

令和元年6月5日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07684

研究課題名(和文) 将来の泌乳と繁殖に関わる乳用子牛の栄養代謝に及ぼす胎子環境の影響と改善策の検討

研究課題名(英文) Study on fetal nutritional environment related to future lactation and reproduction and its improvement in dairy cattle.

研究代表者

国友 千帆(川島千帆)(KUNITOMO (KAWASHIMA), Chiho)

帯広畜産大学・畜産学部・准教授

研究者番号：20374770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、胎子環境すなわち母牛の妊娠期の栄養代謝状態がその子牛の将来の乳生産や繁殖機能に及ぼす影響を調査すること、加えて、栄養代謝状態の悪い母牛に補助飼料を給与し改善が図れるのかを明らかにすることを目的に実施した。妊娠末期の母牛の栄養代謝状態はヒトで利用されているインスリン抵抗性(糖尿病)の指標が利用できること、インスリン抵抗性が強い(栄養代謝状態の悪い)母牛の子牛は、低体重で生まれ、肥りやすい体質であることが明らかになった。また、エネルギー状態を改善する補助飼料(グリセリン)を分娩前の3週間給与することで、母牛の栄養代謝状態の改善は図れるが、子牛への効果は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳牛の妊娠期は泌乳期と乾乳期を跨いでおり、泌乳期では生産性を重視した飼育管理、乾乳期では分娩時の事故や分娩後の疾病予防、乳生産などを重視した飼育管理が行われているが、将来の後継牛となる産子の栄養代謝状態までは考慮されていない。このような中、本研究の成果は、乳牛の妊娠期の栄養代謝状態を胎子環境と捉えて飼育管理することの重要性を明らかにし、まだ一例ではあるが、乳牛の妊娠期の栄養代謝状態悪化を軽減するための方法を提案した。本研究の成果も含め、今後さらなる研究が進むことで将来の乳生産や繁殖性につながる飼育管理が胎子期から可能になり、根本的に健全な乳牛を飼育する方法の構築に貢献できるといえる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to investigate the effects of the fetal nutritional environment (= metabolic status of mother cow during the late pregnancy) on their future milk production and reproductive performance. In addition, we investigated the effect of supplementation to improve metabolic status of mother cow during the late pregnancy. Some indicators of insulin resistance (diabetes) used in humans could be useful for evaluation of metabolic status of mother cows during the late pregnancy. In addition, calves from mother cows with strong insulin resistance (poor metabolic state) had lower body weight at birth and easy to get fat. Moreover, glycerol supplementation for enhancement of energy status from 3 weeks before expected calving date to calving improved energy status of mother cows, but no effect on body weight at birth and metabolic status of their calves.

研究分野：家畜栄養繁殖学

キーワード：乳牛 妊娠 胎子 栄養代謝 インスリン抵抗性 発育 春機発動 卵巣

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳牛は遺伝的改良に伴い、過去 20 年間で 1 頭当たりの総乳量 (305 日) が約 1,500kg も増加したが、一方で繁殖成績は低下し分娩間隔は約 40 日、空胎日数は約 30 日間も延長している。さらに受胎出来ない牛は分娩による後継牛や乳の生産が見込めないため淘汰される。現在の乳牛において、繁殖障害で淘汰される割合は疾病の中で最も多く 3 割以上を占めており、問題解決に向けた研究が行われているが、解決策はまだない。

乳牛は高泌乳を求め育種改良されてきたため、分娩後早期は乳生産に必要なエネルギーが飼料からの摂取エネルギーを上回り、エネルギー状態が大きく負に傾く。そのことが繁殖障害の一因になっていることから、この時期の栄養代謝状態を高めることは繁殖障害の予防や繁殖成績の向上に必須であるといえる。一方、高泌乳牛にも分娩後の栄養代謝状態が良好で繁殖性に問題のない牛がいること、加えて同一の飼育管理下でも個体差が認められることも事実であり、飼育管理の影響だけではなく、潜在的な体質の違いが関与している可能性が考えられる。

ヒトにおいて、妊娠中の低栄養状態はその産子の将来の成人病の罹患率を上昇させたという研究報告や (Gluckman and Hanson, 2004)、肉用牛において、妊娠期の低タンパク給餌は出生後の子牛の筋肉中の IGF-1 やその受容体の mRNA 発現量を増やし増体しやすくなるという報告がある (Micke et al, 2010)。このように様々な動物種において、母の妊娠期の栄養代謝状態は出生後の子の栄養代謝状態に関与すると考えられるため、乳牛においても母牛の栄養環境がその子牛の潜在的な体質に影響を及ぼしている可能性がある。しかし、乳牛に関する研究報告は非常に少ないことから、乳牛における胎子期の栄養環境の重要性を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、乳生産や繁殖機能に関わる栄養代謝因子を中心に、胎子環境すなわち母牛の妊娠期の栄養代謝状態の違いが出生直後の子牛の栄養代謝状態にどの程度影響力を持つのかを解明する。そして妊娠期間の飼育管理方法の変更で、母牛の栄養代謝状態や出生後の子牛の栄養代謝状態を改善できるのか検討する。加えて、子牛のその後の成長および生産性の評価も行い、母牛の妊娠期間の栄養代謝状態が後継牛の乳生産および繁殖機能に与える影響の強さを明確にし、新たな視点の乳牛の飼育管理方法を提案する。

3. 研究の方法

本研究では、妊娠期の栄養代謝状態の違いが出生後の子牛の栄養代謝状態やその後の生産性へ及ぼす影響について下記の ~ により明らかにする。そして、これらの実験で得られた成果を基に、根本的に繁殖性が良好な高泌乳牛の要素を備えている子牛につながる乳牛の飼育管理方法 () を構築する。

・母牛の妊娠期の栄養代謝状態 (インスリン抵抗性) の評価方法の構築

妊娠最後の約 1 ヶ月間で子牛は 2 倍近く成長するため、この時期は胎子への主要なエネルギー源であるグルコースを胎子に優先的に分配できるようにインスリンに対する反応が悪くなる。これはインスリン抵抗性と呼ばれ、妊娠末期の哺乳類では一般的に起こる現象である。しかし、乳牛の中には、インスリン抵抗性が強すぎたり、適切な時期よりも早くインスリン抵抗性を持ったたり、分娩後もインスリン抵抗性が長期間継続したりする個体もあり、このような状況は分娩後の疾病発生や生産性の低下につながる。本試験では、妊娠末期のインスリン抵抗性について、少量のインスリン投与後に血中グルコース濃度が最低値に到達する時間 (簡易的インスリン感受性試験) と、ヒトのインスリン抵抗性の診断に用いられるインスリン感受性を評価する QUICKI と HOMA-IR、インスリン分泌能を評価する HOMA- β による解析を行う。

・母牛の妊娠期の栄養代謝状態と出生後の子牛の栄養代謝状態との関係の解明

における評価方法を基に、出生直後の子牛の血中代謝ホルモンや代謝産物濃度、さらに代謝ホルモン産生に関わる肝臓や筋肉の代謝関連因子の遺伝子発現についても解析し、母牛の妊娠期の栄養代謝状態と出生後の子牛の栄養代謝状態との関係を明らかにする。

・哺乳期の発育と育成期の性成熟、初回分娩後の卵巣機能回復との関係の解明

の結果を基に、育成期の性成熟すなわち春機発動時期を決定する要因と、春機発動時期を初回分娩後の卵巣機能回復の早さとの関係を明らかにし、胎子期の栄養環境が出生後のどの時期まで影響を及ぼすのか調査する。具体的には、育成雌牛に対し 7-8 ヶ月齢から 2 回目の排卵確認もしくは 12 ヶ月齢まで、週 1 回の超音波画像診断装置を用いた卵巣観察による大卵胞直径、排卵確認、黄体の有無を調査し、加えて血中代謝物および抗ミュラー管ホルモン (AMH)、プロジェステロン濃度を測定する。また、これらの牛の出生後からの月 1 回の体重および体高の測定、超音波画像診断装置と血中プロジェステロン濃度から判断した初回分娩後の卵巣機能回復の早さとの関係も調査する。

・妊娠期の母牛へのグリセリン給与が分娩後の母牛の生産性やその子牛の栄養代謝状態に与える影響の検証

乳牛の胎子における主要なエネルギー源はグルコースであり、母牛と胎子の血中濃度差に応

じて胎子へ移行される。一般的に反芻動物は、ルーメン内で非繊維性炭水化物を分解した際に産生されるプロピオン酸を基に肝臓でグルコース生成を行うが、グリセリンはその経路よりも早くグルコースを生成することができ、エネルギー状態が低いことが引き金となり発症するケトosisの治療等に用いられる。そこで、このグリセリンをエネルギー状態が低くなり始める分娩前の母牛に給与することで、分娩後の母牛の生産性やその子牛の栄養代謝状態にどのような影響を及ぼすのかを検証する。

4. 研究成果

・母牛の妊娠期の栄養代謝状態（インスリン抵抗性）の評価方法の構築

分娩3週前の母牛へのインスリン感受性試験から判断したインスリン抵抗性と妊娠末期（分娩4週前から1週前）の母牛のRQUICKIから判断したインスリン抵抗性はその時の栄養代謝状態や分娩後の乳量または卵巣機能回復の早さとの関係が確認された。しかし、簡易的なインスリン感受性試験でも一定時間、牛の繋留を行うこと、また、血中グルコース濃度の低下は避けられないことから、妊娠末期の牛へのストレス軽減も考慮し、妊娠末期の母牛のインスリン抵抗性はRQUICKIによる診断が好ましいと考えられた。

・母牛の妊娠期の栄養代謝状態と出生後の子牛の栄養代謝状態との関係の解明

分娩3週前のインスリン感受性試験から判断したインスリン抵抗性が強い母牛の産子は、出生時体重が軽く、それが哺乳期間も継続した。出生後の産子の体重や肝臓および筋肉中の代謝関連因子の遺伝子発現量は妊娠末期（分娩4週前から1週前）の母牛のHOMA-IRから得られるインスリン抵抗性の程度に影響を受けることが示唆され、特に分娩4週前のHOMA-IRによりインスリン抵抗性が強いと考えられる母牛の産子は筋肉や肝臓の成長ホルモン受容体やインスリン受容体のmRNA発現量が多かった。このことから、分娩3-4週前、つまり早い段階でインスリン抵抗性が強くなった母牛の産子は小さく生まれ、肥りやすい体質を持つ可能性が考えられた。

・哺乳期の発育と育成期の性成熟、初回分娩後の卵巣機能回復との関係の解明

73%の育成牛で12ヶ月齢未満に初回排卵を迎え、その後は正常な卵巣周期を示した。しかし、春機発動日齢の早さと同月齢での卵胞発育に違いはなかった（図1、8ヶ月齢排卵および12ヶ月齢まで無排卵の牛の典型的な卵巣模式図、卵胞画像および血中プロジェステロン濃度の推移）。

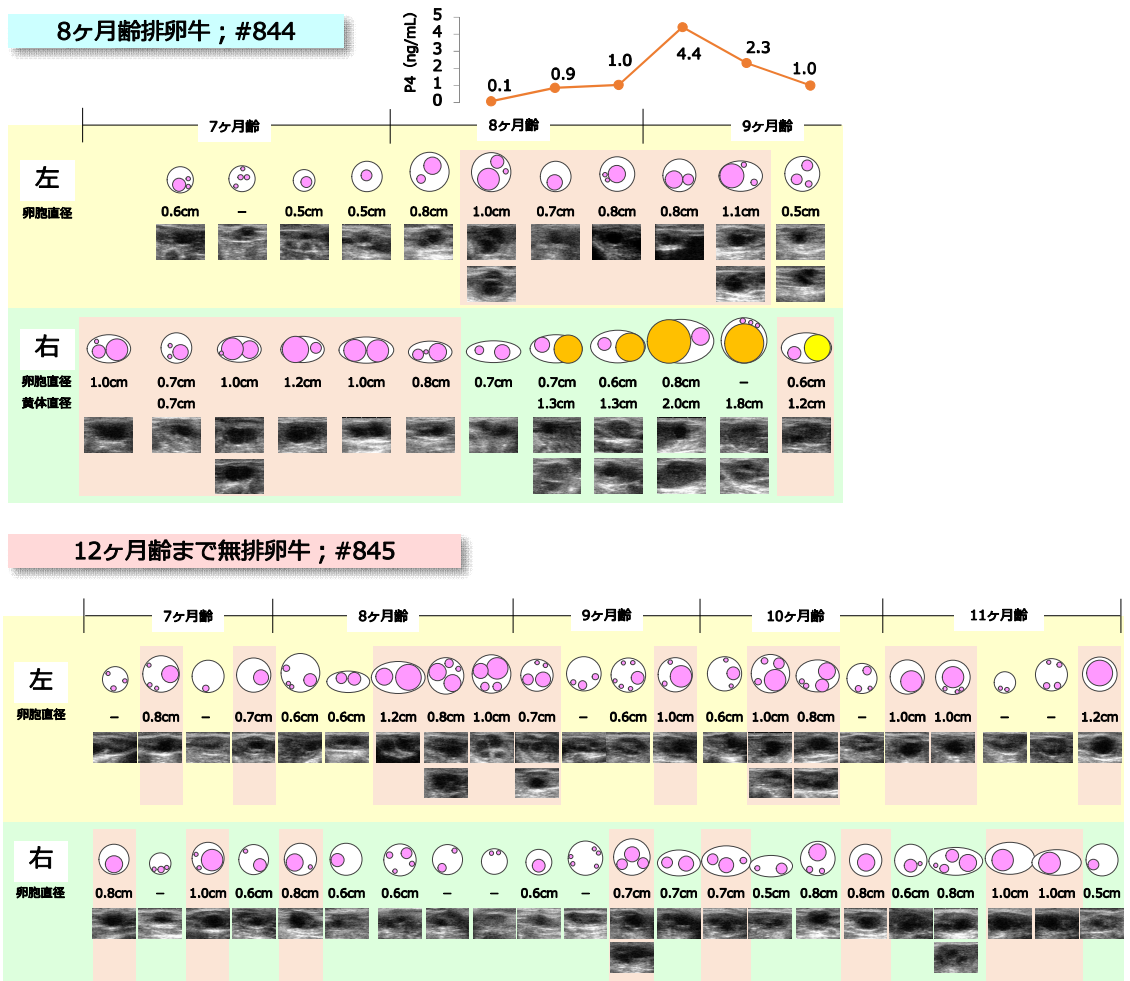


図1. 8ヶ月齢排卵および12ヶ月齢まで無排卵の牛の卵胞画像と血中プロジェステロン濃度

初回排卵月齢と血中代謝物および AMH 濃度との間に相関関係はなかった。また、春機発動月齢と 3-9 ヶ月齢の体重との間に負の相関があったが、体高との関係はなかった。母牛の産次数と春機発動日齢との間には相関関係はなかった。育成期の初回排卵月齢と初回分娩後の卵巢機能回復の早さとの関係はみられなかった。以上より、乳用牛における春機発動時期は哺乳期からの体重に影響を受け、体重が軽い牛は春機発動が遅いことが示された。しかし、初回分娩後の卵巢機能回復は、分娩状況（分娩難易度や疾病発生）の影響を強く受けていたため、春機発動時期との関連性は明らかにできなかった。

・妊娠期の母牛へのグリセリン給与が分娩後の母牛の生産性やその子牛の栄養代謝状態に与える影響の検証

分娩予定 3 週間前から分娩まで母牛にグリセリン給与を行い、I と II の結果を基にインスリン抵抗性が強い母牛と弱い母牛への給与効果を検討した。本試験では生産現場での普及も考慮し、ペレット状のグリセリンを用いた。1 日に給与したグリセリンは 80g であり、一般的なケトosis 治療に用いられる液状グリセリンの 1 日量の約 1/5 に相当する。

その結果、妊娠末期にインスリン抵抗性が強く、すでにエネルギー不足であると考えられる母牛へのグリセリン給与は、エネルギー状態を改善することが示された。しかし、インスリン抵抗性が弱くエネルギー状態が良い母牛へのグリセリン給与は、特に効果がみられなかった。また、どちらもその産子への給与効果は認められなかったが、産子の栄養代謝状態は分娩 4 週前の母牛のインスリン抵抗性との関係が強くみられたため、分娩予定 3 週間前から分娩までの給与期間では、子牛への効果を図るためには短かった可能性が考えられた。

以上の一連の結果から、妊娠末期の母牛の栄養代謝状態、すなわち胎子の栄養環境は、胎子の増体や代謝体質に影響を与え、インスリン抵抗性の強い母牛の産子は、出生後の低体重や肥りやすい体質を示し、その違いは哺乳期間も継続すること、そしてこの時期の体重が軽いことは春機発動の遅れにつながる可能性が示された。また、インスリン抵抗性が強い母牛へ、短時間でグルコース生成を促すグリセリンを分娩前の 3 週間与えることで、インスリン抵抗性が引き起こす栄養代謝状態の悪化を軽減することが示唆された。しかし、産子の体質改善を図るには短期間のグリセリン給与では難しく、給与期間の再検討が必要であることも明らかになった。

< 引用文献 >

Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004). The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 15, 183-187.
Micke, G. C., Sullivan, T. M., Soares Magalhaes, R. J., Rolfs, P. J., Norman, S. T., & Perry, V. E. (2010). Heifer nutrition during early- and mid-pregnancy alters fetal growth trajectory and birth weight. *Animal Reproduction Science*, 117, 1-10.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Kawashima C, Suwanai M, Honda T, Teramura M, Kida K, Hanada M, Miyamoto A, Matsui M. (2018) Relationship of vaginal discharge characteristics evaluated by Metricheck device to metabolic status in postpartum dairy cows. *Reprod Dom Anim*. 53: 1396-1404. DOI: 10.1111/rda.13255 (査読有)
2. 川島千帆 (2017) 乳牛における分娩前後の栄養代謝状態が分娩後の繁殖機能回復と産子の体質に及ぼす影響 *家畜感染症学会誌* 6 (2) : 39-46. <http://www.kachikukansen.org/kaiho2/PDF/6-2-39.pdf> (査読無)
3. Kawashima C, Ito N, Nagashima S, Matsui M, Sawada K, Schweigert FJ, Miyamoto A, Kida K. (2016) Influence of hepatic load from far-off dry period to early postpartum period on the first postpartum ovulation and accompanying subsequent fertility in dairy cows. *J. Reprod Dev.*, 62(3): 289-295. DOI: 10.1262/jrd.2015-141 (査読有)
4. Kawashima C, Munakata M, Shimizu T, Miyamoto A, Kida K, Matsui M. (2016) Relationship between the degree of insulin resistance during late gestation and postpartum performance in dairy cows and factors that affect growth and metabolic status of their calves. *J Vet Med Sci.*, 78(5): 739-745. DOI: 10.1292/jvms.15-0583 (査読有)
5. Kawashima C, Karaki C, Munakata M, Matsui M, Shimizu T, Miyamoto A, Kida K. (2016) Association of rumen fill score and energy status during the close-up dry period with conception at first artificial insemination in dairy cows. *Anim. Sci. J.* 87(10): 1218-1224. DOI: 10.1111/asj.12555 (査読有)

[学会発表] (計 12 件)

1. 川島千帆・近藤萌里・田代真衣子、乳用育成雌牛における春機発動前後の卵巢動態と

- その開始時期に及ぼす要因、日本繁殖生物学会、2018
2. 近藤萌里・長谷川類・加藤葉月・福嶋知賀子・川島千帆、乳牛における分娩前のルーメンフィルスコアと分娩前後の栄養代謝状態ならびに分娩後の疾病発生と繁殖機能回復との関係、日本繁殖生物学会、2018
 3. 長谷川類、岩瀬いづみ、高木智弘、近藤萌里、松井基純、川島千帆、乳用牛の産子に影響を及ぼす妊娠末期のインスリン抵抗性の評価方法の検討、日本繁殖生物学会、2018
 4. 近藤萌里・長谷川類・畔上正晴・大井樹里・川島千帆、乾乳牛へのグリセリンペレット給与による分娩後の疾病発生予防ならびに繁殖機能回復への効果、北海道畜産草地学会、2018
 5. 長谷川類、近藤萌里、澁谷俊樹、杉本優香、山岸則夫、川島千帆、乳用牛における妊娠末期のグリセリン給与が栄養代謝状態に及ぼす影響、北海道畜産草地学会、2018
 6. 近藤萌里・長谷川類・加藤葉月・福嶋知賀子・川島千帆、乳牛における分娩前のルーメンフィルスコアと分娩前後の栄養代謝状態ならびに分娩後の疾病発生との関連、日本畜産学会、2018
 7. 長谷川類・岩瀬いづみ・高木智弘・川島千帆、乳用牛における妊娠末期のインスリン抵抗性と採食制御ホルモンとの関連、日本畜産学会、2018
 8. 川島千帆・長谷川類・岩瀬いづみ・高木智弘・近藤萌里・清水隆・松井基純、乳用牛における妊娠末期のインスリン抵抗性と産子の栄養代謝状態および発育との関係、日本畜産学会、2018
 9. Kawashima C, Iwase I, Kondo M, Kato H, Acosta TJ, Kida K, Shimizu T, Matsui M., Insulin resistance during late gestation in Holstein cows is related to their calf metabolism rather than postpartum fertility. 2017
 10. 近藤萌里・加藤葉月・岩瀬いづみ・川島千帆、乳牛における分娩前のルーメンフィルスコアと分娩前後の栄養代謝状態ならびに分娩後の疾病発生との関連性、北海道畜産草地学会、2017
 11. 川島千帆・岩瀬いづみ・加藤葉月・近藤萌里・木田克弥・清水隆・松井基純、乳用牛における妊娠末期のインスリン抵抗性とその産子の栄養代謝状態の関係、日本畜産学会、2017
 12. Kawashima C, Suwanai M, Honda T, Teramura M, Kida K, Hanada M, Gross JJ, Bruckmaier RM, Bollwein H, Miyamoto A, Matsui M., Vaginal discharge evaluated by Metricheck is related to metabolic status and subsequent reproductive performance in postpartum dairy cow, International Conference on Farm Animal Endocrinology., 2015

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：松井 基純

ローマ字氏名：(MATSUI, motozumi)

所属研究機関名：帯広畜産大学

部局名：畜産学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：20374762

研究分担者氏名：木田 克弥

ローマ字氏名：(KIDA, katsuya)

所属研究機関名：帯広畜産大学

部局名：畜産学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：70419216

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。