

平成30年 8月 1日

学 長 殿

主 査

学位論文審査の要旨及び結果並びに最終試験の
結果について（報告）

平成30年 7月 18日付けで依頼されました下記の者の学位論文審査
の要旨及び結果並びに最終試験の結果を別紙のとおり報告いたします。

記

専 攻 畜産衛生学専攻（博士後期課程）

氏 名 RASHID Md. Bazlar

(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	RASHID Md. Bazlar
審査委員署名	主査 宮本明夫 副査 浦島 匠 副査 福田 健二 副査 川島 千帆 副査 松井 基純
題目	The role of interferon-tau (IFNT) secreted from Day-7 embryo in uterine immune modulation in cattle (ウシの7日目の初期胚から分泌されるインターフェロン・タウの子宮内免疫調節の役割)
審査結果の要旨 (1,000字程度)	
<p>子宮内での初期胚と母体間の免疫調節は、ウシの妊娠成立に極めて重要である。子宮内での免疫応答の混乱は初期胚の拒絶反応に繋がるかもしれない。ウシ初期胚は母体の免疫システムと生物活性を持つ分子による対話によって、自身への免疫応答を変更させる必要がある。インターフェロン・タウ (IFNT) は、初期胚の栄養膜細胞から分泌される分子であり、免疫細胞の機能を抑制することが解ってきた。したがって、ウシ子宮内に浮遊する初期胚が分泌する、ごく微量の IFNT が、局所の子宮上皮細胞や免疫細胞に作用して、着床に向けた母体の免疫システム調節に関わっている可能性がある。しかしながら、初期胚が卵管から子宮に降りてきても間もない受精後7日目の、初期胚と子宮の免疫クロストークの存在とそのメカニズムについては知られていない。本研究では、受精後7日目のウシ初期胚からごく微量の IFNT が分泌されており、子宮上皮と免疫細胞は、そのシグナルを認識して、子宮内の免疫環境を着床に向けた寛容型にシフトすることに関わっているのではないかと考えた。この仮説を検証するために、以下に述べる生体モデルと細胞培養モデルを用いた。</p> <p>第1章では、ウシの受精卵移植用の過剰排卵処置をした供卵牛を生体モデルとして活</p>	

用した。受精後 7 日目の複数の受精卵回収の際の子宮灌流液を用いて、リンパ球と単核球からなるウシ PBMC を培養して、遺伝子発現を調べた。対照群として、同様に処理した人工授精を行わないウシを設定した。その結果、IFNT で刺激される遺伝子 (*ISG15*, *OAS1*) の発現が増加し、同時に、炎症性サイトカイン遺伝子 (*TNFA*, *IL1B*) が抑制され、寛容に関わる Th2 サイトカイン遺伝子 (*IL10*) が刺激された。この作用は、ウシ IFNT 抗体で消失したことから、本作用は、主に IFNT によるものであることが伺われた。さらに、培養されたウシ子宮上皮細胞 (BUEC) をウシ IFNT (100 pg/ml) で刺激し、その培養上清で PBMC を培養したところ、上述の子宮灌流液と同様の PBMC への影響が確認された。加えて、IFNT (100 pg/ml) で直接 PBMC を刺激しても、同様の影響が見られた。以上の結果から、ウシ子宮内では、受精後 7 日目の初期胚から分泌されたごく微量の IFNT は、子宮局所の免疫クロストークに直接関わっていることが示唆された。

第 2 章では、IFNT (100 pg/ml) を発情周期の 8 日目のウシの子宮内に直接投与して、1 日後に得た子宮灌流液で PBMC を培養して、遺伝子発現を調べた。その結果、IFNT で刺激される遺伝子 (*ISG15*, *OAS1*) の発現が増加し、同時に、炎症性サイトカイン遺伝子 (*TNFA*, *IL1B*) が抑制され、寛容に関わる Th2 サイトカイン遺伝子 (*TGFBI*) および *PTGES* が刺激された。以上の結果から、低濃度のウシ IFNT は、ウシ子宮内で免疫寛容にシフトするための調節因子として作用する可能性が示された。

以上の一連の知見から、ウシ子宮内の局所免疫システムは、受精後 7 日目の初期胚を認識する能力を備えており、着床に向けて初期胚を寛容する局所免疫環境を整えることが伺われた。さらに、初期胚から分泌される微量の IFNT が、その重要なコミュニケーション因子の 1 つであることが初めて示された。したがって、本研究の知見は、ウシの初期妊娠に関わる子宮が備える初期胚の認識システムの一部を明らかにし、高泌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た。

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 畜産学研究科 博士後期課程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

題目 : Evidence that interferon-tau secreted from Day-7 embryo *in vivo* generates anti-inflammatory immune response in the bovine uterus.

著者 : Mohammad B. Rashid, Anup K. Talukder, Kazuya Kusama, Shingo Haneda, Toshiro Takedomi, Hitomi Yoshino, Satoru Moriyasu, Motozumi Matsui, Masayuki Shimada, Kazuhiko Imakawa and Akio Miyamoto.

学術雑誌名 : Biochemical and Biophysical Research Communications

(巻・号・頁) (500 ・ 4 ・ 879 ~ 884)

発行年月 2018 年 6 月

(別紙2)

最終試験の結果の要旨	
専攻	畜産衛生学専攻（博士後期課程）
氏名	RASHID Md. Bazlar
審査委員署名	主査 <u>宮本 明夫</u> 副査 <u>浦島 匠</u> 副査 <u>福田 健二</u> 副査 <u>川島 千帆</u> 副査 <u>松井 基純</u>
実施年月日	平成30年 8月 1日
試験方法 (該当のものを○で 囲むこと)	<input checked="" type="radio"/> 口頭 <input type="radio"/> 筆記
要 旨	
<p>主査および副査の5名は、学位申請者に対し、講義棟25番教室において、学位申請者本人に口頭発表による学位論文内容の説明を行わせ、その内容について質疑応答を行った。また、関連する専門知識について口頭により試問を行った。</p> <p>その結果、学位申請者が帯広畜産大学大学院畜産衛生学専攻博士後期課程の修了者としてふさわしい学力および見識を有すると判断し、博士（畜産衛生学）の学位を授与するに値すると判断した。</p>	