

キムラ アタル

氏 名 木村 中

本籍（国籍） 宮城県

学位の種類 博士（農学）

学位記番号 連論 185 号

学位授与年月日 令和 3 年 3 月 2 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当論文博士

研究科及び専攻 連合農学研究科

学位論文題目 初期成長期の栄養制御による成長および生理特性に対するプログラミング効果に関する研究 (A Study on metabolic programming effects of nutritional manipulation in early life on growth and physiological property)

学位審査委員 主査 弘前大学教授 松崎 正敏

副査 村元 隆行(岩手 准教授),堀口 健一(山形 教授),房 家琛(弘前 助教)

論 文 の 内 容 の 要 旨

哺乳期子牛の発育停滞や下痢などの疾病による損耗はいまだに少なくない割合で発生しており、養牛産業の生産性向上を左右する大きな課題となっている。また、めん羊の虚弱新生子や出生時に発育遅延のみられる子豚の栄養管理は個々の畜産経営の収益性向上のターゲットとなっている。一方、疫学調査を端緒として見出された初期成長期の栄養条件や発育履歴によって生ずる代謝プログラミング現象は齧歯類や家畜動物を含む動物実験モデルでの解析を通して、その発現過程においてエピジェネティックな遺伝子発現制御による個体の生理特性の改変・修飾が関与していることが明らかにされつつある。しかしながら、周産期および初期成長期の家畜の産業レベルでの生産性を損なわない範囲での栄養管理が、成長や代謝、免疫機能など家畜生産に関わる生理特性の形成に及ぼす長期的な影響については不明な点が多い。本研究では、周産期のめん羊母子ならびに哺乳期マウスの栄養制御が、産子の成長ならびに産肉性や免疫機能に関わる生理特性に対するプログラミング効果の発現様相について解析した。

はじめに、妊娠末期の母めん羊に同一エネルギー含量でタンパク質レベルを制限した混合発酵飼料を給与した際の母畜の増体、分娩成績ならびに産子の成長と飼養成績、生理特性に対する影響を調べた。妊娠末期約 33 日間の給与タンパク質制限は、栄養バランスを整えた混合発酵飼料を給与した対照群と比較して、妊娠末期の平均日増体量が平均 305 g から 180g へと低下した。その間の血漿中尿素態窒素濃度も対照群の 14.3mg/dL から 3.9mg/dL へと大きく低下したが、その他の代謝成分やインスリンの血漿中濃度には妊娠末期の給与タンパク質制限の影響はみられなかった。産子の生時体重には母めん羊の妊娠末期の栄養制御の影響が認められず、8 週齢の離乳時の産子の体重にも群間差がみられなかったが、24 週齢時の体重および離乳から 24 週齢時の離乳後の増体速度が妊娠末期にタンパク質制限に曝された母畜の産子において大きくなった。さらに、24 週齢時に実施したと畜解体調査においてタンパク質制限群の産子では腸間膜脂肪の増大と第 4 胃重量の減少が観察されたが、その他の臓器重量には群間

差は認められなかった。肝臓、最長筋、腎臓周囲脂肪および皮下脂肪における遺伝子発現レベルに差は認められなかった。以上の結果から、母畜の妊娠末期にタンパク質のみを制限するような穏やかな栄養制御が産子の離乳後の増体や内臓脂肪蓄積など産肉性に関わる形質に影響しうることが明らかとなった。

続いて、双子の新生子めん羊の一方のみに出生後1週間牛用初乳を追加給与して新生子期の栄養強化を試みた。しかしながら、初乳追加給与群において出生後1週間の日増体量を生時体重で除した補正日増体量の低下や3日齢時の血漿中コルチゾール濃度の上昇などが認められ、哺乳瓶を用いた初乳の追加給与が新生子めん羊に対してストレスとなったものと推察された。その後、自然哺育で飼育した9週齢時までの増体や血漿中の代謝成分やコルチゾール、免疫グロブリン濃度などには追加給与の影響はみられなかったが、9週齢時にと畜解体調査した結果、脾臓の相対重量の低下や腹腔内脂肪重量の増加傾向が認められた。また、哺育中に実施したLPSの静注負荷試験時の直腸温の上昇反応には初乳追加給与による攪乱が窺われたが、LPS負荷後の血漿中TNF- α 濃度や糞中IgA濃度には影響は認められなかった。

哺乳中の栄養強化が離乳後の増体や免疫機能に及ぼす長期的影響を明らかにするために、ICRマウスの出生直後の一腹産子数を4頭に調整して哺乳量増加区を設けて、一腹産子数10とした対照区と比較した。3週齢の離乳時に生じた体重の違いが離乳後8週齢時においても継続して、一貫して哺乳量増加区の増体が優れ体重が大きかった。代謝体重あたりの飼料摂取量には差がなかったが、飼料効率は哺乳量増加区で劣っていた。哺乳量増加区では離乳時の心臓が小さく、胸腺が大きくなる傾向が見られた。胸腺におけるサイトカインのmRNA発現を調べたところ、哺乳量増加区において3週齢時だけでなく8週齢時においても発現レベルの上昇が観察された。すなわち、哺乳期の栄養が離乳後の増体や飼料効率に影響するだけでなく、免疫機能にもプログラミング効果を有することが示された。

以上のように、初期成長期の栄養制御は離乳後の産子の成長や生理特性に不可逆的なプログラミング効果を及ぼしうることから、新生子期の損耗率低下や発育促進にとどまらず、産肉性制御や免疫機能の向上につながる飼養管理技術開発に応用可能なことが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

ウシ、ブタおよびめん羊の新生子期および哺乳期における発育停滞や下痢などの疾病による損耗はいまだに少なくない割合で発生しており、飼養管理技術の改善による畜産経営の収益性向上のターゲットとなっている。一方で、初期成長期の栄養や成長履歴の違いが個体の様々な生理形質に不可逆的な影響を引き起こすプログラミング現象の存在が明らかにされつつある。本研究では、周産期のめん羊母子ならびに哺乳期マウスの栄養制御が、産子の成長ならびに産肉性や免疫機能に関わる生理特性に対するプログラミング効果の発現様相について解析した。

はじめに、妊娠末期の母めん羊に同一エネルギー含量でタンパク質レベルを制限した混合発酵飼料を給与した際の影響を調べた。母畜の妊娠末期にタンパク質のみを制限するような穏やかな栄養制御は、妊娠末期母めん羊の増体の停滞や血漿中尿素態窒素レベルの低下などを引き起こしたが、産子の生時体重には影響しなかった。産子の血液生化学像や糖インスリンホメオ

スタシス、成熟期における遺伝子発現レベルなどにも差は認められなかったが、産子の離乳後の増体や内臓脂肪蓄積の亢進など産肉性に関わる形質に影響しうることが明らかにした。

続いて、新生子めん羊への初乳追加給与による栄養強化を試みたが、増体の停滞や血漿中コルチゾールレベルの一過性の上昇などが認められ、追加哺乳処置自体がストレスとなり得ることを示す結果を得た。その後の自然哺育中の増体や血漿中の代謝成分やコルチゾール、免疫グロブリン濃度などには追加給与の影響はみられなかったものの、9週齢時における脾臓の相対重量の低下や腹腔内脂肪重量の増加傾向が認められた。また LPS の静注負荷試験時の直腸温の上昇反応にも初乳追加給与による攪乱が窺われ、新生子期の飼養管理が免疫機能の発達に影響する可能性を示した。

さらに、哺乳中マウスの一腹哺育頭数の調整により栄養制御を行い離乳後の増体や免疫機能に及ぼす長期的影響を調べた結果、離乳時に生じた体重の違いが成熟期においても継続した。離乳後の飼料摂取量には差がなかったが、飼料効率は哺乳量増加区で劣り、離乳時の臓器重量のみならず、胸腺におけるサイトカインの mRNA 発現レベルの変化が成熟期においても継続していたこと。すなわち、哺乳期の栄養が離乳後の増体や飼料効率だけでなく、免疫機能にもプログラミング効果を有することを明らかにした。以上のように、初期成長期の栄養制御は離乳後の産子の成長や免疫機能などの生理特性にも不可逆的なプログラミング効果を及ぼしうることが明らかとなった。

以上より、本審査委員会は、「岩手大学大学院連合農学研究科博士学位論文審査基準」に則り審査した結果、本論文を博士（農学）の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

1. 木村中，房家琛，鈴木裕之，松崎正敏（2021）

一腹産子数調整による哺乳量の増加がマウスの成長および免疫機能に及ぼす影響

日本畜産学会報 92 (1), 63-70.