

# 高泌乳を制御する乳牛内分泌調節機構の解明

伊藤文彰（農業・食品産業技術総合研究機構畜産草地研究所）

itoh@affrc.go.jp

効率的に乳合成を制御している高泌乳牛の内分泌調節機構の解明を目的とした。泌乳期における成長ホルモン(GH)の分泌増大とインスリン作用の抑制が栄養素を泌乳に優先的に利用するのに重要であることを示した。また、グレリンによる乳牛のGH分泌調節や増乳作用も高泌乳の維持に関与していること、逆に、泌乳の阻害要因である暑熱が、泌乳牛の乳生産を調節する内分泌系に及ぼす影響についても明らかにした。

## はじめに

乳牛は、牧草などの粗飼料に含まれる植物性の繊維質等、人が栄養素として利用できない成分から、栄養素バランスに優れた高品質な動物性の食品である乳を生産する。高泌乳牛は、飼料摂取と摂取した栄養素を効率よく乳生産に利用する能力に優れた家畜である。この高泌乳牛のすばらしい能力を飼養管理によって最大限に発揮させるためには、高泌乳を制御する乳牛内分泌調節機構の解明が不可欠である。今日まで、多くの研究者によって泌乳調節機構の解明がなされ、その結果、泌乳には成長ホルモン(GH あるいは somatotropin)を中心としたソマトトロピン軸と呼ばれる、内分泌による代謝調節機構が関与していることがわかってきた。本研究では、高泌乳とソマトトロピン軸に焦点を当て、主要な泌乳調節ホルモンである GH の分泌と増乳作用、新規ホルモン、グレリンが泌乳調節に果たす役割と、酪農業において重大な問題である夏季の暑熱ストレスによる乳量の低下と泌乳調節機構の変化の関係について検討した。

## 泌乳期の GH 分泌における消化管ホルモン、グレリンの役割

ソマトトロピン軸とは、GH の分泌を調節する機構であり、種々の内分泌や代謝系を制御している。図1には、主に、本研究において明らかにし、本稿においてこれから解説するソマトトロピン軸を介する泌乳調節機構のイメージを示した。GHの分泌は、間脳の視床下部からパルス状に分泌される成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)によって促進的に、ソマトスタチンにより抑制的に調節される。また、分泌された GH は肝臓に作用してインスリン様成長因子-1(IGF-1)の分泌を促進し、その IGF-1 は下垂体前葉からの GH 分泌にフィードバックを引き起こすとともに、乳腺組織の発達を促す。近年、中枢性の GH 分泌調節機構とは別に、末梢からの GH 分泌シグナルが明らかになり、主に胃から分泌されるグレリンは GH の分泌を促進的に、脂肪組織などから分泌されるレプチンは抑制的に制御することがわかってきた。グレリンは当初、ラットとヒトで発見されたが、ウシなどの反芻家畜でも第四胃で作られていること

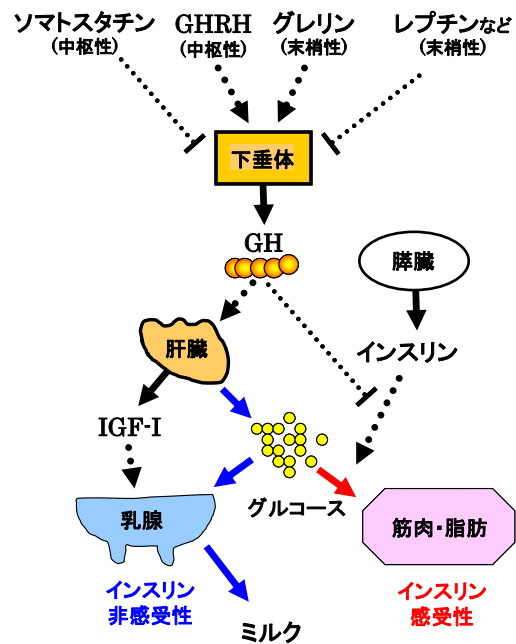


図1. ソマトトロピン軸による泌乳調節の概念

→ 分泌・物質移動  
.....▶ 促進作用    .....| 抑制作用

が確認されている。そこで、本研究では、これまで知られていた GHRH とグレリンの GH 分泌促進作用と内因性のグレリン分泌動態について、ホルスタイン種乳牛の成長と泌乳にともなう変化を調べた<sup>1)</sup>。実験には、ホルスタイン種哺乳子牛、育成牛、泌乳前期、泌乳中・後期と乾乳期の乳牛を用い、グレリンを頸静脈から投与し、採血する方法を用いた。図2と図3にその結果を示す。

GHRH とグレリンの投与によって、血中 GH 濃度は、すべての生理ステージの乳牛において増大した。また、グレリンによる GH 分泌促進作用は、子牛に比べて泌乳前期には増大していた。さらに、この GH 分泌作用は、哺乳子牛では GHRH 投与による反応の方がグレリン投与よりものはるかに強力であったが、成牛ではこの差が小さくなり、特に泌乳前期の乳牛では、GHRH 投与-GH 分泌反応に対するグレリン投与-GH 反応の相対的な比率が増大した。血中の GH とグレリンの生理的な変動を調べると、GH 濃度は哺乳期に最も高く、育成期には低下するが、泌乳前期には再び上昇していた。血中のグレリン濃度は、他の生理ステージに比べて泌乳前期に最も高かった。

以上の結果は、成長期の子牛における GH 分泌には中枢性の GHRH の寄与が大きいのに対し、泌乳促進のための GH 分泌ではグレリンの役割が増大することを示唆する。

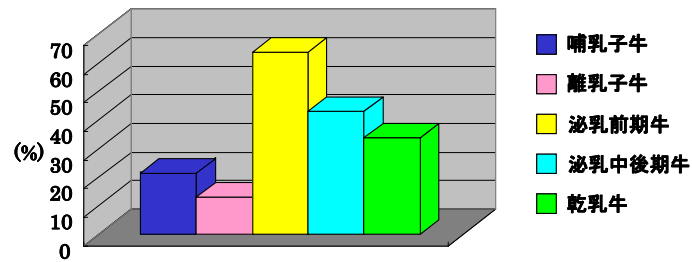


図2. GH分泌におけるグレリンのGHRHに対する相対効果 (%)

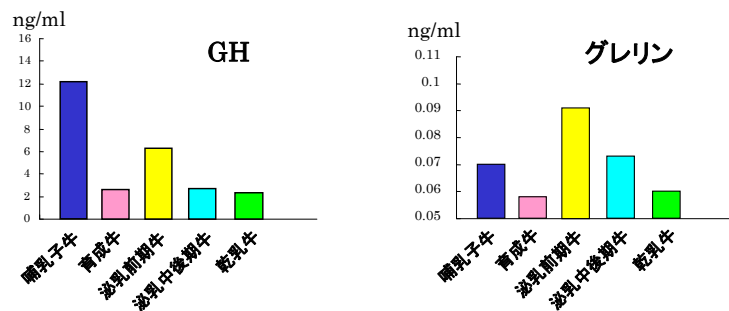


図3. 乳牛の種々の生理ステージにおける血中GHとグレリン濃度

### 泌乳牛の糖代謝関連ホルモンの分泌に対するグレリンの作用

次に、グレリンが乳牛の糖代謝とそれを制御する主要なホルモンであるインスリンとグルカゴン、コルチゾールの分泌に及ぼす影響について検討した<sup>2)</sup>。グレリンの頸静脈投与により、泌乳牛(泌乳中期)では持続的な高血糖が観察された。インスリンとグルカゴンの血漿濃度は、泌乳牛ではグレリン投与によって一過性に上昇したが、子牛では逆にインスリン濃度は低下した。コルチゾール濃度は、子牛、泌乳牛、乾乳牛のすべてにおいてグレリン投与によって一過性に上昇し、生理ステージの違いによる差は認められなかった。泌乳牛に特徴的な反応として観察されたグレリン投与後の血糖値、インスリン、グルカゴン濃度の上昇は、後述するインスリン抵抗性(インスリン作用の抑制作用)の亢進など、高泌乳を維持するための内分泌・栄養素代謝の特性を反映したものであると考えられる。

### 泌乳牛において GH が生体のインスリン抵抗性と乳生産に及ぼす作用

GH が泌乳を促進するメカニズムについて、特に泌乳牛の生体でのインスリン作用と糖代謝に対する調節に焦点を当てて検討した<sup>3-5)</sup>。実験には、ユーグリセミック・インスリンクランプ法と[6, 6-2H2]グルコースを使った同位元素希釈法を併用する方法を用いた。泌乳中・後期の乳牛に対して外因性に GHRH や GH を投与すると、血中の GH や IGF-1 濃度が上昇し、インスリン抵抗性が増大した。泌乳牛では、GH の作用に

よりインスリン感受性組織(主に筋肉や脂肪組織)におけるグルコースの取り込みが抑制され、それによりインスリン非依存的にグルコースを取り込む乳腺に優先的にグルコースが分配され、乳合成に利用されることが明らかとなった(図1)。

泌乳牛のインスリン抵抗性の亢進においては、インスリン依存性にグルコースを取り込むGLUT-4の脂肪組織における発現には乳期による差はないが、GLUT-4を調節するシグナルとして作用するインスリンの血中濃度は泌乳期に低下することが明らかになった<sup>6)</sup>。逆に、インスリン非依存性にグルコースを取り込むGLUT-1の乳腺における発現は泌乳期に増大していた<sup>6)</sup>。また、泌乳期には脂肪組織におけるレジスチン(インスリン作用を抑制)の発現が増大、これとは逆にアディポネクチン(インスリン作用を促進)の発現は低下した<sup>7)</sup>。これら組織へのグルコース取り込み機構の変化や脂肪細胞から分泌される生理活性因子であるアディポサイトカインの泌乳期における変化もまた、高泌乳を維持する重要な要因であると考えられる。

### 暑熱環境下における泌乳量の低下と内分泌調節機構の変化

泌乳牛では、夏季の暑熱環境下において呼気や発汗による熱放散が増加、採食量が減少する。これに伴い乳量も減少するため、酪農業において大きな問題となっている。本研究では、暑熱環境下では採食量の減少だけでなく、内分泌系による泌乳調節機構も変化していると考え、GHとインスリンの分泌に及ぼす暑熱ストレスの影響に焦点を当てて検討を行った<sup>8,9)</sup>。

実験には育成、乾乳及び泌乳期の乳牛を用い、人工気象室(ズートロン)を用いて暑熱環境に暴露した。供試牛にGHRH、あるいはホルモンの分泌を刺激する栄養素を頸静脈から投与した。GH分泌に及ぼす暑熱の影響では、基礎レベルには明らかな影響は認められなかったが、GHRHに対する分泌反応は暑熱環境下で増大した。暑熱環境下では、代謝量とそれに伴う熱発生量を増大させるGHの分泌は、泌乳牛の体温の上昇を防ぐため抑制傾向にある一方、泌乳を維持するため下垂体前葉(ソマトトロフ)におけるGH分泌機能は維持されていて、外因的なGHRHの刺激に対して大きく反応したものと思われる。すなわち、暑熱ストレスに対するGH分泌の適応反応は、GHを分泌する下垂体にシグナルを送る視床下部において作用していることが示唆された。次に、グルコース代謝を制御するインスリン分泌に及ぼす暑熱ストレスの影響を紹介する。常温では、泌乳牛のインスリン分泌は、インスリンによる栄養素の取り込みを抑制するため、乾乳牛に比べて低下していた。しかしながら、暑熱環境下ではこの機構が変化し、インスリンの分泌は増大することが栄養素投与に対する分泌反応から明らかになった。この反応により、暑熱環境下では栄養素が体蓄積のために筋肉や脂肪組織に取り込まれるため、乳腺で利用できる産乳の基質が減少し、そのことが暑熱環境下における乳量低下の一因となっていることが示唆された。

### まとめと展望

本研究では、乳牛の高泌乳を維持するための内分泌調節機構を、GHの分泌と作用に関する機序とその下流にある糖代謝について解明するとともに、乳生産の阻害要因である暑熱環境が泌乳を低下させるメカニズムを内分泌の面から明らかにした。これらの基礎的知見が、乳牛の画期的な飼養管理技術の開発に役立つことが期待される。また、ソマトトロピン軸を介した泌乳制御機構の研究は、グレリンの登場で新たな展開を見せようとしている。グレリンはGH分泌調節の他、摂食やエネルギーバランスの調節にも深く関与していることが明らかになってきた。ソマトトロピン軸と摂食の両方に関与する消化管ホルモンの存在は、採食量を増やし、飼料の消化性・利用性を高め、体内に取り込んだ栄養素を効率良く乳生産に利用させるという一連の泌乳研究の目標を後押しするかのようである。現在、ソマトトロピン軸による泌乳制御機構とグレリンなど摂食調節に関与する消化管ホルモンの作用を同時に、かつ効果的に機能させることで、

自給粗飼料に立脚した高泌乳牛飼養管理技術の開発へ向け、応用研究に取り組んでいる。

## 謝辞

本研究の内容は、農林水産省畜産試験場、農業技術研究機構畜産草地研究所、農業・食品産業技術総合研究機構畜産草地研究所にて行われたものです。小原嘉昭博士(現 明治飼糧、東北大学名誉教授)には、研究開始時から現在に至るまでご指導・ご鞭撻を賜り、ここに深謝いたします。また、これまでに研究グループでご一緒させていただき、終始親切なご助言をいただいた甫立孝一教授(現 北里大学)、小澤明仁博士、楡引史郎博士をはじめとする多くの先輩研究者の皆様、M. T. Rose 博士(現 ウェールズ大学)、小松篤司博士をはじめとする同僚の方々にも深く感謝申し上げます。所外においても、東北大学大学院農学研究科、北里大学獣医学部、広島大学大学院生物圏科学研究科、家畜改良センターの諸先生方や学生諸氏にたいへんお世話になりました。最後に、本農学進歩賞にご推薦下さいました農業・食品産業技術総合研究機構の柴田正貴理事、畜産草地研究所の松本光人企画管理部長、寺田文典畜産研究支援センター長、他関係諸氏に深く感謝いたします。

## 引用文献

- 1) Itoh F, Komatsu T, Yonai M, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y, Hodate K. 2005. GH secretory responses to ghrelin and GHRH in growing and lactating dairy cattle. *Domestic Animal Endocrinology* 28: 34-45.
- 2) Itoh F, Komatsu T, Kushibiki S, Hodate K. 2006. Effects of ghrelin injection on plasma concentrations of glucose, pancreatic hormones and cortisol in Holstein dairy cattle. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*. 143: 97-102.
- 3) Rose MT, Obara Y, Fuse H, Itoh F, Ozawa A, Takahashi Y, Hodate K, Ohashi S. 1996. Effect of growth hormone-releasing factor on the response to insulin of cows during early and late lactation. *Journal of Dairy Science* 79: 1734-1745.
- 4) Rose MT, Obara Y, Itoh F, Hashimoto H, Takahashi Y. 1997. Non-insulin and insulin mediated glucose uptake in the dairy cow. *Journal of Dairy Research* 64: 341-353.
- 5) Rose MT, Itoh F, Matsumoto M, Takahashi Y, Obara Y. 1998. Insulin-independent glucose uptake in growth hormone treated dairy cows. *Journal of Dairy Research* 65: 423-431.
- 6) Komatsu T, Itoh F, Kushibiki S, Hodate K. 2005. Changes in gene expression of glucose transporters in lactating and nonlactating cows. *Journal of Animal Science* 83: 557-564.
- 7) Komatsu T, Itoh F, Mikawa S, Hodate K. 2003. Gene expression of resistin in adipose tissue and mammary gland of lactating and non-lactating cows. *Journal of Endocrinology* 178: R1-R5.
- 8) Itoh F, Obara Y, Rose MT, Fuse H. 1998. Heat influences on plasma insulin and glucagon in response to secretagogues in non-lactating dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology* 15: 499-510.
- 9) Itoh F, Obara Y, Rose MT, Fuse H, Hashimoto H. 1998. Insulin and glucagon secretion in lactating cows during heat exposure. *Journal of Animal Science* 76: 2182-2189.

## **Somatotropin focused endocrine mechanisms controlling milk synthesis in high producing dairy cows**

Fumiaki Itoh (National Institute of Livestock and Grassland Science)

itoh@affrc.go.jp