

【原 著】 **産業動物**

初乳および移行乳の給与状況がホルスタイン種雌子牛の 血中IGF-1濃度に及ぼす影響

山手 智行 小松 勝一 大西 光徳

みなみ北海道農業共済組合いぶり支所 東部家畜診療センター（〒059-1623 勇払郡厚真町新町214番地1）

要 約

初乳および移行乳の給与状況を調査し、ホルスタイン種雌子牛の血中インスリン様成長因子-1（IGF-1）濃度が離乳期までの発育に及ぼす影響を検討した。IGF-1濃度は、体重および体高と正の相関が認められた。初乳給与が生後4時間未満の子牛および初乳給与量が4 l以上の子牛では、7日齢のIGF-1濃度は高値を示した。また移行乳の給与日数が4日の子牛は、7日齢および離乳時の血中IGF-1濃度がともに高値を示した。7日齢の血中IGF-1濃度が高い群は7日齢体重が重く、哺乳期の1日増体量が増加し、離乳日齢は短縮した。初乳および移行乳の給与は血中IGF-1濃度に関与し、発育過程に影響を及ぼし、早期離乳による費用低減を可能にすると考えられた。

キーワード：初乳、移行乳、インスリン様成長因子-1（IGF-1）、1日増体量（DG）、離乳日齢

北獣会誌 63, 134~141 (2019)

子牛の栄養と代謝は成牛と比較すると特異性が大きい。栄養管理や飼養環境を改善し、疾病予防や発育を改善することは、成牛と同様に生産性向上に密接に関連している^[1]。哺育期に骨格の発達を促進し、初回授精月齢および初産月齢を早めることは、非生産日数の短縮による費用低減を可能とする^[1]。搾乳牛においては、近年の遺伝能力の改良により、牛1頭あたりの牛乳生産量が大幅に増加しているが、遺伝能力を十分発揮できるように、哺乳・育成期からの栄養管理を改善することが生産者には求められている。

哺乳期の子牛は筋肉や骨の発育が盛んな時期であり、子牛の成長を促進する内分泌因子のひとつにインスリン様成長因子-1（IGF-1）がある^[2]。IGF-1は70のアミノ酸残基からなる一本鎖ポリペプチドで、ヒトおよび牛で構造が同一である。その構造はプロインスリンに類似しており、IGF-1は主に肝臓で成長ホルモン（GH）による刺激の結果分泌される^[3]。IGF-1の作用は、骨成長の促進、細胞増殖や分化促進およびタンパク質同化など多岐にわたる^[4]。さらに、乳用牛では春機発動前の乳腺細胞や卵巣機能の発育にIGF-1が深く関与していることが報告さ

れている^[5]。現在のところ、IGF-1産生能の決定要因および決定時期は十分に解明されていないが、子牛における血中IGF-1濃度の決定要因として、栄養状態が関与しているという報告がある^[6-8]。哺乳期に消化器病を発症し、低栄養状態に陥った子牛では、血中IGF-1濃度は低値を示すことが報告されている^[6,7]。また、高タンパク質ミルクによる強化哺乳が血中IGF-1濃度を高めることが報告されている^[8]。さらに、春機発動前の子牛とその個体の初産後の血中IGF-1濃度に正の相関があることが報告されており^[9]、これらを考慮するとIGF-1産生能は、子牛の哺乳期の栄養状態により決定されていると推察される。そこで今回は、ホルスタイン種雌子牛の初乳および移行乳の給与状況を調査し、血中IGF-1濃度と離乳期までの発育に及ぼす影響を検討した。

材料および方法

1. 調査農場における子牛の飼養管理概要

調査農場は、ホルスタイン種経産牛約80頭を飼養し、毎月の出生頭数は平均7頭、フリーストール牛舎、オーチャード主体のグラスサイレージとデントコーンサイ

レージによるTMR給与で管理されていた。平成29年度の305日乳量は10,518 kgであった。

当該酪農場での子牛の飼養管理は、初乳中の免疫グロブリン (Immunoglobulin : Ig) G値と相関がある糖度 (Brix) 値^[10]をポケット初乳濃度計 (PAL 初乳 : ATAGO, 東京) で測定し、初乳品質の推定を行っていた。出生後、哺乳欲を示した子牛に対してBrix値20 %以上の初乳または凍結初乳^[10]を、生後6時間以内に3~4 lを目安に給与していた。初乳が確保できない場合は初乳粉末製剤 (ヘッドスタート : バイエル薬品、大阪) を用法に従い3~4袋給与していた。初乳給与後はカーフハッチにて、離乳までペアを変更せず、1~2頭で飼養されていた。代用乳 (現物中% : 可消化養分総量105 %以上、粗蛋白質26 %以上、粗脂肪17 %以上) の哺乳量は、1日に2 l (代用乳 : 250 g) を3回とし、人工乳 (現物中% : 可消化養分総量75 %以上、粗蛋白質25 %以上) は2週齢より給餌し、摂取量2 kgを離乳の目安としていた。早期離乳法^[11]は行わず、離乳は個体ごとの人工乳摂取量をモニターしながら2~3カ月齢に設定し、哺乳回数を徐々に減らし、離乳直前の時期には哺乳瓶にて温湯を給与していた。水はウォーターカップにて自由飲水とし、乾草 (オーツヘイ) は飼槽にて不断給与していた。離乳後は7頭前後の群を編成し、群を入れ替えることなく未経産フリーストール群まで移動させていた。

2. 調査対象牛および調査項目

調査対象子牛は、当該酪農場にて2017年10月~2018年3月に出生した45頭のうち、初乳粉末製剤を使用せず、加熱や凍結が行われていない母牛の初乳および移行乳を給与され、離乳まで診療履歴のない臨床的に健康なホルスタイン種雌子牛20頭とした。本試験では分娩後に初めて分泌される乳汁を初乳、常乳になるまでの分娩後5日間に泌乳されるものを移行乳と定義した^[12]。初乳および移行乳に関する聞き取り項目は、生後初乳給与までの時間、初乳給与量および移行乳給与日数とし、聞き取り票を作成し畜主に記載を依頼した。聞き取り結果より、初乳給与が生後4時間未満 (4頭)、5~8時間未満 (8頭) および8時間以上 (8頭) の3群に、初乳給与量は2 l未満 (4頭)、2~3 l未満 (6頭)、3~4 l未満 (6頭) および4 l以上 (4頭) の4群に、移行乳給与日数は1日 (6頭)、2日 (6頭)、3日 (5頭) および4日 (3頭) の4群に分類した。さらに、血中IGF-1濃度および体尺 (体高、体重) 測定を7日齢と離乳時に行った。血中IGF-1濃度の測定は、頸静脈より採血を行い、免疫放射測定法 (IRMA法) にて東北大学病院検査部に検査

を依頼した。また体重の測定は、体重推定尺 (体重推定尺乳牛用A : 富士平工業、東京) を用いた。聞き取り結果により分類した各群と、血中IGF-1濃度および体尺結果を比較した。また、調査対象牛の7日齢IGF-1濃度が中央値より高い子牛 (H群 : 10頭) および7日齢IGF-1濃度が中央値より低い子牛 (L群 : 10頭) の2群に分類し、体尺測定、7日齢から離乳時までの1日増体量 (DG) および離乳日齢を比較した。

3. 統計処理

統計学的有意差検定は統計解析ソフトEZR version 1.36を用い^[13]、得られた結果は平均値±標準偏差で示した。正規性の検定にはShapiro-wilk検定、等分散性の検定にはF検定およびBartlett検定を行い、各検査項目における相関係数の検定にはピアソンの積率相関係数の検定、群間の比較にはt検定および反復測定二元配置分散分析を用いて、危険率が5 %未満となった項目を有意差ありと判定した。また、交互作用の認められた要因についてはBonferroniの方法による単純主効果検定を行い、危険率が5 %未満となった要因を有意差ありと判定した。

成 績

初乳給与は生後7.6±3.0時間、初乳給与量は3.2±0.8 l、移行乳給与日数は2.3±1.1日であった (表1)。DGは0.94±0.15kg/日、離乳日齢は85.2±5.8日であった。体高は、7日齢で82.1±3.1 cm、離乳時で99.6±5.9 cm、体重は、7日齢で46.9±5.1 kg、離乳時で120.3±10.1 kgであった。血中IGF-1濃度は、7日齢で128.5±29.9 ng/ml、離乳時で233.8±34.9 ng/mlであり、7日齢と離乳時の血中IGF-1濃度には有意な相関関係がみられた ($p<0.05$ 、 $r=0.482$) (図1-A)。血中IGF-1濃度と有意な相関 ($p<0.05$) が認められた項目は、7日齢体重 ($r=0.618$)、離乳時体重 ($r=0.476$) および離乳時体高 ($r=0.499$) であり、7日齢体高においては有意な相関は認められなかった (図1-B)。初乳給与時間と血中IGF-1濃度の比較では、初乳給与が生後4時間未満の子牛 (7日齢IGF-1濃度 : 156.0±22.9 ng/ml) は、8時間以上の子牛 (7日齢IGF-1濃度 : 117.5±27.8 ng/ml) と比較して、7日齢の血中IGF-1濃度は有意 ($p<0.05$) に高値を示した。離乳時の血中IGF-1濃度では有意な差は認められなかった (図2-A)。初乳給与量が4 l以上の子牛 (7日齢IGF-1濃度 : 156.3±23.0 ng/ml) は、2 l未満の子牛 (7日齢IGF-1濃度 : 100.7±37.0 ng/ml) と比較して、7日齢の血中IGF-1濃度は有意 ($p<0.05$) に高値を示し

た。離乳時の血中IGF-1濃度では有意な差は認められなかった (図 2-B)。移行乳の給与日数と、7日齢の血中IGF-1濃度 ($r=0.66$) および離乳時の血中IGF-1濃度 ($r=0.403$) はともに有意な ($p<0.05$) 相関が認められた (図 3-A)。移行乳の給与日数と血中IGF-1濃度の比較では、移行乳の給与日数が4日の子牛 (7日齢IGF-1濃度: 149.0 ± 23.8 ng/ml、離乳時IGF-1濃度: 260.7 ± 40.4 ng/ml) は1日のみ給与された子牛 (7日齢IGF-1濃度: 94.2 ± 23.3 ng/ml、離乳時IGF-1濃度: 211.0 ± 30.8

ng/ml) と比較して、7日齢および離乳時のIGF-1濃度はともに有意 ($p<0.05$) に高値を示した (図 3-B)。7日齢体重は、L群 44.5 ± 4.9 kgに対して、H群 49.2 ± 4.3 kgと、L群に比べて有意 ($p<0.05$) な高値を示した。DGは、L群 0.86 ± 0.09 kg/日に対して、H群 1.02 ± 0.16 kg/日と、L群に比べて有意 ($p<0.05$) な高値を示した。また、離乳日齢はL群 88.1 ± 4.6 日であったのに対して、H群 82.2 ± 5.5 日と、L群に比べて有意 ($p<0.05$) に短縮した (表 2)。

表 1. 調査結果と血中IGF-1濃度

項目	単位	平均	標準偏差	95%信頼区間
初乳給与までの時間	時間	7.6	3.0	6.19 - 9.01
初乳給与量	l	3.2	0.8	2.8 - 3.5
移行乳給与日数	日	2.3	1.1	1.7 - 2.8
1日増体量 (DG)	kg/日	0.94	0.15	0.87 - 1.02
離乳日数	日	85.2	5.8	82.4 - 87.9
7日齢体高	cm	82.1	3.1	80.6 - 83.6
離乳時体高	cm	99.6	5.9	96.8 - 102.4
7日齢体重	kg	46.9	5.1	44.5 - 49.2
離乳時体重	kg	120.3	10.1	115.5 - 125.0
7日齢血中IGF-1	ng/ml	128.5	29.9	114.5 - 142.5
離乳時血中IGF-1	ng/ml	233.8	34.9	217.4 - 250.2

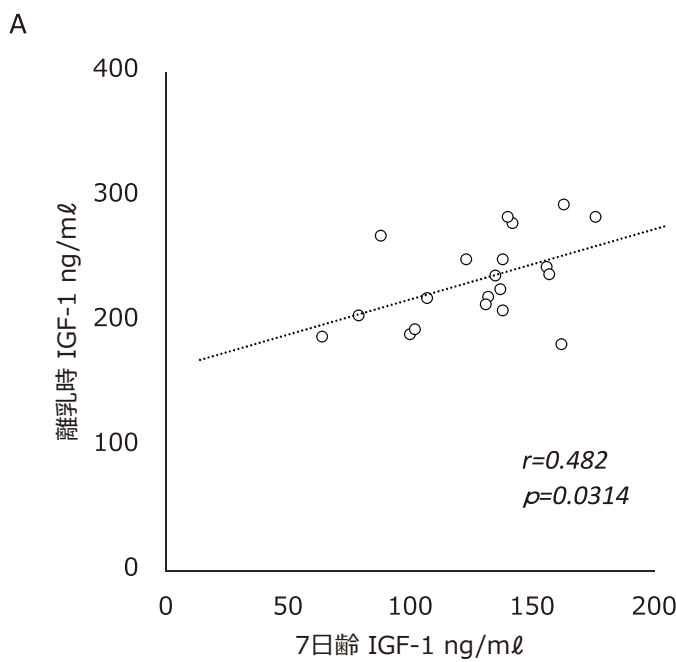


図 1-A. 7日齢および離乳時の血中IGF-1濃度の相関図

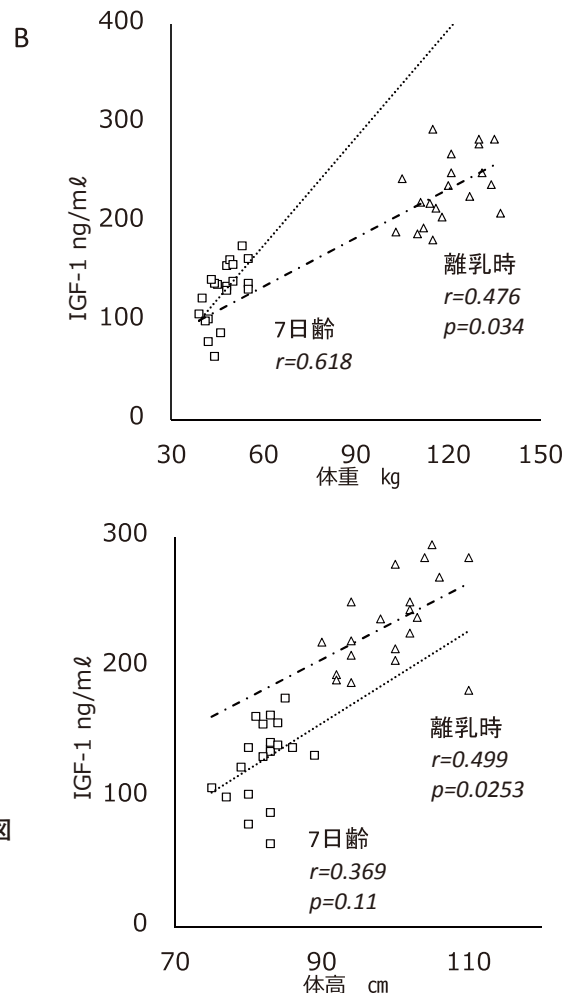


図 1-B. 7日齢および離乳時の体尺結果と血中IGF-1濃度の相関図

- : 7日齢の体尺結果 (体重・体高)
- △ : 離乳時の体尺結果 (体重・体高)

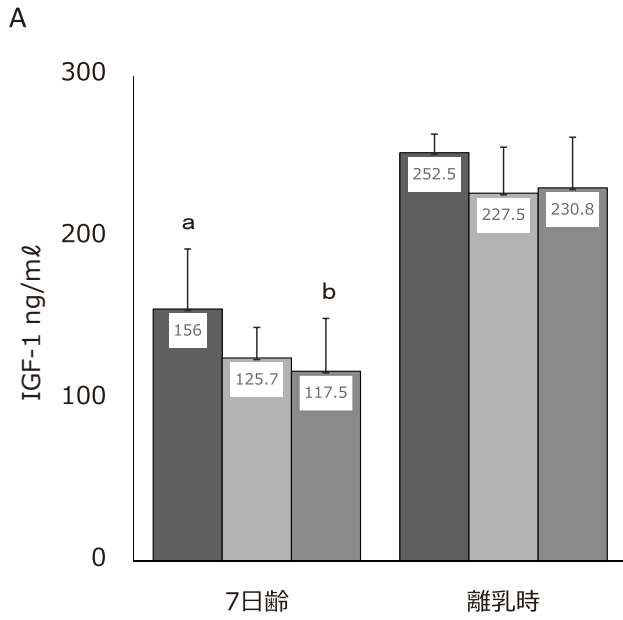


図2-A. 初乳給与までの生後時間と血中IGF-1濃度
 ■ 4時間未満 □ 5-8時間 ■ 8時間以上
 平均値±SDを示す

a・b: 異なるアルファベットの群間には有意差あり ($p < 0.05$)

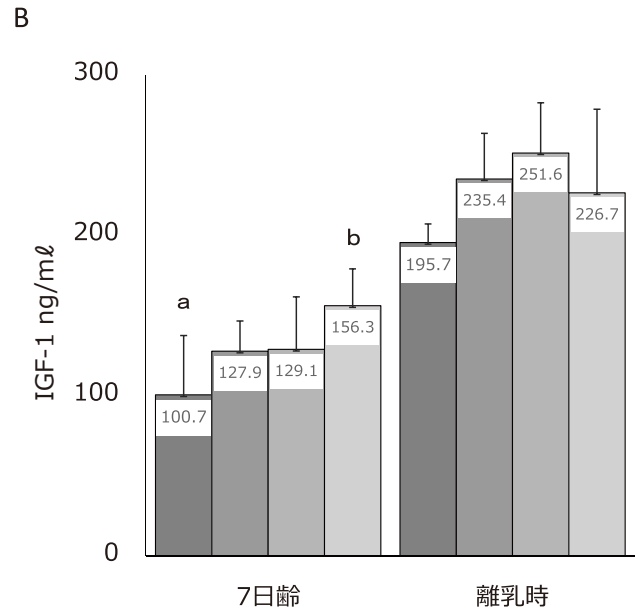


図2-B. 初乳給与量と血中IGF-1濃度

■ 2ℓ未満 ■ 2-3ℓ □ 3-4ℓ □ 4ℓ以上

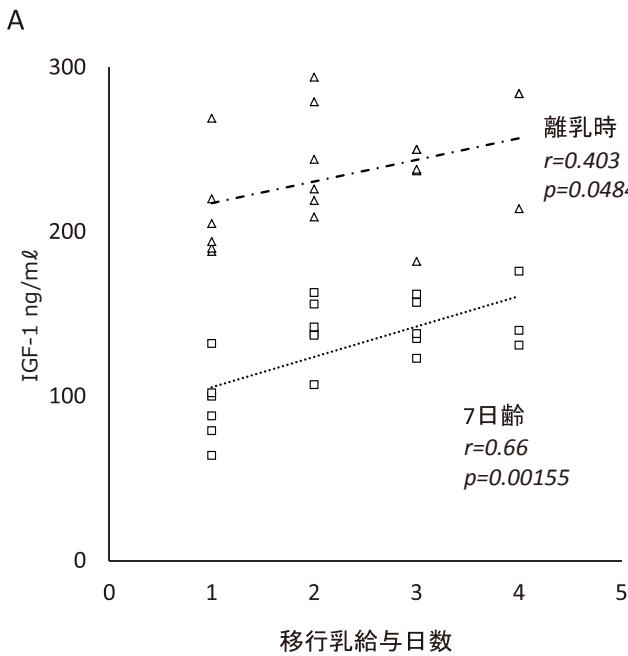


図3-A. 移行乳給与日数と血中IGF-1濃度の相関図

□: 7日齢の移行乳給与回数
 △: 離乳時の移行乳給与回数

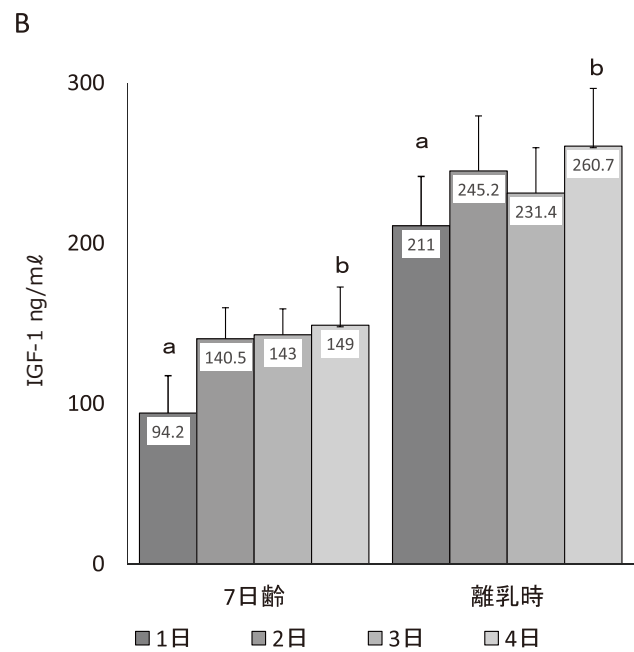


図3-B. 初乳給与日数と血中IGF-1濃度

平均値±SDを示す
 a・b: 異なるアルファベットの群間には有意差あり ($p < 0.05$)

表2. 7日齢血中IGF-1濃度における各調査項目の比較

項目	単位	L群 (n=10)	H群 (n=10)	p値
7日齢体重	kg	44.5±4.9	49.2±4.3	0.035
7日齢体高	cm	81.1±3.9	83.1±1.8	0.156
離乳時体重	kg	114.6±5.8	125.9±10.6	0.008
離乳時体高	cm	96±4.9	103.2±4.7	0.003
1日増体量 (DG)	kg/日	0.86±0.09	1.02±0.16	0.014
離乳日数	日	88.1±4.6	82.2±5.5	0.018

考 察

乳用牛において遺伝能力を充分発揮するためには、子牛を健康に飼養し、感染症を未然に防ぐことが重要である。そのために、牛の予防医療の分野では、適切な初乳摂取、飼養環境の改善およびワクチネーションなどが行われている。一方、近年、ヒトの予防医療の分野においては、胎児期や乳児期の環境因子が、成長後の健康や様々な疾病の発症リスクに影響を及ぼすという概念 (Developmental Origin of Health and Disease : DOHaD) が提唱されており、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^[8]。ヒトにおいて、胎児期や乳児期からのよりよい食育や成育環境を通して将来の疾病リスクを減らすこと、さらに個々の遺伝的背景をもとに疾病リスクに対して早期から介入していく、いわゆる「先制医療」の概念が注目されている。このDOHaD概念は牛の予防医療にも十分応用可能であり、胎子期から離乳前までの栄養の質と環境が、子牛の体質に著しい影響を与えることを示唆している。今回の調査より、初乳給与を生後4時間未満または4l以上給与された群の子牛は、7日齢における血中IGF-1濃度が高く推移し、7日齢における体重が有意に増加した。また、移行乳の給与日数が多いほど7日齢および離乳時の血中IGF-1濃度が有意に上昇したことが確認された。さらに、7日齢の血中IGF-1濃度が高い群は7日齢体重が重く、離乳時までのDGの増加および離乳日齢の短縮が確認された。

今回の調査では、Hammonらの報告^[14]と同様、初乳投与量および初乳摂取の遅延は子牛の血中IGF-1濃度を減少させた。初乳中には常乳と比較すると特にタンパク質、ビタミン類およびミネラルが多く含まれている^[12]。また栄養だけでなく、免疫グロブリン、ラクトフェリン、ラクトペルオキシダーゼやリゾチームなどの感染防御因子、ホルモン、成長因子、サイトカインなどの生理活性因子も含まれており、液性免疫と細胞性免疫のいずれに対しても活性化作用^[15]を有し、新生子牛の健康

維持に重要な役割を果たしている。初乳中に含まれる生理活性因子 (IGF-I、IGF-II、インスリン、成長ホルモン、上皮成長因子、レプチンおよびプロラクチンなど) は、子牛の血中IGF-1濃度と正の相関を示し^[16]、消化管の発達を促進、消化酵素の産生、栄養素の吸収能力の向上に関与し、飼料効率^[15]および初乳摂取は骨の成長^[17]や乳腺の発達^[18]にも影響を及ぼすことが報告されている。

IgGに代表されるように、分子量の大きな蛋白質は胎盤を通過できないため、出生子牛がIgGを獲得するには、IgGを多量に含んだ初乳を早期に摂取すること^[12]が必要である。腸管におけるIgG吸収の減少や閉鎖は生後2～12時間で起こり、体内への吸収率は生後24時間で急激に低下することが知られている^[19]。しかし、最近の報告ではIgG以外の分子量の小さい活性物質は3日間程度、腸管より吸収されることが報告されており^[20]、今回の調査と併せて考えると、移行乳を長期的に給与することは、分子量の小さな活性物質が長期的にかつ多量に体内に吸収され、子牛の血清IGF-1濃度の上昇につながった可能性がある。

今回の調査からは、調査対象牛の血中IGF-1濃度が初乳から吸収された外因性IGF-1なのか、または子牛の体内で産生された内因性IGF-1なのかについては不明である。過去のIGF-1の機能解析の研究では、子牛の成長速度の決定因子は初乳に含まれるホルモンやタンパク質総量に関与し^[21]、血中IGF-1濃度の決定因子はカゼインが関与する^[22]ことが報告されている。初乳に含まれる外因性IGF-1は腸の増殖シグナル伝達経路に作用し、消化管の発達には関与する^[23]が、体内に吸収されるIGF-1は少量であり^[22]、子牛の血中IGF-1濃度には影響を及ぼす因子ではない^[24]と結論付けられている。初乳や移行乳は常乳と比較して、多くのカゼインが含まれており^[25]、今回の調査において、初乳や移行乳をより多く給与された子牛は、多くのカゼインを体内に吸収し、血中IGF-1濃度が上昇した可能性が示唆された。近年の報告では、乳汁エキソソーム (エンドサイトーシス起源の膜小胞) 内に含まれるマイクロRNA^[26]も発見されており、マイクロRNAが長期的に細胞成長を促進し^[27]、血中IGF-1濃度の上昇に関与することが報告されている^[28]。初乳および移行乳は子牛への代謝プログラミングにおいて重要な役割を果たし、長期的な遺伝子の活性化を促すことにより、消化管の発達^[14]、それに伴う人工乳の効率的な消化吸収が離乳期における有意なDG増加、離乳日齢の短縮につながったと考えられる。

本調査において、7日齢の血中IGF-1濃度と離乳時の

IGF-1濃度が有意な正の相関を示すこと、子牛の7日齢の血中IGF-1濃度が高い子牛はすでに7日齢体重が有意に上昇していることと合わせて考えると、初乳および移行乳による子牛の血中IGF-1産生能の活性化は7日齢には、すでに決定している可能性が示唆された。離乳期までの低値の血中IGF-1濃度は発育不良を招き、筋肉量の減少と脂肪蓄積を招く^[29]ことが知られ、慢性炎症、グルコース耐性異常、およびインスリン抵抗性を招く可能性がある^[30,31]。適正な初乳および移行乳管理は、子牛の栄養源、受動免疫獲得だけでなく、将来の血中IGF-1産生能に影響し、発育過程に長期的な影響を及ぼし、将来の繁殖成績や泌乳量などの生産性改善に貢献する可能性がある。今回の調査では初乳・移行乳中の詳細な分析は行われていないことや、Kawashimaらの報告^[9]ではIGF-1産生能の遺伝的要因も報告されており、今後は繁殖成績および泌乳量などの生産性を含めたさらなる調査が必要と考えられる。

最後に、成長や生産性などの体質形成に関して、今後は、DOHaD概念に基づく胎子期のプログラミングやインプリンティングといった考え方が、獣医療にも応用できると考えられる。子牛の潜在能力を十分に発揮させ、効率的な生産を行うためには、出生以前の母牛の栄養および衛生管理、これに続く初乳・移行乳の摂取や適正な栄養管理が子牛の成長に大きくかかわっており、基本に忠実な飼養管理が重要性であると考えられた。

引用文献

- [1] 山手智行、大西光徳：哺乳期乳用子牛の飼養管理改善による受胎日齢と初産乳量の向上、家畜診療、65、711-717 (2018)
- [2] Styne D : Basic & Clinical Endocrinology, 6th ed, Greenspan FS and Gardner DG eds, 163-200, McGraw-Hill, New York (2001)
- [3] 大地陸男：生理学テキスト、第4版、389-394、文光堂、東京 (2003)
- [4] 高橋伸一郎、竹中麻子、野口 忠：動物の成長を司るホルモン、インスリン様成長因子1、蛋白質核酸酵素、41、267-280 (1996)
- [5] Zulu VC, Nakao T, Sawamukai Y : Insulin-like growth factor-I as a possible hormonal mediator of nutritional regulation of reproduction in cattle, J Vet Med Sci, 64, 657-665 (2002)
- [6] 石橋瑞穂、牛之浜寛治、上村俊一、浜名克己：黒毛和種発育不良子牛の血中成長ホルモン、IGF-1、甲状腺ホルモンおよびビタミンA濃度、日獣会誌 52、427-430 (1999)
- [7] 高須正規、大場恵典、荒井宏幸、河島孝典、西飯直仁、前田貞俊、宮澤 清志、北川 均：黒毛和種の発育不良牛における発育と血清インスリン様成長因子-1濃度、日獣会誌、59、603-606 (2006)
- [8] 後藤貴文：代謝インプリンティングを基盤とした子牛の成長と産肉性、家畜感染症学会誌、3、129-138 (2014)
- [9] Kawashima C, Munakata M, Matsui M, Miyamoto A, Kida K, Shimizu T : Polymorphism in promoter region of growth hormone receptor is associated with potential production capacity of insulin-like growth factor-1 in pre-pubertal Holstein heifers, J Anim Physiol Anim Nutr, 100, 1037-1040 (2016)
- [10] Quigley JD, Lago A, Chapman C, Erickson P, Polo J: Evaluation of the Brix refractometer to estimate immunoglobulin G concentration in bovine colostrum, J Dairy Sci, 96, 1148-1155 (2013)
- [11] 岡本全弘：子牛の栄養と代謝、子牛の科学、家畜感染症学会編、124-130、チクサン出版、東京 (2009)
- [12] 遠藤 洋：新生子牛における抗病性と初乳の役割、子牛の科学、家畜感染症学会編、81-85、チクサン出版、東京 (2009)
- [13] Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, Bone Marrow Transpl, 48, 452-458 (2013)
- [14] Hammon HM, Zanker IA, Blum JW : Delayed colostrum feeding affects IGF-I and insulin plasma concentrations in neonatal calves, J Dairy Sci, 83, 85-92 (2000)
- [15] Bach A : Ruminant Nutrition Symposium; Optimizing performance of the offspring: nourishing and managing the demand post natal calf for optimal lactation, reproduction and immunity, J Anim Sci, 90, 1835-1845 (2011)
- [16] Sparks AL, Kirkpatrick JG, Chamberlain CS, Chamberlain D, Spicer LJ : Insulin-like growth factor-I and its binding proteins in colostrum compared to measures in serum of Holstein neonates, J Dairy Sci, 86, 2022-2029 (2003)
- [17] Hatate K, Kayano M, Kawashima C, Hanada M, Bicalho RC, Yamagishi N : The effect of colostrum

- intake on osteoprotegerin and bone metabolic markers in the blood of newborn calves during the first week of life, *J Vet Med Sci*, 81, 15-21 (2019)
- [18] Sejrsen K, Purup S: Influence of prepubertal feeding level on milk yield potential of dairy heifers; A review, *J Anim Sci*, 75, 828-835 (1997)
- [19] Baumwart AL, Bush LJ, Mungle M, Corley LD : Effect of potassium isobutyrate on absorption of immunoglobulins from colostrum by calves, *J Dairy Sci*, 60, 759-62 (1977)
- [20] Malmuthuge N, Guan LL: Understanding the gut microbiome of dairy calves; Opportunities to improve early-life gut health, *J Dairy Sci*, 100, 5996-6005 (2017)
- [21] Zegher F, Sebastiani G, Gomez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L: Breast-feeding vs formula-feeding for infants born small-for-gestational-age: divergent effects on fat mass and on circulating IGF-I and high-molecular-weight adiponectin in late infancy, *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 1242-1247 (2013)
- [22] Kimura T, Murakawa Y, Ohno M, Ohtani S, Higaki K : Gastrointestinal absorption of recombinant human insulin-like growth factor-I in rats, *J Pharmacol Exp Ther*, 283, 611-618 (1997)
- [23] Burrin DG, Wester TJ, Davis TA, Amick S, Heath JP: Orally administered IGF-I increases intestinal mucosal growth in formula-fed neonatal pigs, *Am J Physiol*, 270, 1085-1091 (1996)
- [24] Vacher PY, Bestetti G, Blum JW: Insulin-like growth factor I absorption in the jejunum of neonatal calves, *Biol Neonate*, 68, 354-367 (1995)
- [25] 石井 洋: ウシ初乳ホエータンパク質の経時的変化について、帯広大谷短大地連携推進センター紀要、3、1-4 (2016)
- [26] Chen T, Xi QY, Ye RS, Cheng X, Qi QE, Wang SB, Shu G, Wang LN, Zhu XT, Jiang QY, Zhang YL: Exploration of microRNAs in porcine milkexosomes, *BMC Genomics*, 15, 100 (2014)
- [27] Fukushima T, Nakamura Y, Yamanaka D, Shibano T, Chida K, Minami S, Asano T, Hakuno F, Takahashi S : Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) activity bound to insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor, which is continuously sustained by IGF-I stimulation, is required for IGF-I-induced cell proliferation, *J Biol Chem*, 287, 29713-29721 (2012)
- [28] Melnik BC, John SM, Schmitz G: Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth, *Nutrition J*, 12, 103 (2013)
- [29] Greenwood PL, Cafe LM, Hearnshaw H, Hennessy DW, Thompson JM, Morris SG : Long-term consequences of birth weight and growth to weaning on carcass, yield and beef quality characteristics of Piedmontese- and Wagyu-sired cattle, *Aust J Exp Agric*, 46, 257-269 (2006)
- [30] Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders, *Nature*, 444, 860-867,(2006)
- [31] Suganami T, Ogawa Y: Adipose tissue macrophages; their role in adipose tissue remodeling, *J Leukoc Biol*, 88, 33-39 (2010)