

学 位 論 文 題 名

牛白血病ウイルス感染動物における
ウイルス増殖性と宿主免疫応答に関する研究

学位論文内容の要旨

牛白血病ウイルス (BLV) は、野外牛の腫瘍性疾患として最も発生頻度の高い地方病型牛白血病 (EBL) の起因ウイルスである。近年、日本国内における BLV 汚染拡大が懸念されていることから、BLV 感染症の有効な防御法の確立が望まれている。本研究では、まず、EBL の発生のあった牧場における BLV 陽性率と陽転率について検討した。次いで、BLV 感染に対する DNA ワクチンの効果を検討し、最後にウイルス増殖性と宿主免疫応答との関連について検討した。

高い BLV 陽性率を示す牧場では、EBL の発生リスクが増すだけでなく、感染牛から非感染牛へのウイルス伝播によってさらに BLV 汚染が拡大する。過去に EBL が発生した 4 牧場について BLV 血清調査を行ったところ、陽性率が 9.2~37.5%といずれも同時期に北海道全域で調査した平均陽性率よりも高い陽性率を示した。陽性率が 37.5%を示した牧場の感染牛 42 頭について、個体ごとの感染レベルを細胞 DNA から検出されるプロウイルス量によって評価したところ、顕著に高いプロウイルス量を示す 4 頭の感染牛を確認した。同牧場にて 6 ヶ月後に再度感染調査を行なった結果、非感染牛の 13.3%に BLV の陽転が認められた。

BLV 感染防御においては細胞性免疫の誘導が重要であることが指摘されていることから、BLV の転写活性化因子 Tax を標的にした DNA ワクチンの有効性を、羊感染モデルを用いて検討した。BLVtaxDNA ワクチンで免疫した羊では、感染初期に、末梢血単核球によって形成されるシンシチウム数とウイルス感染細胞の増殖の抑制が認められた。また同時に、免疫羊では Th1 免疫応答の優位を示すインターフェロン(IFN)- γ の高発現が認められた。

最後に、BLV 実験感染羊を用いて、ウイルス感染細胞の増殖性と宿主免疫応答との関連について検討した。同量の BLV で攻撃したにも関わらず、羊は個体によって異なるウイルス増殖性を示した。BLV 増殖に対して抵抗性を示した羊では、攻撃後 2 週目に顕著な IFN- γ の高発現が認められた。また、B リンパ球増多症を呈する羊由来 B 細胞での腫瘍壊死因子 α の発現亢進が認められ、本因子の病態進行への関与が示唆された。

本研究によって、BLV の蔓延する牧場において、ウイルス増殖が進み病態進行が疑われる感染牛の存在と高い陽転率が示された。BLV の増殖に対しては細胞性免疫の誘導を促す IFN- γ の発現が重要であることが明らかとなった。BLV 感染症では感染予防と病態進行を阻止することが重要であるため、今後、宿主の Th1 免疫応答を活性化し、病態進行を抑えるようなワクチンの開発が望まれる。

学位論文審査の要旨

主査	教授	小沼	操
副査	教授	高島	郁夫
副査	助教授	荻和	宏明
副査	助教授	大橋	和彦

学位論文題名

牛白血病ウイルス感染動物における ウイルス増殖性と宿主免疫応答に関する研究

牛白血病ウイルス (BLV) は、牛の腫瘍性疾患として最も発生頻度の高い地方病型牛白血病 (EBL) の起因ウイルスである。近年、日本国内における BLV 汚染拡大が懸念されていることから、BLV 感染症の有効な防御法の確立が望まれている。本研究では、まず、EBL の発生があった牧場における BLV 陽性率と陽転率について検討した。次いで、BLV 感染に対する DNA ワクチンの効果を検討し、最後にウイルス増殖性と宿主免疫応答との関連について検討した。

過去に EBL が発生した 4 牧場について BLV 血清調査を行ったところ、陽性率が 9.2~37.5% といずれも同時期に北海道全域で調査した平均陽性率よりも高い陽性率を示していた。陽性率が 37.5% を示した牧場の感染牛 42 頭について、個体ごとの感染レベルを細胞 DNA から検出されるプロウイルス量によって評価した。その結果、顕著に高いプロウイルス量を示す 4 頭の感染牛を確認し、6 ヶ月後の再調査で非感染牛の 13.3% に BLV の陽転が認められた。

BLV 感染防御においては細胞性免疫の誘導が重要であることが指摘されていることから、次に BLV の転写活性化因子 Tax を標的にした DNA ワクチンの有効性を、羊感染モデルを用いて検討した。BLV taxDNA を接種した羊では、感染初期に、末梢血単核球によって形成されるシンシチウム数とウイルス感染細胞の増殖の抑制が認められた。また同時に、免疫羊では Th1 免疫応答の優位を示すインターフェロン (IFN)- γ の高発現を明らかにした。

最後に、BLV 実験感染羊を用いて、ウイルス感染細胞の増殖性と宿主免疫応答との関連について検討した。同量の BLV で攻撃したにも関わらず、羊は個体によって異なるウイルス増殖性を示した。BLV 増殖に対して抵抗性を示した羊では、攻撃後 2 週目に顕著な IFN- γ の高発現が認められた。また、B リンパ球増多症を呈する羊由来 B 細胞での腫瘍壊死因子 α の発現亢進が認められ、本因子の病態進行への関与が示唆された。

本研究により BLV 感染に対して、細胞性免疫の誘導を促す IFN- γ の発現が重要であること、ならびに病態進行を抑えるには宿主の Th1 免疫応答の活性化が重要であることが明らかとなった。よって、審査委員一同は、笛吹達史君の博士論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。