

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26252051

研究課題名(和文)牛白血病清浄化ガイドライン構築のための実証研究

研究課題名(英文)Empirical research for bovine leukemia control strategy

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) 30,200,000円

研究成果の概要(和文)：牛白血病ウイルス(BLV)は、日本を含む多くの国で高い陽性率が報告されている。本研究では、牛白血病清浄化ガイドラインの構築を目的としてBLV感染牛における種々の伝播リスクについて解析を行った。その結果、リンパ球増多症を呈するウシ、ウイルス量が多いウシおよび発症牛が水平感染源になっていることを確認した。さらに感染ウイルス量が多い妊娠牛から帝王切開術により子牛を摘出し、子牛への直接的な垂直感染を証明した。本成果は、ウイルス量が高い母牛からの産子の感染検査は、清浄化対策において極めて重要となり、陽性牛から陽性牛が生まれると農場での清浄化は極めて難しく、子牛への感染防御は重要であることを示した。

研究成果の概要(英文)：Bovine leukemia virus (BLV) is highly endemic in many countries including Japan. In this study, we evaluated the risk for BLV transmission among the infected animals to establish the guideline for effective eradication of EBL. We found that BLV-infected cattle with persistent lymphocytosis (PL) or high proviral load or EBL are considered major sources of both horizontal and vertical BLV transmission. Furthermore, maternal proviral load is closely correlated with the frequency of vertical transmission to calves. However, no direct evidence of intrauterine BLV infection has been confirmed in infected cattle. We confirmed intrauterine BLV infection in two pregnant dams with high viral load by cesarean delivery, and BLV was detected in the newborns. In the study, we presented a direct evidence of intrauterine BLV transmission in pregnant dam with a high proviral load. These results could aid the development of BLV control measures targeting viral load.

研究分野：感染免疫、腫瘍免疫、臨床免疫

キーワード：牛白血病 牛白血病ウイルス 伝播リスク ウイルス定量 清浄化モデル プロウイルス リンパ球数 免疫抑制

1. 研究開始当初の背景

牛白血病は、白血球(リンパ球)増加や全身性の悪性リンパ肉腫を主徴とする疾病で、牛リンパ肉腫とも呼ばれる。平成10年の届出伝染病指定後、発生动態の監視が強化されたこともあり、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未だ歯止めがかかっていない。本病は、散発型と地方病型に分類され、散発型はさらに子牛型、胸腺型および皮膚型に分類されるが、牛白血病ウイルス(Bovine leukemia virus :BLV)による地方病型が主である。本病はウイルスを含む感染血液・乳汁によって伝播される。本病が急性疾患でないことや感染後の発症率が低いことから無対策であったことが感染拡大の一因であると考えられている。また、感染牛を見つけたとしても、現在、本感染症に対する淘汰補償はなく、廃用認定もハードルが高かった。これらの背景から、感染牛の摘発淘汰の実施が極めて困難であり、白血病発症予備軍である感染牛は増加の一途をたどっている。と畜場法により牛白血病のウシが発見された場合、全廃棄になり農場に対する直接的な経済的損失の原因となっている他、様々な風評被害も発生しており診療現場や生産現場からは、本病への早急な対策を求める声は多い。しかし、本病の有効な感染防御および清浄化対策は示されていない。

2. 研究の目的

牛白血病は、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、平成24年の牛白血病届出数は2,083頭(研究開始当時)でウシの法定伝染病指定疾患では最多である。この発生数は届出伝染病に指定された平成10年の21.7倍にも達し、未だ増加に歯止めがかかっていない。診療現場や生産現場からは、本病への早急な対策を求める声は多いが、有効な対策案は未だ周知されていない。我々は平成23年より本研究支援を受けてBLV感染伝播リスク解析を行い、各種感染防御による新規陽転の阻止および感染牛の清浄化に成功してきた。本病への早急な対策が一刻も早く求められている現状から、これまでの成果を基盤に、モデル農場で実証研究を行うことで最新知見を収集し、牛白血病清浄化ガイドラインを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

モデル農場において感染伝播リスク解析を基盤とした牛白血病清浄化モデルを実証し、ガイドラインを構築する。すなわち、垂直感染(乳汁による感染)および水平感染(汚染血液からの伝播、吸血昆虫性および医原性感染)を防ぐ対策を種々行ったのち、陰性牛の感染検査による感染伝播阻止率を評価する。またウイルス量および生産性・繁殖率などを考慮した感染牛の淘汰を行い、生産者の経済損失を最小限に抑えた清浄化を敢行する。

4. 研究成果

H26年からH29年度の4年間で、343件14,796頭のBLV感染診断を行い、モデル農場での新規導入牛の決定、着地検査、感染牛の分離飼育、優先淘汰および感染牛産子の早期感染診断などに活用した。一方で、各モデル農場でのBLV感染伝播リスクについて解析した。

モデルA農場では、BLV感染が生産性や産子に及ぼす影響を評価した。同農場の原因究明により、駆虫対策強化やパステライザーによる哺乳殺菌を行うことで新規陽転を防ぐことに成功した。しかし、プロウイルス量が多くリンパ球増多症を呈する母牛からの産子は、高率に垂直感染が認められた。過去の履歴を検索した結果、これらのリンパ球増多症を呈した母牛の母牛は、すべてBLVに感染していた。BLVの感染経路は水平感染ならびに垂直感染である。このうち垂直感染には、ウイルス感染牛の母体内で子牛への感染が成立する子宮内感染、娩出過程で感染する産道感染、出生後、乳汁を介して感染する乳汁(経乳)感染があるが、直接的な子宮内感染を証明した報告はなかった。そこで、ウイルス保有量が多い妊娠牛2頭より帝王切開術によって子牛を取り出し、牛白血病ウイルス感染の有無を検証した。すなわち持続性リンパ球増多症を呈する妊娠牛および牛白血病を発症した妊娠牛の2頭から帝王切開術により子牛を摘出し、BLVの検出を行った。その結果、臍帯血、胎盤血、子牛血液より牛白血病ウイルスが検出された。ウイルス量は母牛、胎盤血、臍帯血、子牛の順で高く、子牛のリンパ節及び脾臓からも牛白血病ウイルスが検出され、母牛及び子牛から検出された牛白血病ウイルスのenv遺伝子の塩基配列が一致したことから、初めて牛白血病ウイルスの子宮内感染が直接的に確認された。このことから子宮内感染は、重要な感染伝播経路の一つであり、母牛のウイルス量は、新生子牛への伝播リスクに反映すると確認された。本知見は、リンパ球増多症や高いウイルス量を呈する母牛からの産子の感染検査は、清浄化対策において極めて重要となり、陽性牛から陽性牛が生まれると農場での清浄化は極めて難しく、子牛への感染防御は重要であることを実証した。

それぞれのモデル農場に存在したリンパ球増多症牛は高率で死亡廃用になっていることが明らかとなったが、必ずしも牛白血病発症によるものではなかった。その原因を探るために、BLV感染牛を病態別に免疫学的解析を行った。その結果、病態が進んだ持続性リンパ球増多症を呈するウシでは、制御性T細胞数が増加し、免疫抑制性サイトカインであるTGF- β を産生していた。TGF- β 産生制御性T細胞数は、リンパ球数およびプロウイルス量と正の相関を示した。TGF- β はCD4⁺T細胞からの抗ウイルスサイトカイン産生お

よびNK細胞の細胞傷害活性を著しく低下させた。このことから、BLV感染は制御性T細胞を介した細胞性免疫の抑制によって牛白血病の病態進行のみならず日和見感染症への感受性も高めることで生産性に影響を及ぼしていることが明らかとなった。このことからウイルス量が多いリンパ球増多症牛、すなわちハイリスク牛をいかに早く見つけ出しコントロールすることが重要であるかが改めて提唱された。

陰性牛の陽転が高率で認められたB牧場において、その原因調査を行った。その結果、人為的感染が原因であることが明らかとなり今後の予防対策の徹底を図った。さらに同農場の陽性牛224頭のウイルス量の定量解析を行った結果、垂直感染ならびに水平感染リスクが極めて高いハイリスク牛が、80頭(35.7%)、準ハイリスク牛が55頭(24.6%)であり、高い陽転率はハイリスク牛からの感染であることが示唆された。現在、非感染牛との分離飼育を行う一方、ウイルス量別に感染牛の生産性への影響の評価(乳量、疾病罹患率など)や陽性牛からの産子への垂直感染診断を実施した(継続中)。一方で、飼育形態が類似するハイリスク牛がいないC牧場1,307頭の陽転率を評価した結果、年間陽転発生率は2.5%(育成期で3.3頭/100頭/年、成牛で1.2頭/100頭/年)と極めて低く、牛白血病の清浄化対策にはハイリスク牛のコントロールによる感染拡大防止策の重要性が改めて確認された。

得られた成果を基盤とした北海道大学オリジナルのガイドラインを作成し、全国規模の生産者、臨床獣医師および農業団体などを対象とした(それぞれの状況およびニーズに合わせた)アウトリーチ活動を4年間通して随時実施した。

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39件)

Ochirkhuu N, Konnai S, et al., Identification of immuno-inhibitory molecules in Mongolian native cattle and yak. *Jpn. J. Vet. Res*(査読有). 2018 (in press).

Mekata H, Konnai S, et al., New hematological key for bovine leukemia virus-infected Japanese Black cattle. *J Vet Med Sci*(査読有). 2018. 80(2):316-319. doi: 10.1292/jvms.17-0455.

今内 覚. 牛白血病の現状と対策について(招待論文). 北海道肉牛研究会報(査読無). 2018. 23: 1-11.

今内 覚 他. 獣医療における抗体医薬の現状(招待論文). 家畜診療(査読無). 2018. 65(4): 233-240.

今内 覚. 牛難治性疾病に対するバイオ医薬の創出(招待論文). JATAFF ジャーナル(査読無). 2018. 6(5): 29-33.

Sajiki Y, Konnai S, et al., Intrauterine infection with bovine leukemia virus in pregnant dam with high viral load. *J Vet Med Sci*(査読有). 2017. 79(12):2036-2039. doi: 10.1292/jvms.17-0391.

Nishimori A, Konnai S, et al., Identification of an Atypical Enzootic Bovine Leukosis in Japan by Using a Novel Classification of Bovine Leukemia Based on Immunophenotypic Analysis. *Clin Vaccine Immunol*(査読有). 2017. 24(9). pii: e00067-17. doi: 10.1128/CVI.00067-17.

Okagawa T, Konnai S, et al., Anti-Bovine Programmed Death-1 Rat-Bovine Chimeric Antibody for Immunotherapy of Bovine Leukemia Virus Infection in Cattle. *Front Immunol*(査読有). 2017. 8:650. doi: 10.3389/fimmu.2017.00650.

Yamada S, Konnai S, et al., Characterization of the Anti-Bovine Podoplanin Monoclonal Antibody PMab-44. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*(査読有). 2017. 36(3):129-134. doi: 10.1089/mab.2017.0016.

Nishimori A, Konnai S, et al., In vitro and in vivo antiviral activity of an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) rat-bovine chimeric antibody against bovine leukemia virus infection. *PLoS One*(査読有). 2017. 12(4):e0174916. doi: 10.1371/journal.pone.0174916.

Pandey GS, Konnai S, et al., Clinical and subclinical bovine leukemia virus infection in a dairy cattle herd in Zambia. *Arch Virol*(査読有). 2017. 162(4):1051-1056. doi: 10.1007/s00705-016-3205-0.

Konnai S, et al., Immune exhaustion during chronic infections in cattle. *J Vet Med Sci*(査読有). 2017. 79(1):1-5. doi: 10.1292/jvms.16-.

Rivera MS, Konnai S, et al., Molecular characterization of the lymphocyte activation gene-3 (LAG-3, CD223) of swamp- and riverine-type water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Jpn. J. Vet. Res*(査読有). 2017. 65(2): 65-74. doi: 10.14943/jjvr.65.2.65.

佐治木大和, 今内 覚 他. 感染ウイルス定量解析によるリスク評価を基盤とする牛白血病対策(招待論文). 畜産の研究(査読無). 2017. 71: 729-739.

今内 覚. 牛の免疫応答を利用した難治性疾病の新規制御法開発(招待論文). 家畜衛生学雑誌(査読無). 2017. 43: 101-103.

Honma R, Konnai S, et al., PMab-44 Detects Bovine Podoplanin in Immunohistochemistry. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*(査読有). 2016. 35(4): 186-190. doi: 10.1089/mab.2016.0016

Ohira K, Nakahara A, Konnai S, et al., Bovine leukemia virus reduces anti-viral cytokine activities and NK cytotoxicity by

- inducing TGF- β secretion from regulatory T cells. *Immun Inflamm Dis*(査読有). 2016. 4(1):52-63. doi: 10.1002/iid3.93.
- Nishimori A, Konnai S, et al., Direct polymerase chain reaction from blood and tissue samples for rapid diagnosis of bovine leukemia virus infection. *J Vet Med Sci*(査読有). 2016 Jun 1;78(5):791-6. doi: 10.1292/jvms.15-0577.
- Ochirkhuu N, Konnai S, et al., Detection of bovine leukemia virus and identification of its genotype in Mongolian cattle. *Arch Virol*(査読有). 2016. 161(4):985-91. doi: 10.1007/s00705-015-2676-8.
- 今内 覚 他. 牛白血病への対策を練る～牛白血病について～(招待論文). *養牛の友*(査読無). 2016. 7: 32-36.
- 21 今内 覚. 初乳の衛生管理について ～健康な子牛を育てるために：牛白血病防除の観点から～(招待論文). *乳房炎防除対策研究会誌*(査読無). 2016. 22: 21-23.
- 22 今内 覚. ウシ慢性感染症における免疫応答の解析と新規制御法への応用(招待論文). *畜産技術*(査読無). 2016. 2: 2-5.
- 23 今内 覚 他. 増加する牛白血病とその対策(招待論文). *農家の友*(査読無). 2016. 68: 108-110.
- 24 今内 覚. Programmed death-1 (PD-1) (招待論文). *Veterinary Oncology*(査読有). 2016. 3: 12-14.
- 25 今内 覚. 牛白血病防除の観点から(招待論文). *検定検査乳 S*(査読無). 2016. 34:7.
- 26 Duran PL, Konnai S, et al., Molecular characterization of T-cell immunoglobulin mucin domain-3 and Galectin-9 genes of swamp- and riverine-type water buffaloes. *Int J Immunogenet*(査読有). 2015. 42(6):469-78. doi: 10.1111/iji.12235.
- 27 Mekata H, Konnai S, et al., Horizontal transmission and phylogenetic analysis of bovine leukemia virus in two districts of Miyazaki, Japan. *J Vet Med Sci*(査読有). 2015. 77(9):1115-20. doi: 10.1292/jvms.14-0624.
- 28 Suzuki S, Konnai S, et al., Increased expression of the regulatory T cell-associated marker CTLA-4 in bovine leukemia virus infection. *Vet Immunol Immunopathol*(査読有). 2015. 163(3-4):115-24. doi: 10.1016/j.vetimm.2014.10.006.
- 29 Mekata H, Konnai S, et al., Evaluation of the natural perinatal transmission of bovine leukaemia virus. *Vet Rec*(査読有). 2015. 176(10):254. doi: 10.1136/vr.102464.
- 30 Kakimuma S, Konnai S, et al., Cellular immune response to interferon-tau in peripheral blood mononuclear cells of Japanese Black cattle with bovine leukemia virus infection. *Acta Veterinaria*(査読有). 2015. 65 (2): 287-96. doi: 10.1515/acve-2015-0024
- 31 今内 覚. 牛白血病の現状と対策の例(招待論文). *宮城県獣医師会会報*(査読無). 2015. 68(4): 187-193.
- 32 今内 覚. 牛の感染症の対策・防除を考える. *臨床獣医*(査読無). 2015. 33(8): 11-39.
- 33 今内 覚. 抗体医薬による免疫療法(招待論文). *動物用ワクチン-パイオ医薬品研究会ニュースレター*(査読無). 2015. (11): 1-2.
- 34 今内 覚. 牛白血病 最近の知見と対策について(招待論文). *動薬研究*(査読無). 2015. 6(71):1-11.
- 35 今内 覚. 牛白血病における免疫応答(招待論文). *産業動物臨床医学雑誌*(査読無). 2015. 6(3): 130-132.
- 36 Nishimori A, Konnai S, et al., Identification and characterization of bovine programmed death-ligand 2. *Microbiol Immunol*(査読有). 2014. 58(7):388-97. doi: 10.1111/1348-0421.12160.
- 37 Ikebuchi R, Konnai S, et al., Differences in cellular function and viral protein expression between IgM^{high} and IgM^{low} B-cells in bovine leukemia virus-infected cattle. *J Gen Virol*(査読有). 2014. 95(Pt8):1832-42. doi: 10.1099/vir.0.065011-0.
- 38 Ikebuchi R, Konnai S, et al., Influence of PD-L1 cross-linking on cell death in PD-L1-expressing cell lines and bovine lymphocytes. *Immunology*(査読有). 2014. 142(4):551-61. doi: 10.1111/imm.12243.
- 39 Kakimuma S, Konnai S, et al., Bovine leukemia virus titer and leukocyte population associated with mastitis in periparturient dairy cattle. *Intern J Appl Res Vet Med*(査読有). 2014. 12 (3): 239-44. doi: 10.1515/acve-2015-0024.

〔学会発表〕(計95件)

- 今内 覚. 地方病牛白血病対策について(招待講演). 鹿児島県獣医師会産業動物部会曾於・肝属地区獣医師講習会(曾於農業共済組合, 曾於市). 2018年3月27日.
- 今内 覚. 牛白血病の最新事情(招待講演). 十勝獣医師会講習会講演会(北海道帯広食肉衛生検査所, 帯広市). 2018年3月7日.
- 今内 覚. 牛白血病の疫学と公衆衛生分野での留意点(招待講演). 北海道獣医師会講習会講演会(北海道獣医師会館, 札幌市). 2018年3月5日.
- 今内 覚. 地方病牛白血病対策について(招待講演). 岩手県地方病性牛白血病防疫推進講習会(岩手県産業文化センター, 滝沢市). 2018年1月26日.
- 今内 覚. 牛の免疫応答を利用した難治性疾病の新規制御法開発～免疫チェックポイントを標的とした動物用抗体創薬～(招待講演). 家畜衛生フォーラム

2017・抗菌剤に頼らない新しい家畜疾病の制御法 - モデルとしての難治性・慢性疾病克服のための研究 - (MeijiSEIKA ファルマ株式会社本社, 東京). 2017年12月15日.

Konnai S. Immune exhaustion during chronic diseases in animals (招待講演). The 20th Joint Symposium Between Seoul National University and Hokkaido University (Seoul National University, Seoul, Korea). 2017年11月16日.

今内 覚. 牛難治性疾病に対する多機能型バイオ医薬 (抗体医薬) の創出と発展的応用. 農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業「知」の集積と活用のおもてなしセッション(大田区産業プラザ PiO, 東京). 2017年11月10日.

今内 覚. 動物用バイオ医薬品の開発 (招待講演). 東北大学大学院医学系研究科抗体創薬研究分野第二回抗体創薬研究セミナー(東北大学, 仙台市). 2017年11月2日.

今内 覚. 増加している牛白血病 - 北海道での現状と対策について (招待講演). 第22回北海道肉牛研究会大会(北見農業会館, 北見市). 2017年10月26日.

Konnai S. Epidemiological and immunological study for intractable infectious diseases in Mongolian livestock (招待講演). JICA Project: Infectious Diseases Seminar 2017 in Mongolia (CHINGGIS KHAAN HOTEL, Ulaanbaatar, Mongolia). 2017年10月10日.

Nishimori A, Konnai S. ほか. *In vitro* and *in vivo* antiviral activity of an anti-programmed death-ligand 1 rat-bovine chimeric antibody against bovine leukemia virus infection, The 5th Sapporo Summer Seminar for One Health (Hokkaido University, Sapporo, Japan), 2017年9月20日.

佐治木大和, 今内 覚. ほか. 牛白血病ウイルス (BLV) 感染症においてプロスタグランジン E₂ (PGE₂) が及ぼす免疫抑制機序の解明. 第160回日本獣医学会学術集会 (鹿児島大学, 鹿児島市). 2017年9月13日.

西森朝美, 今内 覚. ほか. BLV 感染症をモデルとした抗ウシ PD-L1 キメラ抗体の臨床応用試験. 第160回日本獣医学会学術集会 (鹿児島大学, 鹿児島市). 2017年9月13日.

今内 覚. Role of Inhibitory Molecules in Animal Chronic Infectious Diseases and as Target for Therapy (招待講演). 宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター 特別セミナー(宮崎大学, 宮崎市). 2017年9月11日.

佐治木大和, 今内 覚. ほか. 牛白血病ウイルス (BLV) 感染ハイリスク牛におけ

る初めての子宮内感染直接証明. 平成29年度北海道地区ならびに第68回北海道獣医師大会(酪農学園大学, 江別市). 2017年9月7日.

Konnai S. Therapeutic intervention in cancer and chronic infections in animals: Antibody mediated manipulation of PD-1/PD-L1 interaction (招待講演). Hokkaido University & Colorado State University Kick-off Symposium 2017 (Hokkaido University, Sapporo). 2017年7月25日.

今内 覚. 牛白血病の最新知見 (招待講演). 第108回上川家畜衛生研究会(旭川農業会館, 旭川市). 2017年7月20日.

佐治木大和, 今内 覚. ほか. 牛白血病ウイルス (BLV) 感染症におけるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の動態および機能解析. 日本ウイルス学会北海道支部会第51回夏季シンポジウム(グリーンピア大沼, 森町). 2017年7月8日.

西森朝美, 今内 覚. ほか. 牛白血病ウイルス (BLV) 感染症におけるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の動態および機能解析. 日本ウイルス学会北海道支部会第51回夏季シンポジウム(グリーンピア大沼, 森町). 2017年7月8日.

今内 覚. 動物における免疫チェックポイント標的抗体による治療戦略 (招待講演). 化学及血清療法研究所 三風会 (化学及血清療法研究所, 熊本市). 2017年6月20日.

21 今内 覚. 動物難治性疾病における免疫回避機序の解明 ~免疫チェックポイントを標的とした動物用医薬品開発~ (招待講演). 第2回北海道大学・部局横断シンポジウム『免疫・癌・感染』(北海道大学, 札幌市). 2017年3月14日.

22 Konnai S. Immune exhaustion during chronic infections in cattle (招待講演). Seminar in the Loslin institute (Edinburgh University, Edinburgh, UK). 2017年2月9日.

23 今内 覚. 牛白血病撲滅対策 (招待講演). 公益社団法人千葉県畜産協会牛白血病感染拡大防止研修会 -牛白血病の感染拡大防止を図るため- (千葉県生涯学習センター, 千葉市). 2017年1月17日.

24 今内 覚. 獣医療における抗体医薬の開発と現状 (招待講演). 徳島大学先端酵素学研究所免疫制御学セミナー (徳島大学, 徳島市). 2016年12月21日.

25 今内 覚. 牛の感染免疫に関する最新の知見 (招待講演). 平成28年度岩手県獣医師会職域部会合同研修会(岩手県獣医師会館, 盛岡市). 2016年12月8日.

他、関連成果発表回数 70 回.

〔図書〕(計5件)

今内 覚. 近年の重大疾病と予防策 地

方病型(流行型)牛白血病, デーリーマン増刊号「テレビ・ドクター4 よく分かる乳牛の病気 100選」, 18-21, 2017年
今内 覚, 皮膚に異常を示す病気 散发性牛白血病, デーリーマン増刊号「テレビ・ドクター4 よく分かる乳牛の病気 100選」, 128-129, 2017年
今内 覚ほか, 牛白血病, 動物衛生学, 文永堂出版, 381-382, 2017年
岡川朋弘, 今内 覚ほか, 抗体医薬: 免疫チェックポイント阻害薬等, 動物用ワクチンとバイオ医薬品 -新たな潮流-, 文永堂出版, 42-47, 2017年.
今内 覚ほか, 第 13 章 ワクチン, 獣医免疫学, 緑書房, 166-183, 2015年

〔産業財産権〕

○出願状況(計7件)

名称: PD-1/PD-L1 を標的とする阻害薬と COX-2 阻害薬との併用

発明者: 今内 覚ほか

権利者: 今内 覚ほか

種類: 特許権

番号: 特願 2018-16074

出願年月日: 2018年2月1日

国内外の別: 国内

名称: 抗 PD-L1 抗体

発明者: 今内 覚ほか

権利者: 今内 覚ほか

種類: 特許権

番号: PCT/JP2017/029055

出願年月日: 2017年8月10日

国内外の別: 国外

名称: 抗 PD-1 抗体

発明者: 今内 覚ほか

権利者: 今内 覚ほか

種類: 特許権

番号: PCT/JP2017/029056

出願年月日: 2017年8月10日

国内外の別: 国外

名称: 抗 LAG-3 抗体

発明者: 今内 覚ほか

権利者: 今内 覚ほか

種類: 特許権

番号: PCT/JP2017/029057

出願年月日: 2017年8月10日

国内外の別: 国外

名称: ウシ用抗 PD-L1 抗体.

発明者: 今内 覚ほか

権利者: 今内 覚ほか

種類: 特許権

番号: 特願 2016-159089

出願年月日: 2016年8月15日

国内外の別: 国内

名称: ウシ用抗 PD-1 抗体.

発明者: 今内 覚ほか

権利者: 今内 覚ほか

種類: 特許権

番号: 特願 2016-159090

出願年月日: 2016年8月15日

国内外の別: 国内

名称: 抗 LAG-3 抗体

発明者: 今内 覚ほか

権利者: 今内 覚ほか

種類: 特許権

番号: 特願 2016-159091

出願年月日: 2016年8月15日

〔その他〕

ホームページ

<https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/>

プレスリリース

(1) プレスリリース: 牛難治性疾患の制御に応用できる免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体)を抗PD-L1抗体薬に続き開発. 2017年6月7日.

(2) 牛難治性疾患制御に応用可能な免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-L1抗体)の開発にはじめて成功. 2017年4月27日.

報道

(1) 日経バイオテク. 北大など、動物用の免疫チェックポイント阻害薬を開発 目指すは病気の違いを越えた汎用免疫療法. 2017年10月23日.

(2) 日本経済新聞. 北大と東北大など、牛難治性疾患の制御に応用できる免疫チェックポイント阻害薬「抗PD-1抗体」を開発. 2017年6月7日.

(3) 日本経済新聞. 北大、治療ない牛白血病をがん免疫薬で予防. 2017年5月28日.

(4) 十勝毎日新聞. 牛白血病抑制へ抗体開発、北大と東北大、畜試共同研究チーム、家畜バイオ医薬の先駆. 2017年4月28日.

(5) 日本経済新聞. 北大と東北大など、牛難治性疾患の制御に応用できる免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-L1抗体)の開発に成功. 2017年4月27日.

(6) 日経バイオテク. 新製品の登場で注目集める動物用医薬品. 2014年9月23日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今内 覚(KONNAI, Satoru)

北海道大学・大学院獣医学研究院・准教授
研究者番号: 40396304

(2) 研究分担者

大橋 和彦(OHASHI, Kazuhiko)

北海道大学・大学院獣医学研究院・教授
研究者番号: 90250498

村田 史郎(MURATA, Shiro)

北海道大学・大学院獣医学研究院・助教
研究者番号: 10579163