



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Study on the involvement of maternal immune response in the natural occurrence of persistent infection with bovine viral diarrhea virus [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | HELAL, MAHMOUD ATEF YOUSSEF                                                                                                                                                                                |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                                                                      |
| Degree Name         | 博士(獣医学)                                                                                                                                                                                                    |
| Dissertation Number | 甲第11072号                                                                                                                                                                                                   |
| Issue Date          | 2013-09-25                                                                                                                                                                                                 |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/53856">https://hdl.handle.net/2115/53856</a>                                                                                                                          |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>                                                                                  |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                                                            |
| File Information    | Mahmoud_Helal_review.pdf, 「審査の要旨」                                                                                                                                                                          |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称: 博士(獣医学)

氏名: Mahmoud Atef Youssef Helal

|      |    |     |   |   |   |           |
|------|----|-----|---|---|---|-----------|
| 審査委員 | 主査 | 教授  | 滝 | 口 | 満 | 喜         |
|      | 副査 | 教授  | 大 | 橋 | 和 | 彦         |
|      | 副査 | 教授  | 田 | 島 | 誉 | 士(酪農学園大学) |
|      | 副査 | 准教授 | 高 | 木 |   | 哲         |

## 学位論文題名

Study on the involvement of maternal immune response in the natural  
occurrence of persistent infection with bovine viral diarrhea virus

(牛ウイルス性下痢ウイルス持続感染の自然発生における  
母体の免疫応答に関する研究)

牛ウイルス性下痢ウイルス(BVDV)感染症は、世界各地で乳肉生産に甚大な被害を及ぼしている感染症である。BVDV 持続感染(PI)牛は、終生ウイルスを排出し続けて牛群内に感染源として潜伏し続ける。PI 牛の早期摘発淘汰は、BVDV 対策において重要である。その際には、PI 牛の産出を阻止することも考慮しておかなければならない。PI 牛の産出を阻止するためには、持続感染機序の解明が必要である。現在、PI 胎子を妊娠している母牛を摘発する検査法は、確立されていない。感染実験条件下では、母牛の免疫応答能が PI 子牛産出に密接に関与していることが示唆されている。母牛の免疫応答状態から PI 胎子妊娠牛を摘発する試みは、実験感染条件下ではなされてきている。BVDV 感染症を制御するためには、自然感染状態下での PI 胎子妊娠牛の摘発法の確立が望まれる。本研究では、BVDV 自然感染例における母牛の免疫状態を検査し、PI 子牛産出に関与する免疫応答を検討した。

第1章では、検査対象となる牛群を選定した。選定された牛群は、泌乳牛約 50 頭、子牛育成牛約 40 頭を飼養する酪農家で、9 頭の PI 牛が摘発され、清浄化が確認されるまでの PI 牛発生率は 7%であった。この牛群における PI 牛の発生率は既報の報告よりかなり高かった。摘発された PI 牛は、泌乳牛 1 頭、子牛 8 頭であった。泌乳 PI 牛は導入牛で、8 頭の PI 子牛はすべてこの泌乳 PI 牛が感染源であったことが、ウイルス遺伝子の相同性解析から確認された。また、PI 子牛の母牛はすべて PI 牛ではなく、摘発された泌乳 PI 牛を感染源とする急性感染による PI 成立であった。したがって、この牛群の母牛の免疫応答状態を解析することは、PI 成立機序の解明に役立つと考えられた。

第2章では、第1章で選定したPI牛高率自然発生牛群(高発生牛群)における母牛の免疫状態を解析した。PI牛産生に関与するとされているC-X-Cケモカイン受容体4型(CXCR4)およびインターロイキン4(IL-4)、IL-6、IL-10、IL-12p40、インターフェロン $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、IFN- $\gamma$ 、トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ などのサイトカイン遺伝子発現量を定量した。高発生牛群内のPI子牛を産出した母牛と正常子牛の母牛との間に、CXCR4およびサイトカインの遺伝子発現量に有意差は認められなかった。PI牛は摘発されたが1頭のみであった牛群(低発生牛群)、およびPI牛が摘発されなかった牛群(フリー牛群)の牛と比較すると、発生率の高低に関係なくPI牛発生牛群では、CXCR4の遺伝子発現量は有意に低かった。高発生牛群とフリー牛群においては、IL-10の遺伝子発現量が低発生牛群より有意に高かった。高発生牛群とフリー牛群は、サイトカインプロファイルはほぼ同様であった。

以上のとおり本研究においては、高発生牛群における母牛のCXCR4およびサイトカインの遺伝子発現量を検討した。高発生牛群内のPI子牛を産出した母牛と正常子牛を産出した母牛との間に、CXCR4発現量の有意差は認められなかった。しかしながら、フリー牛群の牛と比較すると、発生牛群の牛のCXCR4発現量は有意に低かった。これは、発生牛群で飼養されている牛はPIを産出する危険性を有していることを示唆している。サイトカインプロファイルでは、高発生牛群の方が低発生牛群よりIL-10の発現量が有意に高かった。この免疫状態の違いが、PI子牛発生率の違いに何らかの影響を及ぼしていることが考えられた。すなわち、PI牛発生牛群において、CXCR4の発現率が低くIL-10の発現量が高い牛群では、PI子牛が産出されてくる危険性が高いと推測できることが判明した。

よって、審査員一同は、上記博士論文提出者 Mahmoud Atef Youssef Helal 氏の博士論文は、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。