

令和2年10月20日

学 長 殿

主 査 宮本 明夫

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）

令和2年10月9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 ZINNAH Mohammad Ali

## (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	ZINNAH Mohammad Ali
審査委員署名	主査 <u>宮本 明夫</u> 副査 <u>西田 武弘</u> 副査 <u>川島 千帆</u> 副査 <u>南保 泰雄</u> 副査 <u>福田 健二</u>
題目	Disruption of early embryo-maternal crosstalk via peptidoglycan in the infected uterus in the cow (細菌感染したウシ子宮内におけるペプチドグリカンによる初期胚-母体のクロストーク阻害)
審査結果の要旨(1,000字程度)	
<p>初期胚と母体の双方向のコミュニケーションは、妊娠を適切に母体で認識し成功させるために極めて重要である。反すう動物の初期胚と母体の生体分子による対話は、初期胚の栄養膜細胞からインターフェロンタウ(IFNT)が分泌され、妊娠認識シグナル伝達分子として機能している。ウシでは分娩後、膣の開口部は開いたままであり、分娩房の常在菌が子宮に侵入し感染症を引き起こす可能性がある。さらに、妊娠子宮は元来、無菌ではなく <i>Trueperella pyogenes</i> を含む多数の細菌が存在しており、分娩後に複雑な環境となる。これらの細菌が子宮内に残り、増殖し続けると、細菌の細胞主成分であるペプチドグリカン(PGN)は、子宮内に残る副産物として継続的に生成される。本研究では、子宮内環境の PGN の存在が初期胚由来の IFNT を介した胚-母体の免疫クロストークに有害な影響を与えると仮定し、<i>in vitro</i> および <i>ex vivo</i> モデルによって検証した。</p> <p>第1章では、初期胚を培養した上清(ECM)を使用して、超低濃度 PGN(10 pg/ml)の存在下での子宮内膜上皮細胞(BEEC)に対する影響を <i>in vitro</i> で24時間培養して確認した。BEECをリアルタイムPCRで解析した結果、ECMがIFNTシグナル伝達の主要因子である <i>ISG(OAS1)</i> および <i>ISG15</i> および <i>STAT1</i> の mRNA 発現を強く誘導することが示された。一方、PGNの存在</p>	

は、BEECにおける ISGと STAT1の誘導を大幅に抑制した。以上の結果より、ECM には初期胚から分泌された IFNT が含まれており、IFNT シグナル伝達が超低濃度の PGN の存在で遮断されることが強く示唆された。

第2章では、初期胚から分泌される IFNT について、超低濃度 PGN (10 pg/ml) の存在下で、*in vitro*での BEEC 細胞培養系、そして *ex vivo*での子宮内膜小片の器官培養系の2つの実験モデルを用いて直接的な影響を検証した。第1章と同様の条件で、PGN の存在下で BEEC を IFNT で刺激した。*Ex vivo*系には黄体期の健康な子宮から8 mm の生検パンチで子宮内膜組織のディスクを分離し12時間培養した。その結果、*in vitro*と *ex vivo*の双方で、IFNT が IFN 刺激遺伝子および STAT1の発現を刺激し、PGN の存在は両方のモデルでこれらを大幅に抑制した。両モデルにおいて、PGN は炎症性サイトカイン (TNFA および IL1B) または TLR2 (PGN 受容体) の mRNA 発現を全く刺激しなかった。OAS1 タンパク質は、免疫蛍光法により子宮内膜小片の内腔側の上皮で強い発現が確認され、PGN はこれを完全に抑制した。

本研究における一連の結果は、低レベルの PGN の存在が、初期胚由来 IFNT シグナルを子宮内膜での ISG 発現レベルで完全に抑制し、それによってウシの子宮内膜上皮の初期胚受容性および初期胚-母性クロストークを妨げる可能性を示しており、このことが妊娠の失敗につながると考えられた。

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十分価値があると認めた。

#### 学位論文の基礎となる学術論文

題目: Peptidoglycan disrupts early embryo-maternal crosstalk via suppression of ISGs expression induced by interferon-tau in the bovine endometrium.

著者: Mohammad A. Zinnah, Mohamed A. Marey, Ihshan Akhtar, Ibrahim F. Elesh, Yuta Matsuno, Ahmed E. Elweza, Dongxue Ma, Mariani Fiorenza, Motoki Sasaki, Masayuki Shimada, Kazuhiko Imakawa, Akio Miyamoto.

学術雑誌名: Biochemical and Biophysical Research Communications

(巻・号・頁) (532 巻・1 号・101-107 頁)

発行年月 オンライン公表 2020 年 8 月 20 日 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.006>

(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	ZINNAH Mohammad Ali
審査委員署名	主査 宮本 明夫 副査 西田 武弘 副査 川島 千帆 副査 南保 泰彦 副査 福田 健二
実施年月日	令和 2年 10月 19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>	