

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5710180号  
(P5710180)

(45) 発行日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)

(24) 登録日 平成27年3月13日 (2015. 3. 13)

(51) Int. Cl.

F 1

GO 1 N 33/74 (2006.01)

GO 1 N 33/74

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2010-192723 (P2010-192723)  
 (22) 出願日 平成22年8月30日 (2010. 8. 30)  
 (65) 公開番号 特開2012-46471 (P2012-46471A)  
 (43) 公開日 平成24年3月8日 (2012. 3. 8)  
 審査請求日 平成25年7月22日 (2013. 7. 22)

特許法第30条第1項適用 2010年度 日本畜産学会第112回大会にて発表 刊行物名：日本畜産学会第112回大会 講演要旨 発行者名：社団法人 日本畜産学会 開催日：平成22年3月28日 (日) ~ 30日 (火) 発表日：平成22年3月29日 (月) 講演番号：V129-14 講演要旨集発行日：平成22年3月28日

(73) 特許権者 501203344  
 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構  
 茨城県つくば市観音台3-1-1  
 (73) 特許権者 310010575  
 地方独立行政法人北海道立総合研究機構  
 北海道札幌市北区北19条西11丁目1番地8  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100169579  
 弁理士 村林 望

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胎盤停滞の発生予測法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分娩誘起前のウシにおいて血中エストラジオール17β濃度を測定する工程であって、分娩誘起前の血中エストラジオール17β濃度が120pg/ml以下である場合に、胎盤停滞が発生すると予測する、前記工程及び/又はウシにおいて分娩誘起開始から分娩までの時間を測定する工程を含む、分娩誘起後における胎盤停滞の発生を予測する方法。

【請求項 2】

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤投与又はプロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤とデキサメタゾンの併用投与により分娩誘起を行う、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤投与による分娩誘起において分娩誘起開始から分娩までの時間が40時間以上である場合に、胎盤停滞が発生すると予測する、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 4】

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤とデキサメタゾンの併用投与による分娩誘起において分娩誘起開始から分娩までの時間が30時間以上である場合に、胎盤停滞が発生すると予測する、請求項1又は2記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

本発明は、例えば分娩誘起後における胎盤停滞の発生を予測する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ウシ等の家畜における分娩誘起処置は、畜主が希望する日に分娩をさせたい場合、胎子過大を防ぎたい場合、及び分娩予定日を過ぎても分娩しない場合に行われている。しかしながら、分娩誘起処置により、分娩後12時間以上経っても胎盤が子宮内から排出されない疾病である胎盤停滞が高い確率で発生する。従って、当該胎盤停滞の治療法として抗生物質等の投与をせざるを得ない場合があることから、乳汁廃棄を余儀なくされ、あるいは次産に向けての授精が遅れることによる繁殖成績の悪化が認められている。

【0003】

そこで、畜主は胎盤停滞の発生を承知で分娩誘起を行うか、あるいは難産を承知で分娩誘起処置を行わないかを選択せざるを得ない状況にある。しかしながら、分娩誘起によって必ずしも胎盤停滞が発生するわけではなく、分娩誘起による胎盤停滞の発生を予測することができれば、分娩誘起処置を安心して選択することができる。

【0004】

ところで、従来において、ウシの分娩誘起方法として分娩予定日の4日前に(1)プロスタグランジン $F_{2\alpha}$  (以下、「 $PGF_{2\alpha}$ 」と称する)製剤、(2)エストラジオール $17\beta$ 製剤、又は(3)その両方の製剤を投与した場合に、(1)と(3)では製剤投与から分娩までの時間が44~46時間と短い、(2)では131時間と非常に長いことが報告されている(非特許文献1)。また、主として分娩予定日を過ぎたウシでの $PGF_{2\alpha}$ 製剤と副腎皮質ホルモン製剤による分娩誘起処置は、処置から分娩までの時間が28.6時間と短く、胎盤停滞発生率は17.9%であったことが報告されている(非特許文献2)。

【0005】

しかしながら、分娩誘起による胎盤停滞発生の予測に関する報告はこれまでなかった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】F.E. Rasmussenら、「Journal of Dairy Science」, 1996年, 第79巻, 第2号, pp. 227-234

【非特許文献2】広井信人,「家畜診療」, 2008年, 第55巻, 第11号, pp. 673-679

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上述するように、分娩誘起による胎盤停滞の発生を予測する技術は、今まで知られていなかった。

そこで、本発明は、上述した実情に鑑み、分娩誘起による胎盤停滞の発生を予測する方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記課題を解決するため鋭意検討した結果、胎盤停滞が発生する場合と発生しない場合において、分娩誘起前の血中エストラジオール $17\beta$ 濃度及び分娩誘起開始から分娩までの時間が有意に異なることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

本発明は、以下を包含する。

(1) 分娩誘起前の非ヒト哺乳動物において血中エストラジオール $17\beta$ 濃度を測定する工程及び/又は非ヒト哺乳動物において分娩誘起開始から分娩までの時間を測定する工程を含む、分娩誘起後における胎盤停滞の発生を予測する方法。

(2)  $PGF_{2\alpha}$ 製剤投与又は $PGF_{2\alpha}$ 製剤と副腎皮質ホルモン製剤であるデキサメタゾンの併用投与により分娩誘起を行う、(1)記載の方法。

(3) 分娩誘起前の血中エストラジオール $17\beta$ 濃度が120pg/ml以下である場合に、胎盤

10

20

30

40

50

停滞が発生すると予測する、(1)又は(2)記載の方法。

(4)  $\text{PGF}_2\alpha$  製剤投与による分娩誘起において分娩誘起開始から分娩までの時間が36時間以上である場合に、胎盤停滞が発生すると予測する、(1)～(3)のいずれか1記載の方法。

(5)  $\text{PGF}_2\alpha$  製剤とデキサメタゾンの併用投与による分娩誘起において分娩誘起開始から分娩までの時間が30時間以上である場合に、胎盤停滞が発生すると予測する、(1)～(3)のいずれか1記載の方法。

(6) 非ヒト哺乳動物がウシである、(1)～(5)のいずれか1記載の方法。

#### 【発明の効果】

##### 【0010】

本発明によれば、分娩誘起後の胎盤停滞の発生を予測することができ、畜産分野において家畜に対して分娩誘起処置を行うか否かを安全に選択することができる。また、本発明により胎盤停滞が予測されない場合には分娩誘起処置を安心して選択でき、一方、胎盤停滞が予測される場合には、分娩誘起を行わないことを選択するか、あるいは分娩誘起を行った場合でも分娩後に早期に治療を行うことができ、胎盤停滞の程度を軽減できる。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【0011】

【図1】ウシにおいて $\text{PGF}_2\alpha$  製剤で分娩誘起した場合における「胎盤停滞なし」の群と「胎盤停滞あり」の群とにおける(A) $\text{PGF}_2\alpha$  製剤投与前の血中エストラジオール $17\beta$ 濃度( $\text{pg/ml}$ )、及び(B) $\text{PGF}_2\alpha$  製剤投与から分娩までの時間(h)を示すグラフである。

【図2】ウシにおいて $\text{PGF}_2\alpha$  製剤で分娩誘起した場合における「胎盤停滞なし」の群と「胎盤停滞あり」の群とにおける $\text{PGF}_2\alpha$  製剤(PG)投与前、投与後9～14時間、分娩後19～27時間での血中エストラジオール $17\beta$ 濃度( $\text{pg/ml}$ )の推移を示すグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0012】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に係る分娩誘起後における胎盤停滞の発生を予測する方法(以下、「本方法」と称する)は、分娩誘起前の非ヒト哺乳動物において血中エストラジオール $17\beta$ 濃度を測定する工程(以下、「第1実施形態」と称する)、及び/又は非ヒト哺乳動物において分娩誘起開始から分娩までの時間を測定する工程(以下、「第2実施形態」と称する)を含むものである。当該2つの工程は、それぞれ単独で分娩誘起後における胎盤停滞の発生を予測することができ、あるいは双方の工程を行うことで胎盤停滞の発生をより正確に予測することもできる。ここで、「胎盤停滞」とは、分娩(胎子娩出)後、12時間経っても胎盤が子宮内から自然に排出されない疾病を意味する。

##### 【0013】

本方法の対象動物としては、特に限定されるものではないが、例えばウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ等の非ヒト哺乳動物が挙げられ、ウシが好ましい。

##### 【0014】

また、分娩誘起としては、例えば一般的な分娩誘起剤の投与による分娩誘起が挙げられる。分娩誘起剤としては、特に限定されるものではないが、例えば $\text{PGF}_2\alpha$  やエストラジオール等のホルモン剤、デキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン及びこれらの組合せが挙げられる。具体的には、分娩誘起剤として $\text{PGF}_2\alpha$  製剤の投与又は $\text{PGF}_2\alpha$  製剤とデキサメタゾンの併用投与により、分娩誘起を行うことができる。 $\text{PGF}_2\alpha$  製剤とデキサメタゾンの併用において、投与の順序は、同時であってよく、あるいはいずれか一方の投与の後に他方の投与が行われる。

##### 【0015】

本方法の第1実施形態では、分娩誘起前の非ヒト哺乳動物において血中エストラジオール $17\beta$ 濃度を測定する。血中エストラジオール $17\beta$ 濃度の測定は、例えばパーキンエルマー社のDELFLIA Estradiol測定キット等の抗原抗体反応を用いた方法によって行うことができる。ウシ等の非ヒト哺乳動物において、分娩誘起前の血中エストラジオール $17\beta$ 濃度が

10

20

30

40

50

120pg/ml以下、好ましくは100pg/ml以下である場合に胎盤停滞が発生すると予測することができる。

#### 【0016】

一方、本方法の第2実施形態では、非ヒト哺乳動物において分娩誘起開始から分娩までの時間を測定する。例えば、ウシ等の非ヒト哺乳動物において、PGF<sub>2α</sub>製剤投与による分娩誘起において分娩誘起開始(PGF<sub>2α</sub>製剤投与時を分娩誘起開始とする)から分娩までの時間が36時間以上、好ましくは40時間以上である場合に、胎盤停滞が発生すると予測することができる。また、ウシ等の非ヒト哺乳動物において、PGF<sub>2α</sub>製剤とデキサメタゾンの併用投与による分娩誘起において分娩誘起開始(PGF<sub>2α</sub>製剤投与時を分娩誘起開始とする)から分娩までの時間が30時間以上、好ましくは32時間以上である場合に、胎盤停滞が発生すると予測することができる。

10

#### 【0017】

以上に説明した本方法によれば、分娩誘起後の胎盤停滞の発生を簡便に予測することができる。胎盤停滞は、ホルモン剤等の分娩誘起剤投与による分娩誘起後に高い確率で発生し、その後の繁殖成績に悪影響を及ぼす。分娩誘起は、胎子過大の防止及び分娩予定日を過ぎても分娩しない場合に行われている。本方法によれば、血中エストラジオール17β濃度を指標に分娩誘起前に胎盤停滞の発生を予測できるので、胎盤停滞が予測されない場合には、繁殖成績の悪化を心配せずに分娩誘起を行うことができる。また、胎盤停滞が予測される場合には、分娩誘起を行わないことを選択するか、あるいは分娩誘起を行った場合に、分娩後の早期に治療を開始することで胎盤停滞の程度を軽減できる。さらに、分娩誘起までの時間を利用して、迅速な胎盤停滞治療が可能となる。

20

#### 【実施例】

#### 【0018】

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 【0019】

##### 〔実施例1〕分娩誘起後における胎盤停滞の発生予測

ホルスタイン種妊娠未経産牛21頭に対して、分娩予定日の4～7日前にPGF<sub>2α</sub>製剤(ジノプロストとして50mg)を投与して分娩誘起を行ったところ、12頭は胎盤停滞になり、9頭は胎盤停滞にならなかった。これらの牛についてPGF<sub>2α</sub>製剤投与前の血中エストラジオール17β濃度を測定し、またPGF<sub>2α</sub>製剤投与から分娩までの時間を測定した。血中エストラジオール17β濃度の測定は、パーキンエルマー社のDELFI A Estradiol測定キットを用いて行われた。

30

#### 【0020】

さらに、分娩予定8日前に2.5mgのデキサメタゾンを皮下注射し、分娩予定7日前にPGF<sub>2α</sub>製剤(ジノプロストとして50mg)を筋注することにより分娩誘起し、胎盤停滞を起こした牛と胎盤停滞を起こさなかった牛における当該PGF<sub>2α</sub>製剤投与から分娩までの時間を測定した。

#### 【0021】

結果を、表1並びに図1及び2に示す。表1は、(A)各牛においてPGF<sub>2α</sub>製剤のみで分娩誘起した場合におけるPGF<sub>2α</sub>製剤投与から分娩までの時間(分娩誘導時間)と胎盤停滞の有無、並びに(B)各牛においてPGF<sub>2α</sub>製剤とデキサメタゾンとの併用で分娩誘起した場合におけるPGF<sub>2α</sub>製剤投与から分娩までの時間(分娩誘導時間)と胎盤停滞の有無を示す。図1は、各牛においてPGF<sub>2α</sub>製剤のみで分娩誘起した場合における「胎盤停滞なし」の群(9頭)と「胎盤停滞あり」の群(12頭)とにおける(A)PGF<sub>2α</sub>製剤投与前の血中エストラジオール17β濃度(pg/ml)、及び(B)PGF<sub>2α</sub>製剤投与から分娩までの時間(h)を示すグラフである。図2は、各牛においてPGF<sub>2α</sub>製剤のみで分娩誘起した場合における「胎盤停滞なし」の群(4頭)と「胎盤停滞あり」の群(8頭)とにおけるPGF<sub>2α</sub>製剤(PG)投与前、投与後9～14時間、分娩後19～27時間での血中エストラジオール17β濃度(pg/ml)の推移を示すグラフである。なお、図1及び2におけるグラフの数値は、平均値と標準偏差(エラーバー)で示さ

40

50

れる。

【 0 0 2 2 】

【表 1】

(A)

| 牛番号  | 分娩誘導<br>時間(h) | 胎盤停滞 |
|------|---------------|------|
| 942  | 10.00         | 無    |
| 966  | 11.83         | 無    |
| 954  | 18.00         | 無    |
| 940  | 32.50         | 無    |
| 939  | 33.50         | 無    |
| 977  | 34.60         | 無    |
| 941  | 35.33         | 無    |
| 961  | 35.92         | あり   |
| 964  | 36.40         | 無    |
| 938  | 41.17         | あり   |
| 974  | 43.83         | あり   |
| 936  | 45.25         | あり   |
| 959  | 45.42         | あり   |
| 955  | 45.58         | あり   |
| 983  | 45.67         | あり   |
| 956  | 47.50         | あり   |
| 972  | 47.67         | あり   |
| 965  | 52.75         | あり   |
| 1001 | 56.60         | あり   |

(B)

| 牛番号 | 分娩誘導<br>時間(h) | 胎盤停滞 |
|-----|---------------|------|
| 934 | 8.5           | 無    |
| 938 | 12.5          | 無    |
| 770 | 13            | 無    |
| 761 | 15            | 無    |
| 749 | 20            | 無    |
| 774 | 21.5          | 無    |
| 779 | 25.5          | 無    |
| 769 | 26            | 無    |
| 759 | 33.5          | あり   |
| 937 | 34.5          | あり   |
| 771 | 36.5          | あり   |
| 758 | 49            | あり   |

10

20

【 0 0 2 3 】

30

図 1 (A) 及び図 2 に示すように、PGF<sub>2α</sub> 製剤のみで分娩誘起した場合において、PGF<sub>2α</sub> 製剤投与前の血中エストラジオール17β濃度を測定したところ、胎盤停滞にならなかった牛では、胎盤停滞になった牛と比べて有意に(P<0.01)高い値を示した。

【 0 0 2 4 】

また、表 1 (A) 及び図 1 (B) に示すように、PGF<sub>2α</sub> 製剤のみで分娩誘起した場合において、PGF<sub>2α</sub> 製剤投与から分娩までの時間は、胎盤停滞にならなかった牛では、胎盤停滞になった牛と比べて有意に(P<0.01)短かった。

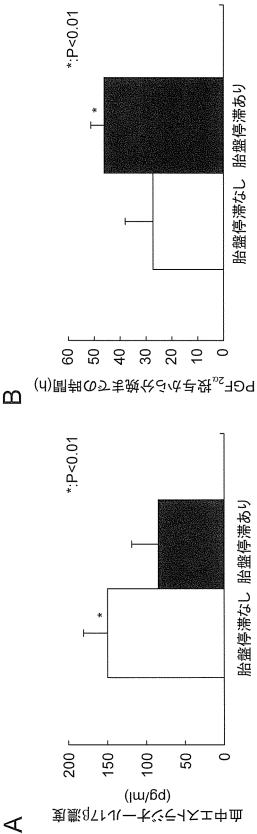
【 0 0 2 5 】

さらに、表 1 (B) に示すように、PGF<sub>2α</sub> 製剤(PG)とデキサメタゾンとの併用で分娩誘起した場合においても、PGF<sub>2α</sub> 製剤投与から分娩までの時間は、胎盤停滞にならなかった牛では、胎盤停滞になった牛と比べて有意に短かった。

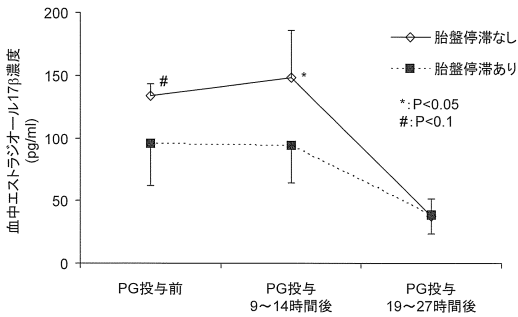
40

以上の結果から、分娩誘起した牛における胎盤停滞の予測は可能である。

【図 1】



【図 2】



---

フロントページの続き

(出願人による申告)平成20年度、生物系特定産業技術研究支援センター、基礎的試験研究委託事業、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(72)発明者 鎌田 八郎

茨城県つくば市池の台2 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所内

(72)発明者 松井 義貴

北海道標津郡中標津町旭ヶ丘7番地 地方独立行政法人北海道立総合研究機構 根釧農業試験場内

(72)発明者 小山 毅

北海道標津郡中標津町旭ヶ丘7番地 地方独立行政法人北海道立総合研究機構 根釧農業試験場内

(72)発明者 中村 正明

北海道標津郡中標津町旭ヶ丘7番地 地方独立行政法人北海道立総合研究機構 根釧農業試験場内

(72)発明者 南橋 昭

北海道上川郡新得町字新得西5線39番地 地方独立行政法人北海道立総合研究機構 畜産試験場内

審査官 伊藤 裕美

(56)参考文献 特開2009-073789(JP,A)

A. Wischral, Plasma concentrations of estradiol 17B and PGF2A metabolite and placental fatty acid composition and antioxidant enzyme activity in cows with and without retained fetal membranes, Prostaglandins & other Lipid Mediators, 2001年 6月, Vol.65/ Iss.2-3, pp.117-124

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48-33/98

MEDLINE(STN)