岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

# Distribution of Toxoplasma gondii and Diversity of Immune-related GTPase b2 Gene in Wild Rodents



| メタデータ | 言語: English |
| --- | --- |
| | 出版者: |
| | 公開日: 2023-06-26 |
| | キーワード (Ja): |
| | キーワード (En): |
| | 作成者: Shamaev, Nikolai Dmitrievich |
| | メールアドレス: |
| | 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/20.500.12099/00101259 |

| | |
|---|---|
| 氏名（本（国）籍） | Shamaev Nikolai Dmitrievich（ロシア連邦） |
| 主指導教員氏名 | 岐阜大学　准教授　高　島　康　弘 |
| 学位の種類 | 博士（獣医学） |
| 学位記番号 | 獣医博甲第３号 |
| 学位授与年月日 | 令和５年３月２５日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当 |
| 研究科及び専攻 | 共同獣医学研究科<br>共同獣医学専攻 |
| 研究指導を受けた大学 | 岐阜大学 |
| 学位論文題目 | Distribution of *Toxoplasma gondii* and Diversity of Immune-related GTPase b2 Gene in Wild Rodents<br>（野生齧歯類におけるトキソプラズマ原虫の分布と免疫関連 GTPase b2 遺伝子の多様性） |
| 審査委員 | 主査　岐阜大学　教授　福士秀人<br>副査　岐阜大学　准教授　高島康弘<br>副査　鳥取大学　准教授　金　京純 |

## 学位論文の内容の要旨

*Toxoplasma gondii* は世界中に広く分布する原虫であり，人獣共通感染症のトキソプラズマ症の原因となる。本原虫はネコを終宿主とし，ヒトを含むほぼすべての哺乳類ならびに鳥類が中間宿主となる。このためネコに捕食される機会の多い齧歯類が無症状潜伏感染することで環境中に虫体が維持され，終宿主であるネコへの重要な感染源になって生活環が成立しているものと考えられる。ところが一部の *T. gondii* 株（以後，強毒株とする）を実験用マウスに感染させると，マウスの系統にかかわらず全個体が死亡する。中間宿主をすべて殺す寄生体が環境中で生存できるとは考えにくく，強毒株に感染しても無症状のまま保虫できる動物種が自然界には広く分布しているものと推測されるが，これまでのところそのようなマウスは，インドおよびタイで捕獲された野生ハツカネズミ個体に由来する３系統（CIM, CAST/EiJ および CTP）が知られるのみである。いっぽう強毒株 *T. gondii* は世界中から分離されており，同様の性質を持つ齧歯類が他の地域にも広く分布している可能性が高いが，現在のところ実態は明らかになっていない。以上をふまえ，*T. gondii* 強毒株に対する耐性に深く関与する Immunity Related GTPase b2（*Irg* b2）遺伝子に着目し，日本に生息する野生ハツカネズミやアカネズミにおける *Irg*b2 遺伝子の多様性を調査した。

また，それぞれの個体のもつ *Irg* b2 遺伝子がコードするタンパク質について，その機能を解析した。第一章では，岐阜県および沖縄県の畜産農場等で捕獲した野生ハツカネズミを用い，*Irg* b2 遺伝子の多様性を検証した。その結果，同一地域に生息する個体群であっても塩基配列に多様性があることが明らかになった。さらに岐阜県の複数の畜産農場から，CAST/EiJ の *Irg* b2 遺伝子と全く同じあるいは極めて類似したアミノ酸配列をコードする遺伝子をもつ個体が見出された。さらにこれらの遺伝子がコードするタンパク質の機能を

解析し，強毒株 *T. gondii* の病原性因子である ROP5B と強い結合性を示すことを示した。このような機能を有するタンパク質を持つ個体は強毒株に感染しても生存できる可能性が高く，得られた結論は，日本の畜産農場にも強毒株を無症状のまま温存できるハツカネズミ個体が広く分布していることを示唆している。第二章では，齧歯類の種ごとに *T. gondii* 潜伏感染個体の割合に違いがあるか明らかにするため，非常に多くの齧歯類が生息する地域として知られるロシア連邦タタルスタン共和国のボルガ河流域で捕獲調査を実施した。

その結果，種ごとに感染率の有意な差は見出されず，いずれの種であっても同様に中間宿主となりうることが示された。すなわち生息個体数の多い種が，ネコへの感染源となる中間宿主として相対的に重要性が高いことが明らかになった。以上を踏まえ第三章では，日本において最も生息数の多い齧歯類であるアカネズミに着目し，その *Irg* b2 様遺伝子の多様性を検証した。まず公開されているアカネズミのゲノムデータベースからマウス *Irg* b2 遺伝子のオルソログと推測される遺伝子領域を検索し，候補となる遺伝子領域を 4 カ所見出した。いずれの遺伝子も個体ごとに塩基配列が異なっており，それぞれの遺伝子がコードするタンパク質と強毒株 *T. gondii* の ROP5B との結合力も多様であった。また一部の個体がもつ遺伝子は，強毒株 *T. gondii* の ROP5B と非常に結合力が強いタンパク質をコードしていることが分かった。このような個体は強毒株に無症状潜伏感染する可能性が高い。

以上の研究から，強毒株 *T. gondii* が無症状のまま潜伏感染できる齧歯類は，これまで知られていたインドおよびタイ以外にも生息している可能性が示された。

## 審査結果の要旨

*Toxoplasma gondii* は世界中に広く分布する原虫であり，ネコを終宿主とし，ヒトを含むほぼすべての哺乳類ならびに鳥類が中間宿主となる。このためネコに捕食される機会の多い齧歯類が無症状潜伏感染することで環境中に虫体が維持され，終宿主であるネコへの重要な感染源になって生活環が成立しているものと考えられる。ところが一部の *T. gondii* 株（以後，強毒株とする）を実験用マウスに感染させると，マウスの系統にかかわらず全個体が死亡する。中間宿主をすべて殺す寄生体が環境中で生存できるとは考えにくく，強毒株に感染しても無症状のまま保虫できる動物種が自然界には広く分布しているものと推測されるが，これまでのところそのようなマウスは，ごく一部の地域で捕獲された野生ハツカネズミ個体に由来する 3 系統（CIM, CAST/EiJ および CTP）が知られるのみである。強毒株 *T. gondii* は世界中から分離されているが，同様の性質を持つ齧歯類が他の地域にも広く分布しているかどうかは分かっていない。以上をふまえ本学位論文では，*T. gondii* 強毒株に対する耐性に深く関与する Immunity Related GTPase b2（*Irg* b2)遺伝子に着目し，日本に生息する野生ハツカネズミやアカネズミにおける *Irg*b2 遺伝子の多様性を調査した。またそれぞれの個体のもつ *Irg* b2 遺伝子がコードするタンパク質について，その機能を解析した。

学位論文の第一章では，岐阜県および沖縄県で捕獲した野生ハツカネズミを用い，*Irg* b2 遺伝子の多様性を検証した。その結果，同一地域に生息する個体群であっても塩基配列に多様性があることが明らかになった。さらに岐阜県の複数の畜産農場から，CAST/EiJ の *Irg* b2 遺伝子と全く同じあるいは極めて類似したアミノ酸配列をコードする遺伝子をもつ個体が見出された。さらにこれらの遺伝子がコードするタンパク質の機能を解析し，強毒株 *T. gondii* の病原性因子である ROP5B と強い結合性を示すことを示した。このような機能を有するタンパク質を持つ個体は強毒株に感染しても生存できる可能性が高く，得られた結論は，日本の畜産農場にも強毒株を無症状のまま温存できるハツカネズミ個体が広く分布していることを示唆している。第二章では，げっ歯類の種ごとに *T. gondii* 潜伏感染個体の

割合に違いがあるか明らかにするため，非常に多くの齧歯類が生息する地域として知られるボルガ河流域で捕獲調査を実施した。その結果，種ごとに感染率の有意な差は見出されず，いずれの種であっても同様に中間宿主となりうることが示された。すなわち生息個体数の多い種が，ネコへの感染源となる中間宿主として相対的に重要性が高いことが明らかになった。以上を踏まえ第三章では，日本において最も生息数の多い齧歯類であるアカネズミに着目し，その *Irg* b2 様遺伝子の多様性を検証した。まず公開されているアカネズミのゲノムデータベースからマウス *Irg* b2 遺伝子のオルソログと推測される遺伝子領域を 4 カ所見出した。いずれの遺伝子も個体ごとに塩基配列が異なっており，それぞれの遺伝子がコードするタンパク質と強毒株 *T. gondii* の ROP5B との結合力も多様であった。また一部の個体がもつ遺伝子は，ROP5B と非常に結合力が強いタンパク質をコードしていることが分かった。このような個体は強毒株に無症状潜伏感染する可能性が高い。

以上の成果から，強毒株 *T. gondii* の中間宿主になりうる野生ハツカネズミやアカネズミ個体が日本にも広く分布している可能性が示された。今後は，これらの野生齧歯類に潜伏感染する *T. gondii* の遺伝子型や病原性を調査することで，自然界における強毒株 *T. gondii* 株の分布や保虫宿主が明らかになると期待される。

以上について，審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院共同獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

1）題　　目：Prevalence of *Toxoplasma gondii* infection among small mammals in Tatarstan, Russian Federation

著　者　名：Shamaev, N.D., Shuralev, E.A., Nikitin O.V., Mukminov, M.N., Davidyuk, Y.N., Belyaev, A.N., Isaeva, G.Sh., Ziatdinov, V.B., Khammadov, N.I., Safina R.F., Salmanova, G.R., Akhmedova, G.M., Khaertynov, K.S., Saito, T., Kitoh, K. and Takashima, Y.

学術雑誌名：Scientific Reports

巻・号・頁・発行年：11・22184, 2021