

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 大森 崇 司

Babesia 症は赤血球内寄生の原虫性疾患で、古くから全世界的に広く認められ、畜産学上あるいは獣医学上解決の望まれる疾患の一つである。本論文は、マウスバベシア症の原因原虫で、感染経過の異なる *Babesia microti* と *B. rodhaini* における宿主感染防御に係るインターロイキン 12 (IL12) について検討したもので、緒論ならびに総括の他、以下の 3 章から構成されている。

第 1 章では、*B. microti* または *B. rodhaini* を BALB/c マウスに感染させ、その感染経過、遅延型過敏反応、脾臓中の IFN- γ 濃度、脾臓内 CD4 陽性 T 細胞の IFN- γ および IL-4 mRNA の発現、血中ならびに脾臓中の IL-12p70 濃度の変動について検討した。その結果、*B. microti* ならびに *B. rodhaini* 感染における感染経過の相違ならびに宿主の免疫応答には、感染初期の脾臓内 Th 細胞の Th1 細胞への分化・誘導が重要で、またこの分化・誘導には、脾臓中の IL-12p70 の 2 峰性の産生・分泌が関連することが明らかとなった。

第 2 章では *B. microti* ならびに *B. rodhaini* の感染感受性に対するマウス系統の差について、先天的に脾臓内 Th1 細胞が優位とされる系統である C57BL/6、DBA/1 ならびに CBA マウスを用いて BALB/c マウスのそれと比較検討した。*B. microti* 感染における感染赤血球率のピークは、BALB/c マウスに比較し、C57BL/6、CBA ならびに DBA/1 マウスともに早期に認められたが、いずれのマウスも感染耐過した。*B. rodhaini* 感染では、いずれのマウスも斃死した。*B. microti* 感染における遅延型過敏反応は C57BL/6、CBA ならびに DBA/1 マウスでは、BALB/c マウスとは異なり感染 6 日後に減少した。一方、*B. rodhaini* 感染では、いずれのマウスも遅延型過敏反応の増加は認められなかった。脾臓中 IL-12p70 濃度は、*B. microti* 感染では、BALB/c マウスと同様いずれのマウスにおいても 2 峰性の産生・分泌を示した。一方、*B. rodhaini* 感染ではいずれのマウスも脾臓中 IL-12p70 濃度の変動は認

められず、*B. rodhaini* 感染に対する宿主の免疫応答ならびに IL-12p70 の産生・分泌にマウスの系統による差は認められないことが明らかとなった。また *B. microti* 感染では、いづれのマウスにおいても感染早期に脾臓内 Th 細胞が Th1 細胞へ分化・誘導され、この誘導には脾臓中 IL-12p70 産生・分泌が関連すると考えられた。一方、感染後早期に認められる感染赤血球率の増加は、細胞性免疫が持続しないためと推測された。

第3章では、抗 IL-12p70 抗体投与 BALB/c マウスならびに IL-12p40 ノックアウト BALB/c マウスを用いて *B. microti* 感染における宿主の免疫応答について検討した。抗 IL-12p70 抗体投与マウスならびに対照としたラット IgG 投与マウスの感染赤血球率は、無処置マウスに比較して早期にピークを示したが、いずれも感染耐過した。また抗 IL-12p70 抗体投与マウスでは、ラット IgG 投与マウスおよび無処置マウスとは異なり感染6日後の遅延型過敏反応は増加しなかった。さらに、脾臓内 CD4 陽性 T 細胞の IFN- γ mRNA の発現も認められず、脾臓内 Th 細胞の Th1 細胞への分化・誘導は観察されなかった。このように抗 IL-12p70 抗体投与による IL-12p70 枯渇時には、感染赤血球率が無処置マウスに比較して感染早期に増加することから、IL-12p70 の産生・分泌による細胞性免疫の活性化は主に感染早期の原虫排除に関与するものと考えられた。一方、IL-12p40 ノックアウトマウスにおいても、感染赤血球率のピークは感染15日後と無処置マウスに比較し早期に発現した。IL-12p40 ノックアウトマウスでは、脾臓内 CD4 陽性 T 細胞の IFN- γ mRNA の発現は認められず、脾臓内 Th 細胞の Th1 細胞への分化・誘導は認められなかった。したがって、IL-12p40 ノックアウトマウスにおける IL-12p70 枯渇時においても、感染赤血球率の増加は早期に発現し、IL-12p70 の産生・分泌ならびにそれに伴う細胞性免疫の活性化は感染初期の原虫の排除に関与すると考えられた。

このように本論文は、バベシア原虫の感染時に認められる感染早期の宿主の免疫応答、とくに感染早期の原虫の排除に係る IL-12p70 の関与を明らかにし、バベシア原虫感染における宿主の免疫防御機構の一端を解明したもので、獣医学の学術上貢献するところが少なくない。よって審査員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。