

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25292162

研究課題名(和文)代謝プログラミングによるウシ産肉制御システム構築：胎児期と新生時期の代謝制御機構

研究課題名(英文)Development of Cattle Production System by Metabolic Programming: Metabolic Regulation System during Fetus and Neonate

研究代表者

後藤 貴文 (GOTOH, TAKAFUMI)

九州大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70294907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、胎児期から生後の初期成長期の各臓器の形成・成熟の感受性の高い、いわゆる可塑性の高い時期の栄養環境により、その後の動物体の代謝システム、特に肝臓、骨格筋および脂肪組織の代謝に多大な影響を及ぼすことが報告されている。エピジェネティクス研究と関連して代謝プログラミングとも呼ばれる。黒毛和種において胎児期プログラミング効果についてDOHaD現象と同様、妊娠期の栄養の制限により、肥満体質になる可能性の一端が示された。初期成長期プログラミング効果については、初期成長期の栄養は、特に骨格筋の形態学的、生理学及び種々の因子の分子生物学的な変化を肥育期に及ぼし、産肉性大きく影響することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recent research has discovered a unique phenomenon referred to as ‘fetus and neonatal programming’, which is based on ‘the developmental origins of health and disease (DOHaD)’ concept. These studies have shown that alterations in fetus and early postnatal nutrition and endocrine status may result in developmental adaptations that permanently change the structure, physiology and metabolism of affected animals during adult life. The timing of the perturbation in maternal nutrient availability plays an important role in determining the effect that the fetal and neonatal programming have on the developing placenta or fetus and offspring performance. In this study about Japanese Black cattle, it was suggested that there might be strong effects of maternal and neonatal nutrition on the meat quality and quantity.

研究分野：家畜生産生態学

キーワード：代謝プログラミング 牛 効率的飼養 粗飼料肥育

1. 研究開始当初の背景

近年、輸入飼料に過度に依存している日本の牛肉生産は BSE(牛海綿状脳症)等の発生に見られる食の安全性に関する問題、集約的経営形態から排出される大量の糞尿処理問題、それに関わる環境問題、集約的な飼養形態における家畜福祉等の多くの問題を抱える。ウシは本来、家畜としてヒトが消化できない植物中の粗い繊維質(繊維性の高い通常の動物では消化できない植物多糖資源)を分解し、草資源からタンパク質源としての食肉を生産し、それをヒトに供給するという重要な物資循環機能を担った反芻家畜(草食動物)である。言い換えるとセルロース等からタンパク源を生産するコンバーターのアニマルと言える。

一方、近年、胎児期や生後の初期成長期に受けた栄養刺激により、その後の動物体の代謝システム、体質および形態、さらに最近の研究では、特に肝臓、骨格筋および脂肪組織の代謝に多大な影響を及ぼすことが明らかになりつつある(Gluckman et al., 2007)。近年、実験動物を用いた研究が医学分野で進んでいる。これは DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease: 成長過程の栄養状態や環境因子の作用に起因する疾患の発生) という概念として医学分野で捉えられ、エピジェネティクス研究分野と関連して代謝プログラミングあるいは代謝インプリンティングとも呼ばれる。申請者は、これまでの黒毛和種に関する研究により脂肪交雑の高さ(Gotoh et al., 2009)、骨格筋の組織化学的特徴(Gotoh, 2003)を確認しており、黒毛和種のユニークな能力を示してきた。現在、輸入濃厚飼料に過度に依存した黒毛和種の飼養システムを新しい生物科学的コンセプトを導入して革新し、現在の牛肉生産の問題点を解決したい。そのためには、黒毛和種の飼養を、輸入穀物飼料多給ではなく、本来の草食獣の飼養形態を基盤とする、

すなわち、粗飼料(牧草等、植物資源)を基盤とした肥育システムへ、シフトすることが必要不可欠と考えている。

近年、胎児期の栄養環境とエピジェネティクスについて、マウスやラットの実験動物において、多くの報告がなされている。母親の妊娠期の低栄養は、生まれた子畜の体重及び体脂肪の増加、インスリン抵抗性等を示すことが報告されている。これは、臍細胞機能に重要な転写因子のプロモーター領域の DNA メチル化増加やヒストン修飾による発現現象が伴うことが報告されている。逆に、母親の妊娠期の過栄養も、出生子畜の肥満や糖尿病を示すことが示されている。また、妊娠期の栄養の質においても、メチオニンや葉酸あるいはビタミン等の栄養素の影響も、DNA やヒストンのメチル化動態に影響を及ぼすことも報告されている。これらのことは、胎児期の栄養環境と栄養の質が、生産された子畜の体質に著しい影響を与えることを示しており、畜産分野でこのメカニズムをポジティブに活用することができれば、これまでにない革新的な家畜飼養システムの構築が可能となることが推察される。

2. 研究の目的

申請者は、黒毛和種を用いて、胎児期の栄養環境の差異により、分娩された子畜の代謝がどのように変化するのかについて分子生物学、生理学および形態学的に探索した。初期成長期の代謝プログラミングについては初期成長期の高栄養と低栄養に分け、それらの実験動物から、バイオブシーによる骨格筋等の経時的なサンプリングと、最終的な産肉成績や枝肉の解析により体構成の違いを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 胎児期プログラミングについて:

胎児期プログラミングとして、8頭の繁殖

牛を供試した。妊娠期の分娩前3ヵ月に飼料要求率の60%に制限し(n=4)、一方対照区として、飼料要求率の100%を設定した(n=4)。それらの繁殖牛から生まれた子牛に対して、3ヵ月齢まで、代用乳を哺乳口ポットで飽食として給与した。3ヵ月齢時にバイオプシーにより胸最長筋及び肝を採取し、形態学、生理学および分子生物学的に解析した。これらの牛群は、4ヵ月齢より10ヵ月齢まで、濃厚飼料を多給し、11ヵ月齢より放牧肥育している。

2) 初期成長期プログラミングについて：

初期成長期の代謝プログラミング処理として、哺乳期から高栄養で飼養し、10ヵ月齢以降は粗飼料で肥育した牛群の産肉性について検討した。供試牛として、半兄弟の黒毛和種去勢雄牛を用いた。粗脂肪割合の高い代用乳(粗蛋白26%、粗脂肪25.5%)の強化哺乳(1800g/日)と濃厚飼料の多給により10ヵ月齢時まで高栄養とした代謝プログラミング区(MP区、n=12)および通常哺乳後(600g/日)に粗飼料のみで飼養した粗飼料区(R区、n=11)の2群に分けた。その後11ヵ月齢以降は、両区を同様の環境で、乾草あるいは放牧により一貫して粗飼料で30ヵ月齢まで肥育した。バイオプシーにて成長に伴い胸最長筋サンプルおよび同時に頸静脈より血液サンプルを採取し、形態学、生理学および分子生物学的に解析した。

4. 研究成果

1) 胎児期プログラミングについて：

黒毛和種における妊娠後期の40%の栄養制限により、その仔牛は、栄養要求量100%の母畜から生まれた仔牛に比較して、胸最長筋内の脂肪形成に関連した遺伝子発現が有意に高く変化することを確認した。また、筋線維型構成もいわゆるII型筋線維が多くなることが、示唆された。黒毛和種における胎

児期の代謝プログラミングの可能性が示唆された。

2) 初期成長期プログラミングについて：

産肉性に関して、出荷時体重および肉質に関連した骨格筋内脂肪割合は、MP区でR区よりも有意に高かった。半丸枝肉における骨格筋と脂肪割合に関して、両区間で差異はなかった。これらのことは、両区で廃棄される枝肉の脂肪割合は変わらず、産肉性と胸最長筋の脂肪交雑度は、MP区で向上することが示された。胸最長筋内の脂肪酸構成において、牛肉の風味に関わるオレイン酸、その他不飽和脂肪酸等の割合がMP区でR区よりも有意に高かった。組織化学的に解析した胸最長筋の筋線維型構成は、両区間で大きな差異は認められなかったが、筋線維サイズがMP区でR区よりも大きかった。これらのことは両区の牛肉で風味や物理性が異なることを示した。

骨格筋のマイクロアレイ解析により、特異的な発現変動を示す遺伝子の網羅的探索を行ったところ、両区間で2倍以上の発現差異を示した遺伝子は、8,759個であった。骨格筋内の脂肪形成に関連する因子群のメッセンジャーRNA発現をリアルタイムPCR法により解析した。脂肪細胞分化に関連したPeroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)、PPAR α 、CCAAT/enhancer-binding protein alphaの発現は、10ヵ月齢時にMP区でR区よりも有意に高かった。初期成長期の高栄養処理後、粗飼料に飼料を切り替えた14から20ヵ月齢まで有意な差異は一旦消失したが、30ヵ月齢時に再びMP区で有意に高くなった。その他、脂肪形成に関連した5つの因子の発現でも同様の傾向を示した。これらのことは、粗飼料肥育時の20ヵ月齢以降から出荷までに骨格筋内の脂肪形成が、MP区で亢進されたことを示し、それが屠畜後の胸最長筋内の脂肪交雑度の差異に反映されたと推察された。この

詳細なメカニズムに関しては、DNAのエピジェネティクス修飾等、さらなる解析を要するが、大家畜における初期成長期の高栄養処理が、代謝プログラミング効果として肥育終了時の肉質に影響したことは、畜産研究分野の科学的知見として意義が大きい。また、さらなるメカニズム解明のために、メタボローム解析及びDNAメチル化動態の解析等も行っており、次回の報告書には、結果を記載したい。

以上要するに、本研究は、代謝プログラミングと国内の植物資源を活用した粗飼料肥育における肉質の改善と、持続可能で資源循環型の新たな牛肉生産システムの構築に代謝プログラミング効果が寄与することを提示した

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

1. 後藤貴文. 代謝プログラミングの牛肉生産への応用. *アグリバイオ*, vol.1, No5:88-95. 2017.
2. Takahashi, H., A. Matsubara, A. Saito, O. Phomvisith, A. Shiga, H.T. Mai, T. Sugino, C. D. McMahon, T. Etoh, Y. Shiotsuka, R. Fujino, M. Furuse and T. Gotoh. Higher Intake of milk-replacer pre-weaning enhances post-weaning insulin-like growth factor 1 levels in Japanese Black cattle. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 8, 2017.
3. Albrecht, E., A., L. Schering, Y. Liu, K. Komolka, C. Kühn, K. Wimmers, T. Gotoh, and S. Maak. Factors influencing bovine intramuscular adipose tissue development and cellularity. *Journal of Animal Science*, Accepted on 20th Nov. 2016.
4. Ouanh, P., Takahashi, H., Ha, M.T., Shiotsuka, Y., Matsubara, A., Sugino, T., McMahon, C., Etoh, T., Fujino, R., Furuse, M. and Gotoh, T. Effects of nutrient status on hormone concentration in the somatotropin axis and metabolites in the plasma and colostrum of Japanese Black cows. *Animal Science Journal*, 88, 4, 643-652(2017)
5. Albrecht, E., Komolka, K., Ponsuksili S., Gotoh, T., Wimmers, K. and Maak, S. Transcriptome profiling of *Musculus longissimus dorsi* in two cattle breeds with different intramuscular fat deposition. *Genomics Data*, 7, 109-111 (2016).
6. Gotoh, T. and Joo, S.T. Characteristics and health benefit of highly marbled Wagyu and Hanwoo beef. *Korean Journal of Food Science and Animal Resources*, 36, 709-718 (2016)
7. 後藤貴文. 田中畜産の放牧敬産牛の哲学～黒毛和牛但馬牛の繁殖経営と放牧敬産牛肉の販売～. *畜産の情報*, 326, 43-50 (2016)
8. 後藤貴文. 和牛の代謝インプリンティングと体質制御 (その 2). *畜産技術*, 738, 12-16 (2016)
9. 後藤貴文. 和牛の代謝インプリンティングと体質制御 (その 1). *畜産技術*, 737, 2-5 (2016)
10. 後藤貴文. エピゲノムの食料生産への活用: 代謝プログラミングのウシ産肉制御機構のメカニズム解明と応用. *Bio Clinica*, 31, 100-108 (2016)
11. Roh, S.G., Suzuki, Y., Gotoh, T., Tatsumi, R. and Katoh, K. Physiological roles of adipokines, hepatokines, and myokines in ruminants. *Asian-Australasian Journal of Animal Science*, 29, 1-15 (2016).
12. Matsubara, A., Takahashi, H., Saito, A., Nomura, A., Khounsaknalath, S., McMahon, C., Fujino, R., Y. Shiotsuka, Y., Etoh, T., Furuse, M. and Gotoh, T. Effects of a high milk intake during the pre-weaning period on nutrient metabolism and growth rate in Japanese Black cattle. *Animal Science Journal*, 87, 1130-1136 (2016)
13. 後藤貴文. 代謝プログラミングによる和牛の体質制御に関する研究. *栄養生理研究会報*, 59, 69-78 (2015).
14. Gotoh, T. Potential of the application of epigenetics in animal production. *Animal Production Science*, 55, 145-158 (2015)
15. Gotoh, T., Takahashi, H., Nishimura, T., Kuchida, K. and Mannen, H. Meat produced by Japanese Black cattle and Wagyu. *Animal Frontiers*, 4, 46-54 (2014)
16. Shirouchi, B., Albrecht, E., Nuernberg, G., Maak, S., Samadmanivong, O., Nakamura, Y., Sato, M., Gotoh, T. and Nuernberg, K. Fatty acid profiles and adipogenic gene expression of various fat depots in Japanese Black and Holstein steers. *Meat Science*, 96, 157-164 (2014)
17. 後藤貴文. 代謝インプリンティングを基盤とした子牛の成長と産肉性. *家畜感染症学会報*, 3, 129-138 (2014)
18. Albrecht, E., Kuzinski, J., Komolka, K., Gotoh, T. and Maak, S. Localization and abundance of early markers of fat cell differentiation in skeletal muscle of cattle

during growth – Are DLK1-positive cells the origin of marbling flecks? Meat Science, 100, 237-245 (2014)

19. 後藤貴文, 衛藤哲次, 塩塚雄二. 放牧や粗飼料を主体とした牛肉生産の可能性, 食肉の科学, 54, 2, 147-153 (2013).
20. Ebara, F., Inada, S., Morikawa, M., Asaoka, S., Isozaki, Y., Saito, A., Etoh, T., Shiotsuka, Y., Roh, S.G., Wegner, J. and Gotoh, T. Effect of nutrient intake on intramuscular glucose metabolism during early growth stage in crossbred steers (Japanese Black male × Holstein female). Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 97, 684-693 (2013)

〔学会発表〕(計 20 件)

1. 後藤貴文 (招待講演). 代謝プログラミングによる和牛の体質制御と新しい和牛牧草牛の可能性について. とちぎの和牛を考える会 (平成 28 年 11 月 22 日, 那須塩原市 ホテルエピナル那須)
 2. 後藤貴文 (基調講演). 自給飼料 100% で和牛生産の意義. 第 13 回資源循環型牛肉生産シンポジウム 2016 ~ 自給飼料 100% での牛肉生産への挑戦 ~. 帯広市 (とちぎプラザ) 平成 28 年 11 月 11 日.
 3. Gotoh, T. (招待講演) Metabolic programming and intramuscular adipogenesis. Triennial Growth and Development Symposium: New Perspectives on Intramuscular Adipo Tissue (American Society of Animal Science) (Salt Lake City, USA, 2016).
 4. 後藤貴文 (講師). 代謝インプリンティングを活用した増体技術. 全農畜産技術講習会 肉用牛専門コース「肉配営業推進会議」, 全農畜産技術中央講習所, 茨城県つくば市, 平成 28 年 6 月 30 日.
 5. 後藤貴文 (招待講演). 「代謝プログラミングとその畜産への応用の可能性」. 日本畜産学会第 121 回大会 シンポジウム, 動物栄養と機能 ニュートリゲノミクスとニュートリジェネティクスの応用 動物の代謝特性を制御・固定する栄養学 (平成 28 年 3 月 28 日, 東京都武蔵野市, 日本獣医生命科学大学)
 6. 後藤貴文 (招待講演). 「未来の畜産へ一歩進みたい: 日本の草を基盤とした代謝プログラミングと ICT による牛肉生産の大構造改革」. 山口県平成 27 年度畜産研修会 (平成 28 年 2 月 24 日, 山口県周防市, 周東勤労青少年ホーム)
 7. 後藤貴文 (招待講演). 「QBeef へのこれまでの道, これからの道」. Library Lovers' キャンペーン 2015 九州大学独自企画 「Talking Night」 (平成 27 年 10 月 29 日, 箱崎キャンパス中央図書館)
 8. 後藤貴文 (招待講演). 「代謝プログラ
- ミングによる和牛の体質制御に関する研究」. 家畜栄養生理研究会 (平成 27 年 11 月 14 日, 滋賀県)
 9. 後藤貴文. 「未来に向けて: 代謝プログラミングを用いた牛肉生産への挑戦」. NOSAI 連宮崎, 平成 27 年度診療獣医師講習会 (2015 年 8 月 28 日, 宮崎市)
 10. 後藤貴文. 九州大学ブランドビーフ Q Beef: 日本の植物資源をタンパクに変えるビジネスで国土の保全と農業の活性化を目指す. Food Expo Kyushu セミナー (福岡市, 平成 27 年 10 月 7 日)
 11. 後藤貴文 (招待講演) 代謝インプリンティングによる良質赤身肉生産への挑戦. 平成 26 年度 事業化を加速する産学連携支援事業「新たな肉用牛生産シンポジウム ~ 低コスト・省力的な良質牛肉の生産を目指して ~」(主催: 農林水産省, 九州バイオリサーチネット)(佐賀市, 平成 26 年 12 月 12 日)
 12. 後藤貴文 (招待講演) 代謝インプリンティングを基盤とした子牛の成長と産肉性. 第 4 回 家畜感染症学会 (福岡市, 平成 26 年 12 月 6 日)
 13. 後藤貴文. コーディネーター. 第 55 回日本食肉研究会・第 13 回日本産肉研究会合同大会. 平成 26 年 3 月 29 日. 筑波大学.
 14. 後藤貴文. 食肉の量と質を決定する肉用牛のインプリンティング機構. 第 118 回日本畜産学会 日本学術会議シンポジウム 「食肉をつくる細胞とその制御機構」 - 筋肥大と脂肪蓄積のメカニズム解明に向けた新展開 -. 平成 26 年 3 月 26 日 つくば国際会議場. (招待講演)
 15. 後藤貴文. 新しいコンセプトによる国産草資源を活用した和牛肉の生産システムの構築 ~ Q Beef を例として ~. 平成 25 年山口型放牧研究会研修会. 平成 25 年 11 月 29 日. 山口市 (山口県農林総合技術センター講堂) (招待講演)
 16. 後藤貴文・衛藤哲次・塩塚雄二・高橋秀之・阿部剛・齋藤邦彦. ウシの研究からみた DOHaD の理解とその応用の可能性. 第 2 回日本 DOHaD 研究会年会, 東京, 独) 国立健康・栄養研究所 (平成 25 年 6 月 7 日 8 日) (招待講演)
 17. Gotoh, T. (招待講演) Creation of New Feeding Technology: Application of Metabolic Imprinting during the Early Growth Stage in Beef Production in Japanese Black Cattle. The proceedings of BIT 's 3rd Annual World Congress of Agriculture 2013, Hangzhou (Hangzhou Blossom Water Museum Hotel), China September 23-25, 2013
 18. Gotoh, T. (Plenary speech) Kyushu University Brand "Q Beef" strategy. The Proceedings of International Symposium on Agricultural, Food, Environmental and Life Sciences in Asia (AFELiSA), (Gangwon,

Korea, October 29, 2014)

19. Gotoh, T. (招待講演) Potential of epigenetics (application) for meat production of Japanese Black cattle. The proceedings of Hanwoo Experiment Station International Symposium- Novel application to improve Hanwoo meat quality and quantity. (National Institute of Animal Science, RDA, Daegwallyeong Pyeongchang, Korea, September 29, 2014)
20. Gotoh, T. (基調講演). The potential of epigenetics (Application) for animal production. The proceedings of the 1st Joint symposium on the nutrition of herbivores/International Symposium on Ruminant Physiology, 2014. (National Convention Centre, Canberra, Australia, September 11, 2014).

〔図書〕(計1件)

1. 後藤貴文. 13.5. 脂肪交雑の光と影. ウシの科学 (広岡博之編集), 朝倉書店, 東京, 201-207 (2013)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：
*今後、出願予定である。

取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤貴文 (Takafumi Gotoh)
九州大学・大学院農学研究院・准教授
研究者番号：70294907

(2) 研究協力者

高橋秀之 (TAKAHASHI, Hideyuki)

アルブレヒト, エルケ (Albrecht, Elke)

マーク, シュテファン (MAAK, Steffen)

プファフル, ミヒャエル (PFFAFL, Michael)