

牛難治性疾病に対する横断的な新規予防・治療法

試験研究計画名：牛難治性疾病に対する疾病横断的予防・治療法創出の実証研究

地域戦略名：牛難治性疾病に対する横断的予防・治療法の新規開発

研究代表機関名：(国) 北海道大学大学院獣医学研究院

地域の競争力強化に向けた技術開発のねらい：

ワクチン不在の牛の難治性疾患のほとんどが慢性感染症であり、対処療法として抗生物質やステロイド薬が汎用されています。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罹患牛は消耗することで長期的な生産性低下の原因となっています。難治性疾患では、生体内で免疫抑制が誘導されワクチン効果（病原体・腫瘍の排除）が妨げられています。これはPD-1などの免疫チェックポイント因子によってT細胞が疲弊し、病原体や腫瘍に対する免疫が回避されるためです。本技術開発では免疫回避機構を標的としたバイオ医薬（抗体医薬およびタンパク質製剤）を開発し、牛白血病をはじめとするワクチン不在の牛難治性疾患に対する横断的な新規予防・治療法の新規開発を図りました。

開発技術の特性と効果：

PD-1 およびPD-L1などの免疫チェックポイントを標的とするバイオ医薬品（キメラ抗体製剤）を開発し実証試験を実施しました（図1）。その結果、開発医薬品は特定の疾病だけでなく、免疫チェックポイント因子の関与によって病態が進行する様々な牛の難治性疾患（牛白血病（図2）、ヨーネ病、マイコプラズマ症（図3））に横断的に有効であることが確認されました。また、牛白血病ウイルス感染牛に対して行った実証試験において重複感染していたパピローマウイルスによる牛乳頭腫症に対しても同時に効果が認められたことから重複感染にも有効であることが証明されました（図4）。さらに、プロスタグランジンE₂（PGE₂）阻害薬と併用することで開発医薬品の抗病原体効果が増強されることが明らかとなり特許出願に至りました。

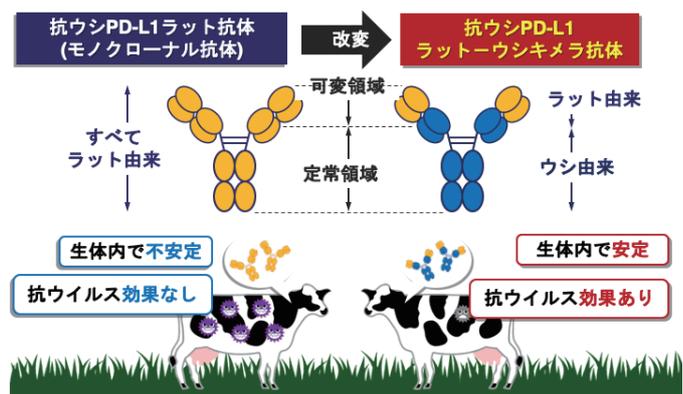
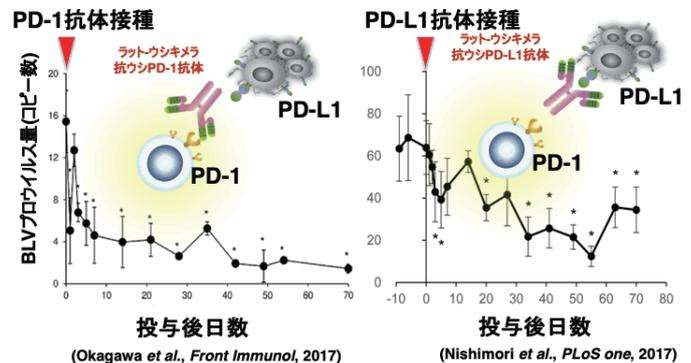
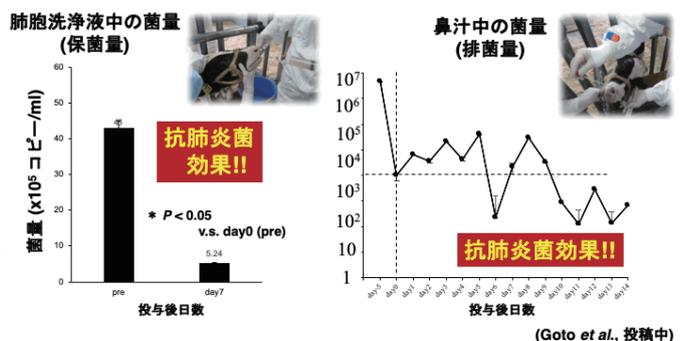


図1. 新規バイオ医薬品の開発 (PD-L1抗体薬の例)



- ▶ 牛白血病ウイルス感染牛にPD-1またはPD-L1キメラ抗体を投与
- ▶ 両抗体投与後、抗レトロウイルス効果が認められた!!

図2. 牛白血病ウイルスに対する実証試験成績



- ▶ マイコプラズマ性肺炎罹患牛にPD-L1キメラ抗体を投与
- ▶ 開発医薬品(抗PD-L1抗体)の投与によって肺胞内の保菌量(治療効果)および鼻汁内の排菌量(他の子牛への予防効果)が低下した!!

図3. 牛マイコプラズマ性肺炎に対する実証試験成績

開発技術の経済性：

独立行政法人農畜産業振興機構が発刊する畜産物市況週報・家畜によると2018年4月から2019年3月までの市場における肉用子牛（黒毛和種）の全国取引頭数は約31万頭で平均価格は約76万円（雌71万円：雄81万円）と高値が続いており、1kg当たりの単価は約2千6百円と高価です。しかし、様々な牛の疾病が生産性の低下に追い込んでいます。本法は、特定の疾病だけに対する医薬品ではなく重複感染の同時治療にも応用が可能であることが実証されました。本医薬品の臨床応用により、牛の疾病発生数を低減可能ならば長寿命化により優良種（乳量が多い牛や肉質が優秀な牛）の保存や生産効率の向上が期待されます。ひいては、健康牛由来の安全な畜産物（牛乳・牛肉など）の安定供給への貢献が実現し経済的な波及効果も期待されると考えられます。



図4. 重複感染牛に対する治療効果

こんな経営、こんな地域におすすめ：

牛を用いた今回の実証試験によって北海道で流行する疾病に開発医薬品が有効であることが示されました。試験対象とした牛の難治性疾病は日本全国共通の課題となっていることから、北海道のみならず酪農生産および肉牛生産が営まれている全ての地域で導入が可能であると考えられます。また、これまで行ってきた海外との共同研究によって海外悪性伝染病であるアナプラズマ症など（日本では発生していないが法定伝染病に指定）でも免疫チェックポイント因子が関与する免疫抑制機序を明らかにし、開発した医薬品がこれらの海外悪性伝染病に対しても有効であることを示してきました。このことは、将来この開発技術体系が海外へも展開可能であることを示唆するものであり、日本発の牛用医薬品としても期待されます。

技術導入にあたっての留意点：

本剤の優れた効能は実証されましたが、医薬品として使っていただく段階にありません。家畜に対する医薬品の実用化には価格が最も重要です。安価で提供するためにバイオ医薬品の生産コストダウンを目的とした新規大量生産法の検討を引き続き行います。また本開発医薬品の技術導入（臨床応用）には農林水産省動物医薬品検査所の承認が必須です。今後も本応用研究を継続し、可能な限り早期の本医薬品の薬事申請を目指します。

研究担当機関名：（国）北海道大学大学院獣医学研究院、（国）東北大学大学院医学系研究科、（株）扶桑薬品工業、（地独）道総研畜産試験場、北海道ひがし農業共済組合

お問い合わせは：（国）北海道大学大学院獣医学研究院・病原制御学分野・感染症学教室

電話 011-706-5216 E-mail konnai@vetmed.hokudai.ac.jp

執筆分担（（国）北海道大学大学院獣医学研究院 今内 寛）