

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2013～2016

課題番号：25257415

研究課題名(和文) 家畜海外悪性伝染病の病態解明と新規制御技術創出への応用展開

研究課題名(英文) Pathologic analysis of malignant infectious diseases in foreign livestock and its applications for establishment of novel control strategy.

研究代表者

今内 覚 (Satoru, KONNAI)

北海道大学・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) 33,900,000円

研究成果の概要(和文)：家畜の悪性伝染病では免疫抑制が認められるが、その機序については明らかになっていなかった。本研究では、海外で甚大な経済的被害を与えているアナプラズマ症、東海岸熱、スーラ病、牛結核、ヨーネ病、牛白血病、ウマ伝染性貧血などの悪性伝染病の免疫抑制機序について解析を行った。その結果、Programmed death 1 (PD-1)やProgrammed death-ligand 1 (PD-L1)などの免疫抑制因子(免疫チェックポイント因子)が病態に深く関与することが明らかとなった。また、抗体などで免疫抑制因子を阻害すると、抗病原体免疫が回復することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Although there are many malignant infectious diseases in livestock involving immune abnormalities (impairments), the mechanisms underlying these diseases remain unknown. In this research, we analyzed the mechanism of immune abnormalities in the malignant infectious diseases associated with economic loss in livestock industry, such as bovine anaplasmosis, East Coast fever, Surra, bovine tuberculosis, Johne's disease, bovine leukemia, Equine infectious anemia. Our analyses have shown that immunosuppressive factors, such as Programmed death 1 (PD-1) and Programmed death-ligand 1 (PD-L1), are involved in immune suppression seen in the malignant infectious diseases. Furthermore, in vitro blockade of the PD-1/PD-L1 pathway restored anti-pathogen-specific T-cell proliferation and cytokine production.

研究分野：感染免疫

キーワード：家畜悪性伝染病 免疫抑制 免疫疲弊 免疫チェックポイント PD-1 PD-L1 アナプラズマ症 ヨーネ病

1. 研究開始当初の背景

アジア・アフリカを始めとする食料危機問題は国際世界が抱える共通課題である。畜産資源を脅かす要因の筆頭は伝染病の蔓延であり、特に甚大な被害をもたらす海外悪性伝染病の制御は世界共通の悲願である。しかし、有効なワクチン等が樹立されていない。その理由の一つに病原体の宿主免疫回避が挙げられるが詳細な機序については明らかにされていない。

2. 研究の目的

海外で問題となっている家畜伝染病の宿主免疫回避機構を分子レベルから明らかにし、発展途上国における家畜生産水準の向上に資する新規制御法の開発を目標とする。

3. 研究の方法

海外共同研究者とアナプラズマ症、東海岸熱など悪性伝染病に罹患する動物から材料を採取し、免疫学的解析を行った。また、詳細なメカニズムを解析するために感染実験を実施し、免疫応答についての解析を行った。

4. 研究成果

家畜の悪性伝染病の病態には Programmed death 1 (PD-1) や Programmed death-ligand 1 (PD-L1) などの免疫抑制因子(免疫チェックポイント因子)が深く関与することが明らかとなった。一方、抗体などで同因子を阻害すると、抗病原体免疫が回復することが明らかとなった。

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 54 件)

1. Nishimori A, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Ikebuchi R, Goto S, Sajiki Y, Suzuki Y, Kohara J, Ogasawara S, Kato Y, Murata S, Ohashi K. *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. *in press*.
2. Rivera MS, Bismark CRP, Abella AE, Konnai S, Mingala CM. 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. *in press*.
3. Yamada S, Kaneko MK, Nakamura T, Ichii O, Konnai S, Kato Y. Podoplanin Expression in Canine Melanoma. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*(査読有). 2016. 35(6):304-306. doi: 10.1089/mab.2016.0040.
4. Costa EP, Façanha AR, Cruz CS, Silva JN, Machado JA, Carvalho GM, Fernandes MR, Martins R, Campos E, Romeiro NC, Githaka NW, Konnai S, Ohashi K, Vaz IS Jr, Logullo C. A novel mechanism of functional cooperativity regulation by thiol redox status in a dimeric inorganic pyrophosphatase. *Biochim Biophys Acta*(査読有). 2017. 861(1 PtA):2922-2933.doi:10.1016/j.bbagen.2016.09.017.
5. Konnai S, Murata S, Ohashi K. Immune exhaustion during chronic infections in cattle. *J Vet Med Sci*(査読有). 2017. 79(1):1-5. doi: 10.1292/jvms.16-0354.
6. Machida Y, Murata S, Matsuyama-Kato A, Isezaki M, Taneno A, Sakai E, Konnai S, Ohashi K. Isolation and purification of Gallid herpesvirus 2 strains currently distributed in Japan. *J Vet Med Sci*(査読有). 2017. 79(1):115-122. doi: 10.1292/jvms.16-0329.
7. Rangel CK, Parizi LF, Sabadin GA, Costa EP, Romeiro NC, Isezaki M, Githaka NW, Seixas A, Logullo C, Konnai S, Ohashi K, da Silva Vaz I Jr. Molecular and structural characterization of novel cystatins from the taiga tick *Ixodes persulcatus*. *Ticks Tick Borne Dis*(査読有). 2017. 8(3):432-441. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.01.007.
8. Pandey GS, Simulundu E, Mwiinga D, Samui KL, Mweene AS, Kajihara M, Mangani A, Mwenda R, Ndebe J, Konnai S, Takada A. 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.
9. Okagawa T, Konnai S, Deringer JR, Ueti MW, Scoles GA, Murata S, Ohashi K, Brown WC. Cooperation of PD-1 and LAG-3 Contributes to T-Cell Exhaustion in *Anaplasma marginale*-Infected Cattle. *Infect Immun*(査読有). 2016. 84(10):2779-90. doi: 10.1128/IAI.00278-16.
10. Honma R, Ogasawara S, Kaneko MK, Fujii Y, Oki H, Nakamura T, Takagi M, Konnai S, Kato Y. 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
11. Ochirkhuu N, Konnai S, Odbileg R, Odzaya B, Gansukh S, Murata S, Ohashi K. Molecular detection and characterization of bovine viral diarrhea virus in Mongolian cattle and yaks. *Arch Virol*(査読有). 2016. 161(8):2279-83.doi:10.1007/s00705-016-2890-z.
12. Ohira K, Nakahara A, Konnai S, Okagawa T, Nishimori A, Maekawa N, Ikebuchi R, Kohara J, Murata S, Ohashi K. 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.
13. Nishimori A, Konnai S, Ikebuchi R, Okagawa T, Nakahara A, Murata S, Ohashi

- K.** 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. 78(5):791-6. doi:10.1292/jvms.15-0577.
14. Ochirkhoo N, **Konnai S**, Odbileg R, Nishimori A, Okagawa T, **Murata S**, **Ohashi K**. 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.
 15. Toyomane K, **Konnai S**, Niwa A, Githaka N, Isezaki M, Yamada S, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, **Murata S**, **Ohashi K**. Identification and the preliminary in vitro characterization of IRIS homologue from salivary glands of *Ixodes persulcatus* Schulze. *Ticks Tick Borne Dis*(査読有). 2016. 7(1):119-25. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.09.006.
 16. Ochirkhoo N, **Konnai S**, Odbileg R, **Murata S**, **Ohashi K**. A preliminary survey of the seroprevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Mongolian cattle. *Jpn J Vet Res*(査読有). 2015. 63(4):191-4. doi: 10.14943/jjvr.63.4.191.
 17. Okagawa T, **Konnai S**, Nishimori A, Ikebuchi R, Mizorogi S, Nagata R, Kawaji S, Tanaka S, Kagawa Y, **Murata S**, Mori Y, **Ohashi K**. Bovine Immunoinhibitory Receptors Contribute to Suppression of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-Specific T-Cell Responses. *Infect Immun*(査読有). 2015. 84(1):77-89. doi: 10.1128/IAI.01014-15.
 18. Duran PL, Padiernos RB, Abella EA, **Konnai S**, Mingala CN. 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.
 19. Ochirkhoo N, **Konnai S**, Mingala CN, Okagawa T, Villanueva M, Pilapil FM, **Murata S**, **Ohashi K**. Molecular epidemiological survey and genetic analysis of vector-borne infections of cattle in Luzon Island, the Philippines. *Vet Parasitol*(査読有). 2015.212(3-4):161-7. doi:10.1016/j.vetpar.2015.05.019.
 20. Gomes H, Moraes J, Githaka N, Martins R, Isezaki M, Vaz Ida S Jr, Logullo C, **Konnai S**, **Ohashi K**. Vaccination with cyclin-dependent kinase tick antigen confers protection against *Ixodes* infestation. *Vet Parasitol*(査読有).2015. 211(3-4):266-73. doi:10.1016/j.vetpar.2015.05.022.
 21. Nakata H, Nakayama SM, Ikenaka Y, Mizukawa H, Ishii C, Yohannes YB, **Konnai S**, Darwish WS, Ishizuka M. Metal extent in blood of livestock from Dandora dumping site, Kenya: Source identification of Pb exposure by stable isotope analysis. *Environ Pollut*(査読有). 2015. 205:8-15. doi:10.1016/j.envpol.2015.05.003.
 22. Mekata H, Sekiguchi S, **Konnai S**, Kirino Y, Horii Y, Norimine J. 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.
 23. Parizi LF, Sabadin GA, Alzugaray MF, Seixas A, Logullo C, **Konnai S**, **Ohashi K**, Masuda A, da Silva Vaz I Jr. *Rhipicephalus microplus* and *Ixodes ovatus* cystatins in tick blood digestion and evasion of host immune response. *Parasit Vectors*(査読有). 2015. 8:122. doi: 10.1186/s13071-015-0743-3.
 24. Mekata H, Murata S, Mingala CN, **Ohashi K**, **Konnai S**. Expression of regulatory dendritic cell-related cytokines in cattle experimentally infected with *Trypanosoma evansi*. *J Vet Med Sci*(査読有). 2015. 77(8):1017-9. doi: 10.1292/jvms.15-0066.
 25. Gondaira S, Higuchi H, Iwano H, Nakajima K, Kawai K, Hashiguchi S, **Konnai S**, Nagahata H. Cytokine mRNA profiling and the proliferative response of bovine peripheral blood mononuclear cells to *Mycoplasma bovis*. *Vet Immunol Immunopathol*(査読有). 2015.165(1-2):45-53. doi:10.1016/j.vetimm.2015.03.002.
 26. Murase Y, **Konnai S**, Yamada S, Githaka N, Isezaki M, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, **Murata S**, **Ohashi K**. An investigation of binding ability of *Ixodes persulcatus* Schulze Salp15 with Lyme disease spirochetes. *Insect Biochem Mol Biol*(査読有). 2015.60:59-67. doi:10.1016/j.ibmb.2015.01.010.
 27. Suzuki S, **Konnai S**, Okagawa T, Ikebuchi R, Nishimori A, Kohara J, Mingala CN, **Murata S**, **Ohashi K**. 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.
 28. da Silva RM, Noce BD, Waltero CF, Costa EP, de Abreu LA, Githaka NW, Moraes J, Gomes HF, **Konnai S**, Vaz Ida S Jr, **Ohashi K**, Logullo C. Non-classical gluconeogenesis-dependent glucose metabolism in *Rhipicephalus microplus* embryonic cell line BME26. *Int J Mol Sci*(査読有). 2015.16(1):1821-39. doi:10.3390/ijms16011821.

29. Mekata H, Sekiguchi S, **Konnai S**, Kirino Y, Honkawa K, Nonaka N, Horii Y, Norimine J. 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. Takano A, Toyomane K, **Konnai S**, **Ohashi K**, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H. Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. *PLoS One* (査読有). 2014. 9(8):e104532. doi:10.1371/journal.pone.0104532.
31. Lee K, Takano A, Taylor K, Sashika M, Shimozuru M, **Konnai S**, Kawabata H, Tsubota T. A relapsing fever group *Borrelia* sp. similar to *Borrelia lonestari* found among wild sika deer (*Cervus nippon yesoensis*) and *Haemaphysalis* spp. ticks in Hokkaido, Japan. *Ticks Tick Borne Dis* (査読有). 2014. 5(6):841-7. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.06.006.
32. Sato K, Takano A, **Konnai S**, Nakao M, Ito T, Koyama K, Kaneko M, Ohnishi M, Kawabata H. Human infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan. *Emerg Infect Dis* (査読有). 2014. 20(8):1391-3. doi: 10.3201/eid2008.131761.
33. Nishimori A, **Konnai S**, Ikebuchi R, Okagawa T, Nakajima C, Suzuki Y, Mingala CN, **Murata S**, **Ohashi K**. 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.
34. Ikebuchi R, **Konnai S**, Okagawa T, Nishimori A, Nakahara A, **Murata S**, **Ohashi K**. 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(Pt 8):1832-42. doi: 10.1099/vir.0.065011-0.
35. Hidano A, **Konnai S**, Yamada S, Githaka N, Isezaki M, Higuchi H, Nagahata H, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, **Murata S**, **Ohashi K**. Suppressive effects of neutrophil by Salp16-like salivary gland proteins from *Ixodes persulcatus* Schulze tick. *Insect Mol Biol* (査読有). 2014. 23(4):466-74. doi: 10.1111/imb.12101.
36. Githaka N, **Konnai S**, Bishop R, Odongo D, Lekolool I, Kariuki E, Gakuya F, Kamau L, Isezaki M, **Murata S**, **Ohashi K**. Identification and sequence characterization of novel *Theileria* genotypes from the waterbuck (*Kobus defassa*) in a *Theileria parva*-endemic area in Kenya. *Vet Parasitol* (査読有). 2014. 202(3-4):180-93. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.056.
37. Ali A, Tirloni L, Isezaki M, Seixas A, **Konnai S**, **Ohashi K**, da Silva Vaz Junior I, Termignoni C. Reprolysin metalloproteases from *Ixodes persulcatus*, *Rhipicephalus sanguineus* and *Rhipicephalus microplus* ticks. *Exp Appl Acarol* (査読有). 2014. 63(4):559-78. doi: 10.1007/s10493-014-9796-9.
38. Matsuyama-Kato A, Murata S, Isezaki M, Takasaki S, Kano R, **Konnai S**, **Ohashi K**. Expression analysis of programmed death ligand 2 in tumors caused by the avian oncovirus Marek's disease virus. *Arch Virol* (査読有). 2014. 159(8):2123-6. doi:10.1007/s00705-014-2021-7.
39. 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. 142(4):551-61. doi: 10.1111/imm.12243.
40. 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(21):527. doi: 10.1136/vr.101833.
41. Gomes H, Romeiro NC, Braz GR, de Oliveira EA, Rodrigues C, da Fonseca RN, Githaka N, Isezaki M, **Konnai S**, **Ohashi K**, da Silva Vaz I Jr, Logullo C, Moraes J. Identification and structural-functional analysis of cyclin-dependent kinases of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *PLoS One* (査読有). 2013. 8(10):e76128. doi: 10.1371/journal.pone.0076128.
42. Parizi LF, Githaka NW, Acevedo C, Benavides U, Seixas A, Logullo C, **Konnai S**, **Ohashi K**, Masuda A, da Silva Vaz I Jr. Sequence characterization and immunogenicity of cystatins from the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Ticks Tick Borne Dis* (査読有). 2013. 4(6):492-9. doi: 10.1016/j.ttbdis.2013.06.005.
43. 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. 7(8):600-4. doi: 10.1111/1348-0421.12073.
44. 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. doi: 10.1186/1297-9716-44-59.
45. Githaka N, **Konnai S**, Skilton R, Kariuki E, Kanduma E, **Murata S**, **Ohashi K**. Genotypic variations in field isolates of

- Theileria* species infecting giraffes (*Giraffa camelopardalis tippelskirchi* and *Giraffa camelopardalis reticulata*) in Kenya. *Parasitol Int*(査読有). 2013. 62(5):448-53.doi:10.1016/j.parint.2013.06.002.
46. Imamura S, Nakamizo M, Kawanishi M, Nakajima N, Yamamoto K, Uchiyama M, Hirano F, Nagai H, Kijima M, Ikebuchi R, Mekata H, **Murata S**, **Konnai S**, **Ohashi K**. Bovine whole-blood culture as a tool for the measurement of endotoxin activities in Gram-negative bacterial vaccines. *Vet Immunol Immunopathol*(査読有). 2013. 153(1-2):153-8.doi:10.1016/j.vetimm.2013.02.002.
47. Taylor KR, Takano A, **Konnai S**, Shimozuru M, Kawabata H, Tsubota T. Differential tick burdens may explain differential *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infection rates among four, wild, rodent species in Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci*(査読有). 2013. 75(6):785-90.doi: org/10.1292/jvms.12-0439.
48. Mekata H, **Konnai S** Mingala CN, Abes NS, Gutierrez CA, Dargantes AP, Witola WH, Inoue N, Onuma M, **Murata S**, **Ohashi K**. Isolation, cloning, and pathologic analysis of *Trypanosoma evansi* field isolates. *Parasitol Res*(査読有). 2013. 112(4):1513-21. doi: 10.1007/s00436-013-3297-3.
49. **Murata S**, Hashiguchi T, Hayashi Y, Yamamoto Y, Matsuyama-Kato A, Takasaki S, Isezaki M, Onuma M, **Konnai S**, **Ohashi K**. Characterization of Meq proteins from field isolates of Marek's disease virus in Japan. *Infect Genet Evol*(査読有). 2013. 16:137-43.doi:10.1016/j.meegid.2012.12.032.
50. de Abreu LA, Calixto C, Waltero CF, Della Noce BP, Githaka NW, Seixas A, Parizi LF, **Konnai S**, Vaz Ida S, **Ohashi K**, Logullo C. The conserved role of the AKT/GSK3 axis in cell survival and glycogen metabolism in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* embryo tick cell line BME26. *Biochim Biophys Acta*(査読有). 2013. 1830(3):2574-82.
51. Imamura S, **Konnai S**, Yamada S, Parizi LF, Githaka N, Vaz Ida S Jr, **Murata S**, **Ohashi K**. Identification and partial characterization of a gut *Rhipicephalus appendiculatus* cystatin. *Ticks Tick Borne Dis*(査読有). 2013. 4(1-2):138-44. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.11.001.
52. Taylor KR, Takano A, **Konnai S**, Shimozuru M, Kawabata H, Tsubota T. *Borrelia miyamotoi* infections among wild rodents show age and month independence and correlation with *Ixodes persulcatus* larval attachment in Hokkaido, Japan. *Vector Borne Zoonotic Dis*(査読有). 2013. 13(2):92-7. doi: 10.1089/vbz.2012.1027.
53. **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(1):63-9. doi: 10.1016/j.cimid.2012.09.005.
54. Murase Y, **Konnai S**, Githaka N, Hidano A, Taylor K, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, Tsubota T, **Murata S**, **Ohashi K**. Prevalence of Lyme borrelia in *Ixodes persulcatus* ticks from an area with a confirmed case of Lyme disease. *J Vet Med Sci*(査読有). 2013. 75(2):215-8. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/75/2/75_12-0211/_pdf

〔学会発表〕

(4年間計106件、うち招待講演56件)
省略

〔図書〕(計3件)

1. **今内 覚**, 近代出版, 牛病学 (免疫疲弊化と免疫賦活の項), 2013年.
2. **今内 覚**, 緑書房, 獣医免疫学 (第13章ワクチンの項), 2015年.
3. 岡川朋弘, **今内 覚**, 文永堂出版, 動物用ワクチン(第一章 4. 抗体医薬: 免疫チェックポイント阻害薬等の項), 2017年(印刷中).

〔産業財産権〕

○出願状況(計5件)

名称: 抗PD-L1抗体

発明者: **今内 覚**ほか8名

権利者: **今内 覚**ほか8名

種類: 特許権

番号: 特願2016-159088

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-L1抗体

発明者: **今内 覚**ほか8名

権利者: **今内 覚**ほか8名

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: 抗PD-1抗体

発明者: **今内 覚**ほか8名

権利者: **今内 覚**ほか8名

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 8 名
権利者：今内 覚ほか 8 名
種類：特許権
番号：特願 2016-159091
出願年月日：2016 年 8 月 15 日
国内外の別：国内

名称：PD-L1 検出用抗 PD-L1 抗体
発明者：今内 覚ほか 10 名
権利者：今内 覚ほか 10 名
種類：特許権
番号：特願 2017- 61389
出願年月日：2017 年 3 月 29 日
国内外の別：国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

(1) 受賞、表彰

1. 目堅博久, 日本獣医学会・奨励賞, 2013 年.
2. 今内 覚, 北海道・北海道科学技術奨励賞, 2014.
3. 池淵良洋, 日本獣医学会・奨励賞, 2014 年.
4. 今内 覚, 日本獣医学会賞, 2015 年.
5. 岡川朋弘.
6. 日本獣医学会・微生物学分科会若手奨励賞 (免疫), 2015 年.
7. 西森朝美, 日本獣医学会・微生物学分科会若手奨励賞 (ウイルス), 2015 年.
8. 岡川朋弘, 日本獣医学会・奨励賞, 2016 年.
9. 今内 覚, 国立大学法人北海道大学・北海道大学研究総長賞, 2017 年.

(2) 報道関係情報

1. 今内 覚, 新製品の登場で注目集める動物用医薬品, 日経バイオテク, 2014 年 9 月.
2. 今内 覚, 動物の難治性疾病に対する新規制御法の開発-家畜・伴侶動物の慢性感染症や腫瘍に対する抗体医薬・タンパク質製剤による免疫療法の開発-, 北海道大学・知のフロンティア第 1 号, 北海道大学の研究者は, いま. 2014 年.
3. 今内 覚, 動物の難治性疾病に対する新規制御法の開発-家畜・伴侶動物の慢性感染症や腫瘍に対する抗体医薬・タンパク質製剤による免疫療法の開発-, 北海道大学・知のフロンティア第 2 号, 北海道大学の研究者は, いま. 2015 年.
4. 今内 覚, 動物の難治性疾病に対する新規制御法の開発-家畜・伴侶動物の慢性感染症や腫瘍に対する抗体医薬・タンパク質製剤による免疫療法の開発-, 北海道大学・知のフロンティア第 3 号, 北海道大学の研究者は, いま. 2016 年.

(3) ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

大橋 和彦 (OHASHI, Kazuhiko)
北海道大学・(連合)獣医学研究科・教授
研究者番号：90250498

村田 史郎 (Murata, Shiro)
北海道大学・(連合)獣医学研究科・助教
研究者番号：10579163

川治 聡子 (Kawaji, Satoko)
食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究部門・主任研究員
研究者番号：30584388

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

1. フィリピン国立カラバオセンター (フィリピン・サイエンスシティアームニョス) : L. Cruz (同センター所長), N. Abes (同センター主任研究員), C. Mingala (同センター研究員)
2. 国際家畜研究所(ケニア・ナイロビ) : R. Skilton (同研究所主任研究員), R. Bishop (同研究所主任研究員), V. Nene (同研究所原虫部門室長), E. Kanduma (同研究所研究員), N. Githaka (同研究所研究員)
3. ケニア野生動物公社(ケニア・ナイロビ) : F. Gakuya, (同公社獣医部門長), E. Kariuki (同公社研究員)
4. ザンビア大学(ザンビア・ルサカ) : M. Simmunza (同大学獣医学部講師)
5. ブラジル州立北フルミネンス大学(ブラジル・カンポス) : C. Logullo (同大学准教授)
6. リオグランデ・ド・スル大学(ブラジル・ポルトアレグレ) : S. Itabajara (同大学教授)
7. ワシントン州立大学(アメリカ・プルマン) : W. Brown (同大学獣医学部教授)
8. テキサス農工大学(アメリカ・カレッジステーション) : A. Mulenga (同大学獣医学部准教授)
9. ロスリン研究所(スコットランド・エジンバラ) : I. Morrison (同研究所教授), T. Connelley (同研究所講師)
10. シドニー大学(オーストラリア・カムデン) : R. Whittington (同大学獣医学部教授), K. de Silva (同大学獣医学部講師)
11. モンゴル生命科学大学(モンゴル・ウランバートル) : T. Chultemdorj (同大学獣医学部教授), T. Sharav (同大学獣医学部講師), R. Odbileg (同獣医学研究所主任研究員)