

総説

代謝プログラミングの飼養への応用と疾病予防：最近の研究の動向

後藤貴文

鹿児島大学大学院学術研究院 農水産獣医学域 農学系（食肉科学研究分野）
〒890-0065 鹿児島県鹿児島市郡元1丁目24番

【要約】

近年、胎児期や生後の初期成長期に受けた栄養刺激により、その後の動物体の代謝システム、体質および形態、さらに最近の研究では、特に肝臓、骨格筋および脂肪組織の代謝に多大な影響を及ぼすことが明らかになりつつある。近年、実験動物を用いた研究が医学分野で進んでいる。これは DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease: 成長過程の栄養状態や環境因子の作用に起因する疾患の発生) という概念として医学分野で捉えられ、エピジェネティクス研究分野と関連して代謝プログラミングあるいは代謝インプリンティングとも呼ばれる。近年、医学分野において DOHaD 概念に関連してヒトの疫学調査やモデル動物実験が盛んにおこなわれている。特に妊娠期の栄養と免疫刺激あるいは感染症が、子孫の代謝や表現型にどのような影響を及ぼすのかについての研究報告が多数集まりつつある。また、それらの相互作用についても考慮される。本講演では、DOHaD に関連した研究の動向について紹介し、代謝プログラミングシステムの家畜への応用の可能性とその研究の必要性について議論する。

キーワード: 妊娠期栄養、免疫刺激、代謝プログラミング、胎児、子孫

はじめに

これまでの牛肉生産における多くの研究は、子牛市場で試験牛を購入した後の肥育期間にターゲットをおいて、栄養的な試験が実施されてきた。そして近年では、生後の哺乳期の栄養にも焦点が当てられ、その重要性も明らかになりつつある。また、初乳の果たす役割もその多機能性が見い出され始めている。筆者らのグループでは、農林水産省の革新的技術開発・緊急展開事業（いわゆる先導プロジェクト研究開発、個別提案型）において、胎児期および初期成長期の栄養が、成長や産肉性、さらに肉質に及ぼす影響を調査中である。今後は、繁殖牛の飼養管理から見直すことで、コストや労力の効率的・効果的な点において“肥育を胎児から始める”という概念も必要ではないかと考えてい

る。

近年再び、仔牛の哺乳期の重要性が議論され始めた。畜産分野において、離乳までの飼養は、その後の成長に大きく影響することは、飼養者により経験的に認識されている。ウシをフルライフで飼養し、観察されてきた方は、よく感じることである。昨今、医学分野では、エピジェネティクスと関連して、動物のいわゆる体質形成に関して、胎児期の代謝プログラミングや代謝インプリンティングといった概念が、研究テーマとして注目を浴びている。

エピジェネティクスを基盤とした生命現象には、発生、再生、加齢・老化、遺伝および疾患が考慮される。細胞の機能的な個性は、遺伝子の発現パターンで決定され、それは、DNAメチル化やヒストン修飾等で制御された遺伝子発現パターンをもつエピゲノムに記憶され維持保存される。また、一方で、それらの遺伝子発現パターンも形成あるいは消去されることもあ

受理：2017年5月10日

り、発現パターンの組み合わせにより、細胞や器官の多様性を生み出す。このエピゲノムの制御は、栄養、生活習慣、育つ環境により影響される。家畜管理という点から考えると、これらの関係を明らかにすることは、家畜の生産におけるより精度の高い制御につながると思われる。

この概念は、過去の戦時中の極端な栄養環境に関する疫学調査から導き出された。すなわち、成熟後の肥満、心臓疾患、高血圧症および糖尿病等の慢性疾患は、遺伝的な要因、成熟後の生活習慣等だけでなく、初期成長期の環境要因、特に栄養環境に大きく影響を受けるという説である [12]。これは一度、胎児期や初期成長期に強い栄養刺激を受け、エピゲノムが変化すると、成熟後も長期的に遺伝子の発現パターンの変化や、そこから導かれる代謝の変化に関する影響が続くというものである。すなわち、胎児期や生後の初期成長期に受けた栄養刺激により、その後の動物体の代謝システム、生理および形態、さらに最近の研究では、種々の器官の構造形成にも多大な影響を及ぼす [13]。近年、これに関して実験動物を用いた研究が医学分野で進んでおり、これは DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease: 成長過程の栄養状態や環境因子の作用に起因する疾患の発生) という概念として医学分野で捉えられ、エピジェネティクス研究分野と関連して代謝プログラミングあるいは代謝インプリンティングとも呼ばれている。

この概念に関連して、有名な疫学調査に“オランダの飢饉”と呼ばれる調査がある。この調査は、オランダのある地域で、非常に心臓疾患の多い地域があり、彼らの生涯を詳細に疫学調査した。その結果、彼らの胎児期にあたる 1944 - 1945 年に、彼らの母親が暮らしていた地域が戦火にあり、ドイツ軍により食料封鎖されており、彼らを身ごもっていた母親は、そのため 1 日約 700kcal (推定) しか食することができなかった。この調査結果をもとに、その後のヒトの疫学調査および多くのモデル動物での実験も実施され、胎児期の母親の栄養が少なく出生時の体重が小さいことは、成熟後の肥満、心臓疾患、糖尿病や高血圧の発症と密接に関連していることが明らかとなっている [2, 13,

28]。胎児は母親の生理状態から、出生後自分が生きていく環境を、特に胎児期や初期成長期の栄養状態からモニタリングし、その環境に合わせて、体のサイズや体の代謝をセットアップしていくという仮説が唱えられた。そのためこの概念は“Predictive Adaptive Response (予測適応反応)”とも呼ばれる [13]。一方、ヒトにおいては、自然環境だけでなく、人工的な要因による栄養環境の制御が可能となるが、出生後に栄養環境において、親等の都合による“mismatch”が起こり、この mismatch が様々な疾病に起因していることが明らかとなった。オランダの飢饉においても、食料封鎖を受けていた地域の母親から出生した新生児は、戦争が終了したことにより、栄養環境が改善されたことが、胎児期のモニタリングにより準備していた体のサイズや代謝系と“mismatch”を生じ、成人後の心臓疾患に大きく影響したことが明らかとなった。この DOHaD 仮説をもとに、医学分野では胎児期や新生児期の栄養を変化させ、その子畜がどのような表現型や体質をもつのかに関して様々な研究が行われてきた。この概念は、大きく 4 つの要因により評価される。すなわち 1) 胎児期および初期成長期の限られた期間の可塑性時期あるいは感受性時期 (critical window) の現象であること、2) critical window における栄養刺激等において、一度変化した代謝システムは、その後は一貫して変化しないこと、3) 器官の形態変化等も伴うこと、および 4) critical window における栄養刺激の量的差異が、その後の表現型の変化に反映されること、である [28]。この概念は、動物生産システムの高度化を研究している畜産分野においては、大いに興味深く、生産技術に応用できるものと確信する。また、家畜の免疫や健康にも大いに影響するものであろう。

この総説では、昨今、ヒトの疫学調査や実験動物を用いた多くの研究成果が発表されている“DOHaD”あるいは“代謝プログラミング”分野において、その研究の動向について紹介する。

疫学調査に見る妊娠期の免疫活性と 代謝ストレスの関係と DOHaD 現象

胎児期の子宮内の環境は、非伝染性疾患 (non-communicable disease: NCD) の成熟後

のリスク因子として認識される。DOHaD 概念に関連した NCD 研究は、昨今多く発表されている。妊娠中の様々なストレスと、その子孫への NCD、すなわち心血管系の疾患、肥満や糖尿病等の代謝障害、神経認知障害等の発症リスクの関係を示す研究が多い。そこには、妊娠中の栄養の多少 [5, 24]、肥満や高血糖 [30, 26, 31]、毒物の暴露および妊娠中の感染症による免疫刺激が影響しているとされる。一般に妊娠中の代謝障害は、子孫の代謝障害につながる。すなわち一度、妊娠中に代謝障害を体験すると、それは世代を超えて受け継がれる可能性もある。胎児への種々の栄養環境等の暴露が、子孫の成熟後の健康にどのような影響をもたらすかについて、器官や組織の構造的変化に関連した経路や細胞老化の加速化、遺伝子発現に関するエピジェネティクス制御等のデータが出始めている [23]。近年、ヒトの場合、妊娠中の肥満は、新生児の腹壁破裂のリスクを減少するが、妊娠中の尿路感染、性感染症および上気道感染症は、そのリスクを増加させる [1]。妊娠中のインフルエンザの感染や熱性疾患（熱病）の罹患は、先天性心疾患のリスクを高める [3]。妊娠中の H1N1 インフルエンザの感染は、低体重での出生、未熟児および帝王切開による分娩のリスクを高める [8]。妊娠中の高い血糖は、出生児体重を高めるが、一方で、絨毛羊膜炎のリスクとなる [22]。妊娠中に微量栄養素を摂取すると、妊娠の長期化と生時体重の増加につながるが、HIV に感染している母親ではその効果は制限される [10]。通常 HIV に感染した妊婦の場合、栄養摂取がうまくいかずに胎児は小さく、早産のリスクが高まる [17]。基本的に妊婦が低身長（150cm 未満）である場合、出生児体重が小さくなる。妊娠中に細菌性膣炎に感染すると早産になり、妊娠中の歯周炎もまた、出生児体重を小さくする、また早産となるという報告がある [25]。また、妊婦が 145cm 未満である場合、出生前の糖尿病のリスクが高まる。妊婦が尿路感染や腎盂腎炎を罹患した場合、早産のリスクが高まる [27]。近年、ヒトの疫学調査により以上のような報告がなされている。

妊婦における種々の感染症は、概して、新生児の出生時体重を小さくし、早産のリスクを高めるようである。妊婦の HIV 感染は、早産の

リスクも高めるが、それよりも、胎児のサイズを基本的に小さくする。微量栄養素の投与は、妊婦の熱病や HIV の感染者に対して若干の効果が認められるのみであった。妊娠中の肥満や異常なグルコース抵抗性は、子孫の感染症の罹患率を高めるようである。一方で妊娠中の肥満は、新生児の腹壁破裂のリスクを減少させる傾向にある。ヒトにおける疫学調査は、モデル動物実験のような形で実施できない。そのデータが調査計画されて採取されたものか、あるいは、過去のデータを集めて解析するといったものなのかにより、バイアスもかかり、バラツキも大きくなる。妊娠中の母親の栄養や疾病罹患、あるいは免疫刺激の影響に対するその後の効果の傾向を大きくつかむというものである。現在、多くの研究結果が出ているが、妊娠中の栄養や罹患が、新生児の基盤的な代謝に大きく影響することは確からしい。さらなる、そのメカニズムの解明が必要である。

モデル動物実験における 妊娠期の免疫刺激と代謝異常

マウスを用いた実験で、妊娠中の亜鉛の給与は、とくに子孫に影響を及ぼさなかった。リポ多糖 (lipopolysaccharide) の投与は、新生児の出生時体重を小さくし、体長を短くした。リポ多糖は、内毒素であり、種々の炎症性サイトカインの分泌を促進する作用があり、生物系の基礎研究では、炎症性刺激として用いられる。このリポ多糖投与による負の効果は、亜鉛を投与することで、緩和される [6]。また、マウスの妊娠中のタンパク質不足と寄生虫感染は、新生児の出生時体重を小さくし、体長も短くなる。一方、ラットの実験では、妊娠中に鉄分の栄養不足にすることで、出生時体重が小さくなるが、リポ多糖の投与でその効果は緩和される。妊娠中の栄養は、子孫の行動学的な栄養にも影響することが報告されている。マウスの妊娠中のリポ多糖の投与は、その子孫の記憶学習能力を減じる [7]。ラットの妊娠中の鉄分の不足は、受動的逃避学習能力が減少した [14, 15]。マウスの妊娠中のタンパク質栄養不足あるいは寄生虫感染は、子孫の体格、体長を減ずる [18, 20, 21]。これら両方の影響を受けると効果が増強される。妊娠中のタンパク質栄養不足は、胎児

におけるコルチコステロイド、上皮成長因子、Tumor necrosis factor (TNF) α 、IFN γ 、interleukin (IL) -4、IL-10 and IL-17 のレベルの増加と、Insulin growth factor (IGF) 1、レプチンと eotaxin が減少した [21]。このときの胎盤を microarray 解析すると、タンパク質栄養不足では、141 の転写因子の発現が減少し、131 の転写因子の発現が上昇した。また、寄生虫感染では、109 の転写因子が減少したが、214 の転写因子が上昇した。妊娠中の寄生虫感染において、タンパク質栄養を十分にした場合に、胎盤における Insulin response substrate 1 という因子の発現が低くなるが、タンパク質栄養を不足させると、胎盤における insulin growth factor receptor 1 と prolactin の発現が上昇した。この理由については、今後解明していく必要がある。

人為的にストレプトゾトシンにより糖尿病を誘導した妊娠マウスにおいて、胎児死、胎児奇形、脳ヘルニアや脊椎破裂の割合が増加した。また、正常であっても胎児の体重はかなり減少する [19]。Complete Freund's adjuvant、interferon-gamma、granulocyte-monocyte colony stimulating factor 等で、免疫刺激された妊娠中マウスでは、それらの胎児死等の発生率は減じた。出生前の糖尿病の暴露は、早産のリスクを高め、加えて感染症を併発すると、さらにそれらのリスクは高まる [27]。妊娠中の鉄分の不足は、新生児の出生時体重を減少させ、行動、特に受動的回避行動等の能力を減じるが、一方、リポ多糖を投与すると胎盤の鉄分の割合を高め、社会行動能力等を高める [14,15]。マウスでは、妊娠中のリポ多糖で学習能力が低下するという報告もある [7]。ヒツジにおいて、妊娠期のリポ多糖投与は、子孫の adrenocorticotrophic hormone (ACTH) に対する cortisol の分泌反応性を高めたが、妊娠中のリポ多糖と fish meal (n-3 polyunsaturated fatty acid) の同時投与の効果は雌と雄で異なった。すなわち雌では、離乳ストレスに対する cortisol の分泌を高めたが、雄では、ACTH に対する cortisol の分泌反応性を高めた。これらは雌雄での効果の違いを示している。妊娠中の Fish meal 単独の投与では、子孫に対する効果は得られなかった [9]。妊娠中の栄養素や免疫

刺激、糖尿病は、新生児に影響する。また、それは新生児のサイズやストレス等に対する cortisol の反応性、さらには行動特性にも影響するようである。何よりも家畜での研究を踏まえてのメカニズム解明が望まれる。家畜の管理において、特に繁殖牛等の管理においても、新生仔牛に多大な影響を与える可能性がある。マウスやラットの実験をそのまま、家畜の飼養に応用することはできないが、今後、多くの代謝プログラミング実験を積み重ねて、効果を検証する必要がある。

おわりに

DOHaD 概念の基盤となる“エピジェネティクス”は、Conrad Waddington 博士によって名づけられた [29]。エピジェネティクスは、DNA 配列を変えるものではなく、DNA 修飾に関わる変化である。エピジェネティクスによる修飾には、おもに3つのパターンがある。一つは DNA メチル化、ヒストン修飾、および noncoding microRNA である [4, 11, 29]。これらの中で特に DNA メチル化およびヒストン修飾は、栄養環境に影響を強く受ける。したがって、この修飾機構を応用的に使えば、人工的な栄養刺激による制御の可能性もある。

胎児期のインプリンティングあるいはプログラミングに関して多くの研究がある。特に実験動物では、医学分野に関連して胎児期の貧栄養、あるいは子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR) その仔畜に関する影響を見る研究が多数であった [16]。濃厚飼料多給という極めて集約的な飼養方法が、一般化している我が国のウシ飼養システムの状況では、今後、動物の免疫等に関して、代謝プログラミング等の概念を応用して、胎児期から考慮していくことは重要と思われる。また、繁殖素牛を育成する場合でも、免疫性の高い、骨格のしっかりした、また社会行動や情緒の安定した家畜を生産していくことは、重要である。今後、ウシを用いた代謝プログラミングに関する実験をさらに積み重ねて、新しい飼養学を構築していく必要がある。

参考文献

- [1] Baer, R.J., Chambers, C.D., Jones, K.L., Shew, S.B.,

- MacKenzie, T.C., Shaw, G.M., Jelliffe-Pawłowski, L.L. 2015. Maternal factors associated with the occurrence of gastroschisis. *Am. J. Med. Genet. A.* 167: 1534–1541.
- [2] Barker, D.J.P., Eriksson, J.G., Forsén, T., Osmond, C. 2002. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int. J. Epidemiol.* 31: 1235–1239.
- [3] Botto, L.D., Lynberg, M.C., Erickson, J.D. 2001. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population- based study. *Epidemiology.* 12: 485–490.
- [4] Canani, R.B., Di, Costanzo, M., Leone, L., Bedogni, G., Brambilla, P. 2011. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr. Res. Rev.* 24: 198–205.
- [5] Chavatte-Palmer, P., Tarrade, A., Rousseau-Ralliard, D. 2016. Diet before and during pregnancy and offspring health: the importance of animal models and what can be learned from them. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 13: 586.
- [6] Chen, Y.H., Zhao, M., Chen, X., Zhang, Y., Wang, H., Huang, Y.Y., Wang, Z., Zhang, Z.H., Zhang, C., Xu, D.X. 2012. Zinc supplementation during pregnancy protects against lipopolysaccharide-induced fetal growth restriction and demise through its anti-inflammatory effect. *J. Immunol.* 189: 454–463.
- [7] Coyle, P., Tran, N., Fung, J.N., Summers, B.L., Rofe, A.M. 2009. Maternal dietary zinc supplementation prevents aberrant behaviour in an object recognition task in mice offspring exposed to LPS in early pregnancy. *Behav. Brain. Res.* 197: 210–218.
- [8] Doyle, T.J., Goodin, K., Hamilton, J.J. 2013. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) illness in Florida, 2009–2010: a population-based cohort study. *PLoS One.* 8: e79040.
- [9] Fisher, R.E., Or'Rashid, M., Quinton, M., AlZahal, O., Boermans, H.J., McBride, B.W., Karrow, N.A. 2014. Maternal supplementation with fishmeal protects against late gestation endotoxin-induced fetal programming of the ovine hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 5:206–213.
- [10] Friis, H., Gomo, E., Nyazema, N., Ndhlovu, P., Krarup, H., Kaestel, P., Michaelsen, K.F. 2004. Effect of multimicro- nutrient supplementation on gestational length and birth size: a randomized, placebo-controlled, double-blind effectiveness trial in Zimbabwe. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 178–184.
- [11] Funston, R.N., Summers, A.F. 2013. Epigenetics: Setting up lifetime production of beef cows by managing nutrition. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 1: 339–363.
- [12] Gluckman, P.D., Hanson, M.A. 2004. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science* 305: 1733–1736.
- [13] Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Beedle, A.S. 2007. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am. J. Hum. Biol.* 19: 1–19.
- [14] Harvey, L., Boksa, P. 2014. Do prenatal immune activation and maternal iron deficiency interact to affect neurodevelopment and early behavior in rat offspring? *Brain Behav. Immun.* 35:144–154.
- [15] Harvey, L., Boksa, P. 2014. Additive effects of maternal iron deficiency and prenatal immune activation on adult behaviors in rat offspring. *Brain Behav. Immun.* 40 : 27–37.
- [16] Haugaard, C.T., Bauer, M.K. 2001. Rodent models of in utero growth restriction. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 28: 10–22.
- [17] Ndirangu, J., Newell, M.L., Bland, R.M., Thorne, C. 2012. Maternal HIV infection associated with small-for-gestational age infants but not preterm births: evidence from rural South Africa. *Hum. Reprod.* 27: 1846–1856.
- [18] Odier, M.R., Scott, M.E., Weiler, H.A., Koski, K.G. 2010. Protein deficiency and nematode infection during pregnancy and lactation reduce maternal bone mineralization and neonatal linear growth in mice. *J. Nutr.* 140: 1638–1645.
- [19] Punareewattana, K., Sharova, L.V., Li, W., Ward, D.L., Holladay, S.D. 2003. Reduced birth defects caused by maternal immune stimulation may involve increased expression of growth promoting genes and cytokine GM-CSF in the spleen of diabetic ICR mice. *Int. Immuno. pharmacol.* 3:1639–1655.
- [20] Starr, L.M., Koski, K.G., Scott, M.E. 2016. Expression of growth-related genes in the mouse placenta is influenced by interactions between intestinal nematode (*Heligmosomoides bakeri*) infection and dietary protein deficiency. *Int. J. Parasitol.* 46 : 97–104.
- [21] Starr, L.M., Scott, M.E., Koski, K.G. 2015. Protein deficiency and intestinal nematode infection in pregnant mice differentially impact fetal growth through specific stress hormones, growth factors, and cytokines. *J. Nutr.* 145: 41–50.
- [22] Scholl, T.O., Sowers, M., Chen, X., Lenders, C. 2001. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am. J. Epidemiol.* 154: 514–520.

- [23] Sutton, E.F., Gilmore, L.A., Dunger, D.B., Heijmans, B.T., Hivert, M.F., Ling, C., Martinez, J.A., Ozanne, S.E., Simmons, R.A., Szyf, M., Waterland, R.A., Redman, L.M., Ravussin, E.. 2016. Developmental programming: state-of-the-science and future directions – summary from a Pennington Biomedical symposium. *Obesity (Silver Spring)* . 24: 1018–1026.
- [24] Tarrade, A., Panchenko, P., Junien, C., Gabory, A. 2015. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J. Exp. Biol.* 218: 50–58.
- [25] Tallapragada, C., Eshwara, V.K., Bhat, P., Acharya, S., Kamath, A., Bhat, S., Rao, C., Nayak, S., Mukhopadhyay, C. 2016. Risk factors for preterm birth and low birth weight among pregnant indian women: a hospital-based prospective study. *J. Prev. Med. Public Health.* 49: 165–175.
- [26] Tomar, A.S., Tallapragada, D.S., Nongmaithem, S.S., Shrestha, S., Yajnik, C.S., Chandak, G.R. 2015. Intrauterine programming of diabetes and adiposity. *Curr. Obes. Rep.* 4: 418–428.
- [27] Vogel, J.P., Lee, A.C., Souza, J.P. 2014. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14: 56.
- [28] Waterland. R.A., Garza, C. 1999. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 69:179-197.
- [29] Waterland, R.A. 2012. Nutritional epigenetics. In 'Present Knowledge in Nutrition, Tenth edition' (edited by Erdman Jr JW, Macdonald IA, Zeisel SH) pp. 14-26. (International Life Sciences Institute, published by John Wiley & Sons, Inc.)
- [30] Xiang, A.H., Wang, X., Martinez, M.P., Walthall, J.C., Curry, E.S., Page, K., Buchanan, T.A., Coleman, K.J., Getahun, D. 2015. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA.* 313: 1425–1434.
- [31] Yan, J., Yang, H. 2014. Gestational diabetes mellitus, programming and epigenetics. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 27: 1266–1269.

Application of Metabolic Programming to Feeding Animal and Disease Prevention

Takafumi Gotoh

Graduate School of Agriculture (Department of Agricultural Sciences and
Natural Resources Faculty of Agriculture) , Kagoshima University,
1-21-24, Korimoto, Kagoshima-shi, JAPAN 890-0065

[Abstract]

Recent research has discovered a unique phenomenon referred to as ‘fetus and neonatal programming’, which is based on ‘the developmental origins of health and disease (DOHaD) ’ concept. These studies have shown that alterations in fetus and early postnatal nutrition and endocrine status may result in developmental adaptations that permanently change the structure, physiology and metabolism of affected animals during adult life. The timing of the perturbation in maternal nutrient availability plays an important role in determining the effect that the foetal and neonatal programming will have on the developing placenta or fetus and offspring performance. In medicine field, the prenatal environment is recognized as an important driver of non-communicable disease risk later in life. Recently there are many papers related to maternal situation like maternal nutrient restriction, maternal metabolic disorders such as diabetes or obesity, and maternal immune activation driven by infection have been linked to health results for offspring later in life. In this review, I will present current results of papers regarding DOHaD research and discuss its application to cattle production system, its necessity and potential.

Keywords: Maternal nutrition, Immune activation, Metabolic programming, Fetus, Offspring