

私立大学研究ブランディング事業

30年度の進捗状況

学校法人番号	141001	学校法人名	麻布獣医学園		
大学名	麻布大学				
事業名	動物共生科学の創生による、ヒト健康社会の実現				
申請タイプ	タイプB	支援期間	5年	収容定員	2160人
参画組織	獣医学部, 生命・環境科学部, 獣医学研究科, 環境保健学研究科				
事業概要	<p>本事業は、『ヒトと動物の共生システム』を科学的に解明し、その成り立ちを介してヒトの健康社会の実現に貢献することを目的とする。イヌを代表とする動物との親密な社会的かかわり、すなわち共生がなぜ成り立つのか、そして共生による動物由来の微生物叢がヒトの健康の推進にどれほど影響するのか、これらの動物との共生のメカニズムを分子生物学的に明らかにする。この目標のために、以下の3つのテーマを設定し、新たな動物との共生科学の概念の構築とヒト社会への貢献を目指す。</p>				
①事業目的	<p>イヌは最古の家畜であり、4-5万年程度前からヒトと共生してきた。この共生の過程で、ヒトとイヌは特殊な関係性を構築し、最も身近な動物として広くヒト社会に介在している。これまでイヌと生活することでのヒトの心身に対して恩恵に与えることが考えられてきた。本課題では、ヒトとイヌを代表とする動物との関係性を、ヒトの健康への寄与という観点から、分子生物学的、行動学的にそのメカニズムの解明に挑み、大学が一丸となって動物共生科学を創生し、ひいては、それらが大学の特徴となること、並びにヒト健康社会の実現に貢献することを目的とする。</p>				

②30年度の実施目標及び実施計画

●実施目標

本事業の目的を達成するため、3つのテーマを設定し、テーマごとにプロジェクトを実施した。そのプロジェクト内訳は「認知的インタラクション解析」においては4つのプロジェクト、「共進化遺伝子の同定」においては7つのプロジェクト、「微生物クロストーク」においては3つのプロジェクト、合計14プロジェクトとなり、有機的に連携をとりつつ研究を進める。

●実施目標

【テーマ1. 認知的インタラクション解析】

1-1. コミュニティにおける飼い主、飼い犬、その他の住民が共存する地域社会を構想する。ペットフレンドリーなコミュニティの条件と題した調査を実施し、成果を刊行する。

1-2. (1) 研究体制と研究資源の整理を行う。(2) 科学コミュニケーション事例を分析する。(3) 学生への意識調査を行う。(4) 科学コミュニケーション構築のためのイベントを企画・実施する。

1-3. 1) MOCAPシステムを用いて、2者間の行動の連鎖を明らかにする。2) イヌと飼い主の再会場面での情動的シグナルを明らかにする。3) ビーコンシステムを改修し、データを取得する。4) 疾患犬との飼い主のペアに加速度計を常時装着してもらい、生活にともなう活動周期性を調べる。5) 行動認知実験と候補遺伝子(WBSCR17, MC2R, OT)の相関を調べる。

1-4. 野生動物(シカ)の資源化・有効活用による共生システム構築のための微生物研究として、解体残渣の有用な活用法をアレルギー症状軽減ならびに腸内細菌叢に好適な影響を及ぼす機能性ペットフードを開発する。

【テーマ2. 共進化遺伝子の同定】

2-1. イヌ腫瘍症例からCD44v8-10遺伝子の発現を調べて癌腫による違いを検討する。さらにCD44v8-10遺伝子とxCT遺伝子の発現相関を検討する。

2-2. イヌとヒトの悪性黒色腫に共通する遺伝子発現シグネチャーやドライバー遺伝子を明らかにする。

2-3 4種類のウシUcp1バリエーションの発現ベクターの構築と脱共役機能解析。イヌ・ネコの肥満と脂肪組織での褐色・ベージュ脂肪細胞関連遺伝子群の発現様態との関連。国際科学雑誌への論文発表。

2-4. 「ペットフード中発がん性物質の検出」「発がん性物質の代謝活性化能の種差・個体差と発がんとの関連性」について検討する。

2-5. 狂犬病ウイルス、インフルエンザウイルス、ポルナ病ウイルス、牛白血病ウイルスに対して効果がある化合物を探索する。得られた化合物を用いてウイルス感染症の病態原因遺伝子の同定を目指す。

2-6. 各種動物の脳に見られるアルツハイマー病様の病変(アミロイドーシスとタウオパチー)の成因の解明のため、病変形成と関連する遺伝子の同定を目標とする。

2-7. 犬、猫、牛、山羊の野生型及び変異型SAAタンパク質をコードする遺伝子を同定する。前年度に確立した新規アミロイド抽出法について、抽出メカニズムを明らかにする。

【テーマ3. 微生物クロストーク】

3-1. 思春期児童のメンタルヘルスにイヌ飼育が及ぼす影響を明らかにし、児童の細菌叢解析を実施する。イヌ細菌の適切な培養方法を確立し、分離同定を進める。有用なイヌ細菌の効果実証に向けたマウスモデルを確立する。

3-2. 健常犬でアトピー犬と比較して優位な細菌を分離し、マウスモデルに投与し、抗アレルギー性の細菌を決定し、イヌにおけるアレルギー抑制菌を明らかにする。

3-3. イヌを飼育している家庭にAspergillus属が多い傾向がみられたことから、Aspergillus属の喘息抑制を検討するため、マウス喘息モデルを確立する。

②30年度の実施目標及び実施計画

●実施計画

下記の14の研究プロジェクトで目標設定, 研究計画を立て, それに向けて研究を実施した。

【テーマ1. 認知的インタラクション解析】

モーションキャプチャーを用いたダイナミック連動解析を飼い主と見知らぬ人で実施し, 親和-認知応答の関係を調べる。

1-1. 具体的な実施計画としては, 本学学生を調査員として募集し, 質の高い調査を実施するためのトレーニングを行う。その上で30年8月23日から9月7日にかけて, アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市ブルックリン区, およびカリフォルニア州サンフランシスコ市・バークレイ市において調査を実施する。

1-2. (1)「動物共生科学・ワンヘルス」の観点から整理する。(2)他大学の事例を分析する。(3)「動物共生科学・ワンヘルス」に関する意識調査を行う。(4)サイエンスカフェなどを実施し効果を検証する。

1-3. 1)MOCAPシステムにて得られたデータをHidden Markov modelを用いて, 2者間の行動の連鎖解析を行う。2)再会場面での涙の計測とオキシトシンのかかわりを調べる。3)数週間にわたる加速度データを取得する。4)臨床症状と活動周期性を調べる。5)候補遺伝子(WBSCR17, MC2R, OT)と行動の相関解析を実施する。

1-4. 捕獲野生シカを用いて, 食肉とシカ肉の発酵食品の生理活性の比較, シカ肉の寄生虫感染状況の調査, イヌアレルギー性皮膚炎症例のシカ肉摂取前後の皮膚・腸細菌叢の比較。

【テーマ2. 共進化遺伝子の同定】

疾患犬群と非疾患犬群のDNAについて網羅的なSNP(一塩基変異)解析を行う。共進化の遺伝子に関してもSPN解析を含めた多型解析を実施する。

2-1. 62例のイヌ癌症例を用い, CD44v8-10遺伝子発現解析を行う。そしてCD44v8-10遺伝子発現している腫瘍症例においてxCT遺伝子の発現解析を行う。

2-2. イヌ悪性黒色腫における症例をさらに収集し, 腫瘍リポジトリを作成する。その後, 遺伝子発現をマイクロアレイにより解析する。また, ドライバー遺伝子が見出された場合は免疫染色にて組織上の発現を確認する。

2-3. ウシUcp1各バリエーションの発現系ベクターによる過剰発現系でのタンパク質の発現。肥満度の異なるイヌ・ネコの脂肪組織における脂肪関連遺伝子群の発現定量。イヌ脂肪幹細胞からの分化実験。

2-4. アクリルアミド, ヘテロサイクリックアミン量の測定を行うと共に, イヌ異物活性化酵素(CYP1A2, CYP2E1)の遺伝子多型とがん罹患率の関連性を評価した。

2-5. 培養細胞を用いた評価系により, 4種のウイルスに対して効果がある化合物をスクリーニングする。分子ウイルス学的手法や生化学的手法により, 得られた化合物の作用機序を解析する。

2-6. 病変の認められたネコ科動物脳内の遺伝子発現パターンを解析し, 病変形成に関与する可能性のある遺伝子を検索する。ネコ科以外については, 関与の可能性のある遺伝子に関して関連性を検証する。

2-7. AAアミロイド症罹患動物のゲノムDNAを対象に, タンパク質配列から予測される各SAA遺伝子をPCRで検出する。アミロイドβをモデルとして, 新規抽出法による構造変化を測定する。

【テーマ3. 微生物クロストーク】

ヒト疫学的データと細菌叢の関連性をベイズ推定を用いて解析する。

3-1. 思春期児童対象のコホート研究において, 10歳および12歳時点でのアンケートを解析する。イヌ口腔細菌の培地・培養方法を検討し, 乳酸菌は口腔以外の部位からも分離を進める。細菌叢のディスバイオーシスがみられる早期離乳マウスへ乳酸菌を経口投与して情動変化を調べる。

3-2. アトピー犬と健常犬の糞便中の腸内細菌叢を遺伝子解析し, 健常犬で優位な細菌を見出し, マウスモデルに投与し, この菌の抗アレルギー性を検討する。

3-3. Balb/cマウスにオボアルブミンを水酸化アルミニウムゲルとともに12日間隔で腹腔内投与しその後14日間吸入投与する。IgE抗体価によりモデル構築を評価する。

③30年度の事業成果

●主な研究成果

【テーマ1. 認知的インタラクション解析】

1-1. 上記計画に従い、調査を実施することができた。161票の回答と約250本の唾液サンプルを採取することができた。現在集めた調査票の分析を実施している。唾液サンプルについては研究分担者によるPCR分析が完了した。

1-2. サイエンスカフェ1回、パネル展示2回実施(3月にもう1回実施)。大学祭でオープンラボ・講演会を企画・実施。成果の一部を30年度第4回日本科学教育学会研究会(3月開催)で報告をした。

1-3. 1) 飼い主とイヌの微細行動解析の結果、2者間の行動の連鎖を明らかにした。2) イヌと飼い主の再会場面で、イヌは情動性の涙を流すこと、その涙液分泌には涙腺におけるオキシトシンによるものであることを明らかにした。3) ビーコンシステムの改修に成功し、イヌとヒトの同調の上昇を確認した。4) イヌの疾患の改善により、飼い主の心身の向上が確認された。5) 染色体36番目のSCN3Aの変異と行動との関連があること、また柴犬では洋犬と異なる配列をもつことを明らかにした。

1-4. 鹿肉を乳酸発酵させることで抗酸化作用の増強を確認できた。鹿肉の摂取前後においてアレルギー性皮膚炎のイヌの腸内細菌叢に変化があり、除外食の成分として利用できる可能性を確認できた。

【テーマ2. 共進化遺伝子の同定】

2-1. その結果、CD44v8-10遺伝子発現率は腫瘍全体では45%であったのに対して、乳腺腫瘍では60%と高い傾向にあった。xCT遺伝子はCD44v8-10遺伝子発現が発現している腫瘍の70%で発現しており、特に乳癌では100%で、両遺伝子の発現に相関があることが示唆された。

2-2. これまで集めた症例からイヌ悪性黒色腫のドライバー遺伝子を同定した。このように症例次第で新規遺伝子の探索は進むものと思われる。また、当該ドライバー遺伝子を対象とした新規治療法に関しては、特許出願まで到達できた。

2-3 Ucp1のvariant 1だけがタンパク質レベルで発現する可能性をWBで示した。イヌの脂肪組織での脂肪分化関連遺伝子群の相関を示した。基礎研究として国際科学雑誌への投稿準備を整えた。

2-4. ペットフードに発がん性物質が含まれることを確認した。異物活性化酵素の遺伝子多型とイヌがん罹患率の関連性は確認できなかったが、新たな遺伝毒性試験法を開発した。

2-5. 抗狂犬病ウイルス、抗インフルエンザウイルス、抗牛白血病ウイルス物質を見出した。抗牛白血病ウイルス物質の作用機構を解析し、ウイルスの宿主細胞からの放出を阻害することを明らかにした。

2-6. ネコ科動物のうちイエネコ脳の遺伝子発現パターンの解析を進めており、結果を得るまでは至っていない。アミロイドーシスを発症した鳥において遺伝子多型の存在を確認した。

2-7. 猫以外の動物で野生型SAA遺伝子のみ検出され、変異型遺伝子の由来が遺伝性以外であることが示唆された。新規アミロイド抽出法はアミロイドをヘリックス構造に変化させることを明らかにした。

【テーマ3. 微生物クロストーク】

3-1. 思春期児童376名のサブコホートにおけるアンケート調査から、男子ではイヌ飼育により問題行動発現が減少する傾向がみられた。イヌの口腔細菌叢に類似した組成の細菌分離が可能となる培養方法を確立した。早期離乳マウスに乳酸菌を投与すると不安行動が変化することを見出した。

3-2. 健康犬の糞便において多く存在している菌や抗アレルギー効果が報告されている菌4属13種184株を分離した。2種類のアレルギーマウスモデルで、これらの菌の抗アレルギー性を評価している。

3-3. Balb/cマウスにオボアルブミンを水酸化アルミニウムゲルとともに12日間隔で腹腔内投与しその後14日間吸入投与した。IgE抗体価(OD値)は対照群に比べ有意に高く、この方法をマウス喘息モデルとした。

④30年度の自己点検・評価及び外部評価の結果

●自己点検・評価

本事業は、28年度から令和2年度までの5年間で採択されており、30年度で3年経過することから、28～30年度の事業全体の間接評価を行った。中間評価は、まず14プロジェクトがそれぞれ自己点検を行った。自己点検においては、計画に対し、(S=優れた, A=良好な, B=やや不十分な, C=不十分な)成果が生じたの4段階(8点満点)で評価を行った。自己評価の結果、3～12点とプロジェクト毎に差が認められた。その後、研究推進・支援本部が事業全体及び各プロジェクト毎に評価を行った。事業全体の評価としては、本事業の実施目標・計画は目標とする「動物共生科学の創生による、ヒト健康社会の実現」という理念にあったもので、本学の研究基盤に合致した内容になっており、本学をブランディングする事業としてふさわしいものと考えられると評価した。また、研究達成状況としては各プロジェクトにおいて重複するテーマや融合することでさらに価値の高まる課題があることを確認した。14プロジェクトそれぞれの評価は、自己点検と同様の評価基準により評価を行い、4～12点とプロジェクト毎に差が認められた。上記評価に加え、外部評価委員からの評価を参考にして、14プロジェクト中7プロジェクトに研究を統合、集約し、特に研究のさらなる発展が期待されるプロジェクトには、より一層ブランディングにふさわしい研究内容になるように、集中した資金援助すること及び本事業を更に活性化させるため、31年度からの新規プロジェクトを公募し、1プロジェクトを採択することを学長のリーダーシップの下に設置している学術研究戦略会議へ上程し、上記改革案を承認した。

このように研究の進捗状況を客観的に把握して、それに対する適切な評価並びに改善していくPDCAサイクルを実施し、研究活動や広報活動とも着実な成果があらわつつあることを確認している。

●外部評価

外部評価委員4名に評価を委嘱し、31年1月に30年度の研究成果および広報活動についてプロジェクトごとに発表を行う外部評価委員会を実施した。各委員がそれぞれのプロジェクトの発表に対して4段階(4:優れている, 3:良好である, 2:やや不十分な, 1:不十分な)で評価し、4名の委員の研究成果と広報活動の合計点をそのプロジェクトの評価点(満点は32点)とした。14プロジェクトに対する評価として12点から31点とプロジェクトごとに差が認められた。また、各プロジェクトが今後、さらに発展するための助言を得た。この評価ならびに助言を元に、14プロジェクトを7プロジェクトに集約し、31年度から新たな研究体制の構築を行った。研究の発展が特に見込まれる7プロジェクトについては外部評価委員のコメントを参考にして、来年度の研究計画を作成した。このように、自己点検と外部評価を効果的に融合させ、さらに効率的かつ発展的な事業実施計画の立案に反映させた。

⑤30年度の補助金の使用状況

本事業の目標を達成するため、3つのテーマを設定し、合計14プロジェクトが各テーマごとに研究を行った。研究費の主な支出は、人件費、解析費、消耗品費(実験材料、試薬等)等であった。また、学内外に本事業を広報するため、広報活動費として、ロゴマーク作成費、広告掲載料(新聞)、サイエンスカフェ諸費用等に支出した。また、31年度国際シンポジウムに向け、英文ホームページ、ちらし、クリアファイル、広報用動画作成費に支出した。