



## 動物の難病(がん・感染症)に対する創薬研究

研究者所属・職名 :  
大学院獣医学研究院・准教授

ふりがな こん ない さとる  
氏名 : 今内 寛

主な採択課題 :

- [基盤研究\(A\)「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」\(2013-2016\)](#)
- [基盤研究\(A\)「ウイルス感染伝播リスク解析を基盤とする牛白血病浄化モデルの構築」\(2011-2014\)](#)
- [挑戦的萌芽研究「伴侶動物の腫瘍疾患を横断的に治療可能な新規免疫療法の開発」\(2016-2017\)](#)
- [基盤研究\(B\)「疾患抵抗性を示す在来種家畜におけるサイトカインストーム回避機序の解明」\(2010-2012\)](#)

分野 : 基礎獣医学、応用獣医学

キーワード : 動物難治性疾病、免疫抑制、免疫チェックポイント、臨床免疫、免疫療法

### 課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

有効なワクチンがない動物の難治性疾患は多数存在する。難治性疾患のほとんどが慢性感染症や腫瘍疾患であり、対処療法として抗菌薬などが汎用されている。しかし、治療に対する反応が悪く、予後も不良であることから動物は消耗し、長期的な生産性低下の原因となっている。また抗菌薬やステロイド薬の使用は、食品畜産物への残留や薬剤耐性菌問題なども山積している。よって抗菌薬やステロイド薬に依存しない新規制御法の開発が求められている。そこで病原体や腫瘍に対する本来の宿主免疫を活性化可能な新規制御法(抗病性動物の作出、新規ワクチンや抗体医薬などのバイオ医薬品)の開発を目指した。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

動物の難治性疾患に対して様々なワクチン開発を行ったが、接種した動物で期待された効果が認められないことが繰り返された。これは病原体や腫瘍の方が一枚も二枚も上手で、宿主の免疫から逃れることができるためであった(図1)。

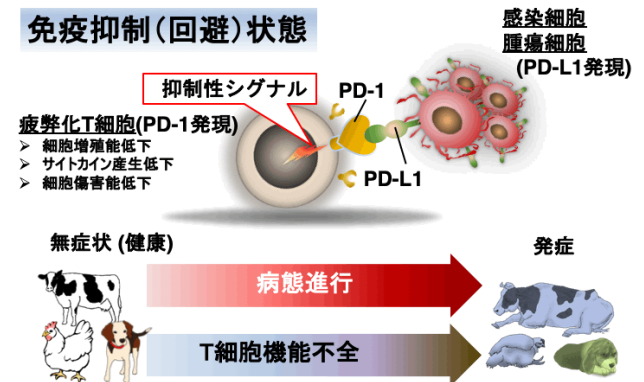


図1. 動物疾病における病態進行に伴うT細胞の疲弊化  
ウシ: 牛白血病、ヨーネ病、マイコプラズマ症、アナプラズマ病など  
ニワトリ: マレック病  
イヌ: 悪性腫瘍疾患



## 動物の難病(がん・感染症)に対する創薬研究

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか? どんな発見があったか?

##### <ウシの難治性感染症に対する創薬研究>

牛白血病の主な発生原因は、牛白血病ウイルスの感染である。有効なワクチンや治療法がないことから増加の一途をたどっており、2018年の全国発生数は3,859頭、うち687頭は北海道での発生である。北海道大学大学院獣医学研究科は、迅速診断に基づく農場での感染防疫対策を生産者と行う一方、臨床検体を用いた病態発生機序の研究を行ってきた。その結果、PD-1やPD-L1などの免疫チェックポイント因子が病態悪化をもたらす免疫抑制機序の一端であることを明らかにした。このことは、牛白血病以外の難治性感染症(法定伝染病であるヨーネ病やアナプラズマ症、経済損失が大きいマイコプラズマ症)でも確認された。そこで抗PD-L1抗体等を作製し臨床試験を行った結果、抗体投与後に病原体に対する免疫応答が再活性化され、感染牛体内の病原体量を減少させることに成功した(図2)。

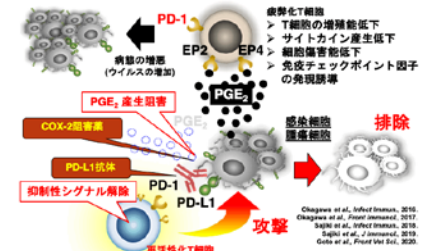


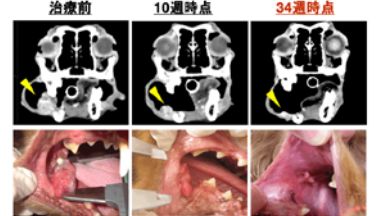
図2. 牛難治性疾患における免疫チェックポイント因子発現メカニズムの解明と新規制御法の確立

##### <イヌの腫瘍疾患に対する創薬研究>

イヌの死因の約3割は悪性腫瘍(がん)であり、特に高齢犬ではその傾向が高い。イヌの難治性腫瘍について解析を行った結果、PD-L1が高率で発現していることを確認した。そこで、イヌ用の免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-L1抗体)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た。その結果、悪性黒色腫と未分化肉腫に罹ったイヌの一部で、明らかな腫瘍の退縮効果が確認され、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得られた(図3)。現在、臨床研究を継続実施中である。

#### 口腔内悪性黒色腫における腫瘍退縮例

(ミニチュアダックスフンド、♂、11歳、悪性黒色腫(ステージII))



> PD-L1抗体治療により、腫瘍の長径が80%以上減少 (Mookawa et al., Sci Rep., 2017)

図3. 免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法を試み

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

獣医免疫学を基盤とする研究は、ヒトやマウスの研究に比べかなりの後進研究で研究者も少ない。さらに動物を対象とする新規ワクチン・治療薬の開発は、ヒト以上に臨床応用時の生産コスト面を常に考慮せねばなく、積極的な研究開発・応用が進んでいない。その結果、未だ摘発・淘汰が多く、時には安楽死に頼らざるを得ないことも少なくはない。しかし、淘汰一辺倒の制御法からの脱却も必要であり、その為には免疫学を含めた様々な角度からのアプローチによる予防法や治療法の開発は必須である。世界中には種々な動物の疾病が多々存在し、今なお家畜生産性低下の一因や大切な伴侶動物との別れの原因となっている。今後さらなる動物の難治性疾病の病態発生機序の解明がなされ、新たな予防・治療法確立への道が開かれることが望まれる。