

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02320

研究課題名(和文) 乳腺上皮細胞の温度応答性分子群が乳腺組織の形態形成と機能発現を制御する機構の解明

研究課題名(英文) temperature-responsive molecules in mammary epithelial cells regulate the morphogenesis and functional expression of mammary epithelial cells.

研究代表者

小林 謙 (Kobayashi, Ken)

北海道大学・農学研究院・准教授

研究者番号：30449003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：乳腺上皮細胞は妊娠中に乳管と乳腺胞を形成し、分娩後に乳分泌を行う。また、乳腺上皮細胞は環境温度の変化と乳産に伴う代謝熱によって活発な温度変化に曝される。この乳腺上皮細胞には温度変化に応答性のある熱ショックタンパク質とTRPチャネルが発現する。本研究では、これらの温度応答性分子群と温度変化が乳腺上皮細胞の機能性に及ぼす影響を調べた。まず、温度応答性分子群の発現レベルはホルモンや炎症成分によって変化した。また、温度応答性分子群の活性化・不活性化は乳腺上皮細胞の乳産とタイトジャンクションのバリア機能に影響した。さらに、ヤギ乳房への局所的な加温処理が乳成分や体細胞数に影響することも見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳牛の乳生産性向上は酪農産業の発展に必要な課題である。従来、暑熱ストレスや寒冷ストレスに伴う乳牛の乳生産性の低下に関する研究は飼養管理や個体レベルの生理学的なアプローチで進められてきた。本研究の結果、乳腺上皮細胞には温度変化に応答性のある分子群が発現し、乳腺上皮細胞は細胞周囲の温度変化をこれらの温度応答性分子群を介して感知することによって、乳産能力を変化させることが新たに見出された。したがって、本研究の成果は分子レベルで温度変化と乳生産性の因果関係を示したものであり、従来の畜産領域の研究成果と分子細胞生物学に基づく研究成果を橋渡しするものと判断される。

研究成果の概要(英文)：Mammary epithelial cells (MECs) develop mammary epithelial tissues during pregnancy and produce milk secretion after parturition. MECs are also exposed to active temperature changes due to changes in environmental temperature and metabolic heat associated with milk production. MECs express heat shock proteins (HSPs) and temperature responsive TRP channels. In this study, we investigated the role of HSPs and TRP channels on the MEC functions. First, we confirmed that hormones and inflammatory components changes the expression levels of the thermos responsive molecules. In addition, activation and inactivation of the thermos responsive molecules influenced milk production and tight junction barrier. Furthermore, local heat treatment on goat udder affected milk composition and somatic cell counts. These things suggest that activation and inactivation of HSPs and TRP channels expressed in MECs regulate mammary epithelial development during pregnancy and milk production during lactation.

研究分野：乳腺の細胞生理学

キーワード：乳腺上皮細胞 温度受容体 TRP チャネル ヒートショックプロテイン 乳産 タイトジャンクション 血液乳関門

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生物には体内外の温度変化に対して体内の恒常性を維持するための生理的な調節機構が備わっている。この生理的調節機構の発端であり、温度変化に対して迅速に反応する分子群として、熱ショックタンパク質 (HSPs) [1]と温度感受性 TRP チャンネルが挙げられる[2]。HSPs は、高温に曝された細胞内のタンパク質をシャペロン分子として保護し、細胞の熱ショック緩和や機能発現を調節する。TRP チャンネルは特定の温度域で活性化し、細胞内のカルシウム濃度を変化させることで多様な細胞内シグナル経路を調節する。特に、感覚神経や褐色脂肪細胞など、温度変化に適応する必要がある細胞では、これらの温度応答性分子群が発現し、その機能を温度変化に応じて調節している。

乳腺上皮細胞は、活発な温度変化に曝されている細胞である。なぜなら、体外に突出した乳房は昼夜の短期的な温度変化や季節性の長期的な温度変化の干渉を受けやすく、乳成分合成の際には大量の代謝熱が発生するからである。また、暑熱ストレスや寒冷ストレスに曝された乳牛では乳生産性が低下し、高泌乳牛の乳汁温度が高いことも知られている。したがって、乳腺上皮細胞は温度変化に対して反応し、その機能を調節している可能性が高い。これまでの報告から乳腺上皮細胞には暑熱ストレスに応じて、HSP27、HSP70、HSP90 の発現量が増加すること[3]、また、私たちの先行研究から TRPM2、TRPM4、TRPM8、TRPV4 が発現することが見出されている。しかし、乳腺上皮細胞に備わっている温度応答性分子群の発現調節機構や生理的役割は、本研究の申請時においてほとんどわかっていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、温度変化に曝された乳腺組織の発達・退縮および機能発現を温度応答性分子群が制御し、その破綻が乳牛の暑熱ストレスによる乳生産低下を引き起すと仮説を立て、細胞生理学的観点から乳生産性と温度の因果関係を解明する。その成果は、乳牛の乳生産性向上に資するとともに、乳腺上皮細胞に発現する温度応答性分子群が形態形成、機能発現、細胞死といった複数の生理現象を調節する機序を体系的に示す学術的知見となる。

### 3. 研究の方法

#### (1) 乳管分枝と乳腺胞形成を再現した培養モデルを用いた検証

培養に供試する乳腺上皮細胞は非妊娠の ICR マウスより採取した。摘出した乳腺組織を細切した後、2.5 mg/ml collagenase を含む RPMI1640 培地を用いて酵素処理し、間質組織を分解した。酵素処理液から乳腺上皮細胞塊を密度勾配遠心法によって回収後、トリプシン・EDTA 処理を施して乳腺上皮細胞を分散させた。続いて、10% FBS、1% ITS-X Supplement、20 ng/ml EGF、1  $\mu$ M デキサメタゾンを含む DMEM/F12 培地で懸濁し、37  $^{\circ}$ C で 16 時間浮遊培養してスフェロイドを形成させた。スフェロイドをマトリゲルに包埋し、乳管分枝を誘導する際には 1% ITS-X Supplement と 50 ng/ml bFGF を含む DMEM/F12 培地、乳腺胞形成を誘導する際には 1% ITS-X Supplement と 20 ng/ml EGF を含む DMEM/F12 培地を用いて 37  $^{\circ}$ C、39  $^{\circ}$ C、あるいは 41  $^{\circ}$ C で培養した。培養後、スフェロイドから乳管の分枝構造と乳腺胞内腔構造が形成される様子を位相差顕微鏡で観察し、実験に応じて HSP 阻害剤を培地に添加した。一定時間後にスフェロイドを含むマトリゲルを回収し、ウエスタンブロッティング、免疫染色、quantitative-RT-PCR に供試した。

#### (2) 乳分泌培養モデルと泌乳マウスを用いた検証

上記(1)と同じ手法で単離した乳腺上皮細胞塊を 10 ng/ml EGF、10  $\mu$ g/ml insulin、10% FBS を含む RPMI1640 培地で懸濁し、3 日間以内にコンフルエントに到達する密度で播種し、37  $^{\circ}$ C で培養した。培養 6 日後、分化培地 (10 ng/ml EGF、10  $\mu$ g/ml insulin、1% FBS、0.2% ウシ脳下垂体抽出液、1  $\mu$ M dexamethasone を含む RPMI1640 培地) と交換し、分化誘導した。分化誘導 2 日後に培養温度を 37  $^{\circ}$ C、39  $^{\circ}$ C、あるいは 41  $^{\circ}$ C に変更し、さらに 3 日間培養した。TRP チャンネルの活性化剤や阻害剤を添加する際には培養温度を 39  $^{\circ}$ C に設定した。温度処理あるいは薬物処理から一定時間後に細胞層および培地を回収し、細胞層はウエスタンブロッティング、免疫染色、quantitative-RT-PCR に供試した。また、培地中に含まれるカゼイン等の乳成分はウエスタンブロッティング、乳糖、トリグリセロイドは専用の定量キットを用いて測定した。また、乳腺胞上皮細胞層の TJs の物質透過性を評価するため、経上皮電気抵抗値を測定した。その際、乳腺胞上皮細胞はセルカルチャーインサート上に播種し、上記と同じ条件で培養した。

#### (3) 泌乳ヤギを用いた検証

泌乳期のトカラヤギとシバヤギを用いて、乳房の加温処理実験とメントール塗布実験を行った。加温処理実験の際にはカイロを用いて加温し、対照区の 40.8  $^{\circ}$ C に対して、乳房表面温度を 46.2  $^{\circ}$ C に上昇させた。加温処理後、6 時間毎に乳汁を回収し、乳汁量、および乳汁中の体細胞数 (SCC)、ナトリウム、乳脂肪、乳タンパク質、乳糖、無視乳固形分、および抗菌因子 (Lactoferrin, S100A7, S100A8, IgA) の各濃度を測定した。また、加温処理 24 時間後に乳腺組織を採取し、quantitative-RT-PCR やパラフィン切片に供試した。メントール塗布実験の際には、処理区のヤギ乳房に 40%メントールを含むエタノールを毎日 1 mL ずつ 3 日間塗布した。なお、対照区には

エタノールのみを塗布し、塗布前の3日間にも順化期間としてエタノール塗布を行った。また、塗布期間と塗布後3日間は、毎日1回乳汁を回収した。回収した乳汁量と乳汁成分の測定は加温処理実験と同様に行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 温度とHSPsが乳腺上皮細胞の形態形成に及ぼす影響

妊娠中期の乳腺上皮細胞は増殖・分化しながら乳管伸長と乳管分枝を行い、妊娠後期には乳管末端に乳腺胞を形成する。本研究ではマウス乳腺上皮細胞のスフェロイドをbFGFとEGF存在下で三次元培養することによって、乳管分枝と乳腺胞形成を*in vitro*で再現した培養モデルを作製した。これらの培養モデルを37、39、41で培養し、乳腺上皮組織の形態形成に及ぼす影響を調べた。

その結果、bFGF存在下で37と39で培養したスフェロイドでは、培養日数の経過に従ってスフェロイド表面に突起が形成され(出芽)やがて突起が伸長して分枝構造を形成する様子が観察された。一方、41で培養したスフェロイドでは、突起数が減少し、分枝構造の発達もほとんど観察されなかった(図1)。また、EGF存在下で37と39で培養したスフェロイドでは、培養日数の経過に従ってスフェロイドの中心部が空洞となり、内腔構造が形成された。一方、41の場合、スフェロイドの形態はほとんど変化せず、内腔構造も形成されなかった(図2)。

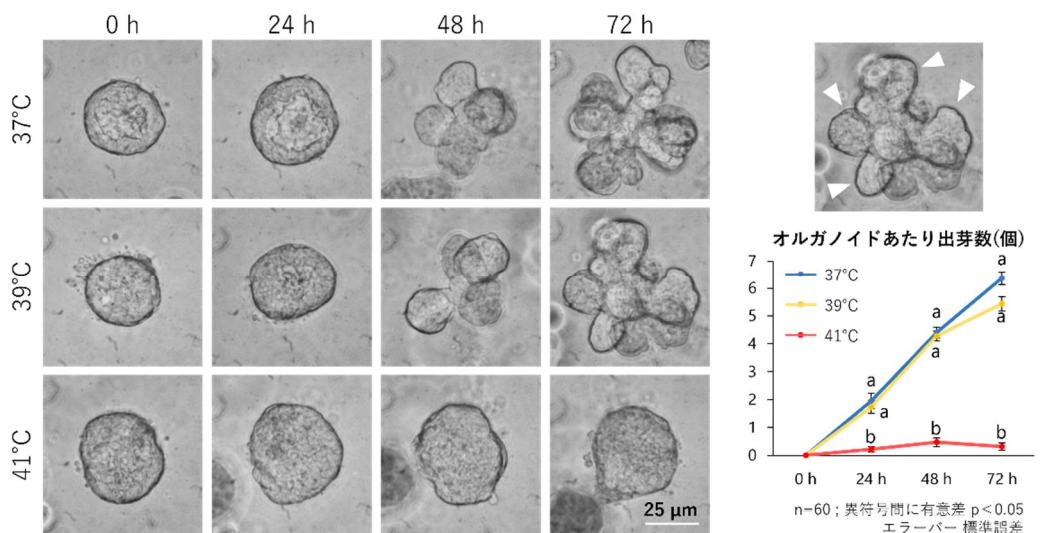


図1 温度処理が乳管分枝に及ぼす影響

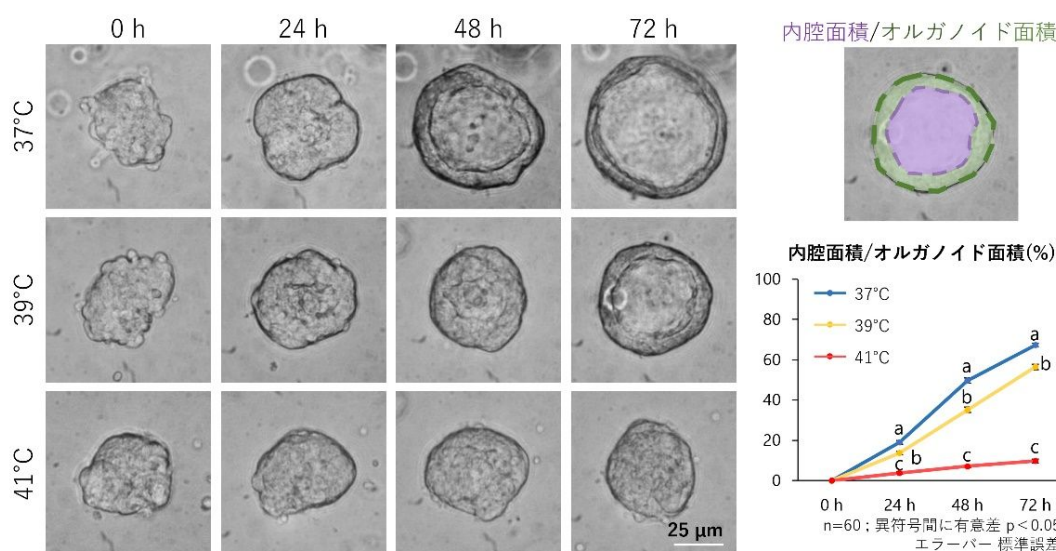


図2 温度処理が乳腺胞形成に及ぼす影響

続いて、乳腺上皮細胞の形態形成が41で阻害された原因を探るため、培養温度が乳腺上皮細胞の細胞移動に作用しているかをスクラッチ法で調べると、41で培養した乳腺上皮細胞の細胞移動距離は37と39で培養した細胞と同レベルであることがわかった。一方、乳腺上皮細胞の細胞増殖性をスフェロイドのKi67免疫染色や単層培養した乳腺上皮細胞のWST-8法により調べると、培養温度の上昇に伴って乳腺上皮細胞の細胞増殖性が有意に低下することがわかった。そこで細胞の増殖性や生存性を上方調節するERK経路とAkt経路の活性化をウエスタン



プロットングにより調べると、予想に反して 41 で培養したスフェロイドでは両経路が活性化していることがわかった。

乳腺上皮細胞には HSP27、HSP70 および HSP90 が発現し、暑熱ストレス時にはこれらの HSPs が活性化していることが知られている。そこで上記のスフェロイドにおけるこれらの活性化レベル(リン酸化レベル)と総発現レベルを調べると、温度上昇に伴って HSP27 と HSP90 の活性化レベルと発現レベルが上昇していた。続いて、HSP27 と HSP90 の活性化が果たす役割を調べるため、HSP27 と HSP90 に対してそれぞれ特異的な阻害剤存在下で 41 処理を施した。その結果、HSP90 阻害剤存在下では、乳腺上皮細胞の形態形成が阻害されるだけでなく、スフェロイドの形が崩れる様子が観察された。また、ERK および Akt のリン酸化比率の低下とアポトーシス細胞の増加も起きていた。一方、HSP27 阻害剤は ERK 経路と Akt 経路には作用せずスフェロイドの崩壊を引き起こしていた。

以上の結果より、温度上昇は乳腺上皮細胞の増殖を抑制することでその形態形成を抑制することがわかった。また、温度上昇に伴って活性化した HSP90 は ERK 経路と Akt 経路の活性化を介して温度上昇の阻害的影響を緩和させていると考えられる。HSP27 も活性化して温度上昇の阻害的影響を緩和させているが、その作用経路は HSP90 とは異なることが示唆される。

## (2) 温度と TRP チャネルが乳腺上皮細胞の乳産生に及ぼす影響

分娩前後、プロラクチンやグルココルチコイドの刺激を受けた乳腺上皮細胞は乳産生を本格的に開始し、強固なタイトジャンクション(TJ)を形成する。私たちは先行研究において、この生理現象を *in vitro* で再現する培養モデルの作製方法を報告した[4]。本研究ではこの培養モデルを 37、39、41 で培養し、温度が乳成分産生と TJ 形成に及ぼす影響を調べた。

乳腺上皮細胞の分泌するカゼイン量は培養温度の上昇に伴って増加し、乳脂肪や乳糖産生に関わる分子群の発現も上方調節されていた。免疫染色により  $\beta$ -カゼインの細胞内局在を調べると、39 ではゴルジ体に局在する  $\beta$ -カゼインの陽性反応が強く観察されたが、41 ではゴルジ体以外の細胞質に異常蓄積している様子が観察された。また、乳成分産生を上方調節する STAT5 の活性化レベルは 39 で有意に上昇した。一方、41 で培養した場合、培養 1 日後では 39 よりも STAT5 の活性化を強く誘導したが、培養 3 日後には 37 と同レベルまで低下していた。また、培養温度の上昇は乳成分産生を下方調節する STAT3 の活性化レベルを低下させることもわかった。

培養温度の上昇は、泌乳期乳腺上皮細胞の TJ を構成する claudin-3 と occludin の発現レベルを上昇させていた。一方、離乳後や炎症下で増加する claudin-4 の発現レベルは低下していた。これらの TJ 構成タンパク質の局在を免疫染色により調べると、39 では乳腺上皮細胞間の傍細胞経路に沿って存在する claudin-3 と occludin がネットワーク状に観察された。このネットワークは 37 で培養した場合では 3 細胞の接点(tricellular region)で途切れていることが多く、41 で培養した場合はネットワークが部分的に崩壊している様子が観察された。

上記とは反対に、培養温度を 39 から 37 に低下させると、乳腺上皮細胞の乳成分産生能と TJ 形成能は低下した。以上の結果より、乳腺上皮細胞の乳成分産生と TJ 形成は 39 でもっとも促進されると考えられる。また、41 では一時的に乳成分産生と TJ 形成が促進されるが、長期の 41 処理は STAT5 活性の低下や TJ の部分的崩壊などを引き起こすこともわかった。

続いて、低温を感知する TRPA1 と TRPM8 が乳成分産生と TJ 形成に及ぼす影響を調べた。TRPA1 と TRPM8 のアゴニストであるメントール存在下で培養すると、乳腺上皮細胞による  $\beta$ -カゼイン

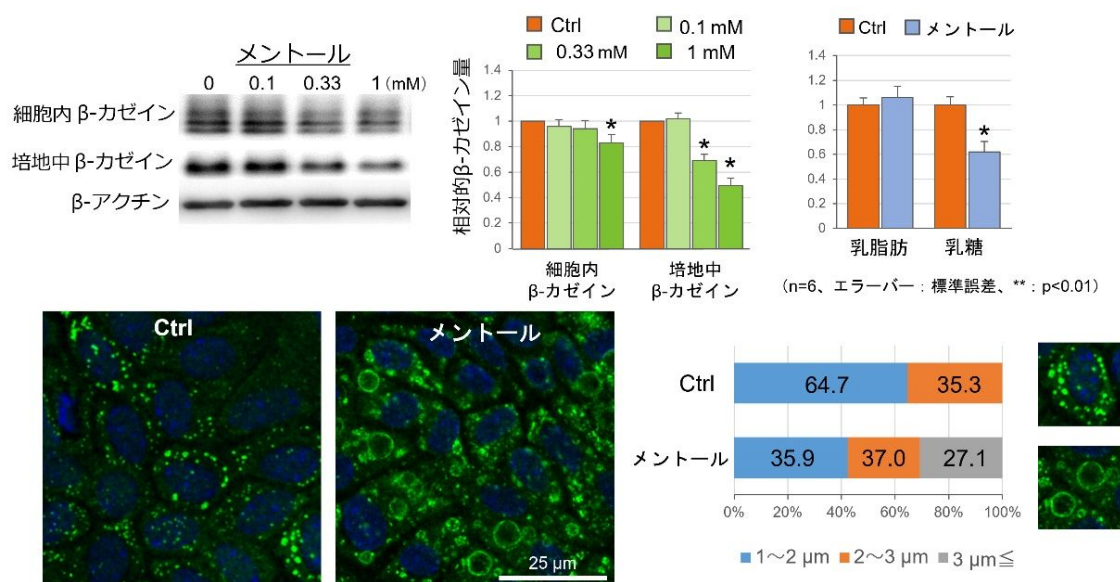


図3 メントールが乳腺上皮細胞の乳成分産生に及ぼす影響

と乳糖の分泌量が減少し、細胞内の脂肪滴サイズが上昇した(図3)。また、メントールが STAT5 の活性化レベルを低下させることもわかった。同様の結果はメントールを投与した泌乳マウスの実験でも確認された。最後にこれらの作用が TRPM8 と TRPA1 のどちらに起因するのかを明らかにするため、TRPA1 を特異的に阻害する AITC、TRPM8 を特異的に阻害する WS-12 を用いた実験を行った。その結果、どちらもメントール同様に  $\kappa$ -カゼイン分泌量を減少させ、STAT5 の活性化を低下させた。これらの結果より、低温域で活性化する TRPA1 と TRPM8 はそれぞれが、乳腺上皮細胞の乳産生を下方調節することが考えられる。

### (3) 乳房の加温処理と TRP チャンネルの活性化がヤギの乳産生に及ぼす影響

上記 4-2 の実験結果と同様に、温度上昇が乳用家畜の乳成分産生に影響を及ぼすかを検証するため、泌乳ヤギの乳房を局所的に加温し、乳成分に及ぼす影響を調べた。通常の泌乳ヤギの乳房温度は 41 前後であったが、加温処理を施したヤギの乳房温度は 46 前後であった。加温処理 12 時間後に採取した乳汁の体細胞数は未処理の 2 倍以上に増加し、24 時間後には約 3 倍まで増加していた。一方、乳分泌量は加温処理の影響を受けず、乳糖、乳脂質、乳脂肪、および炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8) 濃度は未処理と同レベルであった。一方、抗菌成分のカテリシジン-2 の乳中濃度、および乳中 IgA 濃度と乳腺内の IgA 産生細胞数は増加していた。体細胞数の増加は、乳腺内の炎症や TJ バリア機能の低下の際に起きる。以上の結果より、乳房の加温処理は乳腺内の炎症や TJ に影響を与えることが示唆される。

続いて、TRPA1 と TRPM8 のアゴニストであるメントールをヤギの乳房皮膚に塗布し、その影響を調べた。メントールを 3 日間塗布したヤギ乳房では塗布から 3 日経過後の乳量と乳糖濃度がコントロールよりも有意に減少していた。乳脂肪、乳タンパク質、無視乳固形分、体細胞数、IgA、およびラクトフェリンの乳中濃度はコントロールと同レベルであったが、抗菌因子である S100A7 と S100A8 の乳中濃度は上昇していた。

以上の結果より、温度上昇と TRP チャンネルの活性化はヤギ乳腺の乳産生能力と TJ バリア機能にも作用する可能性が示された。しかし、その作用はマウス乳腺上皮細胞とは異なる点も多く、今後のさらなる検討が必要不可欠である。

### <引用文献>

1. Gomez-Pastor, R., E.T. Burchfiel, and D.J. Thiele, Regulation of heat shock transcription factors and their roles in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018. **19**(1): p. 4-19.
2. Diaz-Franulic, I., et al., Allosterism and Structure in Thermally Activated Transient Receptor Potential Channels. *Annu Rev Biophys*, 2016. **45**: p. 371-98.
3. Hu, H., et al., The effect of heat stress on gene expression and synthesis of heat-shock and milk proteins in bovine mammary epithelial cells. *Anim Sci J*, 2016. **87**(1): p. 84-91.
4. Kobayashi, K., et al., Prolactin and glucocorticoid signaling induces lactation-specific tight junctions concurrent with beta-casein expression in mammary epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 2016. **1863**(8): p. 2006-16.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsugami Y, Wakasa H, Kawahara M, Nishimura T, Kobayashi K	4. 巻 15
2. 論文標題 Lipopolysaccharide and lipoteichoic acid influence milk production ability via different early responses in bovine mammary epithelial cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental cell Research	6. 最初と最後の頁 112472
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yexcr.2021.112472	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 -
1. 著者名 Tsugami Y, Wakasa H, Kawahara M, Watanabe A, Suzuki T, Nishimura T, Kobayashi K	4. 巻 384
2. 論文標題 Adverse effects of LPS on membrane proteins in lactating bovine mammary epithelial cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 435-448
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00441-020-03344-0	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 -
1. 著者名 Suzuki N, Tsugami Y, Wakasa H, Suzuki T, Nishimura T, Kobayashi K	4. 巻 14
2. 論文標題 Menthol from Mentha piperita suppresses the milk production of lactating mammary epithelial cells in vivo and in vitro.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition and Food Research	6. 最初と最後の頁 e2000853
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mnfr.202000853	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 -
1. 著者名 Kobayashi K, Tsugami Y, Suzuki N, Suzuki T, Nishimura T	4. 巻 80
2. 論文標題 Suppressive effects of curcumin on milk production without inflammatory responses in lactating mammary epithelial cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phytomedicine	6. 最初と最後の頁 153360
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phymed.2020.153360	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 -

1. 著者名 Tsutsui S, Wakasa H, Tsugami Y, Suzuki T, Nishimura T, Kobayashi K	4. 巻 25
2. 論文標題 Distinct expression patterns of fibrillar collagen types I, III, and V in association with mammary gland remodeling during pregnancy, lactation and weaning.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia	6. 最初と最後の頁 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10911-020-09457-0	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 -

1. 著者名 Tsugami Y, Suzuki N, Kawahara M, Suzuki T, Nishimura T, Kobayashi K	4. 巻 91
2. 論文標題 Establishment of an in vitro culture model to study milk production and the blood-milk barrier with bovine mammary epithelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13355.	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 -

1. 著者名 Kumai A, Tsugami Y, Suzuki N, Suzuki T, Nishimura T, Kobayashi K	4. 巻 4
2. 論文標題 Adverse effects of coumestrol and genistein on mammary morphogenesis and future milk production ability of mammary epithelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Biosystems	6. 最初と最後の頁 1900187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.201900187	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 -

1. 著者名 Kaihoko Y, Tsugami Y, Suzuki N, Suzuki T, Nishimura T, Kobayashi K	4. 巻 380
2. 論文標題 Distinct expression patterns of aquaporin 3 and 5 in ductal and alveolar epithelial cells in mouse mammary glands before and after parturition.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 513-526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-020-03168-y	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 -

1. 著者名 Kobayashi K, Tsugami Y, Suzuki N, Suzuki T, Nishimura T	4. 巻 63
2. 論文標題 Nicotine directly affects milk production in lactating mammary epithelial cells concurrently with inactivation of STAT5 and glucocorticoid receptor in vitro.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology in Vitro	6. 最初と最後の頁 104741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2018.06.038	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 若狭 遙、津上 優作、草野 楓也、西邑 隆徳、磯部直樹、小林 謙
2. 発表標題 暑熱ストレス下の高温状態が乳腺上皮細胞の細胞内シグナル経路と乳腺胞形成に及ぼす影響のin vitro検証
3. 学会等名 日本畜産学会第128回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野瑠璃、新居隆浩、吉村幸則、小林謙、磯部直樹
2. 発表標題 ヤギ乳房局所のメントール塗布が抗菌因子産生に及ぼす影響
3. 学会等名 日本畜産学会第128回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 謙、津上優作、隈井 仰、鈴木徳宏、鈴木貴弘、西邑隆徳
2. 発表標題 クルクミンは乳腺上皮細胞に対して影響力の大きい生理活性物質である
3. 学会等名 第24回日本乳房炎研究会・学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 津上優作, 隈井 仰, 鈴木徳宏, 鈴木貴弘, 西邑隆徳, 小林 謙
2. 発表標題 リボ多糖とリボタイコ酸がウシ乳腺上皮細胞の乳産生とタイトジャンクションに及ぼす影響
3. 学会等名 第24回日本乳房炎研究会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

細胞組織生物学研究室 <a href="http://lab.agr.hokudai.ac.jp/cell_tissue_biology/">http://lab.agr.hokudai.ac.jp/cell_tissue_biology/</a>
---

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	川原 学  (Kawahara Manabu)  (70468700)	北海道大学・農学研究院・准教授    (10101)	
研究分担者	磯部 直樹  (Isobe Naoki)  (80284230)	広島大学・統合生命科学研究科(生)・教授    (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------