

総説

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

後藤貴文

九州大学大学院農学研究院（農学部附属農場高原農業実験実習場）
〒878-0201 大分県竹田市久住町大字久住字鶴が笹 4045-4

【要約】

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質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質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、胎子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。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。著者らは、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、骨格筋の組織化学的特徴を確認しており、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、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して、代謝インプリンティングを組み合わせることで、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したいと考えている。本総説では、代謝インプリンティングに関する研究の背景と著者らの取り組みを紹介しながら、子牛の成長と産肉性、さらには、新しい牛肉生産システムの可能性を論じる。

キーワード：Cattle、metabolic imprinting、early nutrition、growth

【はじめに】

子牛の哺乳期は、非常にデリケートである。牛飼養の現場では、多く飼養者が感じていると思うが、豊富な草量のある放牧地で母子放牧していて、十分な乳量が授乳されていても下痢症の子牛もいれば、下痢症の全く心配ない個体も

いる。また、早期に母子分離を行い、子牛に対して代用乳に移行する場合においても、直ちに切り替えることが可能で、すぐに相当の哺乳量を示す個体もいれば、なかなか代用乳を飲んでくれない個体もいる。また、下痢症を発症して、治療に時間を要する子牛もいれば、まったく下痢症を発症せずに、すくすくと健康に育つ子牛がいる。何が異なるのか。また、そのような健康や増体性に個体差の大きな子牛をどのように

受理：2014年10月17日

してバラツキなく育てていくか、従来から重要な議論的である。近年再び、子牛の哺乳期の重要性が議論されている。畜産分野において、離乳までの飼養は、その後の成長に大きく影響することは、飼養者により経験的に認識されてきた。昨今、医学分野では、エピジェネティクスと関連して、動物のいわゆる体質形成に関して、胎子期のプログラミングやインプリンティングといった概念が、研究テーマとして注目を浴びている。

この概念は、疫学調査から導き出された。すなわち、成熟後の肥満、心臓疾患、高血圧症および糖尿病等の慢性疾患は、遺伝的な要因や成熟後の生活習慣等だけでなく、初期成長期の環境要因、特に栄養環境に大きく影響を受けるという説である [17]。これは一度、初期成長期に栄養刺激を受けエピジェネティックな変化を受けると、成熟後も長期的に影響が続くというものである。すなわち、胎子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、生理および形態、さらに最近の研究では、種々の器官の構造形成にも多大な影響を及ぼすことが明らかになりつつある [18]。近年、これに関して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。

この概念に関連して、有名な疫学調査に“オランダの飢饉”という調査がある。この調査は、オランダのある地域で、非常に心臓疾患の多い地域があり、彼らの生涯を詳細に疫学調査したところ、彼らの胎子期にあたる 1944-1945 年に、彼らの母親が暮らしていた地域が戦火にあり、ドイツ軍により食料封鎖された。そのため彼を身ごもっていた母親は、(推定) 1 日約 700 kcal しか食することができなかった。この調査結果をもとに最近の研究で、胎子期の母親の栄養が少なく出生時の体重が小さいことは、成熟後の肥満、心臓疾患、糖尿病や高血圧の発症と密接に関連していることが明らかとなっている [3, 18, 45]。胎子は母親の栄養から、出

生後自分の生きていく環境を、特に栄養状態からモニタリングし、その環境に合わせて、体のサイズや体の代謝をセットアップしていくという仮説が唱えられるようになった。そのためこの概念は“Predictive Adaptive Response (予測適応反応)”とも言われる [18]。特に、人においては、出生後に栄養環境における“mismatch”が起こり、この mismatch が様々な疾病に起因していることが明らかとなった。オランダの飢饉においても、食料封鎖を受けていた地域の母親から出生した新生児は、戦争が終了したことにより、栄養環境が改善されたことが、胎子期のモニタリングにより準備していた体のサイズと代謝系との間に“mismatch”を生み、成人後の疾病に大きく影響したことが明らかとなった。この DOHaD 仮説をもとに、医学分野では胎子期や新生児期の栄養を変化させ、その子畜がどのような表現型や体質をもつのかに関して様々な研究が行われている。この概念は、1) 胎子期および初期成長期の限られた期間の可塑性時期あるいは感受性時期 (critical window) の現象であること、2) critical window における栄養刺激等において、一度変化した代謝システムは、その後は一貫して変化しないこと、3) 器官の形態変化等も伴うこと、および 4) critical window における栄養刺激の量的差異が、その後の表現型の変化に反映されること、主にこれら 4 つの要因により評価される [45]。この概念は、動物生産システムの高度化を研究している畜産分野においては、大いに興味深く、生産技術に応用できるものと確信している。また、家畜の免疫や健康にも大いに影響するものである。この総説では、この概念を“代謝インプリンティング”と呼び、これによる子牛の成長と産肉性に関して論じる。

[胎子期インプリンティング]

この概念は、Conrad Waddington 博士によって名づけられた“エピジェネティクス”と関連している [47]。エピジェネティクスは、DNA 配列を変えるものではなく、DNA 修飾に関わる変化である。エピジェネティクスによる修飾には、おもに 3 つのパターンがある。一つは DNA メチル化、ヒストン修飾、および non-coding microRNA である [6, 16, 47]。これ

らの中で特に DNA メチル化およびヒストン修飾は、栄養環境に影響を強く受ける。したがって、この修飾機構を応用的に使えば、人工的な栄養刺激による制御の可能性もある。

胎子期のインプリンティングあるいはプログラミングに関して多くの研究がある。特に胎子期の貧栄養、あるいは子宮内胎子発育遅延 (intrauterine growth retardation : IUGR) 処理による、その仔畜に関する影響を見る研究である [25]。これらの研究では、仔畜の出生時体重は小さいが、その後の成長により胎子期に通常の栄養環境であった仔畜に追いつく (catch-up-growth)。しかしながら、特に脂肪の多い食事により脂肪蓄積亢進、グルコース耐性異常、インスリン耐性が起こる。これは、胎子期や新生仔期のレプチンのサージによるエネルギー代謝の変化が関与していることが報告されている [11]。また胎子期の発育遅延は、腎臓のネフロン数の減少や骨格筋内のミトコンドリアの機能不全を起こすことも報告されている [32]。また、出生時の体重に密接に関連した成長ホルモンーインスリン様成長因子軸 (GH-IGF-I) も、胎子期の栄養により調節を受ける [26、35]。一方、母親の妊娠期の BMI (body mass index) の値の大きさは、その子供の肥満の度合いの指標であることが報告されている [7]。加えて母親の妊娠期に摂取するタンパク質と葉酸の割合は、仔畜の離乳後の肝臓における DNA メチル化動態やグルココルチコイドレセプターや PPAR (peroxisomal proliferator-activated receptor) の発現に影響する [28]。

畜産における食肉生産という観点から胎子期における骨格筋の形成を考えると、胎子期の栄養は、まず優先的に重要な器官、例えば、脳、心臓、肝臓などの主要器官の形成に用いられ、骨格筋の優先度は低い [5、8]。そのため、骨格筋への栄養シグナルが減少すると、Wnt (Wingless and Int) シグナルに作用し β アクチンを介して幹細胞からの筋細胞分化レベルが低下し、逆に脂肪細胞分化抑制レベルが低減する [10、31]。一方、逆に母畜の過剰な栄養摂取、あるいは母畜の肥満は、炎症という現象により、NFkB (nuclear factor-kB) および JNK (c-Jun N-terminal kinase) シグナルを介して、筋細胞分化を抑制し、脂肪細胞分化を亢進する [11]。

反芻動物における研究では、妊娠期の栄養環境は、胎子の筋形成、脂肪形成および結合組織等形成に影響する [10、11、12、13]。妊娠初期の栄養レベルは、筋細胞の数の変化に影響し、妊娠末期の栄養は、胎子の筋線維のサイズに影響する [10]。また、脂肪形成に関しては、妊娠期全般にわたる栄養が影響し、その影響は生後の離乳時期頃 (約 250 日齢) まで残っていく [13]。妊娠期の貧栄養による筋線維の数の減少に関してアミノ酸を介したシグナル伝達を行う mTOR (mammalian target of rapamycin) の影響も報告されている [15、23]。妊娠期の貧栄養による mTOR 発現の低下は、筋芽細胞の増殖を低下させ、2 次形成筋細胞の減少を導き、結果として筋量の低下をもたらす [50]。それが間接的に肥満の要因となる。動物種によりその影響の性差があることも報告されている [33]。動物種によっても、あるいは反芻動物間でも、妊娠期の栄養が仔畜に与える効果は、胎盤構造の差異などの影響で異なる [44]。

妊娠牛にタンパク質を補助飼料として与えることで、与えない妊娠牛と比較して、それらの雌仔畜の 205 日齢の体重増加、離乳時体重の増加、妊娠確定時の体重増加および受胎率の増加が認められている [29]。

この代謝インプリンティングという概念を、畜産分野、特に肉牛生産において、積極的に応用していく場合、現在のところ妊娠した母畜を、大きな牛群で、妊娠期のステージごとに個体管理して、栄養を詳細に制御していくことは物理的に難しい。もちろん実験的にはできないシステムではない。しかしながら、例えばアメリカのような広地放牧地をもった国で放牧飼養の母牛を栄養コントロールする場合、牛群に補助飼料を給与することは可能であるが、妊娠期のステージを詳細に同期化させる難しさや気象の違い等、あるいは時に干ばつ等の発生による牧草の減少もあり、自然環境の変化も考慮せねばならず、課題が多い [10、37]。

[新生仔期の代謝インプリンティング]

代謝インプリンティングは、胎子だけでなく、新生仔期も感受性の高い時期であり、インプリンティング効果が認められる。先に述べた DOHaD 研究においても、この新生仔期に焦点

を当てて研究しているグループもある。Weaverら(2004)は、ラットを用いた実験で、母畜から舐め行動や毛繕い等の母子行動による刺激を受けた仔畜は、大脳辺縁系の海馬におけるグルコシルコリドレセプター遺伝子のプロモーター領域のエピゲノムを変化させることを報告した[48]。このことは、母畜から新生仔期に母子行動によるケアを受けた子畜は、その後ストレスに対する抵抗性が高くなることを示唆する。初期成長期に高炭水化物の代用乳を哺乳したラットでは、臍島の機能を変化させ、成熟後にインスリン分泌レベルが高く維持され、結果として肥満となる[1, 41]。マウスの新生仔期に、ゲノムワイドなDNAメチル化のプロファイリングを行うと、DNAメチル化動態の変化が認められた[46]。同様に新生仔期のマウスの脳下垂体において、神経性細胞と非神経性細胞により、DNAメチル化動態が異なっており、この時期の栄養環境における中枢機能の変化も示唆されている[27]。Ebaraら(2012)は、新生仔期のマウスの肝臓において、脂質代謝に関わる特定の遺伝子のみ、すなわちグリセロール3リン酸にアシル基を導入する脂肪合成の律速酵素遺伝子GPAT1(glycerol-3-phosphate acyltransferase 1)が特異的にDNAメチル化による制御を受けることを報告した[14]。マウスの実験により肝臓の脂質代謝機能は、胎子期だけでなく、新生仔期に暴露された栄養環境により、エピジェネティクス修飾を受けて制御されている可能性が高い。以上、これらのことは代謝インプリンティングに関して新生仔期も重要な感受性期、いわゆる“critical window”であることを示唆している。

[初乳の重要性：ラクトクライン仮説]

初乳の摂取は新生子牛の栄養源、あるいは受動免疫獲得において重要である。近年、初乳の重要性はそれだけでなく、その後の種々の生産性にも関わることが報告されはじめている。例えば、雌子牛にとって初乳の摂取は、将来の乳生産の量に影響することが報告されている。初乳を2リットルしか飲んでいない個体と4リットル飲んだ個体を比較すると、その雌子牛が成熟して生産する第1期と第2期の乳生産量が10-15%多くなった[9]。このことは初乳に含

まれているある種のホルモンが、子牛の消化管の形成と発達、消化酵素の生産レベル、栄養吸収レベルの調節に関連していると示唆された[2]。生後15-2か月齢までの、全乳は、代用乳を与えられた子牛と比較して、その子牛が将来生産する乳量を増加させる[2]。この要因として全乳中に含まれるレプチンのレベルが、代謝系を変化させ、亢進させ、成長後の摂食量の増加につながり乳量増加に導かれたのではないかと考察されている。乳腺の発達は、胎子期、二次性徴期、妊娠期および泌乳期のフェーズに分けられる。二次性徴期の過食は乳腺の発達に大きく影響する。トウモロコシを主体とした飼料給与は、アルファルファ主体の飼料給与と比較して乳腺のDNAの減少を招く[39]。Schoonmaker(2013)は、彼の総説の中で、子牛において生後2か月間に成長のよい乳牛子牛のこれまでの報告をまとめると、24か月齢時の体重が重くなっており[30, 36]、性成熟が早くなり[34]、乳生産量が増加していた[30]。これらのことは初期栄養のレベルは乳腺の発達に影響しうるものと示唆された[39]。初乳には、インスリン、IGF-I、リラクシンおよび他の成長因子やホルモンが含まれており、それらは子牛の発達過程に影響する。それらは結果として動物の飼料利用効率に影響する[42]。これらはラクトクライン仮説として、初乳に由来する因子は特定の器官や生理機能にエピジェネティックな変化をもたらすのではないかと考えられている[4, 42]。

著者の研究室では、初乳ではないが、成分の異なるミルクを用いて、子牛の成長や増体にどのように影響するかを調査した(Gotohら、未発表データ)。生後4日から90日齢まで次のような代用乳を、哺乳ロボットを用いて黒毛和種子牛に哺乳した。1) 高脂肪代用乳(crude protein 26%, crude fat 25.5%)を1日最大1.8kg給与するHF群(n=12)、2) 高脂肪代用乳(crude protein 26%, crude fat 25.5%)を1日最大0.6kg給与するLF群(n=11)、3) 高炭水化物代用乳(crude protein 26%, carbohydrate 50%, crude fat 10%)を1日最大1.8kg給与するHC群(n=6)、4) 高タンパク(低脂肪)代用乳(crude protein 28%, crude fat 18%)を1日最大1.8kg給与するHP群(n=4)

を設定して、増体や生理的な解析を行った。スターターと乾草は飽食とした。DG (kg/day)はHF群で最も大きく、ついでHP群、HC群と続き、LF群で最も小さかった ($P < 0.05$)。体高の伸び幅では、HF群、HP群、HC群で変わらず、それに比較してLF群で有意に低かった ($P < 0.05$)。体長の伸び幅では、HP群に比較して、LF群とHC群で有意に小さくなった ($P < 0.05$)。胸囲の伸び幅はHF群で、その他の群よりも有意に大きかった ($P < 0.05$)。血中のIGF-Iの濃度は、HF群で、LF群に比較して有意に高かった ($P < 0.05$)。血中グルコースでは、HC群で他の群よりも有意に低い値を示した ($P < 0.05$)。骨成長の指標となる血中のBAP (bone alkaline phosphatase) では、HP群で、その他の群よりも有意に高くなった ($P < 0.05$)。血中のNEFAは、処理群間で有意な差異を示さなかった。初期成長期の摂取タンパク質の量は、DG、体高、体長、血中IGF-IおよびBAP濃度と正の有意な相関関係が認められ ($P < 0.01$)、摂取脂肪の量は、DG、胸囲および血中グルコース濃度と正の有意な相関が認められた ($P < 0.01$)。摂取炭水化物量は、DG、体高と有意な正の相関関係が認められた ($P < 0.01$)。以上のように代用乳の質と量は、子牛の増体と生理に著しい影響を与える。また、今回代用乳を多給する強化哺育等も実施した。確かに下痢は発生するが、重篤な症状におちいる個体はおらず、良好な成長を見せた。また、下痢症以外の疾病も少なくなった。この点、代用乳を十分に給与することは、子牛の基盤的な健康を維持すると推察する。

[黒毛和種の牛肉生産システムにおける代謝インプリンティングの応用]

わが国は、世界に類をみない脂肪蓄積能力をもつ黒毛和牛というユニークな品種を持つ。著者の研究グループでは、これまでの黒毛和種に関する研究により、その脂肪交雑能力の高さ [21]、骨格筋の組織化学的特徴 [22] を確認しており、黒毛和種のそのユニークな産肉能力を報告した。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、このユニークな産肉能力を活かしつつ、新しい生物科学的コンセプトを導入し、融合させ革新し、現在の牛肉

生産の問題点を解決したいと考えている。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、シフトしたい。

しかしながら、脂肪蓄積能力の高い黒毛和種においても濃厚飼料を使用せずに、粗飼料のみで肥育あるいは、放牧飼養した場合、そこで生産される牛肉の量および質は、かなり低くなる。粗飼料で肥育した場合の乏しい肉量と肉質という問題を、いかに解決するかというのが難しい課題である。ウシの栄養摂取機構では、ルーメン (草食獣の特殊な大型の胃) での微生物による草中の繊維性植物多糖の分解に相当の時間を要してしまう。すなわち、草食獣であるウシを草で生産するのは、本来の姿であるが、ビジネスが成立する一定期間で出荷するには肉量と肉質に乏しく、現マーケットに耐えうる肉量と肉質のレベルをクリアするための戦略が必要であろう。

これまで論じてきた、代謝インプリンティングの効果は、胎子期だけでなく、少なくとも離乳期まで有効であると考えられている [27、43、46]。著者の研究グループでは、現在、生後の初期成長期、特に哺乳期と育成期の栄養環境により、この代謝インプリンティングを黒毛和種に応用することで、ヒトが消化できない植物資源 (セルロース、ヘミセルロース等) からタンパク質生産および良質牛肉の生産効率を革新的に向上させることに挑戦している (図1)。次にこれに関する研究について簡潔に紹介したい。

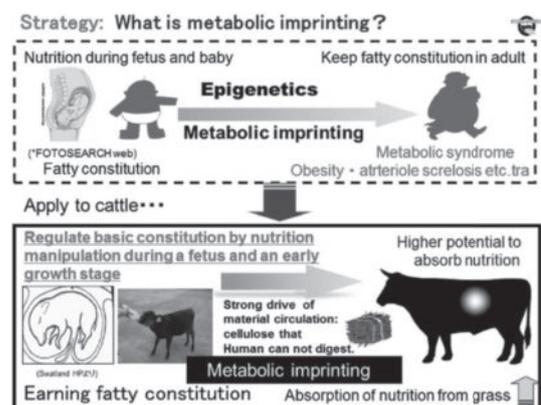


Fig.1. An example of application for cattle production

[粗飼料肥育における哺乳期・育成期の代謝インプリンティング効果について]

先に述べたように、代用乳の栄養成分や給与量の違いは、子牛の増体や生理に強く影響する。その変化の代謝インプリンティング効果を調べるために哺乳期を高タンパクおよび高脂肪の代用乳 (crude protein 26%、crude fat 25.5%) で強化哺育し、育成期にも高栄養飼料を給与し、その後は、放牧あるいは粗飼料で31カ月齢まで肥育する実験を行った (n=12) (独立行政法人 家畜改良センターとの共同研究)。対照区として、同様の代用乳を通常哺乳 (1日最大600g) にした群をつくり、離乳後の4カ月齢以降は、粗飼料のみで同様に31カ月齢まで肥育した (n=11)。体重に関して、離乳時3カ月齢時は対照区で103±11kg、処理区で126±11kgとなり、10カ月齢時には、対照区で206±24kg、処理区で370±24kgとなり、3及び10カ月齢時とも処理区で有意に大きくなった (それぞれともにP<0.01)。黒毛和種子牛を強化哺育することで、増体は、和牛の飼養標準に示された最大限值に近い増体パフォーマンスを示した。黒毛和種の繁殖牛においては、乳房の大きさや乳分泌量に個体差が大きいに感じる (私見)。そのため、肉質において遺伝的能力が高くとも哺乳量が少ないために初期成長期に栄養不足となり、あるいは免疫が弱く、成長の停滞や下痢症の発生が見られ、その後の成長に負の栄養をもたらす場合がある。

この実験には半兄弟の牛群を用いた。屠畜時の31カ月齢時には処理区で体重は576kg、胸最長筋内 (ロース芯) の脂肪は13.2%を示し、対照区で体重527kg、胸最長筋内の脂肪は9.4%となり、処理区で体重および筋内脂肪割合は有意に高くなった (それぞれともにP<0.05、図2および3)。その差異は体重で1.1倍、筋内脂肪割合で1.4倍の差異であった。このことは、初期成長期の栄養環境の違い、特に哺乳期の栄養環境の効果がその後の産肉性を高めることを示した。また両区からそれぞれ5頭ずつ枝肉について解体調査したところ、処理区で筋59%、脂肪23%および骨16%、一方対照区で筋61%、脂肪20%および骨17%となった。枝肉中の脂肪割合は同様となり、すなわち廃棄され

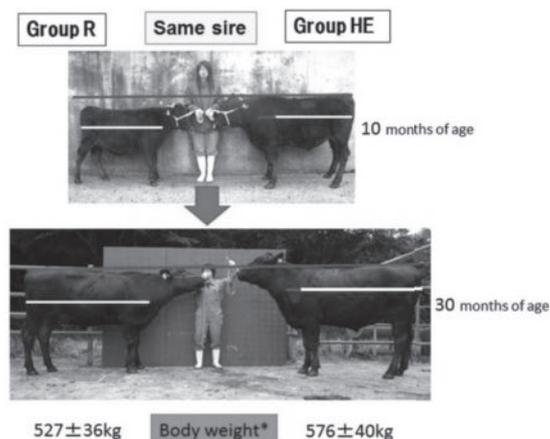


Figure 2. Comparison of body frame size of Wagyu steers in groups R (control) and HE (metabolic imprinting treatment) at 10 and 30 months of age. Left: Wagyu steer fed only roughage from weaning until 26 months of age. Right: Wagyu steer nursed with high-fat-milk replacer and fed concentrate (access to roughage *ad libitum*) from 4 to 10 months of age and fed only roughage from 11 to 30 months of age. IMF: intramuscular fat content. *Significant different between groups (P<0.05). (Gotoh, 2014) [19]

る脂肪は、哺乳期および育成期の代謝インプリンティングした群と全く粗飼料で飼養した群で同様であるが、筋内脂肪割合は代謝インプリンティングの群で高くなるという結果が得られた。つまり無駄な脂肪蓄積は少なく、脂肪交雑度が向上する傾向がある。

本実験の動物群に関して、肉質に関する調査も行った。処理区である代謝インプリンティング牛群のロース芯 (胸最長筋) における理化学特性、脂肪酸構成 [20]、アミノ酸構成、うま味成分を含む核酸関連物質、およびビタミンEについて、一貫して牧草のみで飼養した対照区牛群と比較した。

成分に関して詳細に見ると代謝インプリンティング処理の有無の違いのみで、その後、同様の粗飼料により肥育された処理区の牛群と対照区牛群のロース芯を比較すると、処理区の牛群で筋内脂肪割合が高くなり、脂肪酸構成において、オレイン酸とリノール酸の割合が高くなり、アミノ酸構成においてアラニンとカルノシンの割合が低くなった。また、処理区牛群のロース芯で対照区牛群よりも、(筋内脂肪含有量の

影響と思われるが) ビタミン E が有意に多かった ($P < 0.01$)。総コラーゲン量および剪断力価について処理区間で差異は示さなかった。

その他、シミュレーションによる解析で、牛肉生産における CO_2 の排出が一般肥育牛群に比較して、粗飼料で肥育した牛群で 30% 以上軽減されることも示された [40]。味に関して、トレーニングを受けた官能評価者へのテストではないが、東京在住のプロフェッショナルのシェフに調理していただいた粗飼料で肥育された処理区牛群のローストビーフによる試食試験でも、味に関して、45% が “十分に食べることができる”、50% の方から “非常においしい” という評価を得た [40]。

以上、哺乳期と育成期の代謝インプリンティングは、最終的な肉量と肉質に強く影響することが明らかとなった。

[おわりに]

近年、胎子期および初期成長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、多くの研究が行われている。それらは、胎子期の栄養環境と栄養の質が、生産された子畜の基盤的な体質に著しい影響を与えることを示唆している。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だろう。何よりも、初期成長期の健全な育成、すなわち骨格形成、免疫の向上、健全な消化管発達を目指した体質制御は

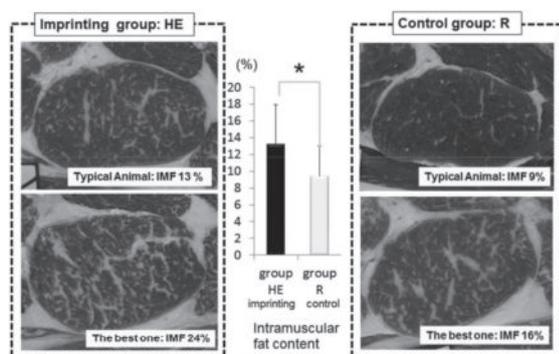


Figure 3. Comparison of marbling appearance and intramuscular fat content between groups HE (metabolic imprinting treatment) and R (control) at slaughter age. Group HE: n=12. Group R: n=11. *Significantly difference between groups ($P < 0.05$) (Gotoh, 2014) [49]

どのような肉質が求められる時代においても、家畜生産において普遍的な重要性を有している。また、将来的に飼養者の望む肉量や肉質を制御するための、胎子期および初期成長期の栄養によるエピジェネティクス・デザインが可能となれば、家畜飼養はますます楽しくなる。

[参考文献]

1. Aalinkel, R., Srinivasan, M., Song, F., Patel, M. S. 2001. Programming into adulthood of islet adaptatins induced by early nutritional intervention in the rat. *American Journal of physiology endocrinology and Metabolism* 281: E640-E648.
2. Bach, A. 2011. Optimizing performance of the offspring: nourishing and managing the dam and post natal calf for optimal lactation, reproduction, and immunity. *Journal of Animal Science* 90: 1835-1845.
3. Barker D. J. P., Eriksson J. G., Forsén, T., Osmond, C. 2002. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology* 31: 1235-1239.
4. Bartol, F. F., Wiley, A. A., Bagnell, C. A. 2008. Epigenetic programming of porcine endometrial function and the lactocrine hypothesis. *Reproduction in Domestic Animals* 43: 273-279.
5. Bauman. D. E., Eiseman, J. H., Currie, W. B. 1982. Hormonal effects on partitioning of nutrients for tissue growth: role of growth hormone and prolactin. *Federation Proceedings* 41: 2538-2544.
6. Canani, R. B., Di, Costanzo, M., Leone, L., Bedogni, G., Brambilla. P. 2011. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutrition Research Review* 24: 198-205.
7. Catalano, P. M., Farrell, K., Thomas, A., Huston-Presley, L., Mencin, P., Hauguel de Mouzon S., Amini, S. B. 2009. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation *American Journal of Clinical Nutrition* 90: 1303-1313.
8. Close, W. H., Pettigrew, J. F. 1990. Mathematical models of sow reproduction. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement* 40: 83-88.
9. DeNise, S. K., Robinson, J. D., Stott, G. H., Armstrong, D. V. 1989. Effects of passive im-

- munity on subsequent production in dairy heifers. *Journal of Dairy Science* 72: 552-554.
10. Du, M., Tong, J., Zhao, J., Underwood, K. R., Zhu, M., Ford, S. P., Nathanielsz, P. W. 2010a. Fetal programming of skeletal muscle development in fuminant animals. *Journal of Animal Science* 88: E51-E60.
 11. Du, M., Yan, X., Tong, J. F., Zhao, J. X., Zhu, M. J. 2010b. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biology and Reproduction* 82: 4-12.
 12. Du, M., Zhao, J. X., Yan, X., Huang, Y., Nicodemus, V., Yue, W., McCormick, R. J., Zhu, M. J. 2011. Fetal muscle development, mesenchymal multipotent cell differentiation, and associated signaling pathywas. *Journal of Animal Science* 89: 583-590.
 13. Du, M., Huang, A., Das, K., Yang, Q., Duarte, M. S., Dodson, M. V., Zhu, M. J. 2013. Manipulating mesenchymal progenitor cell differntiatin to optimize performance and carcass value of beef cattle. *Journal of Animal Science* 91: 1419-1427.
 14. Ebara, T., Kamei, Y., Takahashi, M., Yuan, X., Kanai, S., Tamura, E., Tanaka, M., Yamazaki, T., Miura, S., Ezaki, O., Suganami, T., Okano, M., Ogawa, Y. 2012. Role of DNA Methylation in the regulation of lipogenic glycerol-3-phosphosphate acyltransferase 1 gene expression in the mouse neonatal liver. *Diabetes* 61: 2442-2450.
 15. Erbay, E., Park, I. H., Nuzzi, P. D., Schoenherr, C. J., Chen, J. 2003. IGF-II transcription in skeletal myogenesis is controlled by mTOR and nutrients. *Journal of Cell Biology* 163: 931-936.
 16. Funston, R. N., Summers, A. F. 2013. Epigenetics: Setting up lifetime production of beef cows by managing nutrition. *Annual Review of Animal Bioscience* 1: 339-363.
 17. Gluckman P. D. and Hanson M. A. 2004. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science* 305: 1733-1736.
 18. Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Beedle, A. S. 2007. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *American Journal of Human Biology* 19: 1-19.
 19. Gotoh, T. 2014. Potential of Epigenetics (Application) in Animal Production. *Animal Production Science*, accepted.
 20. Gotoh, T., Etoh, K., Saitoh, K., Sakuma, H., Sakuma, K., Kaneda, S., Abe, T., Etoh, T., Shiot-suka, Y., Matsuda, K., Suzuki, H., Hasebe, H., Ebara, F., Saitoh, A., Wegner, J. 2011. Metabolic Imprinting Effect in Beef Production: Effects of Nutrition Manipulation during an Early Growth Stage on Fatty Acid Composition in Longissimus Muscles of Wagyu (Japanese Black). In 'The proceeding of the 7th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease', (Abstr.)
 21. Gotoh, T., Albrecht, E., Teuscher, F., Kawabata, K., Sakashita, K., Iwamoto, H., Wegner, J. 2009. Differences in muscle and fat accretion in Japanese Black and European cattle. *Meat Science* 82: 300-308.
 22. Gotoh, T. 2003. Histochemical properties of skeletal muscles in Japanese cattle and their meat production ability. *Animal Science Journal*, 74: 339-354.
 23. Grings, A. C., Raught, B., Sonenberg, N. 2001. Regulation of translation initiation by FRAP/mTOR. *Genes & Development* 15: 807-826.
 24. Hanson, M., Gluckman, P. 2011. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *American Journal of Clinical Nutrition* 94 (suppl): 1754S-8S.
 25. Haugaard, C. T., Bauer, M. K. 2001. Rodent models of intarauterine growth restriction. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science* 28: 10-22.
 26. Holt, R. I. G. 2002. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 13: 392-397.
 27. Li, G., Zhang, W., Baker, M. S., Laritsky, E., Mattan-Hung, N., Yu, D., Kunde-Ramamoorthy, G., Simerly, R. B., Chen, R., Shen, L., Waterland, R. A. 2013. Major epigenetic development distinguishing neuronal and non-neuronal cells occurs postnatally in the murine hypothalamus. *Human Molecular Genetics* [HMG advance access published]: 1-12.
 28. Lillycrop, K. A., Phillips, E. S., Jackson, A. A., Hanson, M. A., Burdge, G. C. 2005. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *Journal of Nutrition* 135: 1382-1386.
 29. Martin, I. J., Vonnahme, K. A., Adam, D. C.,

- Lardy, G. P., Funston, R. N. 2007. Effects of dam nutrition on growth and reproductive performance of heifer calves. *Journal of Animal Science* 85: 841-847.
30. Moallem, U., Werner, D., Lehrer, H., Zachut, M., Livshitz, L., Yakoby, S., Shamay, A. 2010. Longterm effects of ad libitum whole milk prior to weaning and prepubertal protein supplementation on skeletal growth rate and first-lactation milk production. *Journal of Dairy Science* 93: 2639-2650.
31. Novakofski, J. 2004. Adipogenesis: Usefulness of in vitro and in vivo experimental models. *J. Anim. Sci.* 82: 905-915.
32. Ozanne, S. E. 2001. Metabolic programming in animals. *British Medical Bulletin* 60: 143-152.
33. Poore, K. R., Hollis, L. J., Murray, R. J. S., Warlow, A., Brewin, A., Fulford, L., Cleal, J. K., Lillycrop, K. A., Burdge, G. C., Hanson, M. A., Green, L. R. 2014. Differential pathways to adult metabolic dysfunction following poor nutrition at two critical developmental periods in sheep. *PLOS ONE* 9 (3): 1-13.
34. Raeth-Knight, M., Chester-Jones, H., Hayes, S., Linn, J., Larson, R., Ziegler, D., Broadwater, N. 2009. Impact of conventional or intensive milk replacer programs on Holstein heifer performance through six months of age and during first lactation. *Journal of Dairy Science* 92: 799-809.
35. Randhawa, R., Cohen, P. 2005. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth. *Molecular Genetics and Metabolism* 86: 84-90.
36. Robelin, J., Chilliard, Y. 1989. short-term and long-term effects of early nutritional deprivation on adipose tissue growth and metabolism in calves. *Journal of Dairy Science* 71: 505-513.
37. Robinson, D. L., Caf e, L. M., Greenwood, P. L. 2013. Developmental programming in cattle: Consequences for growth, efficiency, carcass, muscle and beef quality characteristics. *J Anim Sci* 91: 1428-1442
38. Schoonmaker, J. 2013. Effect of maternal nutrition on calf health and growth. In'the proceeding of Tri-State Dairy Nutrition Conference' pp63-80.
39. Sejrsen, K., Purup, S. 1997. Influence of pre-pubertal feeding level on milk yield potential of dairy heifers: review. *Journal of Animal Science* 75: 828-835.
40. Sithyphone, K., Yabe, M., Horita, H., Hayashi, K., Fumita, T., Shiotsuka, Y., Etoh, T., Ebara, F., Gotoh, T. 2011. Comparison of feeding systems: Feed cost, palatability and environmental impact among hay-fattened beef, consistent grass-only-fed beef and conventional marbled beef in Wagyu (Japanese Black cattle). *Animal Science Journal* 82: 352-359.
41. Srinivasan, M., Laychock, S. G., Hill, D. J., Patel, M. S. 2003. Neonatal nutrition: metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Experimental Biology and Medicine* 228: 15-23.
42. Van Amburgh, M., Lopez, D. J. 2013. A brief review of the developmental role of colostrum in neonates. The proceeding of Minnesota Dairy Health Conference. Pp12-18.
43. Vickers, M. H., Gluckman, P. D., Coveny, A. H., Hofman, P. L., Cutfield, W. S., Gertler, A., Breier, B. H., Harris, M. 2008. The effect of neonatal leptin treatment on postnatal weight gain in male rats is dependent on maternal nutritional status during pregnancy. *Endocrinology*; 149 (4): 1906-13.
44. Vonnahme, K. A. 2012. How the maternal environment impacts fetal and placental development: implications for livestock production. *Animal Reproduction* 9 (4): 789-797.
45. Waterland R. A., Garza, C. 1999. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 69: 179-197.
46. Waterland, R. A., Kellermayer, R., Rached, M-T., Tatevian, N., Gomes, M. V., Zhang, J., Zhang, L., Chakravarty, A., Zhu, W., Laritsky, E., Zhang, W., Wang, X., Shen, L. 2009. Epigenomic profiling indicates a role for DNA methylation in early postnatal live development. *Human Molecular Genetics* 18: 3026-3038
47. Waterland, R. A. 2012. Nutritional epigenetics. In'Present Knowledge in Nutrition, Tenth edition' (edited by Erdman Jr JW, Macdonald IA, Zeisel SH) pp. 14-26. (International Life Sciences Institute, published by John Wiley & Sons, Inc.)
48. Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., Alessio, A. C. D., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M. J. 2004. Epigenetic programming by maternal behavior.

- Nature Neuroscience 7: 847-853.
49. Yura, S., Itoh, H., Sagawa, N., Yamamoto, H., Masuzaki, H., Nakano, K., Kawamura, M., Takemura, M., Kakui, K., Ogawa, Y., Fujii, S. 2005. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. Cell Metabolism 1: 371-378.
50. Zhu, M. J., Ford, S. P., Nathanielsz, P. W., Du, M. 2004. Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. Biology and Reproduction 71: 1968-1973.

Growth and Productivity Based on Metabolic Imprinting in Calves

Takafumi Gotoh

Graduate School of Agriculture, Kuju Agricultural Research Center, Kyushu University
Kuju 4045-4, Taketa, Oita 878-0201, Japan