

(別紙1)

学位論文審査の結果の要旨	
専攻	畜産衛生学専攻 (博士後期課程)
氏名	Rasoul KOWSAR
審査委員署名	主査 宮本 明夫 副査 清水 隆 副査 口田 圭吾 副査 松井 基純 副査 浦島 匡
題目	Control mechanism of bovine oviduct function by the immune system (ウシ卵管機能の免疫システムによる調節機構)
審査結果の要旨 (1,000字程度)	
<p>卵管は配偶子の活性化と輸送、精子の受精能獲得、受精、そして初期胚の発生のための最適な微環境を維持しており、この調節は受精と妊娠の成功に決定的な役割を果たす。卵管は通常時は無菌的環境と考えられるが、一方で、子宮や腹腔、あるいは排卵時の卵胞液などからの病原体やエンドトキシンなどに曝される可能性がある。さらに、免疫学的には精子は同種異系、受精卵は半同種異系とも考えられる。したがって、卵管の上皮細胞は、これら双方に対して、全く異なる調節をする免疫システムを備えていなければならない。言い換えれば、病態生理的な反応と生理的な反応の2つである。</p> <p>論文として申し分ないことを認めた。</p> <p>第2章では、ウシ卵管組織内における免疫細胞、特に好酸球の局在と卵管部位や発情周期によるその変動を調べた。その結果、好酸球は、排卵直後の時期に同じ側の卵管采でその数が増加している事が明らかになった。これは、排卵された卵子と卵胞液に含まれる因子が、好酸球の移動を刺激したと考えられた。</p>	

第3章では、大腸菌由来のリポポリサッカライド (LPS) をウシ卵管上皮細胞 (BOEC) を培養下で刺激し、炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの増減を調べた。まず、免疫組織化学によって LPS の受容体である Toll-like receptor 4 (TLR-4) が特に卵管上皮細胞において強く発現することを示した。BOEC は、LPS (10 ng/ml) 刺激に対して、TLR-4、Cox-2、IL1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  などの炎症性因子の発現を増加させた。一方、LPS (100 ng/ml) 刺激に対しては、TLR-2、PGES、IL-4、IL-10 などの抗炎症性因子の発現を増加させた。さらに、排卵に必要な LH は、抗炎症性因子を誘導した。以上の結果から、卵管内の免疫環境は、生理的状态下では基本的には抗炎症性であるが、低濃度のエンドトキシンには炎症性の反応を起こし、高濃度のエンドトキシンには、むしろ抗炎症性の反応によって、過剰な炎症反応を納めるような恒常性維持の調節が働く可能性が示された。

第4章では、炎症の際に肝臓から分泌される急性タンパクである alpha 1-acid glycoprotein ( $\alpha$ 1-AGP) について、BOEC 培養系で調べた。その結果、 $\alpha$ 1-AGP がウシ卵管上皮細胞で分泌される事が始めて示された。LPS は  $\alpha$ 1-AGP 発現と分泌を刺激し、 $\alpha$ 1-AGP は BOEC の LPS で誘導される TLR-4 と IL1 $\beta$  の炎症性因子の発現をさらに増加させたが、TLR-2 と TNF $\alpha$  発現を強く抑制した。これらは、 $\alpha$ 1-AGP がウシ卵管内で局所的に合成分泌され、その免疫システムの調節に関わっている事を示した最初の知見である。

第5章では、受精後の5日間を卵管内で発育する初期胚が微量ながら産生すると考えられる Interferon-tau (IFN $\tau$ ) が BOEC の免疫システムに与える効果について検証した。極めて低濃度の IFN $\tau$  (10-100 pg/ml) が、BOEC の抗炎症性の反応を誘導した。この事実は、卵管内で発育する初期胚は IFN $\tau$  を通じて自らの微環境を抗炎症性に誘導して、生存・発育に適した状態にしている可能性を示唆している。

以上の一連の研究から、ウシ卵管上皮細胞は、病態生理的あるいは生理的な刺激に対して極めて感受性の高い免疫システムを備えている事が示された。これは、高泌乳牛における濃厚飼料多給による代謝病、また多発する周産期病による感染が、受精と初期胚発生の際である卵管の免疫環境に強い負のインパクトを持つ可能性を示しており、乳牛の健康と繁殖の基礎概念の構築に大きく貢献するものと考えられる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が帯広畜産大学大学院畜産学研究所の学位論文として申し分ないことを認めた。

#### 学位論文の基礎となる学術論文

- 1) 題目 Regulation of innate immune function in bovine oviduct epithelial cells in culture: The homeostatic role of epithelial cells in balancing Th1/Th2 response.

著者 Rasoul Kowsar, Nina Hambruch, Jinghui Liu, Takashi Shimizu, Christiane Pfarrer, and Akio Miyamoto.

学術雑誌 Journal of Reproduction and Development

(巻・号・頁) 59.5 First released 2013/06/21. <http://dx.doi.org/10.1262/jrd.2013-036>

発行年月 2013年10月に発行予定