

# 日本獣医生命科学大学 生命科学総合研究センター 紀要

第2巻 令和4年度



*Research Center for Animal Life Science,  
Nippon Veterinary and Life Science University*

Year Book  
Vol.2(2022)

# 目次

生命科学総合研究センター長 挨拶	
生命科学総合研究センター長 盆子原 誠	1
I. 研究部門	
研究部門について、所属教職員について	4
脳研究分野(てんかんラボ)について	5
感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)について	6
がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)について	7
再生医療分野(幹細胞移植研究)について	8
シェルターメディスン研究分野について	9
II. 研究支援部門	
研究支援部門について、所属教職員について	11
バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)について	12
III. 研究推進部門	
研究推進部門について、所属教職員について	14
IV. 共同研究室	
共同研究室について、所属教職員について	16
V. 研究概要、活動状況	
脳研究分野(てんかんラボ)	18
感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)	19
がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)	23
再生医療分野(幹細胞移植研究)	26
バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)	29
共同研究室	32

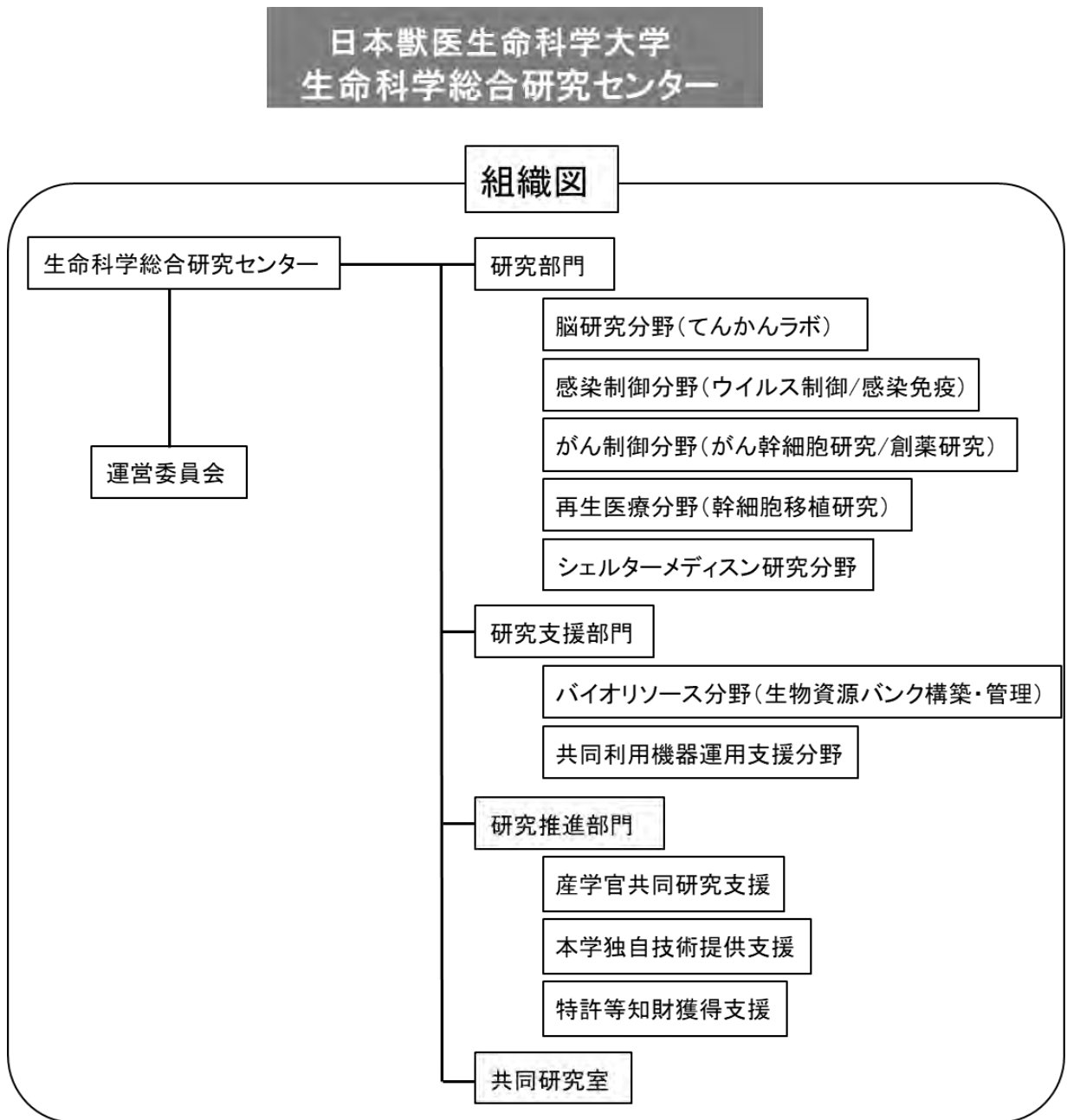
## 生命科学総合研究センター長 挨拶

盆子原 誠

伴侶動物の先端医療の研究開発拠点となることを目指しています

生命科学総合研究センターは命科学研究を機動的に推進するための総合研究プラットフォームとして立ち上がり、令和2年の大幅な改組によって先駆的な獣医療の創出を担う機関へと発展しました。当研究センターには中心となる研究部門に加えて、研究支援部門、研究推進部門および共同研究室が設置され、研究を迅速かつ効率的に推進できるような構成となっています。研究部門については、その柱として特に本学の強みである脳研究（てんかん研究）、感染制御（ウイルス制御/感染免疫研究）、がん制御（がん幹細胞研究/創薬研究）、そして再生医療（幹細胞移植研究）を分野として設定してあります。さらに令和3年には、新たに研究部門にシェルターメディスン分野が加わり、研究の幅が大きく広がりました。当研究センターは、これらの研究のイノベーティブなシーズを積極的に育成し、効果的な臨床研究・臨床応用への展開につなげていきたいと考えています。さらに、これらの研究を介した研究者の育成ならびに研究成果の積極的な社会への発信にも力を入れていきたいと考えています。

## 組織図



(令和3年3月1日改組時)

# I . 研究部門

## 研究部門について

研究部門は、日本獣医生命科学大学に所属する研究者が得意とする研究手法を用いて、伴侶動物の様々な疾病を克服することを目的としています。現在、伴侶動物は人間の豊かな暮らしに欠かすことができないパートナーです。人間同様長寿化・高齢化が進み、様々な疾病を抱える伴侶動物の苦痛を取り除くことは、動物のみならず、寄り添う人間の QOL 向上にも寄与します。

我々日本獣医生命科学大学生命科学共同研究センター「研究部門」は、以下の研究分野で人間と伴侶動物のより良い共生をサポートします。

## 所属教職員について

### 脳研究分野(てんかんラボ)

教授 長谷川大輔(獣医学部獣医学科)

### 感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

教授 田中良和(獣医学部獣医学科)

教授 有村裕(応用生命科学部動物科学科)

准教授 氏家誠(獣医学部獣医学科)

准教授 小柳円(応用生命科学部動物科学科)

### がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

准教授 道下正貴(獣医学部獣医学科)

准教授 落合和彦(獣医学部獣医学科)

講師 吉村久志(獣医学部獣医保健看護学科)

### 再生医療分野(幹細胞移植研究)

准教授 原田恭治(獣医学部獣医学科)

准教授 手嶋隆洋(獣医学部獣医学科)

### シェルターメディスン研究分野

教授 羽山 伸一(獣医学部獣医学科)

准教授 田中 亜紀(獣医学部獣医学科)

## 脳研究分野(てんかんラボ)について

### ～犬猫の難治性てんかんおよび周辺疾患の包括的研究～

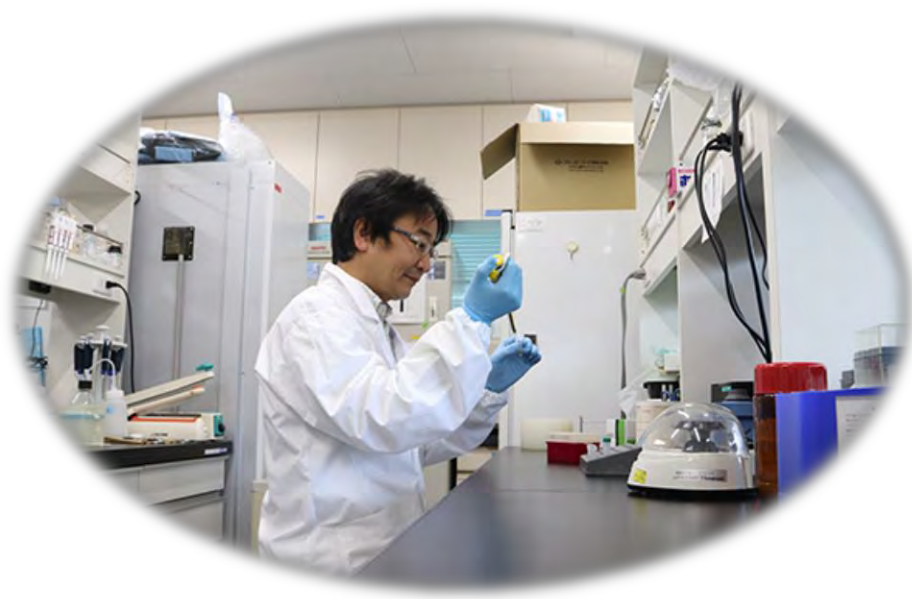
てんかんは脳を有する全ての動物種で起こりうる機能性疾患であり、人間と同様、伴侶動物として飼育される犬・猫でも最も遭遇頻度の高い脳疾患です。約 7 割の患者は抗てんかん薬を用いた内科的な治療管理により、発作をコントロールできますが、残り 3 割の患者は抗てんかん薬に反応しない難治性(薬剤抵抗性)てんかんであるといわれています。難治性てんかんの犬・猫は、抗てんかん薬の過度な多剤併用と、その副作用により QOL が低下し、安楽死される例も少なくありません。人間では、抗てんかん薬療法に加え、脳外科手術(てんかん外科)や食事療法といった代替療法が行われています。本研究では犬・猫における難治性てんかんに関する様々な病態解析および新規治療法としてのてんかん外科およびその他の代替療法について包括的な研究を行っています。またてんかんの周辺疾患として脳腫瘍、認知症、脳炎および先天代謝異常症について、他の研究分野と連携した研究活動を推進します。最終的には一般開業動物病院に向けた犬猫の脳疾患にかかる診断・治療に関するアドバイス、検査業務および治療(本学動物医療センターを含めた二次病院や専門医)への仲介事業に展開できればと考えています。



## 感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)について

### ～動物ウイルス感染症に対する新規診断技術の開発と抗ウイルス剤のスクリーニング～

動物感染症の中には致死性で治療法も確立されておらず、未だワクチン開発もできていないウイルス感染症が多く存在します。また、人獣共通感染症を含む新興・再興感染症への制御方法を開発する必要があります。ウイルス感染症に対する新規ワクチンや治療薬の開発を行うためには、標的ウイルスの細胞内増殖機構を明らかにすることが重要であり、その情報を基に複製過程への阻害剤のスクリーニングが可能となります。さらに、ウイルス増殖に伴う病原性発現機構の解析を行うとともに認可済み薬剤を利用した抗ウイルス効果の検証やゲノム編集技術を応用したより検出感度の高い診断技術法の開発を行い、関連企業へのシーズの提供を目指しています。

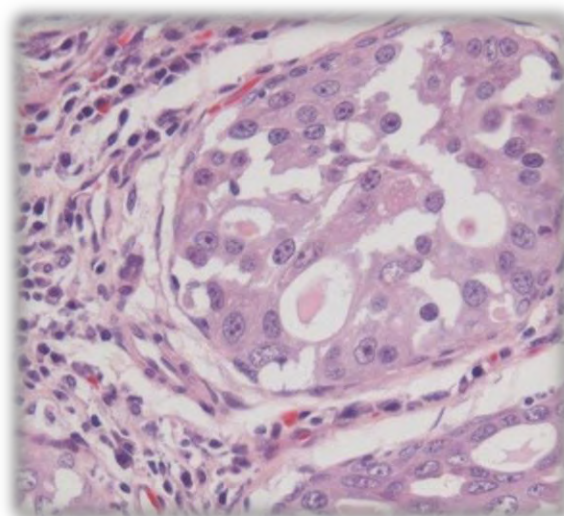
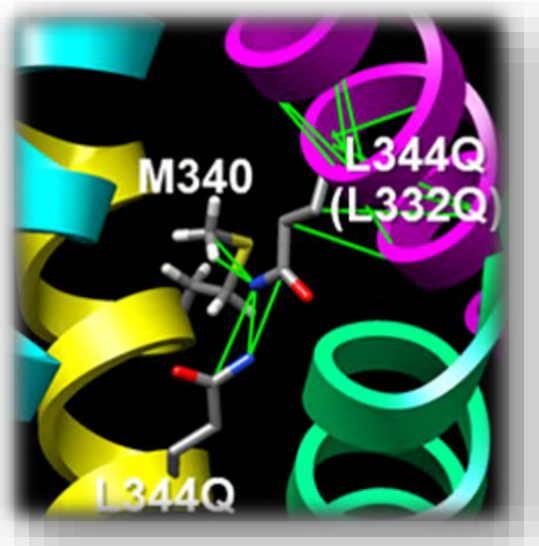




## がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)について

～伴侶動物における腫瘍性疾患(がん)制圧のためのシーズ発掘と事業化に向けた育成～

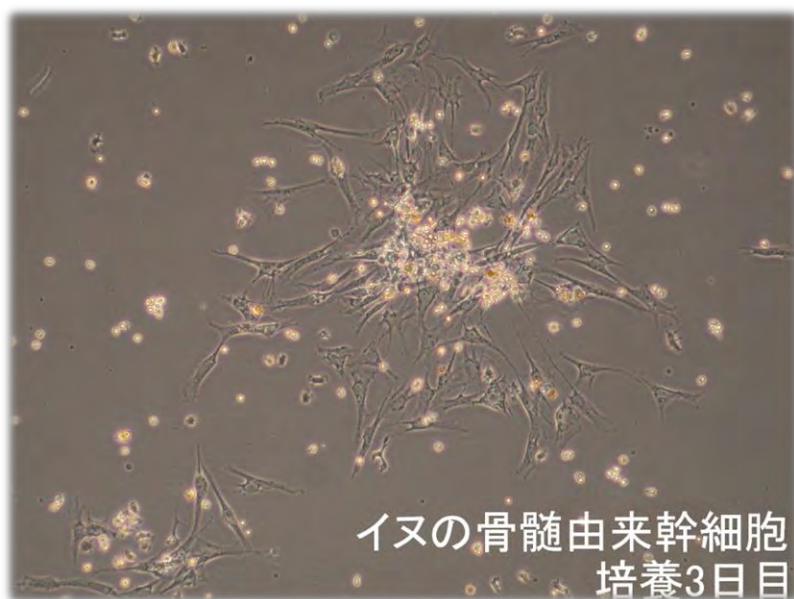
本学付属動物医療センターに来院する様々な難治性悪性腫瘍症例の病原因子を、病理学・分子生物学的アプローチで究明し、治療標的分子の探索を行っています。病理学的診断に基づく病型分類(道下、吉村)、腫瘍関連遺伝子変異検索(落合)と治療標的分子探索・前臨床研究(盆子原、田村)をシームレスに展開することにより、病因～症状～治療戦略パターンをデータ化し、個別腫瘍診断・治療プロトコルの作成を試みます。各プロトコルと連携企業・研究機関の新規治療戦略シーズのマッチングを行い、迅速な創薬 Proof of Concept (POC) 提供を目指します。



## 再生医療分野(幹細胞移植研究)について

### ～犬猫の難治性疾患に対する再生医療法の開発研究～

現在の生命科学研究において再生医療は重要な研究課題であり、現在の医療では治療困難な難治性疾患の治療方法として実用化が期待されています。イヌ・ネコを含む小動物獣医臨床においても iPS 細胞、胚性幹細胞、間葉系幹細胞などの幹細胞研究は活発に行われており、すでにその一部は臨床的に実用化されつつあります。生命科学総合研究センターでは、イヌ・ネコの iPS 細胞の樹立及び培養法の開発を大阪府立大学鳩谷真吾先生と共同研究しており、iPS 細胞の獣医臨床応用に向けた基礎研究を開始しています。また、本学附属動物医療センターにおいては、動物症例の骨髄(もしくは脂肪)由来間葉系幹細胞の自家移植を用いた再生医療法の治療効果に関する研究(対象疾患:骨癒合不全、脊髄損傷、肝不全、腎不全など)を開始しています(原田、手嶋、宮川)。特に、(株)オステオファーマと共同研究している「BMP 製剤を使用した骨再生治療法」に関しては特許取得も完了し、出資企業が見つければ商品化可能な段階となっています。



## シェルターメディスン研究分野について

大規模災害で被災するのは人間ばかりではなく、家庭動物(イヌやネコなど)、畜産動物(ウシやブタなど)、野生動物(動物園動物を含む)など多岐にわたります。ワンヘルスの観点から、人間も動物も環境も守るために獣医学が果たすべき役割を研究しています。



## II. 研究支援部門

## 研究支援部門について

研究支援部門は、生命科学総合研究センター研究部門で使用する共同利用機器を管理すること、本学付属動物医療センター来院患者から採材された貴重な生物資源を保存管理することを目的としています。臨床現場から得られる情報を総合的に管理し、効率よく運用することで、研究精度と速度の向上を目指しています。

## 所属教職員について

### バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

教授 盆子原誠(獣医学部獣医学科)

教授 近江俊徳(獣医学部獣医保健看護学科)

講師 田村恭一(獣医学部獣医学科)

## バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)について

### ～伴侶動物の腫瘍組織サンプル収集と株化細胞の樹立～

獣医療の発達により長寿命化が進む伴侶動物では、人間と同様に腫瘍性疾患が増加傾向にあります。外科的切除により得られた様々な腫瘍組織を収集・解析し、その特徴をデータ化することで、これまで見えて来なかった予防・治療戦略の構築が可能となります。また、腫瘍性病変から株化細胞を樹立・活用することで、一貫したデータが得られ、再現性が高い研究展開が期待できます。当分野では、貴重なバイオリソースを用い、基礎～応用～臨床研究をシームレスに推進できる研究体制の構築を支援しています。

### ～伴侶動物の医療・福祉に役立つ遺伝情報の探求～

みなさん、ゲノムという言葉を知っていますか。ゲノム(genome)とは生物のもつ遺伝情報の全体を表す言葉です。その遺伝情報は、生物の細の核の中に存在するDNA分子です。私たちは、このゲノム情報を応用し、輸血不適合に関連する血液型のDNA検査法の開発や、盲導犬の適性に関連した遺伝子探索、DNA 個体識別などの研究を行っています。遺伝情報を研究するには、その生物が遺伝的にもつ、形態、構造、行動、生理的特性や疾患などの表現型が明確な生物遺伝資源の構築がとても重要になります。



# Ⅲ. 研究推進部門



## 研究推進部門について

研究推進部門は、生命科学総合研究センター所属の研究者が新たに生み出した研究シーズの事業化に向けた支援、広報を目的としています。また、研究によって生じた知的財産の保護と特許獲得についても支援を行っています。本学で生まれる価値ある研究成果を一日でも早く社会に還元するため、研究者と連携しながら戦略的展開を目指しています。

研究シーズの事業化に向けた取り組みとして、生命科学総合研究センター所属教員と専任事務員は文部科学省「科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業」の一環である「多能工型研究支援人材育成コンソーシアム」(事務局:国立大学法人群馬大学)に参加し、研鑽を積んでいます。

## 所属教職員について

専任 中村一輝(生命科学総合研究センター 事務員)

兼務 寺崎祐子(事務局事務部研究推進課 事務員)

兼務 大平幸子(事務局事務部研究推進課 事務員)

兼務 中澤華弥(事務局事務部研究推進課 事務員)



# IV. 共同研究室

## 共同研究室について

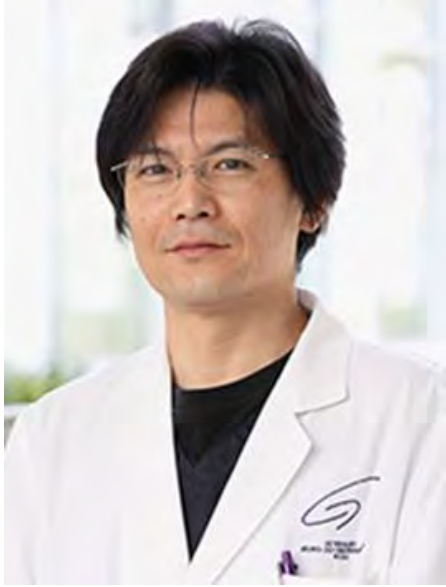
2020年5月、生命科学総合研究センターの改組により、生命科学共同研究施設は、共同研究室と改名され、センターに改組されました。センターでは、未知なる生命科学の解明には動物を用いた研究が重要との立場から、研究に用いる動物を集約的に飼育管理して、研究を支援する共同研究室を設置しました。共同研究室では、適正な動物実験の実現を目指して、飼育環境の整備はもとより、動物福祉へも最大限配慮した運営を基本としています。

## 所属教職員について

教授 横須賀誠(獣医学部獣医学科)

教授 袴田陽二(獣医学部獣医保健看護学科)

# V. 研究概要、 活動狀況



教授 長谷川大輔(獣医学部獣医学科)

研究部門

脳研究分野(てんかんラボ)

脳研究分野(てんかんラボ)では、犬猫(もちろん人にもある)の脳疾患、特にてんかん、脳腫瘍、認知症についての基礎的・臨床的研究を行っています。現在は犬猫の難治性てんかんに対する外科治療=てんかん外科について科研費や学術研究振興資金などの助成を受けて研究を進めています。

我々は平成29年度から令和3年度まで、科研費による助成を受け「小動物臨床におけるてんかん外科の導入」という研究課題を他大学と共同で進め、これまで治療の手立てがなかった犬猫の難治性てんかんに対し、てんかん外科を「導入」することに成功しました。手術を受けた難治性てんかんの犬猫患者は治療奏功の基準となる50%以上の発作減少率を達成し、加えて患者および家族のQOL向上を得ることができました。令和4年度からは学術研究振興資金による助成の下、てんかん外科を「発展」させるため、症例数を増やすとともに、これまでの症例の長期追跡調査を行っています。現在は前述の臨床研究と並行して、新しく導入された広域周波数帯脳波による、より精密な発作焦点の同定を試みる基礎的研究を行っています。次年度からはMRIが最新機種に更新されることから、前出の脳波と特殊なMRI撮像を組み合わせた研究を計画しています。

1. Hasegawa D, et al. Focal cortical resection and hippocampectomy in a cat with drug-resistant structural epilepsy. *Front Vet Sci* 8: 719455, 2021.
2. Hirashima J, et al. One-year follow-up of vagus nerve stimulation in a dog with drug-resistant epilepsy. *Front Vet Sci* 8: 708407, 2021.
3. Hasegawa D, et al. Corpus callosotomy in a cat with drug-resistant epilepsy of unknown cause. *Front Vet Sci* 8: 745063, 2021.
4. Asada R, et al. Ventrolateral temporal lobectomy in normal dogs as a counterpart to human anterior temporal lobectomy. *J Vet Med Sci* 83: 1513-1520, 2021.
5. Asada R, et al. Corpus callosotomy in 3 Cavalier King Charles Spaniel dogs with drug-resistant epilepsy. *Brain Sci* 11: 1462, 2021.
6. Hasegawa D, et al. Neurosurgery in canine epilepsy. *Vet J* 285: 105852, 2022.
7. Hasegawa D, et al. Neurosurgery in feline epilepsy, including clinicopathology of feline epilepsy syndromes. *Vet J* 290: 105928, 2022.



研究部門長

教授 田中良和(獣医学部獣医学科)

研究部門

感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

伴侶動物のウイルス感染症には未だ不治の病も多く、動物感染症がヒトのウイルス感染症モデルとなることもあります。このため、動物感染症に対する阻害剤をスクリーニングすることにより医学への応用も含めた研究を行っています。

・令和3年度・4年度の研究内容

ネココロナウイルス (FCoV) 感染症は、飼い猫の約70%が感染履歴を有するもので、子猫に下痢を引き起こし、感染猫の約7%程度が致死性の猫伝染性腹膜炎 (FIP) を発症します。FCoV 複製に必要なプロセスは、エンドソーム内でのウイルス外被蛋白である S 蛋白の開裂とその後に続く、細胞質へのウイルスゲノムの放出です。この S 蛋白の開裂には蛋白分解酵素のカテプシン B が関与しますが、この酵素活性にはエンドソーム内の酸性条件が必要となります。この点に着目し、エンドソーム内 pH をアルカリ性に傾ける薬剤投与によりウイルス複製を阻害できました。その結果、カルシウム拮抗薬やイオノフォア抗生剤が FCoV の増殖を阻害することを発見しました。特にイオノフォア抗生剤は、*in vitro* 実験において低濃度で複製阻害効果を有することがわかりました。今後、FIP 自然発症猫に対し臨床試験を行うことにより、治療効果や副反応を精査し、近いうちに治療薬の一つとして活用できることを願います。

・論文発表

Yoshikazu Tanaka, Eri Tanabe, Yuki Nonaka, Mitsuki Uemura, Tsuyoshi Tajima, Kazuhiko Ochiai. Ionophore Antibiotics Inhibit Type II Feline Coronavirus Proliferation In Vitro. *Viruses* 14(8) 1734-1734 2022 年 8 月

・学会発表

ヒトと微生物の共生:第2部 感染症の克服にむけて ドラッグリポジショニングを利用した猫伝染性腹膜炎の治療戦略 田中 良和, 落合 和彦, 田辺 愛理, 野中 柚希, 川口 晃, 林田 真琴, 正宗 伸麻 日本獣医学会学術集会講演要旨集 165 回 [O2P-03] 2022 年 9 月



教授 有村裕(応用生命科学部動物科学科)

研究部門

感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

現代社会では人も動物もアレルギーを発症するようになりました。その原因として昔と今で何が変化したかについて色々な仮説が提示されています。それらの仮説のうち、どれが最も大きく影響しているのかを明らかにしたいと思っています。

・令和3年度・4年度の研究内容

(1) BALB/c マウスと C57BL/6 マウスでは脱顆粒効率が異なっており、いわばヒトにおけるアレルギー感受性の違いと類似する。脱顆粒に影響する細胞内シグナル分子を探るべく、マウス系統間でその発現を比較した。ついで遺伝子導入実験を実施するためにまず各細胞における導入効率を解析した。株化細胞の RBL-2H3 細胞、WEHI-231 細胞は効率が良かったが、骨髄由来マスト細胞は極めて低かった。今後、導入効率を高める条件を探索する。(2) ストレスと免疫の関係を調べるには、ヒトでは唾液や末梢血を用いるが、ヒトで生体内の解析は不可能であり、また個人が有する遺伝子の差異の影響を解析するのも難しい。一方、マウスでは体が小さいため、同一個体で時間経過を繰り返し追跡するのは難しい。本研究では、ストレス量に応じて細胞中の蛍光タンパク(GFP)発現が変動するストレス可視化マウスの作出を試みた。実際に拘束ストレス負荷を行うと、顕著ではないが免疫細胞における GFP 発現が増加することを確認できた。

・論文発表

Antigenicity of subregions of recombinant bovine leukemia virus (BLV) glycoprotein gp51 for antibody detection. L. Bai, M. Soya, M. Ichikawa, R. Matsuura, Y. Arimura, S. Wada, Y. Aida. *Journal of Virological Methods* (in press).

Application of the luminescence syncytium induction assay to identify chemical compounds that inhibit bovine leukemia virus replication. H. Sato, J. Fukui, H. Hirano, H. Osada, Y. Arimura, M. Masuda, Y. Aida. *Viruses* (in press).



准教授 氏家誠(獣医学部獣医学科)

研究部門

感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

コロナウイルスやトロウイルス、インフルエンザウイルスの基礎研究を行っています。これらの研究をもとに、抗ウイルス薬やワクチン開発も行っています。

牛トロウイルス(BToV)のリバーシブル・ジェネティクスを確立しました<sup>4,6)</sup>。この技術を用いて緑色蛍光タンパク質を発現する組換え BToV の作製や、N タンパク質や HE タンパク質の機能解析を行いました<sup>4,6)</sup>。また、ヒトの腸内の新規常在菌を同定し、この常在菌がコロナウイルスの増殖に関与していることを明らかにしました<sup>2)</sup>。

・論文発表

1. Shirato K, Ujike M, Kawase M. Jpn J Infect Dis. 2022
2. Li Y, Watanabe E, Kawashima Y, Plichta DR, Wang Z, Ujike M, et al. Nature. 2022 609(7927):582-589.
3. Tennakoon N, Ryu J, Ujike M, Taguchi F, Shin HJ. Viruses. 2022 14(2):398.
4. Ujike M et al. J Virol. 2022 96(3):e0156121.
5. Ujike M, Taguchi F. Viruses. 2021 13(3):435. Review.
6. Ujike M et al. J Virol. 2021 95(3)

・学会発表

1. 氏家誠「家畜のトロウイルス」シンポジウム 招待講演  
第 165 回日本獣医学会学術集会 2022 年 9 月
2. 氏家誠「コロナウイルス総論」シンポジウム 招待講演  
第 163 回日本獣医学会学術集会 2020 年 9 月





准教授 小柳円 (応用生命科学部動物科学科)

研究部門

感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

ストレスによりアレルギーがひどくなる人、風邪をひきやすくなる人など、心理的ストレスと免疫は切り離せない関係があります。そのメカニズムはなんでしょう？その辺りを研究しています。

心理的ストレスが免疫に及ぼす影響を引き続き研究している。これまでに拘束ストレスを負荷したマウスの免疫細胞におけるさまざまな遺伝子の発現を検討し、ストレスに関連する遺伝子の解析を行ってきた。令和 3、4 年度では、これまでにストレスにより発現誘導が確認された遺伝子をマウス T 細胞にレトロウイルスによる強制発現を行い、その影響を確認した。その結果、Gilz 遺伝子の強制発現細胞ではタイプ2型のサイトカインの増加が見られ、アレルギーの発症に関与することが示唆された。今後はサイトカイン産生にいたる詳細を明らかにしていく予定である。また、マウス Gilz 遺伝子領域におけるグルココルチコイドレセプターの結合部(GRE)は未だ明らかになっていない。そこで、Gilz 遺伝子上流配列を用いて、レポーターアッセイを行なったところいくつかの GRE 配列を見出すことができたので、Gilz 遺伝子発現についても引き続き明らかにしていく。さらに、ストレス負荷マウス脾臓細胞の RNA シークエンス解析を行い、新規のストレス関連遺伝子の検索を試みた。いくつかの候補遺伝子が見つかったので、今後、これらの遺伝子の免疫細胞に与える影響を明らかにしていく予定である。

・学会発表

「RHSV RNA 複製能力の高い cured 細胞の樹立とその評価」 園部円、渡邊則幸、鈴木貴也、小柳円、有村裕、相崎英樹、村松正道、脇田隆字

「ラット肝炎ウイルス感染動物モデルを用いた C 型肝炎ウイルスワクチン開発」渡邊則幸、園部円、鈴木貴也、李天成、須崎百合子、網康至、花木賢一、小柳円、有村裕、鈴木亮介、相崎英樹、村松正道、脇田隆字





准教授 道下正貴(獣医学部獣医学科)

研究部門

がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

犬や猫に発生するがんにおいて幹細胞の特性をもった“がん幹細胞”が存在します。がん幹細胞を基盤とした研究を行い、がん発症機構の解明、がん幹細胞を標的とした治療法の開発に向けて取り組んでいます。

犬の乳腺腫瘍は、ヒトや猫の乳腺腫瘍ではみられない組織型が存在するが、それらの型の腫瘍発症機構は未だ明らかにされていない。犬に特有な乳腺腫瘍の発症機構の解明のために、三次元培養を用いて乳腺腫瘍の型の特性解析を実施している。さらに、三次元培養を用いて、乳がん幹細胞を標的とした阻害剤を探索している。その他、伴侶動物の自然発生性疾患についても病理学的検索を行っている。

・論文発表

Gastric plasmacytoma with immunoglobulin lambda light chain deposition in a dog. Hanari N., Michishita M. et al. *J Comp Pathol.* 2021. 187:7-10.

Subleukaemic T-lymphoblastic leukaemia in a horse. Michishita M. et al. *J Comp Pathol.* 2021 188:21-25.

Primary pulmonary diffuse large B-cell lymphoma associated with feline leukaemia virus infection in a young cat. Ishikawa K., Michishita M, et al. *JFMS Open Rep.* 2022 8(1):20551169221074240.

Adenomatous Hyperplasia of Bowman's Capsule Epithelium in a Dog with metastatic nasal and hepatic neuroendocrine carcinoma. Machida Y., Michishita M., et al. *J Comp Pathol.* 2022. 197: 19-22.

・学会発表

がん幹細胞研究を基盤とした、新規がん治療を目指した分子標的阻害剤の探索 第164回日本獣医学会学術集会 生理・生化学分科会/臨床分科会(小動物)合同シンポジウム、2021年9月、道下正貴



准教授 落合和彦(獣医学部獣医学科)

研究部門

がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

伴侶動物のがん関連遺伝子について研究しています。イヌ・ネコのがんは、それぞれに特徴があり、深く掘り下げることで、ヒトや生物全般の生命現象を解き明かすカギになると考え、日々試行錯誤しています。

近年の獣医療発展に伴い、伴侶動物の寿命は延び、その結果ヒト同様に腫瘍性疾患が増えています。その中で、イヌは乳腺腫瘍罹患率が非常に高く、ヒト女性の約 3 倍に達するといわれています。すなわちイヌは生まれながらにして乳腺腫瘍に罹患しやすい性質を持っていると考えられます。ヒトでは遺伝性乳がんの研究が進んでおり、遺伝子変異により乳がんを引き起こす「遺伝性乳がん関連遺伝子」が発見されています。我々は、イヌで相同分子をクローニングし、イヌの乳腺腫瘍発症との関係について研究してきました。遺伝性乳がん関連遺伝子の中には、ゲノムの安定性維持を担う DNA 相同組換え(HR)修復分子 BRCA2 や RAD51 が存在します。この分子群は DNA に損傷が起きた際に相同鎖を鋳型として修復を行います。この現象は、配偶子形成時に特に活発に行われ、有性生殖を行う生物の多様性を生み出す因子でもあります。イヌは形態的多様性に富み、かつ乳腺腫瘍罹患率が高い。この 2 つの現象には BRCA2 や RAD51 の構造・機能が関与していると考え、比較動物学的視点から研究を展開しています。

Canine Mammary Tumor Cell Lines Derived from Metastatic Foci Show Increased RAD51 Expression but Diminished Radioresistance via p21 Inhibition Shimakawa K, Ochiiai k., *et al.*, *Vet Sci.* 2022, 9(12):703.

Plasmodium berghei Brca2 is required for normal development and differentiation in mice and mosquitoes. Yoshikawa Y, Ochiiai K., *et al.*, *Parasit Vectors.* 2022, 15(1):244.

In vitro anticancer effects of alpelisib against PIK3CA-mutated canine hemangiosarcoma cell lines. Maeda M, Ochiiai K., *et al.*, *Oncol Rep.* 2022 47(4):84.



准教授 吉村久志(獣医学部獣医保健看護学科)

研究部門

がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

犬猫の乳腺腫瘍を中心に、病理診断学および分子病理学的研究を行っています。また野生動物・動物園動物の病理症例を用いた比較腫瘍学的な研究も行っています。

今年度は当研究室で樹立した犬の乳腺複合癌の腺上皮細胞由来培養細胞株の特徴について解析を行いました。また以前から取り組んでいる充実性増殖パターンを示す犬の乳腺癌の免疫組織化学的細分類について検討を進めました。

野生動物に関する研究では、ルリカケスやアマミヤマシギなどの奄美群島に生息する希少な野生鳥類の死因や疾病についての研究を行いました。また野生のアミノクロウサギにおけるトキソプラズマ感染の実態についての調査を行っています。

【論文発表 2022 年】

- Three new species of *Eimeria* (Apicomplexa: Eimeriidae) from the Amami rabbit, *Pentalagus furnessi* (Mammalia: Leporidae). Tokiwa T, Chou S, Kitazoe H, Ito K, Torimoto R, Shoshi Y, Sanjoba C, Yamamoto M, **Yoshimura H**. *Int J Parasitol Parasites Wildl.*2022;18:194-200.

他

【学会発表 2022 年】

- イヌ乳腺複合癌の腺上皮細胞由来培養細胞株の樹立とその特徴付け. 松本佳奈, 渡邊由香, 岸本拓也, **吉村久志**, 山本昌美. 第 31 回日本動物看護学会大会.
- 奄美大島の野生鳥類を対象とした病理学的解析、鈴木遼太郎, **吉村久志**, 常盤俊大, 伊藤圭子, 鳥本亮太, 山本昌美. 第 28 回日本野生動物医学会大会.
- 大脳において原虫感染が確認された野生アミノクロウサギの一例. 鳥本亮太, 佐藤花帆, 轟奈歩, 根岸大吾, 村岡幸憲, 常盤俊大, **吉村久志**, 山本昌美. 第 28 回日本野生動物医学会大会.

他



准教授 原田恭治(獣医学部獣医学科)

研究部門

再生医療分野(幹細胞移植研究)

私の専門は犬と猫の整形外科です。再生医療関連では骨と脊髄の再生に関する研究をしています。骨癒合不全症例に対する BMP-2 を用いた骨再生治療では、実際の動物症例で非常に良い成績が得られています。

iPS 細胞の発見以降、日本では幹細胞が「救世主」であり、再生医療の核心であると盲目的に信じられてきました。幹細胞への知的欲求はいつの間にか希望や期待として膨らみ、すべてにおいて幹細胞を偏重する環境が醸成されてしまいました。本来、外傷や疾病による機能障害を治療する臨床研究の一部として再生医療が利用されるべきところを、予算獲得のために幹細胞移植を前提とした研究を構築するのは本末転倒と言わざるを得ません。本年度獲得した研究助成金は小型犬で重症化しやすい骨癒合不全の治療に対して BMP-2(サイトカイン製剤)が非常に有効であることの成果発表として主に利用したいと考えています。

・学会発表

原田恭治「教育講演 創外固定法の基礎」日本獣医麻酔外科学会 2021年度第 102 回オンライン学術集会(2021 年 8 月 16 日～29 日)

佐藤友紀、原田恭治、鈴木周二、神野信夫、余戸拓也、原 康「重度の骨癒合不全に対して rhBMP-2/b-TCP を用いた骨再建が有効であった 2 症例」令和 3 年度関東・東京合同地区獣医師大会・三学会(2021 年 9 月 12 日)

原田恭治「パネルディスカッション 小型犬の橈尺骨骨折:プレート固定、創外固定それぞれの治癒過程比較:レビュー」日本獣医麻酔外科学会 2021年度第 103回オンライン学術集会(2022 年3月18日～20日)

原田恭治「シンポジウム 椎間板ヘルニアの基礎と新たな治療選択肢ー幹細胞治療ー:椎間板ヘルニアの標準治療・治療方法の選択」日本獣医再生医療学会第 17 回年次大会(2022 年 5 月 15 日・横浜)

原田恭治「パネルディスカッション 猫の骨盤狭窄:整形外科医の対応3」日本獣医麻酔外科学会 2022 年度第 104 回オンライン学術集会(2022 年 7 月 22 日～24 日)



准教授 手嶋隆洋(獣医学部獣医学科)

研究部門

再生医療分野(幹細胞移植研究)

獣医臨床での幹細胞療法の実用化を目指しています。脂肪由来間葉系幹細胞がもつ様々な機能について、基礎研究から臨床研究まで幅広く取り組んでいます。

今年度は、科研費採択研究課題である「犬脂肪由来間葉系幹細胞のインスリン産生細胞への分化誘導」に関する研究を継続するとともに、「脂肪細胞由来間葉系幹細胞が分泌する液性因子の猫カリシウイルスおよび猫ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス効果の検討」(高畑記念財団研究助成)、「生体への効果的な間葉系幹細胞の投与方法の検討」等について、研究を行いました。

また、難治性炎症性腸疾患に対する間葉系幹細胞の治療効果の検討を本格的にスタートするとともに、付属動物医療センターでは、ステロイド抵抗性を示す犬 IBD 症例に対する幹細胞療法を実施しています。

#### 論文発表

1. Immunomodulatory Effects of Canine Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles on Stimulated CD4<sup>+</sup> T Cells Isolated from Peripheral Blood Mononuclear Cells. **Teshima T**, et al. *J Immunol Res.* 2021;2021:2993043.
2. Antiviral Effects of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Secretome against Feline Calicivirus and Feline Herpesvirus Type 1. **Teshima T**, et al. *Viruses.* 2022;14(8):1687.
3. Optimal Intravenous Administration Procedure for Efficient Delivery of Canine Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Yasumura Y, **Teshima T**, et al. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14681.





教授 羽山伸一(獣医学部獣医学科)

研究部門

シェルターメディスン研究分野

大規模災害で被災するのは人間ばかりではなく、家庭動物(イヌやネコなど)、畜産動物(ウシやブタなど)、野生動物(動物園動物を含む)など多岐にわたります。ワンヘルスの観点から、人間も動物も環境も守るために獣医学が果たすべき役割を研究しています。

2011年3月に発生した東日本大震災では、福島第一原子力発電所が爆発し、放出された放射性物質で広大な範囲が汚染されました。私たちは2008年から福島市に生息する野生ニホンザルを対象に妊娠率などを観測していたのですが、そのサルたちが野生霊長類としては世界で初めて原子力災害で被ばくしてしまいました。

そこで私たちは、2011年の発災直後からサルたちの筋肉中放射性セシウム濃度を測定するとともに、臨床医学的検査および病理学的(各種臓器の病理組織学的検査を含む)検査を実施しています。これまでに、造血機能の低下(末梢血球数および骨髄細胞比率の減少)、胎子の体成長および脳の発達遅滞を明らかにし、その成果を科学論文として公表してきました。

今年度は、被ばく後10年間における筋肉中放射性セシウム濃度の推移を明らかにし、科学論文等で公表しました。今後は、上述の健康影響と被ばく量の詳細に検討してゆく予定です。

・論文発表

Hayama, S., Tanaka, A., Nakanishi, S. et al. (2022) Time dependence of  $^{137}\text{Cs}$  contamination in wild Japanese monkeys after the Fukushima Daiichi nuclear accident. *Environmental Science & Pollution Research*. **29**. DOI:10.1007/s11356-022-23707-0

・学会発表

羽山伸一. 原発災害被ばく後10年間における野生ニホンザルの健康影響評価. 日本放射化学会第66回討論会・招待講演(2022年, 東京大学)



研究支援部門長

教授 盆子原誠(獣医学部獣医学科)

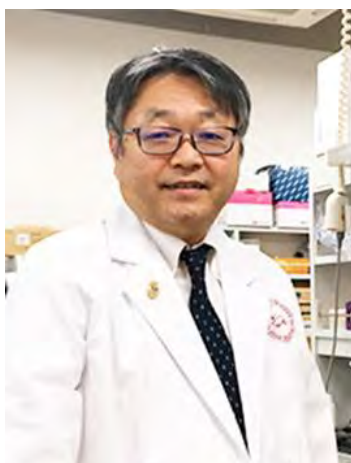
研究支援部門

バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

動物の腫瘍性疾患について、分子病態の解明とそれに基づいた新規治療戦略の開発を進めています。この研究センターから新たな治療法を臨床の現場に提供することを目指しています。

令和 3-4 年度は、主に犬の組織球性肉腫と扁平上皮癌について、細胞増殖メカニズムの解析とその結果に基づいた分子標的治療の可能性を模索しました。犬の組織球性肉腫では変異した SHP2 が増殖の鍵となっている場合があり、そのような分子機構を持つ腫瘍では SHP2 のアロステリック阻害剤 SHP099 が新たな分子標的治療薬となる可能性が示されました。また、犬の扁平上皮癌の増殖には survivin が重要な役割を果たしていることがあり、そのような場合は survivin 阻害剤 YM155 によって腫瘍細胞のオートファジーが活性化し、細胞死が誘導されることが示されました。これらの知見は、犬の組織球性肉腫と扁平上皮癌に対する新たな治療薬の開発へ繋がる重要な成果と考えます。

- 1) Tani H, Miyamoto R, Miyazaki T, Oniki S, Tamura K, Bonkobara M. A feline case of multiple myeloma treated with bortezomib. *BMC Vet Res.* 2022. 18(1):384.
- 2) Tani H, Miyamoto R, Nagashima T, Michishita M, Tamura K, Bonkobara M. Molecular characterization of canine SHP2 mutants and anti-tumour effect of SHP2 inhibitor, SHP099, in a xenograft mouse model of canine histiocytic sarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2022. 20(1):109-117.
- 3) Tani H, Miyamoto R, Noguchi S, Kurita S, Nagashima T, Michishita M, Yayoshi N, Tamura K, Bonkobara M. A canine case of malignant melanoma carrying a KIT c.1725\_1733del mutation treated with toceranib: a case report and in vitro analysis. *BMC Vet Res.* 2021. 17(1):147.
- 4) Miyamoto R, Tani H, Ikeda T, Saima H, Tamura K, Bonkobara M. Commitment toward cell death by activation of autophagy with survivin inhibitor YM155 in two canine squamous cell carcinoma cell lines with high expression of survivin. *Res Vet Sci.* 2021. 135:412-415.



教授 近江俊徳(獣医学部獣医保健看護学科)

研究支援部門

バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

研究理念は、人と動物の医療・福祉に役立つ遺伝情報の探求です。その一つに、血液型の研究があります。血液型は、集団遺伝学、輸血医療、疾患関連解析など幅広い領域に役立っています。まだまだ研究テーマが尽きることはありません。

令和3年・4年度は、輸血に重要なネコAB式血液型の分子基盤の構築を基盤に、ネコAB式血液型における交差適合試験不適合ネコの表現型と遺伝子型の特徴を明らかにした<sup>1)</sup>。また、動物の愛護・管理を目的とする、DNA 個体技術についてその成果を学会発表した。

協力・共同研究においては、ニホンザルの系統地理学的変異について論じた他施設(京大 伊藤ら)研究に関与した<sup>2)</sup>。さらに、本学野生動物学研究室の羽山教授をリーダーとする福島第一原発事故に起因する周辺ニホンザルの放射線セシウム濃度とその影響に関する長期モニタリングについて研究成果を発表した<sup>3)</sup>。

論文発表

1) Phenotypic and Genetic Characterization for Incompatible Cross-Match Cases in the Feline AB Blood Group System: Uno Y, Yaguchi M, Kobayashi T, Onozawa E, Ochiai K, Yoshida K, Nakamura C, Udagawa C, Omi T. *Frontiers Science in Veterinary* 8, 2021 (8)7204455.

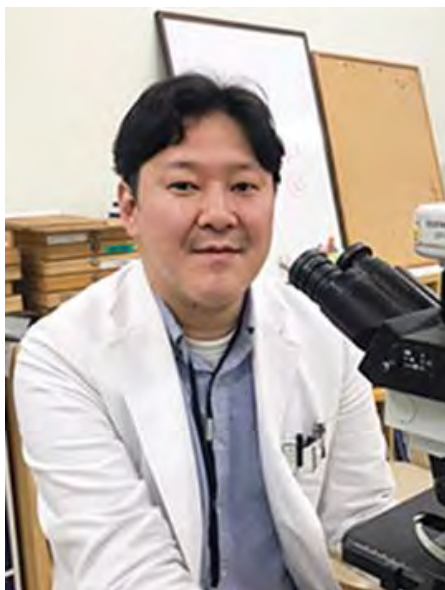
2) Phylogeographic history of Japanese macaques. Ito T, Hayakawa T, Suzuki-Hashido, N, Hamada Y, Kurihara Y, Hanya G, Kaneko A, Natsume, T, Aisu S, Honda T, Yachimori S, Anezaki, T, Omi T, Hayama S, Tanaka M, Wakamori M, Imai, H, Kawamoto, Y. *Journal of Biogeography* 2021 48(6): 1420-1431.

3) Time dependence of <sup>137</sup>Cs contamination in wild Japanese monkeys after the Fukushima Daiichi nuclear accident. Hayama SI, Tanaka A, Nakanishi S, Konno F, Kawamoto Y, Ochiai K, Omi T. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 (58):88359-88368.

学会発表

・Canine Genotypes Panel 2.1 キットの DNA 個体識別能力の検討. 國田吹樹、宇田川智野、稲垣健志、鈴木秀人、盆子原 誠、近江俊徳. 日本 DNA 多型学会第31回学術集会. 令和4年11月17日.金沢.





講師 田村恭一(獣医学部獣医学科)

研究支援部門

バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

研究のための研究も面白いのですが、病める動物とそのご家族の心を少しでも癒すことに大きなやりがいを感じています。基礎研究で得られた成果を伴侶動物臨床の現場に還元することを目的に研究を行っています。

近年、飼育環境の向上により伴侶動物の寿命が延び、その結果犬の難治性腫瘍疾患が著しく増加しています。従来の治療により効果が得られない場合、有効な対処法がなく腫瘍に対する新たな治療法の開発が必要とされています。最近のがん免疫における飛躍的な研究成果から、新たながん治療戦略として非常に大きな成果をあげつつある免疫チェックポイント阻害に代表されるように、担がん個体に起こる免疫抑制について様々な研究が積み重ねられ、がん治療において免疫抑制状態の制御が非常に重要であることが明らかとなってきています。マウスモデルを用いた研究から、私たちはこれまでに悪性黒色腫担がん個体の免疫抑制状態に骨髄由来抑制細胞(MDSC)が発現する免疫抑制分子が重要な役割を果たしていることを明らかにしましたが、このような免疫抑制機構は他のがんでは認められず、担がん個体における MDSC による免疫抑制機構にはがん種により様々な機構が存在すると考えられました。現在は、様々な担がん犬の末梢血 MDSC の数や機能を解析し、さらにはがんにより誘導される MDSC の免疫抑制を制御する新規がん治療候補薬を探索するために犬の MDSC の分化誘導法の確立に取り組んでいます。これらの研究成果に基づき、「キナーゼ阻害薬を用いた担がん状態における MDSC の免疫抑制機能制御」を実現させることにより、がんに対する新たな治療コンセプトが提示できると考えられます。その結果、獣医学領域のみならずトランスレーショナルリサーチとして医学領域にも大きく寄与することが期待されます。

A feline case of multiple myeloma treated with bortezomib. Tani H, Miyamoto R, Miyazaki T, Oniki S, Tamura K, Bonkobara M. *BMC Vet Res.* 2022 18(1):384.

共同研究室室長

教授 横須賀誠(獣医学部獣医学科)



「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」に則った動物実験を行うことで、社会に貢献できる研究を行う環境作りを目指して運営に努力いたします。よろしくお願いいたします。

理化学研究所・脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム(チームリーダー・西道隆臣)との共同研究で、アルツハイマー病(AD)の病態解明の一環として、マウス脳からタウと相互作用するタンパク質の単離・同定を行ってきた。そのうち、アミロイド病態がない場合に特異的にタウと相互作用するタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ8(PRMT8)に注目してその役割を調べた。その結果、タウ KO マウスでは PRMT8 は液胞変性を示すことが判明した。また、PRMT8 はビメンチンのアルギニンメチル化を促進することがわかった。これらの現象を元に、PRMT8 は AD におけるタウ病態や空胞変性の形成に重要な役割を担っている可能性があるとの論文を発表した

論文発表

Ishii A, Matsuba Y, Mihira N, Kamano N, Saito T, Muramatsu SI, Yokosuka M, Saido TC, Hashimoto S. Tau-binding protein PRMT8 facilitates vacuole degeneration in the brain. *J Biochem.* 2022. 172(4): 233-243. doi: 10.1093/jb/mvac058.

著書

カラーアトラスエキゾチックアニマル哺乳類編(第3版) 霍野晋吉・横須賀誠著 緑書房 2022年



教授 袴田陽二(獣医学部獣医保健看護学科)

共同研究室では、利用者の自由な発想で研究が展開できるように最大限、協力しますので、動物実験に関連する国内の法律、基準、指針ならびに学内規則等の遵守をお願いします。

文部省科研費「小腸上皮オルガノイドにより創出した移植グラフトの機能解析」(研究代表者、慶應大学・杉本真也)の分担者として小腸オルガノイド移植したラットの作製ならびに特性解析を行い、移植オルガノイドがホストの小腸の機能を支援することを明らかにした。

慶應大学医学部循環器講座との共同研究「ゲノム編集技術を駆使した肺高血圧関連遺伝子改変マウスの作製と解析」(代表、平井貴裕)により、ゲノム編集技術を駆使して、関連遺伝子候補である *BMP2*、*RNF213* および *SOX17* 遺伝子に変異を保有するマウスを作製し、発症疾患モデルの確立と発症メカニズムの解明を行い、候補遺伝子の特性を明らかにした。

株式会社ドクターズマンとの共同研究「運動負荷・熱中症に対するラットモデルを用いた水素水の効果評価実験」(代表・袴田陽二)により、水素水の抗酸化作用を検証するために、スナネズミに一過性の脳虚血負荷し、活性酸素による大脳皮質の神経細胞死に対して水素水の繰り返し摂取が有効であることを報告した。

1. Kohsuke Shirakawa, Eiji Kobayashi, Genki Ichihara, Hiroki Kitakata, Yoshinori Katsumata, Kazuhisa Sugai, **Yoji Hakamata**, and Motoaki Sano. H<sub>2</sub> Inhibits the Formation of Neutrophil Extracellular Traps. *JACC Basic Transl Sci.* 2022; 7(2): 146-161. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.11.005>. PMID: 35257042.
2. Dandan Zhao, Anh Thi Tram Tu, Miwako Shobo, Nguyen Bui Thao Le, Chiaki Yoshikawa, Kazuhisa Sugai, **Yoji Hakamata**, Tomohiko Yamazaki. Non-Modified CpG Oligodeoxynucleotide Forming Guanine-Quadruplex Structure Complexes with epsilon-Poly-(L)-Lysine Induce Antibody Production as Vaccine Adjuvants, *Biomolecules*, 2022, 12: 1868. doi.org/10.3390/biom12121868
3. Momoko Hirano, Kazuhisa Sugai, Masafumi Fujisawa, Eiji Kobayashi, Y. Yoshinori Katsumata, **Yoji Hakamata**, Motoaki Sano. Pharmacokinetics of hydrogen administered intraperitoneally as hydrogen-rich saline and its effect on ischemic neuronal cell death in the brain in gerbils, *PLoS One*, 2022: e0279410. doi.org/10.1371/journal.pone.0279410



## 生命科学総合研究センター紀要 第2巻

---

令和5年3月31日発行

発行 日本獣医生命科学大学生命科学総合研究センター

編集責任者 盆子原 誠

〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1

TEL 0422-31-4151

---