

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H00964

研究課題名（和文）牛の精漿蛋白質による子宮機能調節機序の解明と受胎性改善技術への応用

研究課題名（英文）Regulatory mechanisms of seminal proteins on uterine function and its application to improvement of fertility in cows

研究代表者

片桐 成二（Katagiri, Seiji）

北海道大学・獣医学研究院・教授

研究者番号：00292061

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,450,000円

研究成果の概要（和文）：乳牛の子宮でのEGF濃度異常における内分泌及び免疫系の役割を検討した。まず、生殖機能と栄養状態をつなぐIGF-I及びレプチンの効果を調べたところ、いずれも異常牛と正常牛の間で血中濃度に差異はなかった。しかし、レプチン受容体の発現は異常牛で亢進しており、治療への抵抗性とも関連することが分かった。次に、治療前後での血中及び子宮中のサイトカイン発現を比較したところ、治療後に炎症系サイトカインの一過性の発現亢進がみられたが、治療成績との関連はみられなかった。しかし、自然免疫と関係するToll様受容体の発現亢進が治療への抵抗性と関連することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮でのEGF濃度異常と免疫系、とくにToll様受容体を介した自然免疫系の関連が示されたことにより、従来から試みられてきた内分泌系を標的とした治療法に加えて、Toll様受容体を標的とする新たな予防及び治療法の開発に道が拓けた。低受胎牛の問題は、学術的にはその対策に手詰まり感が感じられていた問題であり、この発見は関連する栄養学、管理学及び臨床獣医学の各分野での研究の活性化につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the role of the endocrine and immune systems in abnormal EGF concentration in the uterus of dairy cows. First, we investigated the effects of IGF-I and leptin, which link reproductive function and nutritional status, and found that there was no difference in blood concentrations of either of them between abnormal and normal cows. However, the expression of leptin receptors was found to be increased in abnormal cows, and it was also found to be associated with resistance to treatment. Next, when we compared the expression of cytokines in the blood and uterus before and after treatment, we found that there was a transient increase in the expression of inflammatory cytokines after treatment, but no relationship was seen with treatment outcomes. However, it was suggested that increased expression of Toll-like receptors, which are associated with innate immunity, is associated with resistance to treatment.

研究分野：臨床繁殖学

キーワード：低受胎 乳牛 子宮 上皮成長因子 Toll様受容体 レプチン受容体

1. 研究開始当初の背景

乳牛は遺伝的改良により高い泌乳能力を得たが、その能力を発揮させるためには極めて高度な栄養および飼養管理が必要とされる。このため、いわゆる高泌乳牛の多くは病気あるいは病気ではないが健康とはいえない状態にあり、妊娠しにくい牛となっている。研究代表者は、その原因を調べる中で乳牛の 5~8%において子宮の上皮増殖因子発現に異常がみられ、不妊の原因となることを明らかにした。また、精液に含まれる蛋白を腔内に投与すると、子宮での増殖因子やサイトカインの発現が正常化し、受胎性も回復することを示してきた。この発見を治療処置として確立し、さらに一歩進めるために精漿蛋白による治療効果の発現機序を明らかにすることが求められていた。

2. 研究の目的

代表者は、はじめて乳牛における子宮での上皮成長因子 (EGF) 発現異常がリピートブリーディングの原因となっていることを報告して以来、その原因および治療法を開発してきた。その中で、精漿に含まれるサイトカインの 1 種であるオステオポンチン (OPN) 様の蛋白が子宮での EGF 発現を正常化する作用をもつことを明らかにしており、同蛋白を腔内に投与することでこの異常を解消する技術をリピートブリーダー対策として臨床応用することが本研究の狙いである。具体的には、OPN 様精漿蛋白がもつ機能をより広く、かつ確実に乳牛の繁殖性改善の結びつける次世代技術の開発につなげるため、以下の 2 点を本研究の目的とした。

腔内に投与した OPN 様精漿蛋白が子宮での EGF 発現を正常化する機序を明らかにする
子宮への処置により EGF 発現を正常化する手法を開発する

3. 研究の方法

腔内に投与した OPN 様精漿蛋白が子宮での EGF 発現を正常化する機序を明らかにする

子宮での EGF 発現異常により受胎性が低下しているリピートブリーダー牛において、内分泌系と免疫系の特徴を調べ、その変化と治療効果との関連を明らかにすることで、腔内に投与した OPN 様精漿蛋白が子宮での EGF 発現を正常化する機序の解明を試みた。乳牛における EGF 濃度異常の背景には高泌乳による生理的な歪みがあると考え、栄養と生殖機能をつなぐ代表的な内分泌因子であるインスリン様増殖因子 (IGF) -I およびレプチンを対象として、異常牛、正常牛および泌乳による生理的負荷がかかっていない未経産牛において、これらの血中濃度および子宮での受容体発現を比較した。異常牛については、治療処置の前後でも同様の比較を行った。

子宮への処置により EGF 発現を正常化する手法を開発する

子宮への処置に関する試験は、腔あるいは付属リンパ節で OPN により感作された免疫系細胞が子宮に働き、子宮でのサイトカイン発現の変化を惹起して、子宮機能を調節するサイトカインネットワークを正常化するとの仮説に基づき、1. 正常牛、2. 治療により子宮での EGF が正常化した牛のヘルパー T 細胞を子宮に注入し、その効果を調べた。また、培養により活性化したリンパ球の投与も行った。

なお、この試験は、研究実施期間の後半 (2021 年度後半から 2023 年度) で実施する計画であったが、この試験結果および計画後に発表された子宮の自然免疫系に関する新たな知見により、一部仮説を修正して新たな課題として計画終了年度 (2023 年度) を待たず前年度応募により継続課題が採択されたため、その一部は 2023 年度に新たな課題の中で実施することとなった。

4. 研究成果

腔内に投与した OPN 様精漿蛋白が子宮での EGF 発現を正常化する機序を明らかにする

IGF-I およびレプチンの血中濃度には、リピートブリーダー牛、正常牛および未経産牛のいずれにも差異はみられず、治療成績との関連もなかった。また、子宮での IGF-I 受容体および結合タンパク質についても、異なる牛のグループ間で違いはみられなかった。しかし、レプチン受容体は、未経産牛に比べて泌乳の負荷がかかっている経産牛では約 2 倍と発現が亢進していた。治療により EGF 濃度の正常化した牛ではレプチン受容体の発現の低下がみられたが、未経産牛よりは高い発現量にとどまった。未経産牛、経産正常牛、リピートブリーダー牛のいずれもレプチン受容体の発現量と EGF 濃度の間には負の相関がみられたが、未経産牛および正常経産牛はいずれも同じ回帰直線上にプロットされたのに対し、リピートブリーダー牛では治療前後ともこれらの牛とは異なる回帰直線上にプロットされた。

なお、本研究では細胞膜結合型レプチン受容体の最も発現量が高いとされる 1 サブタイプのみを評価しており、今後、レプチンの結合タンパク質としての役割を担う細胞膜非結合型の受容体を含む受容体発現の全体像を明らかにすることで、EGF 発現異常の病態におけるレプチン系の意義を明らかにすることが必要である。

本研究では、採択後に新たに明らかになった子宮での自然免疫系による子宮機能調節サイト

カインネットワークの機能調節に関する知見を受けて、子宮での EGF 濃度異常の病態における Toll 様受容体の関与についても予備的検討を行った。その結果、EGF 濃度異常を示したリピートブリーダ牛の約半数で Toll 様受容体 2 および 4 の発現が亢進していることが分かった。さらに、治療処置により EGF 濃度が正常化した牛では、Toll 様受容体 4 の厚限が低下し、対象牛と同等の発現になっていた。Toll 様受容体 2 については、治療効果の有無との関連はみられなかった。次いで、Toll 様受容体 4 が肥満による内臓の炎症、糖尿病への進展に関与することが知られていたため、その機序とされる特定の脂肪酸を培養下で子宮細胞に作用させたところ、EGF 産生が抑制された。この知見は、牛の EGF 濃度異常の病態に関わる泌乳開始時および肥満時に共通してみられる高脂肪酸血漿が EGF 濃度異常の原因となり得ることを示唆している。また、Toll 様受容体 4 は、EGF 濃度異常を増加させる暑熱ストレスと関連して、暑熱ストレス下で産生されるヒートショックタンパク質によっても活性化されることも、Toll 様受容体 4 が EGF 濃度異常において重要な役割を果たすという仮説を支持している。

子宮への処置により EGF 発現を正常化する手法を開発する

子宮へのリンパ球注入については、これまでに報告のあった培養系で活性化したリンパ球および正常牛のリンパ球が子宮でのサイトカイン発現等に及ぼす効果について調べたところ、リピートブリーダ牛では一部のサイトカイン発現については既報と同等の効果が得られたが、多くのサイトカイン発現に関しては既報とは異なる結果であった。とくに、炎症系のサイトカイン発現に関しては、培養系による感作では大きな変化がみられなかった。一方、治療により EGF 濃度が正常化した直後のリピートブリーダ牛から採取したリンパ球を子宮内に投与したところ、他の 2 群とは異なるサイトカイン発現の変化がみられた。炎症系のサイトカインについては、治療前に比べて IL-1、IL-8 および TNF の発現が 2.5 倍～7.2 倍に増加した。受胎成績に及ぼす効果は最終年度に検証する予定であったため、本研究の実施期間内には培養液で活性化したリンパ球の投与のみを実施したが、受胎性を改善する効果はみられなかった。正常牛および治療前後のリピートブリーダ牛から採取したリンパ球の子宮内投与試験は、2023 年度に前年度応募により新たに採択された新規課題の中で実施している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 22件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Sakaguchi K, Kawano K, Yanagawa Y, Katagiri S, Nagano M | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Effects of the presence of a large follicle and a corpus luteum in bovine ovaries on nuclear maturation of oocytes and steroidogenesis of granulosa cells cultured as oocyte-cumulus-granulosa complexes derived from early antral follicles | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Japanese Journal of Veterinary Research | 6. 最初と最後の頁 45-56 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14943/jjvr.70.2.45 | 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 - |
| 1. 著者名 Kanno Chihiro, Sun Sik Kang, Sakamoto Kentaro Q., Yanagawa Yojiro, Katagiri Seiji, Nagano Masashi | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Relationship between frame rates and subpopulation structure of bovine sperm divided by their motility analyzed by a computer assisted sperm analysis system | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Animal Science Journal | 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） 10.1111/asj.13796 | 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 Kawano K, Sakaguchi K, Madalitso C, Ninpetch N, Kobayashi S, Furukawa E, Yanagawa Y, Katagiri S | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Effect of heat exposure on the growth and developmental competence of bovine oocytes derived from early antral follicles | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 8857 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-12785-2 | 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 FURUKAWA Eri, KANNO Chihiro, YANAGAWA Yojiro, KATAGIRI Seiji, NAGANO Masashi | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Relationship between the timing of insemination based on estrus detected by the automatic activity monitoring system and conception rates using sex-sorted semen in Holstein dairy cattle | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 295 ~ 298 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2022-006 | 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kawano K, Yanagawa Y, Nagano M, Katagiri S | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Effects of heat stress on the endometrial epidermal growth factor profile and fertility in dairy cows | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 144-151 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2021-120 | 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 - |

| | |
|---|------------------|
| 1. 著者名 Ninpetch N, Badrakh D, HAY MAR KYAW, Kawano K, Yanagawa Y, Nagano M, Katagiri S | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Leptin receptor expression and its change in association with the normalization of EGF profile after seminal plasma treatment in repeat breeder dairy cows | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 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) 10.1262/jrd.2021-142 | 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 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Hay Mar Kyaw, Sato H, Tagami T, Yanagawa Y, Nagano M, Katagiri S | 4. 巻 184 |
| 2. 論文標題 Effects of milk osteopontin on the endometrial epidermal growth factor profile and restoration of fertility in repeat breeder dairy cows | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Theriogenology | 6. 最初と最後の頁 26-33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.theriogenology.2022.02.008 | 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 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Sakaguchi K, Suda T, Ninpetch N, Kawano K, Yanagawa Y, Katagiri S, Yoshioka K, Nagano M | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Plasma profile of follicle-stimulating hormone and sex steroid hormones after a single epidural administration of follicle-stimulating hormone via caudal vertebrae in Holstein dry cows | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Animal Science Journal | 6. 最初と最後の頁 e13696 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13696 | 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 Chelenga M, Sakaguchi K, Kawano K, Furukawa E, Yanagawa Y, Katagiri S, Nagano M | 4. 巻 177 |
| 2. 論文標題 Low oxygen environment and astaxanthin supplementation promote the developmental competence of bovine oocytes derived from early antral follicles during 8 days of in vitro growth in a gas-permeable culture device | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Theriogenology | 6. 最初と最後の頁 116-126 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.theriogenology.2021.10.014 | 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 Furukawa E, Chen Z, Ueshiba H, Wu Y, Chiba H, Yanagawa Y, Katagiri S, Nagano M, Hui SP | 4. 巻 176 |
| 2. 論文標題 Postpartum cows showed high oocyte triacylglycerols concurrently with high plasma free fatty acids | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Theriogenology | 6. 最初と最後の頁 174-182 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.theriogenology.2021.09.034 | 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 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Badrakh D, Shirasawa A, Yanagawa Y, Nagano M, Katagiri S | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Identification of bovine seminal plasma proteins with an activity to normalize endometrial epidermal growth factor concentrations in repeat breeder cows | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Jpn J Vet Res | 6. 最初と最後の頁 91-103 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14943/jjvr.68.2.91 | 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 BADRAKH Dagvajants, YANAGAWA Yojiro, NAGANO Masashi, KATAGIRI Seiji | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Effect of seminal plasma infusion into the vagina on the normalization of endometrial epidermal growth factor concentrations and fertility in repeat breeder dairy cows | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 149-154 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-148 | 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 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Yang Yinghua, Kanno Chihiro, Sakaguchi Kenichiro, Katagiri Seiji, Yanagawa Yojiro, Nagano Masashi | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 Theca cells can support bovine oocyte growth in vitro without the addition of steroid hormones | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Theriogenology | 6. 最初と最後の頁 41 ~ 47 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.theriogenology.2019.09.037 | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 TORII Yoshiko, MATSUMOTO Naoya, SAKAMOTO Hideyuki, NAGANO Masashi, KATAGIRI Seiji, YANAGAWA Yojiro | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Monitoring follicular dynamics to determine estrus type and timing of ovulation induction in captive brown bears (<i>Ursus arctos</i>) | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 563 ~ 570 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-044 | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Chelenga Madalitso, Sakaguchi Kenichiro, Abdel-Ghani Mohammed A., Yanagawa Yojiro, Katagiri Seiji, Nagano Masashi | 4. 巻 157 |
| 2. 論文標題 Effect of increased oxygen availability and astaxanthin supplementation on the growth, maturation and developmental competence of bovine oocytes derived from early antral follicles | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Theriogenology | 6. 最初と最後の頁 341 ~ 349 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.theriogenology.2020.07.023 | 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 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Badrakh D, Shirasawa A, Yanagawa Y, Nagano M, Katagiri S | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Identification of bovine seminal plasma proteins with an activity to normalize endometrial epidermal growth factor concentrations in repeat breeder cows | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Jpn J Vet Res | 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) なし | 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Badrakh D, Yanagawa Y, Nagano M, Katagiri S | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Effect of seminal plasma infusion into the vagina on the normalization of the endometrial epidermal growth factor concentrations and fertility in repeat breeder dairy cows | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Reprod Dev | 6. 最初と最後の頁 149-154 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Yang Y, Kanno C, Sakaguchi K, Katagiri S, Yanagawa Y, Nagano M | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 Theca cells can support bovine oocyte growth in vitro without the addition of steroid hormones | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Theriogenology | 6. 最初と最後の頁 41-47 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Sakaguchi K, Yanagawa Y, Yoshioka K, Suda T, Katagiri S, Nagano M | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Relationships between the antral follicle count, steroidogenesis, and secretion of follicle-stimulating hormone and anti-Mullerian hormone during follicular growth in cattle | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Reprod Biol Endocrinol | 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) なし | 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Sakaguchi K, Maylem ERS, Tilwani RC, Yanagawa Y, Katagiri S, Atabay EC, Atabay EP, Nagano M | 4. 巻 90 |
| 2. 論文標題 Effects of follicle-stimulating hormone followed by gonadotropin-releasing hormone on embryo production by ovum pick-up and in vitro fertilization in the river buffalo (Bubalus bubalis) | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Anim Sci J | 6. 最初と最後の頁 690-695 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Abdel-ghani MA, Yanagawa Y, Balboula AZ, Katagiri S, Nagano M | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Astaxanthin improves the developmental competence of in vitro-grown oocytes and modifies the steroidogenesis of granulosa cells derived from bovine early antral follicles | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Reprod Fertil Dev | 6. 最初と最後の頁 272-281 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 NINPETCH Nattapong, BADRAKH Dagvajamts, HAY MAR KYAW, KAWANO Kohei, YANAGAWA Yojiro, NAGANO Masashi, KATAGIRI Seiji | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Leptin receptor expression and its change in association with the normalization of EGF profile after seminal plasma treatment in repeat breeder dairy cows | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 209 ~ 215 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2021-142 | 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 - |

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kawano K, Sakaguchi K, Ninpetch N, Furukawa E, Chelenga M, Yanagawa Y, Katagiri S |
| 2. 発表標題 Effects of cysteine on growth, developmental competence, and reduced glutathione levels of in vitro growth of oocytes under heat stress |
| 3. 学会等名 The 10th Sapporo Summer Seminar for One Health (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sakaguchi K, Otani Y, Kawano K, Yanagawa Y, Katagiri S, Telfer EE |
| 2. 発表標題 Exploring the utilisation of amino acids and their metabolites as predictors of follicle activation and growth during culture |
| 3. 学会等名 Fertility (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kawano K, Sakaguchi K, Ninpetch N, Yanagawa Y, Katagiri S |
| 2. 発表標題 Effects of high temperature in physiological range on amino acid metabolism of in vitro growing oocyte-cumulus-granulosa complexes derived from bovine early antral follicles |
| 3. 学会等名 The 49th Annual Conference of the International Embryo Technology Society (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 河野光平、坂口謙一郎、Nattapong Ninpetch、古川 瑛理、柳川洋二郎、片桐成二 |
| 2. 発表標題 暑熱ストレスが牛の初期胞状卵胞に由来する卵子-卵丘-顆粒層細胞複合体の酸化ストレスおよび抗酸化関連遺伝子の発現に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第115回 日本繁殖生物学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Phong VT, Kawano K, Yanagawa Y, Katagiri S |
| 2. 発表標題 Low progesterone during the growth period of ovulatory follicle reduces the endometrial epidermal growth factor concentration in dairy cows |
| 3. 学会等名 第115回 日本繁殖生物学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tanida T, Tagami T, Yanagawa Y, Katagiri S |
| 2. 発表標題 The effect of integrin binding domain peptide and C-terminal fragment of osteopontin on restoring the endometrial EGF abnormality in repeat breeder dairy cows |
| 3. 学会等名 31th World Buiatrics Congress, Madrid, Spain (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 谷田孝志、向野逸郎、中橋美貴子、宮野大輝、宮澤胡桃、柳川洋二郎、片桐成二 |
| 2. 発表標題 ホルスタイン種泌乳牛における受胎牛の受胎性予測指標としての胚移植日 の黄体血流量評価の有用性 |
| 3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 谷田孝志、小川理智、河野光平、國井宏樹、柳川洋二郎、片桐成二 |
| 2. 発表標題 授精時期の牛腔深部におけるオステオポンチン受容体遺伝子の発現 |
| 3. 学会等名 第115回日本繁殖 生物学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hay Mar Kyaw, Takayoshi Tagami, Yojiro Yanagawa, Seiji Katagiri |
| 2. 発表標題 Purification efficacy and effect of bovine milk osteopontin on the endometrial epidermal growth factor profile in repeat breeder dairy cows |
| 3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 谷田孝志、佐藤弘子、Hay Mar Kyaw、柳川洋二郎、田上貴祥、片桐成二 |
| 2. 発表標題 組換えオステオポンチンによる子宮内膜EGF濃度の正常化が14日目胚の生存性 と発育に及ぼす効果 |
| 3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 河野光平, 坂口謙一郎, Chelenga Madalitso, 古川瑛理, Nattapong Ninpetch, 柳川洋二郎, 片桐成二 |
| 2. 発表標題 暑熱負荷が牛の初期胎状卵胞に由来する卵子中の活性酸素種および還元型グルタチオン量に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古川瑛理、陳震、窪友瑛、Chelenga Madalitso、Wu Y、千葉仁志、柳川洋二郎、片桐成二、惠淑萍、永野昌志 |
| 2. 発表標題 第二胃内留置型自動体温測定器で測定したホルスタイン種経産牛の分娩前1週間の体温変化と分娩時間帯の関係 |
| 3. 学会等名 日本畜産学会第129回大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古川瑛理、陳震、窪友瑛、Chelenga Madalitso、Wu Yue、千葉仁志、柳川洋二郎、片桐成二、惠淑萍、永野昌志 |
| 2. 発表標題 乳牛の血漿遊離脂肪酸濃度上昇に伴う卵子エネルギー代謝関連脂質プロファイルの変化 |
| 3. 学会等名 第64回北海道生殖医学会学術講演会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Eri Furukawa, Zhen Chen, Tomoaki Kubo, Madalitso Chelenga, Yue Wu, Hitoshi Chiba, Yojiro Yanagawa, Seiji Katagiri, Shu-Ping Hui, Masashi Nagano |
| 2. 発表標題 Effects of days in milk and body condition score loss after parturition on oocyte triacylglycerol content in Holstein cows, |
| 3. 学会等名 International Embryo Technology Society 48th Annual Conference |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Eri Furukawa, Zhen Chen, Tomoaki Kubo, Madalitso Chelenga, Yue Wu, Hitoshi Chiba, Yojiro Yanagawa, Masashi Nagano, Shu-Ping Hui, Seiji Katagiri |
| 2. 発表標題 Relationship between lactation stages and phosphatidylcholine content of oocytes in Holstein dairy cows |
| 3. 学会等名 9th Sapporo Summer Symposium for One Health |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ninpetch N, Badrakh D, HAY MAR KYAW, Kawano K, Yanagawa Y, Katagiri S |
| 2. 発表標題 Risk factors for altered endometrial epidermal growth factor (EGF) recovery and subsequent fertility in dairy cows |
| 3. 学会等名 9th Sapporo Summer Symposium for One Health |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 谷田孝志, 佐藤弘子, Hay Mar Kyaw, 柳川洋二郎, 田上貴祥, 片桐成二 |
| 2. 発表標題 組換えオステオポンチンによる子宮内膜EGF濃度の正常化が14日目胚の生存性と発育に及ぼす効果 |
| 3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kawano K, Sakaguchi K, Furukawa E, Chelenga M, Yanagawa Y, Katagiri S |
| 2. 発表標題 The effects of heat exposure on the growth and developmental competence of oocytes derived from early antral follicles in dairy cows (Peter Farin Trainee Award受賞) |
| 3. 学会等名 The 46th Annual conference of International embryo technology society, New York, January 18-21, 2021 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 片桐成二 |
| 2. 発表標題 牛の暑熱ストレスと繁殖～シンポジウム開催にあたって |
| 3. 学会等名 獣医繁殖分科会シンポジウム、第163回日本獣医学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 柳川洋二郎，河野光平、坂口謙一郎、片桐成二 |
| 2. 発表標題 暑熱ストレスによる子宮機能異常を介した受胎性低下の機序 |
| 3. 学会等名 獣医繁殖分科会シンポジウム、第163回日本獣医学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐藤 弘子、Hay Mar Kyaw、柳川 洋二郎、永野 昌志、田上 貴祥、片桐 成二 |
| 2. 発表標題 組換えオステオポンチンによるリピートブリーダー牛の子宮内膜上皮成長因子(EGF)濃度正常化と受胎性回復効果の検証 |
| 3. 学会等名 第61回日本卵子学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 古川 瑛理、安田 奈絵、山田 淑子、石田 晃彦、渡慶次 学、渡邊 龍之介、篠原 禎忠、松田 憲司、野内 繁広、片桐 成二、柳川 洋二郎 |
| 2. 発表標題 乳汁中プロジェステロン濃度測定による発情回帰牛の摘発 |
| 3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 坂口 謙一郎、河野 光平、柳川 洋二郎、片桐 成二、永野 昌志 |
| 2. 発表標題 卵巢内の主席卵胞と黄体の存在が初期胞状卵胞由来卵子の核成熟能と顆粒層細胞の性ステロイドホルモン産生能に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 阪井 紀乃、奥山 みなみ、對馬 隆介、南家 夕子、篠原 明、古川 瑛理、河野 光平、柳川 洋二郎、檜原 久司、片桐 成二 |
| 2. 発表標題 精漿が豚の末梢血単核球中のサイトカイン発現および制御性T細胞に与える影響 |
| 3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 河野 光平、坂口 謙一郎、古川 瑛理、Madalitso Chelenga、柳川 洋二郎、片桐 成二 |
| 2. 発表標題 暑熱が乳牛の初期胞状卵胞に由来する卵子の発育、成熟および顆粒層細胞の性ステロイドホルモン産生能に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Madalitso Chelenga、坂口 謙一郎、古川 瑛理、柳川 洋二郎、片桐 成二、永野 昌志 |
| 2. 発表標題 Astaxanthin supplementation during IVG culture under different oxygen tensions promotes developmental competence of bovine oocytes derived from early antral follicles |
| 3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 片桐成二 |
| 2. 発表標題 精漿蛋白による子宮機能調節とその低受胎対策への応用 |
| 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 Katagiri S |
| 2. 発表標題 Repeat breeding: the cause and the possible treatment to restore fertility |
| 3. 学会等名 The 17th International Conference on Production Diseases in Farm Animals (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Katagiri S |
| 2. 発表標題 Repeat breeding caused by uterine dysfunction and its treatment |
| 3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of Korean Association for Buiatrics (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sakaguchi K, Yanagawa Y, Yoshioka K, Suda T, Kawano K, Katagiri S, Nagano M |
| 2. 発表標題 Effects of antral follicle count in ovaries on follicular development and endocrine dynamics of FSH and steroid hormones in cattle |
| 3. 学会等名 45th Annual Conference of the IETS (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤弘子, Hay Mar Kyaw, 柳川洋二郎, 永野昌志, 田上貴祥, 片桐成二 |
| 2. 発表標題 組換えオステオポンチンによる牛子宮内膜上皮成長因子濃度の正常化効果の検証 |
| 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 河野光平、柳川洋二郎、Nattapong Ninpetch、永野昌志、片桐成二 |
| 2. 発表標題 乳牛の子宮内膜組織血流量に影響を及ぼす因子の解析 |
| 3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中島愛理、菅野智裕、片桐成二、永野昌志、柳川洋二郎 |
| 2. 発表標題 牛性選別精子の卵管上皮細胞結合能および受精能獲得のフローサイトメトリーによる解析 |
| 3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Badrakh Dagvajants、柳川洋二郎、永野昌志、片桐成二 |
| 2. 発表標題 Identification of seminal plasma proteins to normalize endometrial epidermal growth factor concentrations in repeat breeder cows |
| 3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019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 | 柳川 洋二郎 (Yanagawa Yojiro) (20609656) | 北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 杉浦 智親 (Sugiura Tomochika) (40828258) | 酪農学園大学・獣医学群・助教 (30109) | |
| 研究分担者 | 奥山 みなみ (Okuyama Minami) (50756781) | 大分大学・医学部・助教 (17501) | |
| 研究分担者 | 平山 博樹 (Hirayama Hiroki) (60390861) | 東京農業大学・生物産業学部・教授 (32658) | |
| 研究分担者 | 永野 昌志 (Nagano Masashi) (70312402) | 北里大学・獣医学部・教授 (32607) | |
| 研究分担者 | 田上 貴祥 (Tagami Takayoshi) (70709849) | 北海道大学・農学研究院・助教 (10101) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|