

(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	王 冠博
審査委員署名	主 査 云 学 南 副 査 五十嵐 郁男 副 査 五十嵐 慎 副 査 加藤 健太郎 副 査 西川 義文
題目	Analysis of host defense immunity and development of recombinant vaccines against <i>Babesia microti</i> infection (バベシアマイクロティ感染に対する宿主免疫の解析と組換えワクチンの開発)
審査結果の要旨 (1,000 字程度)	
<p>バベシア属原虫は、ダニ媒介性の血液寄生虫で、アピコンプレックス門、ピロプラズマ目に属する。バベシア属原虫は、ヒトや動物等宿主の赤血球内に侵入・増殖し、それに伴い赤血球を破壊し、貧血、血尿、黄疸などを主徴とするバベシア症を引き起こす。近年、ヒトのバベシア症例の報告は増加の傾向にあり、その予防対策が急務となっている。</p> <p>第1章では、ネズミバベシアである <i>B. rodhaini</i> と <i>B. microti</i> 間の交叉防御作用に関わる宿主免疫について試験を行った。薬剤投与により <i>B. rodhaini</i> 感染から回復したマウスは、<i>B. rodhaini</i> 再感染および <i>B. microti</i> の異種感染に対して非常に強い防御能を示し、その証拠として血中虫体の消失とヘマトクリット値の正常回復が挙げられる。対照的に、刹滅した <i>B. rodhaini</i> 虫体で免疫したマウスでは <i>B. rodhaini</i> および <i>B. microti</i> に対する防御能を示さなかった。さらに、防御能を示したマウスでは抗体産生のレベルは高く、サイトカイン (INF-γ、IL-4、IL-12、IL-10) 産生のレベルは低かった。サイトカイン産生が低かったこと、また <i>B. rodhaini</i> と <i>B. microti</i> 間の交叉反応性抗体がなかったことから、今回示された防御能は抗体やサイトカインによるものではないと考えられた。これらの結果は、この交叉防御作用が自然免疫細胞によるものである可能性を示唆している。</p>	

第2章では、2つの *B. microti* 抗原 AMA1 と RON2 のサブユニットワクチンとしての防御効果を評価した。予測された BmAMA1 ドメイン I およびドメイン II (DIDII) をコードする遺伝子、および BmRON2 膜貫通領域 2~3 (TM2-TM3) をコードする遺伝子を発現・精製した。ハムスターにおいて、rBmAMA1 + rBmRON2 による免疫は *B. microti* 感染に対する部分的な防御効果を示した。攻撃後、血中虫体数は有意に低下しており、またヘマトクリット値は上昇していた。しかし、rBmAMA1 および rBmRON2 単独による免疫は、対照群と比較して有意な防御効果を示さなかった。さらに、単一および組み合わせたタンパク質で免疫した群の間で rBmAMA1 および rBmRON2 に対する抗体の総量に有意差はなかった。これらの結果は、両方の抗原の重要なエピトープを標的とする抗体が防御免疫に必要であることを示唆している。

第3章では、プラスミド pBmAMA1 と組換えアデノウイルス Ad5BmAMA1 を用いた異種プライム・ブースト法にてハムスターを免疫し、*B. microti* に対する感染防御能を評価した。その結果、異種プライム・ブースト法が強い Th1 優勢の免疫応答を刺激することが示された。pBmAMA1 / Ad5BmAMA1 で免疫したハムスターは対照群と比較して、感染の急性期において血中虫体数の減少が認められ、*B. microti* 感染に対する一定の防御効果を示した。これらの結果は、異種 DNA プライミングおよび組換えアデノウイルスブースト法が *B. microti* に対するワクチン接種の防御効果を改善し得ることを示している。

このように、本研究では *Babesia* 属原虫に対する宿主免疫応答を解析し、*B. microti* 感染に対するいくつかのタイプのワクチンの防御効果を評価した。得られた結果は、バベシア症に対する有効な予防法を開発するための有益な情報を提供するものである。

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 Primary *Babesia rodhaini* infection followed by recovery confers protective immunity against *B. rodhaini* reinfection and *B. microti* challenge infection in mice.

著者 Wang G, Efstratiou A, Adjou Moumouni PF, Liu M, Jirapattharasate C, Guo H, Gao Y, Cao S, Zhou M, Suzuki H, Igarashi I and Xuan X.

学術雑誌 Experimental Parasitology

(巻・号・頁) (169 巻・6-12 頁)

発行年月 2016 年 10 月

題目 Expression of truncated *Babesia microti* apical membrane protein 1 and rhoptry neck protein 2 and evaluation of their protective efficacy.

著者 Wang G, Efstratiou A, Adjou Moumouni PF, Liu M, Jirapattharasate C, Guo H, Gao Y, Cao S, Zhou M, Suzuki H, Igarashi I and Xuan X.

学術雑誌 Experimental Parasitology

(巻・号・頁) (172 巻・5-11 頁)

発行年月 2017 年 1 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	王 冠博
審査委員署名	主査 玄 学 南 副査 五十嵐 郁男 副査 五十嵐 慎 副査 加藤 健太郎 副査 西川 義文
実施年月日	平成29年7月20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>主査及び副査の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 畜産学研究科 博士後期課程 畜産衛生学専攻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>	