



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和3年10月15日

岡山大学

夏季における牛の受胎率低下の一因を解明 ～猛暑は人間だけでなく、牛にも大きな影響～

- ・夏季の暑熱ストレス状況下の牛の受胎率低下の一因を解明しました。
- ・暑熱ストレスが子宮内膜中の免疫細胞の分布異常を引き起こしていることを明らかにしました。
- ・この異常は小胞体ストレス応答*¹を介した免疫細胞誘引物質の分泌変化によることを明らかにしました。

岡山大学学術研究院環境生命科学学域（農）木村康二教授、山本ゆき准教授、同大学院環境生命科学研究科卒業生・酒井駿介博士（現小野薬品工業株式会社研究員）と東京農業大学の研究グループは牛の夏季の受胎率低下原因の一つが子宮内膜内の免疫機能の異常によるものであり、これは子宮内膜細胞の小胞体ストレス応答によって引き起こされていることを明らかにしました。

地球温暖化は農業生産に大きな影響をおよぼしていますが、牛においても特に夏季の暑熱ストレスによって受胎率が低下しています。この暑熱による夏季の受胎率低下の原因については明らかとなっていませんでした。本研究から暑熱ストレスは子宮内膜細胞での小胞体ストレス応答を介して免疫細胞の誘引を促す物質であるケモカイン*²分泌に影響をおよぼし、免疫細胞の局在を変化させることによって、分娩後の子宮内膜炎からの回復が遅れてしまう結果、受胎率が低下する可能性が考えられました。

これらの研究成果の一部は10月14日、「*Journal of Cellular Physiology*」にオンライン掲載されました。本成果は牛などの家畜における夏季の受胎率低下を防ぐ技術の開発を通して、畜産経営への安定化・食料の持続的供給に貢献すると期待されます。

◆研究者からのひとこと

家畜やヒトの受胎率向上についての研究にやりがいを感じ、ライフワークとしています。近頃の猛暑は人間だけでなく、牛にも大きな影響をおよぼしていて、牛乳生産量が低下したり、受胎率が低下したりしています。この研究成果が何か役に立てばいいなあと思っています。



木村教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

世界的な地球温暖化は農業生産に多大な影響をおよぼしています。牛においても夏季の高温による暑熱ストレスによって、生殖能力の低下（受胎率低下・空胎期間*³の延長）や乳生産の減少などを引き起こしており、我々消費者にもその影響がおよんでいます。この牛に見られる夏季の生殖能力低下の原因は明らかとなっておらず、これが技術開発の妨げとなっています。

<研究成果の内容>

牛は分娩後、多くのケースで細菌感染による子宮内膜炎をおこしますが、自身の免疫応答によって自然に回復します。しかし、完全に回復することなく、潜在性子宮内膜炎となって炎症が継続する場合もあり、その後の妊娠に影響を与えます。夏季はこの潜在性子宮内膜炎の状態が持続すると報告されていましたが、その原因は分かっていませんでした。我々はこれまでに夏季ストレスを受けた牛の子宮内の免疫細胞の分布について調査したところ、夏季の子宮ではこの免疫細胞（マクロファージ）が子宮内腔表層よりも深部に局在することを明らかにしていました（図1）。

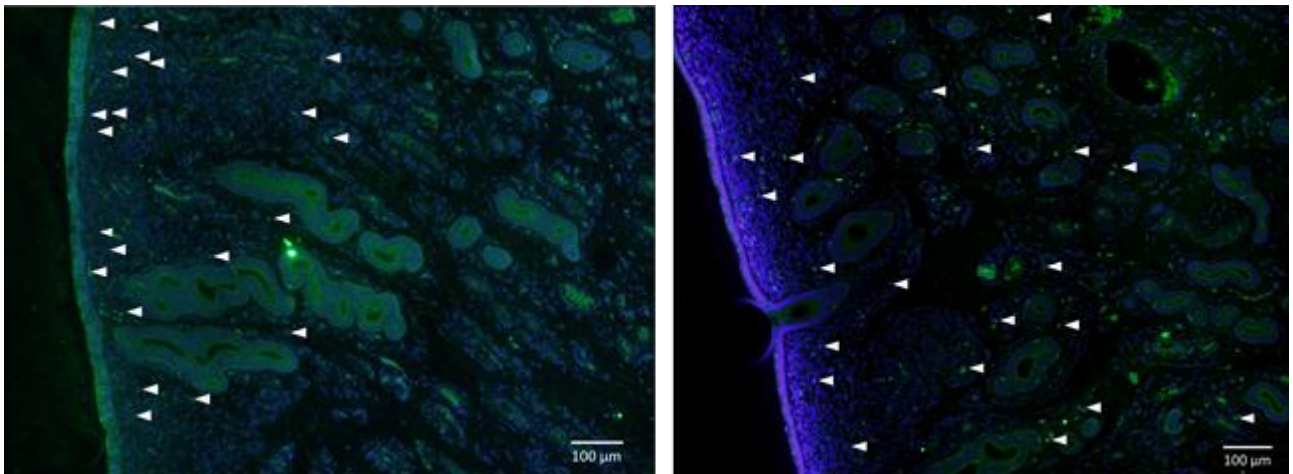


図1 冬季（左）および夏季（右）の牛子宮内膜に分布するマクロファージ

矢頭がマクロファージを示している。冬季ではマクロファージは子宮内腔表層付近に分布しているが、夏季では表層近くよりも深部に分布している。

これらの免疫細胞の局在が変化する原因について、子宮内膜細胞を暑熱環境下で培養し、免疫細胞を誘引する物質（ケモカイン）の分泌が変化をうけるかどうかについて検討しました。結果、子宮内膜内部に存在する間質細胞においてケモカインの1種であるインターロイキン-6（IL-6）*³という物質の遺伝子およびタンパク質発現が上昇している結果が得られました（図2）。

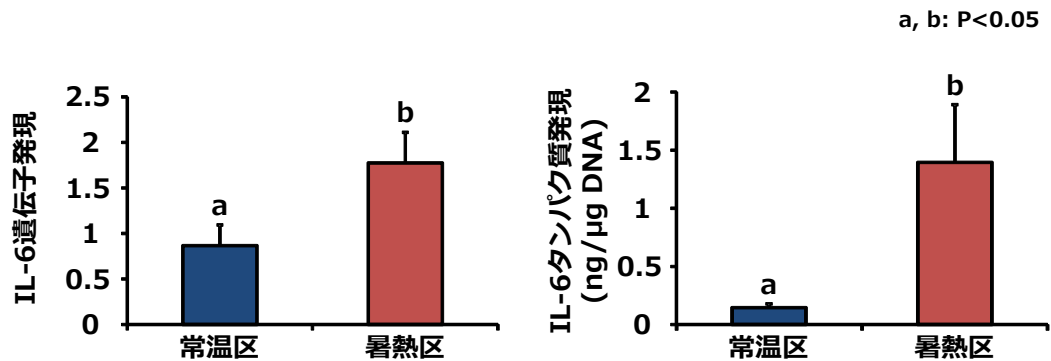


図2 暑熱環境下で培養した牛子宮内膜間質細胞の IL-6 遺伝子 (左) およびタンパク質 (右) 発現

IL-6 遺伝子 (左) およびタンパク質発現ともに、常温区に比べて暑熱区で高い値を示している。

次に牛の子宮内膜間質細胞が暑熱ストレスに対してどのようなメカニズムで IL-6 の遺伝子発現を増加させているのかを調べるため、発現遺伝子の網羅的解析を行いました。その結果、小胞体ストレス応答に関与する経路が活性化していることが明らかとなりました。細胞は様々なストレスに対して防衛システムを持っています。ストレスが加わると細胞内で作られるタンパク質の構造が変化してしまうのですが、小胞体でその異常タンパク質の修正が行われます。これを小胞体ストレス応答と言いますが、暑熱を受けた子宮内膜細胞でも同様のことが生じているのかを確認したところ、牛の子宮内膜細胞においても小胞体ストレス応答に関与する遺伝子の上昇が認めるとともに (図3)、小胞体ストレス応答を抑制する物質を添加すると、小胞体ストレス応答関連遺伝子ならびに IL-6 の遺伝子発現量が低下していました (図4)。

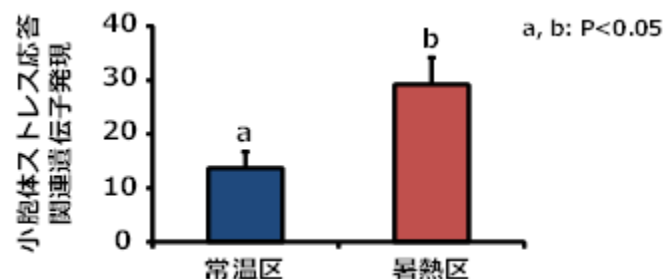


図3 暑熱環境下で培養した牛子宮内膜間質細胞の小胞体ストレス応答関連遺伝子発現

小胞体ストレス応答関連遺伝子発現は常温区に比べて暑熱区で高い値を示している。

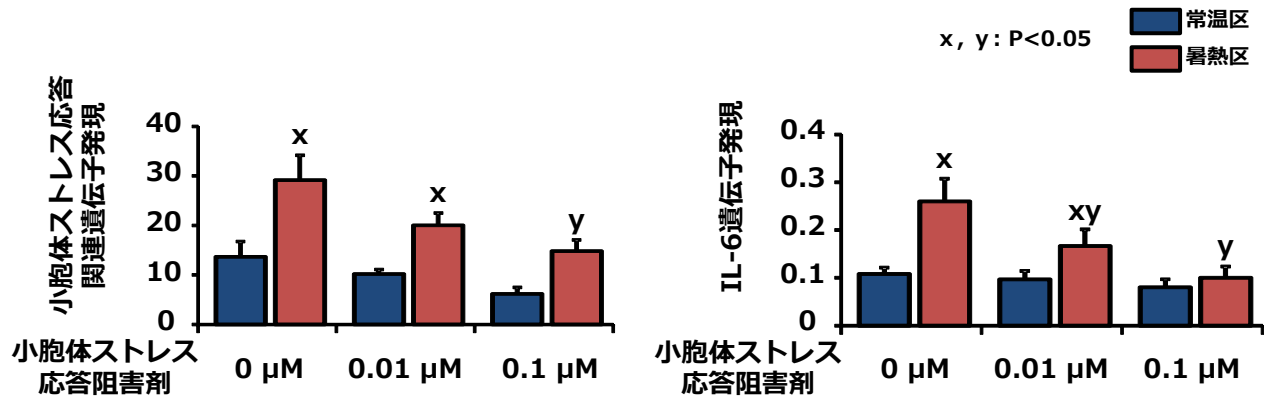


図4 小胞体ストレス応答阻害剤添加が暑熱環境下で培養した牛子宮内膜間質細胞の小胞体ストレス応答関連遺伝子（左）および IL-6（右）遺伝子発現

暑熱環境下において、小胞体ストレス応答阻害剤添加によって小胞体ストレス応答関連遺伝子および IL-6 遺伝子発現は減少する。

以上の結果から、暑熱ストレスは子宮内膜細胞の小胞体ストレス応答を誘起して免疫細胞を引き寄せるケモカイン分泌に変化を与えることによって免疫細胞の局在を変化させていることが明らかとなりました（図5）。この免疫細胞の局在変化が夏季の牛の子宮内膜炎の長期化・受胎率低下を招く可能性があります。

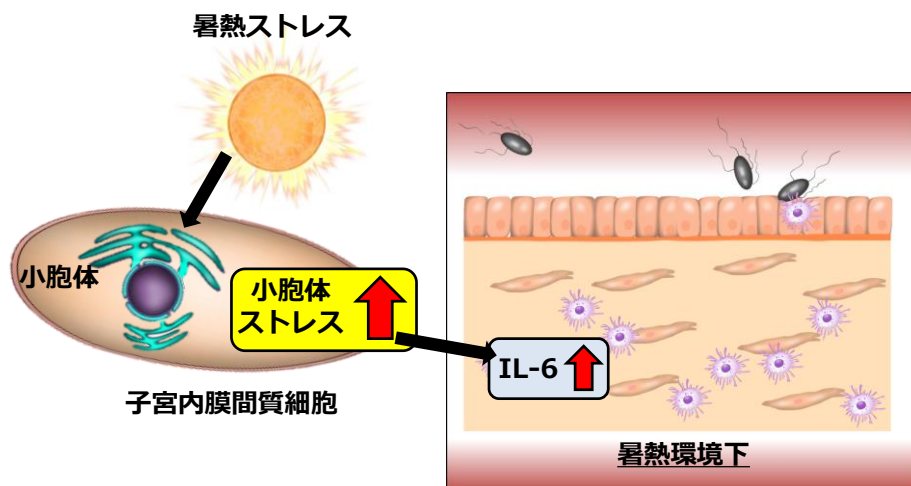


図5 暑熱環境下の牛子宮内膜における免疫応答変化（模式図）

暑熱ストレスは牛子宮内膜間質細胞の小胞体ストレス応答を誘起し、IL-6 産生を増加させることで免疫細胞の局在を変化させる。



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

今回の私たちの研究成果は夏季における牛の受胎率低下の一因は子宮免疫機能の低下によることを示したものであり、この知見を元に夏季の牛の妊娠を促進する技術開発を進めていきたいと考えています。

■論文情報

論文名 : Hyperthermia alters interleukin-6 production in response to lipopolysaccharide via endoplasmic reticulum stress in bovine endometrial cells

邦題名「暑熱は小胞体ストレス応答を介して牛子宮内膜細胞のリポ多糖に対するインターロイキン-6 産生を変化させる」

掲載紙 : *Journal of Cellular Physiology*

著者 : Shunsuke Sakai, Yuki Inoue, Keisuke Tanaka, Yuki Yamamoto, Hisataka Iwata, Koji Kimura

D O I : 10.1002/jcp.30604

U R L : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.30604>

(牛子宮内膜免疫機能と暑熱ストレスに関するこれまでの発表論文)

論文名 : Alteration of chemokine production in bovine endometrial epithelial and stromal cells under heat stress conditions

掲載紙 : *Physiological Reports*

著者 : Shunsuke Sakai, Toshimitsu Hatabu, Yuki Yamamoto, Koji Kimura

D O I : 10.14814/phy2.14640

U R L : <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14640>

■研究資金

本研究は、公益財団法人 森永奉仕会研究奨励金、東京農業大学生物資源ゲノム解析センター生物資源ゲノム解析拠点 2020 年度（後期）共同研究、ならびに独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 B・19H03105、研究代表：木村康二）の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

*1：小胞体ストレス応答

細胞の内部に存在する袋状の細胞小器官である小胞体の中でタンパク質は折りたたまれて正しい立体構造を作ります。しかし細胞がストレスを受けるとタンパク質の立体構造に異常が生じます。小胞体にはこれを修復するシステムが存在しており、小胞体ストレス応答と呼んでいます。

*2：ケモカイン

白血球などの細胞を惹きつける物質

*3：空胎期間

分娩から次の妊娠までの期間。



PRESS RELEASE

*4 : インターロイキン-6 (IL-6)

炎症反応や免疫細胞の遊走に関するタンパク質

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院環境生命科学学域 (農)

教授 木村 康二

(電話番号) 086-251-8349

(FAX) 086-251-8349

(メール) kimurak@okayama-u.ac.jp

(◎を@に置き換えてください。)



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。