

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03114

研究課題名(和文) 伴侶動物における腫瘍横断的治療法の新規実用化のための実証研究

研究課題名(英文) Experimental study for practical application of cross-sectional cancer therapy in companion animals

研究代表者

今内 覚 (KONNAI, SATORU)

北海道大学・獣医学研究院・准教授

研究者番号：40396304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの我々の研究により、イヌの一部のがんではPD-L1が過剰に発現し、抗PD-L1モノクローナル抗体を用いた治療が可能であることが示された。そこでさらに、イヌの様々ながん種におけるPD-L1発現を確認するとともに肺転移のあるイヌ悪性黒色腫に対する抗PD-L1抗体を用いた治療の安全性と有効性を検討した。悪性黒色腫を含むほとんどのイヌの悪性腫瘍でPD-L1の発現が確認された。また、抗PD-L1抗体を用いた治療群では対照群と比較して生存期間が有意に延長した。このことから、PD-L1はイヌのがん免疫療法の有望な標的であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、長寿化に伴い悪性腫瘍(がん)によって命を落とすイヌが増えており、既存の治療法に加えて新たな治療戦略の開発が望まれている。ヒト医療では、外科療法・放射線療法・化学療法に加え、免疫療法の応用が進んでおり、獣医療でも同様に新規の治療法の登場が望まれている。本研究の遂行によって良好な成果が得られれば、伴侶動物における新たな腫瘍治療法の実現に資すると考えられる。

研究成果の概要(英文)： Our previous studies demonstrated programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) overexpression in some canine cancers, and suggested the therapeutic potential of a canine chimeric anti-PD-L1 monoclonal antibody (mAb). Thus, canine PD-L1 expression was assessed in various cancer types and the safety and efficacy of therapeutic anti-PD-L1 mAb were explored in dogs with pulmonary metastatic oral malignant melanoma (OMM). PD-L1 expression was detected in most canine malignant cancers including OMM, and survival was significantly longer in the treatment group when compared to a historical control group. We show that PD-L1 is a promising target for cancer immunotherapy in dogs.

研究分野：獣医学

キーワード：免疫チェックポイント 腫瘍疾患 イヌ ネコ 抗体療法 免疫療法

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイントに係る免疫抑制因子を標的とした特異的に腫瘍を排除する抗体医薬品を開発し、難治性の悪性腫瘍に罹ったイヌに対する臨床応用研究を行ってきた結果、悪性黒色腫と未分化肉腫に罹ったイヌの一部で腫瘍の退縮効果を確認した。さらに、悪性黒色腫では肺に転移した後の生存期間を延長する効果も確認された。これまでの申請者らの組織病理学的解析から、免疫チェックポイントに係る免疫抑制因子は、イヌの種々の癌腫において発現していることが確認されている。このことは、腫瘍横断的な新規治療法が可能であることを強く示すものである。そこで腫瘍横断的な新規治療法の実用化のための実証研究を実施する。

2. 研究の目的

近年、長寿命化に伴い悪性腫瘍(がん)によって命を落とすイヌが増えており、既存の治療法に加えて新たな治療戦略の開発が望まれている。ヒト医療では、外科療法・放射線療法・化学療法に加え、免疫療法の応用が進んでおり、特に抗 Programmed cell death 1(PD-1)抗体や抗 PD-ligand 1(PD-L1)抗体といった免疫チェックポイント阻害薬は、悪性黒色腫や肺がんなどの多くのがん種に対して良好な治療成績が報告されている。そこで本研究では、伴侶動物の腫瘍に対する新規治療法の確立を目的に PD-L1 を標的とした免疫療法について検証する。

3. 研究の方法

イヌ PD-L1 を特異的に認識するラットモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色法を樹立し、各種イヌ腫瘍における PD-L1 の発現解析を行った。また、北海道大学動物医療センターにおいて、口腔内に原発し肺転移を有する悪性黒色腫(ステージ IV)に罹患したイヌ 29 頭に対し、イヌキメラ抗 PD-L1 抗体を投与する臨床研究を実施し、その安全性と治療効果を検討した。

イヌキメラ抗 PD-L1 抗体が、一部のイヌにおいて腫瘍の退縮をもたらすことを北海道大学動物医療センターにおける臨床研究によって明らかにした。しかし、奏効率については一定にとどまることから、さらなる解析が必要であった。そこでさらに Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1)に注目し、イヌの腫瘍疾患における影響を解析し、得られた知見から TGF- β 1 を標的とする制御法について検討を行った。

4. 研究成果

樹立した免疫組織化学染色法により、様々な悪性腫瘍における PD-L1 の発現を解析した。その結果、検査した各 20 検体中、扁平上皮がん、鼻腔内腺がん、移行上皮がん、肛門嚢腺がん、軟部組織肉腫、骨肉腫ではそれぞれ 18 例(90%)、20 例(100%)、19 例(95%)、14 例(70%)、20 例(100%)が PD-L1 陽性であった。また、口腔内悪性黒色腫 19 例(95%)、乳腺がん 20 例(100%)、組織球性肉腫 18 例(90%)、びまん性大 B 細胞リンパ腫 17 例(85%)、胃腺がん 5 例中 4 例(80%)でも PD-L1 が検出され、これらの腫瘍疾患が、抗 PD-L1 抗体を用いた治療の標的となりうることが確認された。一方、可移植性性器肉腫では、PD-L1 の発現は確認されなかった。さらに、イヌ腫瘍における PD-L1 の免疫組織化学染色法のスコアリングプロトコルを開発するために、各腫瘍の PD-L1 発現スコア(TPS)を評価した。その結果、組織球性肉腫を除き、

各がん種の TPS が 50%以上であることも確認された。本研究によってイヌ腫瘍における PD-L1 に対する免疫組織化学染色法及びスコアリング法が確立された。

抗 PD-L1 抗体を用いた臨床研究では、グレード 3 の治療関連有害事象が治療した 29 頭のうち 4 頭 (13.8%) に認められたが、ヒト用抗 PD-L1 抗体薬における報告と同様であり安全性に大きな問題はないと考えられた。

口腔内に原発し肺転移を有する悪性黒色腫 (ステージ IV) に罹患したイヌ 29 頭に対し、イヌキメラ抗 PD-L1 抗体を投与する臨床研究を実施した。治療した 29 頭のうち 5 頭 (17.2%) において画像上で腫瘍の縮小が認められ、測定可能病変を持つ 13 頭のうち 1 頭 (7.7%) では完全奏効と判断された。測定可能病変を持たない他の 16 頭のうち 2 頭では、すべての検出可能な腫瘍が消失し、1 年以上生存した。同センターにおいて過去 (2013 から 2016 年) に治療した同様のイヌ (歴史的対照群 15 頭: 中央生存期間 54 日) と比較して、抗 PD-L1 抗体治療を受けたイヌでは肺転移を認めてからの生存期間が有意に長く (29 頭: 中央生存期間 143 日、 $P=0.00006$)、抗体治療による生存期間の延長効果が示唆された。

イヌの悪性黒色腫細胞株の培養上清の TGF- β 1 濃度を測定した結果、腫瘍細胞が TGF- β 1 を産生していることが確認された。さらに、口腔内悪性黒色腫に罹患したイヌの血清中の TGF- β 1 濃度を測定した結果、健常犬に比べて高値であることが確認された。そこで、TGF- β 1 の機能を確かめるために、健常犬由来のイヌ末梢血単核球に TGF- β 1 を添加した。その結果、抗腫瘍に重要な Th1 サイトカインの産生を減少させることが明らかとなった。また、TGF- β 1 の添加によって免疫抑制性の CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺リンパ球も分化誘導されることも明らかになった。このことから、TGF- β 1 は抗腫瘍免疫において抑制的に作用していることが示唆された。そこで、TGF- β のデコイ受容体である TGF- β R2-Ig を開発した。TGF- β 1 存在下で TGF- β R2-Ig を添加すると Th1 サイトカイン産生が回復した。また、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺リンパ球の分化も抑制され、TGF- β R2-Ig は TGF- β 1 の免疫抑制作用を競合的に阻害し、免疫反応を活性化することが明らかとなった。本研究によって、TGF- β R2-Ig はイヌの悪性黒色腫に対する新規治療法となりうる可能性が示された。

【今後への期待】

本研究で樹立した PD-L1 免疫組織化学染色法は、抗 PD-L1 抗体治療の適用となるがんを選定するための診断ツールとしての利用が期待される。また、イヌキメラ抗 PD-L1 抗体は肺転移のある悪性黒色腫に対する新たな免疫療法としての実用化が期待されるだけでなく、他の PD-L1 陽性腫瘍においても治療薬として有用である可能性があり、今後の検討が待たれる。免疫チェックポイント阻害薬は、その作用機序から放射線療法や他の薬剤 (がんワクチン、分子標的薬など) との併用で相乗効果が得られる可能性があり、本抗体を使用した応用研究も今後行っていく予定である。さらに、イヌの自然発生腫瘍はヒトの腫瘍と類似点が多く、ヒト腫瘍の治療モデルとして本抗体を用いた臨床研究を行うことも可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Watari K, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Sajiki Y, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 7;84(1)
2. 論文標題 Enhancement of interleukin-2 production by bovine peripheral blood mononuclear cells treated with the combination of anti-programmed death-ligand 1 and cytotoxic T lymphocyte antigen 4 chimeric monoclonal antibodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci.	6. 最初と最後の頁 6-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.21-0552	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 Takeuchi H, Konnai S, Maekawa N, Takagi S, Ohta H, Sasaki N, Kim S, Okagawa T, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 14;8
2. 論文標題 Canine Transforming Growth Factor- Receptor 2-Ig: A Potential Candidate Biologic for Melanoma Treatment That Reverses Transforming Growth Factor- 1 Immunosuppression.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Vet Sci.	6. 最初と最後の頁 656715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2021.656715	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 Maekawa N, Konnai S, Nishimura M, Kagawa Y, Takagi S, Hosoya K, Ohta H, Kim S, Okagawa T, Izumi Y, Deguchi T, Kato Y, Yamamoto S, Yamamoto K, Toda M, Nakajima C, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 PD-L1 immunohistochemistry for canine cancers and clinical benefit of anti-PD-L1 antibody in dogs with pulmonary metastatic oral malignant melanoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NPJ Precis Oncol.	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-021-00147-6	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 Ganbaatar O, Konnai S, Okagawa T, Nojima Y, Maekawa N, Ichikawa Y, Kobayashi A, Shibahara T, Yanagawa Y, Higuchi H, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 9(4)
2. 論文標題 Programmed death-ligand 1 expression in swine chronic infections and enhancement of interleukin-2 production via programmed death-1/programmed death-ligand 1 blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immun Inflamm Dis.	6. 最初と最後の頁 1573-1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.510	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 Takeuchi H, Konnai S, Maekawa N, Minato E, Ichikawa Y, Kobayashi A, Okagawa T, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Expression analysis of canine CMT6 and CMT4 as potential regulators of the PD-L1 protein in canine cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Vet Sci.	6. 最初と最後の頁 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2020.00330	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 Sajiki Y, Konnai S, Cai Z, Takada K, Okagawa T, Maekawa N, Fujisawa S, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 4(12)
2. 論文標題 Enhanced immunotherapeutic efficacy of anti-PD-L1 antibody in combination with an EP4 antagonist	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunohorizons	6. 最初と最後の頁 837-850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.2000089	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 Ganbaatar O, Konnai S, Okagawa T, Nojima Y, Maekawa N, Minato E, Kobayashi A, Ando R, Sasaki N, Miyakoshi D, Ichii O, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 15(11)
2. 論文標題 PD-L1 expression in equine malignant melanoma and functional effects of PD-L1 blockade	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0234218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234218	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 Kaneko MK, Sano M, Takei J, Asano T, Sayama Y, Hosono H, Kobayashi A, Konnai S, Kato Y.	4. 巻 39(4)
2. 論文標題 Development and Characterization of Anti-Sheep Podoplanin Monoclonal Antibodies PMab-253 and PMab-260	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	6. 最初と最後の頁 144-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2020.0018	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 Watari K, Konnai S, Maekawa N, Okagawa T, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Immune inhibitory function of bovine CTLA-4 and the effects of its blockade in IFN-production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Vet Res	6. 最初と最後の頁 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12917-019-2082-7.	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 Takei J, Yamada S, Konnai S, Ishinazaka T, Shimozuru M, Kaneko MK, Kato Y.	4. 巻 38(6)
2. 論文標題 PMab-241 Specifically Detects Bear Podoplanin of Lymphatic Endothelial Cells in the Lung of Brown Bear	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	6. 最初と最後の頁 282 - 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0038.	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 Kato Y, Takei J, Furusawa Y, Sayama Y, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Harada H, Takahashi M, Suzuki H, Yamada S, Kaneko MK.	4. 巻 38(5)
2. 論文標題 Epitope Mapping of Anti-Bear Podoplanin Monoclonal Antibody PMab-247	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	6. 最初と最後の頁 230 - 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0025.	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 Takei J, Furusawa Y, Yamada S, Nakamura T, Sayama Y, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Harada H, Kaneko MK, Kato Y.	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 PMab-247 Detects Bear Podoplanin in Immunohistochemical Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	6. 最初と最後の頁 171 - 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0019.	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 Yamada S, Itai S, Nakamura T, Takei J, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Nakagun S, Kobayashi Y, Kaneko MK, Kato Y.	4. 巻 38(3)
2. 論文標題 Immunohistochemical Analysis of the Harbor Porpoise Using Antipodoplanin Antibody PMab-237	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	6. 最初と最後の頁 104 - 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0014.	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 覚	4. 巻 6
2. 論文標題 臨床免疫を基盤とする産学協応応用研究の推進	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床獣医	6. 最初と最後の頁 82-84
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 覚、岡川朋弘、前川直也、中島千絵、鈴木定彦、山本啓一、戸田幹洋、村田史郎、大橋和彦	4. 巻 67(2)
2. 論文標題 動物用抗体医薬品の開発および臨床研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本動物用医薬品協会会報	6. 最初と最後の頁 1 - 10
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 前川直也、今内 覚、岡川朋弘、村田史郎、大橋和彦	4. 巻 7(2)
2. 論文標題 分子標的薬-将来の展望 免疫チェックポイント阻害薬を用いた腫瘍免疫療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Veterinary Oncology	6. 最初と最後の頁 89-94
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 竹内寛人、前川直也、今内 覚、高木 哲、細谷謙次、賀川由美子、岡川朋弘、鈴木定彦、山本啓一、村田史郎、大橋和彦	4. 巻 63(8)
2. 論文標題 免疫チェックポイント分子Programmed death ligand 1(PD L1)を標的とする抗体薬による免疫療法が奏功した肺転移のある口腔内悪性黒色腫の犬の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 北海道獣医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 343
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 覚、岡川朋弘、前川直也、中島千絵、鈴木定彦、山本啓一、戸田幹洋、村田史郎、大橋和彦	4. 巻 37(3)
2. 論文標題 免疫学的解析を基盤とした動物用創薬研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床獣医	6. 最初と最後の頁 37-41
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 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 今内 覚
2. 発表標題 動物用バイオ医薬品の開発と応用研究
3. 学会等名 日本薬剤師会農林水産薬事薬剤師部会動物薬事研修会（招待講演）
4. 発表年 2021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 麻布大学獣医学部臨床特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物の慢性感染症と免疫チェックポイント分子
3. 学会等名 十勝家畜保健衛生所講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による腫瘍免疫療法について ～北海道大学動物医療センターにおける臨床研究成果から～
3. 学会等名 One Healthリサーチセンター キックオフシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021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治療と実際、未来
3. 学会等名 国民との科学・技術対話（北海道札幌東高等学校）（招待講演）
4. 発表年 2021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治療と実際、未来
3. 学会等名 国民との科学・技術対話（北海道札幌龍谷高等学校）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内寛人、今内 覚、前川直也、高木 哲、太田 寛、佐々木東、金尚昊、岡川朋弘、鈴木定彦、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 イヌ腫瘍に対するTGF- β 1を標的とした新規バイオ医薬品の開発
3. 学会等名 北海道大学部局横断シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeuchi H, Konnai S, Maekawa N, Minato E, Kobayashi A, Okagawa T, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 Expression analysis of canine CMTM6 and CMTM4 as potential regulators of the PD-L1 protein in canine cancers
3. 学会等名 Sapporo Summer Symposium for One Health 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watari K, Konnai S, Maekawa N, Okagawa T, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 Enhanced immune efficacy of anti-Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 chimeric antibody by combination with Programmed Death Ligand 1 blockade
3. 学会等名 Sapporo Summer Symposium for One Health 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ganbaatar O, Konnai S, Okagawa T, Nojima Y, Maekawa N, Minato E, Kobayashi A, Ando R, Sasaki N, Miyakoshi D, Ichii O, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 Characterization and functional analysis of swine PD-1 /PD-L1 pathway
3. 学会等名 Sapporo Summer Symposium for One Health 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚拓海、今内 覚、前川直也2、渡 慧、岡川朋弘、村田史郎、大橋 和彦
2. 発表標題 ネコCytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) を標的とした新規免疫抑制剤の開発における基礎的検討
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今内 覚
2. 発表標題 動物用バイオ医薬品実用化を可能とする大量生成技術の構築
3. 学会等名 イノベーション創出強化研究推進事業研究紹介2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今内 覚
2. 発表標題 免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法の試み
3. 学会等名 麻布大学獣医学部臨床特別セミナー(麻布大学、神奈川県相模原市)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今内 覚
2. 発表標題 獣医学領域における感染症の制御
3. 学会等名 微生物化学研究所特別講演(微生物化学研究所、京都府京都市)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maekawa N, Konnai S, Okagawa T, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 Development of a sensitive PD-L1 immunohistochemistry of canine cancers and clinical efficacy of an anti-PD-L1 antibody in canine oral malignant melanoma with pulmonary metastasis
3. 学会等名 International Veterinary Immunology Symposium 2019(Renaissance Seattle Hotel, Seattle, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内寛人、前川直也、今内 覚、高木 哲、細谷謙次、賀川由美子、岡川朋弘、鈴木定彦、山本啓一、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子Programmed death-ligand 1 (PD-L1) を標的とする抗体薬による免疫療法が奏功した肺転移のある口腔内悪性黒色腫の犬の1例
3. 学会等名 北海道獣医師会学術集会(北見工業大学、北海道北見市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川直也、今内 覚、岡川朋弘、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害抗体を用いた免疫療法
3. 学会等名 第3回獣医がん分子生物研究会(東京大学、東京都文京区) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川直也、今内 覚、浅野裕美恵、岡川朋弘、高木 哲、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 COX-2阻害剤の併用による抗PD-L1抗体を用いたイヌ腫瘍免疫療法の効果増強に向けた基礎的検討
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会(つくば国際会議場、茨城県つくば市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木理紗、和泉雄介、前川直也、今内 覚、高木 哲、森下啓太郎、細谷謙次、滝口満喜
2. 発表標題 ネコのアクロメガリー関連インスリン抵抗性糖尿病のコントロールを目的とした成長ホルモン受容体 / Fc融合タンパク質の作製
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会(つくば国際会議場、茨城県つくば市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉武志江奈、今内 覚、前川直也、賀川由美子、西村麻紀、岡川朋弘、鈴木定彦、高木 哲、中川貴之、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 イヌ腫瘍組織およびイヌ腫瘍由来細胞株におけるイヌHER2の発現解析
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会(つくば国際会議場、茨城県つくば市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内寛人、今内 覚、岡川朋弘、前川直也、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 イヌ腫瘍由来細胞株におけるCKLF-like MARVEL transmembrane domain containing protein 6 (CMTM6) および4 (CMTM4) の発現解析
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会(つくば国際会議場、茨城県つくば市)
4. 発表年 2019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創薬研究
3. 学会等名 WISE特別セミナー2019(北海道大学、北海道札幌市) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物用抗体医薬品の開発および臨床研究
3. 学会等名 公益社団法人日本動物用医薬品協会第51回学術講習会(中央大学、東京都千代田区)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物の難病(がん・感染症)に対する 創薬研究(新薬の開発)
3. 学会等名 国民との科学・技術対話(北海道札幌南高等学校、北海道札幌市)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 動物用バイオ医薬品の開発と応用研究
3. 学会等名 農林水産省動物医薬品検査所 令和元年度第1回特別講演会(農林水産省動物医薬品検査所、東京都国分寺市)(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>北海道大学の研究者による講義 [SDGs特集] 夢ナビ: 動物も新薬で病気から救える時代を目指して https://douga.yumenavi.info/Lecture/PublishDetail/2021000966?back= プレスリリース: 続報・肺転移のあるイヌ悪性黒色腫に抗PD-L1抗体が有効であることをはじめて実証 https://www.hokudai.ac.jp/news/2021/02/pd-l1.html プレスリリース: 続報・肺転移のあるイヌ悪性黒色腫に抗PD-L1抗体が有効であることをはじめて実証 https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210215_pr.pdf New therapy target for malignant melanomas in dogs https://www.global.hokudai.ac.jp/blog/new-therapy-target-for-malignant-melanomas-in-dogs/ Academic Fantasia 免疫療法で動物を救う https://www.hokudai.ac.jp/pr/hokudai_af2018.pdf 免疫療法 ~免疫チェックポイント阻害剤について~ https://onehealth.vetmed.hokudai.ac.jp/news/220 動物の難病(がん・感染症)に対する創薬研究 https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/37_topics/data/10101-40396304.pdf Developing immunotherapy to save animals https://www.global.hokudai.ac.jp/blog/developing-immunotherapy-to-save-animals/</p>

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
研究分担者	村田 史郎 (Murata Shiro) (10579163)	北海道大学・獣医学研究院・助教 (10101)	
研究分担者	大橋 和彦 (Ohashi Kazuhiko) (90250498)	北海道大学・獣医学研究院・教授 (10101)	

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