

令和 2 年 9 月 8 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05013

研究課題名(和文) 乳牛の妊娠超初期を支える卵管内免疫システム：精子・初期胚と免疫細胞のクロストーク

研究課題名(英文) Immune system of oviduct for very early pregnancy in dairy cattle: A crosstalk between sperm/embryo and immune cells

研究代表者

宮本 明夫 (Miyamoto, Akio)

帯広畜産大学・畜産学部・教授

研究者番号：10192767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、乳牛の卵管内の胚死滅リスクについて局所免疫環境の視点で検証する基礎的研究として開始した。2年目からは、「卵管」と「子宮」の精子と受精卵に対する免疫応答を同時並行で調べた。結果として、乳牛の受胎への過程は子宮のTLR2を介した精子センシングで始まり、急性で弱い炎症反応(Th1)であり、少数の精子は卵管に到達後、子宮とは真逆の抗炎症反応(Th2)で保護されることがわかった。受精卵は卵管・子宮内で微量のIFNTを介して局所免疫応答をTh2に誘導し、子宮内の着床に向けて強い免疫寛容の準備に入ることがわかった。この免疫応答は、飼養管理由来の阻害要因(カビ毒や尿素)で攪乱されることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は乳牛をモデルとして、人工授精で精子が入る子宮、受精・初期発生の場である卵管、そして受精卵が戻って着床する子宮に備わる未知の特殊な局所免疫システムについて、新しい基礎概念を構築し、その阻害要因を明らかにした。一連の研究で、母体にとって「非自己」である精子は子宮では攻撃・排除され、卵管では真逆に寛容される免疫システムが存在する、一方で「半非自己」である受精卵は早々に母体に認識され、寛容によって生存性と機能性を支える免疫システムが存在することを初めて実験的に示した。これは、受胎に向けたウシ母体の局所と全身系の免疫システム動態を表すもので、今後の免疫活性化を活用した技術開発の土台となる。

研究成果の概要(英文)：This study started as a basic research for 4 years on the risks for early embryo death in the oviduct, from the aspect of local immunity of dairy cows. From the 2nd year, the study extended to examine both the oviduct and the uterus in parallel. The results indicate that a local immunity in the genital tract starts immediately after artificial insemination by sensing sperm via TLR2, resulting in a weak inflammatory response (Th1). A few numbers of sperm survive and reach the oviduct where sperm are now protected with the anti-inflammatory response (Th2) that completely opposite to that of uterus. After fertilization, very early stage of embryo starts to secrete a small amount of IFNT in the oviduct and later in the uterus that basically regulates a local immunity toward Th2 environment, which prepares a strong immune tolerance for implantation. This series of local immune response to sperm and early embryo is easily disrupted by feed-derived risk factors such as urea and mycotoxin.

研究分野：動物生産科学(家畜繁殖学)

キーワード：ウシ 卵管 子宮 配偶子 免疫応答 受胎性 免疫細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高泌乳牛の現状：乳牛は、受胎し分娩することで初めて乳生産を開始する。受胎成立は、家畜生産の基本的な生物現象でもある。日本を含む先進国の乳牛は、育種改良の成功で年間 9,500kg の高泌乳を達成したが、その代償として分娩後の母体の免疫機能が大幅に減退し、疾病多発(潜在性を含めると 50%超)と受胎率低下(経産牛は 40%台)が世界的な現象である。これは酪農場に大きな負の経済効果を与え、高泌乳牛の健康と受胎性の問題は極めて深刻な状況である。

乳牛では、これまでの研究で人工授精後の卵管内での受精率(精子と卵子の合体)は 90-95% であるが、受胎率(妊娠率)は 40-45% であり、受精から子宮での着床までに 50% もの胚死滅が示されている。この事実は、卵管内での受精後の 4 日間の初期発生と、その後の 12 日間の子宮内での胚発生・着床準備の過程で胚死滅が起きることを示している。本研究は、卵管内の胚死滅リスクについて局所免疫環境の視点から切り込む新しい基礎的研究として開始した。研究開始当時、私たちは既に排卵時期のウシ卵管内に免疫細胞群が常在することを発見し、卵管の局所免疫環境が Th2 型に強く傾き、好中球の精子に対する攻撃を抑制していることを示していた。

2. 研究の目的

本研究は、乳牛をモデルとして、受精・初期発生の場合である卵管に備わる未知の特殊な局所免疫システムについて、①全く新しい基礎概念を構築し、②その阻害要因を明らかにして、③乳牛で実際に免疫寛容の強化による受胎率改善を試験することで、家畜生産性向上に寄与する目的でおこなう基礎的研究である。卵管内では、母体にとって「非自己」である精子や「半非自己」である受精卵を認識し、自然免疫の主力である好中球や単核球の攻撃を抑え、むしろ「寛容」によって生存性と機能性をサポートする免疫システムが存在する、という新しい大仮説の実証を 4 年間で推進することを計画した。明記すべきは、2 年目からは、卵管の精子と受精卵に対する免疫応答に関する実験データをより科学的で普遍性のある概念として解釈してゆくために、卵管と繋がる「子宮」の精子と受精卵に対する免疫応答についても同時並行で調べ始めた。結果的には、このことが本研究を格段に意義のあるものに引き上げ、最終的には、当初の計画を遥かに凌ぐ質と量を得るに至った。

3. 研究の方法

(1) 卵管の精子に対する免疫応答

ウシ卵管上皮細胞(BOEC)の単層培養系を用いて、凍結融解精子から活発な生存精子のみを選び(swim-up) BOEC の免疫応答を遺伝子レベル、そして BOEC の分泌物を含む培養液で好中球(PMN)の遺伝子発現を検証した。

(2) 卵管の初期受精卵(16細胞期まで)に対する免疫応答

上述の BOEC 培養系を利用して、体外受精で得た受精卵を、BOEC と共培養、または BOEC 無しの単独培養で 4 日齢まで発生させ、BOEC の免疫応答を遺伝子レベル、そして BOEC の分泌物を含む培養液で単核球(PBMC)の遺伝子発現を検証した。加えて元来は初期胚盤胞期以降に分泌が始まると考えられていた、通常は胚盤胞の栄養膜細胞から生産されるインターフェロントウ(IFNT)の超初期胚(16細胞期)の生産能力の検出を試みた。

(3) 子宮の精子に対する免疫応答

ウシ子宮上皮細胞(BUEC)の単層培養系を用いて、生存精子が上皮細胞表面に接着して引き起こす BUEC 免疫応答を遺伝子レベル、そして BUEC の分泌物を含む培養液で好中球の遺伝子発現を検証した。加えて、より生体組織に近い、子宮組織片を短時間培養して(uterine explant ex-vivo)蛍光デジタル顕微鏡によるビデオを活用する、精子と子宮の相互作用のダイナミクスを観察する新しい実験系を構築して、精子と子宮のダイナミクスを詳細に調べた。

(4) 子宮の初期受精卵(初期胚盤胞)に対する免疫応答

上述の BUEC 培養系を利用して、体外受精で得た受精卵を、BUEC と共培養、または BUEC 無し単独培養で 8 日齢まで初期胚盤胞に発生させ、BUEC の免疫応答を遺伝子レベル、そして BUEC の分泌物を含む培養液で単核球 (PBMC) の遺伝子発現を検証した。加えて胚盤胞の栄養膜細胞から生産されるインターフェロンタウ (IFNT) の初期胚 (胚盤胞期) の生産能力の検出と IFNT 自身の BUEN, PBMC 遺伝子発現に及ぼす影響も併せて調べた。

(5) 高泌乳牛の飼養管理に由来する阻害要因

精子・受精卵と卵管との免疫クロストークに及ぼす要因、例えばサイレージ等の腐敗部分に含まれるカビ毒 (Zearalenone: ZEN) や、濃厚飼料多給が原因である体内の高濃度の尿素などが BOEC の精子・受精卵の応答に及ぼす攪乱作用についても調べた。

4. 研究成果

(1) 卵管の精子に対する免疫応答

1. ウシ卵管上皮の分泌する生理活性物質について、その好中球に対する精子貪食活性を、本研究室で検証した全要因についての結果を統計解析したところ、自動回帰ロジスティックモデルが当てはまることを示した。また、排卵時に卵子と一緒に卵管内に流れ込む卵胞液は、卵管内の好中球の精子貪食を刺激するが、その時の卵管液が精子貪食をより強く抑え込むことを実験モデルとして示した。

Kowsar R, Keshtegar B, Miyamoto A. Understanding the hidden relations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes in bovine oviduct epithelium using a multilayer response surface method. *Scientific Reports* **9**: 3189. (2019)

Yousef MS, Abd-Elhafeez HH, Talukder AK, Miyamoto A. Ovulatory follicular fluid induces sperm phagocytosis by neutrophils, but oviductal fluid around oestrus suppresses its inflammatory effect in the buffalo oviduct in vitro. *Mol Reprod Dev* **86**: 835-846. (2019)

2. 新鮮な卵管組織片を用いた新しい ex-vivo 系で精子との相互作用をより生理的条件下で検証した。精子は上皮細胞に結合して生存性を維持し、その結合には TLR2 が深く関わることを発見した。(投稿準備中)

(2) 卵管の初期受精卵(16細胞期まで)に対する免疫応答

3. BOEC において初期受精卵を共培養すると、Th2 型(抗炎症性)反応を誘導した。この培養上清は、免疫細胞(リンパ球)の遺伝子発現を典型的な Th2 型に誘導したことから、卵管の局所免疫環境は、初期受精卵の存在によって Th2 型に誘導することが初めて示唆された。さらに、この現象は 16 細胞期の受精卵から分泌された微量のインターフェロンタウ (IFNT) が深く関わっていることが世界で初めて示された。

Talukder AK, Rashid MB, Yousef MS, Kusama K, Shimizu T, Shimada M, Suarez SS, Imakawa K, Miyamoto A. Oviduct epithelium induces interferon-tau in bovine Day-4 embryos, which generates an anti-inflammatory response in immune cells. *Scientific Reports* **8**: 7850. (2018)

(3) 子宮の精子に対する免疫応答

4. 精子は BUEC の急性炎症反応を誘導することを詳細に示した。この炎症は弱く短時間で元に戻るものであり、子宮内が迅速に回復して、その後の受精卵受け入れに向かうことを示唆

した。この現象では、子宮上皮細胞が主に TLR2 を介して精子をセンシングすることを世界で初めて示した。

Elweza AE, Ezz MA, Acosta TJ, Talkder AK, Shimizu T, Hayakawa H, Shimada M, Imakawa K, Zaghoul AH, Miyamoto A. A proinflammatory response of bovine endometrial epithelial cells to active sperm in vitro. *Mol Reprod Dev* **85**: 215-226. (2018)

Ezz MA, Marey MA, Elweza AE, Kawai T, Heppelmann M, Pfarrer C, Balboula AZ, Montaser A, Imakawa K, Zaabel SM, Shimada M, Miyamoto A. TLR2/4 signaling pathway mediates sperm-induced inflammation in bovine endometrial epithelial cells in vitro. *PLoS ONE* **14**(4): e0214516. (2019)

5. 子宮内に授精された精子は、数分のうちに子宮腺に活発に侵入し、最初の自然免疫応答のスイッチを入れることを発見した。
6. 新鮮な子宮の組織片を用いた新しい ex-vivo 系で精子との相互作用をより生理的条件下で検証した。子宮では精子は子宮腺に侵入して TLR2 を刺激して炎症性サイトカイン TNFA 発現を誘導することがわかった。この現象が人工授精直後の子宮内炎症反応で最初に起こる重要な現象の 1 つであることがわかった。

Akthar I, Suarez SS, Morillo VA, Sasaki M, Ezz MA, Takahashi KI, Shimada M, Marey MA, Miyamoto A. Sperm enter glands of preovulatory bovine endometrial explants and initiate inflammation. *Reproduction* **159**: 181-192. (2020)

(4) 子宮の初期受精卵(初期胚盤胞)に対する免疫応答

7. BUEC 培養系において初期胚(桑実胚-初期胚盤胞)を共培養すると、Th2 型(抗炎症性)反応を誘導した。この培養上清は、IFNT と同様に免疫細胞(リンパ球)の遺伝子発現を Th2 型に誘導したことから、子宮の局所免疫環境も卵管と同様に、初期胚の存在によって IFNT が作用して Th2 型に誘導されると考えられた。

Talukder AK, Yousef MS, Rashid MB, Awai K, Acosta TJ, Shimizu T, Okuda K, Shimada M, Imakawa K, Miyamoto A. The bovine embryo induces an anti-inflammatory response in uterine epithelial cells and immune cells in vitro: possible involvement of IFNT as an intermedator. *J Reprod Dev* **63**(4): 425-434. (2017)

8. ウシ受精卵移植技術の供卵牛を活用して、Day-7 で子宮を灌流し 10 個前後の初期胚盤胞を得た。この灌流液を用いて、免疫細胞を培養すると強い Th2 型(抗炎症性)反応が誘導された。多角的検証から初期胚が IFNT を分泌して、子宮の免疫環境を Th2 型に誘導して、着床に向けた免疫寛容の準備を促進することが示された。この供卵牛の血中の免疫細胞は、すでに Th2 型の反応を始めていた。

Rashid MB, Talukder AK, Kusama K, Haneda S, Takedomi T, Yoshino H, Moriyasu S, Matsui M, Shimada M, Imakawa K, Miyamoto A. Evidence that interferon-tau secreted from Day-7 embryo *in vivo* generates anti-inflammatory immune response in the bovine uterus. *Biochem Biophys Res Comm* **500**: 879-884. (2018)

Talukder AK, Rashid MB, Takedomi T, Moriyasu S, Imakawa K, Miyamoto A. Day-7 embryos generates an anti-inflammatory immune response in peripheral blood immune cells in superovulated cows. *Am J Reprod Immunol* **8**: e13069. doi: 10.1111/aji.13069. (2018)

9. 平成 30 年度に得た、7 日目受精卵が 10 個前後存在する子宮灌流液を活用したモデルは効果的であったが、さらにこれをプロテオームと miRNA の網羅的解析に進めた。得られた情報から特に、エクソゾームと miRNA、および自然免疫と好中球機能調節因子、の増加が顕著であることが初めてわかった。この事実より、初期の母体免疫の受精卵認識は、好中球が関わる自然免疫とそこから活性化するエクソゾームと miRNA によって開始することが示唆された。(投稿準備中)

(5) 高泌乳牛の飼養管理に由来する阻害要因

1 0 . ウシ生殖器で検出される濃度のカビ毒由来のマイコトキシン (Zen) は、卵管上皮細胞の精子に対する免疫反応を攪乱した。

Yousef MS, Takagi M, Talukder A, Marey M, Rasoul K, Abdel-Razek ARK, Shimizu T, Fink-Gremmels J, Miyamoto A. Zearalenone (ZEN) disrupts the anti-inflammatory response of bovine oviductal epithelial cells to sperm *in vitro*. *Reprod Toxicol* **74**: 158-163. (2017)

1 1 . 濃厚飼料多給された乳牛が示す血中濃度の尿素は、受精卵や卵管の発生能や免疫機能に多くの攪乱作用を及ぼすことを示した。同時にバイオインフォマティクスの解析法が様々な要因の相互作用で全体の反応が刺激、あるいは抑制に誘導される事実の解釈を示すのに有効であることを初めて示した。

Kowsar R, Iranshahi VN, Sadeghi N, Riasi A, Miyamoto A. Urea influences amino acid turnover in bovine cumulus-oocyte complexes, cumulus cells and denuded oocytes, and affects *in vitro* fertilization outcome. *Scientific Reports* **8**: 12191. (2018)

Kowsar R, Izadi F, Sadeghi N, Riasi A, Zadegan FG, Hajian M, Nasr-Esfahani MH, Farrokhpour H, Miyamoto A. Urea changes oocyte competence and gene expression in resultant bovine embryo *in vitro*. *Zygote* **26**(3): 207-219. (2018)

Kowsar R, Kowsar Z, Miyamoto A. Up-regulated mRNA expression of some anti-inflammatory mediators in bovine oviduct epithelial cells by urea *in vitro*: Cellular pathways by Reactome analysis. *Reprod Biol* **19**: 75-82. (2019)

1 2 . BOEC の免疫機能系の応答は、その生理的 (精子を含む) あるいは病理的な要因で、様々な相互関係で調節されることを、統計学的なモデルで示した。

Kowsar R, Keshtegar B, Miyamoto A. Understanding the hidden relations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes in bovine oviduct epithelium using a multilayer response surface method. *Scientific Reports* **9**: 3189. (2019)

1 3 . 卵管と子宮内における精子に対する非自己のセンシングの分子メカニズムについて、そのセンサーである Toll-like receptor 2/4 (TLR2/4) のリガンドである病原体内毒素 LPS とペプチドグリカン (PGN) が母体子宮内では検知できないほどの超低濃度ですでに TLR2/4 経路を脱感作して精子を認識できなくなることがわかった。(投稿準備中)

結論として、4 年間に渡る本研究は、開始当初の計画を遥かに凌ぐ質と量を得るに至った。2 年目からは、卵管の精子と受精卵に対する免疫応答に関する実験データをより科学的で普遍性のある概念として解釈してゆくために、卵管と繋がる「子宮」の精子と受精卵に対する免疫応答についても同時並行で調べ始めた。乳牛をモデルとして、人工授精で精子が注入される子宮、受精・初期発生のある卵管、そして受精 5 日後以降の受精卵が戻ってきて着床する子宮に備わる未知の特殊な局所免疫システムについて、①全く新しい基礎概念を構築し、②その阻害要因を明らかにした。極めて顕著な概念、つまり、精子は子宮では基本的に攻撃・排除され、卵管では真逆に寛容される免疫システムが存在する、ということを示すことができた。しかし、③乳牛で実際に免疫寛容の強化による受胎率改善を試験する、については、いくつかの予備試験止まりであり、本格的な試験は今後の課題として残された。今後は、基礎的なアプローチを土台にしたウシ生産現場での技術開発を視野に入れたチャレンジを進める予定である。最後に、これらの成果は、研究室メンバーと国内外の共同研究者らの総合力の上になし得たものであり、サポート頂いた全ての方々に心より感謝の意を表したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 19件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Marey MA, Matsukawa H, Sasaki M, Ezz MA, Yousef MA, Takahashi KI, Miyamoto A.	4. 巻 35
2. 論文標題 Bovine oviduct epithelial cells suppress the phagocytic activity of neutrophils towards sperm but not for bacteria in vitro: Immunofluorescence and electron microscopic observations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histology and Histopathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14670/HH-18-172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Akthar I, Suarez SS, Morillo VA, Sasaki M, Ezz MA, Takahashi KI, Shimada M, Marey MA, Miyamoto A.	4. 巻 159
2. 論文標題 Sperm enter glands of preovulatory bovine endometrial explants and initiate inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproduction	6. 最初と最後の頁 181-192
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1530/REP-19-0414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yousef MS, Abd-Elhafeez HH, Talukder AK, Miyamoto A.	4. 巻 86
2. 論文標題 Ovulatory follicular fluid induces sperm phagocytosis by neutrophils, but oviductal fluid around oestrus suppresses its inflammatory effect in the buffalo oviduct in vitro.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 835-846
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1002/mrd.23164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ezz MA, Marey MA, Elweza AE, Kawai T, Heppelmann M, Pfarrer C, Balboula AZ, Montaser A, Imakawa K, Zaabel SM, Shimada M, MiyamotoA.	4. 巻 14(4)
2. 論文標題 TLR2/4 signaling pathway mediates sperm-induced inflammation in bovine endometrial epithelial cells in vitro.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0214516
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0214516.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Talukder AK, Marey MA, Shirasuna K, Kusama K, Shimada M, Imakawa K, Miyamoto A.	4. 巻 148
2. 論文標題 Roadmap to pregnancy in the first 7 days post-insemination in the cow: Immune crosstalk in the corpus luteum, oviduct, and uterus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Theriogenology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kowsar Rasoul, Kowsar Zohre, Miyamoto Akio	4. 巻 19
2. 論文標題 Up-regulated mRNA expression of some anti-inflammatory mediators in bovine oviduct epithelial cells by urea in vitro: Cellular pathways by Reactome analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Biology	6. 最初と最後の頁 75 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.repbio.2019.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kowsar R, Keshtegar B, Miyamoto A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Understanding the hidden relations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes in bovine oviduct epithelium using a multilayer response surface method.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39081-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Talukder AK, Rashid MB, Takedomi T, Moriyasu S, Imakawa K, Miyamoto A.	4. 巻 81
2. 論文標題 Day-7 embryos generates an anti-inflammatory immune response in peripheral blood immune cells in superovulated cows.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kowsar R, Iranshahi VN, Sadeghi N, Riasi A, Miyamoto A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Urea influences amino acid turnover in bovine cumulus-oocyte complexes, cumulus cells and denuded oocytes, and affects in vitro fertilization outcome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30774-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kowsar R, Izadi F, Sadeghi N, Riasi A, Zadegan FG, Hajian M, Nasr-Esfahani MH, Farrokhpour H, Miyamoto A.	4. 巻 26
2. 論文標題 Urea changes oocyte competence and gene expression in resultant bovine embryo in vitro.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Zygote	6. 最初と最後の頁 207-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0967199418000102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rashid MB, Talukder AK, Kusama K, Haneda S, Takedomi T, Yoshino H, Moriyasu S, Matsui M, Shimada M, Imakawa K, Miyamoto A.	4. 巻 500
2. 論文標題 Evidence that interferon-tau secreted from Day-7 embryo in vivo generates anti-inflammatory immune response in the bovine uterus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 879-884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.04.178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Talukder AK, Rashid MB, Yousef MS, Kusama K, Shimizu T, Shimada M, Suarez SS, Imakawa K, Miyamoto A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Oviduct epithelium induces interferon-tau in bovine Day-4 embryos, which generates an anti-inflammatory response in immune cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26224-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Talukder AK, Yousef MS, Rashid MB, Awai K, Acosta TJ, Shimizu T, Okuda K, Shimada M, Imakawa K, Miyamoto A	4. 巻 63
2. 論文標題 The bovine embryo induces an anti-inflammatory response in uterine epithelial cells and immune cells in vitro: possible involvement of IFNT as an intermediary.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 425-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2017-056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kowsar R, Keshtegar B, Marey MA, Miyamoto A	4. 巻 7
2. 論文標題 An autoregressive logistic model to predict the reciprocal effects of oviductal fluid components on in vitro spermophagy by neutrophils in cattle.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04841-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 18) Yousef MS, Takagi M, Talukder A, Marey M, Rasoul K, Abdel-Razek ARK, Shimizu T, Fink-Gremmels J, Miyamoto A	4. 巻 74
2. 論文標題 Zearalenone (ZEN) disrupts the anti-inflammatory response of bovine oviductal epithelial cells to sperm in vitro.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reproductive Toxicology	6. 最初と最後の頁 158-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reprotox.2017.09.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 17) Elweza AE, Ezz MA, Acosta TJ, Talkder AK, Shimizu T, Hayakawa H, Shimada M, Imakawa K, Zaghoul AH, Miyamoto A	4. 巻 85
2. 論文標題 A proinflammatory response of bovine endometrial epithelial cells to active sperm in vitro.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 215-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.22955	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kowsar R, Marey MA, Shimizu T, Miyamoto A.	4. 巻 99
2. 論文標題 Urea induces T helper 2 (Th2) type environment at transcriptional level and prostaglandin E2 secretion in bovine oviduct epithelial cells in culture.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Dairy Science	6. 最初と最後の頁 5844-5850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3168/jds.2016-10874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Marey MA, Yousef MS, Liu JH, Morita K, Sasaki M, Hayakawa H, Shimizu T, Miyamoto A.	4. 巻 83
2. 論文標題 Angiotensin II increases sperm phagocytosis by neutrophils in vitro: A possible physiological role in the bovine oviduct.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 630-639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.22672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yousef MS, Marey MA, Hambruch N, Hayakawa H, Shimizu T, Hussien HA, Abdel-Razek ARK, Pfarrer C, Miyamoto A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Sperm binding to oviduct epithelial cells enhances TGFβ1 and IL10 expressions in epithelial cells as well as neutrophils in vitro: Prostaglandin E2 as a main regulator of anti-inflammatory response in the bovine oviduct.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0162309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0162309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Akio Miyamoto
2. 発表標題 Sensing sperm by maternal immune crosstalk: A potential mechanism for interfering with fertility in the cow.
3. 学会等名 17th International Conference on Production Disease (ICPD), Bern, Switzerland (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本明夫
2. 発表標題 子宮と卵管の精子認識：免疫システムによる攻撃と寛容
3. 学会等名 第112回 日本繁殖生物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Vernadyn Almeda Morillo
2. 発表標題 Involvement of TLR2 in sperm-oviduct epithelium interaction in bovine oviduct ex vivo: Hyaluronan fragment as a ligand?
3. 学会等名 第112回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ihshan Akthar
2. 発表標題 Sperm penetration into the bovine pre-ovulatory uterine glands induces TNFA in glands and triggers the inflammatory cascade.
3. 学会等名 第112回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mohamed Ali Marey
2. 発表標題 Real-time investigation in vivo of sperm and neutrophils distribution in the bovine uterus after artificial insemination.
3. 学会等名 第112回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ibrahim Fouad Elesh
2. 発表標題 Pathogens-derived TLR2/4 ligands disrupt the uterine immune response to bovine sperm in vitro.
3. 学会等名 第112回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akio Miyamoto
2. 発表標題 Sensing sperm by bovine uterine epithelial cells via TLR2 and TLR4 signaling pathway in vitro.
3. 学会等名 51st Annual Meeting of Society for the Study of Reproduction (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akio Miyamoto
2. 発表標題 Interferon- α is induced in bovine Day-4 embryos by oviduct epithelium, which generates an anti-inflammatory response in immune cells.
3. 学会等名 10th International Ruminant Reproduction Symposium 2018 Brazil (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ihshan Akthar
2. 発表標題 Sperm enter bovine uterine glands ex-vivo and initiate a pro-inflammatory response.
3. 学会等名 第111回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akio Miyamoto
2. 発表標題 Early embryo and epithelial cells interact to induce the anti-inflammatory response on immune cells in bovine oviduct and uterus in vitro.
3. 学会等名 50th Annual Meeting of Society for the Study of Reproduction (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mazlar MD Rashid
2. 発表標題 Bovine day-7 embryo secretes IFNT that generates uterine immunity towards Th 2.
3. 学会等名 第124回日本畜産学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyamoto A, Yousef MS, Marey MA, Hambruch N, Hayakawa H, Shimizu T, Pfarrer C.
2. 発表標題 Sperm-oviduct interaction ensures the anti-inflammatory environment in the bovine oviduct: A possible role of prostaglandin E2 as a main mediator.
3. 学会等名 49th Society for the Study of Reproduction (SSR) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Talukder AK, Yousef MS, Rashid MB, 粟井健介, 清水隆, 島田昌之, 今川和彦, 宮本明夫
2. 発表標題 Embryo induces immune tolerance in bovine oviduct and uterus in vitro.
3. 学会等名 日本畜産学会第122回大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高木 光博 (Takagi Mitsuhiro) (40271746)	山口大学・共同獣医学部・教授 (15501)	
研究分担者	今川 和彦 (Imakawa Kazuhiko) (00291956)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授 (12601)	
研究分担者	島田 昌之 (Shimada Masayuki) (20314742)	広島大学・生物圏科学研究科・教授 (15401)	