RNA-sensing Toll-like receptors 3, 7, and 8 in pigs.

- Biochim. Biophys. Acta* 2009. **1790**(4): 267-274.
- [7] Muneta Y., Arai N., Yakabe Y., *et al.*, In vivo effect of a TLR5 SNP (C1205T) on *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in weaned, specific pathogen-free Landrace piglets. *Microbiol. Immunol.* 2018. **62**(6): 380-387.
- [8] Muneta Y., Minagawa Y., Kusumoto M., *et al.*, Allele-specific primer polymerase chain reaction for a single nucleotide polymorphism (C1205T) of swine Toll-like receptor 5 and comparison of the allelic frequency among several pig breeds in Japan and the Czech Republic. *Microbiol. Immunol.* 2012. **56**(6): 385-391.
- [9] Murtaugh M. P., Stadejek T., Abrahante J. E., *et al.*, The ever-expanding diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Virus Res.* 2010. **154**(1-2): 18-30.
- [10] Poltorak A., He X., Smirnova I., *et al.*, Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998. **282**(5396): 2085-2088.
- [11] Shinkai H., Matsumoto T., Toki D., *et al.*, Porcine NOD1 polymorphisms with impaired ligand recognition and their distribution in pig populations. *Mol. Immunol.* 2015. **63**(2): 305-311.
- [12] Shinkai H., Okumura N., Suzuki R., *et al.*, Toll-like receptor 4 polymorphism impairing lipopolysaccharide signaling in *Sus scrofa*, and its restricted distribution among Japanese wild boar populations. *DNA Cell Biol.* 2012. **31**(4): 575-581.
- [13] Shinkai H., Suzuki R., Akiba M., *et al.*, Porcine Toll-like receptors: recognition of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis and influence of polymorphisms. *Mol. Immunol.* 2011. **48**(9-10): 1114-1120.
- [14] Shinkai H., Tanaka M., Morozumi T., *et al.*, Biased distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in porcine Toll-like receptor 1 (*TLR1*), *TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, and *TLR6* genes. *Immunogenetics* 2006. **58**(4): 324-330.
- [15] Shinkai H., Terada K., Toki D., *et al.*, Q969R polymorphism in NLRP3 is associated with immune responses to vaccination against bacterial infections in pigs. *Anim. Sci. J.* 2018. **89**(8): 1043-1050.
- [16] Shinkai H., Toki D., Okumura N., *et al.*, Polymorphisms of the immune-modulating receptor dectin-1 in pigs: their functional influence and distribution in pig populations. *Immunogenetics* 2016. **68**(4): 275-284.
- [17] Skevaki C., Pararas M., Kostelidou K., *et al.*, Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2015. **180**(2): 165-177.
- [18] Tohno M., Shinkai H., Toki D., *et al.*, Identification of the Q969R gain-of-function polymorphism in the gene encoding porcine NLRP3 and its distribution in pigs of Asian and European origin. *Immunogenetics* 2016. **68**(9): 693-701.
- [19] Uenishi H., Morozumi T., Toki D., *et al.*, Large-scale sequencing based on full-length-enriched cDNA libraries in pigs: contribution to annotation of the pig genome draft sequence. *BMC Genomics* 2012. **13**: 581.
- [20] 山根逸郎, PRRS 感染による経済的な被害. *日本豚病研究会報* 2013. (61) : 1-4.
- [21] 石関紗代子, 石川弘道, 足立吉数ら, 日本の養豚場における PRRS (豚繁殖・呼吸障害症候群) の浸潤状況と生産成績との関連の調査. *日本畜産学会報* 2014. **85** (2) : 171-177.

Efforts to improve genetic ability of disease resistance in pigs

Hirohide Uenishi

Animal Bioregulation Unit, Division of Animal Sciences,
Institute of Agrobiological Sciences,
National Agriculture and Food Research Organization (NARO)
1-2 Owashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8634, Japan

[Abstract]

Control of infectious diseases is one of the most important factors in pig livestock industry. In addition to the invasion of classical swine fever into Japan and the spread of African swine fever in the Asian continent, there are many infectious diseases such as porcine reproductive and respiratory syndrome, porcine epidemic diarrhea, mycoplasmal pneumonia in swine, and *Salmonella* infection, that threaten the pork production by spreading widely in Japan. Considering the difficulties to develop effective vaccines and the global trend of restriction in usage of antibiotics, improvement of disease resistance of pigs themselves must be intensively tackled. My research group has conducted the research for pig disease resistance by using polymorphisms in immune genes, as an application of pig genome analyses that my group was engaged in. Pattern recognition receptors (PRRs) are directly related to pathogen recognition and play an important role in the immune response at the early stage of infection. My group demonstrated existence of many polymorphisms in the genes encoding pig PRRs. Some of the polymorphisms thus demonstrated affect function of the molecules such as pathogen recognition; that is, such polymorphisms may be candidates of DNA markers to improve disease resistance of pigs. My group already reported availability of some of the marker candidates in pigs themselves. This review summarizes the trend of the research on genetic improvement of disease resistance in pigs using genome information, particularly of the studies related to PRRs that has been elucidated by my group.

Keywords: swine, genome information, disease resistance, pattern recognition receptors (PRRs), polymorphisms