

博士論文要約 (Summary)

氏 名 木村 中

タイトル	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
<p>第1章 序論</p> <p>本研究の背景となる以下の知見および概念について解説し、本研究の目的を示す。ヒトの生活習慣病リスクが、胎児期ないし新生子期の栄養環境、あるいは発育履歴に影響されるとするプログラミング仮説について多くの疫学調査研究や齧歯類の実験動物を用いたモデル系で明らかにされてきた。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。この代謝プログラミング現象の発現制御によって家畜の生産性を制御しようとする試みがなされているものの、実用的な飼養技術に応用されるには至っていない。一方で、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。近年、新生子期の生体防御を初乳経由で母畜から獲得する移行抗体に依存している家畜動物の生理特性の確立に初乳中のホルモンその他の生理活性物質が少なからぬ影響を有しているとするラクトライン仮説が提唱されて注目を集めているが、哺乳期の栄養がその後の強健性や免疫機能に及ぼす影響は実験データが十分でない。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も不明な点が多く残されている。そこで、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。</p> <p>第2章 妊娠後期めん羊における低タンパク質飼料給与が産子の成長、代謝特性、内臓脂肪蓄積および関連遺伝子の発現に及ぼす影響</p> <p>本章ではめん羊胎子期のタンパク栄養の違いが出生後の生産形質と生理特性に及ぼす影響を調べた。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場合して、母畜の増体、分娩成績ならびに産子の成長と飼養</p>	

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、母畜の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。しかしながら、24 週齢時の体重および離乳から 24 週齢時までの離乳後の増体速度は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。22 週齢時にインスリンならびにグルコース負荷試験を実施したところ、性差は認められたものの、胎子期の栄養処理の影響はみられなかった。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いて、それぞれの組織の分化や成長、代謝に関わる遺伝子の発現レベルを RT-PCR 法により調べたが、胎子期のタンパク質栄養による影響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を行うと、グルコース-インスリン恒常性や成長やエネルギー代謝、脂肪細胞分化に関与する遺伝子群の発現量の変化を介することなく、出生後の増体の促進や内臓脂肪の蓄積量を増加させることが明らかになった。このことは、胎子期の栄養制御により産子の成長および脂肪蓄積を制御できる可能性が示唆するものと考えられた。

第 3 章 子めん羊への初乳追加給与が哺乳中の成長、血中成分および LPS 負荷試験応答に及ぼす影響

続いて、出生後新生子期の栄養強化の影響を調べることを目的に、双子の新生子めん羊の一方にのみに出生後 1 週間牛用初乳製剤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が観察された。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たことから、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。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、経時的に実施した 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。以上より、本研究で実施した出生後 7 日間の初乳製剤の追加給与は、人為的な哺育作業が産子のストレスとなったものと考えられた。このような新生子期のストレスにより、脾臓の発達が抑制され、抗原感作時の発熱応答の低下をもたらし、初乳の追加給与期間中の増体抑制および離乳時の免疫機能が

抑制される可能性が示された。

第4章 マウスの一腹哺乳匹数調整による哺乳量の増加が成長および免疫機能に及ぼす影響

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、マウスの哺乳期の哺乳量増加は血中 IgG 濃度の一時的な低下を引き起こすものの、離乳時の胸腺サイズの増大、抗原感作時の自然免疫の応答性増大を引き起こすことが示唆された。さらに、成熟期においても哺乳期の増体促進が持続され、抗原感作時の IL-10 および TNF- α の産生を増大させる可能性が示された。

第5章 総合考察

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脂肪蓄積、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が明らかとなった。また、哺乳期の栄養強化が離乳後の免疫機能にも持続的な影響を引き起こしうることが示されたことから、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示唆された。