



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Role of metabolic and endocrine factors in an alteration of the endometrial epidermal growth factor concentration in repeat breeder dairy cows [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Ninpetch, Nattapong
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15115号
Issue Date	2022-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86735
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NINPETCH_Nattapong_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：NINPETCH Nattapong

審査委員	主査	教授	坪	田	敏	男
	副査	教授	片	桐	成	二
	副査	准教授	岡	松	優	子
	副査	助教	柳	川	洋	二郎

学位論文題名

Role of metabolic and endocrine factors in an alteration of the endometrial epidermal growth factor concentration in repeat breeder dairy cows

（乳用リピートブリーダー牛の子宮内膜上皮成長因子濃度異常における代謝および内分泌因子の役割）

乳用牛の受胎性低下の一因とされる子宮内膜での上皮成長因子（Epidermal growth factor, EGF）の濃度異常は、いわゆる低受胎牛の約7割にみられ、その正常化は受胎性の回復につながるということが明らかにされている。しかし、分娩後の乳用牛におけるEGF濃度周期の回復過程は明らかにされておらず、多くの牛が180日以上を経過して低受胎牛と診断されるまでの経過は分かっていない。その回復過程および回復遅延と関連する因子を明らかにできれば、子宮でのEGF濃度異常に対する新たな治療処置の開発あるいは低受胎の予防に関する知見が得られ、受胎時期の遅延を防ぐことで農家の経営改善を実現できる。

そこで学位論文提出者は、まず子宮でのEGF濃度異常の発生要因を解明するため、正常な産褥期を経て分娩後40日以降に規則的な発情周期を繰り返す乳用牛452頭を対象に子宮でのEGF濃度周期の回復過程およびその遅延に関連する因子を調べた（Chapter 1）。リスク解析では、分娩後の代謝の変化および卵巣機能と関連した因子の影響を評価した。その結果、分娩後60日（授精開始時期）および90日までにそれぞれ約75%および約90%の牛で少なくとも1回の正常なEGF濃度周期がみられることが分かった。分娩後70日までに正常なEGF濃度周期を示した牛では、その90%以上が分娩後150日までに受胎した。一方、分娩後90日までに正常なEGF濃度周期がみられなかった牛は、その約30%が交配を繰り返しても分娩後180日の観察終了時期までに受胎しなかった。これらの結果から、子宮におけるEGF濃度変化の回復が遅れる牛は、正常な発情周期を繰り返すが、交配しても受胎に至らず、分娩後180日頃に低受胎牛と診断されていることを明らかにした。

また、子宮でのEGF濃度回復の遅延と関連するリスク因子を解析して、産次数3回以下

の若い牛、分娩時に5段階評価による body condition score (BCS) が 3.25 を超える牛、初回排卵が分娩後 30 日以降まで遅れる牛、ピーク時の乳量が 50 kg を超える牛、および泌乳のピークが分娩後 60 日以降となる牛において EGF 濃度周期の回復が遅延することを明らかにした。

これまでの研究で、泌乳量、泌乳ピークの時期および分娩時の BCS が EGF 濃度異常と関連することが明らかとなったことから、栄養と繁殖をつなぐ役割を果たすレプチンとその受容体 (*Ob-R*) について EGF 濃度異常との関連を調べた (Chapter 2)。解析には、受胎性の高い牛群として未経産牛 18 頭および分娩後早期に受胎した経産牛 20 頭の 2 群、これに経産低受胎牛 26 頭を加えた 3 牛群を用いた。その結果、発情後 3 日目の EGF 濃度検査日の血中レプチン濃度は全ての牛群で同等であったが、子宮の *Ob-R* は受胎性の違いによらず経産牛では未経産牛に比べ高い発現量を示した。血中レプチン濃度および子宮での *Ob-R* 発現量と EGF 濃度との間には相関はみられなかった。

次いで、低受胎牛に対して EGF 濃度異常を解消する効果のある精漿の腔内投与を行い、その後の EGF 濃度の正常化と *Ob-R* 発現量の関係を調べた。その結果、精漿投与により 26 頭中 14 頭 (53.4%) で EGF 濃度が正常化した。正常化がみられた牛では処置後の *Ob-R* 発現量は処置前および処置により EGF 濃度が正常化しなかった牛に比べて約 35% 低下していたが、未経産牛よりは高い発現量であった。これらの結果より、低受胎牛にみられる子宮での EGF 濃度周期の回復遅延および治療処置に対する抵抗性の発現には *Ob-R* の高発現が関連することを示唆した。

以上の研究を通して学位論文提出者は、分娩後に正常な発情周期を繰り返すが子宮での EGF 濃度異常が持続する牛は、授精を繰り返しても受胎に至らず低受胎牛となり、受胎時期が大幅に遅れることを明らかにした。また、その異常の持続には高泌乳に伴う栄養および生殖生理の変化が関連することも明らかにした。さらに、EGF 濃度周期の回復遅延および治療処置への抵抗性に子宮での *Ob-R* の高発現が関与する可能性も示唆し、今後の本病態の解明に向けた研究の糸口を示した。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Nattapong NINPETCH 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。