2.2.7 畜産

（1）研究開発領域の定義

畜産は、動物を経済動物として飼養し、食料としての肉や乳、衣としての皮等を提供する産業である。高品質で効率的な畜産物の生産は、家畜の育種と生産技術の向上によって支えられてきた。そこで、本項目では、家畜育種技術とその基盤となる生殖工学技術、および生産の持続性や環境負荷低減など新たな価値観に基づく生産技術開発を中心に取り上げる。

（2）キーワード

家畜、ウシ、ブタ、ニワトリ、飼料、栄養、生理、形態、飼養学、生殖工学、代謝プログラミング、SNP解析、ゲノム編集、成熟卵子産生、牛肉生産、SDGs、ESG投資

（3）研究開発領域の概要

［本領域の意義］

高品質で効率的な畜産物の生産には、育種による品種改良が欠かせない。優良形質を持つ品種の作出は、日本においても19世紀から行われてきたが、現在ではゲノム情報を活用した高効率な育種が進められている。牛などの大動物では、計画に従った交配を行うため、人工授精、精液の凍結保存、性判別、体外受精、胚培養、胚移植などの生殖工学技術が不可欠であり、日本では乳牛や肉牛の98%以上は人工授精や胚移植により生産されている[1)]。こうした技術は、畜産領域の発展に寄与するばかりでなく、医学領域へと応用されている重要な技術領域である。モデル動物を用いた研究からは、最先端の生殖工学の知見が日々蓄積しているが、実際の畜産の現場では、必ずしも全ての技術があらゆる動物種で実用段階にある訳ではなく、地道な応用研究が必要である。

畜産における飼養研究では、品質や生産量向上をターゲットとした生産技術が優先され、動物の2次性徴以降に高カロリーの穀物飼料を大量に与えることで成長を加速し、筋内脂肪の割合が高められてきた。一方で、この生産方法により世界の穀物の3割、トウモロコシの7割が家畜飼料として消費されている。輸入飼料に過度に依存する日本の牛肉生産では、BSE（牛海綿状脳症）等の発生に見られる食の安全性に関する問題、集約的経営形態から排出される大量の糞尿処理問題、集約的な飼養形態における家畜福祉等の多くの問題を抱えている。

ウシは植物のセルロース等を分解し、タンパク源としての食肉を生産する草食動物である。その機能を牧草などの粗飼料で引き出す革新的な技術が確立されれば、穀物飼料の削減が期待される。課題解決の糸口として、ヒトの疫学調査から派生した代謝プログラミングという概念に基づき、牧草などの粗飼料を有効活用する肉牛の新しい生産技術が開発されつつある。

日本の畜産が国内外で優位性を築くためには、超エリート家畜の効率的な育種、従来の生殖工学技術で生じている諸問題を解決する中長期的な対策、さらに、最先端の生殖工学技術の創出を実施すると同時に、生産の持続性や環境負荷低減などに配慮した生産技術開発が必要である。

［研究開発の動向］

繁殖技術の進歩は「動物の体内で行われている生殖のシステムを壊さずに自由度を拡張する」というシンプルな構造を持っており、具体的には「時間」と「場所」について人間が自由に扱える項目を増やしてきた。具

体的には「雌の卵管内に適切なタイミングで精子を存在させる方法／雌の子宮内に適切なタイミングで胚（受精卵）を存在させる方法」を追究してきたと言える。従って、最も単純な技術は、タイミングを合わせて雌個体に精液を注入する人工授精である。人工授精の技術を出発点として、さらに生産効率を上げる目的で精子や受精卵を凍結保存して時間を止め、体外受精や胚移植によって「時間」だけでなく「場所（移植先の雌も含めて）」の自由度を高めてきた。操作項目が増えるごとに実用化までに時間がかかり改善の余地も増えてくるが、現状として牛ではすでに体外受精と胚移植が広く普及しており、豚では技術としては一通り確立されているものの一般への普及はこれから（人工授精が主）という状況になっている。

研究開発が求められているトピックはこれまでと変わらず、雌雄産み分け、産子数の増大、受胎率の改善、作業の省力化等が挙げられる。

【育種】

乳用牛、肉用牛、豚、卵用鶏および肉用鶏を対象とした育種において、量的形質遺伝子座（Quantitative Trait Locus; QTL）解析が盛んに行われてきた。これは、親世代の遺伝子の交雑でF1を産出し、F1の雄とさらに別の雌との交雑によりF2世代を産生し、F2世代で親の優れた形質を受け継いだ家畜と受け継がなかった家畜のゲノム配列を解析し、ゲノム配列と量的形質（優良形質）との関連を解析するものである。当初、QTL解析は責任遺伝子の絞り込みが困難であったことから、マイクロサテライトマーカーの多型などを利用して数十～数Mbの解像度で量的形質との関係が評価されたが、次世代シークエンサーの普及により、1塩基解像度でゲノム配列情報が得られるようになった。同時に、量的形質に関連する遺伝子の機能や1塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism; SNP）の情報が蓄積されてきたため、連鎖解析を行わずに量的形質を評価できるようになってきた。また、SNPチップの開発により簡便なQTL解析が可能になった。 SNPチップはQTL解析ツールとして確立されつつあり、今後は、信頼性の高いSNPやさらに優れた形質が表れるSNPなどSNPの評価を進めて行く必要がある。

【生殖工学】

高品質で均質なウシを生産する上で、精液の凍結、人工授精および受精卵移植などの技術は不可欠な技術となっている。乳用牛や肉用牛では50年前から人工授精が普及し、最近では、X染色体を持つX精子とY染色体をもつY精子を選別・分取した精液が凍結して販売されている[1)]。精液の凍結保存はヒト不妊治療への応用もあって、既に十分確立した技術であるかのように錯覚するが、豚では国内外を通じて長らく実用化できなかった。日本の大規模養豚場では人工授精が普及しているものの、凍結精液を用いると受胎率が低下することから、凍結精液ではなく希釈精液が利用されてきたが、精液の冷蔵保存可能期間が短く、受胎させる為に複数回の精液注入を行うなど多大な労力が必要であった。これに対して日本の研究者が、簡便でかつ80%の高受胎率で、一度の分娩で10頭以上の子豚を産むことが可能な、精液の凍結・融解・保存方法を開発した[2)]。今後は、牛と同様にX精子やY精子を選別・分取する技術の確立が期待される。このように、ある種の動物や家畜で既に確立している技術であっても、他の種で万能に利用できるわけではないので、動物種個々の生殖技術を構築することが求められている。

【肉用和牛の生産】

日本で1年間に消費される牛肉94万トンのうち、約33万トン（35%）が国産である。いわゆる和牛の生産量はそのうち15万トンであり（2019年、農林水産省生産局畜産部）、和牛の90%以上を占めるのが日本

固有の黒毛和種である。神戸牛や松坂牛といった有名ブランド牛はこの中に含まれる。黒毛和種から生産される牛肉は、世界に類を見ない高い脂肪交雑度（いわゆる霜降り肉）を誇り、高級牛肉として世界に認知されている。一方、繁殖基盤の弱体化に伴って肉用子牛の出荷頭数が減少し、肉用子牛の販売価格が高騰している。また、配合飼料が高騰しており、日本の牛肉生産は苦境に立たされている。そこで、農水省が中心となって、肥育期間短縮により生産コストを下げる検討が進められている。2014年には29ヵ月であった黒毛和種の平均出荷月齢は短縮傾向にあり、技術的には24か月での出荷が可能であるとする報告もある[3)]。早期出荷を目指す各種の試みの中で子牛や肥育前期の飼養管理の重要性が指摘されている[4)]。

【ゲノム編集技術の応用】

医療用ブタ以外でもゲノム編集技術が家畜に応用され始めている。ブタの呼吸・繁殖障害症候群はウイルス感染によって発症し致死性が高い。このウイルスの受容体はブタの細胞表面で発現するが、2017年にイギリスのロスリン研究所で、受容体遺伝子の一部を欠損する受精卵がゲノム編集により作出され、誕生したブタは呼吸・繁殖障害症候群ウイルスに抵抗性を示した[5)]。イギリスではこのゲノム編集ブタを繁殖し、食肉として市場に流通させることが検討されている。我が国でも、ゲノム編集技術と体細胞クローン技術を併用して、牛の黒毛和種で発症するイソロイシルtRNA合成酵素（IARS）異常症の原因遺伝子の修復に成功している[6)]。ゲノム編集技術はマウス以外の動物への技術移行が比較的容易であることから、今後は家畜への幅広い応用が期待される。

【成熟卵子の体外産生】

家畜の育種・繁殖では、「雄」が遺伝資源の基盤となっている。これは、雄の生殖細胞である精子が、長期間にわたって大量に産生され続けるのに対し、雌が成熟卵子を産生できるのはごく短期間で、その数も極めて少ないことに起因している。しかし、当然ながら雄の遺伝的背景だけでなく、雌の遺伝的背景も子畜の優良形質に重大な影響を及ぼす。実際、同じ精液を用いて生産された牛の枝肉のランクは母親のランクに依存して上下する[7)]。そのため、優良な遺伝資源を有する雌の成熟卵子を量産することが可能になれば、超エリート家畜の増産につながると考えられる。雌では卵巣内に未成長の卵母細胞が数十万も潜在している。さらに胎子期の始原生殖細胞（Primordial Germ Cell：PGC）は増殖能があり、雌の遺伝資源として有効利用できる可能性がある。そこで、これらの未成長卵母細胞やPGCから、体外培養で成熟卵子を産生する研究が行われている。マウスでは、卵母細胞が分化する以前のPGCから成熟卵子の産生が可能であり[8)]、また、ES細胞やiPS細胞からPGC様細胞を分化させ、これらから成熟卵子を産生することに成功している[9)]。卵母細胞の培養技術、多能性幹細胞からPGC様細胞や成熟卵子を産生する技術は、日本人研究者が世界に先駆けて確立したもので他国の追随を許していない。

【AIを活用した胚移植成績向上に向けた研究開発】

牛では受胎率が30年前と比較して10%程度低下している。家畜では受精卵移植後に妊娠不成立や流産を招くと、その経済的損失が大きい。全農とソニーは共同でAIにより優良な胚を選抜することにより胚移植成績を向上させる「牛受精卵AI解析システム」を開発し市販している。マウスでは、AIによって識別された受精前後のマウス卵の品質の差異を解明しようとする研究も始まっている。

【代謝プログラミングを活用した環境負荷の低い肉牛肥育技術の開発】

ヒトの疫学調査から、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、種々の器官の構造形成に多大な影響を及ぼすことが明らかになりつつある[10)]。この概念は代謝プログラミングと呼ばれ、医学分野では「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（Developmental Origins of Health and Disease: DOHaD）」として、エピジェネティクス研究と密接に関連しながら、実験動物を用いた基礎研究が進んでいる。反芻動物においても、妊娠期の栄養環境は、胎仔の筋形成、脂肪形成および結合組織等形成に影響することが報告されている[11)]。しかし、妊娠期の栄養が仔畜に与える効果は、胎盤構造の差異などの影響により、反芻動物でも動物種によって異なる[12)]。また、代謝プログラミングは、胎児だけでなく、新生仔期においてもプログラミング効果が認められている。

ウシを用いた胎児期のプログラミングに関する研究では、母牛の放牧地の草地改良により妊娠中期から後期の栄養を高めると、その子畜の成長、肥育後の出荷時体重や胸最長筋の柔らかさ、脂肪蓄積が向上する傾向が示されている[13)]。

代謝プログラミングを肉牛生産に応用していく場合、妊娠した母牛を大きな牛群で、妊娠期のステージごとに個体管理して、栄養を精密に制御していくことは現時点では物理的に困難である。広い放牧地をもつ米国などで放牧飼養の母牛を栄養コントロールする場合、牛群に補助飼料を給与することは可能であるが、妊娠期のステージを詳細に同期化させる難しさや気象の違い等、自然環境の変化も考慮せねばならず課題が多い[14)]。

また、胎児期の子宮内の環境は、成熟後の非伝染性疾患（non-communicable disease: NCD）のリスク因子として認識され、DOHaD概念に関連して、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成果が発表されている。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[15)]。

当該分野における世界の情勢をみると、マウスに代表される齧歯類などの実験動物での知見が畜産動物（ここでは哺乳類、特にウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ）の研究へと発展している。家畜の繁殖（生殖工学）のトピックとしてマイクロRNA、細胞外微粒子（細胞外小胞）、ゲノム編集、幹細胞、シングルセルRNA-seq解析などが挙げられる。

マイクロRNAはすでに数多くの研究で取り扱われており、動物種としてはウシとブタが多い。米国、欧州、中国からの論文が大部分を占めるが、なかでも中国はマイクロRNAを扱う研究に注力しており、特に従来から研究が盛んなブタに関しては他国を圧倒する論文数となっている。

家畜繁殖におけるエクソソームの研究は欧州で活発に進められているが、ウシでは南米諸国からの論文も多いという特徴がある。日本についてはマイクロRNAとエクソソームを扱った家畜繁殖の論文は、シェアこそ小さいものの継続的に公表されている。

CRISPRを用いたゲノム編集も様々に活用されており、論文のシェアは米国が大きく、欧州や南米の研究も活発である。ただし、ブタに関してはCRISPRを含む論文の数は日本および中国が多いという状況にある。

その他、家畜の幹細胞やシングルセルRNA-seq解析を扱った研究についても中国の論文が多い傾向にあり、米国や欧州が続いている。

これらのトピックについて、実験動物については我が国から質の高い論文が数多く発表されており、そのような先端的な技術や知見が家畜研究で活用されることが期待される。

（4）注目動向

［新展開・技術トピックス］

・X精子とY精子の機能的な差を利用した雌雄産み分け法

広島大学の島田らによって開発された産み分け法であり、学術的に非常にインパクトの大きな発見であると同時に家畜生産現場で強く求められている技術に一つの解答を提案したという点で特筆すべき成果である[16)]。最初の論文ではマウスが材料だったが、最近の論文では牛の体外受精での応用も触れられている。将来的には人工授精への応用が考えられ、繁殖技術の一丁目一番地である人工授精と繁殖の応用技術の一番地である雌雄産み分けの組み合わせにつながる技術である。

・凍結精液の大量生産技術

牛の受胎率の低下が問題とされてすでに長いことから、人工授精自体を改善しようとする技術開発が続けられている。産業技術総合研究所を中心に、牛の繁殖性を改善する凍結精液の大量生産技術が開発された[17)]。研究的要素としてはマイクロ流体技術の応用とそのためのデバイスのデザインと作出が含まれている。

・牛精子のフリーズドライ

2020年に発表された、フリーズドライの牛精子を卵子に注入することにより子牛が誕生したという成果である[18)]。

マウス精子のフリーズドライと産子の作出は1998年に成功例が報告されていたが、哺乳類としてはラット、ハムスター、ウマに続く成功例。人工授精どころか体外受精すら飛び越えて、卵子への注入が必要となることから、技術的に生産現場レベルの実用性は低いが、遺伝資源保存の一形態としてその可能性が牛でも証明された。そもそもどの精液と雌牛の組み合わせを選ぶのかについてはゲノミック選抜が実施されており、その育種での研究トピックとなっている。

・ベトナム在来ブタの卵子の保存

卵子の保存に関する研究。凍結保存は、精子、胚（受精卵）、卵子の順に技術開発が進められてきたが、最も困難であった豚の未成熟卵子のガラス化冷却保存が2014年に達成され（産子誕生）、可能か否かという問題からどのように利用するかという問題へステップアップした。豚はもちろん牛の卵子の凍結保存も生産レベルでの普及はまだだが、精子と卵子の両方を半永久的に保存できるようになったことで、生殖細胞の利用に関する「時間」と「場所」の自由度は格段に高くなったことは間違いない。さらに、豚に関しては一歩進んで、希少品種の豚の卵子を生殖資源として保存する「ベトナム在来ブタ資源の遺伝子バンクの設立と多様性維持が可能な持続的生産システムの構築（SATREPS）」プロジェクトが進められ、2020年春に終了した。

・受胚牛側からの受胎率の向上と省力化

最高の品質の胚を選び、自由な時間に移植するとしても、受胚牛の状態が良好でなければ受胎性が低下してしまう。また、農業従事者の減少などに対応するために人工知能の利用を含む機械化（スマート化）が求められている。例えば、受胚牛の選別では、ホルモン等の処置を計画的に行った上で、従来の観察に加えて機械選別による効率化を目指す技術（カラードップラーを用いた受卵牛選抜によるET受胎率の改善）が報告されている[19)]。

また、省力化に関しては、すでに民間の技術による市場も形成されつつあるが、発情検知や分娩予知のさ

らなる高精度化を求めて技術開発が進められている[20)]。

［注目すべき国内外のプロジェクト］

・2018年度から文科省の科学研究費の新学術領域研究で「配偶子インテグリティの構築」が採択された。新しい個体を作り出すことは生命の根源的な活動である。これを支える配偶子は個体の中で作られる唯一の次世代の細胞であり、その品質を高く保つことは次世代の健常性や、それ以降につながる種の存続を保証するために必須である。本研究領域は、次世代をつくる能力を保証する配偶子の機能的な完成度「配偶子インテグリティ」がどのように構築されるかを理解して再構築することを目指している。

・2019年度から新学術領域研究「全能性プログラム：デコーディングからデザインへ」で生殖細胞の全能性を解明しようとする研究が進められている。

・受胎率を向上させる目的で、質の高い受精卵を選別する技術の開発は継続して実施されている。日本中央競馬会「畜産振興への取り組み」、令和2年度「53．人工知能による牛体外受精卵の自動評価事業」。

・オーストラリアでは羊や牛を用いた代謝プログラミングに関する研究が実施されている。国立のCSIROのPaul Greenwoodらが、オーストラリアの粗放的牛肉生産における発達プログラミングの効果とその制御について研究を進めている。

・国内では、鹿児島大学／九州大学のグループがウシを用いた代謝プログラミング研究を行っている。生後の初期成長期、特に哺乳期と育成期の栄養環境により、代謝プログラミングを黒毛和種に応用することで、ヒトが消化できない植物資源（セルロース、ヘミセルロース等）からタンパク質生産および良質牛肉の生産効率を革新的に向上させることに挑戦している。

（5）科学技術的課題

種々の先端研究も基盤技術が整備されなければ普及は難しい。牛の受精卵移植技術は40-50%の率で子牛を誕生させることに成功し、十分に経済的利益を生み出しているが、30年前と比較して受胎率は10%程度低下している[21)]。AIによる胚の判定などの新規技術が生み出されているが、繁殖生理学的な解析により根本的な原因究明やそれを克服する手法の開発は重要な課題と言える。

国内で肥育される肉牛は黒毛和種が圧倒的多数を占めるが、日本固有種である褐毛和種などは良質な赤身肉を特徴としており、これらの育種や繁殖にも注目すべきである。

牛肉産業はグローバル化が進んでいる。また、過去に流出した和牛を元にして豪州と米国より世界中に精子や授精卵が販売され、WAGYUとして多数飼育されている。日本でも長期的戦略をもって、和牛における胎児プログラミングおよび新生児プログラミングを展開し、粗飼料を基盤とした日本式の飼養システムを構築することが急務と考えられる。

（6）その他の課題

日本では畜産家が長年かけて育種してきた優良家畜が多数現存し、今後も育成されていくであろう。しかし、和牛が海外から輸入されるという残念な事態が起きている。これらの遺伝資源の海外流出を食い止める施策（国際的なパテントとその遵守の強化）も重要となってくる。

牛肉生産を視野に入れた、ウシを用いた研究成果の社会的要求は高まると思われるが、ウシの個体価格が高く、最終的な産肉量や肉質まで検討するには3～4年の期間を要する。また、ウシの飼料費や管理する人件費が高いこともあって、ウシなどの大家畜を本格的に扱う研究人材は著しく減少している。また、設備が

整った農場も限られていることから、大学と公設畜産試験場が連携する、大家畜のための研究機関等の設置等も考慮する必要があるかもしれない。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	生殖細胞の基礎研究は質・量ともに世界をリードしている。マウスの生殖細胞、特に卵子ではますますリードは広がっている。
	応用研究・開発	○	↗	粗飼料による肉牛飼養研究が展開されている。疾患モデルブタの研究も盛んである。牛受精卵AI解析システムがほぼ実用段階に入っている。精子に関して実用化が期待される大きな成果があった。家畜卵子の超低温保存については世界最高レベルにある。
米国	基礎研究	◎	→	実験動物を用いた代謝プログラミングの研究が盛んであり、多くの成果が出ている。生殖工学の論文数では群を抜いている。
	応用研究・開発	◎	↗	医療用家畜の応用研究が盛んである。家畜SNPチップが開発され、販売されている。体外受精によるウシ胚の生産数はブラジルを抜いて世界一になった。
欧州	基礎研究	◎	↗	ミュンヘン大学医学部が主催するEarly nutrition projectが欧州の代謝プログラミング研究をまとめている。家畜繁殖におけるエクソソームの研究が活発。生殖工学の分野では英国が欧州を牽引。
	応用研究・開発	○	→	Early nutrition projectで得られた成果が活用されている。英国では、ゲノム編集ブタの研究で大きな成果が出ている。酪農の効率化について応用研究が進んでいる。
中国	基礎研究	◎	↗	生殖工学の論文数では米国に次いで2位。生殖工学のブタの研究では論文数を伸ばしており、特にマイクロRNAを扱う論文数は他国を圧倒する状況にある。
	応用研究・開発	◎	↗	米国、欧州を抜いて世界一の畜産物生産国となっている。効率的な生産管理や環境汚染防止対策に関して積極的な研究が進められている。
韓国	基礎研究	○	→	後追いの研究が多く、生殖工学研究では存在感があまりない。
	応用研究・開発	○	→	「韓牛」と呼ばれる良質な霜降り肉を生産する肉牛について、筋内脂肪を高めるための肥育法が研究されてきた。国立畜産科学院を中心に、ブタの育種も盛んである。イヌに代表されるクローン研究を継続している。

（註1）フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

（註2）現状　※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている　　○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない　　×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド　※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・農林水産分野における気候変動適応・緩和（環境・エネ分野　2.2.12）

参考・引用文献

1）戸田昌平「牛の雌雄生み分け技術」『畜産の情報』6月号（2017）. https://lin.alic.go.jp/alic/month/domefore/2017/jun/wadai.htm（2021年1月4日）

2）Tetsuji Okazaki, and Masayuki Shimada New, “Strategies of boar sperm cryopreservation: development of novel freezing and thawing methods with a focus on the roles of seminal plasma.” *Anim Sci J*. 83, no.9（2012）: 623-629. DOI: 10.1111/j.1740-0929.2012.01034.x.

3）宮部亜津子 他「黒毛和種去勢牛24ヵ月出荷体系における肥育前期のバイパスタンパク質飼料補給が肥育成績に及ぼす影響」『日本畜産学会報』89巻3号（2018）: 329-337. DOI: org/10.2508/chikusan.89.329

4）独立行政法人農畜産業振興機構肉用牛肥育経営課「肥育期間短縮に取り組む黒毛和種肥育経営」『畜産の情報』12月号（2016）:64-74. https://www.alic.go.jp/content/000131319.pdf（2021年1月4日アクセス）

5）Christine Burkard et al., “Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: Macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function.” *PLoS Pathog* 13（2017）: e1006206. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006206

6）Mitsui Ikeda et al., “Correction of a disease mutation using CRISPR/Cas9-assisted genome editing in Japanese black cattle.” *Sci Rep* 7, no.1（2017）: 17827. DOI: 10.1038/s41598-017-17968-w

7）島田浩明「肉質等級「4」以上の肥育牛卵子を使って生産する子牛の肉質は優れる」『2010関東東海北陸農業研究成果情報』. http://www.naro.affrc.go.jp/org/narc/seika/kanto22/03/22_03_16.html（2021年1月4日アクセス）

8）Kanako Morohaku et al., “Complete in vitro generation of fertile oocytes from mouse primordial germ cells.” *Proc Natl Acad Sci* USA 113, no. 32（2016）: 9021-9026. DOI: org/10.1073/pnas.1603817113

9）Orie Hikabe et al., “Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line.” *Nature* 539, no. 7628（2016）:299-303. DOI: 10.1038/nature20104

10）Peter Gluckman et al., “Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective.” *Am J Hum Biol* 19, no. 1（2007）:1-19. DOI: 10.1002/ajhb.20590

11）Min Du et al., “Fetal muscle development, mesenchymal multipotent cell differentiation, and associated signaling pathways.” *J Anim Sci* 89, no.2（2011）: 583-90. DOI: 10.2527/jas.2010-3386

12）Kimberly A Vonnahme, “How the maternal environment impacts fetal and placental development: implications for livestock production.” *Anim Reprod* 9, no.4（2012）: 789-797.

13）Underwood, K.R et al., “Nutriton during mid to late gestation affects growth, adipose tissue deposition, and tenderness in cross-bred beef steers.” *Meat Science* 86, no. 3（2010）: 588-593. DOI: 10.1016/j.meatsci.2010.04.008

14）Robinson, D.L., Café, L.M., and Greenwood, P.L. “Meat Science and Muscle Biology Symposium: Developmental programming in cattle: Consequences for growth, efficiency, carcass, muscle, and beef quality characteristics.” *J. Anim. Sci*. 91, no. 3（2013）: 1428-1442. DOI: 10.2527/jas.2012-5799
15）Sutton EF, Gilmore LA, and Dunger DB. “Developmental programming: State-of-the-science and future directions-Summary from a Pennington Biomedical symposium.” *Obesity*（Silver Spring）24, no. 5（2016）: 1018–1026. DOI: 10.1002/oby.21487
16）Takashi Umehara et al., “A simple sperm-sexing method that activates TLR7/8 on X sperm for the efficient production of sexed mouse or cattle embryos.” *Nat. Protoc*. 15, no. 8（2020）: 2645–2667. DOI: 10.1038/s41596-020-0348-y
17）https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2019/pr20191114/pr20191114.html
18）https://www.pref.miyagi.jp/release/nosei/freezedry.html
19）https://www.zennoh.or.jp/et/news_pdf/202002.pdf
20）Miwa M et al., “Prepartum change in ventral tail base surface temperature in beef cattle: comparison with vaginal temperature and behavior indices, and effect of ambient temperature.” *J Reprod Dev.* 65, no. 6（2019）: 515-525. DOI: 10.1262/jrd.2019-087
21）http://liaj.or.jp/giken/hanshoku/jyutai.html