

## 反芻家畜における糖・タンパク質代謝および内分泌制御

佐野 宏明\*

旧所属 岩手大学農学部 岩手県盛岡市上田三丁目 18-8 〒 020-8550

キーワード：インスリン グルコース タンパク質 反芻家畜 泌乳

## Glucose and Protein Metabolism and the Endocrine Control in Ruminants

Hiroaki SANO

Former affiliation: Faculty of Agriculture, Iwate University Ueda 3-18-8, Morioka, Iwate 020-8550, Japan

Keywords : Glucose, Insulin, Lactation, Protein, Ruminant

2021年2月15日受付, 2021年2月15日受理

### 1. はじめに

人類は約1万年前、季節とともに移り住む狩猟採集生活から定住を基本とする農耕を始め、ヒツジやヤギ、ウシ、ウマなどを飼って、農耕の他、運搬、食料、生活資材などに利用してきた。これらの家畜は微生物のはたらきを通して摂取した草類などを体内で利用可能な栄養素に変換することができる。そのために消化管内に巨大な発酵槽を必要とし、ウシは4つある胃のうち主に第一胃（ルーメン）、ウマは盲腸と結腸が発達した。全世界の飼養頭数はウマ0.61億頭に対し、ウシ15.7億頭、ヒツジ14.0億頭、ヤギ12.3億頭であり、ウシをはじめとする反芻家畜は現在も増加し続けている（FAO, 2019）。

ルミノロジー（反芻家畜の栄養生理学）の研究者たちは反芻家畜の栄養のしくみに注目し、生化学的、微生物学的な研究テクニックを基盤として栄養の特徴を明らかにしてきた。さらに、ラットにおけるタンパク質代謝の研究に<sup>15</sup>Nと<sup>2</sup>Hで標識されたアミノ酸が使用されて画期

的な成果が得られたことから（Schoenheimerら, 1939）、様々な研究分野でアイソトープが利用されるようになった。とりわけ、同位元素希釈法は動物の栄養素代謝を量的に（代謝回転速度：単位時間あたりの代謝量）評価することができ、イヌにおける血液グルコース代謝の研究などで現在につながる多くの成果が得られた（Steeleら, 1956）。その後、ウシなどの反芻家畜にも焦点が当てられるようになり、ケトosisなどの代謝疾病や妊娠、泌乳などの繁殖周期におけるVFA（volatile fatty acids; 揮発性脂肪酸）やグルコース、アミノ酸・タンパク質代謝、さらには乳腺や肝臓などの器官におけるグルコースや酢酸の利用などが研究された（Annisonら, 1974; Bergmanら, 1970; Kronfeldら, 1959; Lindsay, 1971; Linzell, 1967; Lobley, 2003）。多くのルミノロジーの研究者たちの努力によって反芻家畜の栄養の特徴が明らかにされ、遺伝育種学など、他の研究分野の発展とともに反芻家畜の生産性向上に貢献してきた。本稿では反芻家畜における糖・タンパク質代謝および内分泌制御を中心にこれまでの研究の一端をご紹介します。

\* 連絡者：佐野 宏明（さの ひろあき）  
岩手大学名誉教授  
E-mail: 09sano@gmail.com

## 2. ルーメン発酵の重要性

反芻家畜ではルーメン発酵により飼料成分であるセルロースやデンプンなどの炭水化物から酢酸、プロピオン酸、酪酸などのVFAが産生され、体内に吸収されて利用される。ルーメン内VFA濃度および比率は給与飼料の種類や量などに影響され、粗飼料主体の飼料を摂取した場合、酢酸、プロピオン酸、酪酸の比率はおよそ7:2:1になるが、濃厚飼料主体の飼料の場合は酢酸の割合が低下し、プロピオン酸の割合が増加する。また、VFA産生と吸収のバランス、唾液分泌、下部消化管への移行などの要因にも影響されるため、ルーメン内VFA濃度が必ずしも各々のVFAの産生速度を反映しているわけではない。泌乳牛に濃厚飼料主体飼料と通常飼料の2種類の飼料を給与してVFA産生速度を明らかにしようとした研究では、いずれの飼料においてもルーメン内で80 mol/日を上回るVFAが産生され、濃厚飼料主体飼

表1. 泌乳牛におけるルーメン内揮発性脂肪酸(VFA)濃度および産生速度に及ぼす給与飼料の影響\*

	濃厚飼料主体飼料 (%)	通常飼料 (%)
VFA 濃度 (mmol/L)		
酢酸	46.5 <sup>b</sup> (50)	57.9 <sup>a</sup> (67)
プロピオン酸	34.3 <sup>a</sup> (37)	16.4 <sup>b</sup> (19)
n-酪酸	8.4 <sup>b</sup> (9)	10.7 <sup>a</sup> (12)
VFA産生速度 (mol/日)		
酢酸	55.4 (60)	60.1 (74)
プロピオン酸	34.0 <sup>a</sup> (37)	15.3 <sup>b</sup> (19)
n-酪酸	3.3 <sup>b</sup> (4)	5.8 <sup>a</sup> (7)

\* Suttonら(2003); <sup>a,b</sup> 異符号間でP<0.05

料は通常飼料と比較するとルーメン内VFA産生速度に占める酢酸の割合が低い一方、プロピオン酸の割合は高く、ルーメン内VFA濃度は概ねVFA産生速度が反映されていることが示された(表1; Suttonら, 2003)。この研究は同位元素希釈法を用いた研究であったが、ルーメン内容液を採取する際にルーメン発酵由来のVFAと標識されたVFAが十分に混和されていなければならない。血液内の栄養素代謝の研究ではアイソトープが短時間で混和されるため、比較的容易に栄養素の代謝過程を追跡できる。しかしながら、消化管内における栄養素代謝に関する研究は、アイソトープの混和状態の確認が難しいことから、血液内の栄養素代謝動態の研究よりも数的に少ない。

ルーメン内におけるタンパク質代謝に関しては、摂取した飼料タンパク質の多くがルーメン微生物によってアミノ酸やアンモニア、有機酸に分解された後(ルーメン内分解性タンパク質)、微生物自体のタンパク質(微生物態タンパク質)合成の基質や微生物活性のためのエネルギーに利用される(図1)。さらに、ルーメン微生物は尿素やアンモニアなどの非タンパク態窒素化合物からもタンパク質を合成できる。微生物態タンパク質はルーメン内で分解されなかったタンパク質(ルーメン内非分解性タンパク質)とともに下部消化管に移行してアミノ酸などに消化された後、吸収されてタンパク質合成やエネルギー供給などに利用される。したがって、吸収されるアミノ酸の多くは宿主の反芻家畜が摂取した飼料タンパク質のアミノ酸とは異なる。このように、ルーメン内における飼料タンパク質の分解性、微生物活性のためのエネルギー供給および微生物態タンパク質の合成の量的様相は、反芻家畜のタンパク質消化の特徴を理解する上

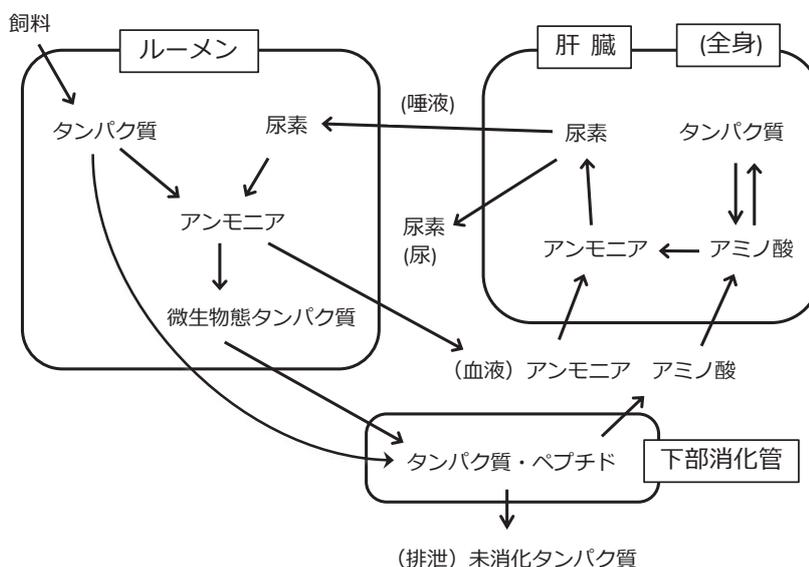


図1. 反芻家畜における窒素代謝の概略

で重要な要素である。我が国では微生物態タンパク質とルーメン内非分解性タンパク質の可消化分画の一定割合を体内で利用できるアミノ酸とみなした代謝タンパク質システムが普及しつつある。

### 3. 反芻家畜の糖・タンパク質代謝の特徴

反芻家畜では飼料炭水化物はルーメン発酵によってVFAに変換されるため、通常、グルコースは消化管からほとんど吸収されない。そのため、体内で利用されるグルコースの大部分は肝臓と腎臓におけるグルコース以外の基質からのグルコース産生、いわゆる糖新生によってまかなわれている。しかしながら、VFAを主要なエネルギー源とする反芻家畜であってもグルコースは重要な栄養素の一つであり、特に、妊娠や泌乳時には胎児のエネルギーや乳汁中ラクトースの素材としても利用されるため、全身のグルコース代謝は著しく亢進する。ホルスタイン種雌牛の分娩前と泌乳開始後に同位元素希釈法を用いてVFAおよび血液グルコース代謝などを明らかにしようとした研究では、泌乳開始後に泌乳牛の採食量が増加するに伴ってルーメン内VFA産生速度、血漿グルコース代謝回転速度およびプロピオン酸由来の糖新生が増加することが示された(WiltoutとSatter, 1972)。また、泌乳牛において全身および乳腺における栄養素代謝に及ぼす給与飼料の影響を明らかにするため、粗飼料多給区と濃厚飼料多給区の2飼料区を設定し、同位元素希釈法と動静脈差x血流量法を用いて全身の血漿酢酸とグルコースの代謝回転速度、およびこれらの乳腺によるとりこみなどが検討された。その結果、全身の血漿酢酸代謝回転速度は粗飼料多給区が濃厚飼料多給区よりも高く、いずれの飼料区においても全身で代謝される酢酸の10%程度(367, 262 g/日)が乳腺でとりこまれることが示された(表2)。全身の血漿グルコース代謝回転速度は粗飼料多給区が濃厚飼料多給区よりも低く、粗飼料多給区では全身で代謝されるグルコースの約70%(1,257 g/日)、濃厚飼料多給区では約60%(1,512 g/日)が乳腺でとりこまれることから、泌乳乳腺にとってグルコー

スは酢酸よりも量的に極めて重要な栄養素であることが示された(Annisonら, 1974)。さらに、消化管内へのグルコース供給量と血漿グルコース代謝との関係を明らかにするため、泌乳牛の十二指腸にグルコースを段階的に連続注入し、血漿グルコース代謝回転速度に及ぼす影響が検討された。その結果、全身の血漿グルコース代謝回転速度はグルコースの段階的連続注入によって直線的に増加し、増加の割合は外因性グルコース注入速度の約40%に相当することが示された(Rigoutら, 2002)。このことは十二指腸以降の腸管内に多量のグルコースが存在すると、かなりの量のグルコースが吸収されることを示している。この研究におけるグルコースを注入しない対照区(G0区)における全身の血漿グルコース代謝回転速度は約2.6 kg/日、その約60%が乳腺でとりこまれ、さらに乳腺でとりこまれたグルコースの約80%がラクトースとして乳汁中に出現することが示された(表2)。これらの結果から、泌乳時に全身のグルコース代謝は増加するものの、その多くは乳腺でとりこまれて乳汁中のラクトース生成に利用されるため、乳腺以外の組織におけるグルコース利用は非泌乳期よりもむしろ低下する可能性が示された。このことから、泌乳牛は糖新生によって産生されたグルコースを優先的に乳腺に送ることによって、泌乳が維持されていると考えられる。

タンパク質代謝に関しては、ルーメンをはじめとする消化管と全身における窒素代謝動態に関する研究などが実施された(Nolan, 1991)。 $[1-^{13}C]$ ロイシンの同位元素希釈法を用いた研究では、単位時間あたりの全身のタンパク質蓄積量をはるかに上回るタンパク質が合成されると同時にほぼ同量のタンパク質が分解されていること、ヒツジにおける全身のタンパク質合成速度は給与飼料および環境温度の影響を受けることなどが明らかにされた(Lobley, 2003; Sanoら, 2009)。ルーメン内における微生物態タンパク質合成の重要性の観点から、反芻家畜のタンパク質代謝はエネルギーやタンパク質給与量の影響を受けるものと考えられた。そこで、ヤギにおけるアミノ酸・タンパク質代謝に及ぼす代謝エネルギー(ME)給与量の影響について検討された。飼料の

表2. 泌乳牛における全身および乳腺における血漿グルコース・酢酸代謝に及ぼす給与飼料の影響

	粗飼料多給区*	濃厚飼料多給区*	G0区**
全身の血漿酢酸代謝回転速度 (g/日)	4,245	2,429	
乳腺による酢酸のとりこみ (g/日)	367	262	
乳腺によるとりこみ/全身の代謝回転速度 (%)	9	11	
全身の血漿グルコース代謝回転速度 (g/日)	1,884	2,406	2,591
乳腺によるグルコースのとりこみ (g/日)	1,257	1,512	1,596
乳腺によるとりこみ/全身の代謝回転速度 (%)	68	59	60

\*Annisonら(1974), \*\*Regoutら(2002) G0区: グルコースを注入しない対照区

タンパク質含量が一定の基礎飼料にトウモロコシデンプンを添加した3水準の飼料（維持MEの100%、150%、200%）を設定し、 $[^2\text{H}_2]$ フェニルアラニンと $[^3\text{H}]$ チロシンの同位元素希釈法を実施した結果、血漿フェニルアラニン・チロシン代謝回転速度、全身のタンパク質合成速度はいずれもME給与量が増加するに従い増加することが示された（表3；Fujitaら，2006）。一方、泌乳牛において飼料タンパク質を20%増量しても全身のタンパク質合成速度および乳腺のとりこみ割合（約40%）はほとんど変化しないことが示された（Bequetteら，1996）。また、ヒツジにおいてME給与量が一定（維持MEの120%）でタンパク質含量の異なる3水準の飼料を給与しても全身のタンパク質合成速度はほとんど変化しなかった（Sanoら，2004）。以上の結果から、反芻家畜のタンパク質代謝はエネルギー給与量の影響を受ける一方、タンパク質給与量の影響は小さいと考えられる。

#### 4. ホメオレシスと内分泌制御

ホメオスタシス（homeostasis; 恒常性）は外部環境が変化しても神経、内分泌、免疫系を介して生体の内部環境を一定に維持しようとするしくみである。これに対して、ホメオレシス（homeorhesis）は繁殖周期の進行や成長の過程といった比較的長期にわたる継続的变化を制御するしくみをいう。乳牛では泌乳期に栄養素が優先的に乳腺に分配されるホメオレシス的な適応が注目されている（BaumanとCurrie，1980）。インスリンは脂肪組織や骨格筋などのインスリン感受性組織における栄養素の蓄積を促進する作用を有することから、家畜生産にとって重要なホルモンの一つである。血漿インスリン濃度は乾乳期よりも泌乳期に低く、泌乳期を通じて低泌乳牛よりも高泌乳牛が低いことから、泌乳にとって抑制的にはたらくホルモンであると考えられている（Hartら，1978）。

インスリン分泌能およびインスリン作用を評価するために糖負荷試験やグルコースクランプ法が利用されている。糖負荷試験は経口的あるいは静脈内にグルコースを投与し、その後の血漿インスリン濃度やグルコース濃度

の変化からインスリン分泌能あるいはインスリン作用を評価することができ、ヒトの糖尿病診断にも利用されている。反芻家畜のインスリン分泌能に関し、グルコースの静脈内投与によるインスリン分泌反応はブタよりもウシやヒツジの方が大きいこと（SanoとTerashima，1991）、VFAの静脈内投与に対してインスリン分泌が刺激され、VFAの炭素数が増えるに従ってインスリン分泌反応が増大すること（Amboら，1973）、生理的レベルのプロピオン酸がインスリン分泌を刺激すること（Sanoら，1995）などが報告されている。さらに、いくつかのアミノ酸はインスリン分泌に関与すること（Kuharaら，1991）、交感神経のアドレナリン受容体によるインスリン分泌制御（Odaら，1988）など、反芻家畜のインスリン分泌の特徴が明らかにされている。

グルコースクランプ法はインスリンあるいはグルコース注入に対する血漿グルコース濃度のフィードバックを応用した研究テクニックであり、DeFronzoら（1979）によって確立され、反芻家畜でも研究が行われている（Weekesら，1983；Matsunobuら，1990）。グルコースクランプ法のうちEGC法（Euglycemic Clamp Technique）は栄養素代謝に対するインスリン作用を評価することができる。ヒツジにEGC法を適用した研究において、泌乳時におけるインスリン注入に伴う血漿グルコース代謝回転速度の変化は非泌乳時と類似しているものの、血漿グリセロールやNEFA（遊離脂肪酸）、遊離アミノ酸の濃度変化が小さいことから、脂肪組織や骨格筋ではインスリン作用が低下することが示唆された（FaulknerとPollock，1990）。また、泌乳時および非泌乳時のホルスタイン種牛にグルコースクランプ法を適用した研究ではインスリン分泌反応は泌乳牛が非泌乳牛より著しく低く、グルコースに対するインスリン作用は非泌乳牛と差がないことが示された（Sanoら，1993）。これらの結果から、泌乳時に脂肪組織や骨格筋などのインスリン感受性組織におけるインスリン感受性が低下するため、相対的にインスリン非感受性組織である乳腺へのグルコースなどの栄養素供給量が増加すると考えられている（Weekes，1991）。

表3. ヤギにおける血漿フェニルアラニン・チロシン代謝回転速度および全身のタンパク質合成速度に及ぼすデンプン添加の影響\*

	1.0 x ME 区	1.5 x ME 区	2.0 x ME 区
血漿フェニルアラニン代謝回転速度 ( $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{分}$ )	0.923 <sup>b</sup>	0.971 <sup>ab</sup>	1.194 <sup>a</sup>
血漿チロシン代謝回転速度 ( $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{分}$ )	0.763 <sup>b</sup>	0.772 <sup>b</sup>	1.058 <sup>a</sup>
全身のタンパク質合成速度 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{分}$ )	4.08 <sup>b</sup>	4.34 <sup>ab</sup>	5.28 <sup>a</sup>

\* Fujitaら（2006）1.0 x ME 区：維持MEの100%、1.5 x ME 区：維持MEの150%、2.0 x ME 区：維持MEの200%；<sup>a,b</sup> 異符号間で  $P < 0.05$

## 5. おわりに

泌乳牛一頭当たりの年間泌乳量が毎年のように増加し、現在では約 8,600kg に達している。この泌乳量を達成するために、泌乳牛は計算上、全泌乳期を通じて維持量の 3 倍以上の飼料を摂取し続けなければならない。ホメオレシスの概念が反芻家畜に取り入れられて約 40 年、ブラックボックスと例えられたウシの栄養素代謝や内分泌制御が明らかにされてきた。また、近年では泌乳量の平準化に代表されるウシの生き方にも目が向けられるようになった。人と人の距離が何かと話題になる昨今であるが、古くから家畜が人の近くに居る東北地方、これからも家畜たちに向き合い、共存できることを願っている。

## 引用文献

- Ambo K, Takahashi H, Tsuda T. Effects of feeding and infusion of short-chain fatty acids and glucose on plasma insulin and blood glucose levels in sheep. *Tohoku J. Agric. Res.*, 24:54-62. 1973.
- Annisson EF, Bickerstaffe R, Linzell JL. Glucose and fatty acid metabolism in cows producing milk of low fat content. *J. Agric. Sci. (Camb.)*, 82:87-95. 1974.
- Bauman DE, Currie WB. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.*, 63:1514-1529. 1980.
- Bequette BJ, Metcalf JA, Wray-Cahen D, Backwell FRC, Sutton JD, Lomax MA, MacRae JC, Lobley GE. Leucine and protein metabolism in the lactating dairy cow mammary gland: Responses to supplemental dietary crude protein intake. *J. Dairy Res.*, 63:209-222. 1996.
- Bergman EN, Katz ML, Kaufman CF. Quantitative aspects of hepatic and portal glucose metabolism and turnover in sheep. *Am. J. Physiol.*, 219:785-793. 1970.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237:E214-E223. 1979.
- Faulkner A, Pollock HT. Metabolic responses to euglycaemic hyperinsulinaemia in lactating and non-lactating sheep *in vivo*. *J. Endocrinol.*, 124:59-66. 1990.
- Food and Agriculture Organization (FAO) Statistic database (FAOSTAT), 2019.
- Fujita T, Kajita M, Sano H. Responses of whole body protein synthesis, nitrogen retention and glucose kinetics to supplemental starch in goats. *Comp. Biol. Physiol.*, 144B:180-187. 2006.
- Hart IC, Bines JA, Morant SV, Ridley JL. Endocrine control of energy metabolism in the cow: Comparison of the levels of hormones (prolactin, growth hormone, thyroxine, and insulin) and metabolites in the plasma of high- and low-yielding cattle at various stages of lactation. *J. Endocrinol.*, 77:333-345. 1978.
- Kronfeld DS, Tombropoulos EG, Kleiber M. Glucose biokinetics in normal and ketotic cows. *J. Appl. Physiol.*, 14:1026-1028. 1959.
- Kuhara T, Ikeda S, Ohneda A, Sasaki Y. Effects of intravenous infusion of 17 amino acids on the secretion of GH, glucagon, and insulin in sheep. *Am. J. Physiol.*, 260:E21-E26. 1991.
- Lindsay DB. Carbohydrate metabolism in ruminants. In: *Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant*. (Phillipson AT. ed.) 438-451. Oriel Press. Cambridge. 1971.
- Linzell JL. The effect of infusions of glucose, acetate and amino acids on hourly milk yield in fed, fasted and insulin-treated goats. *J. Physiol.*, 190:347-357. 1967.
- Lobley GE. Protein turnover-what does it mean for animal production? *Can. J. Anim. Sci.*, 83:327-340. 2003.
- Matsunobu S, Terashima Y, Senshu T, Sano H, Itoh H. Insulin secretion and glucose uptake in hypomagnesemic sheep fed a low magnesium, high potassium diet. *J. Nutr. Biochem.*, 1:167-171. 1990.
- Nolan JV. Quantitative models of nitrogen metabolism in sheep. In: *Digestion and Metabolism in the Ruminant* (McDonald IW, Warner AIC eds.) 416-431. University of New England Publishing Unit. Armidale. 1991.
- Oda S, Hagino A, Ohneda A, Sasaki Y, Tsuda T. Adrenergic modulation of pancreatic glucagon and insulin secretion in sheep. *Am. J. Physiol.*, 254:R518-R523. 1988.
- Rigout S, Lemosquet S, van Eys JE, Blum JW, Rulquin H. Duodenal glucose increases glucose fluxes and lactose synthesis in grass silage-fed dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 85:595-606. 2002.
- Sano H, Hayakawa S, Takahashi H, Terashima Y. Plasma insulin and glucagon responses to propionate infusion into femoral and mesenteric veins in sheep. *J. Anim. Sci.*, 73:191-197. 1995.
- Sano H, Kajita M, Fujita T. Effect of dietary protein intake on plasma leucine flux, protein synthesis and degradation in sheep. *Comp. Biochem. Physiol.*, 139B:163-168. 2004.

- Sano H, Narahara S, Kondo T, Takahashi A, Terashima Y. Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin during lactation in dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 10:191-197. 1993.
- Sano H, Sawada H, Takenami A, Al-Mamun M. Effects of diet and cold exposure on rates of plasma leucine turnover and protein synthesis in sheep. *J. Agric. Sci. (Camb.)*, 147: 91-97. 2009.
- Sano H, Terashima Y. Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin in cows, sheep and pigs. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.*, 4:41-45. 1991.
- Schoenheimer R, Ratner S, Rittenberg D. Studies in protein metabolism. X. The metabolic activity of body proteins investigated with *l*(-)-leucine containing two isotopes. *J. Biol. Chem.*, 130:703-732. 1939.
- Steele R, Wall JS, De Bodo RC, Altszuler N, Kiang SP, Bjerknes C. Measurement of size and turnover rate of body glucose pool by the isotope dilution method. *Am. J. Physiol.*, 187:15-24. 1956.
- Sutton JD, Dhanoa MS, Morant SV, France J, Napper DJ, Schuller E. Rates of production of acetate, propionate, and butyrate in the rumen of lactating dairy cows given normal and low-roughage diets. *J. Dairy Sci.*, 86:3620-3633. 2003.
- Weekes TEC. Hormonal control of glucose metabolism. In: *Physiological Aspects of Digestion and Metabolism in Ruminants.* (Tsuda T, Sasaki Y, Kawashima R eds.) 183-200. Academic Press. San Diego. 1991.
- Weekes TEC, Sasaki Y, Tsuda T. Enhanced responsiveness to insulin in sheep exposed to cold. *Am. J. Physiol.*, 244:E335-E345. 1983.
- Wiltout DW, Satter LD. Contribution of propionate to glucose synthesis in the lactating and nonlactating cow. *J. Dairy Sci.*, 55:307-317. 1972.