



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Search for common antigens to develop universal vaccines to control avian mites, poultry red mites, tropical fowl mites, and northern fowl mites [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Win, Shwe Yee
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16162号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93829
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shwe_Yee_Win_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：Win Shwe Yee

（ウィン シュー イン）

審査委員	主査	教授	野中	成晃
	副査	特任教授	大橋	和彦
	副査	准教授	中尾	亮
	副査	准教授	村田	史郎

学位論文題名

Search for common antigens to develop universal vaccines to control avian mites, poultry red mites, tropical fowl mites, and northern fowl mites

(ワクモ、トリサシダニ、及びミナミトリサシダニを防除するユニバーサルワクチン開発に向けた共通抗原の探索)

ワクモ (PRMs, *Dermanyssus gallinae*)、ミナミトリサシダニ (TFMs, *Ornithonyssus bursa*)、及びトリサシダニ (NFM, *Ornithonyssus sylviarum*) は、鳥類に寄生する吸血性の外部寄生虫であり、養鶏産業に深刻な経済的損失をもたらす。現在、それらの防除には殺ダニ剤が使用されているが、薬剤耐性ダニの出現などの問題で防除が困難となっているため、新規防除法の確立が急務となっている。PRM の防除法として、ワクチンによる防除が提案されている。しかし、その適用には抗 PRM ワクチンの有効性を向上させる必要があり、複数の抗原を組み合わせたカクテルワクチンの開発が求められている。さらに、PRM と同様の問題を引き起こす TFM や NFM を含む他のダニ種にも有効なユニバーサルワクチンが開発されれば、その有用性は大きく高まる。従って、鳥類のダニ種に対して幅広い有効性を持つ複数の抗原の同定が必要であり、さらにこれらの抗原をカクテルワクチンに応用して有効性を高めるためには、異なる生理機能を有する抗原が必要となる。そこで本研究では、PRM のワクチン抗原候補として報告されている、ヒスタミン遊離因子 (HRF)、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST)、システインプロテアーゼ (CP)、及びフェリチン 2 (FER2) を TFM や NFM から同定し、鳥類のダニ種に対して広いスペクトラムを有するワクチン抗原としての可能性を評価した。

第 I 章では、アレルギー反応などに関与する多機能分子である HRF を評価した。TFM 及び NFM の HRF 遺伝子は、PRM を含むダニ HRF のクラスターに属していた。PRM、TFM 及び NFM の組換え HRF (rHRF) を免疫して作製した免疫血漿は、異なるダニ種の rHRF と交差反応した。さらに、人工的にこれらの免疫血漿を与えた PRM 若ダニで死亡率の上昇が観察された。以上より、ダニ種を超えた HRF の防御効果が示され、ワクチンの候補抗原としての有用性が示唆された。

第 II 章では、解毒に関与する多機能分子である GST を評価した。GST 遺伝子は PRM、TFM 及び NFM 間で高い相同性を示し、cytosolic mu クラスの GST に属していた。それぞ

れ作製した組換え GST タンパク質 (rGST) は、基質とグルタチオンを結合させる触媒活性を示し、rGST を免疫して作製した免疫血漿は異なるダニ種の rGST と交差反応した。さらに、TFM 及び NFM の rGST に対する免疫血漿は、PRM に対して殺ダニ効果を示した。以上より、GST に対する抗体が中腸細胞内でダニの生理機能を破壊すると予想され、ワクチン抗原として GST を使用できる可能性が示された。

第 III 章では、吸血性節足動物のヘモグロビン消化に不可欠なタンパク質分解酵素 CP を検討した。TFM 及び NFM の CP 遺伝子は系統解析により、消化系 CP 遺伝子と考えられ、CP の酵素活性に必要なペプチダーゼドメイン (PD) は PRM、TFM 及び NFM の間で高度に保存されていた。PRM、TFM 及び NFM から作製した CP の組換え PD (rCP-PD) はカテプシン L 様活性を示した。さらに、rCP-PD を免疫して作製した免疫血漿は、異なるダニ種の rCP-PD と交差反応性を示し、PRM に対して殺ダニ効果を示した。従って、CP は鳥類ダニ種横断的な広いスペクトラムを有するワクチン抗原である可能性がある。

第 IV 章では、鉄のホメオスタシスに重要な鉄結合タンパク質である FER2 を評価した。系統解析で鳥類ダニの FER2 遺伝子は分泌型フェリチンのクラスターに属することが示された。PRM、TFM 及び NFM には、Fe(II) の酸化に重要なフェロキナーゼ Fe(II) 結合中心が保存されており、PRM、TFM 及び NFM から作製した組換え FER2 (rFER2) は鉄結合活性を示した。それぞれの rFER2 に対する免疫血漿は、異なる鳥類ダニ種の rFER2 を認識し、PRM に対する殺ダニ効果を示した。以上より、FER2 は鳥類ダニ種間で保存された抗原であり、ワクチン抗原として応用できることが示唆された。

本研究では、養鶏産業に多大な被害をもたらす複数のダニ種に対して、幅広い防御効果を有する抗原として、四つの候補分子を同定し、それらの生物学的性状やワクチン抗原として用いた場合の殺ダニ効果を明らかにした。このことは、ダニ種横断的に幅広い防御効果を有するユニバーサルワクチンの開発など、鳥類ダニの新規防除法の確立に向けて多くの有用な知見を提供している。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Win Shwe Yee 氏の学位論文は、北海道大学大学院国際感染症学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。