

獣医学振興

一般社団法人 日本私立獣医科大学協会

2023.3

11号



Contents

巻頭言

獣医学教育における非生体モデルの活用

日本獣医生命科学大学 獣医学部長 田中 良和 1

特集 1 獣医学教育におけるシミュレーターの活用について

酪農学園大学における獣医学教育シミュレーターの活用

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医麻酔学ユニット 准教授 伊丹 貴晴 4

北里大学におけるシミュレーターの活用について

北里大学 獣医学部 獣医学科 小動物第2外科学研究室 准教授 岩井 聡美 7

日本獣医生命科学大学におけるシミュレーターの活用について

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 原 康 10

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 産業動物臨床学研究室 教授 味戸 忠春

麻布大学における獣医学部実習での代替法の活用事例

麻布大学 獣医学部 獣医学科 小動物外科学研究室 教授 高木 哲 16

日本大学における獣医学教育用シミュレーターの活用の現状について

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 浅野 和之 19

特集 2 私立獣医科大学における特色ある研究

ファージセラピー実用化への取り組み

～クラウドファンディングを利用した社会的課題解決への取り組み～

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医生化学ユニット 教授 岩野 英知 24

～フィールドワークから AI まで～

なんでもありの獣医環境毒性学

北里大学 獣医学部 獣医学科 毒性学研究室 助教 武田 一貴 28

獣医療における間葉系幹細胞治療の実用化に向けて

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医内科学研究室 准教授 手嶋 隆洋 31

ウイルス性状を利用した牛伝染性リンパ腫ウイルス制御に関する研究

麻布大学 獣医学部 獣医学科 伝染病学研究室 講師 村上 裕信 34

臨床応用可能な犬の iPS 細胞の開発と社会実装

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 枝村 一弥 38

巻頭言

獣医学教育における非生体モデルの活用

日本獣医生命科学大学 獣医学部長 田中 良和

約30年以上前の獣医学教育においては、どの獣医科大学でもマクロ解剖学、生理学、薬理学、実験動物学などで様々な動物の生体をもちいて、実習が行われてきた。この背景には、現在のように優れたシミュレーターや動物モデルが存在しなかったことが一因にある。しかし、21世紀に入り、人工知能（AI）や素材の開発が進み、特に医学領域では、バーチャルで解剖学や外科手術手技が学べるようになってきている。東京医科歯科大学と東京工業大学との大学統合に見られるように医学・工学分野の融合や産学連携での開発も行われるようになった。さらに獣医学コアカリキュラムにあるように動物福祉や動物倫理学という分野も日本の獣医学に浸透するようになり、現在、動物実験に対する考え方もひと昔前とは、大きく異なっている。これには動物の5つの自由と動物実験に関する3Rの原則が基盤となっている。

動物の5つの自由とは、1) 飢え、渇きからの自由、2) 不快からの自由、3) 痛み、負傷、病気からの自由、4) 本来の行動がとれる自由、5) 恐怖、抑圧からの自由を示す。この考え方は1960年代の英国で、家畜の劣悪な飼育管理を改善させ、家畜の福祉を確保させるために、その基本として定められた。現在では、家畜のみならず、愛玩動物・実験動物等あらゆる人間の飼育下にある動物の福祉の基本として世界中で認められ、EUではこれに基づいて指令が作成されている。動物倫理を学ぶ上で、欧米諸国と日本における動物の生命に関する考え方の違いを理解しなくてはならないが、生命を尊ぶという点においては、万国共通であると考えられる。これとは別に1959年にRussellとBurchらによって提唱された動物実験の基準理念である「3Rの原則」は、動物実験を立案するにあたって重要な福祉の基本理念となっている。

動物実験等は3Rの原則に配慮して適切に実施することが倫理的に適正な動物実験につながる。このため、動物実験を行うためには、たとえ学生実習であれ、各大学の動物実験委員会での承認を得る必要があり、厳正な審査のもと、適正な動物実験が行われている。この「3Rの原則」は、Replacement（代替）：できる限り動物を供する方法に替わり得るものを利用すること、Reduction（削減）：できる限りその利用に供される動物数を少なくすること、Refinement（洗練）：できる限り動物に苦痛を与えないことを示す。この考え方の適用は、哺乳動物に限らず、両生類、魚類にまで到る。これと並行して我が国においても1999年に「動物の愛護及び管理に関する法律」が制定され、現在に到っては、動物の遺棄、虐待を禁止するための動物愛護管理法が制定されている。この愛護動物の対象として牛、馬、豚、めん羊、山羊、犬、猫、イエウサギ、鶏、イエバト、アヒル、その他として人が飼養している哺乳類、鳥類、爬虫類に属するものである。

これらの世の中のバックグラウンドを鑑みて近年、全国の獣医科大学でも非生体実習のプログラムが多くの大学で導入されつつある。今回の獣医学振興では、私立5大学における非生体を用いた実習を特集し、各大学における試みを紹介していただく。

また、ここ10年間で科学は飛躍的な進歩を遂げており、iPS細胞を発端とする幹細胞研究、CRISPR-Cas9によるゲノム編集、次世代シーケンサ解析やライブイメージング解析などかつてない技術的進化を遂げている。これら技術を利用した最近の各大学における先端的学術研究の紹介も併せて本特集で紹介する。

獣医学教育における シミュレーターの活用について

酪農学園大学における獣医学教育シミュレーターの活用

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医麻酔学ユニット 准教授 伊丹 貴晴

北里大学におけるシミュレーターの活用について

北里大学 獣医学部 獣医学科 小動物第2外科学研究室 准教授 岩井 聡美

日本獣医生命科学大学におけるシミュレーターの活用について

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 原 康
日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 産業動物臨床科学研究室 教授 味戸 忠春

麻布大学における獣医学部実習での代替法の活用事例

麻布大学 獣医学部 獣医学科 小動物外科学研究室 教授 高木 哲

日本大学における獣医学教育用シミュレーターの活用の現状について

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 浅野 和之

特集1

酪農学園大学における 獣医学教育シミュレーターの活用

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医麻酔学ユニット 准教授 伊丹 貴晴

1. はじめに

酪農学園大学は「教育の質の改善」を求めて、2018年にヨーロッパ獣医学教育機関協会 (EAEVE: The European Association of Establishments for Veterinary Education) の認証取得を目指すことを審議し、2019年の予備審査 (CV: Consultative Visitation) を経て、最終審査 (FV: Full Visitation) を2023年10月に受審することを機関決定し、現在鋭意準備を進めている。

EAEVEの求める獣医師養成教育は、本学の教育理念である「知行合一 (知識と実践は一体である)」と合致しており、卒後初日の獣医師が具備すべき、知識、技能、態度の最低基準 (DOC: Day One Competence) を満たすための教育の一環として、非生体シミュレーターを活用した実習を検討している。実習の修学効果を高めるため、獣医学類と獣医保健看護学類の連携を強化した新カリキュラムを2021年4月から運用を始めており、実習内容の刷新とスキルスラボ棟の整備を進めている。

2. スキルスラボ棟の設置

獣医学教育を取り巻く環境として、生体を使用した教育や研究に社会から厳しい目が向けられている。

大学としては、伴侶動物、生産動物、実験動物に自信を持って触れることができるようDOCを修得した卒業生を、獣医師として責任持って送り出すことは社会的使命であり、その教育のためには生体を用いざるを得ない。その一方で、実習で用いられる動物たちもまた、命あるものであり、実習の目的の範囲内で、種に応じた生態や習性などを考慮し、適

正に取り扱わなければならない。

実習においては、獣医学教育の質を確保しつつも、動物たちの苦痛を軽減することを目的として、「3Rs: ①Replacement (代替法の利用)、②Reduction (使用動物数の削減)、③Refinement (苦痛軽減を中心とする生体を用いた実習の洗練)」を徹底する必要がある。この動物愛護管理法が定める3Rsを遵守すべく、大学の規定により、実習計画の審査や飼育環境の調査、実習実施者への教育等を行う動物実験委員会を設置し、動物実験の適正性を自ら審査・点検している。

獣医学教育での生体利用数を減らす一つの方法が非生体シミュレーターを用いたスキルスラボの充実である。スキルスラボの充実および活用は、今後の獣医学教育において重要な役割を果たすことは間違いなく、生体を用いる前に基本的な手技を十分に理解し、修得することは必要不可欠である。

本学ではスキルスラボを充実すべく、2022年に附属動物医療センター近くにあった総床延面積1500.58平米の3階建旧高校校舎1棟全体を「スキル



図1. スキルスラボ棟の外観

スラボ棟]として改修した(図1)

スキルスラボ棟には、実習の用途に合わせた7種類の実習室、模擬動物病院、模擬手術室、6つの模擬診察室を設置し(図2)、獣医学類では3年後期から共用試験を受験する直前の4年後期まで、6科目の実習(伴侶動物臨床学実習AおよびB、臨床検査学実習、生産動物臨床学実習AおよびB、獣医臨床基礎実習)で、獣医保健看護学類では3年前期の2科目の実習(動物臨床検査学実習IおよびII)において、非生体シミュレーターを活用したDOCに紐づけられたスキル教育を徹底的に行う。獣医学類では、これらの実習で知識と技術を習得した学生のみが5年次の参加型臨床実習に参加できる仕組みである。

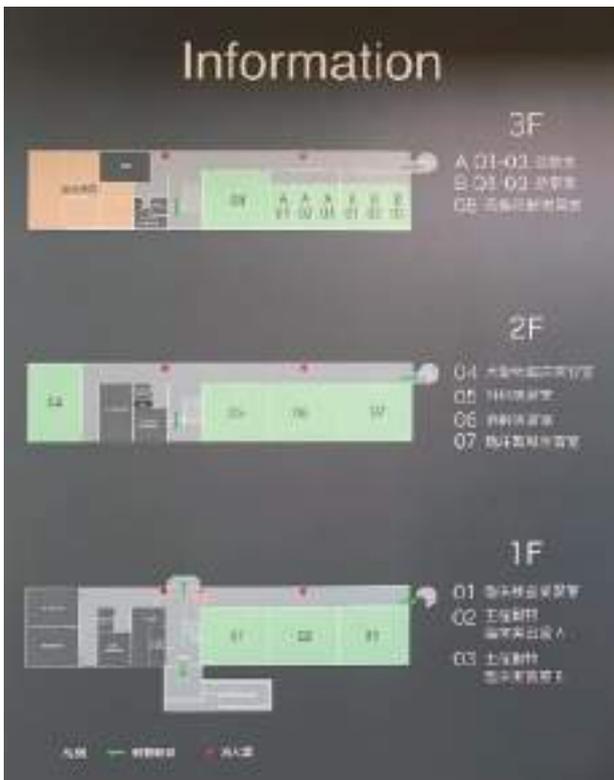


図2. スキルスラボ棟の実習室配置

3. 非生体シミュレーターの整備

スキルスラボ棟に格納される非生体シミュレーターの例として、伴侶動物においては採血/静脈留置モデル、気管挿管モデル(図3)、歯科処置モデル、縫合モデル、心肺蘇生モデル、胸腹部超音波用ファントムなどを整備した。生産動物においては子ウシ・子ブタ・ヒツジ・ニワトリの全身模型と処置ト

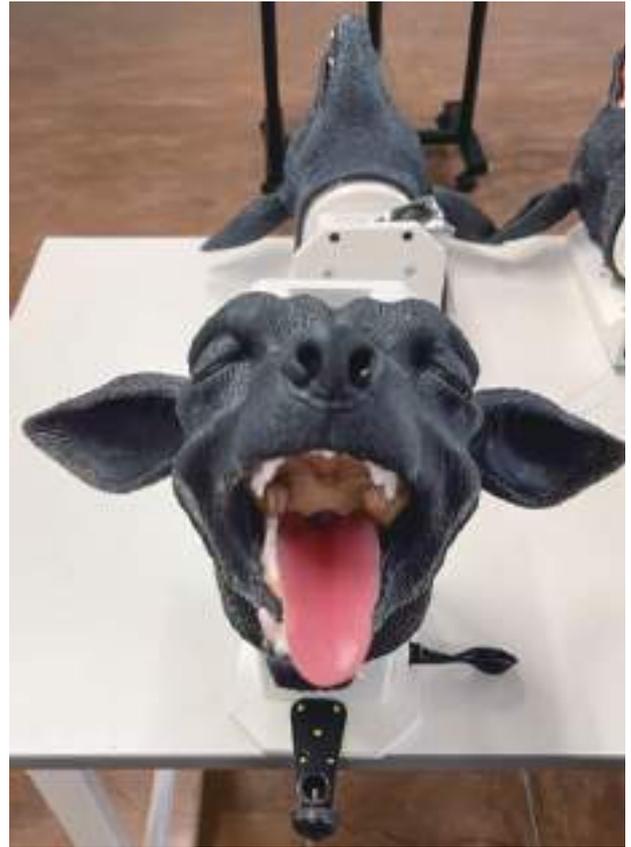


図3. イヌの気管挿管モデル

レーニングモデル、直腸検査モデル、分娩シミュレーションモデル、人工授精シミュレーションモデル、前後肢の触診/放射線検査トレーニングモデルなどを整備した。実験動物においては保定/注射のためのマウスシミュレーターを整備した。

食肉衛生検査実習では、獣医師法やと畜場法と



図4. VR技術を利用した心臓の検査

いった法的制限や沢山の学生を一度に食肉衛生検査所で受け入れることが難しいことから、VR (Virtual Reality) 技術を導入し、すでに実施している(図4)。

4. 非生体シミュレーターの活用

獣医学類における前述の非生体シミュレーターを活用した実習では、105個のスキルをDOCとして修得できる設定とし、10名程度の学生に対して1名の教員が対応する構成となっている。

実習の流れは、学生に対して実習前にブックレット(実習手引書: 図5)を配布して自己学習を促し、実習当日はシミュレーターを用いて自己学習の確認を行う。



自身でシリンジの押し子を引けるように持ち、ペベルを上側にに向けた状態で針を皮膚に約20度の挿入角度で刺入する。押し子を引いてシリンジ内に血液の流入が確認されたら任意の採血量(本コースでは2mL)を採取する。血液の流入がない場合にはここまでの一連の作業を繰り返す。

注射針やシリンジが動いてしまう場合には上図のように前肢を保定している手で注射針もしくはシリンジを固定すると良い。血球の凝塊を防ぐために過剰な圧力をかけないように注意する。途中で血液の流入が少なくなった場合には、採血している肢端を軽く揉むと採血しやすい。

図5. ブックレットの一部
全105スキルのブックレットの準備を進めている

また、教員が学習を管理し、学生自身が不足している技術や診療能力を自覚できるように、双方から評価を行い、データベース化して外部評価や教育認証に活用できるようログブックを作成した(図6)。



図6. ログブックの一部
各評価、左は学生自己評価、右は教員評価を示す

スキルラボ棟におけるブックレットとログブックの運用開始は獣医保健看護学類では2022年度後期から、獣医学類では2023年度後期からとなるが、EAEVE認証にあたり、本学の特色として非生体シミュレーターにおいてDOCの修得を徹底的に教育し、共用試験後より参加型臨床実習で実践を積むよう対応している。

5. 非生体シミュレーターの今後の課題

スキルラボ棟を使用した実習科目の期末には教育の質を評価するためにQA (quality assurance) 委員会による審査を実施し、改善点がある場合には次年度開講までに修正を加えるPDCAサイクルによる継続的な研鑽が必要である。

また、獣医学教育向けに利用可能なシミュレーターは限られており、価格も高いものが多いことから、自作できるものは自作して利用していることが現状である。自作の非生体シミュレーターでは、現実味(リアリティさ)に欠けるものもあり、修学意欲につながらないといった問題点があげられる。さらに、スキルラボに設置されている機材や消耗品等の管理についても大きな課題としてあげられる。

6. おわりに

酪農学園大学における獣医学教育シミュレーターの活用は、EAEVE認証取得や獣医学教育を取り巻く環境への対応だけでなく、学生の自己主導型学習の促進を目的として機能することを期待している。

特集 1

北里大学におけるシミュレーターの活用について

北里大学 獣医学部 獣医学科 小動物第2外科学研究室 准教授 岩井 聡美

獣医学教育において、教育方法の変化は他の教育機関同様に必然的であった。また、6年間という短い修学期間で、多様化する分野を広く修得することにも難しい側面があった。それに加えて、動物福祉上の課題によって、シミュレーターの活用が重要となっている。ただし、人医療教育のようにシミュレーターが数多く存在するわけではなく、また動物種のみならず、犬種といった体型、体格まで考慮したシミュレーターが開発されているわけでもない。

特に獣医臨床教育においては、技術やコミュニケーションなどといった学ぶべき項目は多岐にわたるにも関わらず、それをシミュレーターのみで修得、理解させることにも実際には限界があると考えられる。人医療や諸外国では、シミュレーターをうまく活用するシミュレーション教育のインストラクターが存在する。これらを、我々獣医学教育においては、模索しつつ進んでいるのが現状と思われる。

技術を修得するには、「聞く」や「見る」だけではなく、なかなか十分ではなく、実践させることが重要である。本学で用いているシミュレーターには、犬の心肺蘇生法トレーニングモデル、犬の橈側皮静脈注射



図1. 犬用心肺蘇生法トレーニングモデル

トレーニングモデル、ヒト型の採血用モデル、犬の卵巣子宮摘出術シミュレーターなどがある。犬の心肺蘇生シミュレーターでは、鼻孔、可動式の舌や顎があり、交換式の肺バッグ、胸部圧迫時に適度な反発性を表現するように作成されており、学生がうまく胸郭を圧迫できているかなどを確認できる(図1)。また、股動脈の脈圧を再現できるようにも作られており、はじめは股動脈の触知に戸惑う学生でも、慣れてくれば、実際の動物でも比較的早く探しあてることができるようになる。採血や静脈注射、静脈留



図1. 犬用心肺蘇生法トレーニングモデル

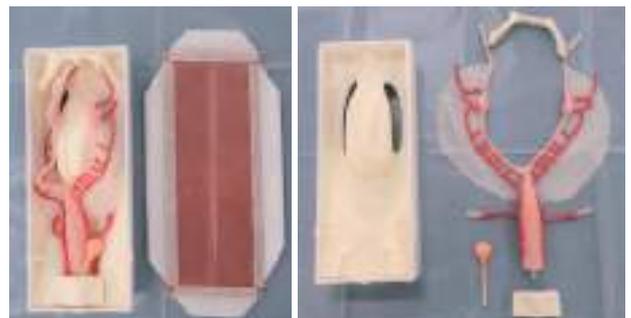


図3. 犬の卵巣子宮摘出術シミュレーター



図4. スキルスラボ

置の練習については、犬の頭側非静脈やヒト型の模型を使用して、学生全員がそれぞれ実際にできるまで行う(図2)。血管の感触などは、本物の犬や猫とは若干ことなるが、特に留置針の使用方法などは、体感することで、聞いたり、見たりするよりも理解度が深まる。雌犬の卵巣子宮摘出術シミュレーターでは、解剖学的な位置などを復習しながら確認し、結紮の練習の復習も兼ねて行っている(図3)。これらも全員が体験して、全体的な流れを把握するように努めている。実際に麻酔をかけることや、出血はないため、手術のたいへんさを体感、経験、理解することは難しいのが現状である。こういったシミュレーターはスキルスラボに常においてあり、学生が練習したい場合には、いつでも活用できる環境を設けている(図4)。

これらを活用して行った手技がどれほど臨床のシチュエーションに即しているのか、学生がどれほど理解・修得しているか、シミュレーターで修得した



図5. 豚の胃を用いた胃切開・縫合



図6. 豚の肝臓を用いた生検

技術や知識を、実際の臨床の場に立った時にどれだけ生かせるかなど、シミュレーターを用いた場合の評価は未だできていないのが現状である。また、このような割と一つの側面からしか実施できないシミュレーターでの実習を、学生個々人がいかに応用することができるような教育システムを考案することも必要である。

また本学では、シミュレーターではないが、豚臓器を用いた外科実習を行っている。豚臓器は臓器販売業者から購入して実習に用いている。動物種間の解剖学的な違い、特に小動物臨床の犬や猫とは異なる部分もあるが、肝臓、腎臓、膀胱、消化管などの諸臓器を用いて、FNAなどの細胞診、生検、切開、切離、縫合などを行う(図5、6)。その際の器具の使用方法や使用するシチュエーション、縫合糸や縫合法の選択などを学べるようにしている。実際の実習説明の際には、適応する疾患や症例などの例をあげて、情報を提供することや、手術手技実習であれば症例の手術動画を用いるなどして、実際の状況を想定、あるいは創造できるようにしながら実習を実施している。超音波検査装置などは使用出来ないため、エコーガイド下での生検やFNAなど、さらに踏



図7. スキルスラボでの自主練習

み込んだ手技も、今後は考案する必要があると考えている。シミュレーターを用いる上では、学生本人が状況を想定あるいは創造できないと、実際に活用できる技術には至らないだろう。もちろん、本来であれば一度の実習で、全てを修得すること自体が困難であるのはいうまでもないが、少なからず記憶に焼き付く実習内容にしたいと考えている。

そして、最終的には、学生自身が受動的学習から

能動的に学ぶ姿勢に転換していきつつ、実習に取り組んでもらうことはさらに重要であり、学生自身にとっても、教育者にとっても、技術習得のハードルを下げることに繋がるはずである(図7)。そこへの工夫もまた大切なポイントとなるだろう。また、実際の臨床での実技により近い実習はさらに必要であり、参加型臨床実習は基より、VRなどにおいても獣医療でのさらなる発展に期待したい。

特集1

日本獣医生命科学大学におけるシミュレーターの活用について

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 原 康

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 産業動物臨床学研究室 教授 味戸 忠春

[獣医外科学実習]

■背景

本学の獣医学部・獣医学科の学生に対する獣医外科実習教育は「手術学実習」2単位と「麻酔学実習」1単位で構成されており、獣医学科4年次の前期に2単位（麻酔学と手術学-1）後期に1単位（手術学-2）が開講されている。令和2年度までは、麻酔学実習及び手術学実習ともに生体（ビーグル犬）を使用していた【Fig.1】。麻酔学実習ではビーグル犬を使用して麻酔の導入・維持・覚醒という一連の流れを経験させ、そのなかで血管確保、気管内挿管、人工呼吸管理法、モニタリング法について学習させた。また、手術学実習では生体（ビーグル犬）に全身麻酔と鎮痛処置を施した上で、前期は腹部外科の手術を、後期は胸部外科の手術を実施してきた。ビーグル犬は初回の手術手技実習後に安楽殺とし、その後は死体を冷凍保存しながら整形外科手術や他の外科手技の実習を実施した。これまでの外科実習では生体を利用していることもあり学生の学習意欲も高く、質の高い実習の提供が可能であり、また教育効果も高いものであった。しかし昨今の地域社会の動物愛護意識および学生・教員の動物倫理意識の高まりと共に生体を使用する実習は許容されにくくなってきており、外科実習の実施方法は大きく転換する必要に迫られていた。そこで、令和2年度より準備を開始し、令和3年度からは生体動物を一切使用しない実習プログラムを構築し実施することとした。

■非生体利用外科実習

新たな非生体利用外科実習プログラムは当研究室の5名の教員、神野信夫講師（麻酔学実習担当）、鈴木

周二講師（軟部外科手術担当）、原田恭治准教授（整形外科手術担当）、余戸拓也講師（眼科実習担当）、そして原で考案した。当実習内容の精査から始め、また小動物外科臨床で頻度の高い手技を取り込むこととした。生体実習から非生体実習へ移行する上で留意した点は、学生の実習意欲を低下させないことであった。その一環として本実習では使用する手術機器、薬剤、縫合糸、インプラント、および麻酔器などを実際に獣医療現場で使用されているものを準備した。過去の実習ではまず教員が講義とデモンストレーションを行い、その後に学生が実際に手技を実施する方法で行っていた。しかし非生体実習の導入と同時期にCOVID-19への対応が必要となり、少人数実習制度の導入とオンデマンド講義が可能となったため、本年は1人あたり6日間の実習プログラムを組み、そのうち3日間はオンデマンド配信とし、3日間を実技実習とした。

・麻酔学実習

「準備・麻酔導入」では、市販されている中型犬サイズのぬいぐるみに予め気管、肺（風船）、心臓（塩化ビニル製ボール）、前腕部位への模擬血管を組み込んだ自作モデル、市販されているイヌの口腔シミュレーション模型を使用して、血管確保、気管内挿管、手動換気までの流れを学習させた【Fig.2,3】。「麻酔維持・疼痛管理」では模擬症例を使用した麻酔計画の立案とバイタル変動シミュレーターを使用した実習を行った。模擬症例には実際に本学医療センターで手術を実施した症例のデータを活用した。3～4名の学生で構成された各班に疾患名、基礎疾患、血液検査結果、手術内容、手術時写真などの症例情報が記載されている匿名化されたデータを渡し、各症例に対して

ASA分類を行った上で前投薬、導入薬、維持薬、呼吸管理、疼痛管理、血圧管理、輸液剤などを予め準備されている薬剤から選択し麻酔計画を立案し、それをホワイトボードへまとめ、グループ発表およびディスカッションを行い指摘された問題点を修正し再度発表する形態をとった。バイタル変動シミュレーターにはDARTSimを使用した【Fig.4】。本システムはiPadにソフトをダウンロードすることでiPad上に心電図波形、心拍数、血圧SpO₂、カプノグラム波形およびEtCO₂などを表示させることが可能であり、あらかじめシナリオを作成することで、各モニタリング項目を変化させることが可能である。また、iPhoneにソフトをダウンロードすればBluetooth接続によりリアルタイムに各項目を変化させることも可能である。「心肺蘇生」の項目では、麻酔回路に組み込まれている人工呼吸器の使用方法和心肺蘇生の一次救命処置の流れを前述のイヌモデルを使用して実施した。人工呼吸器の実習では学生が作製した胸郭モデルとサイズの異なるテストラングを使用して、自発呼吸と陽圧換気の違い、PCV、VCVの特徴、A/CモードとSIMVモードの違い、PEEPによるメリット・デメリットなどを教育した。

・手術学実習

学生に教育するべき内容として「一般外科の基本手技」、「軟部外科の基本手技」、「整形外科の基本手技」、「脊椎外科の基本手技」、及び「眼科の検査・基本外科手技」を掲げ、前期および後期の二回に分けて教育した。使用する臓器はそれぞれ実習内容に応じて準備した。また使用する縫合糸、インプラントなどは実際の臨床現場で使用するものと同一のものを使用した。「一般外科の基本手技(切開・縫合・結紮)」では食用鶏肉および市販の皮膚縫合用模型、「中腔性臓器(消化管、膀胱)の切開・吻合」そして「臓器(肺葉、性腺)の摘出」には屠場臓器(豚の気管・肺、食道、膀胱)や市販の避妊・去勢シミュレーション模型【Fig.5】、「整形外科の基本手技(長管骨のプレート固定)」ではバルサ材や市販の骨模型【Fig.6】、「整形外科の基本手技(大腿骨頭切除術)」そして「脊椎外科の基本手技(片側椎弓切除術、頸椎腹側減圧術)」では食用に加工されたウサギ、そして「眼科の検査・基本外科手技」では屠場臓器(豚眼)【Fig.7】をそれ

ぞれ使用した。なお、これら実習のなかで、特に整形外科、脊椎外科、そして眼科の実習には多くの専用機器の準備が課題となることより、本学では関連する複数の医療企業に御協力をいただき実施している。

■学生の満足度および今後の課題

非生体実習の導入にあたり、懸念されていたことの一つは学生の満足度の低下である。そのため、非生体実習導入と同時に教務課が実施していたアンケートとは別に研究室主導のアンケートを学生へ実施している。アンケートでは、実習内容に関して「満足」～「不満足」の5段階で回答する方式を採用した。その結果(令和3年度)、「満足・やや満足」は麻酔学実習では89%で、手術学実習では96%を示した。一方、「やや不満・不満」は麻酔学実習では4%、手術学実習では2%という結果であった。また、生体を使用しない外科実習に対する意見としては「非生体実習で十分・やむを得ない」と理解を示す学生が70%と大半を占める一方で、「生体使用の実習」を希望する学生も24%存在する現状も明らかとなった。非生体実習の実施は実習内容の創意工夫で学生の満足度を低下させることなく実施することが可能である一方、将来的に小動物臨床へ携わる仕事を志している学生には生体と関わる機会を得たいというニーズが一定数いることがわかった。

今後は付属動物医療センターでの参加型実習やシェルターメディスン等を通して外科実習で得た経験や知識を卒業前にアウトプットできる機会をどのように設けるか模索する必要がある。

【Fig.1】2020年度(令和2年度)の獣医外科学実習プログラム

赤字のプログラムは生体、あるいは安楽殺後の死体を利用していった。

獣医外科学実習：実施状況(2020年度)

実習名	獣医外科学実習Ⅰ-1 (手術学)	獣医外科学実習Ⅱ (麻酔学)	獣医外科学実習Ⅰ-2 (手術学)
対象学年	4V	4V	4V
前期・後期	前期	前期	後期
内容	滅菌・手洗い 軟部外科・基本手技 去勢手術 / 避妊手術 消化管吻合・皮膚縫合* 整形外科・基本手技	麻酔準備 導入 維持 疼痛管理 心肺蘇生	胸部外科 関節外科* 脊椎外科* *安楽死後のCadaverを使用

【Fig.2】モデルを利用した血管確保の練習

中型犬サイズのぬいぐるみに気管（ゴムホース）、肺（風船）、心臓（塩化ビニル製ボール）、前腕部位への模擬血管を組み込んだ自作モデルを使用している。



【Fig.3】モデルを利用した気管挿管の練習

この口腔シミュレーションモデルは喉頭の解剖学的特徴の再現に優れているものの、非常に高価である、耐久性が不明などいくつかの問題点もある。



【Fig.4】術中モニタリング

このシミュレーターは描出される心拍数、血圧、体温、SPO₂、EtCO₂レベルを任意の値に変化可能であり、EtCO₂は異常波形の描出も可能である。また、シナリオを作成し設定した時間毎に、前述の数値や波形を変化させることができる。実習では、避妊手術を想定したシナリオを作成し、麻酔導入、切皮、血管結紮など各イベントに連動したバイタルの変化を作成した。



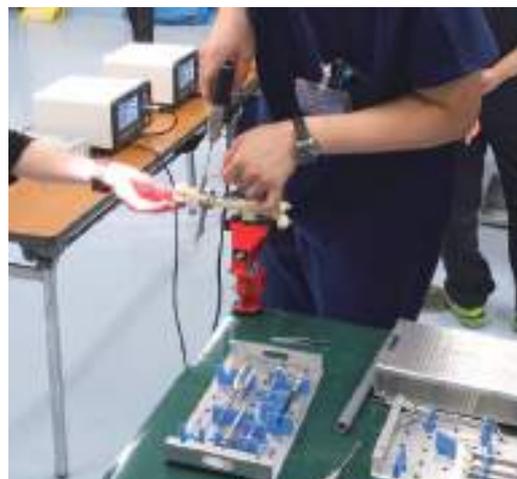
【Fig.5】軟部外科の実習風景

市販されている犬の腹部モデルを使用して子宮卵巢全摘出術を練習している。



【Fig.6】整形外科の実習風景

市販されている中型犬サイズの大腿骨モデルを使用して、長管骨骨折に対するプレートを使用した内固定治療の練習を行っている。実習には関連企業の協力を得ながら、実際に使用する電動ツールおよび専用機器を借用している。



【Fig.7】眼科の実習風景

正常な豚眼や角膜潰瘍を作成した豚眼を、スリットランプを使って観察しているところ。実習には関

連企業の協力を得ながら、実際に使用するスリットランプなどを借用している。



[産業動物臨床学実習]

産業動物獣医学教育においても生体を用いた実習が動物倫理上難しい状況になってきている。さらに、新型コロナウイルス感染症の影響により密を伴う実習が組めない現状により、付属牧場である富士アニマルファーム（山梨県南都留郡富士河口湖町富士ヶ嶺）での宿泊を伴う実習が中止される時期が続いた。代替のため武蔵境の第二校舎で実施可能な実習を考えた場合、シミュレーターを活用した実習が必然となった。当大学で所有する産業動物獣医学教育目的のシミュレーターは現在、牛の繁殖学教育模型（図1）、コンパクト型ウシの分娩シミュレーション模型（図2）及びウマの頸部静脈穿刺／筋肉注射トレーニング模型（図3）の3台であり、それらの活用を紹介する。

1.ウシの繁殖学教育模型：カナダのVeterinary Simulator industries (VSI) 社の製品で、標準的なヘレフォード種の後部模型である。その構成はグラスファイバー製の外郭と骨盤、そして触診のできる柔軟性の高い会陰部からなり、直腸はビニール製でポンプを用いて膨らませることにより直腸を模した圧を感じることができる。5種類の子宮および胎児模型が付属しており 1) 未経産牛の子宮：人工授精トレーニング用、2) 経産牛の子宮：人工授精トレーニング用、3) 妊娠45日の子宮（やや大きくなった子宮角と羊膜小胞）、4) 妊娠60日の子宮（胎児）、

5) 妊娠90日の子宮（胎児と胎盤）である。それぞれには左右卵巣、子宮頸部、子宮広間膜が付帯しており、人工授精トレーニングや妊娠診断手技のトレーニングが可能である。本模型は生体ではできなかった子宮を取り扱う際の手の動きを可視化できるため、教員が手の動きを直接見せながら子宮や卵巣の検査を指導でき、学生がイメージしやすい利点がある。また、繁殖分野で利用が進んでいる超音波画像診断装置の教育では、実際に子宮に対しどのようにプローブを当てて検査しているかを目視できるため、非常に学習効果が高い模型である。

2.コンパクト型ウシの分娩シミュレーション模型：

1.と同じくカナダのVSI社の製品で分娩シミュレーションに特化したコンパクトタイプであり、机の上に乗せて使用する。これも標準的なヘレフォード種のモデルでホルスタイン種と比べるとやや大型で幅広い。母体はビニール製の半透明の子宮袋が設置され、その中に子牛模型を収容するが、正常胎位や異常胎位を自在に作成することが可能である。また、子宮袋を支えるために空気式マットが付属しており、子牛の高さや位置を調節できる。この模型を使用することにより、生体を用いては実施できなかった、胎児の失位状態を学生全員が確認することや、失位整復方法を練習することが可能となる。

5年次の実習時には、本シミュレーターを用いて分娩時の注意事項や異常分娩時の胎位と対処そして使用する器具等の事前講義を行った後に、3～4人の班に分けて診察および診断、介助方法の協議と難産介助作業を行う（図4）。介助担当以外の学生は、シミュレーター内の子宮袋を覗き込みながら胎位の確認や介助者の手の動き等を確認できる。付属農場を用いた3年次または4年次の宿泊実習中に、ウシの分娩に遭遇する機会はまれである。しかも胎児失位による難産に遭遇する確率はさらに低く、ほとんどの学生は難産介助を経験することはできない。しかし、シミュレーターを用いることにより子宮内に手を挿入して胎児の失位を整復したのちに、胎児を引き出すという経験ができることは非常に有意義な実習である。

また、子ウシ模型(図5)はシリコン製で本物と同等の重量(約25kg)を有し、柔らかく耐久性のある皮膚と胸郭、脊椎及び骨盤等を内蔵し、体のすべての関節が稼働するため、生体に近い模型である。そのため、子牛の扱い方も学習することができることが特徴で、学生は引き出した子牛模型に生体と同様の重さを体験し、羊水を除去するためのポンプを用いた吸引や、心肺蘇生も経験できる模型である。

3.ウマの頸部静脈穿刺／筋肉注射トレーニング模型：

1.2.と同じくカナダのVSI社の製品で、頭頸部のみの模型のためキャスター付きスタンドに装着して使用する。静脈注射用のゴム製チューブは頸溝に装着し輸液バックによる血液を模した赤色液体を供給することにより、血液採取を実感することができるとともに、静脈内投与も可能である。また筋肉注射部位(パット)は柔軟性のある素材で複数回の液体の注入に耐えることができ、針の刺入や液体の注入操作を安全に体験できる。

ウマの実習は5年次の大動物臨床実習時に、第二校舎で飼養している馬術部所有馬を拝借して、生体を用いての取り扱いの基礎や視診、触診、打診の基礎的な部分を行っている。しかし、静脈採血、静脈投与や筋肉内投与については、学生全員にこれらの操作を体験させることは不可能であることからシミュレーターの活用が前提となる。学生は4年次に成牛または子牛の生体を用いた静脈採血、静脈内投与、筋肉内投与、経口または経鼻投与等を経験しているが、馬においては本シミュレーターを活用している。

今後のシミュレーターを用いた実習体制の強化について：現在所有しているシミュレーターは今回紹介した3モデルの計3台である。これらを1学年80名の学生で使用すると、劣化する部品が出てくる。ウシの繁殖学教育模型では、ゴム製の子宮の劣化が起り、ひび割れや破損が生じる。接着剤やテープでの補習を行いながら使用しているが、感触が異なってしまう場合には定期的な更新が必要である。また、コンパクト型ウシの分娩シミュレーション模型では、子宮袋が内部に収容され空気式マットの上

に乗った状態であるが、その位置がずれないように上部が3か所で固定されているため、子牛の出し入れや整復時に固定部3点に力がかかり、徐々に裂け目が出てくる。これらの部品も消耗品として買い替えは可能であるが、できるだけ長期にわたって使用したい。子牛模型も丈夫な素材でできているが、肢の関節部分に小さな破損が見られており、補修しながらいかに長期間活用することができるかが課題となる。可能であれば、各タイプをさらに1台ずつ配置できれば、一人当たりの実習時間を長くとりつつ効率的な実習が可能となる。

今後設置予定のシミュレーターは、ブタの人工授精シミュレーション模型と子ブタの処置トレーニングセットである。前者は実物大の雌ブタのシミュレーション模型で、適切な人工授精と分娩時のテクニックを経験させるのに最適である。移動が簡単で頑丈なつくりのため、学生がこの模型の上に乗ってスタンディングヒートを経験したり、人工授精のテクニックを再現することが可能である。また、子豚は犬歯のクリッピング(切歯)や去勢、テールカット(断尾)、耳のノッチカット(耳刻)等の経験ができる。

さらに、ウマの結腸触診・静脈穿刺・筋肉注射シミュレーション模型の購入も計画している。これは雌馬一頭の全身模型であり、肩までの高さが1.5m、鼻先から尾まで2.62m、最大幅0.6mのほぼ実物大の模型である。子宮および腹部臓器の触診練習に最適で、ゴム製の子宮や卵巣、左右の腹側結腸、左右の背側結腸、盲腸(空気注入式)および小腸、脾臓、左側腎臓、腎脾間靭帯が付属するため直腸検査による内臓触診を経験できる。さらに腹部穿刺トレーニングもできることから生体では困難な技術の経験が可能となる。

産業動物獣医学教育現場においては今後、生体に代わって多くのシミュレーターが活用される時代がくると考えられる。その際には、各シミュレーターを状態よく保管するとともに有効に活用する場所の確保が重要になる。その活用は実習の時間枠だけではなく、学生が希望する場合にはいつでも利用することが理想であるが、スキルラボの常設には管理システムとその運用が今後の課題である。



図1. 牛の繁殖学教育模型



図4. 分娩介助実習風景



図2. コンパクト型ウシの分娩シミュレーション模型



図5. 子ウシ模型



図3. ウマの頸部静脈穿刺／筋肉注射トレーニング模型

特集1

麻布大学における獣医学部実習での代替法の活用事例

麻布大学 獣医学部 獣医学科 小動物外科学研究室 教授 高木 哲

【はじめに】

獣医学教育においては近年、実習教育が重要視される傾向にある。しかしながら動物愛護の観点から、生きた動物を使用した実習は実施には様々なハードルがあることもまた事実である。また、これまで動物を犠牲にして実施した実習によって本当に期待した通りに教育効果が高かったかということについて主観的な印象を述べると、残念なことにそれに見合う成果が得られているとは言い難い。現在、獣医学教育のみならず生命科学系学部全体で代替法を用いた教育手法を利用することにより、効率的な教育が可能となるよう試行錯誤が続けられており、本学も例外ではない。動物代替法には様々な方法があり、本稿では活用事例と得られる効果について考察を交えつつ論じる。なお、本文中特別な言及がない場合には筆者の担当する小動物臨床実習に関する記述としている。

【動画教材の活用】

本学では基礎から応用まで幅広い教科で動画教材を提供しており、そのほとんどが教員の自主制作である。自作映像教材の良いところは実際の実習の進め方に忠実であり、かつ実際に学生が教わっている教員が動画内に登場することで、より実体験との関連性が深くなり、教育効果が高まると考えられている。内科や外科の実習では、採血・留置針設置・採尿・縫合や気管挿管など手術に関わる様々な手技についてCGやアニメーション、内視鏡映像なども活用した形で教材制作を行っている。教材の外部流出を制限するために授業中にタブレットを配布したり、クラウドストレージで共有するなどの方法で動

画を閲覧する方法があるが、制限すれば利便性も損なわれてしまうため、臨床実習では動画サーバーを契約して、どこからでも視聴端末によらずアクセスできるようにしている。データの流出を防ぐ方法は画面上で確認できる限りスマートフォンでの撮影も可能であり、学生側の意識を高める以外の対策は困難である。学生にはこれらのデータのセキュリティについて意識してもらうためパスワード制限をして提供している。特に情報セキュリティに対する意識が低い低学年の対象教科では注意が必要と感じている。アクセスを個別に管理するには自前で動画サーバーを備える必要があるが、非常に高額であるため本学の規模で維持することは難しい。

ストーリーミング動画教材導入後に学生にアンケートを実施したところ、有効であったという評価が9割以上となっていた。また、予復習のみならず実習時間中にもタブレットや携帯端末の持ち込みを許可しており、縫合実習などではそれぞれが動画を確認しながら実習に臨んでいる。サーバーのデータからは実習当日の視聴回数を100%とすると前日に概ね50%、前々日と翌日に10%程度のアクセスが認められた。スムーズな実習のために学生が予習をして臨んでいるかも確認することもできるため非常に有用であると考えている。

また、360度カメラを利用したVR教材についても教育コンテンツとして活用している。本教材は360度カメラで撮影した動画をスマートフォンで再生し、これをVRヘッドセットを用いて視聴することで任意の視野を得ることができるものであり、より臨場感のあるデモンストレーションを疑似体験できる教材として利用しており、手技に対する不安の

軽減効果などが学生の感想として寄せられている。なお、この映像システムはオープンキャンパスでも別の目的で活用している。すなわち、動物病院や手術室の稼働中の見学は通常困難であるが、撮影データを利用してバーチャル見学会として公開しており人気となっている。



VR実習中の様子。それぞれの学生が麻酔など動物に負担がかかる場面を何度でも繰り返し体感できる。

【シミュレーター（マネキン）の活用】

実習の代替法としては最も一般的なものと思われるが、本学では実験動物分野では保定や採血など各手技の練習にマウスやラットのシミュレーター（Mimicky mouse、夏目ラット、マウスぬいぐるみ）を用いている。また、産業動物分野では豚、馬、牛、子牛のシミュレーターが身体検査や直腸検査、X線検査、各種処置の学習などに利用されている。

伴侶動物の臨床実習では心肺蘇生シミュレーター（CasPeR: Simulaid）、内視鏡トレーニング用の犬の胃モデル（AVS、販売終了）、採血モデル（日本スリービー・サイエンティフィック）、気管挿管モデル（Intubation Training Manikin: VET Effects）などを利用して手技の練習に利用している。これらは使用頻度が高いと寿命が短くなるため、できるだけ複数個購入することにより耐用年数を長くできるように工夫し、さらに定期的に入れ替えを図っている。

本学では教育効果に影響が少ないことが予想されるのであれば学生数も多いことから販売継続性（獣医用モデルはおそらく収益性からもしばしば突然終売となりがち）や予算的な事情も勘案して、ヒト用のモデルも積極的に活用している。非常に基本的な

手技である縫合や採血については十分な練習機会を提供できるように、安価なものも数多くそろえるようにしている。縫合練習パッドや人用の採血モデル（“けっかん”くんⅡ：坂本モデル）は約150名が使用することを想定して1-4名に1つ配分できるように備えている。また、画像診断実習では超音波診断用のモデルとして、小児超音波診断ファントム・腹部外傷・急性病変モデルや乳腺バイオプシーファントム（京都科学）を用いて手技の理解や病変の描出を学習している。この他、神経学的検査などの練習では市販の犬のぬいぐるみを、包帯法の学習では紙パイプを利用して自作した、関節を模したモデルを利用して実習を行っている。

これらのシミュレーターは残念ながら本物とはほど遠いものではあるが、実習の準備片付けにはほとんど時間がかからず、実際にどのような手順で実施するかを個々が練習できることが利点である。

【既存データの活用】

臨床例のデータベースは実臨床に即した教材であり、細胞診標本や画像データ、手術映像データは個人情報保護に配慮したうえで学生教育に利用している。本学附属動物病院では受診される皆様に各臨床データ等について初診時に同意を得ており、これらを教材として利用している。また、骨折の実習では骨固定法の原理の理解促進のため実際の骨折症例の画像から整復法を検討させる、麻酔の実習では架空の症例を設定して臨床データを提示し、麻酔・鎮痛計画を立てるなどのディベート形式の実習を行っている。

基礎実習では過去の生体実習から得られたデータを利用したり、と畜場から得られた検体のデータを利用するなどやはり生体になるべく負荷をかけないように意識して実習を行っている。

【遺体・屠体臓器の利用】

遺体そのものや屠体臓器の利用は腐敗しやすい臓器は使用しにくいなどの制限はあるものの、骨や筋肉などでは本来の解剖学的構造を維持しているため、非常に有用である。過去に別の目的で安楽殺さ

れた犬の内臓を除去して冷凍保管している遺体を複数回用いて脊椎や関節へのアプローチ実習を行っており、学生の取り組む姿勢や緊張度はシミュレーター実習とは大きく異なるため、理解促進なども含めて教育効果は高いと考えている。また、超音波実習では内臓のホルマリン固定標本を利用して臓器の描出なども学習させている。

欧米では飼い主の協力などにより遺体は学生教育にも有効に利用されているが、本邦では死生観の違いから手に入れることが非常に難しく、病理学の検体解剖においても同様の問題が存在する。この問題については附属動物病院は教育施設でもあることを理解してもらい、決してネガティブなイメージにならないように細心の注意を払いつつ協力を呼び掛ける、飼い主側にも剖検の情報以外のメリットを供与するなどの工夫が必要であるが、一方で継続的に実行するためには何かしらの財源が必要な状況である。

【デジタル教材によるシミュレーション】

3D解剖データの利用は解剖実習はもちろんのこと、実験動物の実習においても利用されている。その他、基礎実習では血管収縮や消化管運動のシミュレーターが利用されている。

デジタル教材は開発に非常に手間がかかる上、技術者の確保などが必要となるため自主開発が通常非常に困難であり、制作に関わる予算も一千万円を超える規模になることがしばしばある。したがって現状では予算規模が大きい海外の大学や医学等で販売されているものを購入することが現実的な路線かも知れない。

【おわりに】

代替法の導入や開発についてはいずれもまとまった予算が必要となるが、医学とは異なり獣医学では費用制限も大きい。そのため、できるだけコストを抑えた方法が要求され、特に私立大学では継続性も考慮した工夫が必要である。今回ご紹介したものは他大学でも採用されているものも多いかとは考えるが、いずれかが何かのヒントとなれば幸いである。

また、2022年度文部科学省大学改革推進等補助金(デジタル活用高度専門人材育成事業)「デジタルと専門分野の掛け合わせによる産業DXをけん引する高度専門人材育成事業」に本学の「最先端ICTによる動物・生命系デジタルデータを活かす産業界フロントランナー育成のための教育推進事業」が採択され、獣医学教育においてはいわゆるVRゲーム用のハードを用いた教材を現在開発中であり、動物の反応や手技の選択などを学生に「判断」させる、これまでにないシミュレーターを開発中である。

国公立私立を問わずいずれの獣医大学も苦勞していることとは思うが、限られた予算の中で年々新たな代替法を導入し、維持していくことには大きな困難を伴う。今後は動物看護師の国家資格化に伴いさらに代替法を実習教育に導入する流れが加速することと思うが、恐らくどの大学にも年に一度しか使わない物が数多く存在することになると予想される。個人的にはできる限りの教育コンテンツの共有化などを今後協議して進め、教材の維持だけでなく今後の獣医学教材開発の予算確保等につながる大きな波となっていくことを期待してやまない。

特集 1

日本大学における獣医学教育用シミュレーターの活用の現状について

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 浅野 和之

1. はじめに

動物福祉・愛護の観点から、獣医学実習で使用する生体を可能な限り減数する取り組みがなされており、3Rsの原則を遵守して実習を実施していくことが獣医学として求められている。したがって、模型やシミュレーターを活用することで、従前に用いられてきた生体を極力減数ないし廃止しながらも、これまでと同等ないし上回る教育効果を得るように各実習を工夫していかなければならない。

日本大学生物資源科学部獣医学科においても、各実習において様々な取り組みがなされている。その一端について現状を報告する。

2. 各実習におけるシミュレーターの活用例とその教育効果

以下にすべてではないものの代表的な実習における模型やシミュレーターなどに関する現状を簡単に解説する。

①実験動物学実習

実験動物であるラットやマウスにおいて、消化管や血管などの解剖学的特徴を理解するのにポリ塩化ビニル製動物実験手技訓練用モデルを使用している。これによって、動物実験手技を訓練することが可能であり、事前に動物の正しいハンドリングを習得することができる。また、不慣れな手技による被験動物へのストレスをなくし、実験者の咬傷リスクや精神的ストレスを緩和することが期待される。

②獣医解剖学実習

犬の解剖を目で見て体得するのに、図1に示した

ような頭蓋、肩関節、膝関節等の部分的骨格模型、心臓や肺の模型や糸状虫寄生模型、耳の模型を用いており、実物標本の構造理解における補助的効果が見込める。



図1. 獣医解剖学実習における犬の生体部分模型

③食品衛生学実習

貝毒の定量に関する実習では以前マウス等の実験動物を使用していたが、現在ではビデオに提供することで犠牲となる生体動物を削減することができた。これによって、在宅でも動画視聴による学習も可能となり、反復することで十分な理解が得られる。

④小動物内科学実習

採血や注射に関し、以前では生体を使用していたが、現在では図2に示すような代替モデルを用いて筋肉注射や橈側皮静脈からの採血の実習を行っている。これらを導入することにより、学生の心理的負担を無くして気兼ねなく何度でも反復して練習することが可能となり、技術習得効果が得られる。

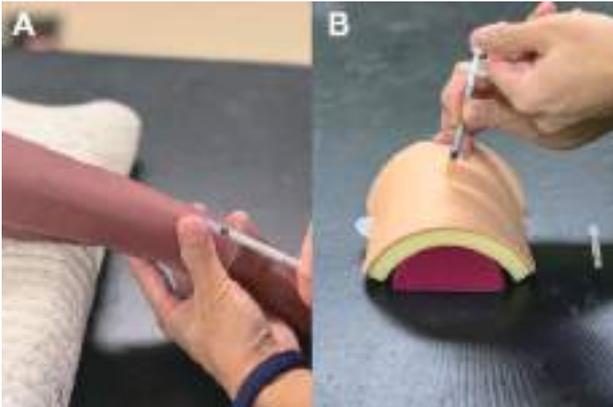


図2. 採血 (A) および筋肉注射 (B) 用の代替モデル

また、内視鏡においてもいきなり生体で練習するのではなく、図3のような犬のマーゲンモデルを用いて上部消化管内視鏡を操作することで手技の習得ができる。このモデルは生体に即した構造になっており、犬における実際の上部消化管内視鏡をイメージしやすくなっている。したがって、学生は繰り返し反復練習することができ、さらに総合参加型臨床実習等で直接上部消化管内視鏡を目で見ることができ、理解が深まる。



図3. 犬のマーゲンモデル (左上) とそれを用いて上部消化管内視鏡の実習を行っているところ

⑤小動物外科学実習

外科にとって必要不可欠な技術である縫合や結紮に関しては、犬の皮膚用モデルを用いて実際の手術器具を使用しながら縫合練習を行うことで技術の習得を図る(図4)。また、結紮練習台を用い、色の付いたヒモを用いて用手結紮を行うことで正しい結紮方法を理解しながら学ぶことができる。

麻酔に関しても図5のような犬のモデルを用いて



図4. 結紮・縫合の実習風景

麻酔管理の実習を行っており、外科手術に必要な麻酔を安全に行うため、生体情報モニターの解釈や人工換気の用事あるいは機械による調節方法などを習得できると同時に、小動物の吸入麻酔への理解を深めることができる。さらに、気管挿管や心肺蘇生についてもシミュレーターを用意し、反復練習が可能となっており、学生の理解度を深めることができる。



図5. 犬のモデルを用いた麻酔実習の風景

⑥産業動物臨床実習

子牛の模型を使うことで、頭部暗幕の被せ方、頭絡の着脱法、もやい結びの結び方、聴診部位の確認



図6. 子牛モデルを用いた産業動物臨床実習の風景

などを模擬体験することが可能である(図6)。このような実習を事前に行って技術習得しておく、学生の習熟度も高くなるだけでなく、実習に臨む学生の精神的な不安や負担を解消でき、次に行われる生体を用いた円滑な実習が可能となる。

⑦ 獣医臨床繁殖学実習

図7のような生体大の模型(成牛モデル)を用いて牛の直腸検査を模擬体験させ、生体内における子宮の解剖学的位置関係を把握させる。こうすることで、実際に生体に対して実施する際にはスムーズに直腸検査を行うことができ、学生および動物の負担を軽減することに役立っている。

また、難産の実習においては子宮モデルを活用し、その中に死産胎仔を入れて失位の診断や整復を模擬体験してもらうことで、各種難産の診断法や対処法を理解してもらうことができる。



図7. 成牛モデル

⑧ 獣医画像診断学実習

図8のように犬のマネキンを用いて胸部X線撮影法を体得する実習を行っている。これより、犬の保



図8. 犬のマネキンを用いた胸部X線撮影実習

定や撮影に適した位置、X線撮影機器の取り扱い、X線防護について理解を深めることができる。すなわち、生体の取り扱いに関して気にすることはなく、放射線防護上の安全性を高めることができ、学生がより集中して実習に臨むことができる。

3. 今後の展望

現在、医療においては新しい教育プログラムが創出され、科学技術の発達に伴い、仮想現実(VR)や5Gのモバイルネットワーク等を活用した新規トレーニング法の開発が進められている。例えば、ヘッドマウントディスプレイを装着して外科手術手技をVR化することで、臨場感溢れる訓練を遠隔地でも体験することができ、”いつでも、どこでも、何度でも”実習することが可能となる時代がやってくると思われる。そのような新規技術は獣医学に取り入れることはできるが、多大なコストも要求され、その経済的負担の解決法については知恵を絞らなければならない。今後の科学技術の発展によって視覚的や感覚的に双方向で実習教育が行われるようになり、高い教育効果を生み出すことが期待される。

4. さいごに

現時点では生体をすべて廃止して模型やシミュレーターだけで獣医学実習を完遂しているわけではない。生体を使わずに全実習ができることは理想的ではあるものの、それが第一義的ではない。模型やシミュレーターで代用することによって、生体を使用していた以前と同等の学習効果が得られる必要がある。むしろ、以前よりも高い教育効果が見込めないと、その実習において模型やシミュレーターが定着しない可能性がある。それらを導入することで学習効果が低下するのであれば、獣医学教育の衰退にもつながる。模型やシミュレーターの導入は学生が繰り返し擬似体験して知識や技術を獲得でき、しかも学生自身が積極的に学ぶ意識を高める効果が期待できる。それらを広く社会に浸透させることによって、獣医学を学ぼうとする学生を増やすことになり、獣医学を学ぶモチベーションを高める要因の一つになると推察される。今はまだそ

の取り組みは黎明期であるものの、後ろ向きではなく、積極的に情報収集してアイデアを出しあってより良い獣医学実習を構築していくことが求められる。獣医学教育の一環として実習は非常に重要であり、生体が変わるシミュレーターやモデルを効果的に導入するための予算を確保でき、それを実現・実践できる大学が学生に選ばれる大学になるのではないかとと思われる。

私立獣医科大学における 特色ある研究

ファージセラピー実用化への取り組み
～クラウドファンディングを利用した社会的課題解決への取り組み～

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医生化学ユニット 教授 岩野 英知

～フィールドワークから AI まで～
なんでもありの獣医環境毒性学

北里大学 獣医学部 獣医学科 毒性学研究室 助教 武田 一貴

獣医療における間葉系幹細胞治療の実用化に向けて

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医内科学研究室 准教授 手嶋 隆洋

ウイルス性状を利用した牛伝染性リンパ腫ウイルス制御に関する研究

麻布大学 獣医学部 獣医学科 伝染病学研究室 講師 村上 裕信

臨床応用可能な犬の iPS 細胞の開発と社会実装

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 枝村 一弥

特集2

ファージセラピー実用化への取り組み ～クラウドファンディングを利用した社会的課題解決への取り組み～

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医化学ユニット 教授 岩野 英知

大学における研究において、どのようなテーマで研究を行うか、それぞれの教員の所属する研究室、個性、考え方が反映されます。実用化を目指す研究について、既存の方法とは異なる新しい研究や、既存の概念を超える方法では、ある一定の成果をあげるだけでは実用化への道を切り拓くことは難しく、広く理解を求める発信力も必要かと考えられる。

今年度、我々はクラウドファンディングを利用してファージセラピーの研究の成果を発信し、一定の成果を得られたので、その研究内容の紹介とクラウドファンディングについてご紹介したい。

<薬剤耐性菌問題>

細菌感染症の治療は、1945年に臨床応用されて以降、長らく抗生物質に頼ってきた。一方、細菌はこの抗生物質に容易に耐性化し、それに対して人類は新たな抗生物質を開発するというやり方で対応してきたが、その‘いちごっこ’の状態に勝利するゴールは見えず、このままでは2050年には薬剤耐性菌による世界中の死亡者数は、ガンによるものを超え、年間に1000万人以上となると試算されている¹⁾。このような状況において、ファージセラピーがその対策の切り札として注目されている。

<ファージセラピーとは？>

自然界には多くの種類のファージが存在し、それぞれの細菌に特異的なファージが存在する。ファージは宿主細菌膜上のレセプター分子を認識して自身の頭部に格納しているDNAを細菌内に送り込み、細菌の持つシステムを利用して娘ファージを大量に作り出す。そして細菌膜を壊して娘ファージが出て

ることにより細菌は死滅する(図1)。このファージは、ペニシリンの発見より13年前の1915年に発見され、それ以降当時のソ連や、東欧諸国では盛んに感染症治療への開発が行われ、現在でも実際にヒトへ応用している^{7),8)}。特にジョージア(旧ソビエト連邦(旧グルジア))では、エリアバ研究所(1923年にGeorge EliavaとFelix D'Herellにより設立)が設立され、自然界由来の多くのファージを保有し、現在においても人への治療を行っている。しかしながら世界的な製剤の基準を満たし、実用化されているファージ製剤は未だなく、各国で開発が盛んになってきている。

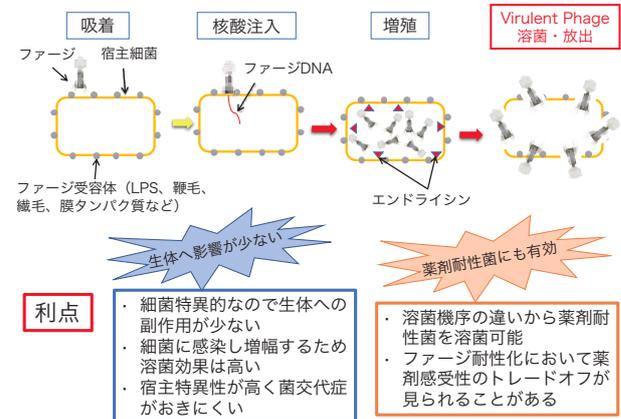


図1. ファージの感染様式とファージセラピーの利点

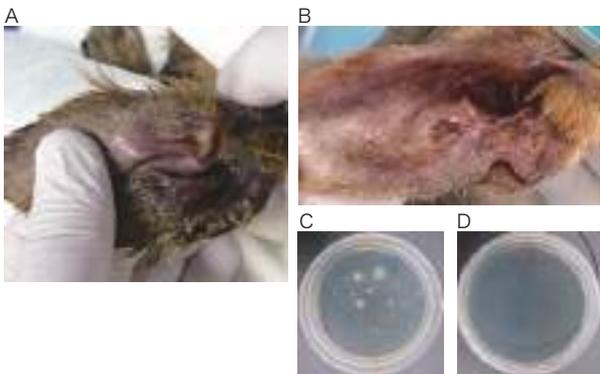
<パターンソン症例>

2016年、多剤耐性のアシネトバクターの全身感染による危篤状態からファージの全身投与によって復帰したパターンソン症例が報告され²⁾、かなりのインパクトを世界中に与えた。それ以降、様々なファージ製剤開発のベンチャー企業が世界各地で設立され、また、欧米の各国では、Expanded Access (拡

大アクセス制度)やCompassionate Use (人道的使用)によるファージセラピーの緊急使用による臨床応用例が急激に増加している。

＜伴侶動物におけるファージセラピー臨床試験＞

我々のグループでは、ファージセラピーの実用化に向けて実験室レベル、感染モデル動物試験を積極的に行ってきた。また昨年、日本で初めてのファージセラピーの臨床試験を行える体制を整え、緑膿菌による犬の難治性外耳炎においてファージセラピーによる治療成功を取めた。本症例では多剤耐性の緑膿菌による極度の炎症状態において、その緑膿菌株に有効な野外ファージのカクテル化剤を変更しながらおよそ3週間の治療により症状を劇的に改善することに成功した(投稿準備中)。この臨床試験においては、実験室レベルで見出せるファージ耐性が臨床症例の中で容易に起こり得ることを再認識することとなり、しかしそれに対応できるファージカクテルにより、対応が可能であることが明らかとなった。



A:治療前の耳の状態。B:治療後の耳の状態。C:治療前の細菌コロニー(全て緑膿菌)。D:治療後の細菌コロニーは検出限界以下

図2. 犬難治性外耳炎に対するファージセラピー臨床試験

＜クラウドファンディング＞

基礎研究で得たデータをどのように実用化まで結びつけて行くか?この答えについては、我々もまだ霧の中を進んでいる状況である。ただ、これまでの我々の研究成果においても、ある細菌種に対するファージの殺菌能力については、かなりの精度と効果を実感しており、どうにかして実用化への道筋を

歩んでみたいと強く願っていた。前述のように海外では、パターソン症例を初め人への臨床応用例がいくつも報告され、実用化への動きはかなり加速してきている。そこで、前述の犬難治性外耳炎へのファージセラピー応用の成功例を踏まえ、クラウドファンディングを行い、症例確保、予算的な担保、また何よりもファージセラピーを世の中に人に認知してもらうことを趣旨として挑戦した。



図3. ファージセラピーのクラウドファンディングのWebサイトより

我々は当初、クラウドファンディングについて知らないが多かったのであるが、READY FORという老舗の会社に登録する形で行った。クラウドファンディングの簡単な概要について以下に記す(https://readyfor.jp/projects/Rakuno_Phage_Therapy)。

1. 2ヶ月間で初期の目標額達成により、支援金がいただける(今回は7/1~8/29)。
2. プロジェクトの内容を分かりやすく公開し、情報をアップしていく(今回は、同時に臨床試験も行っており、その情報を随時発信)。
3. 支援が集まるごとに応援メッセージが来るのでそれに御礼などを記載していく
4. 達成した後は、それぞれにリターンを返していく(グッズの送付や、情報の配信、セミナーの開催など)

結果として、最初のゴールの700万円を突破し(図4)、10,557,000円の支援金をいただくことになり、その他サイト訪問者数は5408人、支援者数は304名となり、当初の予想を上回る結果となった。



図4. クラウドファンディングの目標設定と達成度

クラウドファンディング期間中に、犬難治性外耳炎へのファージセラピーも行った。連日、細菌のファージ感受性をモニターしながら臨床試験を行った。本症例は、大腸菌と緑膿菌の混合感染であり、ファージをカクテル化して臨んだ。本症例では、長期の炎症により耳道内の表皮の状態が悪く、患部の細菌へファージが届きにくい状況が治療を困難にしていた。このため丁寧な洗浄と共に、適合するファージを選別しながらファージセラピーを行った。その結果、およそ3週間の治療により症状は改善され、最終的には抗菌薬も投与することで完治した。このような結果は、in vitroの実験では、経験できないことであり、今後とも臨床試験を積み重ねて、実用化に向けた取り組みを続けて行き、社会へも広く発信して行きたい。



図5. 臨床試験における耳道内洗浄と状態の確認検査

<ファージセラピーの課題>

薬剤耐性菌への切り札としてファージセラピーは期待されているが、ファージセラピーの臨床応用の可能性を図としてまとめた(図6)。

薬剤耐性菌に対するファージセラピー

▷ ファージカクテル化の設計が重要

- 多様性の担保(宿主認識部位、溶菌活性、耐性化など)
- ファージ耐性化を見据えた設計
- ファージ耐性化に伴う薬剤感受性のトレードオフを見越した薬剤との併用

▷ 期待される効果

- 細菌叢を乱さずに正常化へ
- 薬剤耐性菌の出現を抑えることができる
- 抗菌薬を温存できる

このように、薬剤耐性菌に対するファージセラピーはもちろんであるが、菌種特異的なファージの感染特性を考えると病原細菌のみをターゲットとして正常細菌叢をコントロールすることも可能であろう。どちらにしてもファージは菌株レベルで多様性もあるため、ファージカクテルの設計が鍵を握る。また、ファージによる攻撃は細菌の容易なファージ耐性化を生むが、その多くはゲノムレベルの変化(変異・欠失)を伴っており、その結果、病原性や薬剤感受性などとのトレードオフにより我々にとって有利な状況をもたらすこともあり得る。

薬剤耐性菌に対するファージセラピー

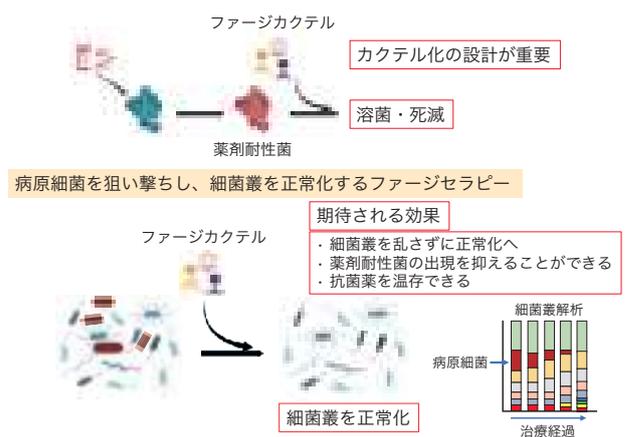


図6. ファージカクテルの設計のポイントとファージセラピーの期待される効果

今後さらに、細菌とファージの多様性、その感染メカニズムの深い理解により、効果的なファージセラピーの実用化が期待される。また我々は、日本におけるファージセラピーの社会実装を目指し、昨年、

日本ファージセラピー研究会 (<https://sites.google.com/view/jp-phage-therapy>) を立ち上げ第 1 回の研究集会を開催した。

＜おわりに＞

あっという間のクラウドファンディングの取り組みであったが、研究をチームで取り組む大事さを実感し、協力してくれる仲間、また応援してくれた大学組織には感謝したい。また、この取り組みにより多くの資金を得ることに成功したが、その資金獲得よりも、ご支援いただいた多くの支援者の皆さんの熱い気持ちを背負って、さらに研究に邁進したいと強く感じることとなった。

- 1) O' Neill LJ. : Review on Antimicrobial Resistance. 2014;[https://amr-review.org/sites/default/files/AMR Review Paper -](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Final.pdf).
- 2) 藤木純平, 樋口豪紀, 岩野英知 : ケミカルタイムス, 2018; 250 : 25-31.

特集2

～フィールドワークからAIまで～ なんでもありの獣医環境毒性学

北里大学 獣医学部 獣医学科 毒性学研究室 助教 武田 一貴

1. はじめに

北里大学獣医学部毒性学研究室では、毒性学の中でも環境汚染物質がヒト・野生動物に与える影響に着目した「環境毒性学」を主体に研究を推進している。化学物質による環境汚染問題は沈黙の春のDDTに端を発し、ダイオキシン・PCB・PM2.5と次々に深刻な生態系への影響が報告されているが、令和の世になってもなおPFASやマイクロプラスチックなど新興物質が問題となっており、近年SDGsという形でも国際的な課題として解決に向けた取組みが為されている。

さて、この環境毒性学、実は獣医学と相性がいい(!?) 事をご存知だろうか。毒性学の特徴を表した言葉に「毒性学は総合格闘技」というものがある。そもそも毒性影響は薬理作用と異なり生体のどこに出現するかは非特異であり事前に予測する事は困難である。このため動物実験や病理組織学的検索での全身毒性評価、診療的バイオマーカー測定、毒性メカニズム解明のための分子生物学実験…と幅広い手技での評価が不可欠である。そして、今列举した実験を見比べていただいただけのお気づきかと思うが、これらはどれも獣医学で学ぶ知識ばかり！ 広く浅くと言われがちな獣医学でもあるが、その分生体全てへの影響を評価する毒性学、とりわけ幅広い種差を有する野生動物も対象とする環境毒性学についてはこのような獣医学的観点が大きな力を発揮する。

当研究室の環境毒性学研究の特色を一言で表すと、フィールドワークからAIまで使えるものは何でも使って地球規模の課題解決に挑む総合格闘技型の研究である。ここで現在当研究室で行っている2つの研究プロジェクトの紹介をしたい。

2. 再生紙インク成分の魚類への影響評価

環境保護に際して紙資源のリサイクルは盛んに行われており日本では現在紙資源リサイクル率が80%を超えている。一方で再生紙工業では古紙を融解・洗浄する過程でインク成分が排水へ流出する事があり、インク由来有機化学物質による水圏生物への影響が懸念される。そこで、これまで日本で検出されたインク由来感熱増感剤関連物質 (SRCs) 11物質¹ について、*in silico*分子ドッキングによるダイオキシン様毒性のスクリーニング及びゼブラフィッシュ胚を用いた急性毒性試験による毒性評価を実施した。

分子ドッキングとは、化学物質とタンパク質・核酸の結合ポーズ・結合力をそれぞれの立体構造から予測計算するシミュレーション手法で、創薬研究での初期スクリーニング等に利用されている。本研究ではダイオキシンなど有機汚染物質の主な標的受容体である芳香族炭化水素受容体 (AhR) とSRCs11物質について結合力を評価した。これに際し、ゼブラフィッシュ等魚類のAhR立体構造は未解明であったため本研究では深層学習ベースのタンパク質立体構造予測アルゴリズムAlphaFold2を用いてゼブラフィッシュAhRの立体構造を構築した (Fig. 1)。

ドッキングシミュレーションのスクリーニングの結果、SRCsの多くはAhR結合性を有する事が示唆された。そのうち結合力の比較的高い4物質を用いゼブラフィッシュ胚への急性毒性試験を実施した。

その結果、SRCsのうち感熱増感剤としてベンジル2ナフチルエーテルはAhR陽性対照リガンドと比肩する程の強いAhR作動性を有するうえに、高濃度曝露での循環器催奇形性を発揮する事が明らかになった。

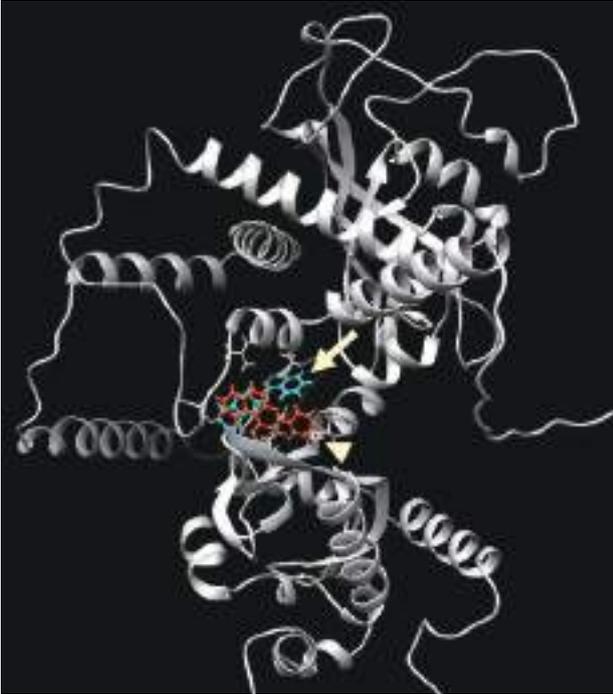


Fig. 1 AlphaFold2で構築したゼブラフィッシュ AhR2 立体構造と分子ドッキング像。矢印(シアン)は SRCsの一つであるベンジル2ナフチルエーテル、矢頭(マゼンタ)は AhR 典型的リガンドのβナフトフラボン。ベンジル2ナフチルエーテルもβナフトフラボンと類似した結合ポーズで AhR に結合した。

ベンジル2ナフチルエーテルは日本でも年間1000トン以上生産されている主要な感熱増感剤の一つだが、現在までに魚類への毒性影響の報告はなかった。本研究からこの物質も催奇形性や AhR 作動性を有する事が明らかになったため、ベンジル2ナフチルエーテルを含む SRCs の正確な環境放出量や生態系への影響をより詳細に評価する必要があると言える。

3. 小笠原諸島外来ネズミの殺鼠剤感受性評価

小笠原諸島はアカガシラカラスバトなど固有の生態系で有名だが、外来種による生態系の攪乱が問題となっている。特に侵襲性の高いネズミ類の駆除は不可欠であり、現在までに環境省主導の抗血液凝固系殺鼠剤(ダイファシノン含有餌)散布が実施されてきた。これらの作用機序はビタミン K エポキシド還元酵素(VKOR)阻害による出血毒性である。しかしながら度重なる殺鼠剤散布により VKOR 遺伝子変異や代謝能向上により抵抗性を獲得した個体(スーパーラット)が発生する事例も報告²されてい

るため、小笠原の外来ネズミにおける殺鼠剤感受性を評価する必要がある。そこで、小笠原父島にて2022年2月に外来クマネズミを捕獲、*in vivo*ダイファシノン投与試験による薬物動態学/薬力学的解析を実施した(Fig. 2)。



Fig. 2 小笠原父島大村地区でのネズミ捕獲用かご罠の設置風景。渡航期間中13匹の捕獲に成功し、8匹で投与試験に成功、3匹を無処置群とした。

また、比較対象としてSDラット及び、殺鼠剤感受性クマネズミクローズドコロニー、殺鼠剤抵抗性クマネズミクローズドコロニーを用いた。血液凝固時間を比較すると小笠原野生群ではダイファシノン投与後の血液凝固時間遅延が生じづらい傾向を有する事が明らかになった(Fig. 3)。

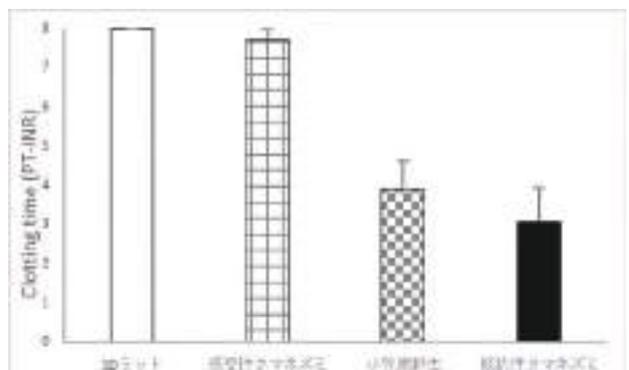


Fig. 3 ダイファシノン投与48時間後の血液凝固時間(平均+標準誤差)。野生群はSDラット、感受性クマネズミより有意に低い血液凝固時間を示した(Tukey Kramer's HSD test, $p < 0.05$)。

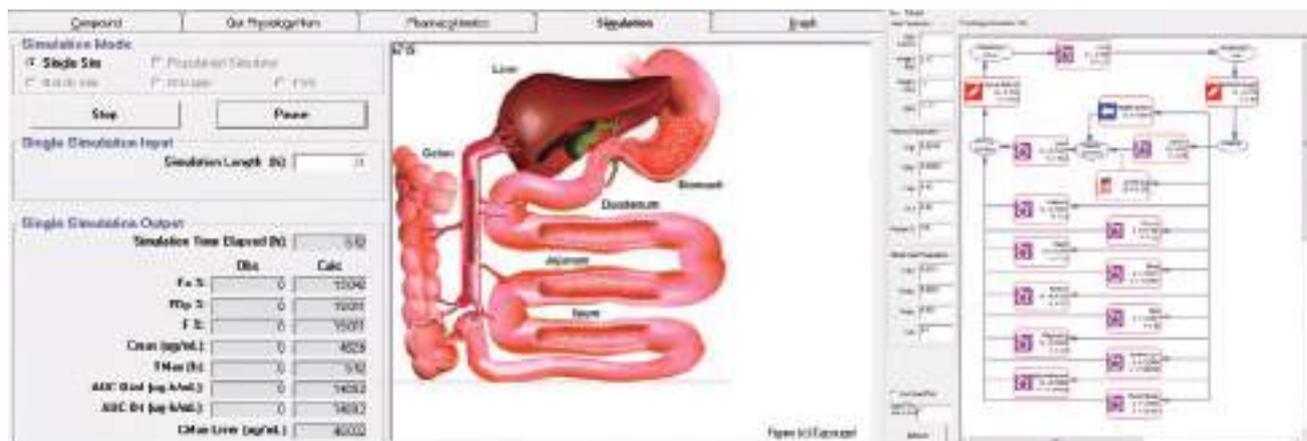


Fig. 4 GastroPlus® 9.8.3を用いた生理学的薬物動態(PBPK)モデリング。本研究では消化管吸収・臓器移行・肝P450代謝活性等のパラメータを最適化し各ネズミ系統のダイファシノン薬物動態実測値に対して一番良好な条件を設定する事で各ネズミの生理学的性状の考察を実施した。

そこで、野生群の殺鼠剤低感受性傾向の原因を評価するために薬物動態解析及び、生理学的薬物動態(PBPK)モデリングを実施した(Fig. 4)。殺鼠剤抵抗性コロニー群は既報²と同様に高いクリアランス能とVKOR遺伝子変異を有していたのに対し、小笠原野生群はいずれの個体もVKOR変異を有しておらず、クリアランスも感受性コロニー群とほぼ同値であった。PBPKモデリングから、野生群では肝代謝能は高くないものの消化管からの吸収が遅延している事が示唆された。小笠原野生群が殺鼠剤に抵抗性を実際に有するかは1か月間の殺鼠剤喫食試験による致死性で確定する必要があるが、本研究から2022年現在の小笠原野生クマネズミは既報にない特徴的な性状を有する事が明らかとなり、生体レベルでの殺鼠剤感受性アセスメントの重要性が浮き彫りになった。

謝辞

今回紹介しました研究は北海道大学大学院獣医学研究院、帯広畜産大学獣医学研究部門、国立環境研究所生物多様性領域、東京工業大学情報理工学院、イカリ消毒株式会社技術研究所、NPO法人エバーラスティングネイチャーアジア、一般財団法人自然環境研究センターとの共同研究として実施致しました。また、本研究は日本学術振興会科研費(JP20J01553, JP21K14988, JP21H04919)、環境省・(独)環境再生保全機構の環境研究総合推進

費(JPMEERF20214R02)の助成を受けました。この場を借りて御礼申し上げます。また、本研究遂行に際し尊い命を捧げてくれた動物達のご冥福をお祈り致します。

参考文献

1. M. Terasaki et al., *Science of The Total Environment*, V493(15), pp156-161, 2014
2. K. Takeda et al., *Pesticide Biochemistry and Physiology*, V134, pp1-7, 2016

研究成果発表

上記の研究成果は以下の学会にて研究室所属学生が口頭発表を実施している(論文投稿準備中)。

1. 環境化学物質3学会合同大会, ゼブラフィッシュを用いた増感剤関連物質の芳香族炭化水素受容体(AhR)活性化能の評価, 2022年6月(SETAC賞受賞)
2. 第165回日本獣医学会学術集会, 小笠原諸島の外来クマネズミに対する抗血液凝固系殺鼠剤ダイファシノンの薬物動態・薬力学(PK/PD)解析による感受性評価, 2022年9月(野生動物分科会優秀発表賞受賞)
3. 第28回野生動物医学会大会, 2022年に捕獲した小笠原諸島父島の外来クマネズミにおける殺鼠剤ダイファシノンの薬物動態・薬力学(PK/PD)解析による感受性評価, 2022年9月(最優秀賞受賞)

特集 2

獣医療における間葉系幹細胞治療の実用化に向けて

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医内科学研究室 准教授 手嶋 隆洋

はじめに

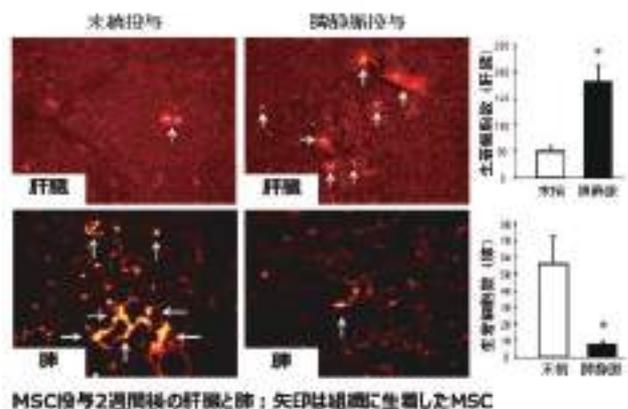
幹細胞のひとつである間葉系幹細胞 (MSC) の研究は、1960年代後半にFriendstein等が骨分化能と増殖能をもつ線維芽細胞様の接着性細胞の分離に成功したことに始まり、1991年にCaplanがMSCと命名した。2006年には、International Society of Cell TherapyからMSCと定義するためのminimum criteriaとして3項目：①接着系の細胞、②特徴的な細胞表面マーカーの発現、③骨、軟骨、脂肪細胞への分化能を有している、が発表され、今日ではMSCを確認する指標として広く普及している。

「幹細胞」と言えば、iPS細胞から作製した組織や臓器の移植・再生が連想されるが、MSCを用いた幹細胞治療には、炎症抑制、免疫調節、血管新生、そして組織修復効果が期待されている。MSCには、様々な因子 (サイトカイン, ケモカイン, 成長因子, エクソソーム, miRNA など) を分泌する特徴があり、治療効果の大部分をこれら分泌因子のパラクライン作用が担っていると考えられている。これまで獣医療においては、骨関節炎や脊椎疾患、乾性角結膜炎、炎症性腸疾患、歯肉口内炎などの炎症性疾患を中心にMSCを用いた幹細胞治療が試みられており、限定的ながらも実際の臨床例に対する治療効果も報告されている。本稿では、MSCを用いた幹細胞治療の課題と期待を交えながら、我々のMSCに関する研究内容を紹介する。

障害部位へ遊走し生着するのか？

全身性に投与されたMSCは生体内の障害部位を探し当て、自発的にその部位へと集積する「ホーミング」という能力をもつとされている。そのため、

局所投与が困難な臓器であっても、静脈投与によってMSCを標的臓器に到達できると考えられている。我々は、急性肝障害モデル犬に対するMSCの治療効果を解析するなかで、投与ルートによる生着細胞数の違いを検討した。本研究では、急性肝障害を誘発した犬に、他家由来の脂肪由来MSC (ADSC) を静脈内投与もしくは脾静脈内投与し、肝臓への影響と生着細胞数を評価した。血液化学検査における肝障害 (ALT, AST) の指標は、投与ルートにかかわらずADSC投与によって明らかに改善が促進された。肝臓組織の変化としては、脾静脈内投与によって誘導される肝臓の炎症性サイトカインの減少、組織修復にかかわる因子の増加、線維化の程度は末梢投与した場合よりも優れていた。また、ADSCを標識することで肝臓内に生着した細胞を追跡した結果、末梢投与したADSCの大部分は肺でトラップされており、肝臓へのホーミング現象は認められなかった。

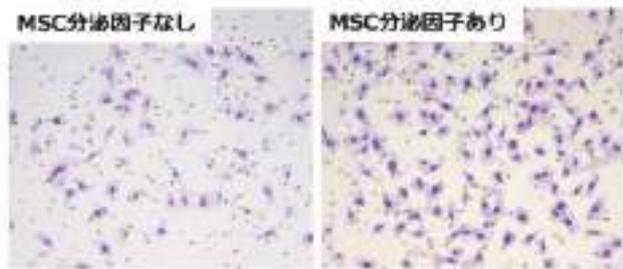


同様の結果が、マウスの骨髄から分離したMSCでも報告されている。骨髄から直接分離したMSCでは全身の臓器に遊走し生着するのに対して、分離後に培養増殖したMSCでは肺でトラップされ期待さ

れる遊走はみられなかった。今後、障害部位への効果的な生着を実現するためには、ホーミング現象の詳細な検討を重ね、培養増殖後のMSCを選別する必要があると考えている。

腫瘍症例への投与は適応なのか？

MSCの臨床応用を模索するなかで、腫瘍に対する適用の可否は獣医療に限らず非常に興味深い点である。機能的には抗腫瘍効果と腫瘍促進効果の相反する機能を併せ持つため、人医学分野を中心に様々な腫瘍で研究が進められているが、現在は見解の一致が得られていない。肝障害モデルに対するMSCの治療効果が確認できたことから、我々は犬の肝細胞癌細胞の成長に与えるADSC分泌因子の効果を検討した。その結果、ADSCの分泌因子を感作させた肝細胞癌細胞の増殖能と浸潤能は顕著に亢進し、腫瘍促進効果が活性化する結果であった。本検討のみで、腫瘍症例に対する使用の是非を結論付けることはできないが、現時点では、腫瘍症例に対するMSCの投与は控えるべきと考えている。

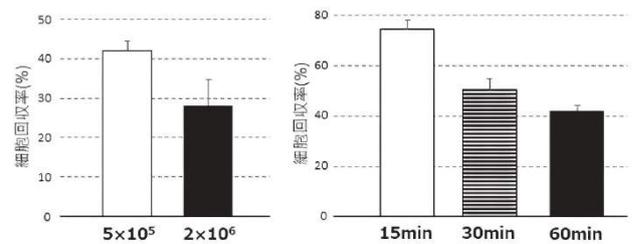


トランスウェルを用いた肝細胞癌細胞の浸潤アッセイ

最適な静脈内投与の方法は？

犬や猫を対象としたMSCのin vivo研究の多くは、 $1-2 \times 10^6$ cells/kgの細胞数を投与している。しかし、獣医療を対象とした投与細胞数の評価はほとんど検討されておらず、おそらく人での研究を参考に、投与細胞数を設定していると思われる。また、具体的な投与プロトコル（細胞濃度や投与時間）に関しても詳細な報告がないため、我々は静脈内投与を想定した場合の、最適な細胞濃度と投与時間を検討した。初めに、デバイスの評価として、シリンジポンプと点滴バックを利用した輸液ポンプを比較した結果、シリンジポンプでは回収率（調製した

細胞数に対して、実際に生体内に投与される細胞数の割合）に大きな変動が生じたのに対して、点滴バックを利用した方法では安定的な回収率が得られた。続いて、細胞濃度 ($0.5-2 \times 10^6$ cells/ml) と投与時間 (15-60分間) を比較した結果、細胞濃度が低密度なほど、回収率や細胞生存率は安定しており、短い投与時間で完了した方が高い細胞回収率であった。15分間の投与時間であれば、75%程度の細胞回収率であったのに対して、60分間で投与した場合には全体の40%ほどの細胞しか投与されない結果であった。これらの検討をふまえ、臨床での投与の際は、 5×10^5 cells/mlに調製した細胞懸濁液（投与細胞数： 2×10^6 cells/kg）を15分間で投与するプロトコルを我々は採用している。



細胞回収率の比較：細胞濃度(左)と投与時間(右)

脂肪腫由来MSCの可能性

MSCを利用した幹細胞治療の利点として、自己由来の細胞だけでなく、他家由来（違う個体から分離した）の細胞を投与可能な点が挙げられる。自己由来の細胞投与が理想的ではあるが、実際の臨床では、骨髄や脂肪から分離したMSCを治療に適した細胞数にまで培養増殖させる期間を短縮可能な他家由来MSCのニーズは非常に高い。現在は、健康なドナーの協力のもとに、脂肪を切除しMSCを分離培養しているが、動物福祉の観点からは最良な方法とは言い難い。そこで我々は脂肪腫に着目し、脂肪腫から分離したMSCの性状解析を実施した。

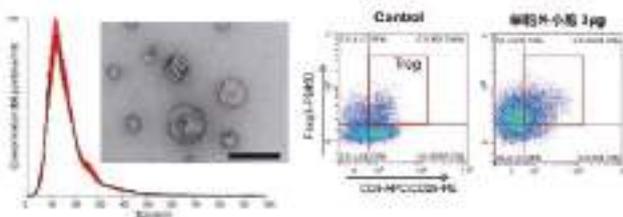


脂肪由来MSC(左)と脂肪腫由来MSC(右)

脂肪腫から分離したMSCの細胞増殖能は、正常な脂肪組織から分離したMSCと明らかな違いはなく、個体によっては優れている細胞もあった。また、細胞表面マーカーや分化能についても脂肪腫から分離した細胞はMSCの特徴を保持していた。さらに、細胞が分泌する液性因子を網羅的にプロテオーム解析した結果、検出された約1,900種類の分泌因子の組成に明らかな違いはなく、MSCに代表的な分泌因子の分泌量にも違いはみられなかった。その後の研究から、脂肪腫から分離したMSCに造腫瘍形成能は認められなかったことから、脂肪腫から分離したMSCの安全性に明らかな問題はないと考えている。摘出後に廃棄する脂肪腫の再利用はドナーの削減につながるため、新たな細胞ソースとして現在さらなる機能解析を進めている。

細胞自体の投与は必要なのか？

MSCに求める治療効果の大部分は、MSCの分泌因子に依存している。そのため近年では、細胞自体を投与しなくとも、MSCの分泌因子を投与すれば同等な治療効果が期待できると考えられている。また、MSCが分泌するエクソソームにもMSC自体と同等な治療効果があることが示されつつある。そこで、我々はMSCが分泌するエクソソームがCD4+T細胞を中心とした免疫細胞に与える効果を検討した。培養上清に含まれるMSC由来の細胞外小胞を単離し、免疫細胞と共培養した結果、細胞外小胞の濃度依存性にCD4+T細胞の増殖能は抑制され、アポトーシスの誘導率が上昇した。また、フローサイトを用いた細胞内サイトカインの解析の結果、Th1, Th17に対しては抑制効果を示し、Th2, Tregに対しては活性効果を示す結果が得られた。MSCの代替法として、エクソソームや細胞外小胞を投与する場合に必要な粒子数や濃度、in vivoでの効果



MSCが分泌する細胞外小胞(左)によるTregの活性化(右)

については今後の検討課題であるが、細胞投与に伴う細胞塞栓や免疫拒絶といった副作用を回避する方法として、エクソソームをはじめとする分泌因子に限定した投与は、今後さらに有用性が高まると考えている。

糖尿病治療を目指したインスリン産生細胞の作製

当初、MSCの分化能は骨、軟骨、脂肪などの中胚葉組織に限定されると考えられていた。しかし、研究が進むにつれ、神経細胞や肝細胞、膵β細胞への分化も可能なことが報告されており、近年では再生医療における細胞ソースとしての利用も期待されている。そのひとつとして、MSCから作製したインスリン産生細胞の移植による糖尿病治療は盛んに研究されており、マウスやラットのモデル動物を対象とした研究では、良好な治療成績が報告されている。獣医療では、我々も含めて複数の研究グループが犬のMSCからインスリン産生細胞を分化誘導させることに成功している。また、近年では犬の糖尿病モデルを対象とした研究成果も報告されており、細胞移植による糖尿病治療の確立が近づきつつある。現在我々は、インスリン産生細胞への分化誘導効率の向上と誘導後の細胞機能に優れた細胞ポピュレーションの特定を目指して研究を進めている。



MSCから分化誘導したインスリン産生細胞(左)と糖尿病マウスへの細胞移植(右)

本稿では、我々のMSC研究成果の一部をダイジェストとして取り上げた。MSCの特性や機能については、未知な部分も多く残っているが、抗炎症効果や免疫調節機能は幅広い疾患に対する適応が期待され、臨床研究が世界中で展開されている。我々は獣医療におけるMSCを利用した幹細胞治療の実用化を目指して、今後も機能解析を中心とした基礎研究から臨床研究に至るまで幅広く取り組んでいきたいと考えている。

特集2

ウイルス性状を利用した 牛伝染性リンパ腫ウイルス制御に関する研究

麻布大学 獣医学部 獣医学科 伝染病学研究室 講師 村上 裕信

はじめに

家畜伝染病予防法の届出伝染病に指定されている牛伝染性リンパ腫 (BL) の大部分は牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) 感染に起因する地方病性牛伝染性リンパ腫 (EBL) に分類される。BLV感染牛の多くは不顕性感染となり、EBLの発症率は数%と非常に低いが、BLV感染は乳生産量および繁殖成績の低下等の経済的損失をもたらす。さらに、我が国におけるBLV感染率は30～40%と非常に高いことからBLV感染拡大は畜産業において大きな懸念となっている。

これまでに、BLVゲノムの変異頻度が極端に低いため、そのわずかなBLVゲノムの遺伝的多様性が伝播性や病原性にどのような影響をもたらすかという研究は宿主因子に関する研究と比較して非常に少なかったが、最近の著者らの研究結果から、わずかな変異がウイルス性状を大きく変化させることがわかってきた。そこで、これまで著者が行ってきたBLV野外株のウイルス性状解析とその応用について紹介する。

BLVのウイルス性状

BLVの遺伝的多様性は他のウイルスと比較すると極めて低いことが報告されている一方で、現在12の遺伝子型が報告されており、各遺伝子型特有の変異が確認されている。しかし、この変異の多くはウイルスの病原性や伝播性などのウイルス性状にどのように関与する変異であるかは不明である。そこで、このような野外のウイルスで確認される変異がウイルス性状にどのような影響をもたらすのかを調べた。最初に、特徴的なウイルスを分離することを

目的として、BLV感染牛の血中のプロウイルスゲノム量 (PVL) を経時的に調べて、その推移が特徴的な個体を探索した。その結果、PVLが経時的に低値を示す個体を見出した。この個体に感染しているBLVゲノム全長を決定したところ、BLVのG4遺伝子に12塩基の欠失が認められる株であることがわかった。この欠失はフレームシフトを伴わない4つのアミノ酸残基の欠損を引き起こす変異であった。この変異がウイルスにどのような影響をもたらすのか調べるために、このウイルスゲノムをクローニングした感染性分子クローンを作成し、ウイルス分離を行った。分離したウイルスの性状を解析した結果、ウイルス産生を完全に阻害する変異ではないが、ウイルス産生量の低下を招く変異であることが明らかになった(1)。更にこの変異に関する解析を行った結果、G4遺伝子は効率的なウイルス放出を担っており、その機能が阻害されていることによりウイルス産生効率が低下していることが明らかになった(2)。

次に、ウイルスゲノムが欠失していない完全長のウイルスゲノムをもつ株間でウイルス性状が変化するかを明らかにするため、野外のBLV感染牛のBLVゲノム全長を解析した。ゲノム配列情報をもとに解析を行った結果、すべての株の遺伝子型は国内で主流であるIであることが明らかになり、それらウイルスの変異率は過去の報告通りゲノム全体で極めて低かった。しかし、その低い変異率であっても遺伝的にA～Cの3グループに分けられることが分かった。それらグループにおいて、ウイルス性状がどのように違うかを確認するために、ウイルスゲノム全長をクローニングした感染性分子クローンを作成し、*in vitro*におけるウイルス産生量を確認し

た。その結果、グループA、B、Cの順にウイルス産生量は低くなることが明らかになった。このことから、各グループでウイルス産生量が異なっており、わずかな変異であってもウイルス性状を変化させることが明らかになった(3)。

ウイルス性状と伝播性

上記で明らかになったウイルス性状の違いがどのような影響をもたらすのかを明らかにするため、農場の感染状況とウイルス性状を解析した。解析には、国内の1農場で飼育されているBLV感染牛の血液サンプルを用いた。それら全てからBLVゲノム配列の決定および感染性分子クローンを作出し、ウイルス産生量を各株で測定した。その結果、ウイルス産生量が高い株がその農場の大半を占めており、どのように感染が広がったかを予測するためにウイルス株のハプロタイプを解析した結果、ウイルス産生量が高い株が農場に広がっていったことが予測された。そのため、ウイルス産生能力と伝播性は関連性があることが示唆された。また、このウイルス産生能力が高い株に感染することで、腸内細菌叢の一部の細菌が変化していることが明らかになり、感染するウイルス株により宿主の腸内細菌叢が変化することも示唆された(4)。

このウイルス産生能力はどのように決定されるか明らかになれば、簡便に高伝播性株を検査することが可能になるため、ウイルス産生能力とウイルスゲノムの変異を解析した。その結果、ウイルス産生量が高い株で共通した変異が複数認められた。次に、それらの変異が実際にウイルス産生量に影響をもたらすか調べるために、ウイルス産生能力が異なる株のゲノムを組換えたキメラウイルスを作出し、それらのウイルス産生量を測定した。その結果、LTR領域の組換えがウイルス産生量に変化をもたらしていることが明らかになった。さらに、ウイルス産生量が高い株では、このLTR領域の175番目の塩基がTからCに(T175C)変異していた。そこで、T175C変異をウイルス産生量の低い株に導入し、ウイルス産生量を解析した結果、その量は有意に増加することが明らかになった。また、逆の変異である

C175T変異をウイルス産生量の高い株に導入すると有意にウイルス産生量が低下したことから、175番目の塩基置換がウイルス産生量を大きく変化させる事がわかった(5,6)。

ウイルス性状と病原性

上記で解析したウイルス産生量が高い株の伝播性や病原性が変化しているか調べるため、175番目塩基がCである株(175C株)が高い病原性を有するか調べた。その結果、175C株感染牛がEBLを高率に発症する傾向は認められなかった。そこで、各分離株の病原性を調べるために、*in vitro*でがん化の指標の一つである形質転換を誘導するか調べた。その結果、175C株の形質転換能が他の株より有意に高くはなかった。一方、形質転換を引き起こす株はEBL発症牛から分離された株が有意に多いことがわかった。したがって、ウイルス産生量が高い高伝播性株と形質転換を引き起こす株は同じ変異で決定づけられていないことがわかった。したがって、BLVの伝播性と病原性は独立した要因により制御されており、少なくとも4つのグループに分類可能と考えられた(図1)。

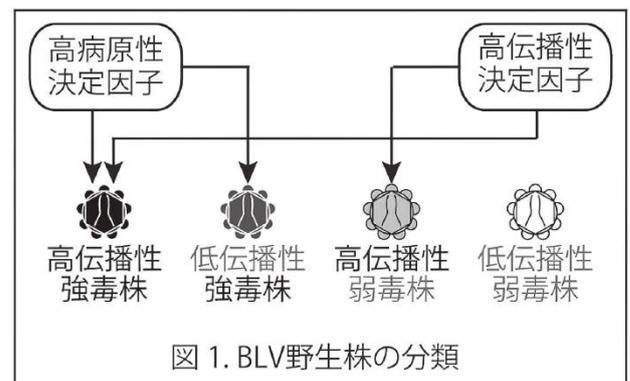


図1. BLV野生株の分類

次に、病原性の高い株(強毒株)と低い株(弱毒株)間でどのような変異とウイルス性状を有しているのかを解析した。その解析にはEBL発症牛および未発症牛から作出した感染性分子クローン及びそれらを組換えたウイルスを用いて、形質転換誘導の有無を調べた。最初に、形質転換する株で特徴的な変異を調べた結果、形質転換を引き起こす株の多くで共通の変異は認められず、病原性は多様な変異により決定されることが考えられた。一方で、BLV感

染細胞のRNA-seq解析の結果から、形質転換を誘導する株で異なる変異を有していても類似した遺伝子発現パターンを示すことが明らかになった。その遺伝子発現パターンは弱毒株感染細胞では、抗ウイルス反応に関連する遺伝子群の発現量が上昇している一方で、強毒株感染細胞では、非感染細胞と同レベルの低い遺伝子発現量であった。このように、強毒株および弱毒株で宿主への影響が明確に異なることから、それぞれの株の感染牛の血中および感染細胞の培養上清中のタンパク質およびRNAを解析した結果、強毒株感染により増加する複数のタンパク質が存在することがわかった。これらのことから、上記のタンパク質をバイオマーカーとして、強毒株感染の有無を判別できる可能性が示された。

さらに、強毒株と弱毒株で同じ塩基配列の遺伝子が存在したため、それら遺伝子を株化細胞に強制発現させた結果、特定の遺伝子で弱毒株特有の遺伝子発現パターンとなった。そのため、強毒株は細胞の抗ウイルス反応を惹起させる遺伝子とそれを抑制する機構を有していることが考えられた。このことは、強毒株の感染はEBL発症リスクの上昇だけでなく、乳房炎等の他疾患の病態の増悪を招く可能性が考えられた。実際に著者らの研究から、BLV感染と乳房炎の重篤化の関連性が明らかになっているため(7)、現在BLVのウイルス株によって乳房炎への影響の差異について解析を進めている。

ウイルス性状を利用したBLV制御法の確立と展望

上記の研究結果によって意味付けられた変異や、強毒株感により発現量が変化するタンパク質は、BLVの伝播拡大およびEBL発症を予測するためのバイオマーカーとして応用可能と考えられる。これらマーカーを応用した検査を行うことにより、感染拡大前やEBL発症前にそれらに寄与するウイルス株を農場から排除可能となる。また、感染ウイルス伝播性および病原性を評価できることにより、感染拡大阻止を最優先させる場合でも、発症率低下を最優先させる場合でも、対応可能である。したがって、極めて感染率が高い農場のように対策が困難と考えられてきた農場など、様々な条件の異なる農場

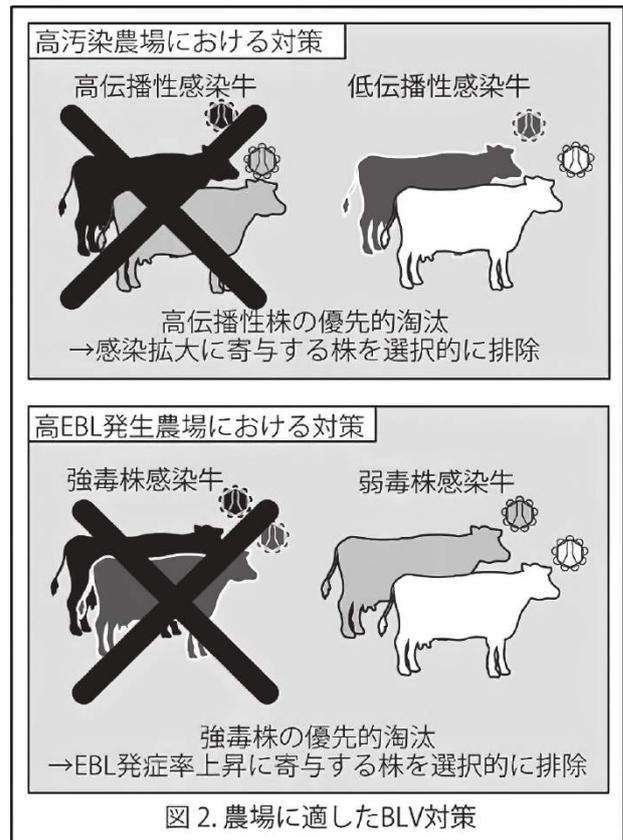


図2. 農場に適したBLV対策

に柔軟な対応が可能となる(図2)。一方で、単一のウイルス株が蔓延している農場ではウイルス株による対応が困難であるため、著者らが研究を進めている抗ウイルス薬といった新たな制御法の開発(8)や、宿主の免疫機構の解析を基盤としたBLV制御のアプローチなども必要である。現在、BLV制御対策に関する研究は様々なアプローチにより研究が進められているため、今後は著者らが明らかにしてきたウイルス性状を活用した制御法とこれまでに研究が進められてきた他の制御法を融合させることにより、各農場に適した効率的なBLV制御法を確立することができると考えられる。

謝辞

本研究はJSPS科研費(17K15385、19K06410)ならびに日本中央競馬会畜産振興事業「牛伝染性リンパ腫リスク検査法開発事業」の助成を受けて行ったものであり、宮崎大学、北里大学、岡山大学、北海道及び鹿児島農業共済組合との共同研究によるものである。協力していただいた臨床獣医師および共同研究者の皆様に深謝致します。

参考文献

1. H Murakami et al., J Gen Virol 2016. 97, 2753-2762.
2. H Murakami et al., Virus Res 2017. 238, 213-217.
3. H Murakami et al., Virus Res 2018. 253, 103-111.
4. J Uchiyama et al., Vet Microbiol 2020. 240, 108547.
5. H Murakami et al., Virology 2020. 548, 226-235.
6. H Murakami et al., Virology 2019. 537, 45-52.
7. A Watanabe et al., J Vet Med Sci 2019. 81, 1431-1437.
8. H Murakami et al., Virology 2021. 562, 1-8.

特集2

臨床応用可能な犬のiPS細胞の開発と社会実装

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室 教授 枝村 一弥

小動物臨床領域における再生医療

現在、国内では、多くの犬や猫が家庭で暮らしており、その登録頭数は15歳未満の子供の人口より多い状況が続いている。そして、犬や猫は以前にも増して大切に扱われており、家族の中で重要な位置づけになってきている。多くの犬や猫の飼い主はヒトと同様の医療を求めており、獣医療は高度化が進んでいる。実際に、日本大学動物病院においても、CTやMRIといった高度画像診断装置が設置されており、担がん動物に対する放射線療法や様々な高度な外科手術も行われるようになってきている。しかし、既存の治療法では治療が困難な疾患も存在し、獣医療においても再生医療に期待が寄せられている。

現在、獣医療の臨床現場にて、再生医療の目的で最も使用されている幹細胞は間葉系幹細胞である。間葉系幹細胞は自己複製能と多分化能を有するため、組織再生の細胞源として期待されてきた。そのような背景から、筆者を含め多くの臨床獣医師が、様々な疾患の犬に対して間葉系幹細胞を用いた再生医療を実施してきたが、幹細胞が目的の組織へ分化して再生するという、誰もが思い描くような「真の再生医療」は達成できていないのが現状である。

最近の研究により、間葉系幹細胞による治療機序は、分泌されるサイトカイン等による抗炎症作用や免疫調節作用が主体であることが判明し、「再生医療」というよりは液性因子の能力に期待した「細胞療法」に近いことが明らかになった。そのため、犬で細胞置換による「真の再生医療」を実現するためには、さらに分化能の高い幹細胞を開発する必要がある。

そのような背景から、分化能がより高く、受精卵

を破壊することなく倫理的問題も少ない人工多能性幹細胞 (iPS細胞) に着目し、臨床応用可能な犬のiPS細胞の開発に着手することになった。

人工多能性幹細胞 (iPS細胞) と犬での研究進捗

医学領域では、2006年に京都大学の山中伸弥らが体細胞にOct3/4、Sox-2、C-Myc、Klf4といった4つの初期化遺伝子を導入することでiPS細胞の樹立に成功した。さらに、2014年に理化学研究所の高橋政代らによって眼疾患の治療で世界初の臨床応用がなされ、その後も多くの疾患でiPS細胞を用いた再生医療の臨床研究が展開されている。それには、病原体や異種動物由来成分を含まない「臨床グレード」のiPS細胞が用いられている。

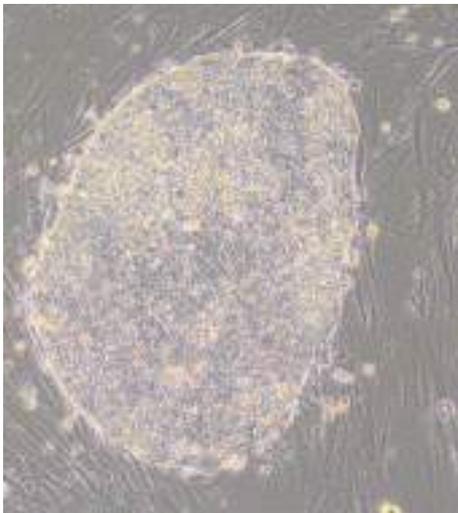
一方で、犬のiPS細胞の研究は、世界で数えるほどの施設でしか行われておらず、医学領域に比べ大きな遅れをとっているのが現状である。犬のiPS細胞が初めて報告されたのは2010年であり、それ以降も様々な研究が行われてきた。最近まで、犬では全ての条件を満たすiPS細胞の樹立に難航しており、研究用のiPS様細胞といえるものしか存在していなかった。レトロウイルスやレンチウイルスを用いてiPS細胞を樹立した報告では、iPS細胞の特性として重要な奇形腫を形成させることが困難で、生体内で多分化能を発揮できないという問題が存在していた。2018年に、センダイウイルスを使用することで奇形腫の形成能を有する犬のiPS細胞の作製に成功したという報告がなされ、臨床応用に向けて光が差してきた。しかし、iPS細胞を作製する過程でウイルスベクターを使用することに変わりはなく、未だ臨床応用のためには越えるべき壁が存在していた。

このように、犬においては、初期化遺伝子の導入にウイルスベクターを使用し、マウスの胎子線維芽細胞であるフィーダー細胞との共培養を行い、異種動物由来成分を含む培地でiPS細胞を培養するのが一般的であり、研究用のiPS細胞しか存在していないのが現状であった。

臨床応用可能な犬のiPS細胞の開発

筆者らは、2018年に、初期化遺伝子の導入にウイルスベクターを使用せず、フィーダー細胞やヒト・異種動物由来成分を用いずに培養可能な「臨床グレード」と呼べる犬のiPS細胞の樹立に着手した。まずは、日本大学生物資源科学部研究助成金を獲得し、本領域で世界的な実績がある慶應義塾大学と共同で犬のiPS細胞の樹立に取り組んだ。

最初に、ウイルスベクターを使用せずに、犬のiPS細胞を作製することを試みた。まずは、成犬の背部から皮膚を採取して細切した後に、遺伝子組換え犬塩基性線維芽細胞増殖因子 (rc-bFGF) を添加した10% 牛胎子血清 (FBS) 含有DMEM培地にて線維芽細胞を増殖させた。次いで、エピソーマルベクターを用いて、エレクトロポレーション法にて線維芽細胞に初期化遺伝子を導入した。犬は、「多能性幹細胞耐性動物」とも称され、前述の山中4因子を導入しただけでは、iPS細胞を容易に作製できないことが知られている。そこで、筆者らは、さらに複数の遺伝子を加えることで効率良くiPS細胞が作製できる手法を確立した。当研究室では、これらの遺伝子

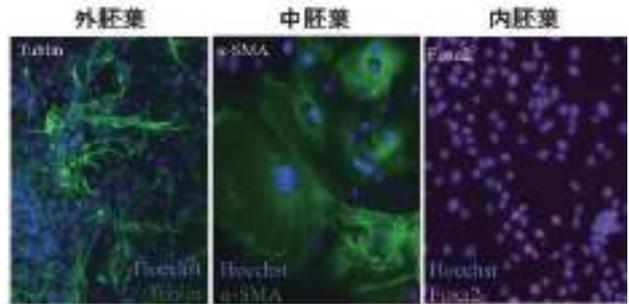


図① 犬のiPS細胞のコロニー

セットを特許出願 (特願2019-78907) し、さらに科学技術振興機構 (JST) の外国特許出願支援制度にも採択され (S2019-335)、国際特許 (PCT) 出願 (PCT/JP2020/016924) も行っている。

前述の初期化遺伝子セットを導入した線維芽細胞を培養していくと、次第にiPS細胞の細胞塊であるコロニーの形成が認められるようになる (図①)。

形成されたコロニーは、ALP染色に対して陽性で、OCT3/4、SOX2、NANOGといった幹細胞マーカーに関するmRNAの発現も認められた。また、本検討で得られた細胞は胚葉体 (Embryoid body : EB) を形成し、三胚葉全てへの分化能を有していた (図②)。



図② 犬のiPS細胞の三胚葉分化能

これらの細胞を重度免疫不全マウスに投与したところ、奇形腫が形成された (図③)。これらの検討から、ウイルスベクターを用いずに、成犬の線維芽細胞からiPS細胞を作製することに成功した。



図③ 犬のiPS細胞からの奇形腫の形成

さらに、筆者らが樹立した犬のiPS細胞は、フィーダー細胞の代わりにラミニン511E8断片 (iMatrix-511) を使用し、ヒト・異種動物由来成分を含まない臨床用培地 (StemFit® AK03N) を用いて培養して

も、コロニーを形成しながら良好に増殖した。

このように、筆者らは、遺伝子導入にウイルスベクターを使用せず、マウスのフィーダー細胞が不要で、ヒト・異動物種由来成分を含まない培地で培養可能な「臨床グレード」と呼べる犬のiPS細胞の作製に世界で初めて成功した。この研究成果は、日本獣医内科学アカデミー2019で研究アワードを受賞し、北米獣医再生医療学会での発表においても高い評価を受け、その内容は2020年にStem Cell Report誌とStem Cell Research誌に掲載された。

社会実装を目指した大学発ベンチャーの設立

筆者らの研究室では、臨床応用可能な犬のiPS細胞を世界で唯一保有しており、本技術を利用することにより、ドナーを使用することなく様々な組織や臓器を作製し、治療に応用できる可能性を有している。また、低コストで均一性の高い製品を大量に供給することも想定できる。そのため、筆者らは、本技術を利用した動物再生医療等製品の開発を行うことで社会への還元を考えている。

まずは、2019年に日本大学産学連携知財センター(NUBIC)と共同でJSTの社会還元加速プログラム(Program of Start-up incubation from COre REsearch: SCORE)に応募した。その結果、SCOREへ採択され(STSC19013)、犬のiPS細胞由来再生医療製品の作製技術の検証、市場規模、価格設定、競合、消費者動向についての調査を行った。さらに、犬のiPS細胞由来の様々な動物用再生医療等製品を作製した際の将来の事業展望についても検証を行った。そして、本プログラムの最後に「臨床グレードの犬のiPS細胞を用いた再生医療サービス」という演目で事業概要の発表を行った。本プログラムを通じて筆者らのチームは最高位の評価を受け、2020年に「日本発・世界初」の犬のiPS細胞を用いた大学発ベンチャーである株式会社Vetanicの設立に至った。

その後、当ベンチャーは、はまぎん産業文化振興財団第1回技術シーズの社会実装化助成金Frontiersで大賞を受賞した。さらに、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構

(NEDO) シード期の研究開発型スタートアップ(STS) 支援事業(第1007003号)に採択され、神奈川県藤沢市にある湘南iPark内に動物再生医療製品の製造が可能な動物用細胞培養加工施設を設置した(図④)。



図④ 湘南iParkと動物用細胞培養加工施設

現在、筆者らの研究室で開発した犬iPS細胞由来間葉系幹細胞をベンチャーに移行し、薬事申請の事前相談も始まり製剤化が現実的になってきている。さらに、筆者は2000年に科学研究費補助事業基盤研究B(20H03156)を獲得し、犬のiPS細胞を用いた新規治療法の開発を継続的に遂行している。最近では、国内の複数の大学と手を組み、医獣連携で赤血球、血小板、骨・軟骨、靭帯・腱、角膜、膝β細胞などへの分化を試みており(図⑤)、様々なプロジェクトを実行している。このように、筆者らは、獣医療での再生医療の実現を目指し、基礎研究、論文公表、特許出願を行い、公的競争的研究費を継続的に取得しながら大学発ベンチャーを設立し、犬のiPS細胞の社会実装に向け着実に歩みを進めている。



図⑤ 現在進行中のプロジェクト

犬のiPS細胞と獣医療の未来

筆者らが保有している犬のiPS細胞の樹立技術は、その他の様々な分野にも貢献することが可能で

ある。現在、動物製薬会社が動物薬を開発する際には、動物愛護上の問題から犬や猫の使用が困難な時代になってきている。本技術を利用して動物製薬会社に疾患iPS細胞を供給することで、動物実験の削減に繋がるとともに、より効果的な薬剤開発が可能となるであろう。また、本技術は他の動物種にも応用することができ、従来まで作製が困難であった動物でもiPS細胞を作製することができる。これにより、様々な動物の研究や治療にも役立つ。

さいごに

「臨床グレード」の犬のiPS細胞は、様々な疾患の治療に応用できるだけでなく、動物薬の開発にも活用することができる。筆者らは、本技術が広い分野で社会に貢献できることを確信しており、犬や猫の生活の質の向上とその家族の幸せに寄与できるように積極的に取り組んでいく予定である。

編集後記

「獣医学振興」第11号は、本協会加盟の大学のご協力のもと、無事、今回発刊することができました。

本号では、特集として「獣医学教育におけるシミュレーターの活用について」各大学の現状を寄稿していただきました。酪農学園大学では、2023年度のEAEVE認証評価を目指し、「酪農学園大学における獣医学教育シミュレーターの活用」について、北里大学においては「北里大学におけるシミュレーターの活用について」、日本獣医生命科学大学では「日本獣医生命科学大学におけるシミュレーターの活用について」、麻布大学では「麻布大学における獣医学部実習での代替法の活用事例」、日本大学では「日本大学における獣医学教育用シミュレーターの活用の現状について」の詳細を紹介していただきました。各大学シミュレーターの活用ばかりでなく、豚の市販臓器を用いた効果的な実習やVRを利用した実習を行い、少しでも学生の興味とスキルアップに通じる工夫がなされています。コロナ禍の影響で以前とは異なる実習形態が取られており、ITを利用した実習の反復学習が行われていることが目立ちます。今後、私立大学間で連携・協力して非生体を用いた実習に取り組んでいければ幸いです。

また、特集2として、各大学における特色ある研究を寄稿していただきました。耐性菌を作らないファージセラピーやAIまで駆使した環境毒性学、実用化に向けたイヌの間葉系幹細胞やiPS細胞の開発、そして新しい考え方に基づく牛伝染性リンパ腫ウイルス制御法など、現在の生命科学の技術と知見を大いに利用した試みが行われています。これらの研究が今後の獣医療の発展に通じることは明白です。

最後になりましたが、ご多忙の中、ご執筆していただいた先生方に深く感謝申し上げるとともに編集にご協力いただいた大学事務局のサポートに対し御礼申し上げます。

日本獣医生命科学大学獣医学部
獣医学部長 田中 良和

獣医学振興 第11号 令和5年3月31日発行

編集 一般社団法人日本私立獣医科大学協会
当番大学 日本獣医生命科学大学
〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1丁目7-1
TEL. 0422-31-4151
印刷 栄和印刷株式会社
