

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2022

課題番号：19KK0172

研究課題名（和文）家畜悪性感染症における免疫破綻の分子機序の解明および新規制御法の開発

研究課題名（英文）Analysis of the molecular mechanism for immunosuppression in malignant infectious diseases of livestock and the development of a novel control method

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） 14,000,000円

研究成果の概要（和文）：本国際共同研究によって、家畜悪性感染症では病原体が誘導するプロスタグランジンE2によって免疫チェックポイントを介した免疫破綻が起こることが明らかになった。また、マダニは唾液に含まれるプロスタグランジンE2や免疫攪乱因子を介して宿主免疫を抑制し、吸血の維持や病原体伝播を促進していることが明らかとなった。得られた本知見を基盤に、マダニ媒介感染症を含む家畜悪性感染症の免疫攪乱機序を標的とした新規制御法の開発を推進したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

家畜感染症に対してワクチンが樹立されている疾病は限られている。現状として、家畜感染症に対する予防・治療には多くの抗生剤が使用されている。しかし、過剰量の抗生剤投与に伴う家畜由来の薬剤耐性菌の問題が世界規模で指摘されている。特に、家畜悪性感染症が常に流行し、大量の薬剤が使用され続けている途上国においては、現行の抗生剤に代わる新規制御法が切望されている。このような背景から、家畜感染症に対する有効なワクチンや宿主免疫を調節できる新規制御法の開発が加速するものと考えられている。得られた本知見を基盤に、マダニ媒介感染症を含む家畜悪性感染症の免疫攪乱機序を標的とした新規制御法の開発を推進したい。

研究成果の概要（英文）：This international collaborative study revealed that pathogen-induced prostaglandin E2 causes immune checkpoint-mediated immune exhaustion in livestock malignant infectious diseases. It was also revealed that ticks suppress host immunity via prostaglandin E2 and immune modulating factors in the saliva, which promotes maintenance of blood sucking and pathogen transmission. Based on these findings, we would like to promote the development of novel control methods targeting immune suppressive mechanisms of livestock malignant infectious diseases, including tick-borne diseases.

研究分野：感染免疫学

キーワード：家畜悪性感染症 免疫破綻 免疫疲弊化 免疫チェックポイント プロスタグランジンE2 マダニ 慢性感染症 ウシ

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

家畜やヒトの外部寄生虫であるマダニは、吸血により家畜の生産効率を低下させる。また、人獣共通感染症を含む多くの重要な感染症の病原体を媒介するため世界各国で対策が重要視されている。マダニによって媒介される牛の悪性感染症には、バベシア原虫やタイレリア原虫の感染によるピロプラズマ症、リケッチア感染症であるアナプラズマ症などがある。これらの感染症は致死率も高く、日本の監視伝染病のうち、極めて重要な疾病として家畜伝染病(法定伝染病)に指定されている。ピロプラズマ症およびアナプラズマ症に対する有効なワクチンはなく、世界中で甚大な被害を与え続けている。これらの起因病原体は、オウシマダニをはじめとするマダニによって媒介されることからマダニの駆除が最も重要である。しかし現在のところ、マダニに対する効果的な防除法は十分には確立していない。マダニに対する防除法として、駆虫剤(殺ダニ剤)による駆除が一般的であるが、殺ダニ効果には限界があり、コストの面的問題に加え使用薬剤に対する耐性マダニの出現、薬剤散布による環境汚染、畜産製品への薬剤残留など多くの問題点が指摘されている。

オウシマダニは、主に牛に寄生する一宿主性のマダニであり、亜熱帯及び熱帯地域を中心として世界的に分布している。かつて日本の九州地方にも分布していたが、農林水産省の対策事業により撲滅に成功している。しかし、日本以外の世界中の国々においては寄生された牛における増体率の減少や乳量の低下に加えて、オウシマダニは、上記のようにバベシア症やアナプラズマ症を媒介するため、畜産生産に甚大な被害の発生が続いている。オウシマダニに関連するブラジルにおける経済損失は年間3,200億円以上と推定されている。現在、オウシマダニの制御法として駆虫剤(殺ダニ剤)の使用が主流であるものの、食品への薬剤残留問題が問題となっている。また、殺ダニ剤に抵抗を持ったオウシマダニの出現も問題となっており、2017年の段階で中南米の国々を中心に世界24カ国から抵抗性を持つオウシマダニの出現が報告されている。

このような背景により、殺ダニ剤に頼らない新規制御法の確立が強く望まれている。本国際共同研究は、これまでにマダニの唾液が持つ免疫抑制効果に着目して研究を進めてきた。マダニが吸血する際に宿主に分泌する唾液中には、数多くの免疫抑制物質が含まれている。マダニの長期間続く吸血を維持するために唾液の免疫抑制効果は重要な役割を果たしており、その詳細な免疫抑制機序の解明は、マダニやマダニ媒介感染症に対する新規制御法を樹立する上で非常に有益な知見となる。そこでマダニが媒介する病原体の伝播機序の解明、家畜悪性感染症の病態発生分子機序及び新規制御法の開発を目的にブラジル・リオグランデスール連邦大学と国際共同研究を行った。

2. 研究の目的

本研究は、現在海外で猛威を振う、今後日本に侵入が危惧されている家畜悪性感染症に対する予防治療可能な新規バイオ医薬品(抗体薬や組換え製剤)の先駆的開発を目的とした。

3. 研究の方法

- 1) マダニ媒介性感染症を含む悪性伝染病罹患家畜より採材を行い、感染家畜の免疫状態と免疫抑制関連因子の発現解析を行った。
- 2) 悪性感染症罹患家畜由来の疲弊化リンパ球と樹立したバイオ医薬(抗PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3 およびCTLA-4キメラ抗体)を共培養し、細胞増殖能、サイトカイン産生能および感染細胞傷害性効果について検討した(ELISA法、フローサイトメトリー法、フローサイトメトリー法)。
- 3) 最も効果的であった抗体について、キメラ化抗体を作製し、牛を用いた臨床試験を行い免疫賦活化効果について検討した。
- 4) 海外共同研究者と行ってきたマダニ体内の網羅的発現遺伝子解析情報から病原体伝播促進因子やマダニ種間で共通な抗ダニワクチン候補分子の同定を行った。
- 5) リオグランデスール連邦大学が維持しているオウシマダニから唾液を採取し、宿主である牛の免疫応答に影響を及ぼす成分について解析を行った。

4. 研究成果

1) フェリチン(Ferritin)は、鉄結合性タンパク質の一種である。マダニもこのフェリチンを保有し、種間で高い相同性を保持する。このことはフェリチンを標的とすることで種を選ばないブロードな抗マダニワクチンの可能性を示唆するものである。そこでマダニフェリチン遺伝子を同定し、抗マダニ効果を検討した。同定したワクチン抗原を免疫した結果、シュルツェマダニに対して抗ダニ効果(吸血阻害効果・産卵数低下)を示すことを確認した。さらに近縁種ヤマトダニに対しても抗ダニ効果(吸血阻害効果)を示すことも確認された。また、シュルツェマダニ由来の本ワクチン抗原が異種のオウシマダニに対しても抗ダニ効果(吸血阻害効果)を示すことも示唆された。

Githaka NW, Konnai S, Isezaki M, Goto S, Xavier MA, Fujisawa S, Yamada S, Okagawa T, Maekawa N, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K. Identification and functional analysis of ferritin 2 from

the Taiga tick *Ixodes persulcatus* Schulze. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020 Nov;11(6):101547. doi:10.1016/j.ttbdis.2020.101547.

2) マダニ由来のシスタチンである *Ixodes persulcatus* sialostatin L1 (Ip-sL1) 及び sialostatin L2 (Ip-sL2) の遺伝子を同定した。半定量的 PCR により、Ip-sL1 および Ip-sL2 はマダニの生涯を通じて唾液腺で発現していることが確認された。また、Ip-sL1 および Ip-sL2 はマダニが吸血を開始する前から発現しており、その発現は吸血中も継続した。組換え Ip-sL1 および Ip-sL2 を作製し宿主免疫に及ぼす影響を検討した結果、Ip-sL1 および Ip-sL2 は、LPS 刺激骨髄由来樹状細胞(BMDC)からの IP-10、TNF および IL-6 の産生を有意に抑制した。さらに、Ip-sL1 は BMDC の成熟を有意に阻害した。これらの結果から、Ip-sL1 および Ip-sL2 は、サイトカイン産生や樹状細胞成熟などの宿主免疫応答を抑制することにより、マダニ媒介性病原体伝播に関与していると考えられた。

Sajiki Y, Konnai S, Ochi A, Okagawa T, Githaka N, Isezaki M, Yamada S, Ito T, Ando S, Kawabata H, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Maekawa N, Murata S, Ohashi K. Immunosuppressive effects of sialostatin L1 and L2 isolated from the taiga tick *Ixodes persulcatus* Schulze. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020 Mar;11(2):101332. doi:10.1016/j.ttbdis.2019.101332.

3) マダニ由来のシスタチンである *Ixodes persulcatus* sialostatin L2 (Ip-sL2) のダニ媒介性回帰熱起因病原体 *Borrelia miyamotoi* に対する特異免疫に及ぼす影響を検討した。*B. miyamotoi* を免疫したマウスの脾臓細胞を用いて検討した結果、Ip-sL2 は CD11c⁺ および CD3⁺ 細胞の活性化ならびに抗病原体サイトカイン産生を著しく抑制した。

Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Isezaki M, Yamada S, Ito T, Sato K, Kawabata H, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K. Suppressive effects of *Ixodes persulcatus* sialostatin L2 against *Borrelia miyamotoi*-stimulated immunity. *Ticks Tick Borne Dis.* 2022 Jul;13(4):101963. doi:10.1016/j.ttbdis.2022.101963.

4) マダニ媒介性悪性感染症による病原体伝播機序の解明と新規制御法の開発を目的にブラジル・リオグランデスール連邦大学と共同研究を行った結果、マダニの唾液は免疫抑制を起こす免疫チェックポイント因子を誘導することが明らかとなった。さらに、マダニの唾液内にプロスタグランジン E₂(PGE₂)が高濃度で含まれ、宿主免疫細胞からの Th1 サイトカイン産生や T 細胞増殖などの免疫応答を著しく抑制することが明らかになった。

Sajiki Y, Konnai S, Ikenaka Y, Gulay KCM, Kobayashi A, Parizi LF, João BC, Watari K, Fujisawa S, Okagawa T, Maekawa N, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K. Tick saliva-induced programmed death-1 and PD-ligand 1 and its related host immunosuppression. *Sci Rep.* 2021 Jan 13;11(1):1063. doi:10.1038/s41598-020-80251-y.

5) マダニの唾液内に PGE₂ が高濃度で含まれ、宿主免疫細胞からの Th1 サイトカイン産生や T 細胞増殖などの免疫応答を著しく抑制することが明らかになった。しかし、マダニの唾液には、PGE₂ の他にも様々なプロスタグランジン(PG)が含まれる。そこで、様々な PG (PGA1、PGB2、PGD2、PGE₂、PGF1、PGF2) の免疫抑制プロファイルを牛の末梢血単核細胞 (PBMC) を用いて検討した。その結果、PGE₂ に加え、PGA1 もウシの PBMC からの Th1 サイトカイン産生を有意に抑制することが明らかとなった。さらに PGA1 に着目した解析を行ったところ、コンカナバリン A (Con A) 存在下で PGA1 を処理すると、CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞の両方で活性化マーカーである CD69 と IFN- γ の発現が有意に抑制されることが明らかとなった。また、Con A で刺激した CD3⁺ T 細胞を PGA1 とともに培養すると、IFN- γ と TNF- α の産生が著しく減少した。これらの結果からマダニの唾液内に含まれる PG は PGE₂ のみならず様々な PG も免疫抑制に関与し、マダニの吸血や病原体伝播に関与していることが示唆された。

Sajiki Y, Konnai S, Ikenaka Y, Okagawa T, Maekawa N, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K. Prostaglandin-related immune suppression in cattle. *Vet Immunol Immunopathol.* 2021 Jun;236:110238. doi:10.1016/j.vetimm.2021.110238.

6) 共同研究により PGE₂ が、宿主の免疫を強く抑制することが明らかとなったが、PGE₂ は動物の周産期において血中で上昇することも知られている。そこで周産期に認められる免疫抑制に PGE₂ が関与しているかについて牛伝染性リンパ腫をモデルに解析を行った。その結果、分娩前に血中の PGE₂ 濃度が上昇する一方で、牛伝染性リンパ腫ウイルスに対する免疫応答は極度に低下していた。さらに、妊娠牛の PGE₂ の誘導にはエストロゲン的一种であるエストラジオールが重要であることが明らかとなり、エストラジオールが PGE₂ シグナルを介して細胞性免疫応答を抑制することを解明した。これらの現象は、牛へのエストラジオール投与試験によって再現され、生体内でも同様の抑制機序が働くことを確認した。本研究によって、牛の周産期では、胎盤などから分泌されるエストラジオールが PGE₂ を介して細胞性免疫を抑制し、牛伝染性リンパ腫を含めた疾病の発生リスクの上昇に関与することも示された。

Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Goto S, Kohara J, Nitana A, Takahashi H, Kubota K, Takeda H, Murata S, Ohashi K. Estradiol-induced immune suppression via prostaglandin E₂ during parturition in

7) 既存のワクチンでは子牛の感染症を防御できない場合もあり、ワクチンが効かない理由の解明やワクチンの改良が求められている。そこで、免疫チェックポイント分子 PD-1/PD-L1 に着目し、ワクチン接種後の子牛における PD-1 の発現動態と、ワクチンに対する免疫応答に及ぼす影響を検証した。子牛に市販の弱毒生ワクチンを 2 回接種すると、免疫応答に重要な T 細胞において PD-1 の発現が上昇し、免疫応答が抑制されていることが示唆された。一方で、PD-1/PD-L1 経路を阻害する抗 PD-L1 抗体をワクチンと同時に接種すると、PD-1/PD-L1 を介した抑制シグナルが解除され、ワクチンに対する T 細胞の応答やサイトカインの分泌が増強された。このことから、PD-L1 の阻害によって子牛のワクチンに対する T 細胞応答が増強されることが明らかになった。今後は、免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫応答の増強によって、ワクチンのウイルス防御効果が向上するかを検証する。本研究の知見を基盤としてワクチンプログラムの改良を進めることにより、牛の生産性向上に貢献することが期待された。

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. Enhancement of Vaccine-Induced T-Cell Responses by PD-L1 Blockade in Calves. *Vaccines* (Basel). 2023 Mar 1;11(3):559. doi: 10.3390/vaccines11030559.

本国際共同研究によって、家畜悪性感染症では病原体が誘導する PGE₂ によって免疫チェックポイントを介した免疫破綻が起こることが明らかになった。また、マダニは唾液に含まれる PGE₂ や免疫チェックポイントを介して宿主免疫を抑制し、吸血の維持や病原体伝播を促進していることが明らかとなった。得られた本知見を基盤に、マダニ媒介感染症を含む家畜悪性感染症の免疫攪乱機序を標的とした新規制御法の開発を推進したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Sajiki Y, Konnai S, Ikenaka Y, Okagawa T, Maekawa N, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K	4. 巻 236
2. 論文標題 Prostaglandin-related immune suppression in cattle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vet Immunol Immunopathol.	6. 最初と最後の頁 110238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vetimm.2021.110238.	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 該当する
1. 著者名 Mekata H, Okagawa T, Konnai S, Miyazawa T.	4. 巻 8;13(6)
2. 論文標題 Molecular Epidemiology and Whole-Genome Analysis of Bovine Foamy Virus in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/v13061017	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 da Silva RM, Vital WO, Martins RS, Moraes J, Gomes H, Calixto C, Konnai S, Ohashi K, da Silva Vaz I Jr, Logullo C.	4. 巻 256
2. 論文標題 Differential expression of PEPCCK isoforms is correlated to Aedes aegypti oogenesis and embryogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 110618
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cbpb.2021.110618	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 該当する
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 該当する

1. 著者名 Watari K, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Sajiki Y, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 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 Della Noce B, Martins da Silva R, de Carvalho Uhl MV, Konnai S, Ohashi K, Calixto C, Arcanjo A, de Abreu LA, de Carvalho SS, da Silva Vaz I Jr, Logullo C.	4. 巻 18
2. 論文標題 Redox imbalance induces remodeling of glucose metabolism in Rhipicephalus microplus embryonic cell line	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 101599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101599	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 該当する

1. 著者名 Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Goto S, Kohara J, Nitani A, Takahashi H, Kubota K, Takeda H, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 17(3)
2. 論文標題 Estradiol-induced immune suppression via prostaglandin E2 during parturition in bovine leukemia virus-infected cattle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0263660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263660	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, 前川直也, 村田史郎, 大橋和彦	4. 巻 47(3)
2. 論文標題 牛伝染性リンパ腫の病態発生機序解析を基盤とする新制御法の試み	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 家畜衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 147-150
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 9(10)
2. 論文標題 発酵哺乳料による子牛の腸炎防御効果の直接証明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JATAFFジャーナル	6. 最初と最後の頁 21-26
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 岡川朋弘, 今内 寛	4. 巻 9
2. 論文標題 子牛下痢症対策のアップデート：子牛下痢症への発酵代用乳の適応	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床獣医	6. 最初と最後の頁 34-38
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 71(8)
2. 論文標題 技術ワイド：特集：哺育牛の飼養管理を見直す 下痢の重症化を抑止し哺乳量も早期回復 乳酸菌添加した発酵代用乳による下痢対策	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 DAIRYMAN	6. 最初と最後の頁 44-46
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 岡川朋弘, 今内 寛	4. 巻 45(7)
2. 論文標題 プロバイオティクスで子牛を下痢から守る ~高品質で安全な発酵代用乳~	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MPアグロジャーナル	6. 最初と最後の頁 34-37
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 6
2. 論文標題 臨床免疫を基盤とする産学協同応用研究の推進	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 Xavier AM, Konnai S, Parizi FP, Githaka WN, Isezaki M, Goto S, Fujisawa S, Yamada S, Okagawa T, Maekawa N, Logullo C, Silva Vaz Jr I, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 69(1)
2. 論文標題 Cross-species reactivity of antibodies against Ixodes persulcatus ferritin 2 to Rhipicephalus microplus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Vet Res.	6. 最初と最後の頁 57 - 65
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 該当する

1. 著者名 Taniguchi Y, Konnai S, Sakakibara S, Yamamoto A, Okagawa T, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 69(1)
2. 論文標題 Intrauterine infection with Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in pregnant cattle diagnosed with Johne's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Vet Res.	6. 最初と最後の頁 51 - 55
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 Goto S, Konnai S, Hirano Y, Kohara J, Okagawa T, Maekawa N, Sajiki Y, Watari K, Minato E, Kobayashi A, Gondaira S, Higuchi H, Koiwa M, Tajima M, Taguchi E, Ishida M, Uemura R, Yamada S, Kaneko M, Kato Y, Yamamoto K, Toda M, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 68(2)
2. 論文標題 Clinical efficacy of the combined treatment of anti-PD-L1 rat-bovine chimeric antibody with a COX-2 inhibitor in calves infected with Mycoplasma bovis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Vet Res.	6. 最初と最後の頁 77 - 90
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 Tirloni L, Calvo E, Konnai S, da Silva Vaz I Jr.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Role of Saliva in Arthropod-Host-Pathogen Relationships	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol.	6. 最初と最後の頁 630626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2020.630626.	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 該当する

1. 著者名 Kayasaki F, Okagawa T, Konnai S, Kohara J, Sajiki Y, Watari K, Ganbaatar O, Goto S, Nakamura H, Shimakura H, Minato E, Kobayashi A, Kubota M, Terasaki N, Takeda A, Noda H, Honma M, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 254
2. 論文標題 Direct evidence of the preventive effect of milk replacer-based probiotic feeding in calves against severe diarrhea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vet Microbiol.	6. 最初と最後の頁 108976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vetmic.2020.108976.	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 Sajiki Y, Konnai S, Ikenaka Y, Gulay KCM, Kobayashi A, Parizi LF, Joro BC, Watari K, Fujisawa S, Okagawa T, Maekawa N, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Tick saliva-induced programmed death-1 and PD-ligand 1 and its related host immunosuppression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80251-y	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 該当する

1. 著者名 Sajiki Y, Konnai S, Goto S, Okagawa T, Ohira K, Shimakura H, Maekawa N, Gondaira S, Higuchi H, Tajima M, Hirano Y, Kohara J, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 7
2. 論文標題 The Suppression of Th1 Response by Inducing TGF- 1 From Regulatory T Cells in Bovine Mycoplasmosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Vet Sci.	6. 最初と最後の頁 609443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2020.609443.	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, Nagata R, Kawaji S, Nakamura H, Fujisawa S, Okagawa T, Maekawa N, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Mori Y, Ohashi K.	4. 巻 83(2)
2. 論文標題 The enhancement of Th1 immune response by anti-PD-L1 antibody in cattle infected with Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci.	6. 最初と最後の頁 162-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0590.	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 該当する

1. 著者名 Githaka NW, Konnai S, Isezaki M, Goto S, Xavier MA, Fujisawa S, Yamada S, Okagawa T, Maekawa N, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 11(6)
2. 論文標題 Identification and functional analysis of ferritin 2 from the Taiga tick Ixodes persulcatus Schulze	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ticks Tick Borne Dis.	6. 最初と最後の頁 101547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2020.101547.	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 該当する

1. 著者名 Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Nakamura H, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 114
2. 論文標題 A TLR7 agonist activates bovine Th1 response and exerts antiviral activity against bovine leukemia virus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dev Comp Immunol.	6. 最初と最後の頁 103847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dci.2020.103847.	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, 前川直也, 村田史郎, 大橋和彦	4. 巻 784)
2. 論文標題 牛白血病の病態発生機序解析を基盤とする新制御法の試み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 畜産技術	6. 最初と最後の頁 36 - 40
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 Sajiki Y, Konnai S, Ochi A, Okagawa T, Githaka N, Isezaki M, Yamada S, Ito T, Ando S, Kawabata H, Da Silva Vaz Jr I, Logullo C, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 11(2)
2. 論文標題 Immunosuppressive Effects of Sialostatins L and L2 Isolated from the Taiga Tick Ixodes persulcatus Schulze	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ticks Tick born Dis.	6. 最初と最後の頁 101332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2019.101332.	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 該当する

1. 著者名 Parizi L, Rangel C, Sabadina G, Saggin B, Kiiro I, Xavier M, Matos R, Camargo-Mathias M, Seixas A, Konnai S, Ohashi K, Githaka N, da Silva Vaz Jr I.	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 Rhipicephalus microplus cystatin as a potential cross-protective tick vaccine against Rhipicephalus appendiculatus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ticks Tick born Dis	6. 最初と最後の頁 101378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2020.101378.	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 該当する

1. 著者名 Gondaira S, Nishi K, Tanaka T, Yamamoto T, Nebu T, Watanabe R, Konnai S, Hayashi T, Kiku Y, Okamoto M, Matsuda K, Koiwa M, Iwano H, Nagahata H, Higuchi H.	4. 巻 88(3)
2. 論文標題 Immunosuppression in cows following intramammary infusion of Mycoplasma bovis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infect Immun.	6. 最初と最後の頁 e00521-19.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00521-19.	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 Goto S, Konnai S, Hirano Y, Kohara J, Okagawa T, Maekawa N, Sajiki Y, Watari K, Minato E, Kobayashi A, Gondaira S, Higuchi H, Koiwa M, Tajima M, Taguchi E, Ishida M, Uemura R, Yamada S, Kaneko M, Kato Y, Yamamoto K, Toda M, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Upregulation of PD-L1 expression by prostaglandin E2 and the enhancement of IFN- by anti-PD-L1 antibody combined with a COX-2 inhibitor in Mycoplasma bovis infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Vet. Sci.	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2020.00012.	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 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 今内 寛、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 今内 寛、後藤伸也、岡川朋弘、前川直也、村田 史郎、大橋和彦	4. 巻 46
2. 論文標題 ウシマイコプラズマ感染症における免疫疲弊化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本マイコプラズマ学会雑誌	6. 最初と最後の頁 31 - 33
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、前川直也、村田 史郎、大橋和彦	4. 巻 70(4)
2. 論文標題 ダニ研究の最前線とダニ媒介性感染症制御の可能性を探る：病原体伝播に関わるマダニ因子 ~ マダニ唾液中の免疫抑制因子 ~	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med. Entomol. Zool.	6. 最初と最後の頁 189 - 197
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 -

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 25件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫の防除戦略
3. 学会等名 全国農業共済連令和3年度家畜診療等技術全国研究集会（招待講演）
4. 発表年 2022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 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 2022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・技術対話事業(2/10)（招待講演）
4. 発表年 2022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・技術対話事業(2/4)（招待講演）
4. 発表年 2022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免疫学的解析を基盤とした新制御法の試み
3. 学会等名 日本獣医学会市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2022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 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 牛伝染性リンパ腫の病態発生機序解析を基盤とする新制御法の試み
3. 学会等名 日本家畜衛生学会 第94回大会・家畜衛生フォーラム2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛伝性性リンパ腫の最新知見について
3. 学会等名 北海道令和3年度家畜保健衛生所病性鑑定技術検討会（招待講演）
4. 発表年 2021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と対策
3. 学会等名 ささえや製薬学術セミナー（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 牛伝染性リンパ腫の新たな知見
3. 学会等名 北海道獣医師会十勝支部産業講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嶋倉穂南、今内 寛、岡川朋弘、中村隼人、神谷可菜、齋藤麻矢、前川直也、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫発症母牛における子宮内感染の解析
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡 慧、今内 寛、岡川朋弘、前川直也、村田史郎、鈴木定彦、大橋和彦
2. 発表標題 ウシCTLA-4ならびにPD-L1を標的とした抗体併用法による免疫増強効果の検討
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ganbaatar O, Konnai S, Okagawa T, Nojima Y, Maekawa N, Ichikawa Y, Kobayashi A, Shibahara T, Yanagawa Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 Expression and functional analysis of swine PD-1 /PD-L1 pathway
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Watari K, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 Enhanced production of IL-2 by combination of anti-Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 chimeric antibody with Programmed Death Ligand 1 blockade
3. 学会等名 The 9th Sapporo Summer Seminar for One Health (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ganbaatar O, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Murata S, Ohashi K.
2. 発表標題 PD-L1 expression in swine chronic infections and enhancement of IL-2 production via PD-1/PD-L1 blockade
3. 学会等名 The 9th Sapporo Summer Seminar for One Health (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今内 覚
2. 発表標題 牛伝染性リンパ腫の最新知見
3. 学会等名 オホーツク獣医師会獣医新技術講習会 (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 子牛の下痢症に対する発酵代用乳の腸炎抑制効果の検証
3. 学会等名 令和2年度獣医療提供体制整備推進総合対策事業：新規獣医師臨床研修促進事業(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 家畜の慢性感染症制御の難しさ ~免疫から逃れる病原体たち~
3. 学会等名 令和2年度獣医療提供体制整備推進総合対策事業：新規獣医師臨床研修促進事業(招待講演)
4. 発表年 2020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)の最新知見 北海道大学による臨床検査診断結果に基づく実践的対策の紹介
3. 学会等名 令和2年家畜診療等技術北海道地区研修会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今内 寛
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 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 Watari K, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, 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 今内 寛
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 抗生剤に頼らないプロバイオティクスを応用した新規家畜疾病予防法の開発 ~発酵哺乳飼料による子牛の下痢抑制効果~
3. 学会等名 みなみ北海道農業共済組合南部家畜診療センター講習会 (みなみ北海道農業共済組合、北海道千歳市) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛白血病の最新知見~北海道大学臨床検査診断結果に基づく実践的対策の紹介~
3. 学会等名 みなみ北海道農業共済組合南部家畜診療センター講習会 (みなみ北海道農業共済組合、北海道千歳市) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今内 寛
2. 発表標題 牛白血病の最新知見
3. 学会等名 北海道獣医師会宗谷支部令和元年度新技術講習会（宗谷家畜保健衛生所、北海道浜頓別町）（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

1. 発表者名 渡 慧、今内 寛、岡川朋弘、前川直也、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 Functional analysis of bovine CTLA-4 in bovine leukemia virus infection
3. 学会等名 リオグランデスール連邦大学特別講演（リオグランデスール連邦大学、ポルト・アレグレ、ブラジル）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐治木大和、今内 寛、岡川朋弘、前川直也、村田史郎、大橋和彦
2. 発表標題 Immunosuppressive function of prostaglandin E2 in cattle
3. 学会等名 リオグランデスール連邦大学特別講演（リオグランデスール連邦大学、ポルト・アレグレ、ブラジル）（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 今内 覚 (執筆分担)	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> (牛伝染性リンパ腫)	

1. 著者名 今内 覚 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 デーリィマン社	5. 総ページ数 546
3. 書名 主要症状を基礎にした牛の臨床3 (担当:分担執筆, 範囲:トリパノソーマ病、悪性カタル熱)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>牛伝染性リンパ腫と分娩との関係, 周産期に疾病が多発するメカニズムの一端を証明 https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/220310_pr.pdf Probiotics keep calves healthy, too! https://www.global.hokudai.ac.jp/blog/probiotics-keep-calves-healthy-too/ プロスタグランジンE2を介した免疫チェックポイント阻害薬の新たな耐性獲得機構の解明 https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/201222_pr.pdf マダニ唾液が免疫チェックポイント因子の発現を誘導 ~ マダニ媒介性病原体の伝播機序の解明に期待 ~ https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210114_pr3.pdf Deeper insight into how tick suppresses immunity https://www.global.hokudai.ac.jp/blog/deeper-insight-into-how-tick-spit-suppresses-cattle-immunity/ プロバイオティクスで子牛を下痢から守る ~ 発酵哺乳飼料による子牛の腸炎防御効果を証明 ~ https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210118_pr.pdf Probiotics keep calves healthy, too! https://www.global.hokudai.ac.jp/blog/probiotics-keep-calves-healthy-too/ 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 牛白血病の新たな制御方法、抗ウイルス効果の確認に成功 - 牛の難治性疾病に対する応用に期待 - https://www.afrc.maff.go.jp/docs/press/191224.html</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	前川 直也 (MAEKAWA NAOYA) (70829035)	北海道大学・獣医学研究院・特任助教 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岡川 朋弘 (OKAGAWA TOMOHIRO) (80829036)	北海道大学・獣医学研究院・特任助教 (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2件

国際研究集会 北海道大学大学院獣医学研究院第774回獣医学研究談話会(北海道大学、北海道札幌市)、 Renato Martins da Silva博士による特別講演	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 北海道大学大学院獣医学研究院第775回獣医学研究談話会(北海道大学、北海道札幌市)、 Waltero Orjuela Camila Fernanda博士による特別講演	開催年 2019年～2019年

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			
ブラジル	リオグランデスール連邦大学	リオデジャネイロ連邦大学		
モンゴル	モンゴル生命科学大学			
ケニア	国際家畜研究所			
フィリピン	フィリピンカラバオセンター			
タイ	チュラロンコン大学			