

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03122

研究課題名(和文)精子と受精卵センシングによる受胎に向けた母ウシの免疫寛容活性化メカニズムの解明

研究課題名(英文) A mechanism for bovine maternal immune tolerance toward pregnancy via sensing sperm and embryo

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) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：ウシ受胎率改善戦略の1つとして、母ウシの初期胚センシングによる免疫寛容活性化を体系的に検証した。発見した子宮と卵管のTLR2を介した精子認識と、初期胚のIFNTによる子宮免疫寛容誘導に着目した。多面的アプローチの結果、子宮の精子センシングと自然免疫反応は、精子の子宮腺侵入に始まるカスケードであることを示した。精子TLR2活性化によって超活性化運動と受精率、胚盤胞への発生率が増加した。一方、初期胚が分泌するIFNTが好中球を刺激して、免疫細胞同士のシグナルを増幅する機構を発見した。以上から、母体、精子、受精卵の自然免疫システム活性化が受胎に向けた免疫寛容の最初の段階であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果から、ウシ母体、精子、受精卵の自然免疫システム活性化が受胎に向けた免疫寛容の最初の段階であることが明らかとなった。したがって、ウシ受胎率改善戦略の1つとして、母ウシの子宮に始まる弱い生理的な自然免疫応答を最適なタイミングで誘導することは、その後の1週間で起こる、初期胚が子宮に降りてゆき、その後の1週間で始まる着床・妊娠に向けた母体の胎児を受容する免疫寛容に移行するために極めて有効なアプローチとなる可能性が示された。期せずして、この新しい概念は、直近の数年間で世界中で支持され始めた。今後、安全で安心、低コストの技術開発に繋がる重要な科学基盤が確立したと考えられる。

研究成果の概要(英文)：As one strategy to improve bovine conception rates, we systematically examined the activation of immune tolerance by early embryo sensing in the mother cow. We focused on sperm recognition via TLR2 in the uterus and oviduct, and induction of uterine immune tolerance by IFNT in the early embryo. As a result of a multifaceted approach, we showed that uterine sperm sensing and innate immune response are a cascade that begins with sperm invasion of the uterine gland. Sperm TLR2 activation increased hyperactivation motility, fertilization rate, and blastocyst development rate. Meanwhile, we discovered a mechanism by which IFNT secreted by early embryos stimulates neutrophils to amplify signals between immune cells. These findings reveal that activation of the innate immune systems of the mother, sperm, and fertilized eggs is the first step in immune tolerance toward pregnancy.

研究分野：家畜繁殖学，生殖免疫学，内分泌学，繁殖病態生理学，配偶子

キーワード：精子 受精卵 免疫寛容 受胎 ウシ

1. 研究開始当初の背景

現代の高泌乳牛の低下した受胎率（経産牛は40%台、XY分離精液では20%台）を向上させる策を見つけるために、過去20年間、世界では「受精-卵管」、「着床-子宮」の2分野で集中的な研究が進んだが、未だに受胎率低下への対応策に至っていなかった。同時に、飛躍的に進むオミックス（Omics）技術によって、妊娠成立に至る複雑なメカニズムと膨大な分子間ネットワークが明らかになってきた。しかし、そこから受胎率改善（向上）の道筋は見えていない。現時点での最新の概念を土台として、受胎率を増加させるべく現実的な戦略が急務であった。上述のオミックスから見えてきたのは、受胎成立に向けた母体の様々な免疫反応である。受胎は、「**新しい生命体を母体（子宮）が受け入れるか、拒絶するか**」であることを考えれば、免疫システムの「**順序立った一連のカスケード**」が重要であることは必然である。「ウシの受胎に向けた母体の免疫応答は、人工授精で子宮内に精子が投与された瞬間から始まり、次の7日間で受精卵の存在を認識して寛容に強くシフトしてゆく、一連のカスケードである。それを活性化する方法を得るためにコアのメカニズムを解明して、畜産技術開発の基盤を提供（トランスレーショナル）すること」を目指した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ウシの人工授精から始まる7日間で起こる母体の精子と受精卵センシングによる免疫応答システムの詳細を解明し、そのキーとなる現象を活性化することで、受胎成立に必要な母体免疫寛容を促進するアプローチを示すことであった。ウシ受胎率改善戦略の1つとして、母ウシの初期胚センシングによる免疫寛容活性化を体系的に検証することを目的とした。本企画は、「母ウシの自然免疫システムが精子により活性化され、次の7日間で受精卵の存在を認識して受胎成立に向けた寛容に強くシフトする」という大仮説を、(1)子宮の精子センシングと自然免疫反応、(2)受精での精子センシング、(3)子宮の初期胚センシングによる母体免疫寛容誘導、について詳細を解明し、(4)得た知見から導いた手法を組合わせてウシ受精卵移植試験をおこなうことで、受胎率改善戦略を示し、家畜生産性向上に寄与する基礎的な科学情報を提供することを目指した。

3. 研究の方法

(1)子宮の精子センシングと自然免疫反応：

ウシ子宮の2つの *in vitro* 系（上皮細胞培養系：BUEC、組織培養による *ex-vivo*）で、TLR2 特異的なアゴニスト（PAM）とエンドトキシン（ペプチドグリカン：PGN）、アンタゴニストを駆使して、精子刺激が引き起こす弱い炎症反応に関わる精子頭部膜上および子宮上皮が分泌する内因性のリガンドの特定を試みた。特に、ヒアルロン酸（HA）断片、HSP70、CD44 を中心に TLR2 結合と細胞内シグナルを解析し、精子自身が誘導する細胞反応に近いモデルを構築した。TLR2 に結合して精子同様の炎症を誘導する PAM と PGN の作用の詳細な分子情報は、子宮の精子への炎症反応を似せるアプローチを決める重要な土台となる。この知見をもとに、精子-TLR2 相互作用のコンピューターシミュレーション（*in-silico*）解析を行い、応用に向けた結合分子合成の可

能性も検討することとした。R2年度には、ウシ子宮上皮細胞に加えて、ウシ精子頭部にも TLR2 が発現していることを発見した。R3年度には、精子 TLR2 の精子機能と子宮上皮との免疫クロストークへの関与についての検証に着手したが、R4年度に完遂した。TLR2 特異的なアゴニスト(PAM) とアンタゴニスト(Cu-CPT22)を駆使して、CASA システムを用いた「精子運動解析」を進めたところ、TLR2 刺激が精子運動性を変化させたので、この現象が精子の子宮腺への侵入を促進して炎症反応を誘導することを想定した。

(2)受精での精子センシング：

ウシ体外受精系を活用して、TLR2 アゴニスト(PAM)とアンタゴニスト(Cu-CPT22)によって、受精する精子が卵子-卵丘細胞複合体(COC)に受容されるとき、免疫システムと TLR2 の関係について詳細を調べ、受精率の促進の新しい基盤を得る。体外受精・体外発生培養系に加え、精子受精能獲得の要素である「先体反応」と CASA システムを用いた「精子運動解析」による「超活性化」についても詳細に調べる。R3年度にウシ体外受精系を活用して、精子の TLR2 アンタゴニストによるレセプター遮断によって、受精する精子の卵子透明帯への侵入が抑制され、一方、TLR2 アゴニストによるレセプター活性化は、これを刺激して受精率と胚盤胞への発生率が増加した。R4年度は、受精卵にも TLR2 発現を見出したことから、受精卵の TLR2 活性化による発生能と胚盤胞の質について詳細を検証することとした。特に、アポトーシスの発生度合や発生速度、受精卵移植後の妊娠に関わるとされる指標遺伝子群について解析することとした。

(3)子宮の初期胚センシングによる母体免疫寛容誘導：

初期胚が子宮に降りてきた直後の数日間で、IFNT が活性化する未知の子宮内カスケードの主要なシステムを解明し、母体の全身系にいたる免疫寛容の増幅促進の基盤を確立することを目指した。特に重要な焦点は、初期胚が分泌した微量の IFNT が少数の免疫細胞を刺激して、その後、迅速に免疫細胞同士のコミュニケーションにより全身系の免疫システムを「寛容型」に誘導するメカニズムである。研究分担者らは、着床開始時のウシ子宮内の細胞外小胞(EV)に miRNAs と共に IFNT が取り込まれていることを発見している。私たちは、初期胚が子宮内で分泌し始めた微量の IFNT が、免疫細胞間の IFNT シグナルのスイッチを入れて全身系へ増幅する機構は、このメカニズムが中心的に関わっていると考えており、免疫細胞培養系で順序立てて現象を検証した。初期胚が子宮に降りてきた直後の数日間で、IFNT が活性化する未知の子宮内カスケードの主要なシステムを解明し、母体の全身系にいたる免疫寛容の増幅促進の基盤を示すことを焦点とした。これまでに、初期胚が分泌した微量の IFNT が少数の好中球を刺激して、迅速に免疫細胞同士のコミュニケーションによりシグナルを増幅できる機能を持つこと、受精 7 日後の子宮内の初期胚は、子宮液のタンパク動態と miRNA 分布を大きく変化させることを明らかにできた。R4年度は、これらの状況証拠の上に、ウシ子宮内に、超微量の IFNT を投与して、受精卵が存在しない状況での IFNT のみが翌日の子宮液環境に及ぼすインパクトを詳細に調べることにした。

4 . 研究成果

ウシ母体の精子と受精卵センシングによる免疫応答システムのキーとなる現象を活性化して、受胎成立に必要な母体免疫寛容を促進するアプローチを示すことを目的とした。

(1) 子宮の精子センシングと自然免疫反応：ウシ子宮の 2 つの in vitro 系(単層培養系と ex-

vivo系)で、TLR2 特異的なエンドトキシン(ペプチドグリカン:PGN)が、精子と子宮内膜の相互作用に及ぼす影響を検証した。CD44 と TLR2 が結合した細胞内シグナルを解析し、精子がこれらの分子と相互作用することを示した。PGN は CD44 と結合して TLR2 に作用し精子同様の炎症を誘導すると予想したが、反対に子宮の精子への炎症反応を完全に遮断したことから、むしろ潜在性子宮内膜炎の状況を反映する可能性が示された。初年度に発見した精子 TLR2 と子宮自然免疫応答の関わりを詳細に検証した結果、精子 TLR2 活性化は子宮腺への侵入と炎症反応誘起を促進し、遮断は反対に侵入と炎症反応誘起を減少させた。さらに、TLR2—リガンドの相互作用のコンピューターシミュレーション(in-silico)解析を行い、これらの免疫応答の分子メカニズムに子宮で分泌されるヒアルロン酸とその受容体である CD44 との結合が関係することを突き止めた。R2 年度に発見したウシ精子 TLR2 の精子機能と子宮上皮との免疫クロストークへの関与について検証した。精子 TLR2 を活性化すると、精子運動性が受精能獲得に必要な超活性化型に変化して、受精時に卵子侵入が促進されたことと類似して、子宮腺への侵入が促進された。以上から精子 TLR2 は精子による子宮内炎症反応調節に関わることが示唆された。

(2)受精での精子センシング:ウシ体外受精系を活用して、TLR2 アゴニスト(PAM)によって精子 TLR2 を活性化して受精すると、精子内 Ca²⁺ 濃度上昇と卵子透明帯への侵入が促進され、受精率・発生率が上昇することが明らかとなった。一方、精子 TLR2 遮断によって、受精する精子の卵子透明帯への侵入が抑制され、受精率と胚盤胞への発生率が減少した。したがって、精子 TLR2 が透明帯侵入の際に完遂する先体反応促進と関係することが分かった。以上から、精子 TLR2 活性化は生体内での精子受性能獲得に関与していることが考えられた。加えて、受精卵も TLR2 を有し、その活性化によって発生能が向上した。今後、アポトーシスの発生度合や発生速度、受精卵移植後の妊娠に関わるとされる指標遺伝子群について解析する必要がある。

(3)子宮の初期胚センシングによる母体免疫寛容誘導:初期胚が分泌した微量の IFNT が少数の免疫細胞(PMN)を刺激して、その後、迅速に PMN 同士のコミュニケーションで IFNT シグナルを増幅して免疫システムを「寛容型」に誘導するメカニズムを見出した。さらに、受精卵移植供卵牛の 10 個前後の初期胚が存在する Day7 の子宮灌流液を解析し、細胞外小胞(EV)と miRNAs が増加し、好中球機能に関する要因が多く誘導されることも分かった。この子宮かん流液についてプロテオームおよび miRNAseq 分析を行い、その結果をバイオインフォマティックス解析した。その結果、自然免疫細胞である好中球の機能が大きく増幅することが示され、初期胚が子宮内で分泌する微量の IFNT が、自然免疫細胞間の IFNT シグナルのスイッチを入れて全身系へ増幅する機構の存在が示唆された。R4 年度には、ウシ子宮内に超微量 IFNT を投与して、受精卵が存在しない状況で IFNT が子宮上皮の Apolipoprotein-A1 分泌を刺激し、このタンパクが子宮免疫環境を強く抗炎症性に誘導する因子の 1 つであることが証明された。

以上の一連の多角的解析によって、「母ウシの自然免疫システムが精子により活性化され、次の 7 日間で受精卵の存在を認識して受胎成立に向けた寛容に強くシフトする」という大仮説を、(1)子宮の精子センシングと自然免疫反応、(2)受精での精子センシング、(3)子宮の初期胚センシングによる母体免疫寛容誘導、について詳細を解明し、子宮においても、精子・受精卵においても、自然免疫受容体 TLR2 が生理的な受精に関わる現象の重要なセンサーの 1 つであることが明らかとなった。さらに、母体においても、子宮内での初期胚認識が自然免疫細胞である好中球によ

って初期の認識が増幅され、徐々に全身系の免疫寛容型にシフトしてゆく機構の存在が伺われた。本研究成果は、自然免疫受容体 TLR2 を適度に活性化することは、その後の受精、初期胚認識などの妊娠成立に至る免疫カスケードを強化することができる可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Akthar Ihshan, Marey Mohamed A., Kim Yejin, Shimada Masayuki, Suarez Susan S., Miyamoto Akio	4. 巻 34
2. 論文標題 Sperm interaction with the uterine innate immune system: toll-like receptor 2 (TLR2) is a main sensor in cattle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproduction, Fertility and Development	6. 最初と最後の頁 139 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1071/RD21265	査読の有無 無
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 McGlade Emily A., Miyamoto Akio, Winuthayanon Wipawee	4. 巻 11
2. 論文標題 Progesterone and Inflammatory Response in the Oviduct during Physiological and Pathological Conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1075 ~ 1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11071075	査読の有無 無
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 MAREY Mohamed A., MA Dongxue, YOSHINO Hitomi, ELESH Ibrahim F., ZINNAH Mohammad A., FIORENZA Mariani F., MORIYASU Satoru, MIYAMOTO Akio	4. 巻 69
2. 論文標題 Sperm induce proinflammatory responses in the uterus and peripheral blood immune cells of artificially inseminated cows	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 95 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2022-124	査読の有無 無
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 Rashid Mohammad B., Marey Mohamed A., Fukuda Kenji, Haneda Shingo, Kusama Kazuya, Shimada Masayuki, Imakawa Kazuhiko, Miyamoto Akio	4. 巻 88
2. 論文標題 Intrauterine infusion of low levels of interferon tau on day 8 post estrus stimulates the bovine endometrium to secrete apolipoprotein A1: A possible implication for early embryo tolerance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13592	査読の有無 無
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 Elweza Ahmed E., Marey Mohamed A., Elesh Ibrahim F., Zinnah Mohammad A., Akthar Ihshan, Kanno Chihiro, Takagi Mitsuhiro, Miyamoto Akio	4. 巻 107
2. 論文標題 Zearalenone interferes with the sperm-triggered inflammation in the bovine uterus in vitro: Negative impact on sperm motility and survival	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Toxicology	6. 最初と最後の頁 81 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reprotox.2021.12.001	査読の有無 無
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 Fiorenza MF, Amaral CS, Anuncao ARA, Portela VVM, Marey MA, Miyamoto A, Antoniazzi AQ.	4. 巻 18
2. 論文標題 Possible impact of neutrophils on immune responses during early pregnancy in ruminants.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animal Reproduction	6. 最初と最後の頁 e20210048.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1590/1984-3143-AR2021-0048	査読の有無 無
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 Ma D, Marey MA, Shimada M, Miyamoto A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Toll-like receptor 2 is involved in Calcium influx and acrosome reaction to facilitate sperm penetration to oocytes during in vitro fertilization in cattle.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 810961
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 無
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 Kusama K, Rashid MB, Kowsar R, Marey MA, Talukder AK, Nagaoka K, Shimada M, Khatib H, Imakawa K, Miyamoto A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Day 7 embryos change the proteomics and exosomal micro-RNAs content of bovine uterine fluid: Involvement of innate immune functions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 676791
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 無
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 Fiorenza MF, Marey MA, Rashid MB, Zinnah MA, Ma D, Morillo VA, Kusama K, Shimada M, Imakawa K, Antoniazzi AQ, Miyamoto A.	4. 巻 553
2. 論文標題 Neutrophils recognize and amplify IFNT signals derived from day 7 bovine embryo for stimulation of ISGs expression in vitro: A possible implication for the early maternal recognition of pregnancy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Comm	6. 最初と最後の頁 37-43
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 無
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 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 589-597
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 Zinnah MA, Marey MA, Akthar I, Elesh IF, Matsuno Y, Elweza AE, Ma DX, Fiorenza MF, Sasaki M, Shimada M, Imakawa K, Miyamoto A.	4. 巻 532
2. 論文標題 Peptidoglycan disrupts early embryo-maternal crosstalk via suppression of ISGs expression induced by interferon-tau in the bovine endometrium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Comm	6. 最初と最後の頁 101-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.006	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 該当する

1. 著者名 Morillo VA, Akthar I, Fiorenza MF, Takahashi K, Sasaki M, Marey MA, Suarez SS, Miyamoto A.	4. 巻 87
2. 論文標題 Toll like receptor 2 mediates the immune response of the bovine oviductal ampulla to sperm binding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 1059 ~ -1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23422	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, Mansouri A, Sadeghi N, Abadi MHA, Ghoreishi SM, Sadeghi K, Miyamoto A.	4. 巻 10
2. 論文標題 A multilevel analysis identifies the different relationships between amino acids and the competence of oocytes matured individually or in groups	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73225-7	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 Elesh IF, Marey MA, Zinnah MA, Akhtar I, Kawai Naim TF, Goda W, Abou Rawash AR, Sasaki M, Shimada M, Miyamoto A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Peptidoglycan Switches Off the TLR2-Mediated Sperm Recognition and Triggers Sperm Localization in the Bovine Endometrium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 619408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.619408	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, Ronasi S, Sadeghi N, Sadeghi K, Miyamoto A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Epidermal growth factor alleviates the negative impact of urea on frozen-thawed bovine sperm, but the subsequent developmental competence is compromised	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83929-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

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 1)Miyamoto A, Akhtar I, Marey MA, Kim Y, Shimada M, Suarez SS.
2. 発表標題 Sperm interaction with the uterine innate immune system: Toll-like receptor 2 (TLR2) is a main sensor in cattle.
3. 学会等名 48th Annual Conference of International Embryo Technology Society (IETS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 2)Miyamoto A, Talukder AK, Marey MA, Shirasuna K, Kusama K, Shimada M, Imakawa K.
2. 発表標題 Roadmap to pregnancy in the first 7 days post-insemination in the cow: Immune cross-talk in the corpus luteum, oviduct and uterus.
3. 学会等名 19th International Congress on Animal Reproduction (ICAR) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 6)Akthar I, Sumitani M, Aoki R, Shimada M, Miyamoto A.
2. 発表標題 Sperm penetrate the uterine glands and induce uterine secretions that enhances other sperm hyperactivation and death.
3. 学会等名 第115回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyamoto A, Akthar I, Marey MA, Kim Y, Shimada M, Suarez SS.
2. 発表標題 Sperm interaction with the uterine innate immune system: Toll-like receptor 2 (TLR2) is a main sensor in cattle.
3. 学会等名 48th Annual Conference of International Embryo Technology Society (IETS), Savannah, Georgia USA. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akthar I, Kim Y, Umehara T, Marey MA, Shimada M, Miyamoto A.
2. 発表標題 Activation of sperm toll-like receptor 2 induces the mucus penetrating ability and subsequent sperm-induced uterine gland inflammatory responses in cattle.
3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会、2021.9.21-9.24、京都大
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ma D, Marey MA, Akthar I, Shimada M, Miyamoto A.
2. 発表標題 Sperm TLR2 regulates Ca ²⁺ influx and acrosome reaction to facilitate sperm penetration to oocytes during in vitro fertilization in cows.
3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会、2021.9.21-9.24、京都大
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Marey MA, Ma D, Yoshino H, Elesh IF, Moriyasu S, Miyamoto A.
2. 発表標題 In vivo dynamics of sperm-induced inflammatory responses in the uterus and peripheral blood immune cells in artificially inseminated cows.
3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会、2021.9.21-9.24、京都大
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akthar I.
2. 発表標題 Toll-like receptor 2 of bull sperm and uterus co-regulates sperm sensing by uterine gland to trigger the innate immune responses.
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Marey MA.
2. 発表標題 Intrauterine infusion of interferon-tau stimulates bovine endometrium to release apolipoprotein A-1 for embryo tolerance.
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kim Y.
2. 発表標題 Toll-like receptor 2 of sperm is involved in sperm attachment to bovine oviductal epithelial cells.
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ma D.
2. 発表標題 TLR2 pathway is involved in sperm acrosome reaction for penetration through zona pellucida for fertilization.
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mansouri A.
2. 発表標題 In silico molecular mechanism of sperm-endometrium interaction: Role of endogenous and exogenous agents in CD44-TLR2 interaction.
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zinnah MA.
2. 発表標題 Peptidoglycan disrupts the signals of embryo-secreted interferon-tau in the bovine endometrium.
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

特になし。

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	今川 和彦 (Imakawa Kazuhiko) (00291956)	東海大学・総合農学研究所・特任教授 (32644)	
研究分担者	島田 昌之 (Shimada Masayuki) (20314742)	広島大学・統合生命科学研究科(生)・教授 (15401)	
研究分担者	草間 和哉 (Kusama Kazuya) (30579149)	東京薬科大学・薬学部・講師 (32659)	

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
---------	---------