

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14983

研究課題名（和文）イヌ腫瘍に対する次世代型免疫チェックポイント阻害抗体薬の創出とその応用研究

研究課題名（英文）Development of a next-generation antibody drug for canine tumors that blocks an immune checkpoint molecule

研究代表者

前川 直也（Maekawa, Naoya）

北海道大学・獣医学研究院・特任助教

研究者番号：70829035

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではイヌの腫瘍に対する新規免疫療法としてこれまでの免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-L1抗体）を基盤に新規抗体薬候補を作出し、その機能評価を行った。まず、抗PD-L1抗体の治療効果との関連がある免疫関連分子の解析を行い、数種類の候補因子を同定した。その中のひとつの免疫抑制因子について阻害薬を開発し、抗PD-L1抗体との組合せによる新規抗体薬候補を作製した。新規抗体薬候補は、イヌの免疫担当細胞を良好に活性化し、実験用犬に対する反復投与において安全性に問題は認められなかった。本研究によりイヌ用抗体薬開発技術が進展し、その臨床応用に向けた道筋を拓くことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で同定した免疫チェックポイント阻害薬の効果に関連のある因子群は、同治療に対する抵抗性因子である可能性があり今後治療標的として併用治療法の開発につながる可能性がある。また、本研究で検討したイヌ用抗体薬の作製技術はイヌに対する抗体医薬開発のモデルケースとなり、動物用抗体薬開発の発展につながると考えられる。イヌ腫瘍はヒト腫瘍のモデル疾患ともなりうることから、イヌ腫瘍における新規治療法の有効性や安全性等の情報は、医薬品開発にも有用である可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a novel antibody drug candidate based on a conventional immune checkpoint inhibitor (anti-PD-L1 antibody) as a novel immunotherapy for canine tumors, and evaluated its function. First, we analyzed immune-related molecules which is associated with the therapeutic efficacy of anti-PD-L1 therapy, and identified several candidate factors. We developed an inhibitor for one of such immunosuppressive factors and prepared a new antibody drug candidate in combination with an anti-PD-L1 antibody. We found that the new candidate successfully activated canine immune cells, and no safety problems were observed with its repeated administration to a laboratory dog. This research has advanced the technology for developing antibody drugs for dogs, and has paved the way for their clinical application.

研究分野：獣医学

キーワード：獣医学 免疫学 腫瘍免疫 小動物（イヌ） 免疫チェックポイント阻害薬 抗体薬 免疫療法

1. 研究開始当初の背景

動物医療の現場では、イヌにおいても高寿命化・高齢化が進み、ヒトで見られるような生活習慣病や腫瘍による死亡がますます増加している。特に腫瘍に対しては、外科療法・化学療法・放射線療法が一般に行われているがヒト医療と同様に難治性・再発性の腫瘍も多く存在し、臨床上の問題となっている。近年ヒト医療では上記の3大療法に加え免疫療法の応用が加速しており、免疫チェックポイント阻害剤やキメラ抗原受容体 T 細胞療法をはじめとして様々な新規免疫療法が樹立され、腫瘍治療を変革させている。イヌにおいても腫瘍免疫療法の基礎的な検討は始まっているが、現在一般に使用可能な免疫療法は存在せず、その開発が急務である。報告者らの研究グループではイヌの免疫チェックポイント (免疫抑制) 分子研究に取り組んでおり、すでにその一つである Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) がイヌ腫瘍に強く発現し抗腫瘍免疫を抑制していること、ならびに抗 PD-L1 抗体を用いてこの免疫抑制経路を遮断するとイヌ自然発生腫瘍の一部で腫瘍退縮効果が得られることを報告した。一方でヒトにおける報告と同様に、奏効の見られる症例は少数 (2 割程度) に留まり、奏効を得やすい患者集団を見分けるため、または治療初期にその後の治療効果 (予後) を予測するためのバイオマーカーの探索や、より治療効果の高い抗体薬の開発および別の作用機序を持つ治療法との併用が必要であることが浮き彫りとなった。

2. 研究の目的

本研究では、免疫抑制分子を中心に抗 PD-L1 抗体の治療効果と関連する因子の半網羅的な探索を行い、抗 PD-L1 抗体治療に耐性となる分子機序の解明を目指す。さらに、PD-L1 と同時に阻害することで相乗効果が得られると考えられる因子について両経路の同時阻害の治療効果をリンパ球の培養アッセイにおいて検討する。さらに抗 PD-L1 抗体を基盤とした新規抗体薬候補を作製し、イヌにおける安全性を検討する。一連の研究を通して、抗 PD-L1 抗体単独使用時におけるイヌ腫瘍の治療抵抗性メカニズムの解明と、より効果の高い治療薬の開発・実用化を目標とする。

3. 研究の方法

まず、抗 PD-L1 抗体治療における治療抵抗性因子の探索として抗 PD-L1 抗体で治療した肺転移のある口腔内悪性黒色腫の犬 ($n = 27$) の治療前血清を用いて、各種生理活性物質 (プロスタグランジン・サイトカイン・ケモカイン・成長因子) を ELISA やマルチプレックスイムノアッセイにより定量を行った。測定値は正常犬の血清と比較して、腫瘍罹患犬における発現上昇/低下を評価したほか、測定値の高かった群と低かった群に群分けをして抗 PD-L1 抗体治療における全生存期間を比較した。腫瘍罹患犬における発現が上昇しており、治療予後と有意に相関のあった数種類の因子のうちプロスタグランジン E2 (PGE2) について、イヌの末梢血単核球 (PBMC) を用いた培養アッセイにてサイトカイン産生能を指標にその免疫抑制作用を検討した。さらに、シクロオキシゲナーゼ (COX) -2 阻害薬を用いて PGE2 の産生を抑制し、抗 PD-L1 抗体との併用においてその免疫抑制作用が打ち消されるかを検討した。さらに抗 PD-L1 抗体の効果を低下させていると考えられた別の免疫抑制因子について、その阻害薬を開発して抗 PD-L1 抗体との組合せによる新規抗体薬候補とした。新規抗体薬候補の免疫活性化効果は、同様のイヌ PBMC の培養系において評価した。最後に、新規抗体薬候補を大量に作製し、実験用犬に対して反復投与を行い、その安全性 (一般状態、血液検査、各種画像検査) を検討した。

4. 研究成果

抗 PD-L1 抗体治療前の血清サンプルにおいて、検討した 12 種類の生理活性物質のうち、PGE2、IL-12、IL-8、MCP-1、SCF 濃度が正常犬の血清と比較して有意に高いことが明らかとなった。SCF 濃度上昇の意義は不明であったが、そのほかの免疫関連因子は抗腫瘍免疫の活性化およびその抑制機構を反映しているものと考えられた。さらに、治療開始前の血清において IL-2、IL-12、SCF 濃度が高かったイヌの群では、低かった群と比較して有意に抗 PD-L1 治療における全生存期間が長く、逆に PGE2、MCP-1、VEGF-A 濃度が高かった群では低かった群より全生存期間が短いことが明らかとなった (図 1)。SCF の抗腫瘍免疫における機能は明らかではないが、IL-2 および IL-12 は T 細胞の活性化に参与するサイトカインであることから、これらが高いイヌは治療開始前の時点で抗腫瘍免疫が比較的活性化状態にあったことが示唆され、抗 PD-L1 抗体はそういったイヌで効果が得られやすい可能性がある。PGE2、MCP-1、VEGF-A は免疫抑制的な腫瘍微小環境の形成に参与することが知られている因子であり、これらが高いイヌでは抗 PD-L1 抗体のみでは免疫抑制状態を解除できず、効果が得られにくかった可能性がある。すなわち、これらの因子を標的とした薬剤と抗 PD-L1 抗体を組み合わせることでより良い治療効果が得られる可能性が示された。

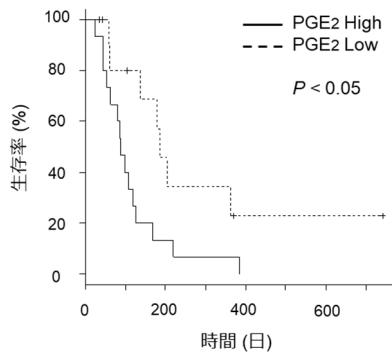


図1. 抗 PD-L1 抗体治療における血清中 PGE2 濃度と全生存期間の相関。ベースライン時点の血清中 PGE2 濃度が高い群では、抗 PD-L1 治療における全生存期間が短い傾向にあった。

見出した候補因子のうち、特に PGE2 はマウスやヒトにおいて T 細胞機能を抑制するが、同様の機能がイヌにおいてもあるかは不明であった。そこでイヌの PBMC の培養アッセイにおいて PGE2 を添加したところ、PBMC からの IL-2 および IFN- γ 産生が減少したことから、PGE2 はイヌリンパ球において機能抑制的に作用することが明らかとなった (図2)。PGE2 はアラキドン酸から COX 等の酵素により代謝され合成される。そこで PBMC の培養系においてメロキシカム (COX-2 阻害薬) を添加して培養したところ、PGE2 の産生が顕著に減少した。さらに、メロキシカム単独または抗 PD-L1 抗体との併用によりイヌ PBMC からのサイトカイン産生に与える影響を解析したところ、メロキシカムは単独でも IL-2 産生を亢進し、さらに抗 PD-L1 抗体との併用で IFN- γ 産生を亢進することが示された (図3)。以上のデータから、COX-2 阻害薬を抗 PD-L1 抗体と併用することでより良い免疫活性化効果が得られることが示唆された。

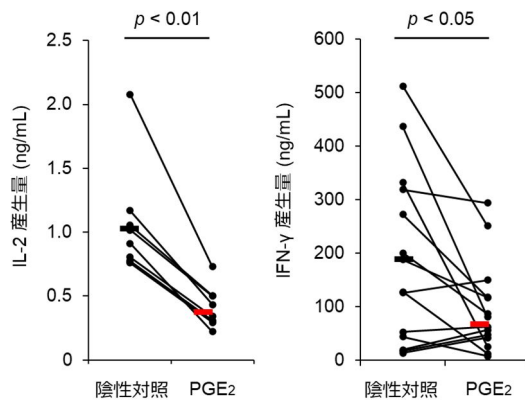


図2. イヌ PBMC における PGE2 の抑制効果。PGE2 存在下で培養したイヌ PBMC からの IL-2 および IFN- γ 産生量は、コントロールと比較して低かった。

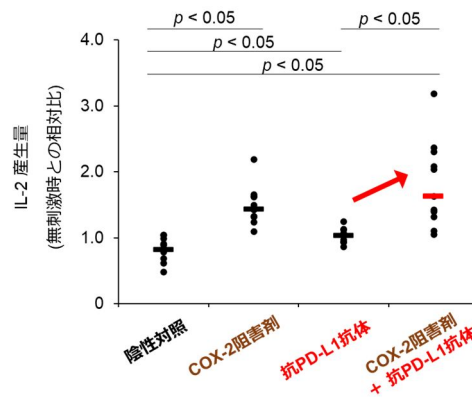


図3. 抗 PD-L1 抗体と COX-2 阻害剤の併用によるイヌ PBMC の活性化効果。抗 PD-L1 抗体添加群と比較して、併用添加群ではイヌ PBMC からの IL-2 産生量が高かった。

次に、同様の検討により見出した別の免疫抑制因子について、その阻害薬を新規バイオ医薬品候補として作製した。さらに、抗 PD-L1 抗体との組合せにより新規抗体薬候補とした。新規抗体薬候補は、イヌ PBMC の培養系において抗 PD-L1 抗体単独と比較して有意にサイトカイン産生を増強し、より良い免疫活性化効果を持つと考えられた。そこで、新規抗体薬候補を用いた免疫療法の検討を行うために、まずは実験用ビーグル犬 ($n = 1$) に対して新規抗体薬候補を静脈内に複数回投与する安全性試験を行った。観察期間中、身体検査、血液検査 (CBC、生化学検査)、尿検査、胸腹部 X 線検査等において異常は認められず、安全性に大きな問題はないと考えられた。今後、本新規抗体薬候補を用いて腫瘍罹患犬におけるさらなる安全性と有効性を評価する臨床研究を行っていく予定である。

本研究によって、抗 PD-L1 抗体治療における抵抗性に関与する因子が複数同定され、これらは将来的な併用治療における標的因子となる可能性がある。また、抗 PD-L1 抗体との併用により免疫担当細胞に対する活性化効果が増強する因子を同定し、併用治療法の実現へとつながる成果を得た。本研究はイヌに対する抗体医薬の創出のモデルケースとなり、当該分野の発展に寄与するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Maekawa Naoya, Konnai Satoru, Asano Yumie, Otsuka Takumi, Aoki Eri, Takeuchi Hiroto, Kato Yukinari, Kaneko Mika K., Yamada Shinji, Kagawa Yumiko, Nishimura Maki, Takagi Satoshi, Deguchi Tatsuya, Ohta Hiroshi, Nakagawa Takayuki, Suzuki Yasuhiko, Okagawa Tomohiro, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Molecular characterization of feline immune checkpoint molecules and establishment of PD-L1 immunohistochemistry for feline tumors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0281143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0281143	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 Naoya, Konnai Satoru, Asano Yumie, Sajiki Yamato, Deguchi Tatsuya, Okagawa Tomohiro, Watari Kei, Takeuchi Hiroto, Takagi Satoshi, Hosoya Kenji, Kim Sangho, Ohta Hiroshi, Kato Yukinari, Suzuki Yasuhiko, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploration of serum biomarkers in dogs with malignant melanoma receiving anti-PD-L1 therapy and potential of COX-2 inhibition for combination therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13484-8	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 Tomohiro, Konnai Satoru, Nakamura Hayato, Ganbaatar Ogtontuya, Sajiki Yamato, Watari Kei, Noda Haruka, Honma Mitsuru, Kato Yukinari, Suzuki Yasuhiko, Maekawa Naoya, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 11
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	6. 最初と最後の頁 559 ~ 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 Owaki Ryo, Deguchi Tatsuya, Konnai Satoru, Maekawa Naoya, Okagawa Tomohiro, Hosoya Kenji, Kim Sangho, Sunaga Takafumi, Okumura Masahiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Regulation of programmed death ligand 1 expression by interferon and tumour necrosis factor in canine tumour cell lines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 279 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12886	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 Hiroto, Nakajima Chie, Konnai Satoru, Maekawa Naoya, Okagawa Tomohiro, Usui Masaru, Tamura Yutaka, Suzuki Yasuhiko, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Characterization of SpsQ from <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> as an affinity chromatography ligand for canine therapeutic antibodies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0281171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0281171	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 Hayato, Konnai Satoru, Okagawa Tomohiro, Maekawa Naoya, Sajiki Yamato, Watari Kei, Kamitani Kana, Saito Maya, Kato Yukinari, Suzuki Yasuhiko, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 97
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 Journal of Virology	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 SEO Hikari, MURATA Shiro, ICHII Osamu, NAMBA Takashi, WIN Shwe Yee, SATO Takumi, OISHI Eiji, TANENO Akira, MAEKAWA Naoya, OKAGAWA Tomohiro, KONNAI Satoru, OHASHI Kazuhiko	4. 巻 85
2. 論文標題 Analysis of gene expression in poultry red mite, <i>Dermanyssus gallinae</i> , by RNAscope in situ hybridization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 532 ~ 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.22-0544	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 Fujisawa Sotaro, Murata Shiro, Isezaki Masayoshi, Win Shwe Yee, Sato Takumi, Oishi Eiji, Taneno Akira, Maekawa Naoya, Okagawa Tomohiro, Konnai Satoru, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 102
2. 論文標題 Suppressive modulation of host immune responses by <i>Dermanyssus gallinae</i> infestation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Poultry Science	6. 最初と最後の頁 102532 ~ 102532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psj.2023.102532	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 Tsujino Dai, Yoshii Kentaro, Kajiyama Misa, Takahashi Yuji, Maekawa Naoya, Kariwa Hiroaki, Kobayashi Shintaro	4. 巻 321
2. 論文標題 Necroptosis of neuronal cells is related to the neuropathology of tick-borne encephalitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198914 ~ 198914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2022.198914	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 Sajiki Yamato, Konnai Satoru, Watari Kei, Okagawa Tomohiro, Tanaka Akina, Kawaji Satoko, Nagata Reiko, Maekawa Naoya, Suzuki Yasuhiko, Kato Yukinari, Murata Shiro, Mori Yasuyuki, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 90
2. 論文標題 Prostaglandin E2-Induced Immune Suppression via Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 in Paratuberculosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 e0021022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/iai.00210-22	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 Ishii Chihiro, Kawai Yusuke K., Ikenaka Yoshinori, Maekawa Naoya, Ichii Osamu, Nakayama Shouta M.M., Ishizuka Mayumi	4. 巻 101
2. 論文標題 Clarifying expression patterns by renal lesion using transcriptome analysis and vanin-1 as a potential novel biomarker for renal injury in chickens	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Poultry Science	6. 最初と最後の頁 102011 ~ 102011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psj.2022.102011	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 Yamato, Konnai Satoru, Okagawa Tomohiro, Maekawa Naoya, Isezaki Masayoshi, Yamada Shinji, Ito Takuya, Sato Kozue, Kawabata Hiroki, Logullo Carlos, Jr Itabajara da Silva Vaz, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Suppressive effects of Ixodes persulcatus sialostatin L2 against Borrelia miyamotoi-stimulated immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ticks and Tick-borne Diseases	6. 最初と最後の頁 101963 ~ 101963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2022.101963	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 Gulay Kevin Christian M., Aoshima Keisuke, Maekawa Naoya, Suzuki Tamami, Konnai Satoru, Kobayashi Atsushi, Kimura Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Hemangiosarcoma cells induce M2 polarization and PD-L1 expression in macrophages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06203-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 Takeuchi Hiroto, Konnai Satoru, Maekawa Naoya, Takagi Satoshi, Ohta Hiroshi, Sasaki Noboru, Kim Sangho, Okagawa Tomohiro, Suzuki Yasuhiko, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 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 Frontiers in Veterinary Science	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 Sajiki Yamato, Konnai Satoru, Okagawa Tomohiro, Maekawa Naoya, Goto Shinya, Kohara Junko, Nitani Atsushi, Takahashi Hirofumi, Kubota Kentaro, Takeda Hiroshi, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 17
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 WATARI Kei, KONNAI Satoru, OKAGAWA Tomohiro, MAEKAWA Naoya, SAJIKI Yamato, KATO Yukinari, SUZUKI Yasuhiko, MURATA Shiro, OHASHI Kazuhiko	4. 巻 84
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 Journal of Veterinary Medical Science	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 Ganbaatar Otgontuya, Konnai Satoru, Okagawa Tomohiro, Nojima Yutaro, Maekawa Naoya, Ichikawa Yoshiki, Kobayashi Atsushi, Shibahara Tomoyuki, Yanagawa Yojiro, Higuchi Hidetoshi, Kato Yukinari, Suzuki Yasuhiko, Murata Shiro, Ohashi Kazuhiko	4. 巻 9
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 Immunity, Inflammation and Disease	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 Sajiki Y., Konnai S., Ikenaka Y., Okagawa T., Maekawa N., Logullo C., da Silva Vaz I., 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 Veterinary Immunology and Immunopathology	6. 最初と最後の頁 110238 ~ 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15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 前川直也
2. 発表標題 イヌの悪性黒色腫に対する抗PD-L1抗体の臨床研究
3. 学会等名 第26回 日本獣医皮膚科学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前川直也
2. 発表標題 犬の腫瘍疾患に対する免疫チェックポイント阻害抗体薬の臨床研究
3. 学会等名 北里大学獣医学部獣医学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoya Maekawa
2. 発表標題 Clinical study of an immune checkpoint inhibitor for canine malignant melanoma
3. 学会等名 The 21st Federation of Asian Veterinary Associations (FAVA) Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池端 麻里、今内 覚、岡川 朋弘、阿部 健太郎、本間 満、北村 亨、前川 直也、村田 史郎、大橋 和彦
2. 発表標題 乳酸菌 <i>Lactobacillus plantarum</i> HOKKAIDO株による免疫制御機序の解明
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木 絵理、今内 覚、前川 直也、岡川 朋弘、竹内 寛人、佐藤 純平、浅野 裕美恵、大塚 拓海、賀川 由美子、加藤 幸成、高木 哲、鈴木 定彦、村田 史郎、大橋 和彦
2. 発表標題 ネコ腫瘍組織における programmed death ligand 1 (PD-L1) の発現解析
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市川 世識、飯沼 由希帆、岡川 朋弘、前川 直也、村田 史郎、今内 覚、木下 優太、丹羽 秀和、青島 圭佑、小林 篤史、大橋 和彦、木村 享史
2. 発表標題 鼻疽の診断抗原の探索
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田 美津紀、深野 紗代、小林 進太郎、前川 直也、高橋 侑嗣、平野 港、苅和 宏明、今内 覚、好井 健太郎
2. 発表標題 ダニ媒介性脳炎の治療法開発に向けた血液脳関門透過性分子の研究
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤澤 宗太郎、村田 史郎、伊勢崎 政美、有泉 拓馬、佐藤 匠、大石 英司、種子野 章、前川 直也、岡川 朋弘、市居 修、今内 覚、大橋 和彦
2. 発表標題 ワクモ (Dermanyssus gallinae) 由来シスタチン様分子の抗ワクモワクチン抗原としての評価
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Win Shwe Yee、村田 史郎、藤澤 宗太郎、瀬尾 光里、佐藤 純平、佐藤 匠、大石 英司、種子野 章、岡川 朋弘、前川 直也、今内 覚、大橋 和彦
2. 発表標題 Characterization of cysteine proteases from avian mites to develop a vaccine with broad efficacy
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬尾 光里、村田 史郎、Shwe Yee Win、藤澤 宗太郎、北條 巧、伊勢崎 政美、佐藤 匠、大石 英司、種子野 章、市居 修、前川 直也、岡川 朋弘、今内 覚、大橋 和彦
2. 発表標題 ワクモ由来の2種類のアスパラギン酸ペプチダーゼの性状解析
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前川直也
2. 発表標題 犬の腫瘍疾患に対する免疫チェックポイント阻害抗体薬の臨床研究
3. 学会等名 第12回 動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大脇 稜、出口 辰弥、今内 覚、前川 直也、細谷 謙次、金 尚昊、須永 隆文、奥村 正裕
2. 発表標題 イヌ腫瘍細胞株における Programmed cell death ligand1の発現機序の解析.
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 大脇稜, 出口辰弥, 細谷謙次, 今内覚, 前川直也, 立花由莉加, 中村基司, 金尚昊, 須永隆文, 奥村正裕.
2. 発表標題 犬の口腔内悪性黒色腫に対する抗Programmed death-Ligand 1抗体療法と放射線治療におけるアプスコバル効果の誘導解析
3. 学会等名 令和3年度日本小動物獣医学会 (北海道)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 GANBAATAR OTGONTUYA、今内 覚、岡川 朋弘、野島 裕太郎、前川 直也、市川 世識、小林 篤史、芝原 友幸、柳川 洋二郎、鈴木 定彦、村田 史郎、大橋 和彦
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 渡 慧、今内 覚、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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------