

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19232

研究課題名（和文）新たな牛伝染性リンパ腫発症分子機序解明を基盤とする早期診断法の創出

研究課題名（英文）Establishment of early diagnosis method based on elucidation of the molecular mechanism of bovine leukemia pathogenesis

研究代表者

今内 覚（KONNAI, Satoru）

北海道大学・獣医学研究院・教授

研究者番号：40396304

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：急増している牛伝染性リンパ腫(EBL)の発症を予測する診断法は存在しない。本研究では、牛伝染性リンパ腫の発症予測法の新規構築のために感染細胞のクローナリティ値(Cv)を評価するプロウイルス挿入部位の網羅的増幅法(RAISING)を開発した。EBL発症牛は、未発症キャリアと比べてCvが有意に高く、CvはEBLの高精度な診断マーカーになることが確認された。本研究により、RAISING法によるクローナリティ解析はEBLの診断法並びに発症予測法として有用であると示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RAISING法によるBLVクローナリティ解析を臨床症例に応用し、牛伝染性リンパ腫の鑑別診断法ならびに発症予測法としての有用性が示された。本研究により、クローナリティ解析はEBLの診断法並びに発症予測法として有用であると示された。今後は、大規模な野外調査により本技術の有用性を臨床現場で実証し、EBLによる畜産被害の軽減や生産性の向上に役立てていきたい。

研究成果の概要（英文）： There is no diagnostic method to predict the onset of enzootic bovine leukaemia (EBL), which is rapidly increasing in Japan. In this study, we developed a comprehensive amplification method of proviral insertion site (RAISING) to evaluate clonality of infected cells to establish a new method for predicting the onset of EBL. The clonality value (Cv) was significantly higher in cattle with EBL than in unaffected cattle, confirming that Cv is a highly accurate diagnostic marker for EBL. This study showed that clonality analysis using the RAISING method is a useful diagnostic and predictive method for EBL.

研究分野：獣医学

キーワード：牛伝染性リンパ腫 ウイルス 挿入部位 牛伝染性リンパ腫ウイルス クローナリティ 早期診断 地方病性牛伝染性リンパ腫 レトロウイルス プロウイルス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

牛伝染性リンパ腫(旧名: 牛白血病)は牛の悪性リンパ腫(リンパ肉腫)で、主に牛伝染性リンパ腫ウイルス(bovine leukemia virus: BLV)の感染により引き起こされる。牛がBLVに感染すると、症状を示さない期間(無症候期: AL)を経て、約30%の感染牛がリンパ球増多症(PL)となる。さらに1~5%の感染牛が地方病性牛伝染性リンパ腫(enzootic bovine leukosis: EBL)と呼ばれるリンパ腫を発症し、全身にリンパ肉腫を呈して死に至る。BLV感染からEBL発症までには一般的に3年以上を要し、一部の感染牛のみがEBLを発症するが、EBLの発症機序には不明な点が多く残されている。

牛伝染性リンパ腫は、日本では家畜伝染病予防法で家畜の重要疾病(監視伝染病)に指定されている。牛伝染性リンパ腫の発症牛には届出義務があり、その発症数は2021年には4,375頭にのぼり、牛の監視伝染病の中で最多である。1998年の発症数(99頭)と比べるとその数は44倍以上に増加しており、有効なワクチンや治療法がない故、増加に歯止めがかかっていない。リンパ腫を発症した牛は淘汰対象となり、牛乳や食肉の生産に用いることはできず全廃棄となる。仮に非常に高価な肉用牛であってもリンパ腫が見つければ、全廃棄となり売却できないだけでなく、感染後から発症牛に投じた餌代、飼育費、人件費などのそれまでに投じた経費と費やした時間の全てが水の泡に消える。地域によって異なるが、食肉衛生検査所における牛の全廃棄の原因の約30%が牛伝染性リンパ腫であるという報告もあり、A5ランクの牛を廃棄する時など、廃棄命令を出す担当獣医師からは、心情的にも非常に辛いとの悲痛な声も多くある。

牛伝染性リンパ腫は、短期間で日本の畜産業に甚大な被害をもたらす家畜衛生上の重大な課題となってしまった。牛伝染性リンパ腫に対する早急な対策を求める声は多いものの、すでに日本の牛の35%以上がBLVに感染しているとされ、感染牛の全頭淘汰による清浄化の実施は極めて困難な状況であった。

2. 研究の目的

牛伝染性リンパ腫の主な原因は、レトロウイルス科に属するBLVであるが、感染率(全国平均35%以上)が極めて高い現状を考えると、感染診断法の開発ではなく、的確な発症リスクに基づく早期摘発淘汰が極めて有効である。しかし、本病の発症機序は解明されておらず発症を予測可能な診断法は存在しない。そこで、早期診断法の実現を目的に本病の新たな発症分子機序を検証した。

3. 研究の方法

レトロウイルスのプロウイルスの宿主ゲノム導入部位を検出することにより、クローナリティを評価するプロウイルス挿入部位の網羅的増幅法ライジング(RAISING: Rapid Amplification of the Integration Site without Interference by Genomic DNA Contaminationの略)を開発し、牛伝染性リンパ腫に応用した。さらに独自の解析ソフト(CLOVA)を用いてクローナリティ値(C_v)の程度を正確に数値化した。

RAISING法によるBLVクローナリティ解析を臨床症例に応用し、牛伝染性リンパ腫の鑑別診断法ならびに発症予測法としての有用性を検証した。すなわち、野外の農場に発生したEBL疑い症例の生前診断、ならびに若齢牛(子牛および育成牛)のEBL鑑別診断を目的としてBLVクローナリティ解析を実施し、その有用性を検討した。さらに、EBL発症牛の発症前後の血液検体についてBLVクローナリティを解析し、発症予測法としての有用性を検討した。

4. 研究成果

RAISINGによるBLVクローナリティ解析について、EBLの鑑別診断法としての有用性を検討するため、野外の農場に発生したEBL疑い症例の生前診断、ならびに若齢牛(子牛および育成牛)のEBL鑑別診断を目的としてBLVクローナリティ解析を実施した。診療時の直腸検査などで腫瘍が認められること、あるいは血液塗抹検査で異型リンパ球が観察されたことにより、臨床所見からEBL発症が疑われた症例($n=5$)を対象として解析を実施したところ、1症例において子宮内腫瘍と血液において C_v が高値を示し、EBLと診断した。この症例は、本診断の2ヶ月後にEBLにより死亡した。一方、他の4症例については、血液における C_v が低く、EBL発症の可能性は低いと診断した。このように、RAISING法によるBLVクローナリティ解析を用いることにより、臨床所見では判別が困難な症例についてもEBLの鑑別診断が可能であった。

通常、BLV感染からEBL発症までには3年以上を要するため、EBLは主に3歳以上の牛に発生することが広く認識されている。しかし実際には、野外の農場では3歳未満の若齢牛においてもEBLの発症が報告されている。そこで、国内の農場で発生した若齢牛の腫瘍症例(3, 4, 9, 14ヶ月齢)について、クローナリティ解析を実施したところ、すべての症例の血液ならびに腫瘍検体で C_v が高値を示し、EBL発症と診断した。この結果から、RAISINGによるBLVクローナリティ解析は、若齢牛におけるEBLの確定診断法としても有用であった。

最後に、EBLの発症予測法としての有用性を検討するため、EBL発症牛($n=6$)の発症前後の

血液検体についてクローナリティ解析を実施した。発症前と発症後の2点で解析した症例($n=2$)では、EBL発症前(7ヶ月前、4ヶ月前)の時点で既に C_v が高く、感染細胞の腫瘍性増殖が認められた。さらに、BLV感染牛($n=4$)についてEBL発症に至るまで経時的に C_v を解析したところ、発症の1~3ヶ月前に血液の C_v が上昇し、発症に至った。以上の結果から、RAISING法によるBLVクローナリティ解析は、牛におけるEBLの発症予測法としても有用であることが示された。

本研究より、BLVは地方病性牛伝染性リンパ腫(EBL)を発症時に細胞の均一性、すなわちクローナリティが高くなることが確認された。独自の解析ソフト(CLOVA)を用いて C_v の程度を正確に数値化した結果、EBL発症牛は、未発症キャリアと比べて C_v が有意に高く、 C_v はEBLの高精度な診断マーカーになることが確認された。さらにBLVを羊に実験感染させて本手法で経時的に解析した結果、 C_v はリンパ腫を発症する前にプロウイルスの挙動に先んじて上昇し、発症予測マーカーになることも確認され、牛での自然感染例における診断の再現にも成功した。本研究により、クローナリティ解析はEBLの診断法並びに発症予測法として有用であると示された。今後は、大規模な野外調査により本技術の有用性を臨床現場で実証し、EBLによる畜産被害の軽減や生産性の向上に役立てていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Okagawa T, Konnai S, Nakamura H, Ganbaatar O, Sajiki Y, Watari K, Noda H, Honma M, Kato Y, Suzuki Y, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 Enhancement of Vaccine-Induced T-Cell Responses by PD-L1 Blockade in Calves	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vaccines (Basel)	6. 最初と最後の頁 559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines11030559	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura H, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Sajiki Y, Watari K, Kamitani K, Saito M, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 97(1)
2. 論文標題 Combined Immune Checkpoint Blockade Enhances Antiviral Immunity against Bovine Leukemia Virus.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e0143022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/jvi.01430-22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okagawa T, Shimakura H, Konnai S, Saito M, Matsudaira T, Nao N, Yamada S, Murakami K, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 10(6)
2. 論文標題 Diagnosis and Early Prediction of Lymphoma Using High-Throughput Clonality Analysis of Bovine Leukemia Virus-Infected Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiol Spectr.	6. 最初と最後の頁 e0259522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.02595-22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Nao N, Coler-Reilly ALG, Tasaka T, Yamauchi S, Okagawa T, Konnai S, Saito M. et al.,	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03467-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 今内 寛, 岡川朋弘	4. 巻 67
2. 論文標題 研究紹介：牛のリンパ腫発症を予測するがん検診技術を開発 ~発症予測法の実用化による畜産被害の軽減に期待~	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 北海道獣医師会誌	6. 最初と最後の頁 44-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今内 寛, 岡川朋弘	4. 巻 2
2. 論文標題 牛伝染性リンパ腫の現状から最後の砦：発症予測法について	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床獣医	6. 最初と最後の頁 46-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今内 寛, 岡川朋弘	4. 巻 73(2)
2. 論文標題 ピックアップ新技術：牛のリンパ腫発症を予測するがん検診技術を開発。リスク高い牛の優先淘汰による発生予防に期待	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 DAIRYMAN	6. 最初と最後の頁 64-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今内 寛	4. 巻 11
2. 論文標題 特集：ワクチン戦略を考える：ワクチンの基本	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床獣医	6. 最初と最後の頁 16-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nao N, Okagawa T, Nojiri N, Konnai S, Shimakura H, Tominaga M, Yoshida-Furihata H, Nishiyama E, Matsudaira T, Maekawa N, Murata S, Muramatsu M, Ohashi K, Saito M.	4. 巻 69(3)
2. 論文標題 Chimeric provirus of bovine leukemia virus/SMAD family member 3 in cattle with enzootic bovine leukosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-024-05970-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okagawa T, Konnai S, Goto S, Sajiki Y, Ganbaatar O, Watari K, Nakamura H, Wang CX, Tachibana T, Kato Y, Kameda Y, Kohara J, Terasaki N, Kubota M, Takeda A, Takahashi H, Suzuki Y, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 54(1)
2. 論文標題 Development of a high-affinity anti-bovine PD-1 rabbit-bovine chimeric antibody using an efficient selection and large production system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vet Res.	6. 最初と最後の頁 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13567-023-01213-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tiyamane W, Konnai S, Okagawa T, Nojima Y, Ganbaatar O, Maekawa N, Hasebe R, Kagawa Y, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 261
2. 論文標題 Molecular characterization of immunoinhibitory factors PD-1/PD-L1 in sheep	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vet Immunol Immunopathol.	6. 最初と最後の頁 110609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vetimm.2023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 今内 覚, 岡川朋弘	4. 巻 42(2)
2. 論文標題 子牛用ワクチン効果の新規増強法の試み	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 臨床獣医	6. 最初と最後の頁 38-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今内 寛, 岡川朋弘, 斎藤益満	4. 巻 51(4)
2. 論文標題 One HealthアプローチにもとづくBLV/HTLV- 感染症におけるリンパ腫の診断と早期発症予測法の開発	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床とウイルス	6. 最初と最後の頁 192-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今内 寛, 岡川朋弘	4. 巻 70(5)
2. 論文標題 牛伝染性リンパ腫診断の新技術・早期発症予測診断法RAISINGとは	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 家畜診療	6. 最初と最後の頁 259-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今内 寛, 岡川朋弘	4. 巻 11(4)
2. 論文標題 成果紹介：ウシ伝染性リンパ腫の早期発症診断による経済損失低減の実現	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JATAFFジャーナル	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計34件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物も新薬で病気から救える時代に
3. 学会等名 国民との科学・技術対話事業(札幌龍谷学園高等学校) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫 (旧名: 牛白血病)の現状と早期発症診断による経済損失低減の実現
3. 学会等名 山口県畜産振興協会令和4年度家畜生産農場衛生対策事業 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoru KONNAI
2. 発表標題 Development of effective preventive and therapeutic methods for animal diseases
3. 学会等名 Special seminar in Mongolian University of Life Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物も新薬で病気から救える時代に
3. 学会等名 国民との科学・技術対話事業(札幌国際情報高等学校) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoru KONNAI
2. 発表標題 Breakthrough in cancer therapy
3. 学会等名 Capability building of ASEAN biotechnology researchers for livestock resiliency and sustainability 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoru KONNAI
2. 発表標題 Importance of building global network for livestock resiliency and sustainability
3. 学会等名 Capability building of ASEAN biotechnology researchers for livestock resiliency and sustainability 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoru KONNAI
2. 発表標題 Novel livestock disease prevention method using probiotics instead of antibiotics
3. 学会等名 Capability building of ASEAN biotechnology researchers for livestock resiliency and sustainability 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今内 覚
2. 発表標題 動物難治性疾病に対する治療と実際、未来
3. 学会等名 北里大学第471回獣医学科セミナー <Cutting edge> (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富永みその, 今内覚, 佐治木大和, 岡川朋弘, 小原潤子, 似内厚之, 高橋博文, 窪田健太郎, 武田休史, 前川直也, 村田史郎, 大橋和彦
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫ウイルス感染牛における分娩が及ぼす免疫抑制メカニズムの解析
3. 学会等名 令和4年度日本産業動物獣医学会 (北海道)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tiyamane W, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 Identification and characterization of ovine PD-1 and PD-L1
3. 学会等名 The 10th Sapporo Summer Seminar for One Health
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoru KONNAI
2. 発表標題 Immune Checkpoint Inhibitors - Breakthrough Cancer Therapy and its Application to Veterinary Medicine -
3. 学会等名 Seminario Especial in Universidade Federal do Rio Grande do Sul (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫の現状から最後の砦：発症予測法について
3. 学会等名 新潟県獣医師会産業動物部会特別講習会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物も新薬で病気から救える時代に
3. 学会等名 国民との科学・技術対話事業(札幌創生高等学校) (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 獣医学から生まれる医学への貢献 汎動物学(ズーピキティ)とは?
3. 学会等名 One Health リサーチセンター 開所記念 市民公開講座(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫ってどういう病気? 感染・発症・診断の基本と最前線
3. 学会等名 細胞診クラブ主催 牛伝染性リンパ腫フォーラム【基本と最前線×東洋医学的解析×鍼灸治療】(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫の現状から最後の砦: 発症予測法について
3. 学会等名 第41回日本獣医師会獣医学術学会年次大会(令和5年度)特別企画(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫とは? 最後の砦! 発症予測診断法RAISINGとは?
3. 学会等名 2023アグリビジネス創出フェア in Hokkaido - 北海道の食と農の明日へ -
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 早期発症診断によって経済損失低減を実現する 牛のがん検診
3. 学会等名 知の集積と活用 の場 産学官連携協議会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoru KONNAI
2. 発表標題 Novel livestock disease prevention method using probiotics instead of antibiotics
3. 学会等名 7th International Livestock Biotechnology Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫対策の最新知見
3. 学会等名 令和5年岩手県獣医師会研修会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 酪農教育ファームにおける安全・衛生
3. 学会等名 中央酪農会議 令和5年度酪農教育ファームスキルアップ研修会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫における最近の知見、新たな発症予測診断について
3. 学会等名 北海道獣医師会留萌支部獣医新技術講習会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫への対策に向けて
3. 学会等名 松前町肉牛改良センター特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物難治性疾病に対する新規予防・治療法の開発
3. 学会等名 第15回大動物臨床研究会特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物難治性疾病に対する新規予防・治療法の開発
3. 学会等名 北里大学第486回獣医学科セミナー〈特別講演〉（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛のリンパ腫発症を予測するがん検診技術
3. 学会等名 岩手県中央家畜保健衛生所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富永みその, 今内寛, 岡川朋弘, 神谷可菜, 齋藤麻矢, 安富一郎, 目堅博久, 前川直也, 村田史郎, 大橋和彦
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫の診断と早期発症予測法の開発
3. 学会等名 令和5年度北海道獣医師会地区学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村隼人, 今内寛, 岡川朋弘, 前川直也, 村田史郎, 大橋和彦
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫ウイルス感染症における免疫チェックポイント因子TIM-3およびPD-L1を標的とした抗ウイルス効果の検討
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永みその, 今内寛, 岡川朋弘, 神谷可菜, 齋藤麻矢, 安富一郎, 目堅博久, 前川直也, 村田史郎, 大橋和彦
2. 発表標題 クローナリティ解析による地方病性牛伝染性リンパ腫に対する発症予測法の開発
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wisa Tiyananee, Satoru Konnai, Tomohiro Okagawa, Naoya Maekawa, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi.
2. 発表標題 Molecular characterization of immunoinhibitory factors PD-1/PD-L1 in sheep
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 直 亨則, 岡川 朋弘, 野尻 直未, 今内 覚, 嶋倉 穂南, 富永 みその, 吉田 初佳, 西山 依里, 松平 崇弘, 前川 直也, 村田 史郎, 大橋 和彦, 斎藤 益満
2. 発表標題 地方病性牛伝染性リンパ腫における牛伝染性リンパ腫ウイルス/SMAD3融合遺伝子の検出
3. 学会等名 第70回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hayato Nakamura, Satoru Konnai, Tomohiro Okagawa, Naoya Maekawa, Yasuhiko Suzuki, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi.
2. 発表標題 Combined Immune Checkpoint Blockade Enhances Antiviral Immunity against Bovine Leukemia Virus
3. 学会等名 The 11th Sapporo Summer Symposium for One Health (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wisa Tiyananee, Satoru Konnai, Tomohiro Okagawa, Naoya Maekawa, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi.
2. 発表標題 Temporal analysis of programmed death-ligand 1 expression and proviral load in sheep experimentally infected with bovine leukemia virus
3. 学会等名 The 11th Sapporo Summer Symposium for One Health (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomohiro Okagawa, Satoru Konnai, Naoya Maekawa, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi.
2. 発表標題 PD-L1 blockade enhances T-cell response to vaccination in calves
3. 学会等名 13th International Veterinary Immunology Symposium (IVIS2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 今内 覚 他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 デーリィマン編集部	5. 総ページ数 220
3. 書名 周産期疾病から牛を守る (担当:分担執筆, 範囲:第 章 重要疾病の基礎知識と周産期免疫の新知見: 5 周産期に免疫が低下するメカニズムの一端を解明)	

1. 著者名 今内 覚 他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文永堂出版	5. 総ページ数 447
3. 書名 獣医内科学第3版 産業動物編 (担当:分担執筆, 範囲:第11章 血液・造血臓器疾患 5. 血液の感染症 1) 牛伝染性リンパ腫)	

1. 著者名 今内 覚 他	4. 発行年 2024年
2. 出版社 文永堂出版	5. 総ページ数 467
3. 書名 動物衛生学 第2版 (担当:共著, 範囲:分担執筆, 範囲:コラム 牛伝染性リンパ腫 (旧名:牛白血病))	

〔産業財産権〕

〔その他〕

牛のリンパ腫発症を予測するがん検診技術を開発～発症予測法の実用化による畜産被害の軽減に期待～
<https://www.hokudai.ac.jp/news/2022/10/post-1113.html>
 日経バイオテク. 北海道大、牛のリンパ腫発症を予測するがん検診技術を開発
<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/22/10/21/14882/>
 Science Japan. Predicting the onset of lymphoma
<https://sj.jst.go.jp/news/202212/n1219-01k.html>
 農業協同組合新聞. 牛のリンパ腫発症を予測するがん検診技術を開発 北大、ファスマックなど4者
<https://www.jacom.or.jp/niku/news/2022/10/221024-62339.php>
 日本農業新聞. 牛リンパ腫発症予測 早期淘汰可能に 北大など技術開発
<https://www.agrnews.co.jp/news/index/114669>
 <受賞>
 岡川 朋弘. 日本農学進歩賞. 2023年11月24日.
 Wisa Tiyananee The 11th SaSSOH (Sapporo Summer Symposium for One Health Best poster presentation award) 2023年9月14日.
 中村隼人 サイエンスフェスタ2023 優秀賞 2023年12月16日.

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
モンゴル	モンゴル生命科学大学			
フィリピン	フィリピンカラパオセンター			