

# 獣医学振興

一般社団法人 日本私立獣医科大学協会

2025. 3

13号



## Contents

### 巻頭言

ポスト・コロナの私立獣医科大学  
酪農学園大学 獣医学群獣医学類 教授 村松 康和 1

### 特集1 私立獣医科大学における新たな展開

EAEVE 認証取得の先にある獣医学教育改革  
酪農学園大学 獣医学群獣医学類 教授 鈴木 一由 4

本学獣医学教育課程の改善に向けた取り組み  
北里大学獣医学部獣医学科・学科長 山脇 英之 8

日本におけるシェルターメディスンの発展  
日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 野生動物学研究室  
特任教授 田中 亜紀 11

～3年間の振り返りとこれからの展望～  
麻布大学 大学教育推進機構 教学IRセンター 副センター長 /  
同機構 教育方法開発センター 副センター長 /  
獣医学部 生理学第一研究室 講師 松井 久実 14

日本大学生物資源科学部獣医学科の現状と今後の展望  
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 17

### 特集2 私立獣医科大学における気鋭の研究者による研究動向

花粉症の進行メカニズム解明  
酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医薬理学ユニット  
講師 中村 達朗 20

比較腫瘍学から One Health を目指す  
北里大学 獣医学部 獣医学科 獣医生化学研究室  
准教授 吉川 泰永 23

癌幹細胞研究を基盤とした犬の乳腺腫瘍の発症機構の解明  
および乳癌幹細胞標的治療戦略の基盤構築に向けて  
日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医病理学研究室  
准教授 道下 正貴 26

牛伝染性リンパ腫ウイルス変異解析を基盤とした  
感染制御に関する研究  
麻布大学 獣医学部 獣医学科 伝染病学研究室 准教授 村上 裕信 29

エキゾチックアニマルの病理診断と研究紹介  
日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医病理学研究室  
准教授 近藤 広孝 32

## 巻頭言

## ポスト・コロナの私立獣医科大学

酪農学園大学 獣医学群獣医学類 教授 村松 康和

獣医学振興は（一社）日本私立獣医科大学協会の機関誌として、「教育の環境改善・質向上」「国際化」「共用試験」「特徴的な研究」など、多角的な視点からの情報を共有することで大学間の友好理解の深化に大きく寄与してきた。早いもので本誌は2011年の創刊以来、今号で13回目の上梓を迎える。ついで、干支で言うところの十二支がちょうど一回りしたことを受け、新たな一步を踏み出す節目としての獣医学振興・第13号をお届けする。

振り返れば、2019年12月武漢でのCOVID-19発生は、これまでの社会情勢や我々の生活を一変させたが、獣医学教育を取り巻く環境においても大きな変革を余儀なくさせるものだった。そのコロナ禍の最中に企画され、2022年3月に刊行された獣医学振興10号では、「獣医学教育の新たな展望」と題する特集が生まれ、各大学における国際認証取得に関する動向、教育態様の刷新、動物福祉に根差した獣医学教育について、紹介された。オンデマンド授業やweb授業などへの対応が不可避の状況下において、入構制限による学生の精神面のケアや就学意欲の減退による学力の低下が問題視される中で、各大学が新たな教育展望に基づく様々な課題に精力的に取り組む姿勢には正に目を見張るものがある。

一方で、ポスト・コロナの現在、学生教育運営における新たな問題が顕在化している。少子化問題が叫ばれ、大学全入時代を迎えると言われて久しいが、2030年問題と呼ばれる18歳人口激減の時期は、いよいよ目前に迫っている。新たに入学する学生の学力低下はさらに深刻化することが懸念される。我々私立獣医科大学に対して、獣医学教育の環境改善、および教育の質向上に関する一層の努力が求められて

いくものと思われる。

このような、大学における教育の充実には、個々の教員による自主的かつ自発的な改革への取り組み、ならびに教育力と研究力の向上に対する意思が不可欠である。学校教育法第83条には“大学は学術の中心として、広く知識を授けるとともに、深く専門の学芸を教授研究し、知的、道徳的及び専門能力を發展させることを目的とする”とあり、さらに同条では“大学はその目的を実現するための教育研究を行い、その成果を広く社会に提供することにより、社会の發展に寄与するものとする”と謳われている。2023年3月に刊行された獣医学振興11号では特集2として、「私立獣医科大学における特色ある研究」が紹介された。各大学の先生方による多種多様な取り組みは、大変興味深く、社会の發展に寄与することが期待できる話題ばかりであった。専門分野が異なると、同じ大学内でも他の先生が取り組んでおられる研究内容については熟知しているとは言えない、という事例が少なからず存在することを思えば、大学間の研究紹介というテーマは非常に有意義なものであった。

そこで、獣医学振興13号では、「コロナ禍において目指した新たな教育展望がどのような経過を辿っているか」について、ポスト・コロナにおける各大学の現状をご報告いただくこととした。さらに新たな光とも言うべき、各大学気鋭の先生方による研究についても情報交換の場を設けることを考えた。本誌の特集テーマは、何れもポスト・コロナにおける、これからの獣医学教育や研究について紹介することを企図している。今号の特集を通して、新たな社会情勢における各大学の取り組みを知って頂く機会としたい。

# 私立獣医科大学における 新たな展開

## EAEVE 認証取得の先にある獣医学教育改革 — Day One Competence 教育のあり方 —

酪農学園大学 獣医学群獣医学類 教授 鈴木 一由

## 本学獣医学教育課程の改善に向けた取り組み (大学基準協会の評価結果を踏まえて)

北里大学獣医学部獣医学科・学科長 山脇 英之

## 日本におけるシェルターメディスンの発展

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 野生動物学研究室 特任教授 田中 亜紀

## ～3年間の振り返りとこれからの展望～

麻布大学 大学教育推進機構 教学IRセンター 副センター長 /  
同機構 教育方法開発センター 副センター長 /  
獣医学部 生理学第一研究室 講師 松井 久実

## 日本大学生物資源科学部獣医学科の現状と今後の展望

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 教授 枝村 一弥

特集1

# EAEVE 認証取得の先にある獣医学教育改革 — Day One Competence 教育のあり方 —

酪農学園大学 獣医学群獣医学類 教授  
(EAEVE実務チーム委員長・獣医学群教育改革推進室長)

鈴木 一由

## 1. はじめに

欧州標準時間の2024年12月10日に欧州獣医学教育機関協会 (EAEVE: The European Association of Establishments for Veterinary Education) の上位機関である欧州獣医学教育委員会 (ECOVE: European Committee of Veterinary Education) の総会が開催され、酪農学園大学獣医学群 (RGU-SVM) は欧州獣医学教育システム (ESEVT: European System of Evaluation of Veterinary Training) が定める2019年度版標準手順書 (SOP: Standard Operation Procedure) に適合していることが認められ、単独機関としてアジア初の認証 (accreditation) を取得することができた (写真1)。この認証取得は、本学が Full Visitation を2023年10月に受審したことから、7年後の2030年10月末日まで有効となる。

## 2. 認証取得事業を始めるにあたって

RGU-SVMは、2018年にEAEVE認証取得を目指すことを獣医学群教授会で決議して大学に上奏し、



写真1 ヨーロッパ獣医学教育機関協会 (EAEVE) の国際認証取得に係る発表記者会見

本事業は酪農学園大学で機関決定され、2019年10月に予備審査 (CV: Consultative Visitation) を受審した。その結果、EAEVEの査察者から24項目の重大欠陥事項を指摘され、その指摘の多くがこれまでの日本の獣医学教育の考え方を基礎から変えなければならないことばかりであった。これらの指摘を受けて、抜本的な教職員の意識改革ができるのか、教育システム改変 (ほぼ改革) をどこまでできるのか、人件費や改修費、設備の予算を獣医学群の収支に基づいてどこまで投資できるのか、などを教育改革推進室と大学機関である情報政策局で協議検討を繰り返し、EAEVE認証取得事業の計画案を策定した。この計画案は、CV受審の翌年である2020年4月からスタートすることになる。この計画立案中の2020年1から3月は、入試結果に基づいて2020年度の入学定員が確定する時期である。入試と並行して行われたEAEVE認証取得事業計画の策定は、入学定員数の見込みを睨みつつ、経営的な判断が要求された。実際、2020年度以降は農食環境学群の入学定員数が激減し、当時の谷山理事長と竹花学長にとって経営的判断が極めて難しい中で認証取得事業を機関決定したことは極めて苦渋の選択であり、責任を背負った判断であり、二人の指導者としての覚悟に謝意を表したい。

## 3. 認証取得事業の根幹

認証取得をするにあたり、我々が目指すものは何かを明確にしなければならない。そもそもEAEVEが目指す教育とは何かを熟知しなければ、認証取得云々はあり得ない。EAEVEの評価システムとは、以下の3つを保証することにある。

- ① 公共に対して認証取得機関を卒業した獣医師の質の保証、彼らの提供する獣医療行為が信頼できること
- ② 獣医学生は獣医師育成のための教育を受けるに十分な能力があること
- ③ 獣医学教育機関はそのカリキュラムを含めSOPのベンチマークレベルに達していること

特に大事なことは、社会に対する保証であり、社会が求める獣医師の育成となる。いわゆる、パブリック・ファーストである。学生は社会が求める獣医師になるために素質と努力が問われ、大学は社会が求める獣医師を育成するために適切なカリキュラムと教育環境を整えることである。それ故に、入試、成績評価は厳密かつ公平に行い、学生に対して毅然たる態度で臨むことが大切である。また、学生が将来の就職先を限定してその分野だけを学ぶこと望んだとしても、社会が求める獣医師は全ての獣医療を網羅していなければならない。つまり、大学は全ての学生に対して伴侶動物（犬、猫、馬、エキゾチック）、生産動物（牛、豚、小型反芻動物、その国の特徴的な生産動物）の臨床、予防及び食肉衛生、病態評価や食肉検査に必要な病理学の知識と実践教育を行わなければならないし、学生はこれらの全てを学び、技術を己のものとしなければならない。

#### 4. 改革の要

大学はカリキュラムだけでなく、学生が安全安心に学ぶことができる設備を整えることはもちろんであり、これが実習室や教育病院のバイオセキュリ

ティに関連する。バイオセキュリティの基準としては各大学で用意すべき「バイオセキュリティ SOP」を定めて運用することが求められる。知識だけでなく、いわゆる就職して1日目にはできなければならない獣医療技術、Day One Competence (D1C)を習得させて卒業生を社会に輩出させなければならない。ESEVTのSOPではOIEのD1Cに基づいて設定されているが、これに加えてそれぞれの獣医学教育機関でD1Cを定め、これを社会との契約とする。RGU-SVMは、臨床105項目、衛生76項目、病理26項目をD1Cとして定め、これらを習得させるためにガイドブックに当たるブックレット（図1）、学びの記録に当たるログブックを整備し、卒業生の獣医師としての質保証を行っている。すなわち、改革の要は、（1）D1Cの設定、（2）実践型のカリキュラム、（3）学生が安全安心に学ぶ実習施設、（4）参加型臨床実習を確実にを行うための症例数の確保、及び実習受け入れ機関の確保、（5）評価機関（ステークホルダー、学生委員会）の設置、であった。

#### 5. 実践教育を行うためのカリキュラム骨子（図2）

D1C教育を実践するにあたり、重要となるのは動物を用いた実習のあり方である。低学年では「動物ハンドリング実習」と「健土健民・獣医学入門実習」において健康動物の取り扱いを学ぶ。本学では乳牛190頭、肉牛80頭、豚100頭、鶏850羽、羊20頭に加えて2024年からは学内敷地に北海道庁の動物愛護センターが設立され、そこで保護された犬及び猫を対象とした実習が行われる。中学年ではスキルラボ棟においてシミュレーターを用いた実習を5科

Hands-on実習のBooklet



図1 Hands-on実習のBookletの一例

Concepts for "never the first time on a live animal" and "Opportunity of the on-site training"

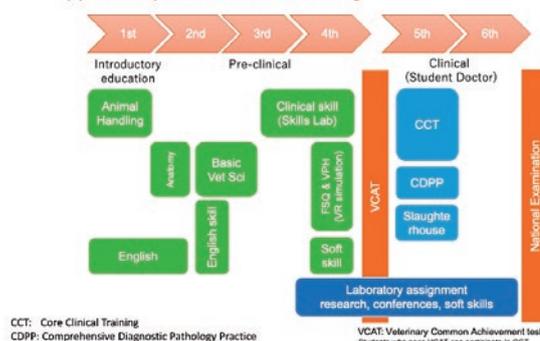


図2 カリキュラムマップ

目、医療面接を主体とした獣医臨床基礎実習を合わせてハード及びソフトスキルをブックレットで自ら学び、自ら習得するために繰り返し練習をする実習である。そのため、最終的な成績評価は教員が行うとしても技術習得状況の評価は、学生本人の自己評価、教員と実習を共に行った学生同士の相互で行う。vetCBTとvetOSCEを経てスチューデントドクターを取得した学生には、参加型臨床実習を受講するが、参加型臨床実習は症例を扱うだけでなく学生が自ら行うハンズオン実習を多く取り入れている。例えば、全ての学生が育成牛の去勢手術を執刀する、引退馬の健康管理とワクチン接種を行う、盲導犬協会のガイド犬の健康管理とワクチン接種を行う、学生がチーム医療として犬または猫の去勢・避妊手術を行う、など様々なハンズオン実習プログラムを提供している。これらのプログラムのほとんどはスキルラボで習得した105項目の臨床スキルに関連しており、シミュレーターで学んだ技術を健康動物管理の一環としてハンズオン実習を行うものである。学生が自ら行うハンズオン実習は学生にも獣医師の自覚と責任を持って、チーム医療の一員として臨むことが求められる。そのため、教育スタイルは自ずと少人数制となる。RGU-SVMでは、4-5人の学生に対して常に同行する教員として嘱託助手1名を配置し、この嘱託助手のサポートとしていわゆるアカデミア教員2名を配置している。参加型臨床実習は、臨床系が18単位、総合病理系が2単位、食鳥検査学、食肉衛生検査場への学外実習がそれぞれ1単位である。また、乳製品と畜産製品の加工を学び食品衛生を理解するために、本学の食と健康学類の教員が主体となった「畜産物利用学実習」を含めて参加型臨床実習は23単位となり、5年生の4月から11月末までが参加型臨床実習の期間となる。

## 6. ESEVT 基準によるベンチマークとは

ESEVTのベンチマークはIndicatorsに基づいて評価を行うことになる。このIndicatorsは認証取得機関の最小値、中心値に基づいて算出されたものである。日本の私立獣医科大学において大きな障壁となりうる数字である。例えば、常勤教員（教員の職種や雇用は問わないが常に大学で教育に関わって

いる者）は、在籍学生総数に対して0.126倍となる。RGU-SVMではこの数値が104名となり、2020年から開始したEAEVE認証取得事業において最も大きな障壁となった。そのため、現在の専任教員60名に対して嘱託助手、嘱託教授、動物医療センターの臨床専任教員を増員することで104名体制とした。特に嘱託助手は参加型臨床実習において4-5人の学生に対して常に同行する教員という位置付けで採用を行った若手教員であり、彼らには本学大学院への進学機会（学内社会人制度）を設け、自らの研鑽も行えるように配慮している。症例数に目を向けると、伴侶動物は1学生あたり44症例が必要となる。本学では参加型臨床実習に参加する5年生の平均学生数が136名（120名の1.14倍）に設定しているため、年間の犬及び猫の症例数は総数で6,073症例となる。これは延べではなくpathogenesis当たりとなるので、いわゆる来院した動物の病気の数をカルテから抽出することとなる。同様に、牛、馬、エキゾチック動物はそれぞれ1,344、298、及び160症例である。これらの臨床症例を確保する上で教育動物病院の活動が重要となる。一方、病理検体数において、犬猫、牛、馬、エキゾチックはそれぞれ193、124、14及び121症例となる。エキゾチックは鳥が含まれるために廃鶏の剖検症例を活用することで対応が可能である。しかし、問題となるのは犬及び猫の病理症例数であり、日本人の心情的な理由からなかなか飼い主の方からの検体が得られない。この問題に対してEAEVE認証では、「Compensation」という考え方があり、すなわち、その国や獣医学教育機関でベンチマークを種々の理由で達成できない時には別の方法で代償すれば良い、という考え方である。RGU-SVMは、犬及び猫の剖検数を確保する努力を続ける一方で、本学近隣の市町村と協定を結び、市が捕獲と殺処分した200頭以上のアライグマを提供してもらい、学生の食肉目のハンズオン剖検実習に供している。この時、野生のアライグマが保有しているアライグマ回虫に対するバイセキュリティ対応、また捕獲されたアライグマの食性や病原体保有状況などを提供された市町村へ学生が主体となってフィードバックするプログラムを追加することで、「Compensation」を成立させた事例である。

## 7. おわりに

2021年にESEVT基準に適合させた現行カリキュラムをスタートさせ、2023年10月23-27日に本審査(Full Visitation)を受審したが、2020、2021及び2022年の平均Indicator、特に2020年度の伴侶動物、馬及びエキゾチックの症例数が不十分であったために、それらの平均値がESEVTの定める最小値に到達できなかつたために、Pending Accreditationという判定となった。本来、Pending Accreditationはすでに認証を取得している大学の再審査で不適箇所があった場合に適応される評価基準であったが、Indicator以外の項目は概ねExcellentであったことから、2023年度のIndicatorが基準値を満たすこと、その条件として弱点となっている診療科に経験豊富な臨床専任獣医師(HEP: Highly Experienced Practitioner)を採用することで再審査(RV: Re-Visitation)を受審するように特別配慮を得た。2023年度の症例数は十分

にESEVTの基準を超えることができたために、2024年7月22-24日にRVを受審し、全ての項目で改善されたことを踏まえて前述の通りEAEVEの認証取得大学として認定を得ることができた。

さて、前回の特集を振り返り、酪農学園大学がなぜ「教育の質の改善」をEAEVE認証に求めたのかを考える。数え切れないほどの理由のなかから、尤もな回答は「EAEVEの求める教育と我々のDNAに刻まれた教育理念が合致している」からであろう。EAEVEの求める獣医師養成教育は、本学の創設者である黒澤西藏翁が唱えた教育理論「実学主義」に合致している。すなわち、EAEVEの認証取得は新たな挑戦というよりも酪農学園大学にとっては温故知新であり、教育の原点回帰である。そして認証を取得した今日から、新たな実学教育としてDay One Competence教育を完成させていくことになるだろう。

特集1

# 本学獣医学教育課程の改善に向けた取り組み (大学基準協会の評価結果を踏まえて)

北里大学獣医学部獣医学科・学科長 山脇 英之

2019年度に大学基準協会の分野別評価（獣医学教育課程）を受審し適合の評価を得たが、以下に示す検討課題と改善勧告の指摘を受けた。本学獣医学科は本評価結果を踏まえて、改善に努めた経緯を2023年6月に改善報告書にまとめて提出した。本稿では、その際に取り組んだ内容と、それに対するさらなる評価結果を受けて、現在改善・改革に向けて取り組んでいる事項の途中経過を今回紹介したい。

1) 検討課題—指摘事項①：病理学教育において、適正な小動物数が使用されていないほか、鳥類の病理解剖がないことや、前臨床教育にあたる「病理学実習Ⅰ」において病理解剖が実施されていないことについて改善が望まれる。

評価当時の実際の状況：獣医病理学教育において、評価時の過去5年間、適正な数の小動物が使用されていなかった。鳥類の病理解剖も行われていなかった。また評価時の直近2年間は前臨床教育にあたる「獣医病理学実習Ⅰ」において病理解剖が実施されていなかった。

評価後の改善状況：獣医病理学実習について、2020年はコロナ禍のため病理解剖実習が実施できなかったが、2021年以降は病理解剖実習を行った。鳥類については鳥類疾病学実習（3年前期）で、小動物については獣医解剖学実習（2年前期、後期）で、それぞれ病理解剖を兼ねた解剖実習を行うことで検体数を増やした。さらに本学附属動物病院ホームページで、病理解剖を含む病理検査受託案内を掲載し、広報することで検体の収集に努めている（2022年4月1日より）。その他、希望する学生を対象に、野生動物（白鳥など）、展示動物（イルカなど）の病理解剖も行い、病理診断

技術の教育を実施した。

2) 検討課題—指摘事項②：今後の女性教員の採用に努め、全専任教員に占める女性の割合を改善することが望まれる。

評価当時の実際の状況：専任教員に占める女性教員の割合が6%と低いことから、改善が必要であった。

評価後の改善状況：2021年度以降、新規に女性の助教2名、特任助教1名、特任助手1名を採用し、女性教員の割合が11.3%にまで改善した。さらに大学において「女性研究者のための研究・育児両立支援助成金」制度が設立され、全学的に女性教員が勤務しやすい環境整備に努めており、獣医学部からこれまでに採用者があった。今後も引き続き、女性教員の採用を積極的に進めていくこととした。

3) 検討課題—指摘事項③：附属動物病院において、業務負担が過大になっているほか、薬剤を管理する獣医師または薬剤師が配置されていないことから、教職員の充実が望まれる。

評価当時の実際の状況：附属動物病院において実施する参加型臨床実習及び日常の診療・教育等に必要専任教員や臨床教員、病院専任獣医師、研修獣医師及び動物看護師等の支援スタッフ、事務管理者を配置しているが、一部の教職員の負担が過大になっていた。また、薬剤を管理する獣医師または薬剤師が配置されていなかった。

評価後の改善状況：評価時（2017年度）は2名（小動物2名）であった動物病院特任助教を2020年度以降には3名採用している（小動物2名、大動物1名）。一方、臨床系教員総数は、評価時（2017年度）の21名から増減がなく（2023年度）、欠員（4名）の補充に向けて採用を進めていた。教員間における教育負担の偏りについては、5年次の

小動物病院実習および6年次の小動物参加型臨床実習において、これまで固定されていた科目責任者及び担当研究室を、2023年度より年次毎に変更（ローテーション）するなど、教育負担の平準化に努めている。

- 4) 検討課題④：動物病院診療に係るバイオセキュリティマニュアルの整備が望まれる。

評価当時の実際の状況：動物病院診療に関するバイオセキュリティマニュアルが整備されていなかった。

評価後の改善状況：北里大学獣医学部附属動物病院感染制御要領を制定し、2020年12月の教授会で承認され運用を開始した。

- 5) 改善勧告指摘事項：学生からの成績評価に対する異議申立を早急に制度化する必要がある。

評価当時の実際の状況：1年次の1群科目については「合否確認申込書」を提出して教員に判定の理由を尋ねることが可能となっていたが、2年次以降の2・3群科目は各科目担当教員が個別に対応していた。したがって、成績評価の公平性・透明性を確保するためにも異議申立制度の整備が求められていた。

評価後の改善状況：2年次以降の2・3群科目においても、「合否確認申込」制度を設置し運用している。

以上の通り、2019年度の大学基準協会による獣医学教育評価に際し指摘のあった、勧告として1項目、検討課題として4項目、に対して改善を進め報告を行った（2023年6月）。その改善報告書から、本学獣医学科が、これらの指摘を真摯に受け止め、検討を重ね、改善を図ってきたことが確認された。ただし、以下の3点については、改善に取り組んでいるものの、十分とはいえないため、いっそうの改善が望まれると指摘を受け、現在改善に向けたさらなる検討を進めているところである。

- (1) 病理学教育における病理解剖症例数に関し、適正な小動物数が使用されていないほか、鳥類の病理解剖がないことや、前臨床教育にあたる「病理学実習Ⅰ」において病理解剖が実施されていないことについて改善が望まれると指摘された。この点については、適正な病理解剖が行われるよう

各種対策を実施しており、改善に向けた取組みを進めていることが認められた。しかしながら、小動物については獣医解剖学実習で病理解剖を兼ねており、これは病理体を用いた病理学実習とは認め難いことから、今後は病理体を用いた実習の適切な実施が望まれるとの指摘を受けた（検討課題①）。本課題については、これまでに実施してきた対策に加えて、動物愛護センターからの小動物の死体供与、小動物の獣医法医解剖の実施機会などを有効活用することで、病理解剖数のさらなる増加を検討しているところである。

- (2) 女性専任教員の割合が低いことから、女性教員の採用に努め全専任教員に占める女性の割合を改善することが望まれるとの指摘を受けた。この指摘を受け、新規に女性教員を採用し、短期間で女性教員の比率が上昇している点は評価された。しかしながら、女性教員の割合は依然として低いことから、優先的に女性教員を採用するための制度作りなどの取組みが必要であり、さらなる改善が望まれるとの指摘を受けた（検討課題②）。本課題については、女子学部生の博士課程進学を推進させるための啓蒙活動の実施や支援策等を整備することを検討している。

- (3) 附属動物病院教員の業務負担が過大であり、また薬剤管理者が不在であることに関し、関連教職員の充実が望まれるとの指摘を受けた。動物病院で勤務する教員数の増加とローテーション制による教育負担の平準化により、一部の教職員の負担過大の解消に対応したものの、依然として欠員の補充がされていない。また、薬剤管理を行う専任の獣医師または薬剤師の雇用も実現していないとの指摘を受けた（検討課題③）。本課題については改善に努めており、2024年4月時点で3名の臨床系教員を既に新規で補充採用済みで、継続して欠員の補充に努めているところである。薬剤管理を行う専任の獣医師または薬剤師の雇用についても検討を開始している。

(その他の取り組みについて)

1. ポストコロナの教育環境整備

Webclassを使用した非紙媒体による講義・実習資

料の提供や動画を用いたオンデマンド教材の活用が一層進んだ。但し本学では、2年次以上において100%対面授業・実習の形式を継続している。

## 2. 参加型臨床実習

コロナ後は計画通りに、6年前期の実習において、小動物分野では協力病院（約60動物病院）、大動物分野では農業共済（約20施設）と連携をして学生教育に当たっている。

## 3. 産業動物教育

検討していた附属牧場の牛に対してのオンライン診療の実証実験は行えていない。また野生動物や食の安全の観点から、ジビエを取り上げた教育を検討していたが、未だ実行できていない。

## 4. 生体を利用した教育の代替法

スキルラボを常設し、参加型臨床実習や共用試

験の実施前には、基本的な手技を確認するために利用・活用している。また、シミュレーターの導入も毎年度進めているところではあるが、今後更なる継続が必要である。獣医学教育におけるVRの導入は未だ行なっていない。

## 5. 国際認証

本学では、現時点において国際認証取得を目指した取り組みは行っていない。一方で、全学的に、教育・研究における国際化推進に向けた取り組みが推奨されており、特に獣医学科では国際化に向けた取組みを継続して実施している。

終わりに、本学では引き続き獣医学教育の質向上に向けた検討を重ね、より一層の改善・改革につとめたい。また、このためには、私獣協全体で協力して取り組んで行くべき課題も多くあるので、引き続き協力すべき課題について検討していきたい。

特集 1

# 日本におけるシェルターメディスンの発展

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 野生動物学研究室 特任教授 田中 亜紀

シェルターメディスンとは、地域の様々な動物福祉の問題を解決する獣医学として発展している。飼主がいない動物の問題（集団獣医学）、動物虐待（法獣医学）、災害時の動物管理（災害獣医学）などを軸に、動物福祉が損なわれる社会課題について獣医学的に考究する学問として確立しつつある。日本獣医生命科学大学においては、2022年度より、シェルターメディスン社会連携講座を設置し、学生に対する教育および研究活動に従事してきた。本稿においては、本学におけるシェルターメディスン教育・研究活動の一部を紹介する。

## 法獣医学

本学では、環境省との連携で全国各地の警察署や行政からの依頼を受けて、動物虐待事例に対応している。動物虐待事例は動物種や状況ともに極めて多様で、生きた被虐待動物の診察から人為性の疑われる不審死体の解剖検査、血液等の個体識別や種判別等の遺伝子検査、虐待動画や写真の検証まで多岐に渡り、また頭数も1頭から数百頭単位の虐待現場まで幅広い。動物虐待に関しては、本邦においては実態把握や虐待の種類の検証がまだ行われておらず、本学で蓄積したデータが本邦の法獣医学の発展の一助となることを目指している。本学で取り扱った動物虐待の件数は累計800件を超え、不審死体の解剖依頼数は年間100件を超え、解剖実施件数は年間200件を超える（図1、2、3）。動物虐待は、動物福祉が損なわれる問題だけでなく、人や地域の安全にも関わる公衆衛生上の問題でもある。動物の愛護と管理に関する法律の改正により、獣医師には業務上、動物虐待の通報が義務化され、それに伴い、獣医学教育にも法獣医学の社会的ニーズは高まっており、

獣医科大学の果たす役割は大きいと考える。

## 集団獣医学

シェルターメディスンの定義は、「伴侶動物の群管理」とされている。犬や猫等の伴侶動物の集団を「群」として捉え、一個体のみ健康管理や治療だけではなく、「群全体」の健康と福祉の向上、公衆衛生の向上を目指す獣医学として発展している。動物の集団飼養は、動物シェルターのようないわゆる動物保護施設のみならず、ブリーダーやオークション、ペットショップ等のペット流通の現場においても同様である。

動物シェルターに収容される動物の問題は、地域の動物福祉の問題を反映しており、地域に野犬や飼

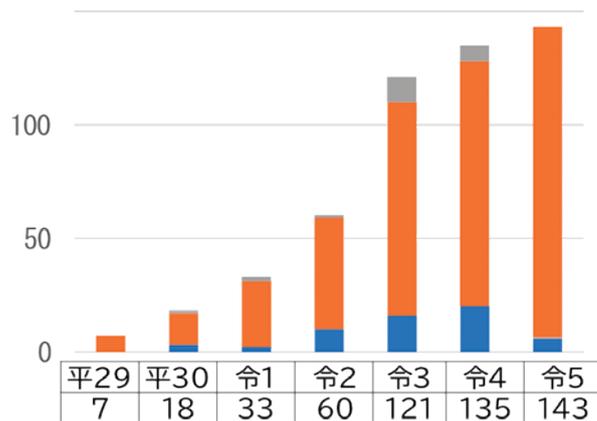


図1 解剖依頼数

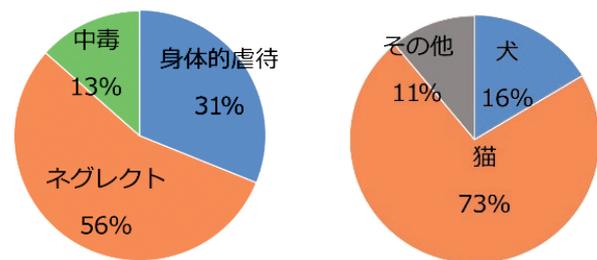


図2 動物虐待の内訳

図3 動物種の内訳

主のいない猫が多ければ、動物シェルターに収容される動物も野犬や飼主のいない猫が多くなり、一方で、地域に多頭飼育の問題が多ければ、シェルターで対応しなければならない多頭飼育の事案も多くなる。動物シェルターの問題は、収容した動物の福祉を担保し、感情ではなく、科学的な根拠に基づく改善策が極めて重要であり、現場に従事する獣医師は、「動物愛護」と「動物福祉」の違いを理解し、動物の適正な飼養管理の促進に努めることが重要である。

近年の動物シェルターの問題の傾向として、シェルターに収容されない動物の福祉が挙げられる。いかなる施設においても、動物の福祉と健康を担保しながら収容できる動物には限界があり、収容能力を超えて収容してしまえば、多頭飼育崩壊を引き起こす。様々な理由でシェルターに収容されず、行き場を失った動物がおり、そのような動物を減らす取り組みも必要であり、地域の動物福祉の根本的な問題に目を向けることもシェルターメディスンの新たな挑戦である。例えば、多頭飼育崩壊は一つの課題であるが、多頭飼育崩壊は、ブリーダー・ペットショップだけでなく、動物愛護団体や一般飼主でも引き起こす。動物の健康を顧みず、疾患や外傷があるにも関わらず獣医療を提供せず、ネグレクトの状態であることさえも認識できずに、動物をため込んでしまうことが「アニマルホーダー＝多頭飼育崩壊」と言われている。多頭飼育崩壊では、多くの動物が虐待の状態にあり、排泄物等の悪臭による近隣被害も大きく、解決に時間と労力を要する。多頭飼育崩壊を起こす前の、動物の適正な飼養管理の推進が重要であり、シェルターメディスンの果たす役割は大きい。本学でも、これまで40件以上の多頭飼育崩壊事例に対応し、本邦の多頭飼育崩壊の実態把握に努めている。

### 災害獣医学

2024年1月に能登地震が発生し、多くの住民の方々が被災したとともに、多くのペットも路頭に迷うこととなった。日本は災害大国で、地震だけでなく、大雨、洪水、土砂崩れなど様々な自然災害の被害が全国各地で起こっている。人と環境を共にする動物も災害が起きれば被害に遭い、被災ペット、産

業動物等についてはどの災害においても問題として発生する可能性がある。今回の能登地震においても、被災地に残されたペットの受け入れ先が見つからず、被災者が避難所に行けない等の問題が生じたり、飼主の許可なく愛護団体が被災地からペットを連れ去ったり等の問題が多発した。災害時はペット同行避難の言葉は定着しつつあるが、ペットだけでなくペット以外の動物を含む網羅的な災害時の動物管理については未整備な部分が多く、自治体によっても準備状況が異なる。広域支援を視野に入れた災害時の動物管理体制を平時から整備しておくことが重要と考える。また、今回の能登地震においては、ペットの多頭飼育の事例も問題となり、平時からの地域の動物問題に着手しておくことの重要性が浮き彫りになった。

### シェルターメディスン教育

本学においては、学外実習の一環としてシェルターメディスン実習を行っている。日本の獣医科大学としては、シェルターメディスンの体系的な教育を行う初めての試みである。これまでは、5日間連続の実習で、獣医学科1年から3年生を対象とした基礎編を中心に行ってきた。実習内容の目標は以下の通りである。

#### 【全体目標】

地域の動物問題に対応するシェルターメディスンを、現場を通して様々な獣医師の社会的ニーズについて考える。

#### 【一般目標】

- ・シェルターに動物がくる原因を考え、地域の動物問題について理解する。
- ・動物虐待事例を通し、動物虐待の獣医学的評価を説明できる。
- ・集団飼養施設の動物の適正飼養に関わる獣医学的評価を説明できる。
- ・野生動物ペットの福祉の問題について理解する。

過去3年間は、国内外を含む本学以外の獣医科大学からも実習生を受け入れ、本学においては年間70名程度の学生に対して実習を行ってきた。今後は、学

外実習応用編として、4年生から6年生を対象に、実習内容の専門性を上げて、より高度な教育に取り組む予定である。

### ワンウェルフェアへの発展

動物福祉、人の Well-being、生物多様性、持続可能な社会は全て一体であるという「ワンウェルフェア」の概念は発展している。動物虐待と人への攻撃性や凶悪犯罪のリンクは実証されていることであり、動物虐待を抑止し、動物虐待を見逃さない社会が、安全な地域社会に貢献することになる。また、ペットだけでなく、産業動物を含む動物の適正な飼養管理の促進や動物福祉の向上が、人と動物のより良い関係性を生み出し、動物の健康の向上が、人の健康の向上にも寄与する。野生動物との共存や生物多様性の維持が、持続可能な社会につながる。このワンウェルフェアの概念は、獣医学が大きく関与することであり、本学においても、ワンヘルス・ワンウェルフェアセンターを設置し、伴侶動物、産業動物、野生動物に関する取り組みを開始するところである。

本学においては、2024年度よりワンウェルフェア寄附講座も設置され、以下の取り組みを行っている。

1. 動物虐待対応の強化。行政機関への捜査/視察協力、虐待を受けた動物の検証。
2. ペット産業の動物福祉の向上およびペット業界の健全化に向けた取り組み、ブリーダーやペットショップのコンサルテーション
3. 畜産業の動物福祉の向上。生産現場の飼養管理/福祉の向上に関する取り組み
4. 飼育下野生動物の福祉向上。野生動物のペット利用や野生動物カフェの実態調査等。
5. 災害時の動物管理体制の強化、平時からの地域防災対策、被災動物の避難所での整備

シェルターメディスンの発展はワンウェルフェアの概念と密接につながっており、今後は、新しい獣医学として、シェルターメディスンとワンウェルフェアの取り組みを引き続き発展させていく予定である。

特集1

# ～3年間の振り返りとこれからの展望～

麻布大学 大学教育推進機構 教学IRセンター 副センター長 /  
同機構 教育方法開発センター 副センター長 /  
獣医学部 生理学第一研究室 講師

松井 久実

## 1. はじめに

本誌 第10号の特集「獣医学教育の新しい展望」において、筆者は「これからの獣医学教育に求められる視点」と題し、獣医学教育におけるパラダイムシフトの必要性について論じた。これは、2018年に文部科学省が中央教育審議会に諮問した「我が国の高等教育の将来構想について」の答申である「2040年に向けた高等教育のグランドデザイン」を前提としたもので、高等教育を取り巻く社会情勢の変化、特に少子高齢化やICTの発展を背景に、大学教育は「自律的学習者」の育成へと転換しつつあり、獣医学教育もその流れに沿うべきとしたものである。また、2022年当時の麻布大学の教育改革として、カリキュラム・マネジメントの強化、データサイエンス教育の導入、教育の質向上の取組などを紹介した。本稿では、これらの項目の現在までの実施状況を振り返るとともに、近年取り組まれているその他の項目についても紹介する。

## 2. カリキュラム・マネジメントの推進

カリキュラムの編纂や見直しは、かつては各学科主導で進められていたが、近年は社会から大学を単位とする学士力の質保証が求められていることから、より全学的なマネジメントが求められている。麻布大学では内部質保証責任組織で、教学マネジメント組織である教育研究会議による監理の下、全学教務委員会及び大学教育推進機構の連携により、実際の取組が進められている。2024年現在の具体的な取組事例として以下が挙げられる。

- ・公開前シラバスのチェック

- ・各学科配当科目の成績分布の毎期確認
- ・単位未習得率の高い科目に対する科目担当者ヒアリング
- ・自己点検・評価システムを活用したPDCAサイクルの実施
- ・各学科のDP配分の可視化 など

2024年度には獣医学教育の分野別評価への対応として、これまでの麻布大学自己点検・評価本部の機能を引き継ぎ、獣医学教育プログラム評価委員会が構成され、麻布大学獣医学部獣医学科における教育プログラム及び獣医学教育の実施状況に関する自己点検・評価を実施した。

## 3. データサイエンス教育の推進

2022年の本誌執筆時点では、麻布大学におけるデータサイエンス教育は、従来の数理統計科目が配当されていたが、同年4月から全学共通のデータサイエンス発展科目（地球共生系データサイエンス・同演習）として新規開講した。同科目はその後検討や見直しを経て、2024年現在は「基礎：地球共生系データサイエンス基礎プログラム」と「発展：地球共生系データサイエンス発展プログラム」の2段階の構成となった。「地球共生系データサイエンス基礎プログラム」は文部科学省の「数理・データサイエンス・AI教育プログラム認定制度（リテラシーレベル）」に準拠した内容で全学科の1年次情報基礎科目に必修科目として配置され、地球共生系データサイエンス発展プログラムは「地球共生系データサイエンス・同演習Ⅰ」、「地球共生系データサイエンス・同演習Ⅱ」、「地球共生系サイエンスワー

ク」などが、2年次以降の学年に自由科目として配当されている（麻布大学 地球共生系データサイエンスプログラム <https://www.azabu-u.ac.jp/about/program/datascience.html> (2024年12月5日確認))。

#### 4. 教育の質向上の取組

前稿執筆時（2020年3月）は、麻布大学の教育の質向上の取組として、1）学生個々の学習の状況把握、2）学修到達度の測定、3）知識集約型社会を支える人材育成事業「出る杭を引き出す教育プログラム」の取組、4）ティーチング・ポートフォリオの作成・公開について紹介した。このうち1）は本学の仕様にカスタマイズされたMoodleベースのLMS「AzaMoodle」の利用によって、学習ログデータやUIの活用を進めている。学習ログ解析に基づくドロップアウト懸念者検出アルゴリズムもAzaMoodle上で運用を開始した。2025年には全学科全学年でAzaMoodleを利用予定である。2）は本学教学IRセンターが実施するアセスメントテストである「サイエンスリテラシー&コンピテンシーテスト」の全学科全学年実施、StepGPAを用いた学修成果の可視化に取り組んでいる（松井ら2022）。さらに2024年度には、DPの達成度及び修得割合を学生にフィードバックするシステムとして「麻布DPFB」がリリースされた。3）は2020年当時、ジェネラリスト教育プログラムとして1年次からの研究活動への参加などに本学動物応用科学科が先行して取り組み、その後全学科に拡がり、毎年、獣医学科学生の参加者も見られる。4）はFD研修として毎年実施され、年度末に「教育活動状況報告書」として教員が作成する様式に定着した。このFD研修では各教員の教育の理念の見直しやブラッシュアップを重要視しており、実際に徐々にではあるが、教員の教育に対する意識に変化が現れはじめている（松井2024）。

その他の取組として、1年次全学共通科目「地球共生論」では、金融教育やアカデミック・ライティング、図書館利用についての授業が組み込まれ、麻布大学生としての学習リテラシーを高める取組を進めている。また、獣医学科独自の取組として、1年次開講「獣医学概論」において学習管理ポートフォ

リオの作成、獣医師の仕事を紹介する動画制作を介したアクティブラーニングを導入している（松井ら2021）。

さらに、教育DXの取組として2020年にVETS VRがリリースされ、以降、教育へ大きく貢献している（麻布大学 プレスリリース [https://www.azabu-u.ac.jp/topics/2020/1130\\_32322.html](https://www.azabu-u.ac.jp/topics/2020/1130_32322.html) (2024年12月10日確認))。

#### 5. おわりに

以上、この3年間の麻布大学の教育への取組は教員サイド・大学組織の双方向から行われ、成果として現れてきている。

一方で、2020年の段階で指摘した、学生個々の学力や学習状況に合わせたマイクロ・ティーチングやアダプティブ・ラーニングについては、学内の意識はまだ不足している。学生個々の学習のつまずきの可視化やサポート、学生支援ニーズの把握、合理的配慮に対する情報共有や支援策の検討などは、システムとして徐々に形になりつつあるものの、教員への過度な負担の発生や支援策のミスマッチも生じている。インストラクショナル・デザインを科目デザインに取り入れ、学生の自律的学習を意識した教育にシフトしていくことで、各教員の教育の力点が変わり、教授者側・学習者側の双方にフィットした教育が展開可能である。

獣医学や生命科学分野の高等教育は、これまで有意識下になかった暗黙的知識や、実験・実習・体験などの対面教育で教授されてきた非言語的教育内容を含んでいる。ITテクノロジーの活用によって自律学習コンテンツを提供し、結果的に大学での学習時間を対面学習やマイクロ・ティーチングに充てることで授業の魅力を高め、対面教育を重視する大学としての付加価値を高めることが可能である。

このことは、デジタル化・多様化する現代の高等教育の中にあって、従前から行われてきた高等教育の普遍的価値を抽出し、社会に呈示するものと考えている。

#### 参考文献

- ・松井久実、長井誠、高橋広樹、折戸謙介. (2021) 初年次科目における遠隔グループワークと動画製

作・相互評価 -Web オープンキャンパス連携によるアウトカム評価を含めた授業事例- 第27回大学教育研究フォーラム 発表論文集 189-189.

・松井久実、豊田暁洋、飯塚裕美子、小手森綾香、高橋みずき、菊水健史. (2022) 生命科学系ジェネラリスト育成を支援する教学 IR—サイエンスリテラシー & コンピテンシーテストを用いた学

習者類型とリフレクションによる学習サイクルの創出 —. 第11回大学情報・機関調査研究集会 論文集. 122-127.

・松井久実. (2024) 麻布大学における全学的ティーチング・ポートフォリオ導入と見直し研修の効果. 第13回大学情報・機関調査研究集会 論文集. 196-202.

## 特集 1

# 日本大学生物資源科学部獣医学科の 現状と今後の展望

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

日本大学生物資源科学部は、令和5年4月に学部の改組を行い、獣医保健看護学科が開設されて獣医学科と連携した教育が始まった。また、令和5年8月に附属動物病院が米国動物病院協会（American Animal Hospital Association: AAHA）による国際認証を受けた。そして、令和6年8月には、本学の特徴的な実習であるワシントン州立大学夏季臨床研修が5年ぶりに再開した。本稿では、これらを中心とした獣医学科を取り巻く近況を報告するとともに、学部化の議論を含めた今後の展望についても概説する。

## 学部の改組

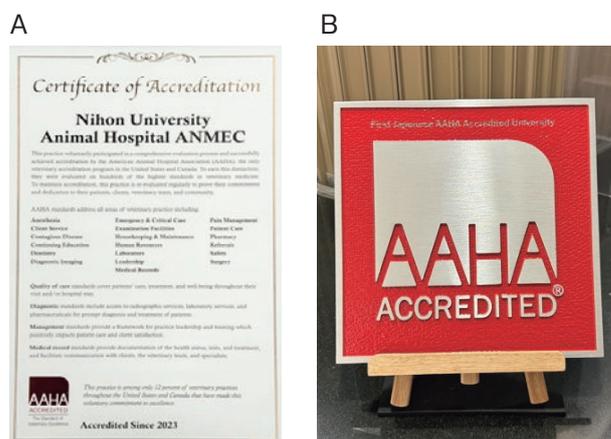
令和5年度に日本大学生物資源科学部は学部改組を行い、バイオサイエンス学科、動物学科、海洋生物学科、森林学科、環境学科、アグリサイエンス学科、食品開発学科、食品ビジネス学科、国際共生学科、そして獣医保健看護学科および獣医学科の11学科の体制となった。獣医学科は、1学年120名の定員で6年制と現行のままである。新設された獣医保健看護学科は、1学年80名の定員で4年制となっている。開設当初は獣医学科から教員を割愛し、獣医保健看護学科は11名の教員体制で運営を行っている。現在のところ、獣医保健看護学科の志願状況は堅調で、獣医学科に次ぐ偏差値帯となっている。

獣医保健看護学科では、1年目に基礎科目として、動物福祉論、愛玩動物学、動物形態機能学などを学び、動物内科看護学の基礎も学修する。さらに、これらの座学に並行して動物看護の基礎となる実習も始まる。2年目は、動物の免疫学、繁殖学、栄養学、行動学、薬理学、病理学などを学び、動物内科・外科看護学と実習に加え、臨床検査学、臨床栄養学など専門的科目も学修する。3年目になると、人獣共通感染症学

や実験動物学、動物医療コミュニケーションや動物飼養など、社会における人と動物の関わりについて広く学修する。また、高度で専門的な臨床動物看護学分野の各論と実習に加え、日本大学動物病院における実践的な臨床実習が始まる。最終学年である4年目は、獣医事法規とペット関連産業について学び、愛玩動物看護師国家試験を見据えて、基礎、応用、臨床の動物看護学を総括する演習を行う。獣医保健看護学科の学生は、3年生より研究室に配属して卒業研究も行う。これらの教育は獣医学科と密に連携して行い、獣医学領域で活躍する人材の育成を行っている。

## 附属動物病院の国際認証

本学附属動物病院は、北米大陸以外の大学教育動物病院で初めてAAHAによる国際認定を受けた（図①）。これにより、本学附属動物病院が国際基準の動物診療施設であることが第三者評価として正式に認められた。AAHAは、米国とカナダにおける伴侶動物病院を認定する唯一の組織であり、獣医療における指針の策定、獣医師や動物看護師の専門領域の認証、教育プログラムの提供なども行ってい



図① AAHAによる認証状 (A) とプレート (B)

る。現在までに、北米において約15%の動物病院しかAAHAの認定に至っておらず、その認定は狭き門となっている。AAHAの認定を受けるためには、顧客対応、卒後教育、人事、伝染性疾患への対応、検査機器、薬剤管理、メンテナンス、リーダーシップ、医療記録、動物の扱いと治療、歯科診療、画像診断、疼痛管理、麻酔、緊急医療、外科診療といった分野における約900項目以上についての審査が行われ、基準を満たす必要がある。今回の審査では、前述した全項目の審査に加え、AAHA日本支部および米国審査員による現地での対面審査も実施された。その結果、AAHAの基準を満たして正式に認定されることになり、認定証の授与を受けた。

今回の認証により、本学付属動物病院は国際的な基準を満たした動物病院であることを内外に示せるようになった。さらに、所属する教員、獣医師、愛玩動物看護師だけでなく、獣医学科と獣医保健看護学科の全て学生が、AAHAの提供する最新の獣医療ガイドラインの入手、専門領域の認証(Certificate)コースおよび継続講義の受講、各種学習教材の使用、Journal of AAHAの閲読が可能となった。今後は、本認証を臨床教育や質の高い獣医療の提供に役立てていくだけでなく、関連学科の受験生や有給研修医の獲得にも活用していく予定である。

### 海外研修と国際交流

本学では、平成3年度より米国のワシントン州立大学(Washington State University: 図②)で5年次を対象に夏季臨床研修を実施している。本研修は、通算で33年に渡り継続的に実施されており、のべ778名の学生が研修を行っている。最近では、現地での研修がCOVID19の影響で中止されていたが、本年度から5年ぶりに研修が再開された。



図② ワシントン州立大学(ワシントン州・プルマン)

本年度は、5年生と6年生の24名が研修に参加し、獣医教育病院において現地の学生と一緒に2週間で2診療科をローテーションする形式で研修を行った。そして、今後も本研修を継続的に実施していくことが両大学間で合意された。

その他に、台湾の中興大学へ3名の学生が行き、2週間の研修を行った。その逆に、中興大学からは2名の学生が来校し、臨床と基礎・応用に関する研修を行った。現在、台湾の嘉義大学および韓国の建国大学と学生および教員の互換を行うための同意書の締結に向けた作業を行っており、今後は海外研修先が増えていく予定である。

### 学部化の検討

現在、私立の獣医学科が設置されている大学は、本学を除き全て獣医学部となっている。本学が学部化を行うか否かは早急に答えを出すことはできないが、少しずつ議論を始めている。その際には、獣医学科と獣医保健看護学科の2学科体制とするのか、その他の学科を含めた3学科体制とするのか、既存の学部との関係や大学院体制をどのようにするか、学部経営が可能かなど様々な角度からの議論が必要である。また、文部科学省の補助金等の申請も視野に入れ、作業を進めていく予定である。

### 付属動物病院の増改築

本学付属動物病院は、藤沢市に移転してから、令和7年5月で30周年を迎える。一方で、動物病院の老朽化や、獣医学科と獣医保健看護学科の2学科の学生を受け入れた臨床実習を実施するには手狭になっていることから、増改築も視野に入っている。今後は、学部との交渉になるが、理想的な動物病院を目指して計画を立てていきたい。また、研修医や愛玩動物看護師の給与体制の変更にも着手しており、卒業生に選択される働きやすい環境の整備も行っていく予定である。

### さいごに

獣医学教育の国際化や、18歳人口の減少による受験競争の激化などから、本学が「選ばれる大学」となるように常に改革を進めていくことが必要である。

# 私立獣医科大学における気鋭の研究者による研究動向

## 花粉症の進行メカニズム解明

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医薬理学ユニット 講師 中村 達朗

## 比較腫瘍学からOne Healthを目指す —DNA損傷修復メカニズムの動物種間比較—

北里大学 獣医学部 獣医学科 獣医生化学研究室 准教授 吉川 泰永

## 癌幹細胞研究を基盤とした犬の乳腺腫瘍の発症機構の解明および 乳癌幹細胞標的治療戦略の基盤構築に向けて

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医病理学研究室 准教授 道下 正貴

## 牛伝染性リンパ腫ウイルス変異解析を基盤とした感染制御に関する研究

麻布大学 獣医学部 獣医学科 伝染病学研究室 准教授 村上 裕信

## エキゾチックアニマルの病理診断と研究紹介

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医病理学研究室 准教授 近藤 広孝

# 花粉症の進行メカニズム解明

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 獣医薬理学ユニット 講師 中村 達朗

## 1. はじめに

花粉症は、花粉（アレルゲン）に対するアレルギー性炎症が鼻腔内で引き起こされ、くしゃみ・鼻水・鼻づまりなどの症状を発現するアレルギー疾患である。我が国では2人に1人が罹患されていると推定されており、もはや国民病といっても過言ではない。ヒトだけでなく、イヌやネコなどの伴侶動物でも罹患率が上昇していると推測されている。もしかしたら、ウシなどの家畜でも季節性のくしゃみをしている場面に遭遇した方がいるのではないだろうか（筆者はないので是非ご連絡を頂きたい）。年々、罹患する個体数は増加の一途を辿っている。最近では、花粉症に続発する果物アレルギー（花粉食物アレルギー症候群）の患者数も急増している。この果物アレルギーではショックを伴う非常に強い全身性のアレルギー反応を引き起こす場合がある。

このように、花粉症は今「季節の風物詩」で済む話ではなくなっている。罹患個体が急増している現在、早急な対策が求められている。

## 2. 花粉症の課題について

花粉症の病態進行メカニズムは、教科書的には非常にシンプルに説明されている。①花粉が鼻腔粘膜に何度も曝露される。②花粉に対する特異的な免疫グロブリンE（IgE）抗体が産生される。③IgEは鼻腔粘膜にあるマスト細胞に結合する。④花粉が再び鼻腔内に曝露されると、IgEを介してマスト細胞がヒスタミンを放出して、くしゃみ・鼻水・鼻づまりを引き起こす。⑤好酸球が活性化されて炎症が延長する。⑥息ができないほど鼻が詰まる。

一見、すべて分かっているように感じるが、各ステップの間を埋めるメカニズムについては未だ多く

の部分で解明されていない。例えば、①では、どれくらい曝露されればIgEが産生されるのか、頻度なのか量なのか、それとも頻度×量のトータル曝露量なのか、「閾値」のようなものが存在しているのかいないのかすらわかっていない。②では、IgEはいつどこで産生され始めるのか、花粉アレルゲンのどのアミノ酸配列に特異的に結合する抗体なのか、アミノ酸の種類によって抗体の機能は同じなのか、アレルゲン以外に特異的なIgE抗体は何をしているのか、コンポー……と、不明点を上げ始めると枚挙にいとまがない。つまり、花粉症の病態メカニズムは、実は、ほとんど分かっていない状態といえる。

加えて、（色々但し書きが必要ではあるが）花粉症の根本的治療法や確実な診断法も未だ存在していない。市販されている抗アレルギー薬は、④の過程を抑えるヒスタミンブロッカーであり対症療法薬と言える。長期間、舌の下に微量のアレルゲンを載せる舌下免疫療法というものも存在しているが、根本的治療が「期待される」現在検証中の方法である。花粉に反応する抗体レベルを測定する血液検査は、発症する可能性を示すものであり、レベルが高いからといって必ず発症するとは限らず、低くても発症する場合もある。やはり、診断法についても未だ確定的なものはない。

IgE抗体が1966年に日本人（石坂公成・照子夫妻）によって発見されたこともあり、日本ではアレルギー研究が盛んである。日本を始めとした国内外の研究者たちが花粉症を始めとするアレルギーの病態解明と診断・治療法の開発を目指して日々研究している。筆者もその一端を担うべく研究活動に励んでいる。

### 3. 花粉症と脂質メディエーター

余談が過ぎました。本項目からは既に報告した2編の論文について紹介したい。

先の病態進行では⑤に当たる部分、つまり、好酸球が炎症に参加するフェーズでは、どのような因子が炎症を延長して増悪しているかについてはわかっておらず、とりわけ、好酸球が分泌することで知られる脂質メディエーター類（プロスタグランジン類の仲間）の役割は不明であった。筆者らは、マウスモデルから鼻腔洗浄液を採取し、質量分析装置にて産生が上昇する脂質メディエーターを探索した。その結果、いくつかのメディエーター類の上昇が確認された。その中から、8-*iso*-PGE<sub>2</sub>（ハチイソピージーイーツー）と12-HETE（ジュウニヒート）の2つに着目した。

8-*iso*-PGE<sub>2</sub>はアラキドン酸から酵素を介さず酸化されることで産生される生理活性物質で、酸化ストレスマーカーとして知られている。マウスにこれを鼻腔投与すると血管透過性を亢進し、鼻閉（鼻づまり）を引き起こした。この作用は、同じアラキドン酸代謝物であるトロンボキサンA<sub>2</sub>の受容体阻害薬で抑制された。トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体の阻害は、花粉症モデルマウスにおける鼻閉を抑制したが、興味深いことに、トロンボキサンA<sub>2</sub>の合成酵素の阻害は鼻閉を統計学的な有意差をもって抑制はしなかった。つまり、花粉症の病態進行過程において、好酸球が参加するフェーズにおいて上昇する8-*iso*-PGE<sub>2</sub>は、おそらくトロンボキサンA<sub>2</sub>と協調して、その受容体を介して鼻閉の誘発に寄与していることが明らかとなった。この成果は、それまでは酸化ストレスにより副次的に産生され、特に役割をもつとは考えられてこなかった8-*iso*-PGE<sub>2</sub>の新たな役割を発見したといえる<sup>1)</sup>。

12-HETEは、アラキドン酸から ALOX12（アロックスジュウニ）と呼ばれる酵素を介して産生される脂質メディエーターである。好酸球が参加する花粉症の炎症のフェーズでは、好酸球に加えてT細胞も鼻腔粘膜に浸潤し、また、粘液の過剰産生も生じる。花粉症モデルマウスに ALOX12の阻害薬を投与すると、鼻腔粘膜への好酸球浸潤やT細胞の浸潤、さらには、粘液の産生が抑制された。酵素阻害薬に加

えて12-HETEを投与すると、抑制が解除され、細胞浸潤や粘液産生が上昇した。一方、花粉症の遷延化には鼻腔の近傍にあるリンパ節でIgE抗体産生が促進されることが深く関与する。ALOX12の阻害薬（12-HETEの産生抑制）はリンパ節におけるT細胞の増殖を抑制した。阻害薬に加えて12-HETEを同時に投与すると、この増殖抑制が解除された。以上の結果から、12-HETEは鼻粘膜への免疫細胞の浸潤、粘液の過剰産生、さらには、リンパ節における細胞増殖を介して、花粉症を増悪する因子であることを明らかにした<sup>2)</sup>。

### 4. 花粉症と血小板

ALOX12は、血小板型リポキシゲナーゼ12ともよばれており、生体内では血小板に多く含まれていることが知られている。一方、血小板も近年になってアレルギー疾患の病態進行に関与していることが報告されるようになった。前研究成果とこのような背景から、筆者は現在、花粉症における血小板の役割解明を進めている。

血小板数を減少させる中和抗体（抗CD41抗体）を花粉症モデルマウスに投与すると、血中の血小板数が約10%にまで減少するとともに、鼻粘膜への好酸球浸潤が抑制された（図1）。血小板の減少処理は他にも様々な影響を病態に与えることや、血小板が放出するある特定の因子も見つかってきている（本稿では詳細は非公開にさせて頂く）。血小板は花粉症の病態進行ステップの間を埋める役割を担う可能性が明らかになりつつある。引き続き血小板に着目した花粉症の病態解明を進めていきたい。

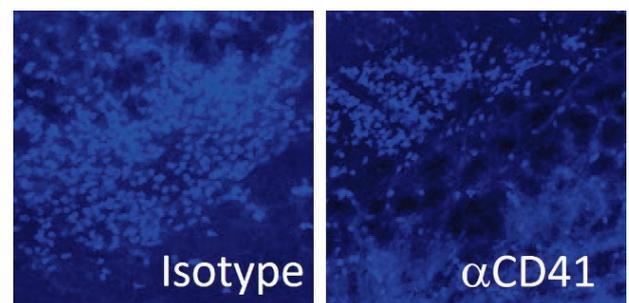


図1 鼻粘膜の好酸球染色像  
血小板を減少させる抗体（αCD41）で鼻粘膜に浸潤した細胞数が減少している。

## 5. おわりに

アレルギーは進行性に死なない疾患であることから、治療薬開発が中々進んでいない。しかし、生活の質を著しく低下させることは間違いなく、労働生産性の低下で生じる経済損失は、花粉症で1日2000億円とする試算もある。また、ヒトだけでなく動物でもアレルギーへの罹患率は上昇している。アレルギーを確定的に診断し、根本的に治療できる技術が開発されるよう、基礎研究を通じて貢献していきたい。

- 1) Nakamura T, Tachibana Y, Murata T. 8-iso-prostaglandin E2 induces nasal obstruction via thromboxane receptor in murine model of allergic rhinitis. *FASEB Journal*. 35(10): e21941. 2021.
- 2) Nakamura T, Tachibana Y, Murata T. 12-HETE promotes late-phase responses in a murine model of allergic rhinitis. *Allergy*. 78(2) :574-577. 2023.

## 特集 2

# 比較腫瘍学から One Health を目指す — DNA 損傷修復メカニズムの動物種間比較 —

北里大学 獣医学部 獣医学科 獣医生化学研究室 准教授 吉川 泰永

## 1. はじめに

真核生物の細胞が持つゲノム DNA は日々損傷を受けている。その数は一細胞当たり数万個にのぼると言われている。しかしながら、生物は日々受ける損傷を DNA 損傷修復機構により修復することで恒常性を維持している。DNA 損傷修復機構が破綻すると、この恒常性を維持することが出来なくなり、ゲノム DNA に変異が導入されやすくなる。ゲノム DNA の変異が蓄積すると一部の細胞は無限の増殖能をもつ腫瘍細胞になってしまう。したがって、DNA 損傷修復機構に関わるタンパク質をコードする遺伝子は、がん抑制遺伝子として機能すると考えられている。このようながん抑制遺伝子やその産物の機能解析は、医学領域で研究が進んでおり、DNA 損傷修復機構の解明やその破綻による影響の解明が盛んに試みられている。

獣医学について目を向けてみると、この学問領域では獣医診療で扱うような動物を含む様々な動物種を対象としている。動物における腫瘍について注目すると、動物種によってある種の腫瘍を発症しやすい動物であったり、逆に発症しにくい動物が存在したりするので、動物種毎に腫瘍に対する特徴が異なると考えられる。例えば、イヌにおいて避妊していないメスは乳腺腫瘍の発症率が著しく高いことが報告されている。また、ゾウ、ハダカデバネズミ、クジラ、コウモリなどの動物はその体の大きさや寿命の長さに対して腫瘍を発症しにくいことも報告されている。

私たちの研究グループでは、ヒトを含めた様々な動物種において腫瘍発症と関係する DNA 損傷修復機構に注目して研究を行っている (図 1)。本稿では、私たちの研究グループが行っている研究テーマのうち、二つのプロジェクトについて概要を説明し、北里大

学・獣医学部・獣医生化学研究室を紹介しようと思う。

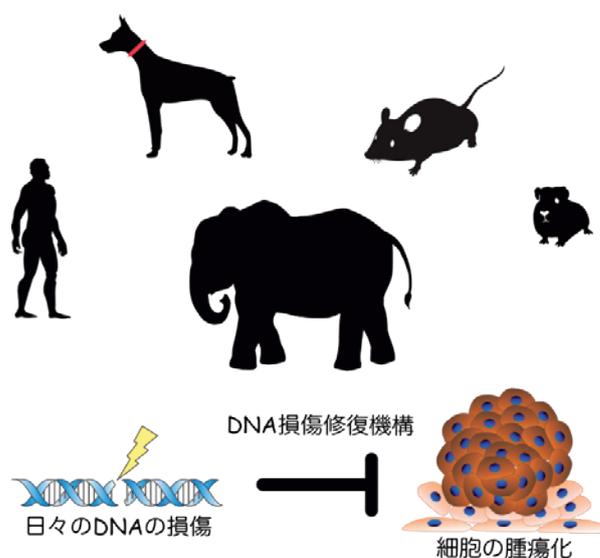


図 1. 本研究室では様々な動物の腫瘍発症に関わる DNA 損傷修復機構に注目して研究をしている

## 2. がん抑制遺伝子 *BRCA2* の発現調節機構

私は学部生の頃からメスで乳腺腫瘍発症率が高いイヌにおいて *BRCA2* の研究を行ってきた。 *BRCA2* はヒトにおいて乳がんの原因遺伝子として同定された。 *BRCA2* に変異が存在すると 80% 以上の女性が一生のうちに乳がんを発症すると報告されているので、がん抑制遺伝子として機能することが知られている。これまでに私達は、イヌにおいても *BRCA2* ががん抑制遺伝子として機能する可能性を示し、イヌ乳腺腫瘍サンプルでは *BRCA2* の発現量が低下する事も報告した。すなわち、イヌにおいてもヒトと同様に *BRCA2* の発現量の低下が腫瘍と関係すると予想されている。

私達はイヌ *BRCA2* を解析する過程において、イヌの精巣および卵巣において 5' 非翻訳領域 (5'UTR) に該当するエクソン 1 とエクソン 2 の間のイントロ

ン1の領域に新規エクソンがあり、スプライシングバリエーションが存在することを発見した(図2)。

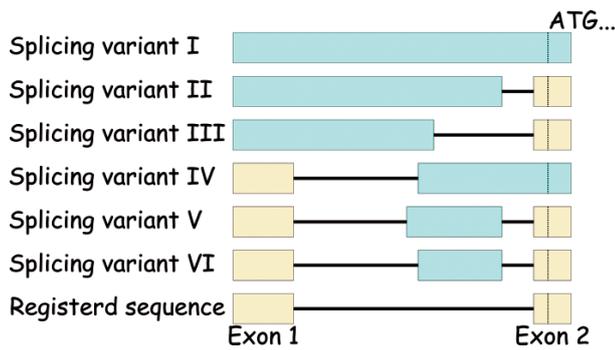


図2. イヌ*BRCA2*において発見した新規スプライシングバリエーション

このスプライシングバリエーションは登録されている配列より5'UTRが長くなる。5'UTRはアミノ酸をコードしていないので、翻訳効率に影響を与えると予想し、実験を行った。実際にレポーターアッセイを組み合わせた方法で翻訳効率を調べると新しく発見したスプライシングバリエーションは、翻訳効率が悪くなることが分かった。

また、翻訳効率の解析の過程で転写効率も解析する必要があったので、これも確認した。すると5'UTRをコードする領域が転写効率に影響することも分かった。*BRCA2*のプロモーターは、ゲノムDNAのエクソン1を含む上流、下流の領域であるが、今回の解析によりプロモーターの下流のイントロン1の領域にシス制御因子が存在する事が明らかになった。

イヌ*BRCA2*は転写と翻訳によりその発現量が調節されていることが分かったので、次に私達の研究グループは、ヒトにおいても同様なメカニズムがあるのか調べた。そうするとヒトにおいても5'UTRが長くなるスプライシングバリエーションが発見されており、翻訳効率が低下することがわかった。さらに、ヒトにおいても*BRCA2*のイントロン1の領域が転写効率に影響を与えた。

以上のようにイヌにおいてもヒトにおいても*BRCA2*はイントロン1の領域にはシス調節因子が存在し、さらにスプライシングバリエーションを用いることで翻訳レベルでも発現量を調整していることが分かった(図3)。現在、どのような転写調節タンパク質が*BRCA2*の転写効率に影響を与えるのかを解析している。本来なら翻訳効率についてもより詳細

な研究を行いたいが、翻訳調節を調べる良い実験系のアイデアがないので、共同研究によりブレイクスルーを起こしてくださる先生がいらっしゃったら、お声がけをお願いしたい。

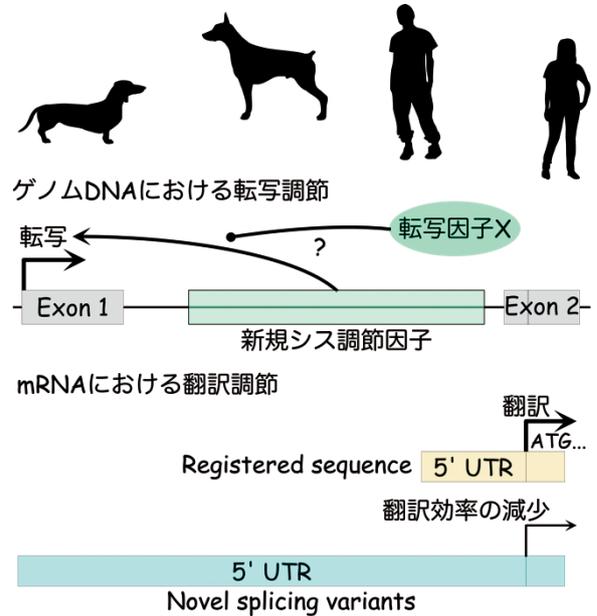


図3. イヌもヒトも*BRCA2*は転写、翻訳レベルで発現調節される

### 3. ゾウにおける新規がん防御機構の解明

最初に触れたようにゾウは腫瘍による死亡率が人と比較すると低い事が報告されている。現在までに、*TP53*のコピー数が上昇していることやp53のターゲット遺伝子がゾウ特異的に進化していることがゾウのがん防御機構に貢献しているという報告がある。そんな報告がある中、アメリカの研究グループが面白い報告を行った。その論文では、ゾウを始めとした様々な動物種のゲノムDNAを比較し、その動物種固有に進化速度が速い遺伝子座を解析していた。この報告によるとゾウにおいて染色体の安定性に関わる遺伝子の進化速度が速く、特にDNA鎖間架橋修復に関与する*FANCL*遺伝子座の進化速度が最も速かった(図4)。この報告から私達の研究グループでは、DNA鎖間架橋修復に関わる遺伝子産物がゾウのがん防御機構に関与していると予想し、研究をスタートさせた。

ヒトにおいて*FANCL*は、Fanconi貧血と呼ばれる先天性疾患の責任遺伝子である。この患者さんは皮膚の色素沈着、低身長、耳、眼、骨格等の形成異常を

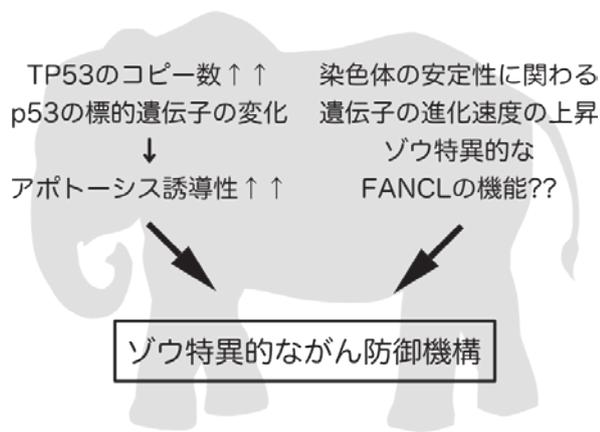


図4. ゾウはがんになりにくい

示し、また汎血球減少症による貧血を起こす。また、頭頸部のがんや血球系の腫瘍を発症しやすいことが特徴としてあげられる。Fanconi貧血の責任遺伝子産物は全てDNA鎖間架橋修復経路に関わっている。DNA鎖間架橋は、アセトアルデヒドに代表されるアルデヒド類や食餌中に含まれるソラレンを摂取した後に紫外線を浴びることにより生じる。DNA鎖間架橋鎖が生じるとFANCLを含む複数のたんぱく質からなるFAコア複合体と呼ばれるE3ユビキチンリガーゼが活性化し、基質をユビキチン化する。FANCLはE3ユビキチンリガーゼの酵素本体であり、この修復機構に必要な不可欠なタンパク質である(図5)。

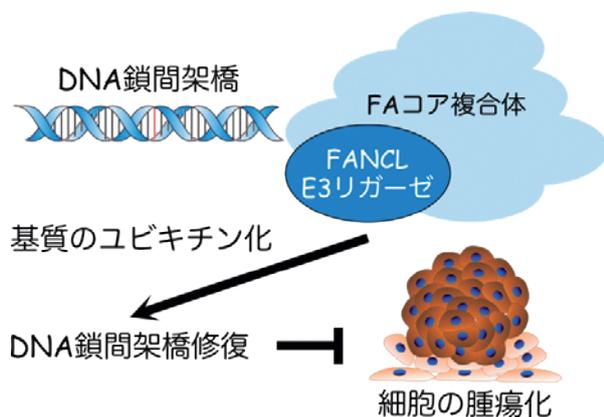


図5. FANCLが関わるDNA鎖間架橋修復経路

まず、私達の研究グループはゾウとヒト線維芽細胞におけるDNA鎖間架橋剤に対する感受性を調べた。予想外なことにゾウ線維芽細胞の方がDNA鎖間架橋剤に対して高感受性である事が分かった。現在までに基質に対するユビキチン化の効率がゾウとヒトFANCLの間で異なるような結果が得られている。現在、翻訳レベル、転写レベルの両方からどの様な

違いがあるのか解析している。すくなくともDNA鎖間架橋剤に対して高感受性であることは、ゾウにおいてがんを防いでいる機構の一つだと考えられる。

#### 4. おわりに

様々な疾患で動物種間の共通点、相違点があることが知られている。近年、海外では今までモデル動物として扱われてこなかった動物種を様々な疾患に対する特徴を基にヒトのモデルとして扱うことが試みられている。日本では、国を挙げての対応はされていないが、今後、より盛んに研究されるはずである。従って、獣医学の研究成果がより期待される時代になると考えられるので、我々もより一層、研究に邁進していきたい。

#### 5. 謝辞

イヌの研究は学部生、大学院の頃から指導をいただいている北海道大学・実験動物学研究室の森松正美先生、日本獣医生命科学大学・獣医衛生学研究室の落合和彦先生、岩手大学・獣医生理学研究室の大沼俊名先生との共同研究の成果になります。ゾウの研究は、旭山動物園との共同研究のもと、本研究室の北野泰佑先生が多くの実験をしてくださりました。この場を借りて感謝申し上げます。また、本研究は日本学術振興会科研費(21K05960, 20K06417, 16K18817)の助成を受けました。この場を借りて御礼申し上げます。

#### 6. 研究成果発表

##### イヌの研究

Yoshikawa Y., Kozuma H., Morimatsu M., *et al.* Reduced translation efficiency due to novel splicing variants in 5' untranslated region and identification of novel cis-regulatory elements in canine and human *BRCA2*. *BMC molecular and cell biology* 22 (1) 2.

##### ゾウの研究 (現在、論文投稿準備中)

吉川泰永、北野泰佑、折野宏一. ゾウ細胞におけるDNA鎖間架橋修復. 第62回日本癌治療学会学術集会.

日置七海、北野泰佑、朱子達、武田一貴、折野宏一、吉川泰永. ゾウFANCL-FANCB間の相互作用はヒトホモログより強い. 第166回日本獣医学会学術集会.

特集2

# 癌幹細胞研究を基盤とした犬の乳腺腫瘍の発症機構の解明 および乳癌幹細胞標的治療戦略の基盤構築に向けて

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医病理学研究室 准教授 道下 正貴

## はじめに

がん組織は、自己複製能、多分化能をもつがん幹細胞を根源とした不均一かつ多様な細胞集団から構築されている。がん幹細胞はがん発症だけでなく、がん進展、再発、転移に重要な役割を担っている。また、がん幹細胞は静止期状態にあり、化学療法や放射線療法に抵抗性を示す特性をもつ（図1）。がんを根絶するためには、がん幹細胞を標的とした治療戦略が必要不可欠であり、がん幹細胞の特性を解明しなければならない。獣医学分野におけるがん幹細胞研究は、犬の乳がんを中心に国内外で盛んに行われており、抗がん剤や放射線の感受性に加え、分子標的薬の感受性に関する知見も徐々に蓄積されつつある。その他、犬では、骨肉腫、神経膠腫、肺癌、前立腺癌、肝細胞癌、メラノーマ、横紋筋肉腫、血管肉腫、猫では乳癌、扁平上皮癌などでがん幹細胞が同定されている。

犬の乳腺腫瘍は、雌で発生頻度が高く、良性および悪性腫瘍が発生する。ヒトや猫の乳腺腫瘍では、乳腺上皮細胞の腫瘍性増殖が主体であるが、犬の乳腺腫瘍では、組織亜型が多く、乳腺上皮細胞の腫瘍性増殖（乳腺単純腺腫/単純癌）に加え、筋上皮細胞増殖（乳腺複合腺腫/複合癌）、骨芽細胞や軟骨細胞の増殖（乳腺良性混合腫瘍/癌肉腫）が混在する。犬の乳腺腫瘍の多様性は、古くから知られているが、特に「なぜ犬の乳腺腫瘍でのみ筋上皮細胞が増殖するのか」、「正常乳腺組織に存在しない骨芽細胞および軟骨細胞は乳腺腫瘍組織内にどのように発生するのか」など謎が未だ多く、病理診断業務ではいつも考えさせられている。これまでの報告では、乳腺腫瘍でみられる骨・軟骨の起源は、①筋上皮細胞、②間葉系細胞、③腺上皮細胞、④幹細胞が提唱

されている。現在、免疫組織学的に骨・軟骨に関連する蛋白が発現する筋上皮細胞が有力視されている。しかしながら、それらの腫瘍増殖機構および細胞起源は未だに*in vitro*および*in vivo*実験では証明されていない。また、獣医療では、犬の乳腺腫瘍は、早期の外科切除により良好な予後が期待されるが、臨床挙動の悪い炎症性乳癌などでは効果的な治療法がなく、獣医療の課題とされている。それゆえ、犬の炎症性乳癌における新規治療法の開発が必要不可欠とされている。

犬のがん幹細胞の特性解析は、犬に特有の筋上皮細胞・骨・軟骨細胞増殖の発症機構の解明だけでなく、がん幹細胞を標的とした新規治療戦略の基盤構築にも貢献できる。本稿では、犬の乳癌幹細胞の同定および特性、犬の乳癌幹細胞の自己複製能を標的とした新たな治療戦略について紹介したい。

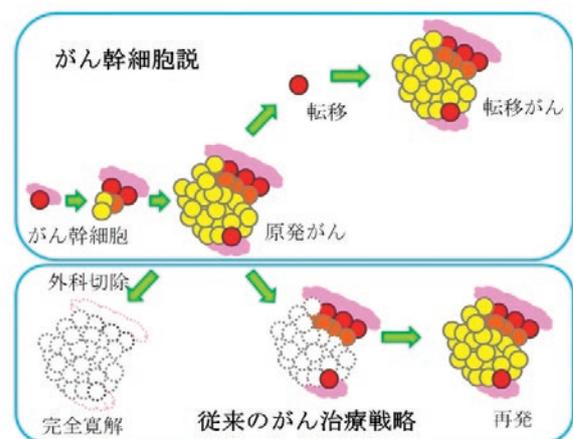


図1 がん幹細胞の役割。がん幹細胞はがん発症、転移、再発に重要な役割をもつ。

## 犬の乳癌幹細胞は存在するのか

犬の乳癌幹細胞は、ヒトと同様に、①表面抗原マーカー（CD44、CD24）解析、②薬剤排出能を用いた

side population (SP) 解析、③アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 活性を用いた aldefluor assay、④自己複製能を有する細胞を濃縮する sphere assay により同定することができる。

sphere assay は、無血清かつ EGF や bFGF などの増殖因子添加で超低接着ディッシュ上で細胞を培養する方法である。長期培養により非接着性の sphere (浮遊細胞塊) が形成され、自己複製能を有する細胞を濃縮することができる。犬の乳癌株化細胞 (CHMp、CTBp、CIPp、CNMp) を用いた sphere assay では、すべての株において浮遊細胞塊を形成する。浮遊細胞塊は CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>細胞を高い割合で含有し、幹細胞関連遺伝子である CD133、CD34、MDR、SOX2、NOTCH3 の高発現、抗がん剤ドキシソルピシンに対しても低感受性を示した。また、免疫不全マウスへの皮下移植による腫瘍形成能解析では、浮遊細胞塊の元となる接着性細胞株と比較し、浮遊細胞塊は高い腫瘍形成能がみられた。マウスに形成された乳癌は外科切除乳癌の病理組織像とほぼ一致していた。これらの結果から、犬の乳癌においても乳癌幹細胞が存在することが示唆された。

aldefluor assay は ALDH 活性を用いてがん幹細胞をフローサイトメトリーで同定する方法である。ALDH は未熟な細胞、特に幹細胞で高発現し、成熟分化した細胞では発現はみられない。すなわち、aldefluor assay により正常組織幹細胞やがん幹細胞を検出することができる。前述した犬の乳癌株化細胞においても種々の割合で ALDH<sup>+</sup>細胞が含有されている。それらの ALDH<sup>+</sup>細胞は自己複製能を有する細胞集団であるが、ALDH<sup>-</sup>細胞は ALDH<sup>+</sup>細胞とは異なり、浮遊細胞塊はほぼ形成されず、自己複製能を有する細胞がほとんど含有していない。超免疫不全 NOG マウスへの皮下移植による腫瘍形成能解析では、ALDH<sup>+</sup>細胞は ALDH<sup>-</sup>細胞よりも高い腫瘍形成能を有し、マウスに形成された腫瘍はフローサイトメリー解析より ALDH<sup>+</sup>細胞と ALDH<sup>-</sup>細胞の両集団が混在し、階層構造の存在が明らかにされている。Aldefluor assay は、sphere assay と同様に、犬の乳癌幹細胞の同定に有用なツールであることが示唆された。

## 犬の乳癌幹細胞は多分化能をもつのか

犬の乳腺腫瘍は、ヒトや猫の乳腺腫瘍とは異なり、腫瘍組織内に筋上皮細胞、軟骨細胞、骨芽細胞が混在する (前述)。浮遊細胞塊を用いて、犬の乳癌幹細胞の筋上皮細胞、軟骨細胞、骨細胞へ分化能を検討した。外科切除乳腺腫瘍組織 (良性、悪性含む) を用いて sphere assay を実施し、浮遊細胞塊の形成能を検討したところ、悪性腫瘍 (単純癌、複合癌、癌肉腫) だけでなく、良性腫瘍 (単純腺腫、複合腺腫、良性混合腫瘍) においても浮遊細胞塊の形成がみられた。しかし、浮遊細胞塊の割合は良・悪性における偏りは様々な要因で評価することができなかった。浮遊細胞塊が十分に形成された症例は、さらに筋上皮細胞分化培地、軟骨分化培地および骨分化誘導培地を用いて細胞培養を実施した。筋上皮細胞分化は RT-PCR による筋上皮分化マーカー MKL2 で評価し、分化誘導後でのみ MKL2 の単一バンドが検出された。軟骨分化および骨分化能解析では、分化誘導後にそれらの細胞塊を回収し、パラフィン包埋標本作製し、トルイジン青染色およびコッサ反応で評価した。多数の症例を解析した結果、筋上皮細胞増殖を伴う症例で軟骨・骨分化を誘導できる傾向がみられた。一方、*in vivo*における浮遊細胞塊の分化能解析では、単純癌由来の浮遊細胞塊移植で形成された癌組織内には腺上皮細胞のみの増殖がみられ、筋上皮細胞成分は形態学および免疫組織学的に確認できなかった。一方、複合癌由来の浮遊細胞塊では、腺上皮細胞に加え、少量の粘液貯留、筋上皮マーカー (p63、 $\alpha$  平滑筋アクチン) に陽性を示す細胞 (筋上皮細胞) が混在していた。これらの結果から、浮遊細胞塊 (癌幹細胞) により分化能が異なる可能性が示唆された。*In vitro* および *in vivo* 解析結果をもとに、犬の乳腺組織はマウスやヒトと同じように乳腺幹細胞を頂点した階層構造がみられ、犬の乳腺腫瘍においても腫瘍/癌幹細胞を頂点とした階層構造の存在、さらに、犬の乳腺腫瘍の組織亜型は腫瘍/癌幹細胞の特性に依存するという仮説を The Veterinary Journal 誌 (2020年) に提唱している (図 2)。現在、筋上皮細胞および間葉系細胞の骨および軟骨分化能の解析を進めている。

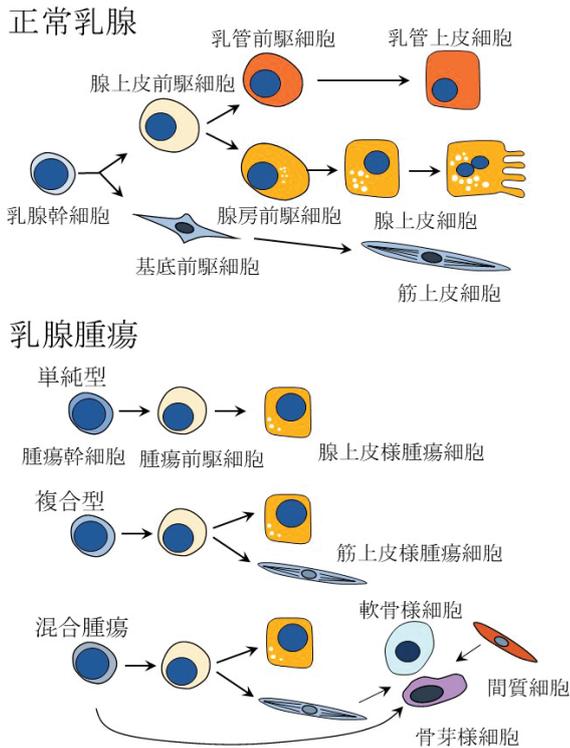


図2 正常乳腺および乳腺腫瘍の階層構造. 乳腺腫瘍(組織型)は腫瘍幹細胞の特性により決定される。

犬の乳癌幹細胞の自己複製能を抑制する化合物の探索  
～獣医療における乳癌幹細胞標的治療法の基盤構築～

Sphere assayは、がん幹細胞を濃縮するだけではなく、自己複製能を抑制する化合物の感受性試験に用いることができる優れた手法である。

犬の乳癌幹細胞の自己複製能を抑制する阻害剤を抽出するために、sphere assayを用いた化合物ライブラリー(333種)のスクリーニングを実施した。最終濃度10nM、100nM、1μM、10μM添加時におけるCTBpおよびCNMpのsphere形成能を評価し、低濃度にsphere形成を阻害する化合物22種(PI3K/Akt/mTOR)経路、セリン・スレオニンキナーゼ阻害剤、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤など)を抽出した。mTOR阻害剤(everolimus、temsirolimus)は、浮遊細胞塊の生存細胞数を濃度依存性に減少させた。浮遊細胞塊および接着細胞は、いずれもmTORおよびmTOR下流シグナル分子を発現し、リン酸化mTORは接着細胞よりも浮遊細胞塊で高発現していた。さらに、両細胞集団ともにリン酸化mTOR発現は両阻害剤添加時間に依存性に減少した。CTBp由来浮遊細胞塊移植マウスでは、everolimus

は対照群に比べて抗腫瘍効果が得られた。これらの結果より、mTOR阻害剤は、犬の乳癌を対象としたがん治療への有用性が明らかとなった。その他の抽出された阻害剤についても研究を進めており、獣医療への応用に向けて取り組んでいる。

総括

犬の乳癌幹細胞の特性解析は、犬に特有の乳腺腫瘍の発症・病態機構の解明だけでなく、乳癌幹細胞を標的とした新規治療法の基盤構築に貢献できる。さらに、乳癌だけでなく、他の難治性がんのがん幹細胞の特性を解明することにより、がん発症機構の解明、獣医療における革新的な治療戦略を展開することが期待できる。

謝辞

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業(19780235、21780293、24780314、26292161、19K06391、22K05996)、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(動物疾病制御拠点形成プロジェクト)の助成で実施したものである。

研究成果

Michishita M, Akiyoshi R, Yoshimura H, *et al.* Characterization of spheres derived from canine mammary gland adenocarcinoma cell lines. *Res Vet Sci.* 2011, 91(2):254-260.

Michishita M, Akiyoshi R, Suemizu H, *et al.* Aldehyde dehydrogenase activity in cancer stem cells from canine mammary carcinoma cell lines. *Vet J.* 2012, 193(2):508-513.

Michishita M. Understanding of tumourigenesis in canine mammary tumours based on cancer stem cell research. *Vet J.* 2020, 265:105560.

Michishita M, Ochiai K, Nakahira R, *et al.* mTOR pathway as a potential therapeutic target for cancer stem cells in canine mammary carcinoma. *Front Oncol.* 2023, 13:1100602.

## 特集 2

牛伝染性リンパ腫ウイルス変異解析を基盤とした  
感染制御に関する研究

麻布大学 獣医学部 獣医学科 伝染病学研究室 准教授 村上 裕信

## はじめに

牛伝染性リンパ腫 (BL) は家畜伝染病予防法で届出伝染病に指定されており、その多くが牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) 感染によ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に留まるが、EBL の発症率は数%と低い一方で、乳生産量や繁殖成績の低下などの経済的損失をもたらすことも報告されている。我が国では BLV 感染率が 30~40% と高く、感染制御は難しい状況である。通常、EBL 発症には 5~8 年の潜伏期間が必要であるが、3 歳未満や短期間で発症例も報告されており、BLV 感染の拡大は畜産業にとって大きな課題である。

BLV はレトロウイルス科デルタレトロウイルス属に属し、ウイルスゲノムを宿主ゲノムに組み込む特徴がある。感染細胞に組み込まれたウイルスはプロウイルスと呼ばれ、潜伏感染状態を維持する。一般的なレトロウイルスは感染細胞からウイルスを産生して自己複製するが、BLV では感染初期を除きほとんどウイルス粒子を産生しない。この特殊な機構により、宿主免疫から逃れつつ低い変異率を保持する。BLV は、地域ごとの遺伝的多様性は報告されているが、ウイルス株の生物学的特徴 (ウイルス性状) との関係は未解明の部分が多く、BLV そのもの

の理解が十分進んでいない。これまでに筆者は BLV ゲノムのわずかな変異がウイルス性状に大きな影響を与える可能性を報告しており、これまで得られた知見を基に、感染拡大制御のための活用方法を考察する。

## BLV のウイルス性状解析

ウイルス性状の解析には、ウイルス分離後、ウイルス産生能力の測定や動物感染実験が行われる。しかし、BLV は感染後すぐに潜伏感染するため、体内からウイルス粒子を分離するのが難しく、感染性分子クローンをを用いる方法が有効である。この方法では、BLV 感染細胞からプロウイルスゲノムをプラスミドに組み込み、宿主細胞に導入してウイルス粒子を産生させる。これにより、ウイルス株ごとの生物学的特徴を解析でき、変異導入や株同士の組み換えによる詳細な検討が可能である。

筆者の研究では、BLV 感染牛から分離したプロウイルスを感染性分子クローンとして作製し、株化細胞に導入してウイルス産生量などの解析を行っている。その結果と臨床情報を総合的に解析し (図 1)、農場で流行するウイルス株の特徴を明らかにした。特に、BLV の G4 遺伝子に 12 塩基の欠失がある株では、ウイルス複製能力やプロウイルスコピー数 (PVL) が低下することを報告している<sup>1)</sup>。また、国内で流行する同一遺伝子型でも A~C の 3 つのグループに大別され、ウイルス複製能力に差異があることが分かった (図 2)<sup>2)</sup>。これらの結果は、BLV ゲノムのわずかな変異がウイルス性状に大きな影響を与えることを示している。

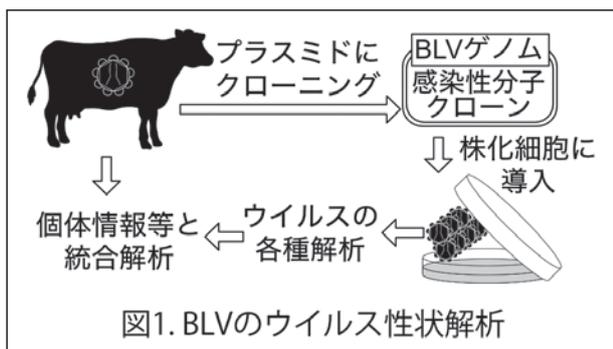


図1. BLVのウイルス性状解析

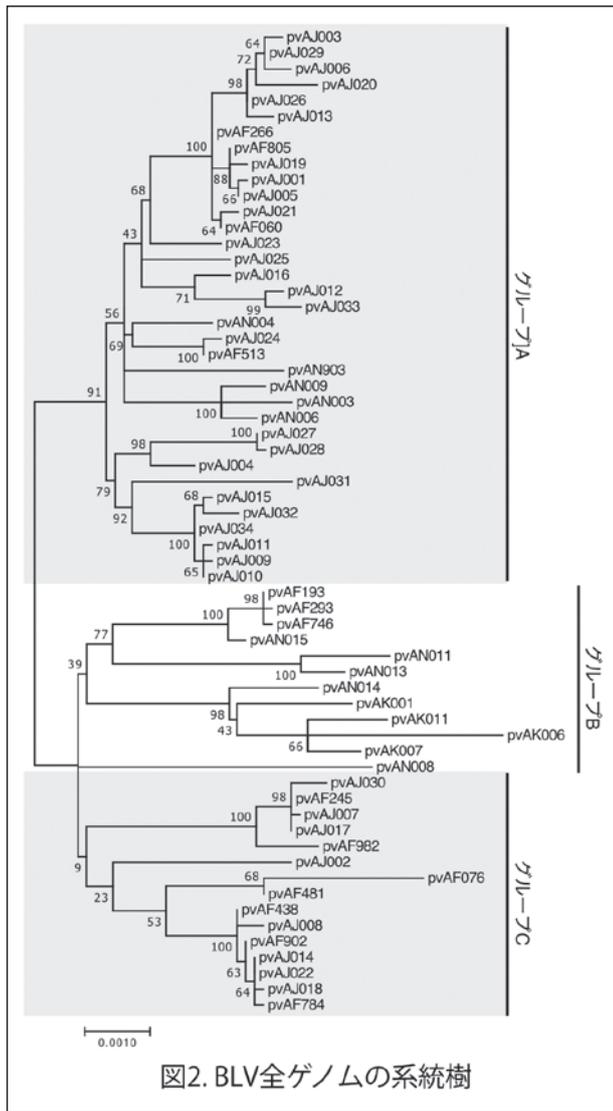


図2. BLV全ゲノムの系統樹

**ウイルス性状と伝播性**

BLVの変異率は低いものの、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分かったため、国内のある農場で飼育されている牛の血液を検査し、BLV感染牛34頭からウイルスゲノム全長を解析した。その結果、遺伝的に異なる2つのグループが存在し、特にウイルス産生能力が高いグループA株が76.5%（34株中26株）を占めていることが分かった。さらに、ネットワーク解析により、グループA株は単一株が農場内で広がっている可能性が示唆され、ウイルス産生能力と高い伝播性が関連することが明らかになった。

次に、国内農場のBLV感染牛から109株を感染性分子クローンとして分離し、ウイルスゲノム全長を解析した。その結果、221か所の塩基変異が確認され、統計解析により複数の変異がウイルス産生量に

有意な影響を与えることが分かった。特に、5'LTR領域の175番目の塩基変異（TからC）が最も影響を与えており、グループA株に多く見られることが判明した。この変異株（LTR175C株）は、2000年代に出現した新しい株であり、既存のLTR175T株よりも高い伝播性を持つことが示唆された<sup>3)</sup>。

2013年から2019年にかけて行った調査では、LTR175T株と175C株の感染率が年々変化し、LTR175C株の感染率が増加していることが分かった（図3）。これらの結果から、LTR175C株はBLV感染制御において特に警戒すべき高伝播性株であることが明らかになった。

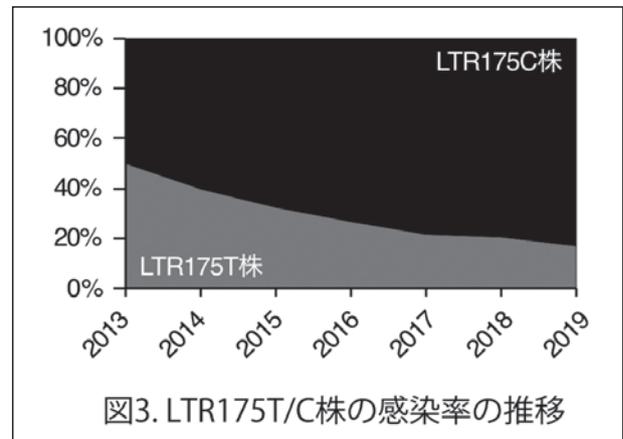
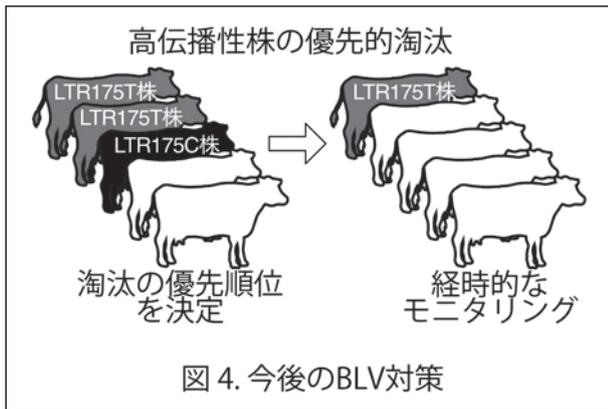


図3. LTR175T/C株の感染率の推移

**ウイルス性状を利用したBLV制御法の確立と展望**

本研究で明らかになったBLVゲノム変異の影響は、感染拡大を予測するためのバイオマーカーとして活用可能と考えられる。これにより、高伝播性株を早期に検出・排除し、感染拡大を防ぐことが期待される。また、感染ウイルス株の伝播性を評価することで、農場ごとに適切な衛生対策を講じることが可能となる。

BLVは他のウイルスと比べて変異率が低いものの、新たな高伝播性株やその亜種が出現する可能性は否定できない。そのため、農場内でのモニタリングやウイルス性状の詳細な解析が必要である。また、BLV感染拡大はウイルス要因だけでなく、宿主や環境要因も関与しているため、複合的な制御対策が求められる。筆者らは現在、抗ウイルス薬の開発や他疾病との関連解析を進めており<sup>4-7)</sup>、これまでの知見を融合させた効率的なBLV制御法の確立を目指している。



### 結論

BLV感染は我が国の畜産業に大きな課題を投げかけている。本研究で得られた知見は、BLV研究の未開拓分野を補完するものであり、感染制御に活用可能な情報を提供している。今後は、多角的なアプローチによる研究を進め、農場ごとに適応可能な制御法を実現することが求められると考える。

### 謝辞

本研究は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」(2021～2023年度)および「BLVの包括的経済損失予測検査法開発事

業」(2024～2026年度)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、島根県、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) Murakami H, Uchiyama J, Nikaido S, et al. : *J Gen Virol*, 97, 2753-2762 (2016)
- 2) Murakami H, Uchiyama J, Suzuki C, et al. : *Virus Res*, 253, 103-111 (2018)
- 3) Murakami H, Todaka H, Uchiyama J, et al. : *Virology*, 537, 45-52 (2019)
- 4) Murakami H, Fujikawa Y, Mori M, et al. : *Biosci Biotechnol Biochem*, 87, 946-953 (2023)
- 5) Murakami H, Murakami-Kawai M, Kamisuki S, et al. : *Virology*, 562, 1-8 (2021)
- 6) Watanabe A, Murakami H, Kakinuma S, et al. : *Am J Vet Res*, 1-9 (2023)
- 7) Uchiyama J, Murakami H, Sato R, et al. : *Vet Microbiol*, 240, 108547 (2020)

特集2

# エキゾチックアニマルの病理診断と研究紹介

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医病理学研究室 准教授 近藤 広孝

今日では「エキゾ」、「エキゾチックペット」、「エキゾチックアニマル」という言葉は獣医学領域のみならず、世間一般の飼い主にとっても耳馴染みのあるものになっている。具体的には、犬および猫以外の家庭飼育下の動物全般を示す用語であり、極めて多種多様な哺乳類のみならず、今日では鳥類、爬虫類、両生類、さらには魚類までもがこの範疇に含まれている。昨今、犬の飼育頭数減少がしばしば話題になっているが、その一方でエキゾチックアニマルの飼育頭数は増加していることが多方面から言われており、本邦特有の住宅事情などから犬・猫を飼育できない家庭においてもこれら小さな動物たちが情操教育などに役立っているものと推察される。犬・猫と比較して寿命が短く、また、マイクロチップ情報の登録制度が基本的にはないため、数値化して比較することはできないものの、特にコロナ禍を経てさらに増加傾向にあり、これは日常の病理組織検査数の増加をみても、それを強く実感している。

本邦においてエキゾチックアニマル獣医療が注目され始めたのは1990年代後半と言われており、犬・猫の獣医療と比較してもその歴史は浅く、また、学術論文などの科学的見地から見た情報は多くない。エキゾチックアニマルに精通した先輩獣医師の方々によると、以前はこの分野の獣医師はキワモノ扱いされたこともあるとのことだが、今日の小動物臨床においては犬・猫に次ぐ第3の動物種グループとなっていることは、もはやまぎれもない事実であり、これは先輩獣医師の方々のご尽力の賜物に他ならない。この時代の流れについては、獣医学生として獣医病理学研究室に所属し、大学院生として比較病理学的研究に勤しみ、米国留学において解剖病理学レ

ジデントとして従事し、数年前に本学獣医病理学研究室に着任し、かれこれ20年以上にわたって病理学的検査に関わっている筆者としても、その推移を実感している。1つのデータとして、筆者の所属する獣医病理学研究室における病理組織検査に供された動物種の推移をお示ししたい。2000年代初頭の3年間と、最近の3年間（2020～2023年）を比較してみると、2000年代初頭では犬が80%、猫が11.1%を占め、90%以上の検体が犬・猫であった。一方で、最近の3年間では犬・猫は合わせて約54%にとどまり、残りはウサギ、ハリネズミ、ハムスター、モルモットをはじめ実に多種多様な動物種が占めていることが明らかとなった（Fig. 1）。筆者自身も子供の頃にはゴールデンハムスターやカメなどを飼育していたことがあり、現在もキンクマハムスターの一飼い主でもあることから、この動物種の推移をみても特段の驚きや抵抗なく、日常の病理学的検査についても大動物、小動物、動物園・水族館動物など、別け隔てなく検査を受託しており、それをもとに研究を行っている（Fig. 2）。

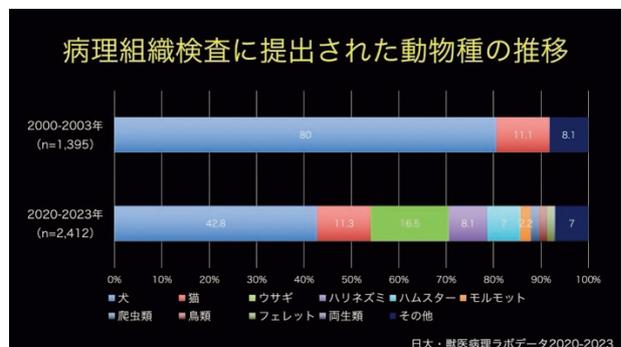


Fig.1. 本学獣医病理学研究室における病理組織検査に供された動物種の推移。

学生時代を紐解くと、研究室にはエキゾチックア

ニマルの検体が時々届いた。教科書や文献の乏しい当時としては、やはり学生間においても敬遠されがちな検体ではあったが、残り物には福があるという精神のもと、筆者が担当することが多かった。調べても情報がなことから、犬・猫の文献を参考に顕微鏡下で所見を取り、診断を下したり、そのような日々を過ごしていた中で得られた少しばかりの経験が自信や楽しみにつながっていった。とりわけ、筆者が好きなハムスターについては興味が尽きず、ペットショップで販売されているゴールデンハムスターとジャンガリアンハムスターの違いについては被毛の色と大ききくらいのものだと思い込んでいたが、調べてみると、そもそも染色体数や属の異なる動物種であることを知った際にはとても驚いた。したがって、好発する疾患等も当然異なることが予想されたものの、当時はそのような文献はなく、必然的にこれら動物種における自然発生腫瘍に関する研究が卒業論文となり、また、大学院における研究テーマとなった。



Fig. 2. ウミガメの病理解剖中の光景。

エキゾチックアニマルといえども、日常の病理組織検査では犬・猫と同様に様々な腫瘍性疾患や感染症などに遭遇する。その発生率や傾向もまた、動物種により様々であり、実に興味深い。今日でこそ、一部の動物種では「好発腫瘍」と明言できる症例数の蓄積や文献的根拠が成され、一部は書籍として出版されるまでに至ったが、当初は何も情報がないことから、症例の蓄積とケースレポート・ケースシリーズの公表が大学院研究におけるスタート地点であった。特にハムスター類における好発腫瘍やそ

のバリエーションの解明を目的とし、大学院では一定期間内における蓄積症例の回顧的研究を行い、公表するに至った。そこから、ゴールデンハムスターにおいては乳腺腫瘍の発生が稀である一方で、ジャンガリアンハムスターでは好発することが見出されたため、ジャンガリアンハムスターにおける乳腺腫瘍の病理組織学的特徴・分類 (Fig. 3) や性ホルモンレセプターの発現についての研究に発展した。これら研究を行う中でも様々な希少症例に遭遇し、1例1例ととことん向き合う獣医病理学の楽しさにも気がつくことができた。非凡な先生方の研究内容と比較するととても地味な研究成果ではあるが、それでも後に米国から出版される成書である Pathology of Small Mammal Pets (Wiley Blackwell社) や Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery (Elsevier社) などに自身の論文が引用されたことを知ったときには、少しばかり誇らしい気持ちにもなることができた。

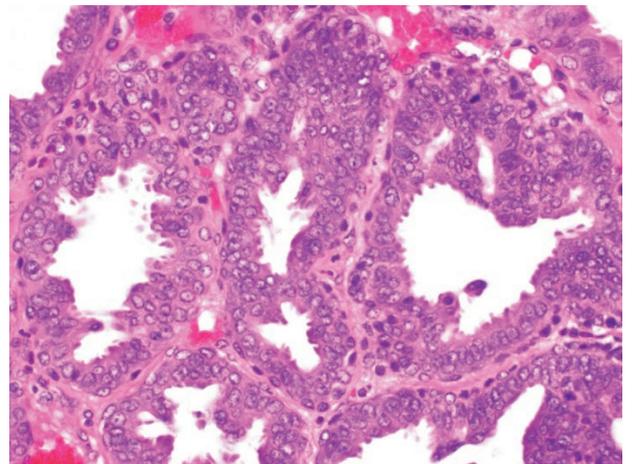


Fig. 3. ジャンガリアンハムスターの乳腺腫瘍の病理組織像。犬・猫の乳腺腫瘍ではあまり認められないアポクリン分泌像が特徴的である。

大学教員として着任して以降は、ヨツユビハリネズミの組織球性肉腫、リチャードソンジリスのアポクリン腺癌、爬虫類・両生類における未報告の腫瘍性疾患などを主体として、その病態解明の一端を担うことができた。さらに、意欲ある大学院生も増えてきており、2024年には爬虫類において初めて、アミロイドの原因タンパク質を同定するに至った。エキゾチックアニマルには我々の常識を越えた未知の可能性があり、この興味が尽きることは無いと思う。

## 編 集 後 記

本協会加盟の5大学の協力のもと、2011年の創刊以来第13号となる（干支の十二支がちょうど一回り）「獣医学振興」を無事に発刊することができました。

本号では、5大学のポスト・コロナにおける獣医学教育や研究について紹介して頂きました。まず、特集1「私立獣医科大学における新たな展開」では、酪農学園大学・鈴木一由先生に「EAEVE認証取得の先にある獣医学教育改革—Day One Competence教育のあり方—」、北里大学・山脇英之先生に「本学獣医学教育課程の改善に向けた取り組み（大学基準協会の評価結果を踏まえて）」、日本獣医生命科学大学・田中重紀先生に「日本におけるシェルターメディスンの発展」、麻布大学・松井久実先生に「～3年間の振り返りとこれからの展望～」および日本大学・枝村一弥先生に「日本大学生物資源科学部獣医学科の現状と今後の展望」の寄稿を頂きました。特集2「私立獣医科大学における気鋭の研究者による研究動向」では、酪農学園大学・中村達朗先生に「花粉症の進行メカニズム解明」、北里大学・吉川泰永先生に「比較腫瘍学からOne Healthを目指す—DNA損傷修復メカニズムの動物種間比較—」、日本獣医生命科学大学・道下正貴先生に「癌幹細胞研究を基盤とした犬の乳腺腫瘍の発症機構の解明および乳癌幹細胞標的治療戦略の基盤構築に向けて」、麻布大学・村上裕信先生に「牛伝染性リンパ腫ウイルス変異解析を基盤とした感染制御に関する研究」および日本大学・近藤広孝先生に「エキゾチックアニマルの病理診断と研究紹介」の寄稿を頂きました。

今年の干支は「乙巳」で、「再生や変化を繰り返しながら柔軟に発展していく」年という意味があるとのこと。今回、新たな社会情勢における各大学の最新の取り組みを共有することができました。私立獣医科大学協会5大学は、ポスト・コロナにおいても再生と変化を繰り返し、2030年問題にも柔軟に対応・発展できるものと信じております。最後に、大変ご多忙の中、ご執筆頂いた皆様に深く感謝申し上げますと共に、編集にご協力頂いた大学事務局にお礼申し上げます。

酪農学園大学

獣医学群長 / 獣医学研究科長 山下 和人

---

**獣医学振興** 第13号

令和7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 酪農学園大学

〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582番地

011-386-1111（代表）

印 刷 社会福祉法人 北海道リハビリ

---

