

氏名	酒井 駿介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	農学
学位授与番号	博甲第 6422 号
学位授与の日付	2021年 3月25日
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Alteration of immune responses in bovine endometrial cells under hyperthermia conditions (暑熱環境下におけるウシ子宮内膜細胞の免疫応答変化)
論文審査委員	教授 西野 直樹 教授 舟橋 弘晃 准教授 畑生 俊光 教授 木村 康二
<b>学位論文内容の要旨</b>	
<p>地球温暖化による気温の上昇は畜産業に莫大な損失を与えており、家畜に対する暑熱ストレスの影響は世界中で緊急の課題として扱われている。ウシにおいて、分娩後の子宮内細菌感染によって発症する子宮内膜炎は空胎期間を延長させ、受胎率低下の一因となる。近年、ウシは夏季に子宮内膜炎を発症するリスクが高い事、発症した場合、その症状が長期化することが報告された。子宮内膜炎を治癒するために子宮内膜細胞は細菌を認識し、MCP1, IL-6 および IL-8 などの Chemokine を分泌する。これによって主に細菌が存在する子宮内膜上皮層直下まで免疫細胞を誘引し、細菌を除去する。本研究では、子宮内膜における一連の免疫反応に暑熱ストレスが影響することが夏季の子宮内膜炎症状長期化の一因になると考えた。この仮説を証明するために、単離した子宮内膜上皮および間質細胞における Chemokine 産生に対する暑熱ストレスの影響およびその制御メカニズムを検討した。</p> <p>暑熱環境下における子宮内膜上皮および間質細胞の Chemokine 産生を調べたところ、子宮内膜上皮細胞において LPS による IL-6 産生増加が暑熱ストレスにより抑制された。子宮内膜上皮細胞における IL-8 産生に対して暑熱ストレスは影響を及ぼさず、MCP1 産生は LPS および暑熱ストレスの有無に関係なく検出限界以下であることが示された。一方、子宮内膜間質細胞において、LPS によって増加した MCP1, IL-6 および IL-8 産生は暑熱ストレスによってさらに増強された。このことから、暑熱ストレスは子宮内膜上皮細胞の免疫反応を抑制する一方、子宮内膜間質細胞の免疫反応を増強する可能性が示された。また、暑熱ストレスは子宮内膜間質細胞において小胞体ストレスを誘導する可能性が示され、暑熱による子宮内膜間質細胞の IL-6 産生増強は小胞体ストレスを介することが示唆された。一方、暑熱ストレスは子宮内膜上皮細胞において小胞体ストレス誘導に関与しない可能性が示され、暑熱による IL-6 産生の抑制は異なるメカニズムによって制御されていることが示唆された。</p> <p>本研究により、ウシ子宮内膜上皮細胞および間質細胞は暑熱ストレスに対する感受性が異なることが示唆された。特に暑熱環境下における子宮内膜間質細胞は小胞体ストレスを介して免疫反応が増強され、子宮内膜上皮細胞においては小胞体ストレス非依存的に免疫反応が抑制される可能性が示された。暑熱ストレスによるこれら 2 種類の子宮内膜細胞における免疫反応の変化は、感染部位への免疫細胞の誘引に影響することで、夏季の子宮内膜炎症状の延長および夏季不妊の一因となる可能性が示された。</p>	

## 論文審査結果の要旨

グローバルな温暖化は作物生産だけでなく、家畜生産においても大きな影響を与えている。酪農や肉用牛生産において、分娩後速やかな子宮回復はその後の受胎性を左右し農家経営に影響する。夏季では分娩後の細菌感染による子宮炎症が長期化すると報告されており、効率的子畜生産にとってこの問題の解決は急務である。本研究はこの問題に焦点を当て解決の一因となる要因解明を実施している。最初にウシ子宮内膜上皮および間質細胞に暑熱ストレスを加え、これら細胞における免疫細胞走化性因子であるケモカインの発現について検討を行っている。その結果、好中球を誘引するIL8については両細胞において暑熱ストレス下では大きな変動は見られなかったが、マクロファージを誘引するIL6については上皮細胞ではその発現が減少するが、間質細胞では逆に増加していた。この結果は免疫細胞の局所的な分布に影響を及ぼしていると考えられ、実際に本研究の中で夏季の子宮内膜においてマクロファージは粘膜固有層深部に、それ以外の季節は浅部に分布する結果が示されている。これが夏季の細菌感染による子宮炎症の長期化の一因であり、本研究の知見は今後の子宮炎症の軽減医療に大いに貢献すると期待される。さらにIL6発現について、暑熱ストレスについて同じ子宮内膜に存在する各細胞で反応性が全く異なっていた。本論文ではその原因についても深く検討が加えられており、間質細胞でのIL6発現増加には小胞体ストレス応答が大きく関与することを示唆している。その一方で上皮細胞におけるIL6発現の減少にはこの経路は関与していないことが示されている。また、この小胞体ストレス応答の関与はRNAseqによっても確認されているが、上皮細胞におけるメカニズムの詳細については今後の検討課題と言える。以上の研究結果から、夏季における分娩後の子宮炎症長期化の一因が明らかとなっただけでなく、その詳細なメカニズムが解明できたことは、夏季におけるウシの受胎性向上研究に大きな知見を与えると評価できる。