

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24658241

研究課題名(和文)牛白血病早期発症傾向は真実か？その検証と革新的な原因探索

研究課題名(英文) Research on the mechanism of disease progression of bovine leukemia virus-induced lymphoma in young cattle

研究代表者

今内 覚 (KONNAI, SATORU)

北海道大学・(連合)獣医学研究科・准教授

研究者番号：40396304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：近年、若齢牛における牛白血病が増加しているが詳細は不明である。解析の結果、多くの症例でBLVが検出された。さらにIgM高発現B細胞は、IgM低発現B細胞よりもBLV抗原を発現しやすい細胞群であることが明らかとなった。IgM高発現および低発現B細胞の機能解析およびマイクロアレイによる発現遺伝子解析を行った結果、IgM低発現B細胞では、T細胞性免疫を抑制するPD-L1、ウイルス由来癌遺伝子Tax/Rex mRNA及び数種類の前癌遺伝子の発現が高かった。牛白血病発症牛のリンパ腫(14頭)を解析した結果、IgM低発現またはIgM陰性B細胞で腫瘍が構成され、IgM高発現B細胞はほとんど存在しなかった。

研究成果の概要(英文)：The bovine leukemia virus (BLV) causes malignant B-cell lymphoma after a long latent period. A growing number of cases of the lymphoma in young cattle have been reported in recent years. However, many aspects of the BLV-induced lymphoma are still poorly understood. In this study, it was observed that IgM high expressing-B cells were increased in number in blood from BLV-infected cattle, and were prone to express BLV antigens as compared to IgM low expressing-B cells. IgM low expressing-B cells showed higher expression levels of the Tax/Rex mRNA, PD-L1 and some proto oncogenes (e. g. Maf, Jun and Fos). Indeed, IgM low expressing-B cells or IgM negative B cells were major cell populations in the lymphoma from BLV-infected cattle in clinical cases (n=14), meanwhile IgM high expressing-B cells were very few. These data indicated that IgM low expressing-B cells are superior to evade from immune surveillance system and to become neoplastic clones.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：動物生命科学・獣医学

キーワード：牛白血病 牛白血病ウイルス 散発型牛白血病 子牛型牛白血病 地方病型牛白血病 リンパ腫 BLV 若齢牛

### 1. 研究開始当初の背景

牛白血病は、白血球増加(血液中のリンパ球の増加)や全身性の悪性リンパ肉腫(瘤状の腫瘍)を症状とする。牛白血病の発生原因は、ウイルス性と非ウイルス性に大きく二つに分かれ、このうち牛白血病ウイルス(Bovine leukemia virus: BLV)が原因となる地方病型が、本病のほとんどを占める。現在、この牛白血病に対するワクチンや有効な治療法はなく、発病すると死に至る。ウイルスが関与しない牛白血病は、散発型と呼ばれ、子牛型(主に2歳未満に腫瘍が発生)、胸腺型(主に若牛の胸腺(胸垂付近)に腫瘍が発生)および皮膚型(成牛や若牛の皮膚に腫瘍が発生)の3つに分類されるが、発生原因は未だ不明である。この牛白血病は、平成10年の家畜伝染病予防法の改正に伴い、新たに届出伝染病に指定されたが、当時100頭にも満たなかった牛白血病発症牛は、平成21年には10倍以上にも急増している。その一つの原因に、子牛を含む若齢ウシの白血病発症の増加が挙げられ、近年激増しているBLV感染の関与が強く示唆されている。しかし、散発型の牛白血病には遅発性発症のレトロウイルスであるBLVは関与しないと強く否定されており非常に混乱していた。

### 2. 研究の目的

牛白血病は、平成10年の届出伝染病指定後、全国的に発生数および白血病発症に伴う廃用数が激増している。本病はレトロウイルスであるBLV感染による地方病型が主である。BLVはガン遺伝子を持たず、感染による白血病発症には5年から10年の長い潜伏期間を要することから、散発型の子牛型白血病にはBLVは関与しないと強く否定されてきた。しかし近年、日本全国で1歳未満から3歳の若齢ウシにおける白血病発症例が数多く報告されるようになり、BLVの関与が強く示唆されている。そこで本研究では、子牛型(若齢型)白血病がBLVに起因するものか、また非ウイルス性の場合、原因は何かを病理組織学的ならびに分子生物学的に解析し、その発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

BLVによる牛白血病はウイルス感染CD5陽性B細胞のモノクローナルな腫瘍化とされる。そこで、若齢型牛白血球の腫瘍検体を用いて、nested-PCR法によりBLVの感染の有無を確認した後、腫瘍細胞がBLV感染CD5陽性B細胞で構成されているか否かを、Flow cytometry法により解析した。BLVが検出された場合、さらにReal-time PCR法による感染ウイルスの定量解析を行うとともにクローナリティーについても解析した。発症牛を含むBLV感染症例由来感染リンパ球については免疫抑制因子等の発現解析、NK活性、サイトカイン産生能、リンパ球増殖反応試験

などの機能解析も実施した。さらに腫瘍構成細胞の解析結果から、IgM高発現B細胞およびIgM低発現B細胞をそれぞれ分取し、マイクロアレイ法ならびにReal-time PCR法による網羅的遺伝子発現解析を行った。

### 4. 研究成果

H24年度は共同研究機関の協力を得て、リンパ節腫脹や白血病を呈した牛白血病発症疑いウシ22頭の解析を行った。品種はホルスタイン種、黒毛和種および交雑種(F1)、年齢は16ヶ月齢(1歳4ヶ月齢)から104ヶ月齢(8歳8ヶ月齢)について解析を行った。腫瘍形成部位については、好発部位などの傾向が認められず、第四胃、体表などの全身リンパ節、腸骨下などの内蔵リンパ節などに認められた。22頭中1頭は、フローサイトメトリー法による解析の結果、牛白血病が否定された。牛白血病と診断された21頭のうち20頭からPCR法によってBLVが検出された。種別に分類すると21頭中5頭がホルスタイン種、16頭が黒毛和種または交雑種であった。CD5陽性IgM陽性B細胞によって腫瘍が構成されていた症例からはBLV抗原も検出され20頭中5頭は典型的な地方病型牛白血病と診断された。5頭中3頭は老齢牛(104ヶ月齢など)または成牛(46ヶ月齢)であったが、2頭は28ヶ月と比較的若齢での地方病型牛白血病発症が今回の調査で確認された。一方、BLVが陰性だった1頭を含む3頭については、腫瘍はT細胞により構成されており、BLV感染牛における偶発的な子牛型白血病発症と考えられた。残りの16頭はすべてBLVに感染していたものの腫瘍構成はCD5陽性IgM陰性細胞やT細胞とB細胞の混在型など雑多な細胞集団によって構成されていた。

H25年度は、リンパ節腫脹や白血病を呈した牛白血病発症疑いウシ14頭の解析を行った。品種はホルスタイン種(4頭)および黒毛和種(10頭)、年齢は1ヶ月齢から117ヶ月齢について解析を行った。腫瘍形成部位については昨年度同様、好発部位などの傾向が認められず、第四胃、体表などの全身リンパ節、腸骨下などの内蔵リンパ節などに認められた。臨床的に牛白血病と診断された14頭全頭からPCR法によってBLVが検出されたが、real-time PCRによるプロウイルス量に共通性は認められなかった。14頭中7頭はCD5陽性IgM陽性B細胞によって腫瘍が構成されており地方病型牛白血病と診断された。7頭中2頭は成牛(46ヶ月齢および63ヶ月齢)であったが、5頭は18ヶ月齢、21ヶ月齢、28ヶ月齢、29ヶ月齢(2頭)と比較的若齢での地方病型牛白血病発症が前年度同様確認された。残り7頭中1頭は、BLVの感染は認められたが胸腺型白血病と診断された。一方、他6頭については、腫瘍はB細胞腫(CD5陽性IgM陰性細胞腫など4頭)やT細胞とB細胞の混在型(2頭)など雑多な細胞集団によって構成されていた。B細胞腫は幼若齢(1ヶ月齢、4ヶ月齢)

月齢、18 ヶ月齢)で認められた一方、老齢ウシ(117 ヶ月齢)でも確認され、地方病型以外の牛白血病の存在も確認された。B 細胞腫を発症したウシの中には BLV プロウイルス量が多い症例やクローナリティーが高いウシも確認された。

BLV は B 細胞に感染すると、宿主ゲノムにプロウイルスとして組み込まれるが、感染牛のリンパ球や血清中に BLV 抗原はほとんど検出されない。そこで、BLV 感染 B 細胞のより詳細な性状を解析した。その結果、病態の進行に伴い増加する IgM 高発現 B 細胞は、プロウイルス量では差が観られなかったが、IgM 低発現 B 細胞よりも BLV 抗原を発現しやすい細胞群であることが確認された。さらに、IgM 高発現 B 細胞と IgM 低発現 B 細胞の機能解析およびマイクロアレイによる発現遺伝子の網羅的解析を行った結果、IgM 低発現 B 細胞では、T 細胞性免疫を抑制する PD-L1、ウイルス由来癌遺伝子 Tax/Rex mRNA や前癌遺伝子の発現が高いことが判明した。

本調査により、若齢での牛白血病発症牛において BLV 感染が確認され、B 細胞の腫瘍を呈している個体が多く認められた。しかし従来の CD5 陽性 B 細胞の腫瘍疾患である地方病型とは異なる腫瘍細胞により構成されており明確な BLV との因果関係は不明であった。一方、本研究により、PD-1/PD-L1 機構が BLV 感染症に起因する免疫抑制、病態進行および腫瘍形成に関与していることが示唆された。さらに、BLV 感染牛の IgM 高発現 B 細胞は、BLV 抗原をよく発現する細胞群であること、IgM 低発現 B 細胞は、抗原を発現しにくいことが明らかとなった。興味深いことに IgM 低発現 B 細胞では、T 細胞性免疫を抑制する PD-L1、ウイルス由来癌遺伝子 Tax/Rex mRNA 及び数種類の前癌遺伝子の発現が高かった。14 頭の牛白血病発症牛由来の B リンパ腫を解析した結果、主要な腫瘍構成細胞群は、IgM 低発現 B 細胞または IgM 陰性 B 細胞であり、IgM 高発現 B 細胞はほとんど存在しなかった。このことから IgM 低発現 B 細胞または IgM 陰性 B 細胞は、腫瘍の構成細胞になりうる可能性が示された。今後、牛白血病発症における B 細胞の腫瘍化機序について、さらに検証して行く予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Ikebuchi R, Konnai S, Okagawa T, Nishimori A, Nakahara A, Murata S, Ohashi K. Differences in cellular function and viral protein expression between IgM<sup>high</sup> and IgM<sup>low</sup> B cells in bovine leukemia virus-infected cattle. *J. Gen. Virol.* (査読有). 2014 (*in press*).
- ② Ikebuchi R, Konnai S, Okagawa T, Yokoyama K, Nakajima C, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K. Influence of PD-L1 cross-linking on cell death in PD-L1-expressing cell lines and bovine lymphocytes. *Immunology* (査読有). 2014 (*in press*).
- ③ Ooshiro M, Konnai S, Katagiri Y, Afuso M, Arakaki N, Tsuha O, Murata S, Ohashi K. Horizontal transmission of bovine leukemia virus from lymphocytotic cattle, and beneficial effects of insect vector control. *Vet. Rec.* (査読有). 2013. 173. 527
- ④ Ikebuchi R, Konnai S, Okagawa T, Yokoyama K, Nakajima C, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K. Blockade of bovine PD-1 increases T cell function and inhibits bovine leukemia virus expression in B cells *in vitro*. *Vet. Res.* (査読有). 2013. 44. 59.
- ⑤ Suzuki S, Konnai S, Okagawa T, Ikebuchi R, Shirai T, Sunden Y, Mingala CN, Murata S, Ohashi K. Expression analysis of Foxp3 in T-cells from bovine leukemia virus infected cattle. *Microbiol. Immunol.* (査読有). 2013. 57. 600-604.
- ⑥ Konnai S, Suzuki S, Shirai T, Ikebuchi R, Okagawa T, Sunden Y, Mingala CN, Onuma M, Murata S, Ohashi K. Enhanced expression of LAG-3 on lymphocyte subpopulations from persistently lymphocytotic cattle infected with bovine leukemia virus. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* (査読有). 2013. 36. 63-69.
- ⑦ 西森朝美、今内 覚、池淵良洋、岡川朋弘、村田史郎、大橋和彦、免疫抑制受容体 PD-1 のリガンド PD-L2 の機能的特徴と臨床応用研究 (招待論文)、動物用ワクチンバイオ医薬品研究会ニューズレター (査読無)、2013 年、7 巻、19-20。
- ⑧ 今内 覚、村田 史郎、大橋 和彦、牛白血病ウイルスの感染予防対策(招待論文)、*DAIRYMAN* (査読無)、2013 年、63 号、42-43。
- ⑨ 今内 覚、ウシの感染免疫に関する最近の知見(招待論文)、日本獣医師会学会学術誌 (査読有)、2013 年、66 号、171-179。
- ⑩ Okagawa T, Konnai S, Ikebuchi R, Suzuki S, Shirai T, Sunden Y, Onuma M, Murata S, Ohashi K. Increased bovine Tim-3 and its ligand expressions during bovine leukemia virus infection. *Vet. Res.* (査読有). 2012. 43. 45.
- ⑪ 今内 覚、村田 史郎、大橋 和彦、増加している牛白血病 ~北海道での現状と対策について~ (招待論文)、北海道獣医師会雑誌 (査読無)、2012 年、56 巻、1-7。
- ⑫ 今内 覚、牛白血病ウイルスに対する大規模牛群内での伝播防止コントロール (招待論文)、酪農ジャーナル (査読無)、2012 年、8 巻、15-18。
- ⑬ 今内 覚、小誌連載「内科実習」各疾患

- の群管理・牛白血病対策 (招待論文)、臨床獣医 (査読無)、2012年、5巻、44-49。
- ⑭ 岡川朋弘、**今内 覚**、池淵良洋、鈴木紗織、村田史郎、大橋和彦、牛難治性疾患に対する多機能型新規治療法の開発 (招待論文)、動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会ニュースレター (査読無)、2012年、5巻、27。
- ⑮ 大橋 和彦、村田 史郎、**今内 覚**、感染症と免疫の基礎 免疫とは何か (招待論文)、臨床獣医 (査読無)、2012年、8巻、60-62。
- ⑯ 村田 史郎、**今内 覚**、大橋 和彦、感染症と免疫の基礎 液性免疫 (招待論文)、臨床獣医 (査読無)、2012年、9巻、60-62。
- ⑰ **今内 覚**、村田 史郎、大橋 和彦、感染症と免疫の基礎 細胞性免疫 (招待論文)、臨床獣医 (査読無)、2012年、10巻、40-42。
- ⑱ 大橋 和彦、村田 史郎、**今内 覚**、感染症と免疫の基礎 臨床現場で役立つ免疫の知識 (招待論文)、臨床獣医 (査読無)、2012年、11巻、50-52。

[学会発表] (計39件)

- ① **今内 覚**、牛白血病の新規制御法の開発と清浄化モデルの構築、北海道の元気創出フォーラム～知的財産を活かした地域潜在力の発掘に向けて～(招待講演)、2014年2月20日、札幌プリンスホテル(札幌市)。
- ② **今内 覚**、獣医医療における免疫抑制機序を標的とした新規疾病制御法の開発、大阪大学微生物病研究所セミナー、2014年1月9日、大阪大学微生物病研究所 (吹田市)。
- ③ **今内 覚**、牛白血病の病態発生机序の解明、平成25年度動物衛生研究所北海道支所集談会(招待講演)、2013年12月17日、札幌市教育文化会館(札幌市)。
- ④ **今内 覚**、牛白血病-最新知見・現状と対策、北海道獣医師会しりべし支部産業動物飼養管理講習会(招待講演)、2013年11月15日、JA ようてい本所(倶知安町)。
- ⑤ **今内 覚**、牛白血病ウイルスの感染防御対策、宮崎県平成25年度家畜保健衛生業績発表会特別講演(招待講演)、2013年11月13日、宮崎県総合農業試験場(宮崎市)。
- ⑥ **今内 覚**、牛白血病ウイルス(BLV)感染症の現状と対策、埼玉県獣医師会北支部定例研修会(招待講演)、2013年11月8日、早稲田リサーチパークコミュニケーションセンター(本庄市)。
- ⑦ **今内 覚**、家畜臨床免疫学研究: 牛白血病における病態発生机序の解明と新規制御法の確立、岐阜大学大学院連合獣医学研究科平成25年度若手研究者育成プログラム(招待講演)、2013年11月1日、帯広畜産大学(帯広市)。
- ⑧ **今内 覚**、牛白血病における病態発生机序の解明と新規制御法の確立に関する研究、微生物科学研究所特別講演会(招待講演)、2013年10月4日、微生物科学研究所(京都市)。
- ⑨ **今内 覚**、牛白血病の対策について、北海道獣医師会留萌支部平成25年度新技術講習会(招待講演)、2013年9月27日、北海道留萌家畜保健衛生所(幌延町)。
- ⑩ Ryoyo Ikebuchi, **Satoru Konnai**, Tomohiro Okagawa, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi, IgMhigh B cells are increased in number and prone to express viral antigen in bovine leukemia virus-infected cattle, The 1st Sapporo summer seminar on One health, 2013年9月25日、北海道大学(札幌市)。
- ⑪ Tomohiro Okagawa, **Satoru Konnai**, Ryoyo Ikebuchi, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi, Molecular characterization of an immunoinhibitory receptor Tim-3 in bovine leukemia virus-infected cattle, The 1st Sapporo summer seminar on One health, 2013年9月25日、北海道大学(札幌市)。
- ⑫ **今内 覚**、豊間根耕地、小池菜々子、伊東拓也、村田史郎、大橋和彦、牛白血病発生農場におけるサシバエ種の同定とウイルスの検出、第156回日本獣医学会学術集会、2013年9月20日、岐阜大学(岐阜市)。
- ⑬ 池淵良洋、**今内 覚**、岡川朋弘、西森朝美、中原綾子、村田史郎、大橋和彦、ウシ白血病ウイルス感染症の進行に伴い増加するIgM<sup>high</sup> B細胞はIgM<sup>low</sup> B細胞よりウイルス抗原を強く発現する、第156回日本獣医学会学術集会、2013年9月20日、岐阜大学(岐阜市)。
- ⑭ 西森朝美、**今内 覚**、池淵良洋、岡川朋弘、村田史郎、大橋和彦、ウシ免疫抑制因子PD-L1およびPD-L2の組換えタンパク質作製と免疫機能解析、第156回日本獣医学会学術集会、2013年9月20日、岐阜大学(岐阜市)。
- ⑮ **今内 覚**、ウシ難治性感染症の現状と対策および新規制御法の開発、ゼノアック家畜感染症研修会(招待講演)、2013年9月19日、日本全薬工業本社(郡山市)。
- ⑯ **Satoru Konnai**, Tomohiro Okagawa, Ryoyo Ikebuchi, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi, Regulation of T cell exhaustion by blockade of PD-L1 and LAG-3 in persistently lymphocytotic cattle infected with bovine leukemia virus, The 10th International Veterinary Immunology Symposium, 2013年8月29日、University of Milan (Italia)。
- ⑰ Ryoyo Ikebuchi, **Satoru Konnai**, Tomohiro Okagawa, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi, Molecular characterization of immunoinhibitory factors PD-1/PD-L1 in bovine leukemia virus-infected cattle, The 10th International Veterinary Immunology Symposium, 2013年8月29日、University of Milan (Italia)。

- ⑱ Tomohiro Okagawa, **Satoru Konnai**, Ryoyo Ikebuchi, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi, Increased expressions of immunoinhibitory receptor Tim-3 and its ligands during bovine leukemia virus infection, The 10th International Veterinary Immunology Symposium, 2013年8月29日, University of Milan (Italia).
- ⑲ **今内 覚**, 牛白血病の現状と対策、化学及血清療法研究所第30回家畜衛生講習会並びに研究協議会(招待講演)、2013年8月7日、化学及血清療法研究所(熊本市)。
- ⑳ **今内 覚**, 牛白血病の現状と対策について、NOSAI山形平成25年度家畜診療所技術研究会(招待講演)、2013年7月25日、キャッスルホテル(山形市)。
- 21 **今内 覚**, 農場の感染症リスクコントロール、NOSAI山形平成25年度家畜診療所職員研修会(招待講演)、2013年7月24日、天童ホテル(天童市)。
- 22 **今内 覚**, 牛白血病-最新知見、現状と対策-、第104回上川家畜衛生研究会(招待講演)、2013年7月18日、旭川市障害者福祉センター(旭川市)。
- 23 **今内 覚**, 感染症(牛白血病)について現状と対策、第35回鹿児島・宮崎しゃくなげ会合同技術研修会(招待講演)、2013年7月12日、城山観光ホテル(鹿児島市)。
- 24 **今内 覚**, 牛白血病清浄化対策について、宮崎県尾鈴農業協同組合 BL 対策研修会(招待講演)、2013年6月6日、JA尾鈴(川南町)。
- 25 **今内 覚**, 牛白血病の対策について、北海道獣医師会牛白血病対策検討委員会(招待講演)、2013年3月26日、北海道獣医師会館(札幌市)。
- 26 **今内 覚**, 牛白血病ウイルス(BLV)感染症の現状と対策、第51回愛知県獣医師会学術研究発表会特別講演(招待講演)、2013年3月3日、ウインクあいち(名古屋市)。
- 27 **Satoru Konnai**, Role of Inhibitory Molecules in Bovine Chronic Infectious Diseases and as Target for Therapy, Philippines Carabao Center Special Seminar(招待講演)、2013年3月01日、Philippines Carabao Center (Philippines)。
- 28 **今内 覚**, 牛難治性疾病に対する免疫抑制因子を標的とした新規制御法の開発、日本大学生物資源科学部 動物医科学研究センター特別セミナー(招待講演)、2013年1月15日、日本大学生物資源科学部(藤沢市)。
- 29 **今内 覚**, 牛白血病ウイルス感染症の伝播阻止トリアルについて、本川牧場疾病対策講習会(招待講演)、2012年12月26日、本川牧場(日田市)。
- 30 **今内 覚**, 牛白血病ウイルス感染症の現状と対策、沖縄県獣医師会家畜衛生畜産部会沖縄畜産技術者協会特別講演(招待講演)、2012年12月6日、沖縄レインボータンホテル(那覇市)。
- 31 **今内 覚**, 牛の白血病について、北海道獣医師会胆振支部特別講演(招待講演)、2012年11月30日、苫小牧農協(苫小牧市)。
- 32 **今内 覚**, 牛白血病ウイルス感染症の現状と対策、宮崎県獣医師会学術委員会産業動物部門研修会(招待講演)、2012年11月16日、宮崎家畜保健衛生所(宮崎市)。
- 33 **今内 覚**, 牛白血病の現状と対策、埼玉県獣医師会特別講演(招待講演)、2012年10月19日、熊谷家畜保健衛生所(熊谷市)。
- 34 Ryoyo Ikebuchi, **Satoru Konnai**, Tomohiro Okagawa, Yuji Sunden, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi, Molecular characterization of immunoinhibitory factors PD-1/PD-L1 in bovine leukemia virus-infected cattle, The 4th International Young Researcher Seminar in Zoonosis Control 2012, 2012年9月20日、北海道大学(札幌市)。
- 35 Tomohiro Okagawa, **Satoru Konnai**, Ryoyo Ikebuchi, Yuji Sunden, Shiro Murata, Kazuhiko Ohashi, Molecular characterization of an immunoinhibitory receptor Tim-3 in bovine leukemia virus-infected cattle, The 4th International Young Researcher Seminar in Zoonosis Control 2012, 2012年9月20日、北海道大学(札幌市)。
- 36 **今内 覚**, 牛慢性疾患の新たな治療法の可能性 免疫抑制因子を標的とした新規治療薬の開発、酪農学園大学大動物研究セミナー(招待講演)、2012年9月18日、酪農学園大学(江別市)。
- 37 池淵良洋、**今内 覚**、岡川朋弘、村田史郎、大橋和彦、ウシの免疫抑制受容体 PD-1 に対するモノクローナル抗体の作製および免疫活性化能の検討、第154回日本獣医学会学術集会、2012年9月14日、岩手大学(盛岡市)。
- 38 岡川朋弘、**今内 覚**、池淵良洋、鈴木紗織、寸田祐嗣、村田史郎、大橋和彦、牛白血病ウイルス感染牛における免疫抑制因子 Tim-3/Gal-9 の発現解析および機能解析、第154回日本獣医学会学術集会、2012年9月14日、岩手大学(盛岡市)。
- 39 **今内 覚**, 牛の白血病について、北海道獣医師会根室支部特別講演(招待講演)、2012年5月24日、根室地区 NOSAI 中標津支所(中標津町)。

[図書] (計1件)

- ① **今内 覚**, 近代出版、牛病学 (免疫疲弊化と免疫賦活化の項)、2013年、412ページ。

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.vetmed.hokudai.ac.jp/departmentnew/detail/pathobiological/infectiousdiseases/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今内 覚 (KONNAI, Satoru)

北海道大学・大学院獣医学研究科・准教授

研究者番号：40396304