

総説

## 乳牛の繁殖性低下の現状と子宮環境 —繁殖性向上に向けた取り組み—

平子 誠、高橋ひとみ、櫛引史郎

独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所

(〒 305-0901 茨城県つくば市池の台 2)

### [はじめに]

科学技術の発展には目覚ましいものがあり、将来革新的な技術の開発により現在とは全く異なる方法で畜産物の生産が行われるようになる可能性は否定できない。しかし今暫くの間は、乳や肉などの畜産物を生産し、畜産を産業として維持・発展させるためには、家畜の繁殖、つまり、雌畜が妊娠して子畜を生むことが不可欠である。そのため、家畜の繁殖性の良否は、農家の収益や生産物価格に影響を及ぼすだけでなく、畜産業の盛衰にも直結する極めて重要な要素である。ブタなどの多胎動物では、受胎時期より産子数の方が産業的な重要性は高いが、単胎動物であるウシは、受胎の可否と時期が重要である。しかしながら、世界的な傾向として20世紀後半からウシの繁殖性が徐々に低下してきており、我が国においても同様の傾向が認められている。そこで、ここではまずウシの繁殖性を示す様々な指標の推移を示し、その原因を考察するとともに、繁殖性向上に向けた取り組みについて紹介する。

### [ウシの繁殖性を示す指標の推移]

#### ① 品種別受胎率

家畜改良事業団が毎年まとめている受胎調査成績 [10] によれば、種雄牛の品種別人工授精受胎率は、過去20年間漸減傾向にあり、平成21年の調査では20年前と比べて肉用種が

10%弱、乳用種は15%強低下している(図1)。

ただし、乳用種雄牛の精液は、ほとんどが同じ乳用種の雌に授精されるのに対し、肉用種雄牛の精液は、乳用種にも交配され、F1生産に利用されている。乳牛は肉用繁殖牛より受胎率が低いことから、肉用種雄牛精液の受胎率低下の一部は乳牛の受胎率低下の影響によるものであり、肉用繁殖牛の受胎率は図1のグラフほど顕著には低下していないと考えられる。実際、北海道家畜人工授精師協会が行った調査では、道内の肉用繁殖牛の初回授精受胎率は平成14年から21年まで63~66%の範囲で推移しており、年次による低下傾向は認められていない[13]。

雄の品種に関しては、日本家畜人工授精師協会が平成15年と16年にホルスタイン種の雌に授精した種雄牛の品種別受胎率の調査を行っ

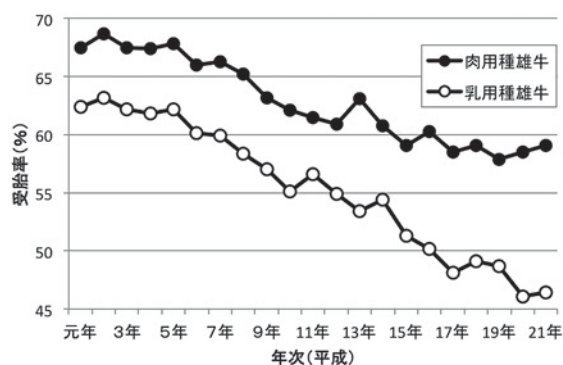


図1. 種雄牛の品種別初回人工授精受胎率  
( (社) 家畜改良事業団調べ )

ており、産歴にかかわらず黒毛和種の精液を授精した方がホルスタイン種の精液より受胎率が若干高くなる傾向が認められている [5]。しかし、人工授精用精液の調整法の違いや雑種強勢の影響を考慮する必要があるため、この成績だけで黒毛和種の雄がホルスタイン種の雄より受精能が高いとは言えない。

### ② 産歴別受胎率

日本家畜人工授精師協会では、平成 14 年～16 年の 3 年間にわたり家畜人工授精師から聴き取りを行い、産歴（未経産・経産）別の受胎率を調査している。それをまとめた報告 [5, 8] によれば、乳用種でも未経産牛の受胎率は 50% 台の後半で推移しており、肉用種より劣るものの、年次による低下傾向は認められない。一方、乳用経産牛の受胎率は、調査時点で未経産牛より約 10% 低く、16 年以降も低下を続け、平成 20 年の調査では未経産牛の 60% に対し、42% とその差は大きくなっている [12]。

### ③ 分娩間隔と耐用年数

家畜改良事業団がとりまとめている牛群検定成績 [11] によれば、昭和 60 年から平成 20 年までの 23 年間で平均分娩間隔が約 30 日延長した (図 2)。この間、305 日検定乳量は約 7,000kg から約 9,150kg へと 2,000kg 以上増加したが、平均乾乳日数は概ね 70 日前後で

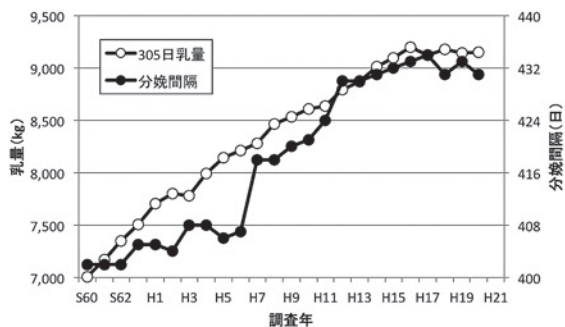


図 2. ホルスタイン種の乳量と分娩間隔 (牛群検定成績より)

推移しており、実質的には搾乳日数が伸び、一乳期の乳量は検定乳量以上に増加している。

分娩後の初回授精日数は 90 日前後 (87 ~ 94 日) で推移しており、授精開始時期は大きく変化していない (図 3)。それに対し、空胎期間は平成 15 年まで徐々に延長し、最短だった昭和 62 年の 123 日から 35 日程度延長している (図 3)。平成 15 年以降乳量や乳質など生産性の指標が停滞すると、分娩間隔もそれと付随するようにやや短縮する傾向で推移しており、乳量と分娩間隔の間には強い関連性が伺われる (図 2)。

受胎に要する授精回数が 1.9 回から 2.3 回に増加したが、これは、21 日の発情周期で毎発情授精したとすると、0.4 回 × 21 日で 8 日程度の分娩間隔延長に相当し、残り 4 週間弱の延長は、初回授精後の卵巢疾患や発情の見逃し等、それ以外の要因によると考えられる。

初産分娩月齢は 28 ヶ月から 25 ヶ月台へと 2 半月ほど短縮しており、未経産牛の育成速度が向上し、授精時期が早期化したことが伺える。一方、平均産次は 3.1 産から 2.7 産へと 0.4 産短縮し、単純に平均すると生涯産次数が 5.5 産から 4.8 産へと 0.7 産減ったことになる。初産の早期化と分娩間隔の延長を考慮すると、実質的な耐用年数は 7 歳 4 ヶ月から 6 歳 8 ヶ月へと約 8 ヶ月短縮している。

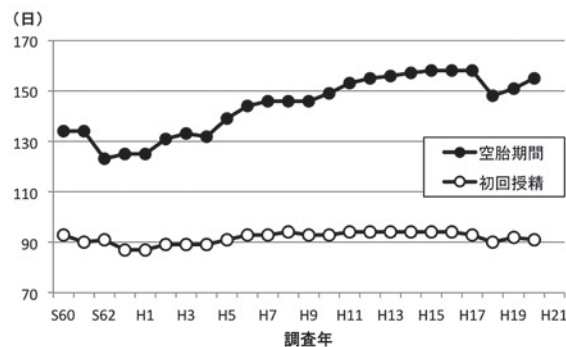


図 3. 分娩後の初回授精時期と空胎期間 (牛群検定成績より)

## 【繁殖性低下の直接的な原因】

### ① 発情兆候の微弱化

先に述べた日本家畜人工授精師協会の調査 [5, 8] や、酪農家、家畜人工授精師および獣医師を対象に畜産草地研究所の吉岡ら [18] が行った聴き取り調査によれば、最近の乳牛は発情が見つけ難くなったと感じている関係者が多かった。

新潟大学の吉田 [16] や北海道農業研究センターの坂口 [9] の調査によれば、乳牛の被乗駕（スタンディング）発情の持続時間が短縮しており、毎日朝夕2回の観察だけでは、発情を見逃す可能性が高くなっている。また、高泌乳牛群では全体の3分の1以上がスタンディング行動自体を示さなくなっている。

しかし、家畜改良センターの吉岡 [17] が歩数計を活用した発情発見システム（牛歩）で同センターで飼養されている搾乳牛の発情行動を調査したところ、歩数の増加を判定基準とすると、発情持続時間や発情開始から排卵までの時間はほとんど変化していなかった。

これらのことを総合すると、最近の乳牛は、分娩後の生殖機能回復が遅延しているのではなく、比較的早い時期から発情周期を繰り返してはいるものの、発情兆候が微弱化して発情が見つけにくくなっている可能性が高い。

### ② 胚死滅頻度の上昇

Humblot [3] は、妊娠認識（受精後16日）以前に胚が死滅した場合を早期胚死滅（発情周期が24日より短い）、それ以後妊娠42日までを後期胚死滅と定義し、不受胎の4分の1（授精牛全体の15%前後）は後期胚死滅が原因としている。後期胚死滅は栄養状態や泌乳との関連性が深く、泌乳牛は未経産牛より後期胚死滅率が高い。また、ボディコンディションスコアが2.5以上の乳牛は、乳量が多いほど後期胚死滅率が高くなる。分娩から1ヶ月間のボディ

コンディションスコアの急激な低下（1<）は以後の受胎における後期胚死滅率を2倍以上に増加させる。さらに、妊娠1～2ヶ月の間にボディコンディションスコアが低下すると維持あるいは増加したウシより2倍以上後期胚死滅と早期流産が増加する。

代謝の昂進や栄養バランスの乱れ、蛋白過剰による体液中の尿素やアンモニア濃度の上昇が胚死滅を招く原因と考えられており、発情期の卵胞ホルモン濃度が低かったり、妊娠20日後の黄体ホルモン濃度が低かったりすると後期胚死滅が増加する。

### ③ ウシの繁殖性に及ぼす子宮環境の影響

東北農業研究センターの伊賀ら [4] は肉用繁殖雌牛にオキシトシンを注射し、その作用で主に子宮内膜から分泌されるプロスタグランジンを測定することにより、ウシの受胎能が判定できることを示している。発情後18日頃にオキシトシンを投与し、30～60分後の血中プロスタグランジン濃度の上昇幅が大きいほど受胎能が高く、ほとんど上昇の認められないウシは授精しても受胎しない。また、北大（現酪農学園大学）の片桐ら [6, 7] の研究によれば、正常なウシの子宮内膜では発情周期に合わせて上皮成長因子（EGF）の産生が周期的に増減しているのに対し、リピーター牛の子宮内膜上皮細胞はEGF産生能が低下しており、濃度上昇がほとんど認められず、治療によりEGF産生能が回復すると受胎しやすくなることが示されている。

著者らは以前屠畜場で子宮を採取し、内膜細胞を分離して実験に用いていたが、乳廃牛の子宮内膜では、上皮細胞が大部分欠如した例が多数認められた。健康なウシの子宮内膜上皮は単層円柱上皮細胞が敷石状に密集して隙間無く敷き詰められた状態になっており、内膜細胞と胚の栄養膜細胞との円滑な情報交換により妊娠が

成立する。そのため、上皮細胞が剥離・消失した状態では受胎できないと考えられる。繁殖障害は、乳房炎、肢蹄病とともに乳牛の廃用理由の上位を占めており、子宮内膜の状態悪化がその原因となっている可能性は高い。現在、畜産草地研究所の松山らが、受胎能に関与する遺伝子発現機構を明らかにすべく、受胎能の高いウシと低いウシを用いて子宮内膜の網羅的な遺伝子発現解析を進めており、今後の展開に期待しているところである。

### [高泌乳牛の栄養と繁殖性低下]

#### ① エネルギー不足

動物の繁殖性は健康状態と密接に関係している。牛は、反芻とルーメン発酵により難消化性の繊維質を栄養源として効率的に利用できるように進化した。そのため、牛の健康維持には、ルーメン発酵の安定的な制御が重要である。ルーメンの微生物叢は、繊維質が多く発酵速度の遅い粗飼料の消化に適しており、発酵速度の速い濃厚飼料を多給すると発酵異常を起こし、様々な疾病の原因となる。つまり、摂取する栄養のバランスが崩れると、牛は不健康となり、繁殖性も低下する。肉用繁殖牛では、粗飼料主体の給与によりこの問題を解決できるが、乳牛は、栄養価の低い粗飼料主体の飼養では高乳量を維持できない。

近年の乳牛は育種改良によって泌乳能力が飛躍的に向上しており、その能力を最大限に発揮させるには十分な栄養補給が不可欠で、栄養価の高い濃厚飼料を多量に給与する必要がある。しかし、上述の理由から牛が濃厚飼料を食い込める量には制約があり、乳量の多い泌乳初期～最盛期には栄養不足に陥り、体に蓄積した脂肪などの養分を動員して乳生産を賄っている。エネルギーが不足すると、中枢性の生理的な生殖機能抑制と肝機能や免疫機能の低下に伴う病的な生殖機能異常という主に2つの経路により、

繁殖機能が低下すると考えられる。

#### ② 酸化ストレスの増大

乳牛は泌乳量の増加に伴い、体内の酸化ストレスが増大する。乳生産に必要なエネルギーを確保するため、代謝が活発化することにより、活性酸素やフリーラジカルなどの産生量が増加する。また、乳生産や恒常性の維持には十分な蛋白源の給与が必要だが、余剰な蛋白質は肝臓や腎臓などの代謝器官にとって負荷となり、酸化ストレスを増大させる。さらに、以下で述べるエンドトキシンの解毒過程でも酸化ストレスが発生する。結果的に、高泌乳牛では、卵巣や子宮などの生殖器官も強い酸化ストレスに曝されることとなる。酸化ストレスの軽減・解消は、乳牛の健康維持に直結しており、繁殖性向上の観点からも極めて重要な問題である。

#### ③ ルーメン発酵異常による内因性エンドトキシンの増加

エンドトキシンは、グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポ多糖(LPS)が分解して水溶化したもので、その名の通り様々な毒性を有している。反芻動物のルーメンにはグラム陰性菌が多く生息しているが、繊維質を主体とする適切な飼料を給与すれば、ルーメン環境の恒常性が保たれ、エンドトキシンの産生は低く抑えられる。しかし、泌乳に必要なエネルギーを補うため濃厚飼料を多量に給与すると、発酵が急速に進み、発生したVFAや乳酸によりルーメンのpHが低下してグラム陰性菌が死滅する。やがてその菌体からエンドトキシンが遊離し、第一胃壁から吸収されて静脈に移行し、門脈を経て肝臓に達する。その流入量が肝臓の解毒処理能力を超えると、肝静脈への溢出が起こり、全身の血中でエンドトキシン濃度が増加する。血中に移行したエンドトキシンは直接、あるいは腫瘍壊死因子等の炎症性サイトカインを介して間接的に

多くの器官に影響を及ぼす。

### [エンドトキシンと繁殖機能]

#### ① 子宮におけるエンドトキシン産生

ウシでは分娩後の子宮内感染がその後の卵巣機能や受胎に影響を及ぼすことが知られている。正常分娩でも胎子娩出により拡大した子宮頸管を通して子宮内に細菌が侵入するが、子宮の免疫機能により短期間で細菌を排除し、生理的空胎期間内には次の受胎が可能な状態まで回復する。分娩時に胎盤停滞などの不調を伴う場合は、子宮の防御機能が充分働かず、子宮内で細菌が増殖し、それに付随して血中のエンドトキシン濃度も上昇する [15]。

#### ② エンドトキシンの影響

排卵前のウシにエンドトキシンを投与すると、下垂体前葉からパルス状に放出される黄体形成ホルモンの分泌パターンが変化し、血中エストロゲン濃度の低下を引き起こす。また、血中のコルチゾールや腫瘍壊死因子の増加、性ステロイドホルモンの材料となるコレステロール供給の減少により内分泌的不均衡に陥り、結果として排卵が遅延する [14]。卵巣局所ではエンドトキシンが内卵胞膜細胞の性ステロイドホルモン産生と顆粒膜細胞からのエストロゲン分泌を抑制する。また、エンドトキシンは、体外受精系において濃度依存的に卵子の成熟と受精卵の発生率を低下させることが示されている。一方、腫瘍壊死因子は、生理的な黄体退行への関与が示唆されており、過剰量では卵胞の発育、黄体の形成と退行、子宮内膜上皮の増殖を阻害することが知られている [1]。これらの知見から、高泌乳牛では、ルーメンや子宮で発生するエンドトキシンが卵巣や子宮などの生殖制御機能に負の影響を及ぼしているものと推察される。

加えて、不適切な濃厚飼料の多給によって生

じるルーメン発酵の異常は、繁殖性低下のみならず、吸収エネルギーの不足による乳量と乳質の低下、エンドトキシンによる潜在性肝機能障害を引き起こし、さらには、消化器病、蹄病、乳房炎等、生産病の原因ともなっている。

#### ③ 子宮におけるエンドトキシンの作用機序

エンドトキシンのシグナル伝達経路は、菌体から遊離した LPS が LPS 輸送タンパクと複合体を形成して CD14 に運搬され、さらにそれがアダプタ分子である MD-2 と会合した Toll-like receptor 4 (TLR4) と反応し、転写因子の活性化を介してサイトカイン生産を誘導すると考えられている。ウシの子宮内膜には LPS のシグナル伝達に關与する CD14、MD-2 ならびに TLR4 が発現していることが示されている [2]。

ウシの発情は、子宮内膜で産生される prostaglandin (PG) F<sub>2</sub>α が黄体を退行させることによって回帰する。生理的には、胚の栄養膜から分泌される妊娠認識物質であるインターフェロン $\tau$  が排卵後 15 日頃に子宮内膜の I 型インターフェロンレセプターに作用しなければ、子宮内膜のオキシトシンレセプターの発現が増加し、下垂体あるいは卵巣から分泌されるオキシトシンに応答して子宮内膜の PGF<sub>2</sub>α 産生が増加する。子宮内膜炎など子宮内に細菌感染が生じた場合には、細菌から遊離した LPS が子宮内膜に作用し、PGF<sub>2</sub>α と黄体の機能維持に働く PGE<sub>2</sub> 産生を増加させる。特に、PGE<sub>2</sub> 産生をより増強するため、下垂体への作用も含め、卵巣での黄体退行が阻害され、排卵遅延ならびに発情周期の延長につながることを示唆されている [2]。

このように、ウシでは、乳量増加を目的とした濃厚飼料多給によるルーメン内異常発酵に起因する内因性エンドトキシンの上昇や、子畜生産に付随する分娩時の細菌感染に由来する外来

性エンドトキシンによる子宮内膜炎ならびに内分泌的不均衡が繁殖機能に影響を及ぼしていると想定される。

#### [高泌乳牛の繁殖性向上に向けた取り組みの一例]

現在、著者らは、濃厚飼料の多給に起因して生殖機能に悪影響を及ぼす要因として、高泌乳化に伴う酸化ストレスの増大とルーメン内で発生するエンドトキシンに着目し、それらへの有効性が示唆されるビタミン（A、E）、ミネラル（Se）、抗酸化物質（アスタキサンチン）、抗菌性蛋白質（ラクトフェリン）等の繁殖性改善効果の検証を進めている。

抗酸化機能を持つビタミンやアスタキサンチンなどの物質は、体内の過酸化状態を改善できる可能性があり、また、ラクトフェリンは、エンドトキシンに対して強力な結合親和性と失活作用を有している。そこで、本研究では、抗酸化機能性物質の給与により体内の過酸化状態を改善し、さらに、抗菌性蛋白質であるラクトフェリンの給与によりルーメン内エンドトキシンを失活させ、全身性の代謝機能改善による繁殖機能向上を目指している。

抗酸化機能性物質は、消化管から吸収された後、生体内で発生する過酸化物の処理に利用されることから、培養細胞等を活用し、抗酸化機能性物質の生殖器官への直接作用についても検討している。また、ラクトフェリンは子宮乳や子宮組織でも見つかっており、子宮内環境の維持に関与している可能性も高ことから、生殖器官における内因性ラクトフェリンの作用についても解析を行い、酸化ストレスやエンドトキシンとの関連性を調べている。

本課題は現在遂行中であり、その成果は未公表なものが多いため、本稿には課題の背景と研究内容しか記載できないが、講演ではこれまでの成果を含めて紹介したい。

#### [おわりに]

乳牛の繁殖性低下の問題が顕在化してから久しいが、乳量や乳質など、繁殖性と相反する生産形質の向上を図りつつ繁殖性も向上させるという矛盾から、未だその抜本的な解決策は見出されていない。本稿で示したように、乳牛の高泌乳化に伴う繁殖性低下は、エネルギー不足、酸化ストレスの増大、ルーメン発酵異常によって生じると推察される。近年の飼料価格高騰により給与飼料の栄養バランスの乱れが拡大したせいか、飼養管理による乳量増効果はマイナスの状況が続いており、その点に関しては改善の余地が残されている。つまり、適切な時期に適切な量の栄養素を給与すれば、飼料利用効率の向上、乳量の増加や乳質の改善のみならず、繁殖性の改善による分娩間隔の短縮や生産病発症率の低減にも繋がると考えられる。しかし、栄養管理の改善だけで乳牛の繁殖性低下の問題が全て解決するわけではない。発情兆候の微弱化は、栄養管理や飼養環境だけでなくウシ自体の問題である可能性も高く、子宮環境の悪化は免疫機能の低下とも関係している。また、高泌乳牛は、乳生産の増加に伴って肝機能が亢進し、ステロイドホルモンの分泌と代謝のバランスが崩れ、繁殖機能が低下するとの指摘もある。わが国の乳牛は、これまで乳生産に特化した選抜が行われてきており、分娩間隔と乳量の関係を見ても、育種が繁殖性に及ぼす影響は大きいと考えられる。今後の乳牛育種は、生産形質に加え、繁殖性や抗病性にも充分配慮した選抜法に改めていく必要があるのではないだろうか。

#### [参考文献]

1. Hansen, P. J., Soto, P. and Natzke, R. P. 2004. Mastitis and fertility in cattle — possible involvement of inflammation or immune activation in embryonic mortality. Am. J. Reprod. Immunol.

- 51: 294-301.
- Herath, S., Lilly, S. T., Fischer, D. P., Williams, E. J., Dobson, H., Bryant, C. E. and Sheldon, I. M. 2009. Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F2 alpha to prostaglandin E2 in bovine endometrium. *Endocrinology* 150: 1912-1920.
  - Humblot P. 2001. Use of pregnancy specific proteins and progesterone assays to monitor pregnancy and determine the timing, frequencies and sources of embryonic mortality in ruminants. *Theriogenology* 56: 1417-1433.
  - 伊賀浩輔. 2011. 子宮の生理的機能から受胎する可能性が高い黒毛和種雌牛を選抜する. 東北農業研究センターたより 34 : 7.
  - 金田義宏. 2005. 平成 16 年度繁殖成績実態調査における調査員のプロフィールと牛の人工授精による受胎成績. 家畜人工授精 229 : 19-30.
  - Katagiri, S. and Takahashi, Y. 2004. Changes in EGF concentrations during estrous cycle in bovine endometrium and their alterations in repeat breeder cows. *Theriogenology* 62.: 103-112.
  - Katagiri, S. and Takahashi, Y. 2008. A progestin-based treatment with a high dose of estradiol benzoate normalizes cyclic changes in endometrial EGF concentrations and restores fertility in repeat breeder cows. *J. Reprod. Dev.* 54: 473-479.
  - 中尾敏彦、小野和弘. 2003. 牛の人工授精による受胎成績および人工授精技術の実態. 家畜人工授精 215 : 11-38
  - Sakaguchi M. 2010. Oestrous expression and relapse back into anoestrus at early postpartum ovulations in fertile dairy cows. *Vet. Rec.* 167: 446-450.
  - (社) 家畜改良事業団. 2010. 平成 21 年受胎調査成績. 47.
  - (社) 家畜改良事業団. 2011. 牛群検定情報. <http://liaj.lin.gr.jp/japanese/kentei/kentei.html>
  - (社) 日本家畜人工授精師協会. 2011. 牛受胎率改善対策事業 乳用牛人工授精実施成績調査集計表 (平成 20 年分). 家畜人工受精 262 : 33.
  - (社) 日本家畜人工授精師協会. 2011. 牛の受胎率の推移. <http://aij.lin.gr.jp/image/ushijyutairitu-sannkou.pdf>
  - Suzuki, C., Yoshioka, K., Iwamura, S. and Hirose, H. 2001. Endotoxin induces delayed ovulation following endocrine aberration during the pro-estrous phase in Holstein heifers. *Domest. Anim. Endocrinol.* 20: 267-278.
  - Williams, E. J., Fischer, D. P., Noakes, D. E., England, G. C. W., Rycroft, A., Dobson, H. and Sheldon, I. M. 2007. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology* 68: 549-559.
  - 吉田智佳子. 2006. 乳牛における発情徴候の短縮化と発情徴候を抑制しうる内分泌的機序. 新潟大学農学部研究報告 59 : 1-9.

17. 吉岡一. 2008. 泌乳牛における発情微弱  
化の要因調査. 畜産草地研究所資料  
20-6 : 45-48.
18. 吉奥努、平子誠、下司雅也、高橋昌志、

永井卓. 2009. 生産現場における受胎に  
係る要因について. 日本胚移植学雑誌  
31 : 105-118.

**Current situation of fertility decline in dairy cattle and its relation to the uterine environment  
— Strategies for improving the reproductive performance in high yielding dairy cows —**

Makoto Hirako, Hitomi Takahashi, Shiro Kushibiki  
Institute of Livestock and Grassland Science,  
National Agriculture and Food Research Organization  
2 Ikenodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan