

氏名（本（国）籍）	李 旭 蕉（台湾）
主 指 導 教 員 名	帯広畜産大学 教授 猪 熊 壽
学 位 の 種 類	博士（獣医）
学 位 記 番 号	獣医博甲第359号
学 位 授 与 年 月 日	平成24年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第3条第1項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	帯広畜産大学
学 位 論 文 題 目	Studies on the Glucose Metabolism during Peripartum Period Affecting Subsequent Reproduction in Dairy Cows (乳牛の分娩前後における糖代謝がその後の繁殖成績に 及ぼす影響に関する研究)
審 査 委 員	主査 帯広畜産大学 教 授 山 田 一 孝 副査 帯広畜産大学 教 授 猪 熊 壽 副査 岩 手 大 学 教 授 居在家 義 昭 副査 東京農工大学 教 授 加茂前 秀 夫 副査 岐 阜 大 学 教 授 村 瀬 哲 磨

論 文 の 内 容 の 要 旨

泌乳牛の繁殖性は、高泌乳化による栄養要求の増加とともに減少している。泌乳による栄養要求の増加と栄養摂取の不足が、産後の負のエネルギーバランス期間を延長させている。そのような特性を持つ高泌乳牛においても、移行期に十分な栄養を補充すれば、繁殖成績の低下を避けることが報告されている。乳牛では、妊娠末期の移行期に胎子と乳腺への栄養分配のために、インスリン抵抗性が発現する。インスリン抵抗性とは、インスリンにより引き起こされる生理反応のレベルが、正常な生理反応に比べ低い状態を示す。一般的に、インスリン抵抗性は、エネルギーの流れを調節するための正常な生理反応であるが、ケトosisおよび脂肪肝などの代謝障害にも関与している。インスリン抵抗性は、妊娠末期から泌乳初期への移行期における栄養代謝の変化を調節する重要な因子と考えられる。

インスリン感受性の減少が、インスリン抵抗性を示す主要因と考えられており、その評価には、インスリン負荷試験(ITT)が用いられている。一方、量的インスリン感受性検査指数(quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI)または改良された量的インスリン感受性検査指数(revised quantitative insulin sensitivity check index, RQUICKI)などが、乳牛のインスリン感受性の迅速評価法として研究されている。RQUICKIでは血中インスリン、グルコースおよび遊離脂肪酸のレベルを用い、QUICKIでは血中インスリンおよびグルコースのレベルを用いて指数を算出する。ヒト医学では、QUICKIあるいはRQUICKIと正常血糖高インスリン

クランプ法との間に強い相関が見られているが、乳牛では、これらの迅速評価法の有効性は明らかにされておらず、詳しい研究が必要である。

近年の研究では、移行期におけるインスリン抵抗性と栄養状態の相関が示され、さらに、分娩後の泌乳牛の栄養状態が、繁殖成績に関与することがわかっている。しかしながら、インスリン抵抗性が、栄養状態および繁殖性に及ぼす影響については、明らかにされていない。そのため、本研究では、泌乳牛の移行期におけるインスリン抵抗性と繁殖成績の関係、分娩前後における泌乳牛のインスリン感受性測定による、分娩後栄養状態および繁殖成績の予測の有効性の検討、および泌乳牛におけるインスリン感受性の迅速評価法の確立を行った。

泌乳牛におけるインスリン抵抗性が栄養状態および繁殖性に及ぼす影響を明らかにするため、本研究では、移行期におけるインスリン感受性を主に ITT を用い評価した。

最初に、乳牛の分娩前の移行期におけるインスリン抵抗性と分娩後の繁殖成績との関係を調べた(第3章)。分娩予定日 21 日前(Pre21)および 10 日前(Pre10)におけるインスリン抵抗性評価のために、インスリン投与後の血糖値の低下および回復状況を血糖値曲線下面積(AUC_{glu})を分析した。初回人工授精(AI)までの日数と Pre21 の AUC_{glu} には負の相関が認められた。初回 AI で受胎した牛は Pre21 の AUC_{glu} が高かった。さらに、分娩後に早期初回排卵がみられた牛では Pre10 の AUC_{glu} が低かった。このことから、インスリン感受性と分娩後の卵巣機能回復および繁殖成績との関連が示唆された。分娩前移行期のインスリン抵抗性の変化と分娩後の繁殖成績との関係を調べるために、Pre21 から Pre10 にいたる AUC_{glu} の変化率により、Pre21 から Pre10 に AUC_{glu} が増加した AUC-up 群と減少した AUC-down 群とに分類した。AUC-down 群では、早期初回排卵および明確な発情徴候を示す牛が多い傾向にあり、初回授精までの日数は有意に短かった。さらに、AUC-up 群における AUC_{glu} の増加は Pre10 の高い AUC_{glu} に起因し、これはインスリン感受性の変化ではなく、ITT における血糖回復が遅いことによるものであった。Pre21 のインスリン感受性と Pre10 におけるインスリン投与後の血糖回復能力が、分娩後の代謝状態および繁殖成績に強い影響を与えることが示されたことから、Pre21 から Pre10 にかけての AUC_{glu} の変化率および血糖回復能力は、分娩後の代謝状態および繁殖成績を評価できる新たな指標になり得ると考えられた。

次に、臨床現場への応用を考慮し、インスリン投与を用いずにインスリン感受性を調べるために、牛における QUICKI と ITT との関係を分析した(第4章)。その結果、分娩前移行期における QUICKI は、インスリン感受性の評価ではなく、糖代謝または栄養状態の評価に適していた。これは、本研究では、重篤なインスリン抵抗性に陥っている個体がみられなかったためと考えられた。Pre21 から Pre10 への QUICKI の変化率に基づき牛群を QU-up 群と QU-down 群に分けた場合、QU-up 群では、より多くの牛で早期初回排卵がみられ、初回 AI の受胎率が高かった。一方、QU-down 群では、初回 AI 日数および空胎日数が延長した。よって、Pre21 から Pre10 への QUICKI の変化は、分娩後の栄養状態を反映し、分娩後の繁殖成績を予測できる指標になり得ると考えられた。

最後に、分娩後におけるインスリン感受性が、栄養代謝および繁殖成績に及ぼす影響を調べた(第5章)。その結果、インスリン感受性よりもむしろ低いインスリンレベルが、繁殖成績に強い影響を及ぼすことが示された。乳牛では、分娩後の泌乳に応じインスリン感受性が低下すると考えられていたが、本研究ではインスリン感受性と泌乳日数に関係はみられず、分娩後早期に、必ずしもインスリン感受性が低いわけではないことが示唆された。一方、インスリン感受性は、分娩後早期における栄養状態と関連していたが、繁殖成績との関連は見られなかった。インスリン抵抗性と周産期疾病との関係を調べた他の研究では、過肥牛におけるインスリン抵抗性が重要視されている。本研究を実施した過肥が見られない牛群では、BCS、アルブミンおよびインスリンなどの栄養因子、さらに、インスリン様成長因子-I の分泌に関与する肝機能が、繁殖機能に及ぼす影響が大きいと考えられた。

以上のことから、本研究では分娩前移行期における血糖回復能力が、分娩後の栄養代謝状態および繁殖成績に影響することを明らかにした。また、分娩前の移行期における AUC_{glu} および QUICKI などの変化を評価することが、分娩後の健康、栄養状態および繁殖成績を予測する新たな指標となり得ることを示唆した。今後、乳牛におけるインスリン抵抗性と繁殖性の関係については、過肥牛に注目した研究が必要であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、乳牛におけるインスリン抵抗性が栄養状態および繁殖性に及ぼす影響を明らかにすることを目的として行われた。

まず、乳牛の移行期におけるインスリン抵抗性と繁殖成績との関係を調べるために、分娩予定日 21 日前(Pre21)および 10 日前(Pre10)に、インスリン負荷後の血糖値曲線下面積を分析した。初回人工授精までの日数と Pre21 の血糖値曲線下面積に負の相関が認められ、初回人工授精で受胎した牛は Pre21 の血糖値曲線下面積が大きく、早期初回排卵を示した牛では Pre10 の血糖値曲線下面積が小さかった。Pre21 から Pre10 に血糖値曲線下面積が減少した牛では、初回授精までの日数が短かった。一方、血糖値曲線下面積の増加した牛では、Pre10 におけるインスリン負荷後の血糖回復が遅かった。分娩前移行期のインスリン感受性および血糖回復能力が繁殖機能に影響を及ぼし、移行期のインスリン負荷後の血糖値曲線下面積の変化が、分娩後の繁殖成績を予測する指標となることが初めて示唆された。

次章では、血中インスリンおよび血糖値を用いて算出する量的インスリン感受性検査指数とインスリン負荷試験との関係を分析し、分娩前移行期の量的インスリン感受性検査指数は、インスリン感受性ではなく、糖代謝や栄養状態の評価に適することを示した。Pre21 から Pre10 に量的インスリン感受性検査指数が増加した牛では、早期初回排卵を示す個体が多く、初回人工授精の受胎率が高かった。一方、指数が減少した牛では、初回人工授精および受胎までに要する日数が延長した。よって、分娩前移行期の量的インスリン感受性検査指数の変化が、繁殖成績を予測する指標となることが初めて示唆された。

最後の章では、乳牛において、分娩後早期に必ずしもインスリン感受性が低下しないことを明らかにした。分娩後のインスリン感受性は、分娩後早期における栄養状態と関連していたが、繁殖成績と関連しなかった。本研究を実施した牛群では、インスリン抵抗性ではなく、他の栄養因子や肝機能が繁殖機能に影響を与えたと考えられた。

以上、本研究で得られた結果を総括すると、乳牛の分娩前移行期における血糖回復能力が、分娩後の栄養代謝状態および繁殖機能に影響することを明らかにした。また、血糖値曲線下面積および量的インスリン感受性検査指数などの変化を評価することが、乳牛の分娩後の栄養状態および繁殖成績を予測する新たな指標となり得ることを示唆した。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

1) 題 目 : Slow recovery of blood glucose in the insulin tolerance test during the prepartum transition period negatively impacts the nutritional status and reproductive performance postpartum of dairy cows

著 者 名 : Lee, HH., Kida, K., Miura, R., Inokuma, H., Miyamoto, A., Kawashima, C.
Haneda, S., Miyake, YI. and Matsui, M.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : In press