Machine Translated by Google

CSIRO PUBLISHING

特集 |レビュー
https://doi.org/10.1071/RD22234

Reproduction, Fertility and Development

母体の栄養と子孫の発育プログラミング

Lawrence P. ReynoldsA、*、Wellison JS DinizB、Matthew S. CrouseC、Joel S. CatonA、Carl R. DahlenA、Pawel P. BorowiczA、Alison K. WardA

著者の所属と宣言の完全なリストについては、
論文の最後を参照してください

*対応先: ローレンス P. レ
イノルズ栄養妊娠センタ
ー、およびノースダコタ州立大学動物科学
部、ファーゴ、ND 58108-6050、米国 電子
メール: larry.reynolds@ndsu.edu

発行日: 2022 年 11 月 1 日

これを引用します:
レイノルズLPら。 (2023年)
生殖、生殖能力、発育、35(1–2)、19–26。土
井:10.1071/
RD22234

© 2023 著者（またはその雇用
主）。 IETS に代わって
CSIRO Publishing によって発行されます。
これはオープンアクセスで配布された論文です
クリエイティブ•コモンズの帰属に基づき、
非営利-改変禁止 4.0
国際ライセンス (CC BY-NC-ND)。

オープンアクセス

抽象的な

発達プログラミングとは、発達中の「ストレス因子」（妊娠、周産期、乳児期など）が遺伝子発現に長期的な変化を引き起こし、臓器の構造や機能の変化を引き起こす可能性があるという概念です。このような長期的な変化は、成長や体組成の異常、行動障害や認知機能障害、代謝異常、心臓血管、胃腸、免疫、筋骨格系、生殖系などの多くの慢性病状や非感染性疾患のリスク増加と関連しています。機能不全。概念周辺期、妊娠中および産後の母親の栄養は、発達プログラムに重大な影響を与える可能性があります。家畜種を含む動物モデルは、発生プログラミングのメカニズムとその結果を定義するために重要です。重要な観察の 1 つは、母親の栄養状態やその他の母親のストレス因子 (環境温度、高地、母親の年齢と品種、複数の胎児など) が、妊娠初期、さらには概念周辺にまで、胚/胎児の発育だけでなく胎盤にも影響を与える可能性があるということです。発達。実際、胎盤機能の変化は、胎児の成長と発育に対する母親の多くのストレス要因の影響の根底にある可能性があります。私たちは、将来の方向性は、子孫のライフコース中およびその後の世代における発達プログラミングの影響に焦点を当てるべきであることを提案します。その他の重要な将来の方向性としては、戦略的な栄養補給などの介入の評価や、発達プログラミングの前向きで適応的な側面をどのように活用できるかを決定することが含まれます。

キーワード: 発達プログラミング、胎児プログラミング、遺伝子発現、母体栄養、臓器機能、臓器構造、周辺概念、胎盤プログラミング。

導入

胎児プログラミングとしても知られる発達プログラミングは、発達ストレス要因がエピジェネティックなメカニズムを介して発達中の胎児/新生児の遺伝子発現を変化させる可能性があるという概念です。このようなエピジェネティックな変化は、胎児および出生後の成長と発達を「プログラム」するだけでなく、臓器構造の長期的な変化（例えば、腎臓のネフロン数の変化、膵島の数またはサイズの変化、筋線維の数の変化）を引き起こすと考えられています。)および関数（Barker 1990; Paneth and Susser 1995, 2004; Armitage et al. 2004; Wu et al. 2006; Caton and Hess 2010; Reynolds et al. 2010a, 2017, 2019, 2022; Reynolds and Caton 2012; Caton et al. al. 2019; Dahlen et al. 2021; Diniz et al. 2022)。発達プログラミングの影響には、早産、低出生体重、新生児の生存率の低下だけでなく、成長や体組成の異常、行動障害や認知機能障害、代謝異常、心血管、胃腸、免疫などの子孫の多くの慢性病理が含まれます。 、筋骨格および生殖機能障害（Barker 2004; Wu et al. 2006; Caton and Hess 2010; Reynolds et al. 2010a, 2017, 2019, 2022; Reynolds and Caton 2012; Reynolds and Vonnahme 2016; Caton et al. 201 9; クッシュマンとPerry 2019; Dahlen 他 2021)。さらに、臓器系の機能の慢性的な変化は老化の原因となる可能性があり、家畜の生産量の減少に重要な影響を及ぼします。

Machine Translated by Google

寿命と生産量（Zambrano et al. 2014, 2015, 2020, 2021; Du et al. 2015; Franke et al. 2017; Kuo et al. 2017, 2018; Pankey et al. 2017; Yang et al. 2017; Broadhead et al. al. 2019; Cushman and Perry 2019; Wang et al. 2019)。

発達プログラミングの概念は、David Barker 博士とその同僚によって初めて明確にされました。彼らは、ヒトにおける疫学的証拠を用いて、低出生体重、劣悪な出生後環境、またはその他の発達上の傷害と、その後に上述した一連の病状を発症するリスクとの間に強い関連性があることを示した(Barker 1990, 2004)。これらの研究は、不利な子宮内環境が子孫における非伝染性疾患の発生率の増加につながる可能性があり、母体の栄養不足が「明らかな疑いである」ことを示唆しました(Barker 1990, 2004)。その後、人間を対象とした多数の疫学研究、およびさまざまな動物モデルを対象とした多くの慎重に管理された研究により、Barker らの初期観察が確認され、発達プログラミングの危険因子の一部が特定されました (Armitage et al. 2004; Wu et al. 2006; Caton and Hess 2010; Reynolds et al. 2010a, 2017, 2019, 2022; Reynolds and Caton 2012; Reynolds and Vonnahme 2017; Caton et al. 2019）。

追加の重要な概念は、発生上のプログラミングがゲノムに入り込み、その適応的利点のためにゲノム内に留まったに違いないということです（Nettle et al. 2013年;ベイトソンら。 2014年;ミュラーら。 2015）。これらの適応を利用して子孫の適応度、ひいては生産性を向上させることができるかどうかは不明ですが、発達プログラミングのさまざまな側面を研究する際には念頭に置いておく必要があります(Reynolds et al. 2022)。

母体の栄養

妊娠後期の胎児の体重に反映されるように、母親の栄養は胎児の成長に大きな影響を与えます（Reynolds et al. 2019年、2022年）。たとえば、妊娠期間中ずっと餌を与えすぎた思春期の羊は、暑さストレスを受けた成人の母親と同様に胎児および胎盤の重量が減少します。この実験パラダイムでは、胎盤の血管発達が減少するだけでなく、熱ストレスを受けた妊娠で見られるのと同様に、妊娠中の子宮（母親の胎盤)と臍（胎児の胎盤)の血流も大幅に減少する（Reynolds et al. 2019, 2022）。胎盤血流の減少は、胎盤血管の成長と発達の変化に関連しています(Reynolds et al. 2006、2010a、2010b、2019、2022)。

着床後すぐに、胎盤が胎児系と母体系の間の唯一の交換器官となるため、これらの観察は驚くべきことではありません。言い換えれば、妊娠の非常に初期には、母体と胎児のシステム間の栄養素、酸素、代謝廃棄物の交換は胎盤のみを介して行われます（Mayhew et al. 2004; Redmer et al. 2005, 2009; Vonnahme et al. 2007; Mayhew 2009; Reynolds et al. 2010b)。なぜなら、それは主に輸送器官である胎盤はまた、広範な血液供給を発達させ（つまり、血管が多くなる）、これにより、子宮と臍の血流（それぞれ胎盤の母体側と胎児側への血液供給を表す)が全体にわたって指数関数的に増加します。妊娠。実際、臍血流の増加は胎児の指数関数的な成長と歩調を合わせています(Reynolds and Redmer 1995; Reynolds et al. 2010b)。

家畜を対象とした多くの研究では、母親の食事摂取（摂食過剰または摂食不足）、環境による熱ストレス、多胎妊娠（単胎対双子または三つ子）、母親の母親の食事摂取量（摂食過剰または摂食不足）、環境による熱ストレス、母親の母親の状態など、さまざまな発達プログラムのモデルにおいて、妊娠後期に胎盤の発達と機能が変化することが示されています。年齢（青年期の妊娠と成人期の妊娠）、および母方の品種（Reynolds et al. 2019, 2022）。これらの観察は、ヒトを含む他の種の観察と一致する(Mayhew et al. 2004; Reynolds et al. 2006; Mayhew 2009)。さらに、血管欠損を含む胎盤発育の欠損は、通常、胎児の成長と発育の変化に先行して起こります（Reynolds et al. 2017, 2019）。

我々は、栄養失調の妊娠では、胎盤の血管発達が妊娠の非常に初期に低下することを示した（Grazul-Bilska et al. 2013, 2014; Vonnahme et al. 2013; Reynolds et al. 2014, 2019, 2022; Bairagi et al. 2016）; マクリーン他、2017)。妊娠初期の母体の栄養によって胎盤の血管の発達が変化するだけでなく、胎盤の機能の他の側面も同様に影響を受けます。例えば、栄養輸送体および血管新生因子の胎盤発現は、妊娠初期に栄養が制限された未経産牛では減少します（表 1）。

同様に、妊娠初期の母親の食事制限は、胎児の肝臓、筋肉、大脳の遺伝子発現に重大な影響を与えます（表1）。

胎盤の血管の成長と発達は胎盤の正常な機能にとって重要であるため(Reynolds and Redmer 1995; Reynolds et al. 2010b, 2013, 2014; Bairagi et al. 2016)、前の段落で説明した観察は胎盤プログラミングの概念につながりました。 ;すなわち、胎盤の成長と発達の欠陥が、母体の栄養による発育プログラムやおそらくは体外での胚の産生などの他の「ストレス要因」によって見られる、胎児の成長と器官発達の変化を支えているということである（原稿の次のセクションを参照 ;レイノルズ)ら、2006; Vonnahme ら、2013; Bairagi ら。

2016年;レイノルズとヴォナメ、2017)。したがって、妊娠初期の受胎産物の代謝要求量が低いにもかかわらず、これらの研究は、母親の不適切な食事が初期段階で胎盤、ひいては胎児の発育を「プログラム」する可能性があることを確認した(Diniz et al. 2021a, 2021b)。さらに、母親の栄養制限は、胎児臓器の遺伝子発現に直接的または間接的（胎盤の発達や機能の変化などを介して)影響を及ぼします（表 1）。

重要なのは、栄養介入（例 :ビタミン、ミネラル、エネルギー、および/または一炭素)が、

Machine Translated by Google

表 1. 牛と羊における母性栄養の実験パラダイムと胎盤の血管分布、胎盤の栄養輸送体の結果
妊娠初期における胎盤および胎児器官の遺伝子発現。

実験パラダイムA	結果B		
	胎盤の血管分布	胎盤の栄養輸送体	胎盤または胎児器官の遺伝子表現
栄養制限	↓COT内	↓ICARのSLC7A2。 ↑ENDOのSLC7A2と↓SLC7A5そしてICOT。 ↓DGのSLC2A3とSLC7A1。 ↓SLC7A1で私の; ↓SLC7A1、SLC38A2、SLC38A7は全てUP組織	↓ICARのVEGF。主にアップレギュレーション胎児肝臓 (n = 125 遺伝子)、筋肉 (n = 106 遺伝子)、および大脳 (n = 60 遺伝子）
ビタミン•ミネラルとエネルギー補充	初期には効果なし妊娠（ただし↑では出産時のCOT）	–	多くのエネルギー代謝および輸送関連遺伝子の発現差自動車とCOT
一炭素代謝物補充	↑CARとEGで	–	–
生殖補助医療/in vitro胚の生成	↓ CAR&COT内	–	↓CARのVEGF、FLT1、ANGPT1、TEK、↓VEGF、FLT1、ANGPT1/2、NOS3コット

A栄養制限、ビタミン•ミネラル補給、および一炭素代謝物の補給パラダイムの結果はすべて、50 日目の牛のものでした (0.18 [18%])
妊娠 84 日目 (0.3) まで (Crouse et al. 2017, 2019, 2020, 2021; McLean et al. 2017; Diniz et al. 2021a, 2021b; Dávila Ruiz et al. 2022; Kanjanaruch C, Bochantin KA、ボロウィッチ PP、レイノルズ LP、クラウス MS、ケイトン JS、ダーレン CR、ナヴァヌクロー C、およびウォード AK、非公開）。生殖補助医療/体外産生の成果
胚は妊娠 22 日目 (0.15) のヒツジのものでした (Grazul-Bilska et al. 2014)。
B結果について: ↓、対照と比較してダウンレギュレーション。 ↑、コントロールと比較して上方制御されています。
組織の略語: CAR、母性小丘。 ICAR、母体の子宮内膜。 COT、胎児子葉。 ICOT、胎児子葉間絨毛尿膜
(これら 4 つは胎盤組織を表します)。 UP、子宮胎盤。 ENDO、母体の子宮内膜。 EG、子宮内膜腺。 DG、深層子宮内膜腺。 MYO、母性
子宮筋腫。 CAR と COT は一緒になって胎盤トームを構成し、母体系と胎児系の間の血管間交換の主要な領域です。
ICAR と ICOT には、組織栄養物 (子宮乳) を生成および分泌する子宮腺 (ICAR) と、次の機能を提供する対応する乳輪 (ICOT) が含まれています。
組織栄養物質の吸収。胎盤栄養輸送体または血管新生因子については、イタリック体の略語は遺伝子を表し、イタリック体以外の略語は遺伝子を表します。
タンパク質を表します。
栄養素トランスポーターおよび血管新生因子の略語: SLC2A3 = GLUT3、グルコーストランスポーター 3; SLC7A1 = CAT1、高親和性カチオン性アミノ酸
トランスポーター1; SLC7A2 = CAT2、低親和性カチオン性アミノ酸トランスポーター 2; SLC7A5 = LAT1、L型アミノ酸トランスポーター1; SLC38A2 = SNAT2、ナトリウム共役中性
アミノ酸トランスポーター 2; SLC38A7 = SNAT7、推定ナトリウム共役中性アミノ酸トランスポーター 7。 VEGF、血管内皮増殖
要素; FLT1、VEGF受容体1; ANGPT1 および ANGPT2、アンジオポエチン 1 および 2; TEK、アンジオポエチン受容体。 NOS3、一酸化窒素合成酵素 3、内皮硝酸塩
オキシドシンターゼ。
-、 データなし。

代謝物の補給。表 1) 胎盤を「救う」ことができる
血管の発達。

母親の栄養補給のための追加の時間
重要なのは周概念期であると思われる。あれは、
妊娠の直前と直後。おそらくそのうちの 1 つ
発達プログラミングの最も劇的な例
雌羊の母性栄養制限を60日間伴う
交配前から出産までの30日後まで
通常の給餌と比較して平均 7 日早い
羊と結果は「 ::: すべての早産子羊がすぐに[死ぬ]」
「出生後」（図 1; Bloomfield et al. 2003; Kumarasamy
他。 2005）。同様に、雌羊への給餌の過剰または不足
卵母細胞を採取するまでの8週間の結果は不良
体外受精の率と発育不全
in vitro の胚 (図 2; Grazul-Bilska et al. 2012)。これら
研究では母親の栄養の重要性が強調されています
妊娠初期だけでなく妊娠中も同様の状態です。
周概念期。

すでに述べたように、発生プログラミングはゲノムに入り込んで残っているに違いありません。

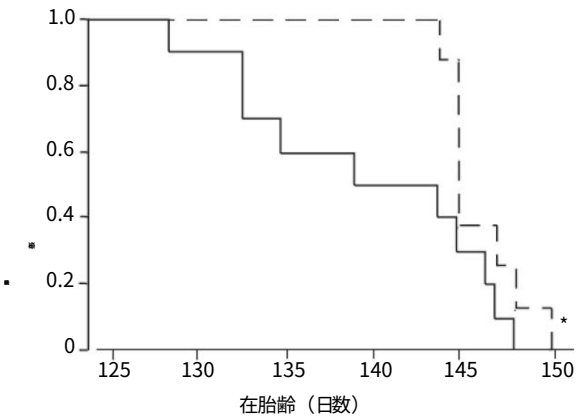

図 1. 羊の累積不出産確率
60日前から30日前までの栄養制限（実線）
交配後を対照と比較（破線）。通常の時間
出産は妊娠約 145 ～ 150 日です。このパラダイムでは、
::: すべての早産子羊は生後すぐに死亡しました。」（Kumarasamy et al. 2005）。ブルームフィールドらの許可を得て使用。 （2003年）。

Machine Translated by Google

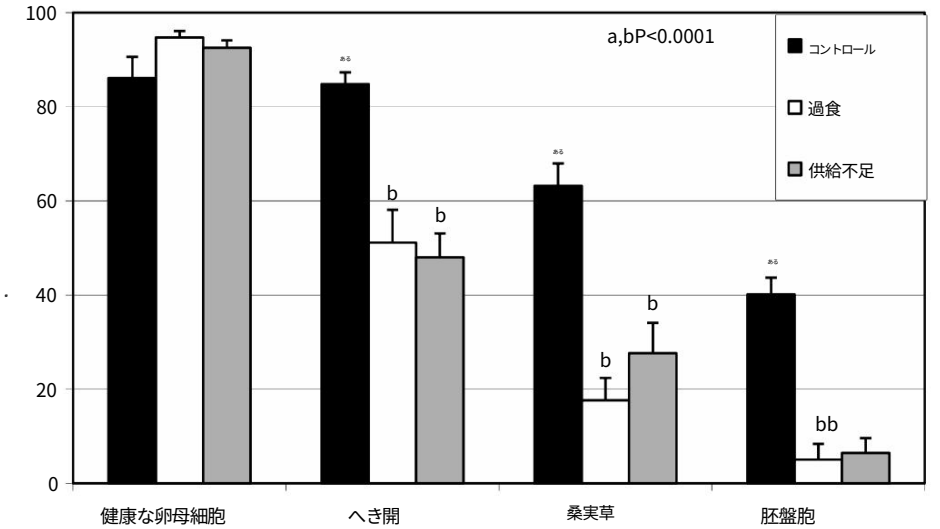

図 2. ヒツジにおける体外受精および対照、過剰給餌および給餌不足（体外受精前の 60 日間)の体外培養後に採取された健康な卵母細胞、分割された卵母細胞、桑実胚、胚盤胞の割合。許可を得て、Grazul-Bilska らから引用。 （2012年）。

その適応上の利点のため（Nettle et al. 2013; Bateson et al. 2014; Mueller et al. 2015）、これらを利用することで子孫の適応度が向上し、したがって生産性が向上する可能性があります（Reynolds et al. 2022）。例えば、ウシの妊娠最初の50日間の母親の栄養状態に関する我々の研究では、胎児の肝臓、筋肉、脳の遺伝子の大部分が、栄養制限された母牛の胎児で上方制御されていることが示されました（表1）。これらの観察に基づいて、我々は、遺伝子の上方制御が母親の栄養制限に対する適応反応を表している可能性があることを示唆しました（Crouse et al. 2019; Reynolds et al. 2019）。

2022年）。米国西部地域のような広大な草地が広がる地域では非常に一般的な、大規模な牧草地をベースとしたシステムで管理されている牛は、妊娠初期に栄養ストレスにさらされることが多いため、この示唆はありそうである。牧草地の収量と品質の低下により、秋に減少する（Krysl et al.

1987年;ウーら。 2006年; NASEM 2016;ケイトンら。 2019年、2020年）。したがって、制限された母親の栄養素摂取に対する適応反応には、遺伝子の上方制御、さらにはシステムレベルでの遺伝子ネットワークの「再配線」が関与していると思われる（Caton et al. 2020; Diniz et al. 2021b）。

胚の体外生産 (IVP)

受精および初期発生中の胚の栄養状態、あるいはおそらくより適切には環境状態に関連すると考えられる有益なパラダイムは、胚の体外産生 (IVP) です。

Loiらによって示されているように。 (2006) およびその後の他の多くの研究では、体外受精またはクローン作成による IVP の結果、

満期まで生存する胚の割合は比較的低い (10 〜 40%) (Palmieri et al. 2008; Reynolds et al. 2013, 2014, 2019, 2022)。高い胚喪失率と不良な妊娠結果に関連して、妊娠の非常に初期（妊娠の約 0.15 または 15%; Arnold et al. 2006; Palmieri et al. 2007, 2008; Grazul-Bilska et)の胚および胎盤の発育不良が起こります。 al. 2013、2014; Fidanza et al. 2014; Reynolds et al. 2014)。

表 2 に示すように、生殖補助医療 (ART) 後の胚および胎盤の発育不良には、胎児および胎盤の発育の低下が含まれます。胎盤の血管新生の減少。多くの血管新生因子、ギャップ結合コネキシン、および DNA メチルトランスフェラーゼの胎盤発現の減少。受胎産物のDNAメチル化の増加。そして、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体の胎盤発現の変化。これらの変化はすべて、胚および胎盤の成長と発達に劇的な影響を及ぼし、胎盤のプログラミングに寄与すると予想されます。

ヒトを含む他の哺乳類種での観察では、ART後に同様の結果が示されており、これには胚/胎児および胎盤の発育不良、妊娠結果の不良、子孫の発育プログラミングなどが含まれる(Beaujean et al. 2004; Farin et al. 2006; Loi et al. 2006)。 al. 2006; Palmieri et al. 2007, 2008; Canovas et al. 2017; Coy et al. 2022)。 ART で見られる胚/胎児および胎盤の欠損を少なくとも部分的に克服するための有望なアプローチは、卵管または他の生殖液を培地に含めることです。卵管および他の生殖液を含めることにより、IVP の成功率とその後の妊娠率が向上し、また、胚/胎児の遺伝子発現および DNA メチル化状態に対する IVP の影響も軽減されます (Coy andyanagimachi 2015; Canovas et al.

2017年;コイら。 2022年）。

Machine Translated by Google

表 2. 羊の妊娠初期（交配後 22 日目)における母胎盤および胎児胎盤におけるいくつかのプロセスと要因の比較
受精;約。 ART（NAT-ET、自然交配、その後の胚移植、IVF、体外受精)適用後。
IVA、インビトロ活性化（すなわち、胚発生の単為生殖的活性化）)自然妊娠によって達成された対照妊娠と比較
交配し、22日目にサンプリングした。

プロセス	要素	NAT-ETグループ		体外受精グループ		IVAグループ	
		母性胎盤	胎児胎盤	母性胎盤	胎児胎盤	母性胎盤	胎児胎盤
血管新生因子のmRNA	VEGF	↓	↓	–	↓	↓	↓
	PGF	↓	↓	–	↓	–	–
	FLT1	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	KDR	–	–	–	–	–	–
	NP1	–	↓	–	↓	–	↓
	NP2	–	–	–	↓	–	↓
	ANGPT1	↓	↓	–	↓	–	↓
	ANGPT2	–	↓	–	↓	–	↓
	テク	↓	–	↓	–	↓	–
	NOS3	–	↓	–	–	–	↓
	GUCY1B3	–	–	–	–	–	–
	HIF1A	–	↓	–	–	–	↓
	FGF2	–	↓	–	↓	–	↓
	FGFR	–	↓	–	↓	–	–
グローバルな DNA メチル化	DNMT1 mRNA	–	–	–	–	–	↑
	DNMT3a mRNA	↓	–	↓	–	↓	–
	DNMT3b mRNA	–	–	–	–	–	–
	5mC	NP	–	NP	↑	NP	↑
ステロイド受容体mRNA	核P4	↓	–	↓	–	↓	–
	メンブレンP4α	–	–	–	–	–	–
	膜P4β	–	–	–	–	–	–
	膜P4γ	–	–	–	–	–	–
	ERα	↓	–	↓	↑	↓	↑
	ERβ	–	–	–	–	–	-
ギャップ結合コネキシン mRNA Cx26		–	–	–	–	–	↑
	CX32	↓	–	↓	–	↓	–
	CX37	–	–	–	–	–	–
	CX43	–	–	–	–	–	–
血管新生	血管番号	↓	–	↓	↓	↓	↓
	キャピラリーサイズ	–	NP	↓	NP	↓	NP
組織の成長	胎児の長さ	NA	↓	NA	↓	NA	↓
	ラベリングインデックス	↓	↓	↓	↓	↓	↓

ART、生殖補助技術。レイノルズらから引用。 (2013、2014)。自然繁殖による妊娠（対照)との比較：↓、下方制御
対照との比較。 ↑、コントロールと比較してアップレギュレーション。 –、コントロールと変わりません。 NA、データは利用できません。およびNP、実行されません。で撮影したテーブル
レイノルズらからの許可。 （2013年）。

結論と今後の方向性

このレビューで議論されているように、母体の栄養状態、ART、
そして、その他の多くの母親の「ストレス要因」が深刻な影響を与える可能性があります。
胚/胎児の発育と生存、そして多くの場合その結果
遺伝子発現の「プログラミング」とその後の
成長と発達の変化。最近のデータは次のことを示しています
胎盤の成長と発達のプログラミング
妊娠の非常に初期に多くの欠陥が潜んでいる可能性がある
胚/胎児の成長と発達において、

Machine Translated by Google

妊娠中および産後の予後不良。さらに、概念周縁期、つまり交配前および交尾直後の母親の栄養も、受胎産物の発達をプログラムしているようです。

このような初期プログラミングが長期にわたる影響を与えるかどうかは不明ですが、エピジェネティックな変化が確実に発生し、それらが臓器の構造と機能に影響を与え、個人の生涯を通じて永続的な影響を与えると信じる十分な理由があります。それにもかかわらず、将来の研究の重要な方向性は、子孫とその後の世代の健康と生産性の両方に対する初期プログラミングの影響を調査することです。

今後の研究の焦点となるもう 1 つの重要な分野は、戦略的な栄養補給や生殖液による胚の培養など、このレビューで議論されている介入の一部を含む介入が、発達プログラミングの悪影響の一部を緩和できるか、あるいは適応度を高めることができるかどうかであるべきである。子孫と将来の世代のこと。つまり、発達的プログラミングのマイナスの影響を克服する能力について現在評価されている戦略のいくつかが、実際に発達的プログラミングのプラスの効果を活用できるかどうかということです。すでに述べたように、胎児および胎盤の遺伝子発現の変化が適応的であり、したがってプラスであるのか、それとも非適応的であり、したがって短期的にも有害であるのかについて、より深い理解が必要であることは明らかであるため、これは特に適切です。長期。

参考文献

アーミテージ JA、カーン IY、テイラー PD、ナサニエルズ PW、ポストン L (2004) 母親の栄養バランスの不均衡によるメタボリックシンドロームの発達プログラミング: 哺乳類の実験モデルから得られる証拠はどの程度強力ですか?生理学ジャーナル 561、355–377。 doi:10.1113/jphysiol.2004.072009 アーノルド DR、ボルディニョン V、ルフェーブル R、マーフィー BD、スミス LC (2006)

体細胞核移植は、ウシ胚における着床周囲の栄養膜分化を変化させます。複製 132、279–290。土井:10.1530/rep.1.01217

Bairagi S、Quinn KE、Crane AR、Ashley RL、Borowicz PP、Caton JS、Redden RR、Grazul-Bilska AT、Reynolds LP (2016) 小型反芻動物における母体環境と胎盤血管新生。 Theriogenology 86、288–305。 doi:10.1016/j.theriogenology.2016.04.042 Barker DJP (1990) 成人病の胎児と乳児の起源。 British
Medical Journal 301, 1111. doi:10.1136/bmj.301.6761.1111 Barker DJP (2004) 幸福の発達的起源。ロンドン王立協会の哲学トランザクション。シリーズ B: 生物科学 359、1359–1366。土井:10.1098/rstb.2004.1518

Bateson P、Gluckman P、Hanson M (2014) 発生可塑性の生物学と予測適応反応仮説。生理学ジャーナル 592、2357–2368。 doi:10.1113/jphysiol.2014.271460 ボージャン N、テイラー J、ガードナー J、ウィルムット I、ミーハン R、ヤング L (2004)

正常なヒツジ胚における限られたDNAメチル化再プログラミングが体細胞核移植に及ぼす影響。生殖の生物学 71、185–193。 doi:10.1095/biolreprod.103.026559 Bloomfield FH、Oliver MH、Hawkins P、Campbell M、Phillips
DJ、Gluckman PD、Challis JRG、Harding JE (2003) 非感染性早産のための過概念的な栄養源。 Science 300, 606. doi:10.1126/science.1080803 Broadhead D、Mulliniks JT、Funston RN (2019) 牛肉生産システムにおける発達プログラミング。動物病院

北アメリカ：食用動物の実践 35、379–390。 doi:10.1016/ j.cvfa.2019.02.011 カノバス S、イヴァノバ E、ロ
マール R、ガルシア＝マルティネス S、ソリアーノ＝ウベダ C、ガルシア＝バスケス FA、サーデ H、アンドリュース S、ケルシー G、コイ P (2017) 生殖補助医療に由来する DNA メチル化と遺伝子発現の変化は、生殖液によって減少する可能性があります。 eライフ6、e23670。土井:10.7554/eLife.23670

Caton JS、Hess BW (2010) 母親の栄養面: 胎児の転帰と出生後の子の反応への影響。招待レビュー。 「第4回放牧家畜栄養会議議事録」にて。 (BW Hess、T Delcurto、JGP Bowman、RC Waterman 編)、104 ～ 122 ページ。

（西部セクション：アメリカ動物科学協会：イリノイ州シャンペーン）。 https://animal.ifas.ufl.edu/apps/dairymedia/rns/ 2011/12caton.pdf で入手可能 Caton JS、Crouse MS、
Reynolds LP、Neville TL、Dahlen CR、Ward AK、Swanson KC (2019) 母体栄養学そして子孫のエネルギー要件のプログラミング。トランスレーショナルアニマルサイエンス 3、976–990。土井:10.1093/tas/txy127

ケイトン JS、クラウス MS、マクリーン KJ、ダーレン CR、ウォード AK、クシュマン RA、グラズルビルスカ AT、ネビル BW、ボロウィッチ PP、レイノルズ LP (2020) 肉牛における母親の概念周辺栄養、妊娠初期、および発達上の結果。動物科学ジャーナル 98、skaa358。土井:10.1093/jas/skaa358

Coy P、Yanagimachi R (2015) 哺乳類の受精と胚発生における卵管タンパク質の共通および種特異的役割。バイオサイエンス 65、973–984。 doi:10.1093/biosci/biv119 Coy P、Romar R、Romero-Aguirregomezcorta J (2022) エピジェネティクス時代の胚
培養メディア: 自然に戻る時が来たのか?動物の生殖 19(1)、e20210132。土井:10.1590/1984-3143-ar2021-0132

Crouse MS、Crouse MS、McLean KJ、Greseth NP、Crosswhite MR、Pereira NN、Ward AK、Reynolds LP、Dahlen CR、Neville BW、Borowicz PP、Caton JS (2017) 母性栄養と牛未経産牛の妊娠初期の段階: 影響子宮胎盤組織におけるグルコース、フルクトース、およびカチオン性アミノ酸トランスポーターの発現に関する研究。動物科学ジャーナル 95、5563–5572。 doi:10.2527/jas2017.1983 Crouse MS、Caton JS、Cushman RA、McLean KJ、Dahlen CR、Borowicz PP、Reynolds LP、Ward AK (2019)
牛未経産牛の中程度の栄養制限は、組織代謝、付着、そして、妊娠50日までに胎児の肝臓、筋肉、大脳の機能が変化します。トランスレーショナル動物科学 3、855–866。土井：10．1093/tas/txz026

Crouse MS、McLean KJ、Greseth NP、Ward AK、Reynolds LP、Dahlen CR、Neville BW、Borowicz PP、Caton JS (2020) 中性アミノ酸トランスポーターの位置と量に対する母親の栄養制限と妊娠初期の日の影響牛の未経産牛の子宮胎盤組織に含まれます。動物科学ジャーナル 98、skaa197。土井:10.1093/jas/skaa197

クロース MS、マクリーン KJ、ドワメナ J、ネビル TL、メネゼス ACB、ウォード AK、レイノルズ LP、ダーレン CR、ネビル BW、ボロウィッツ PP、ケイトン JS (2021) 牛未経産牛の子宮胎盤組織におけるヘキソースおよびカチオン性アミノ酸トランスポーターの位置および存在量に対する、妊娠最初の50日間の母親の栄養の影響。動物科学ジャーナル 99、skaa386。土井:10.1093/jas/skaa386

クッシュマン RA、ペリー GA (2019) 家畜の生殖能力の発達プログラミング。北米の獣医クリニック: 食用動物の診療 35、321–330。 doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.003 Dahlen CR、Borowicz PP、Ward AK、Caton JS、Czernik M、
Palazzese L、Loi P、Reynolds LP (2021) 胚発生のプログラミング。

International Journal of Molecular Sciences 22, 11668. doi:10.3390/ ijms222111668
Dávila Ruiz BJ、Dahlen CR、Hurlbert JLL、Baumgaertner F、Bochantin KA、Menezes ACB、Diniz W、Kirsch JD、Borowicz PP、Cánovas S、Reynolds LP (2022) PSV-B-17 交雑種アンガス未経産牛の胎児胎盤血管分布に対するビタミン/ミネラルおよび/またはエネルギーの栄養補給の影響。 Journal of Animal Science 100(Supplement 3)、346–347. doi:10.1093/jas/skac247.634

Diniz WJS、Reynolds LP、Borowicz PP、Ward AK、Sedivec KK、McCarthy KL、Kassetas CJ、Baumgaertner F、Kirsch JD、Dorsam ST、Neville TL、Forcherio JC、Scott RR、Caton JS、Dahlen CR (2021a) 母体ビタミンおよびミネラル補給と母体の体重増加率は、エネルギー代謝と輸送関連遺伝子の胎盤発現に影響を与えます。遺伝子 12、385。 doi:10.3390/genes12030385

Machine Translated by Google

Diniz WJS、Crouse MS、Cushman RA、McLean KJ、Caton JS、Dahlen CR、Reynolds LP、Ward AK (2021b) 大脳、肝臓、筋肉の調節ネットワークは、妊娠初期の肉牛の発育プログラミングにおける母性栄養の影響を明らかにします。 Scientific Reports 11, 2771. doi:10.1038/s41598-021-82156-w Diniz WJS、Crouse MS、Caton JS、Claycombe-Larson KJ、Lindholm-Perry AK、
Reynolds LP、Dahlen CR、Borowicz PP、Ward AK (2022)データ記事: エピジェネティック修飾因子と分岐エネルギー供給で処理されたウシ胎児線維芽細胞の DNA メチル化データセット。

Data in Brief 42, 108074. doi:10.1016/j.dib.2022.108074 Du M、
Wang B、Fu X、Yang Q、Zhu MJ (2015) 食肉生産における胎児プログラミング。食肉科学 109、40–47。土井:10.1016/j.meatsci. 2015.04.010
Farin PW、Piedrahita JA、Farin CE (2006) 体外で生産されたウシ胚からの胎児および胎盤の発育における誤り。 Theriogenology 65、178–191。 doi:10.1016/ j.theriogenology.2005.09.022 Fidanza A、Toschi P、Zacchini F、
Czernik M、Palmieri C、Scapolo P、Modlinski JA、Loi P、Ptak GE (2014) 胎盤の血管形成障害は羊の成長を損なう体外で発生した胚。生殖の生物学 91、21。doi:10.1095/ biolreprod.113。

113902
Franke K、Clarke GD、Dahnke R、Gaser C、Kuo AH、Li C、Schwab M、Nathanielsz PW (2017) 中等度の胎児栄養不足に起因するヒヒの早期脳老化。老化神経科学のフロンティア 9、92. doi:10.3389/fnagi.2017.00092

Grazul-Bilska AT、Borowczyk E、Bilski JJ、Reynolds LP、Redmer DA、Caton JS、Vonnahme KA (2012) 過剰摂取および過少摂取は、羊の体外受精および初期胚発生によって測定される卵母細胞の品質に悪影響を及ぼします。家畜内分泌学 43、289–298。 doi:10.1016/j.domaniend.2012.05.001 Grazul-Bilska AT、Johnson ML、Borowicz PP、他。 (2014) 羊の妊娠初期における胎盤の発達: 血管新生に対する
胚の起源の影響。複製 147、639–648。土井:10.1530/ REP-13-0663

Grazul-Bilska AT、Johnson ML、Borowicz PP、Baranko L、Redmer DA、Reynolds LP (2013) 羊の妊娠初期の胎盤発達: 胎児および胎盤の成長および全体的なメチル化に対する胚の起源の影響。獣発生学 79、94–102。 doi:10.1016/ j.theriogenology.2012.09.013 Krysl LJ、Galyean ML、Wallace JD、McCollum FT、Judkins MB、Branine ME、Caton
JS (1987) 「ニューメキシコ州のブルーグラマ放牧地における牛の栄養」。 Bulletin 727. (ニューメキシコ州立大学: ニューメキシコ州ラスクルーセス)

Kumarasamy V、Mitchell MD、Bloomfield FH、Oliver MH、Campbell ME、Challis JRG、Harding JE (2005) 羊の出産開始に対する過概念的栄養不足の影響。アメリカ生理学ジャーナル - 規制、統合および比較生理学 288、R67–R72。 doi:10.1152/ ajpregu.00357.2004 Kuo AH、Li C、Li J、Huber HF、Nathanielsz PW、Clarke GD (2017)

子宮内成長制限のヒヒモデルにおける心臓リモデリングは、老化の加速を模倣します。生理学ジャーナル 595、1093–1110。土井:10.1113/jp272908

Kuo AH、Li C、Huber HF、Clarke GD、Nathanielsz PW (2018) 子宮内の成長制限により、成人期に持続的な血管不一致が引き起こされます。生理学ジャーナル 596、5777–5790。土井:10.1113/ jp275139

Loi P、Clinton M、Vackova I、Fulka J Jr.、Feil R、Palmieri C、Salda LD、Ptak G (2006) 羊の体細胞クローンの出生後の死亡率と関連する胎盤異常。 Theriogenology 65、1110–1121。 doi:10.1016/j.theriogenology.2005.07.016 Mayhew TM (2009) 正常な妊娠と複雑な妊娠における胎盤の形態に関す
る立体学的観点。ジャーナル•オブ•アナトミー 215、77–90。土井:10.1111/ j.1469-7580.2008.00994.x

Mayhew TM、Wijesekara J、Baker PN、他(2004) ショートコミュニケーション: 絨毛の発達と胎児胎盤の血管新生は子宮内の発育制限によって損なわれるが、子癇前症によっては損なわれないという形態計測学的証拠。プラセンタ 25、829–833。 doi:10.1016/ j.placenta.2004.04.011

マクリーン KJ、クロース MS、クロスホワイト MR、ネグリン ペレイラ N、ダーレン CR、ボロウィッツ PP、レイノルズ LP、ウォード AK、ネビル BW、ケイトン JS (2017) 母体の栄養が子宮および胎盤の血管分布および樹立期の血管新生因子の mRNA 発現に及ぼす影響
牛の未経産牛の妊娠について。トランスレーショナル動物科学 1、160–167。土井:10.2527/tas2017.0019
ミュラー CA、エメ J、ブルクグレン WW、ログヘアー RD、ランドル SD (2015) 発達統合生理学における課題と機会。 比較生化学および生理学パート A: 分子および統合生理学 184、113–124。 doi:10.1016/j.cbpa.2015.02.013 NASEM (2016) 「肉牛の栄養要
件」。改訂第 8 版 (国立アカデミー出版局: ワシントン DC) doi:10.17226/ 19014

Nettle D、Frankenhuis WE、Rickard IJ (2013) 人類の生活史における予測適応反応の進化。英国王立協会会議録 B: Biological Sciences 280、20131343。doi:10.1098/ rspb。 2013.1343

パルミエリ C、ロイ P、レイノルズ LP、プタック G、デラ サルダ L (2007) 正期産のヒツジ体細胞クローンにおける胎盤異常: 光学顕微鏡および電子顕微鏡による調査。プラセンタ 28、577–584。土井:10.1016/j.placenta.2006.08.003

Palmieri C、Loi P、Ptak G、Della Salda L (2008) 総説論文: ウシ、ヒツジ、およびマウスにおける体細胞核移植クローン妊娠の異常胎盤の病理に関する総説。獣医病理学 45、865–880。土井:10.1354/vp.45-6-865

パネス N、サッサー M (1995) 冠状動脈性心疾患の初期の起源 (「バーカー仮説」)。 BMJ 310、411–412。 doi:10.1136/ bmj.310.6977.411 Pankey CL、Walton MW、Odhiambo JF、Smith
AM、Ghnenis AB、Nathanielsz PW、Ford SP (2017) 羊の妊娠中の母親の過栄養と肥満が孫や孫娘のメタボリックシンドロームに与える世代間影響。家畜内分泌学 60、67–74。土井 :10.1016/j.domaniend.2017。 04.002

レドマー DA、エイトケン RP、ミルン JS、レイノルズ LP、ウォレス JM (2005) 思春期のヒツジにおける妊娠中期の胎盤血管新生因子およびその受容体のメッセンジャーRNA発現に対する母親の栄養の影響。生殖の生物学 72、1004–1009。 doi:10.1095/biolreprod.104.037234

Redmer DA、Luther JS、Milne JS、Aitken RP、Johnson ML、Borowicz PP、Borowicz MA、Reynolds LP、Wallace JM (2009) 妊娠 50 日、90 日、および 130 日の栄養過多の思春期の羊における胎児胎盤の成長と血管の発達。 Reproduction 137, 749–757. doi:10.1530/REP-08-0516 Reynolds LP、Caton JS (2012) 健康と生産性の発達プログラミングにおける出生前およ
び出生後の環境の役割。分子細胞内分泌学 354、54–59。土井:10.1016/j.mce.2011.11. 013

Reynolds LP、Redmer DA (1995) 子宮胎盤の血管発達と胎盤の機能。動物科学ジャーナル 73、1839 ～ 1851 年。 doi:10.2527/1995.7361839x Reynolds LP、Vonnahme KA (2016) 3 年に一度の生殖シンポ
ジウム: 生殖能力の発達プログラミング。動物科学ジャーナル 94(7)、2699–2704。 doi:10.2527/jas.2015-0131 Reynolds LP、Vonnahme KA (2017) 発達精神的プログラミングのモデルとしての家畜。アニマル フロンティア 7、12–17。土
井:10.2527/ af.2017-0123

レイノルズ LP、ケイトン JS、レッドマー DA、他。 (2006) 障害のある妊娠における胎盤の血流と血管分布の変化の証拠。 生理学ジャーナル 572(1)、51–58。土井 :10.1113/jphysiol.2005。 104430

レイノルズ LP、ボロヴィッツ PP、ケイトン JS、ヴォナメ KA、ルーサー JS、ハマー CJ、マドック カーリン KR、グラズルビルスカ AT、レドマー DA (2010a) 発生プログラミング: 概念、大型動物モデル、および子宮胎盤血管発達の重要な役割。 動物科学ジャーナル 88(suppl_13)、E61–E72。 doi:10.2527/jas.2009-2359 Reynolds LP、Borowicz PP、Caton JS、Vonnahme KA、Luther JS、Buchanan
DS、Hafez SA、Grazul-Bilska AT、Redmer DA (2010b)

子宮胎盤の血管発達と胎盤の機能 :最新情報。国際発生生物学ジャーナル、54、355–366。土井:10.1387/ijdb.082799lr

Reynolds LP、Vonnahme KA、Lemley CO、Redmer DA、Grazul-Bilska AT、Borowicz PP、Caton JS (2013) 母体ストレスと胎盤の血管機能とリモデリング。 Current Vascular Pharmacology 11、564–593。土井:10.2174/1570161111311050003

Reynolds LP、Borowicz PP、Palmieri C、Grazul-Bilska AT (2014) 不全妊娠における胎盤血管欠損: 補助療法の影響

Machine Translated by Google

生殖技術やその他の母親のストレス要因。 「胎児と新生児の生理学における進歩」。 Vol. 814'。実験医学と生物学の進歩。 (L Zhang 編集、カリフォルニア州ダクセイ)、193 〜 204 ページ。
（シュプリンガー•サイエンス+ビジネス•メディア：ニューヨーク）。土井:10.1007/978-1-4939-1031-1_17

Reynolds LP、Ward AK、Caton JS (2017) 反芻動物のエピジェネティクスと発生プログラミング – 成長と発達への長期的な影響。 「家畜の生物学」で。 (CG Scanes 編、R Hill)、85–121 ページ。 (CRC Press/Taylor & Francis Group: ミルトンパーク、イギリス)

Reynolds LP、Borowicz PP、Caton JS、Crouse MS、Dahlen CR、Ward AK (2019) 胎児の成長と発達の発達プログラミング。
北米の獣医クリニック: 食用動物の診療 35、229–247。 doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.006 Reynolds LP、McLean KJ、McCarthy KL、
Diniz WJS、Menezes ACB、Forcherio JC、Scott RR、Borowicz PP、Ward AK、Dahlen CR、Caton JS (2022) 胚の栄養制御生存、成長、発展。 「動物の栄養と代謝における最近の進歩」 Vol. 1354分。実験医学と生物学の進歩。 (G Wu 編)、63 〜 76 ページ。
doi:10.1007/978-3-030-85686-1_4 Vonnahme KA、Zhu MJ、Borowicz PP、Geary TW、Hess BW、Reynolds LP、Caton JS、Means WJ、Ford SP (2007) 血管新生因子に対する妊娠初期の栄養不足の影響ウシ胎盤における発現と血管分布。動物科学ジャーナル 85、2464–2472。
doi:10.2527/jas.2006-805 Vonnahme KA、Lemley CO、Shukla P、O'Rourke ST (2013) 2011 年および 2012 年の初期キャリア功績賞: 胎盤プログラミング: 母親の環境が胎盤の機能にどのように影響するか。動物科学ジャーナル 91、2467–2480。土井:10.2527/jas.2012-5929

Wang Q、Zhu C、Sun M、Maimaiti R、Ford SP、Nathanielsz PW、Ren J、Guo W (2019) 母体の肥満は羊の胎児心筋細胞の収縮機能を損なう。 FASEB ジャーナル 33、2587–2598。 doi:10.1096/fj.201800988R Wu G、Bazer FW、Wallace JM、Spencer TE (2006) 理事会招待レビュー: 子宮内発育遅延: 動物科
学への影響。動物科学ジャーナル 84、2316–2337。土井：10.2527/jas。

2006-156

Yang S、Gerow KG、Huber HF、Considine MM、Li C、Mattern V、Comuzzie AG、Ford SP、Nathanielsz PW (2017) メスのヒヒの視床下部-下垂体-副腎軸の活動の低下は老化を予期します。 9 歳、1375 〜 1385 年。 doi:10.18632/aging.101235 Zambrano E、Guzmán C、Rodríguez-González GL、Durand-Carbajal M、Nathanielsz
PW (2014) 性的発達と生殖機能の胎児プログラミング。分子および細胞内分泌学 382、538–549。 doi:10.1016/j.mce.2013.09.008 Zambrano E、Reyes-Castro LA、Nathanielsz PW (2015) 老化、グルココルチコイドおよび発達プログラミング。 37、52 歳。 doi:10.1007/s11357-015-9774-0 Zambrano E、Reyes-Castro LA、
Rodríguez-González GL、Chavira R、Nathanielsz PW (2020) 老化する内分泌および代謝表現型は、受胎時の母親の年齢によってプログラムされるラットにおける性別依存的な様式。老年学ジャーナル: シリーズ A 75、2304 〜 2307。
doi:10.1093/gerona/glaa067 ザンブラーノ E、ナサニエルシュ PW、ロドリゲス ゴンサレス GL (2021)

男性の生殖機能の発達プログラミングと老化。 European Journal of Clinical Investigation 51、e13637。土井:10.1111/eci.13637

データの可用性。このレビュー記事に記載されている当社の研究プログラムからのデータは、合理的な要求に応じて責任著者に共有されます。

利益相反。著者は利益相反がないことを宣言します。

資提供の宣言。この原稿で説明されている私たちの研究プログラムの研究を支援する資は、主に農業•食品研究イニシアティブ（米国農務省国立食品農業研究所）、国立衛生研究所（米国公衆衛生局）、米国北部から提供されました。ダコタ農業試験場、およびノースダコタ州農業研究教育委員会。

謝辞。著者らは、この原稿に記載されている私たちの研究に貴重な貢献をしてくれた多くの同僚や共同研究者、博士研究員、大学院生および学部生、サポートスタッフに感謝の意を表したいと思います。

著者の所属

ノースダコタ州立大学、栄養および妊娠センター、動物科学部、ファーゴ、ND 58108-6050、米国。

B オーバーン大学動物科学部、オーバーン、アラバマ州 36832、米国。

C栄養、成長、生理学研究ユニット、USDA/農業研究サービス、米国肉動物研究センター、クレイセンター、NE 68933-0166、米国。