

(別紙1)

学位論文審査の結果の要旨	
専攻	獣医学専攻博士課程
氏名	JI Shengwei
審査委員署名	主査 西川 義文 副査 玄 学南 副査 福本 晋也 副査 麻田 正仁 副査
題目	Discovery and evaluating new drugs for babesiosis treatment (バベシア症に対する新薬候補の特定と評価)
審査結果の要旨 (1,000 字程度)	
<p>バベシア症は、世界的に広く分布しており、動物や人に貧血など重症を引き起こす感染症である。この疾病は畜産業に経済的損失をもたらし、また人の健康も脅かす。今日まで有効なワクチンがなく、最も一般的に使用されている制御戦略として化学療法が挙げられる。しかし、現在使用されている抗バベシア薬には副作用や薬剤耐性の問題が懸念されている。したがって、より効果的な新規治療薬開発が急務となっている。本研究では、抗マalaria原虫作用を示す化合物について、抗バベシア効果を評価した。</p> <p>第1章では、現在マalaria治療に使用されている naphthoquine phosphate (NQP) の in vitro 培養の <i>B. gibsoni</i> および in vivo での <i>B. rodhaini</i> に対する有効性を評価した。<i>B. gibsoni</i> に対する NQP の IC₅₀ は 3.3±0.5 μM であり、また、40mg/kg の用量の NQP を 5 日間投与すると、マウス体内で <i>B. rodhaini</i> の増殖が有意に阻害された。これらの結果は、NQP がバベシア症治療薬の候補となりうることを示した。</p>	

第2章では、マラリア臨床治験中の化合物であるMMV390048のin vitro培養*B. gibsoni*、およびin vivoでの*B. rodhaini*と*B. microti*に対する阻害効果を評価した。*B. gibsoni*に対するMMV390048のIC₅₀値は6.9±0.9μMであった。一方、*B. microti*と*B. rodhaini*に対するin vivo試験ではそれぞれ標準対照薬物のATOとAZIおよびTAFと同等の抗バベシア活性を示した。さらに、MMV390048耐性株を単離し、MMV390048の分子標的とそのメカニズムを明らかにした。これらの結果は、MMV390048のバベシア症に対する新規治療法開発の可能性を示した。

第3章では、バベシア虫体のホスファチジルイノシトール4キナーゼ(PI4K)を分子標的とした治療法の有効性を評価した。*B. microti*が感染したSCIDマウスをMMV390048で64日間連続して投与した後、*B. microti*18SrRNAをマーカーとするPCR検出では、試験終了まで陰性であった。さらに、対照群からは*B. microti*ATO耐性株を分離し、シーケンスにより*Cytb*遺伝子のY272Cに遺伝子変異を検出した。この変異は、ヒトのバベシア症の臨床例でも報告されている。また、MMV390048は、ATO耐性株に対しても強力な阻害作用を示すことを確認した。これらの結果は、バベシア虫体のPI4Kが免疫不全状態の宿主から寄生虫を排除するための有望な分子標的であることを示唆し、特にATO耐性*B. microti*によって引き起こされる感染の再発において効果が顕著であることを示した。

以上のように、本研究ではバベシア種に対して増殖阻害効果を示す2つの薬剤候補を特定し、評価した。ここで得られた知見は、新規抗バベシア症治療法の開発に寄与できるものと考えられる。

以上について、審査委員4名は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 Inhibitory effect of naphthoquine phosphate on *Babesia gibsoni* in vitro and *Babesia rodhaini* in vivo

著者 Ji S, Liu M, Galon EM, Rizk MA, Tuvshintulga B, Li J, Zafar I, Hasegawa Y, Iguchi A, Yokoyama N, Xuan X

学術雑誌 Parasites and Vectors

(巻・号・頁) (15巻・1号・10頁)

発行年月 2022年1月

題目 Efficacy of the antimalarial MMV390048 against *Babesia* infection reveals phosphatidylinositol 4-kinase as a druggable target for babesiosis

著者 Ji S, Galon EM, Yi Y, Zafar I, Li H, Ma Z, Iguchi A, Asada M, Liu M, Xuan X

学術雑誌 Antimicrobial Agents and Chemotherapy

(巻・号・頁) (66巻・9号・e0057422頁)

発行年月 2022年8月

題目 Phosphatidylinositol 4-kinase is a viable target for the radical cure of *Babesia microti* infection in immunocompromised hosts

著者 Ji S, Galon EM, Yi Y, Amer MM, Zafar I, Yanagawa M, Asada M, Zhou J, Liu M, Xuan X

学術雑誌 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology

(巻・号・頁) (12巻・1048962頁)

発行年月 2022年11月

(別紙2)

最終試験の結果の要旨	
専攻	獣医学専攻博士課程
氏名	JI Shengwei
審査委員署名	主査 西川 義文 副査 玄 学南 副査 福本 晋也 副査 麻田 正仁 副査 _____
実施年月日	令和5年1月26日
試験方法 (該当のものを○で 囲むこと)	<input checked="" type="radio"/> 口述 <input type="radio"/> 筆記
要 旨	
<p>主査および副査の4名は、学位申請者に対し、研究課題「Discovery and evaluating new drugs for babesiosis treatment (バベシア症に対する新薬候補の特定と評価)」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なった。また、関連する専門知識について口頭により試問を行なった。</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(獣医学)の学位を授与するに値すると判断した。</p>	