

審査の結果の要旨

氏名 羅傑文

牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) は、全世界に蔓延し、悪性 B リンパ腫である地方病性牛伝染性リンパ腫 (EBL) を引き起こす。BLV は宿主細胞に感染すると、プロウイルスとして感染細胞の染色体 DNA に組み込まれ、体内から排除されず持続的に感染する。この宿主遺伝子に組み込まれたプロウイルスのコピー数 (プロウイルスロード) は、病態進行および BLV 伝播リスクと強く相関することが報告されている。EBL に対する抵抗性の遺伝的要因を指標にした育種戦略は EBL 制圧戦略となる可能性を秘めているが、研究は少ない。疾病関連遺伝的要因として、多型性に富むウシ主要組織適合遺伝子 (BoLA) があるが、その中でも最も機能的で多型に富むのが *BoLA-DRB3* 遺伝子であり、これまでに *BoLA-DRB3* 多型と乳房炎、タイレリアおよびウイルス性下痢症等の発症との相関性が報告されている。本研究の目的は、*BoLA-DRB3* 多型と BLV プロウイルスロードおよび BLV 誘発性 EBL 発症との相関性の解析とその機序を解明することであり、序論である第 1 章、総合考察である第 5 章を含む以下の 3 章の研究 (第 2 章～第 4 章) により構成された。

第 2 章ではホルスタイン種をモデルに用いて、プロウイルスロードと EBL 発症に相関性を示すアレルの比較が行なわれた。まず、EBL 発症に対して抵抗性を規定する *BoLA-DRB3*010:01* および **011:01* を初めて同定された。次に、プロウイルスロードに対して抵抗性を示す *BoLA-DRB3*002:01* および感受性を示す **012:01* を同定された。一方、EBL 発症とプロウイルスロードに共通に抵抗性を示す二つのアレル *BoLA-DRB3*014:01:01* および **009:02* が同定された。興味深いことに、EBL 発症でなく、プロウイルスロードを規定する抵抗性アレルを有する個体は、BLV gp51 に対する抗体の産生量が低い、感受性アレルを有する個体では高かった。以上の結果から、*BoLA-DRB3* 多型の疾患相関性が BLV プロウイルスロードと EBL 発症では異なることが初めて示された。

前章において、ホルスタイン種における EBL 発症と関連する *BoLA-DRB3* アレルが同定された

が、品種によって相関するアレルは異なる可能性があるため、第3章では、黒毛和種における EBL 発症を規定する *BoLA-DRB3* アレルについて検討された。最初に、黒毛和種において、EBL 発症に対して抵抗性を示す *BoLA-DRB3**011:01 および感受性を示す *BoLA-DRB3**005:02 と *016:01 が同定された。続いて、*BoLA-DRB3* のアミノ酸配列を用いた相関解析を行い、アミノ酸 9, 11, 13, 26, 30, 47, 57, 70, 71, 74, 78 および 86 番目が EBL 発症に感受性を示す残基であることが示された。さらに、立体構造と電気的荷電モデルを用いた解析により、抵抗性 *BoLA-DRB3* アレルのペプチド収容溝 9 は陽性に荷電しているが、感受性アレルでは中性に荷電していることが示された。本研究は、黒毛和種の EBL 発症を規定する *BoLA-DRB3* アレルを同定した初めての成果であると同時に、その疾患感受性の個体差の発生機構の解明に大きく寄与すると思われた。

BoLA では異なる種類のアレルを持つヘテロ接合の個体では、より多くの病原体抗原への対応が可能となるため、疾患に抵抗性を示すと考えられている。しかし、*BoLA-DRB3* のヘテロ接合性と BLV プロウイルスロードおよび EBL 発症との関連性は未だ解析されていなかった。第4章では、ホルスタイン種と黒毛和種を用いたホモ接合個体とヘテロ接合個体間での比較により、*BoLA-DRB3* のヘテロ接合が、BLV プロウイルスロードおよび EBL 発症の疾患感受性に関し、品種に関わりなく抵抗性を付与することを初めて示した。

本論文の成果として、EBL 発症抵抗性 *BoLA-DRB3* アレルの発見は、プロウイルスロードを指標とした感染防御に加え、EBL 発症を制御する系統造成への有益な情報を与えるものである。次に、抵抗性 *BoLA-DRB3* のペプチド収容溝 9 が陽性に荷電していることは、EBL 発症に対するペプチドワクチン開発および EBL 抵抗性に関わる提示ペプチドの探索に貢献するものである。さらに、*BoLA-DRB3* のヘテロ接合性が BLV プロウイルスロードおよび EBL 発症に対して異なる品種においてともに抵抗性を高めているという発見は、*BoLA-DRB3* のヘテロ接合による BLV 関連リスクを低下させるという育種戦略の有効性を示唆している。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（農学）の学位請求論文として合格と認められる。