

論文審査の結果の要旨

氏名 买热帕提 帕拉提

本論文は3章からなり、第1章はフィリピン、第2章は南米(アルゼンチン、ペルー、パラグアイ、ボリビア、チリ)、第3章はミャンマーにおける牛白血病ウイルス (BLV) の分布調査と分子遺伝学的解析について述べられている。

BLV は、レトロウイルスに共通する *gag*, *pol*, *env* 遺伝子に加えて *env* と 3' 側の long terminal repeat (LTR) の間に pX 領域が存在することから、人類の難治疾患である成人 T 細胞白血病 (ATL) を惹起する成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV) と共にデルタレトロウイルスに分類される。BLV 感染牛は未発症健康、持続的リンパ球増多症、そして、5 年から 10 年の長い潜伏期間を経て悪性 B リンパ腫である地方病性牛白血病 (EBL) を発症する。しかし、EBL には有効な治療法はなく、一度発症すると必ず死の転帰をとることから畜産界に与える打撃は深刻である。BLV は米国・日本・韓国・南米各国など、世界的に感染が拡大しており、畜産輸出国の感染率の増加に伴って、これまで BLV が問題視されてこなかったアジア諸国における感染拡大の危険性も指摘され始めている。

そこで本研究において、BLV 感染の世界的動向を調査するために、BLV の蔓延が指摘されており、世界有数の畜産国である南米各国(アルゼンチン、ペルー、パラグアイ、ボリビア、チリ) から 2,204 頭、およびこれまであまり BLV 感染についての調査が行われていなかったアジア(フィリピンとミャンマー) から 1,182 頭のサンプルを採取して、BLV の分布調査を行った。BLV は感染後、プロウイルスとなり長期間宿主内に潜伏するため、ウイルス粒子および mRNA の検出は困難である。そこで、プロウイルスを高感度に検出できる BLV-CoCoMo-qPCR 法および BLV Nested PCR 法を用いて、プロウイルスの有無を調べた。その結果、アルゼンチンでは 77.4%、ペルーでは 42.3%、ボリビアでは 30.7%、パラグアイでは 54.5%、チリでは 29.1% のウシに BLV 感染が認められた。更に、フィリピン (9.7%) やミャンマー (7.6%) にも BLV の浸潤が始まっていることが示唆された。以上の結果から、アジアに比較して南米において BLV の汚染が進んでいることを明らかにした。

次に、BLV の *env* gp51 遺伝子の塩基配列、完全長ゲノムの次世代シーケンサーと分子系統学的解析により BLV 遺伝子型を解析した。BLV はこれまで、gp51 遺伝子配列をもとに 8 つの遺伝子型が存在する事がわかっていたが、完全長ゲノム配列は、世界的にも Genotype-1, -2, -4 の 3 株でしか明らかになっていなかった。筆者は南米の BLV のシーク

エンス解析により、既知の Genotype-1 および-2 の全塩基配列を明らかにし、さらに新たに Genotype-6 の全塩基配列および新規 BLV 遺伝子型 genotype-9 の塩基配列を世界に先駆けて明らかにする事に成功した。この新規 Genotype-9 は、これまで BLV の解析がなされてこなかったボリビアでのみ発見された事から、ボリビアに古くから存在する遺伝子型である事が推察された。続いて、これまで BLV の解析がほとんど進んでいないアジアについても BLV のシーケンス解析を行った。その結果、フィリピンには genotype-1 および6といった南米でも多く観察された遺伝子型が検出され、BLV の世界的な蔓延に伴い、フィリピンにも BLV の浸潤が進みつつある事が示唆された。一方で、ミャンマーにおいては新規 BLV 遺伝子型である genotype-10 が新たに見いだされ、ミャンマーの BLV はアメリカ大陸等からの輸入とは異なるルートで浸潤してきている事を示唆する結果であった。

以上のように、本論文は BLV の分子遺伝学的解析の基盤となる重要な成果である。

なお、本論文第1章は、大野 歩、竹嶋 伸之輔、金 智潤、菊谷 真理、松本 有生、CLARO NIEGOS MINGALA, 小沼 操、間 陽子との共同研究である。本論文第2章は、竹嶋 伸之輔、細道 一善、金 智潤、宮坂 卓、山田 和範、ARAINGA RAMIREZ MARILUZ ANAMELVA、村上 知行、松本 有生、VERONICA DE LA BARRA DIAZ, CALROS JAVIER PANEI、ESTER TERESA GONZALES, 印牧美佐生、小沼 操、GUILLERMO GIOVAMBATTISTA、間 陽子との共同研究である。本論文第3章は、HLA HLA MOE、下桐猛、KYAW KYAW MOE、竹嶋伸之輔、間 陽子との共同研究である。しかし、前章において、論文提出者が主体となって解析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上 1988 字