

平成26年2月3日

長 澤 秀 行 学 長 殿

主 査 玄 学南



学位論文審査及び最終試験の結果について（報告）

平成25年12月17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 Ketsarin KAMYINGKIRD

(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	Ketsarin KAMYINGKIRD	
審査委員署名	<div>主査 玄 学 南</div> <div>副査 西川 義文</div> <div>副査 井上 昇</div> <div>副査 五十嵐 郁男</div> <div>副査 五十嵐 慎</div>	
題目	Towards development of effective chemotherapy for babesiosis: targeting dihydroorotate dehydrogenase to suppress the growth of <i>Babesia</i> parasites (バベシア原虫のジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼを標的としたバベシア症に対する有効な治療法の開発)	
審査結果の要旨		
<p>牛バベシア症の原因原虫である <i>Babesia bovis</i> は最も病原性の強い赤血球内寄生原虫の一種で、畜産業に多大な損害を与えている。一方、馬バベシア症（ピロプラズマ症）の原因原虫である <i>B. caballi</i> と <i>B. equi</i> (<i>Theileria equi</i>) も同様に赤血球内寄生原虫であり、馬の国際交易などにおいてもその影響が大きい。これらの牛・馬バベシア症に対する現行の治療薬法は、副作用等の多くの問題を抱えている。そこで、新規の治療法の開発が強く求められている。ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) は、原虫のピリミジンの <i>de novo</i> 生成を司る第4番目の酵素であり、マラリア、トキソプラズマ、リーシュマニア原虫感染症に対する新規治療法の標的として注目されている。しかしながら、バベシア原虫における DHODH の研究はまだされていないのが現状である。このような背景から、本研究では牛・馬バベシア原虫の DHODH の分子解析とこの分子を標的とした治療薬の開発を目指した。</p>		

第1章では、*B. bovis*のDHODH (BboDHODH) の分子解析を行った。バイオインフォマティクス解析の結果、BboDHODH はすでに公表されている他のアピコンプレックス門原虫のDHODH分子と相同性が高いことが分かった。また、牛など宿主のDHODH分子とは異なるFMNや基質の結合部位などの機能ドメインを有することが示唆された。組換え BboDHODH に対する特異抗体を用いた解析により、この分子は *B. bovis* 虫体のミトコンドリアに局在していることが示唆された。また、組換え BboDHODH は酵素活性を有することも確認された。

第2章では、DHODHの酵素抑制剤として知られるATV、Breq、LFN、TAZの組換え BboDHODH の酵素活性抑制試験ならびに虫体増殖抑制試験を行った。ATVとLFNは組換え BboDHODH の酵素活性を顕著に抑制し、また、*B. bovis* 原虫の増殖も著しく抑制した。BreqとTAZにはいずれにおいても顕著な抑制作用が認められなかった。これらの酵素抑制剤には牛赤血球に対する副作用は認められなかった。これらの結果より、BboDHODH が牛バベシア症に対する治療薬の標的となりうることを示唆された。

第3章では、馬バベシア原虫のDHODHの分子解析を行った。TeDHODHはBboDHODHと高い相同性を有することが分かった。*T. equi*と*B. caballi*虫体のDHODH分子は組換え BboDHODH に対する特異抗体によって検出された。また、DHODHの酵素抑制剤であるATV、Breq、LFNは*T. equi*と*B. caballi*の増殖を著しく抑制した。これらの結果により、DHODHは馬バベシア症に対する治療薬の標的にもなりうることを示唆された。

以上のように、本研究ではDHODHは*B. bovis*、*B. caballi*、*T. equi*などのバベシア原虫によく保存されており、DHODHの酵素抑制剤は牛・馬バベシア症の治療薬候補として有望であることを示した。これらの研究成果は、牛・馬バベシア症に対する治療法の実用化に向けた基盤研究を一步前進させたものであり、今後これらのバベシア症の制圧に繋がるものと期待される。

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科畜産衛生学専攻博士後期課程の学位論文に値するものと認めた。

#### 学位論文の基礎となる学術論文

題目 *Babesia bovis* dihydroorotate dehydrogenase (BboDHODH) is a novel molecular target of drug for bovine babesiosis

著者 Ketsarin Kamyngkird, Shinuo Cao, Tatsunori Masatani, Paul Franck Adjou Moumouni, Patrick Vudriko, Ahmed Abd El Moniem Mousa, Mohamad Alaa Terkawi, Yoshifumi Nishikawa, Ikuo Igarashi, and Xuenan Xuan

学術雑誌 Journal of Veterinary Medical Science

(巻・号・頁) (76巻・3号・323-330頁)

発行年月 2014年3月発行予定

(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	Ketsarin KAMYINGKIRD
審査委員署名	<div>主査 云 学南</div> <div>副査 西川 義文</div> <div>副査 井上 昇</div> <div>副査 五十嵐 郁男</div> <div>副査 五十嵐 慎</div>
実施年月日	平成26年1月31日
試験方法 (該当のものを○で囲むこと)	<div>口頭</div> ・筆記
要 旨	
<p>主査および副査の5名は、学位申請者に対し、原虫病研究センター（PKホール）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験を行った。</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>	