



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Effects of osteopontin therapy at the first insemination after calving to improve fertility in dairy cows and the underlying changes in epidermal growth factor and leptin receptors in the endometrium
Author(s)	BELLO, Taiwo Kamar-deen
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16952号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16952
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99797
Type	doctoral thesis
File Information	Taiwo_Bello_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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：BELLO Taiwo Kamar-deen

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

学位論文題名

Effects of osteopontin therapy at the first insemination after calving to improve fertility in dairy cows and the underlying changes in epidermal growth factor and leptin receptors in the endometrium

（分娩後初回授精時の乳牛に対するオステオポンチン投与による受胎性改善効果とその背景となる子宮内膜での上皮成長因子およびレプチン受容体の変化）

高泌乳牛では、分娩後に子宮内膜における上皮成長因子（EGF）濃度の周期的変化の回復が遅れる傾向にあり、これが分娩後初回授精時の受胎率低下の一因となっている。これまでに、EGF濃度の周期的変化が消失している低受胎牛に対する治療処置として、エストラジオールとプロジェステロンを組み合わせたホルモン療法および腔内に精漿タンパク質の1つであるオステオポンチン（OPN）を投与するOPN療法が報告されている。しかし、泌乳開始に伴い代謝系、内分泌系および免疫系の状態が変化している時期の高泌乳牛では、いずれの処置もその効果が異なる可能性が示唆されている。一方、これらの処置により分娩後の高泌乳牛全体においてEGF濃度周期の回復を促進できれば、牛群全体の5～15%とされる低受胎牛への対策に比べ、より大きな経済的効果が期待できる。そこで学位申請者は、分娩後の乳用牛にこれらの治療処置を行い、EGF濃度変化の回復および初回授精時の受胎率に及ぼす効果を検討した。

第1章では、分娩後初回授精時の乳用牛にOPNを投与してその効果を調べた。まず、分娩後45～55日に発情（0日目）を示した高泌乳牛（日乳量50 kg以上）において発情後3日目の子宮内膜組織のEGF濃度を調べ、その周期的変化が回復していない牛を選抜した。これらの牛に定時人工授精処置を行い、授精直後に遺伝子組み換えウシOPN（rOPN, 16 nmol）およびOPNの本活性を担う11個のアミノ酸残基からなる合成ペプチド（GRGDSVAYGLK, OPNペプチド, 320 nmol）を腔内に投与して、その3日後に再び子宮内膜EGF濃度を測定した。その結果、rOPN群（78.3%, n=23）およびOPNペプチド群（53.1%, n=49）のいずれも、対照

群 (25.0%, n=40) に比べて子宮でのEGF濃度正常化率は高かった ($P < 0.05$)。また、両処置群の受胎率 (47.8%および61.2%) は同等であり、いずれも対照群 (20.0%) に比べて高かった ($P < 0.05$)。

ついで申請者は、OPN療法とホルモン療法はその治療効果の発現機序が異なることから両処置を併用することにより治療効果が高まると考えた。そこで、2つのOPNペプチド投与量 (320および1,600 nmol) による単独処置と、それぞれのOPN投与量でホルモン療法を併用する治療を行い、その効果を比較した。ホルモン療法は、プロジェステロン徐放剤を腔内に9日間留置し、その挿入時と抜去時にそれぞれエストラジオール (5 mg) およびプロスタグランジンF_{2α} (25 mg) を筋肉内に投与する処置とした。その結果、OPN単独およびホルモン療法との併用時の効果には、いずれもOPNペプチド投与量による違いはみられず、両投与量を合わせた併用群 (n = 226) ではOPN単独群 (n = 216) に比べ、EGF濃度正常化率 (26.4% vs. 40.3%) および受胎率 (30.1% vs. 39.1%) が高かった ($P < 0.05$)。これらの結果より、分娩後初回授精時の乳用牛に対するOPNの腔内投与は、子宮でのEGF濃度変化を正常化し、受胎率を向上させることが示唆された。また、その効果はホルモン療法との併用によりさらに向上することも示された。

第2章では、低受胎牛においてEGF濃度異常の治療成績に関わるとされている子宮でのレプチン受容体 (Ob-R) 発現および暑熱ストレスが、分娩後の高泌乳牛におけるOPN療法の治療成績に及ぼす効果を調べた。その結果、治療後のEGF濃度とOb-R発現量および両者の関係は暑熱の影響を受けることが分かった。すなわち、非暑熱期には両者は正の相関 ($r = 0.73, P < 0.05$) を示すが、暑熱期にはいずれの値も大きく低下し、その関係は失われた。レプチンは栄養と繁殖をつなぐホルモンとして知られていることから、これらの結果により高泌乳牛におけるOPN療法の効果を改善するためには、栄養管理および暑熱対策を含めた飼養管理の改善が必要であることが示唆された。

これらの研究により申請者は、分娩後の乳牛に対するOPN腔内投与により子宮内膜EGF濃度の周期的変化の回復を促進し、分娩後初回授精時の受胎率を向上させることができた。また、ホルモン療法との併用によりその効果がさらに向上することも示した。さらに、栄養管理および暑熱対策の改善によりOPN療法の効果を改善できる可能性も示唆した。以上の成果は、繁殖成績が低迷している高泌乳牛の繁殖管理に新たな技術的選択肢を提供するものであり、酪農経営の改善に大きく貢献することが期待される。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者BELLO Taiwo Kamardeen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。