

私立大学研究ブランディング事業

2019(令和元)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	4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>				

②2019 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2つのプロジェクト、「共進化遺伝子の同定」においては4つのプロジェクト、「微生物クロストーク」においては2つのプロジェクト、合計8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.

- 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。

1-2.

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.

「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。

2-2.

ポルナ病ウイルス, 狂犬病ウイルス, インフルエンザウイルス, 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。

2-3.

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。

2-4.

マウスおよびブタ精巢を用いた精子形成に機能するエピゲノム変化を解明する。また, 受精や着床に機能すると考えられている亜鉛シグナルについて調べる。

	<p>【テーマ3. 微生物クロストーク】</p> <p>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。</p> <p>3-2. 健康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。</p>
<p>②2019年度 の実施目標及 び実施計画</p>	<p>●実施計画</p> <p>下記の8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。</p> <p>【テーマ1. 認知的インタラクション解析】</p> <p>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。</p> <p>1-1. 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。</p> <p>1-2. 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。</p> <p>【テーマ2. 共進化遺伝子の同定】</p> <p>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。</p> <p>2-1. 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。</p> <p>2-2. 培養細胞を用いた評価系により、ボルナ病ウイルス、狂犬病ウイルス、インフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を示す化合物をスクリーニングする。牛白血病ウイルスについては既に効果がある化合物が得られているので、分子ウイルス学的手法や生化学的手法により作用機序を解析する。</p>

	<p>2-3. 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。</p> <p>2-4. マウス及びブタ精巢を用いた精子形成に機能するエピゲノム変化を解明し、その制御因子を同定する。性ホルモンの制御を介して受精や着床に機能すると考えられている亜鉛シグナルについて、亜鉛トランスポーターを欠失したマウスを用いて受精・着床への影響を解析する。</p> <p>【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。</p> <p>3-1. 思春期児童対象のコホート研究において、イヌ飼育経験が心理指標に及ぼす影響と、その細菌叢との関連性を解析する。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の表現型変化が細菌叢に起因するかを無菌マウスなどで調べる。</p> <p>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。</p>
<p>③2019 年度の事業成果</p>	<p>●主な研究成果</p> <p>【テーマ1. 認知的インタラクション解析】</p> <p>1-1. 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、飼育を重ねることによるイヌとヒトの散歩中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。</p> <p>1-2. 野生鹿肉は食肉(豚肉)と同等に乳酸発酵が進むことを確認した。野生鹿肉を用いて発酵鹿肉製品(サラミ)作成し、製品中の抗酸化作用が増強することを認めた。そして、犬の官能検査を Mendl ら(2010)の方法を改変して行い、乳酸発酵鹿肉は鹿生肉と同等の嗜好性が得られた。肉質に関する調査も行い、雌雄において筋線維の組成が異なった。山中の野生鹿から残留農薬(301 種類)は検出されなかった。野生鹿の血清からトキソプラズマ、回虫、住肉胞子虫の抗体が検出され、トリヒナおよびネオスポラは陰性であっ</p>

た。地域と季節が異なる野生鹿の第一胃内容物は細菌および原虫叢の構成が異なった。アレルギー性皮膚炎の犬に高蛋白鹿肉食を与えた。臨床症状が悪化した症例および改善した症例では、皮膚細菌叢におけるブドウ球菌科の割合が異なる傾向にあった。腸内細菌叢の構成について、野生鹿肉に特徴的な変化は明らかにできなかった。アレルギー性皮膚炎の6割で症状が改善あるいは症状に影響がなく、野生鹿肉が療法食のトッピングに使用できることが明らかとなった。

【テーマ2. 共進化遺伝子の同定】

2-1.

ペットフードにアクリルアミドやヘテロサイクリックアミンなどの発がん性物質が含まれることを確認した。アクリルアミドについては、ウェットタイプのフードよりもドライフードに多く含まれている可能性が示唆された。イヌ異物活性化酵素(CYP1A2,CYP2E1)の遺伝子多型とがん罹患率の間には関連性見られなかったものの、イヌ、ヒトおよびラットの肝臓由来 S9 を用いたヘテロサイクリックアミンの遺伝毒性試験の結果から、その遺伝毒性に種差がある傾向が示された。また、新たな *in vitro* 遺伝毒性試験法を開発し、アクリルアミドやエストロゲンの遺伝毒性発現にこれまでと異なる形で代謝物が寄与している可能性を明らかとした。

2-2.

ボルナ病ウイルス、狂犬病ウイルス、インフルエンザウイルスに効果がある化合物を見出した。既に得られている抗牛白血病ウイルス物質については、各種類縁体の抗ウイルス活性を測定し、活性がより高い類縁体を見出した。さらに、抗牛白血病ウイルス物質の作用機序を解析し、ウイルゲノムの転写を阻害していることを明らかにした。

2-3.

牛、豚、犬の AA アミロイド症罹患個体の肝臓で、SAA 遺伝子の体細胞変異が生じていることを明らかにし、体細胞変異に起因する新しい AA アミロイド症の発生機序を提唱した。また、家族性 AA アミロイド症の猫において、SAA 遺伝子のコピー数多型の存在を明らかにした。開発したアミロイド抽出法で用いる有機溶媒は、アミロイドを β シートから α ヘリックス構造に変化させることを明らかにし、本抽出法はアミロイドタンパク質の構造変化によることを明らかにした。

2-4.

マウス精子形成期における、減数分裂期への進行に伴うオープンクロマチン動態を、ATAC-seq 解析によりゲノムワイドに、ATAC-seq 法により視覚的に解明した。オープンクロマチン動態に関連したエンハンサーの形成機構について、生殖細胞特異的なスーパーエンハンサーを発見し、その制御機構を明らかにした。受精に関する亜鉛シグナルの役割は、遺伝子欠損マウスを用いることで表現型を確認できた。胚着床・妊娠維持に関する亜鉛シグナルの役割は、遺伝子欠損マウスを用いることで表現型を確認できた。さらに RNA-seq 解析により、候補遺伝子も絞り込むことに成功している。

	<p>【テーマ3. 微生物クロストーク】</p> <p>3-1. 思春期児童 376 名のサブコホート研究から、男子ではイヌ飼育経験がメンタルヘルスと関連する細菌の保有に影響を与えていることを見出した。早期離乳マウスの糞便由来細菌叢を無菌マウスに移植する実験から、早期離乳による幼少期の鬱傾向増加は腸内細菌叢に起因することを実証した。</p> <p>3-2. アトピー性皮膚炎歴のない健常犬群の糞便から 4 属 13 種 184 株の菌を分離した。この中の異なる 2 種の菌 (A,B) について、マウスのアトピー性皮膚炎および喘息モデルを用いて、その抗アレルギー性を評価したところ、この 2 つの菌において抗アレルギー作用が認められた。</p>
<p>④2019 年度 の自己点検・ 評価及び外部 評価の結果</p>	<p>●自己点検・評価</p> <p>本事業は、2016 年度から 2020 年度までの 5 年間で採択されたが、2019 年度までの 4 年間で事業終了となった。2016 年度～2019 年度の事業全体の最終評価を行った。最終評価は、まず 8 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 段階で評価を行った。自己評価の結果、S～B 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。8 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、S～B とプロジェクト毎に差が認められた。</p>
	<p>●外部評価</p> <p>外部評価委員 4 名に評価を委嘱し、2020 年 2 月に 2019 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 (S: 優れている, A: 良好である, B: やや不十分である, C: 不十分である) 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。8 プロジェクトに対する評価として 19 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、8 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、来年度は麻布大学研究ブランディング事業として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。</p>

**⑤2019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8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、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、2019年度国際シンポジウムの開催経費に支出した。