

第 27 回 日本獣医生命科学大学学術交流会
(平成 23 年 9 月 17 日)

特 別 講 演

1. 犬の肥満細胞腫に対する分子標的療法
盆子原誠 (日獣大・獣医学科 獣医臨床病理学教室・准教授)
2. 国産山羊産品の需要検証と市場開発及び生産システムの構築に関する研究
小澤壯行 (日獣大・動物科学科 システム経営学教室・准教授)

特別講演

犬の肥満細胞腫に対する分子標的療法

盆子原誠

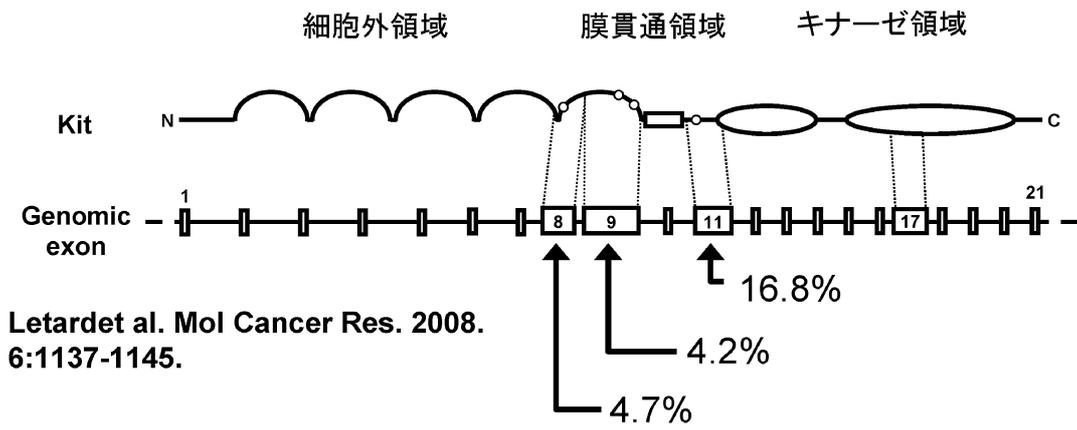
(日獣大・獣医学科 獣医臨床病理学教室 准教授)

【要約】 KIT 蛋白は c-kit 遺伝子にコードされる膜型のチロシンキナーゼ受容体であり，幹細胞因子（SCF）の結合によりチロシンのリン酸化を介して肥満細胞の分化・増殖を誘導する。犬の肥満細胞腫では c-kit に変異を有していることがあり，この変異 c-kit から作り出された変異 KIT は SCF の結合なしにチロシンがリン酸化する。この恒常的な KIT のリン酸化すなわち KIT の異常な活性化は特定の肥満細胞腫において腫瘍の発生・増悪機序となっている。イマチニブは KIT のチロシンリン酸化を阻害する分子標的薬であり，異常に活性化した KIT を抑制することで抗腫瘍効果を現す。このシンポジウムでは，KIT 変異と肥満細胞腫の発生機構について概説し，イマチニブによる治療を実施した症例について紹介する。

【分子標的薬イマチニブとは】 分子標的薬とは，癌の発生原因となった変異分子あるいは癌細胞の増殖の鍵となる物質を選択的に阻害したり，癌細胞が持つ特有の分子を標的

として攻撃したりする薬の総称である。分子標的薬は腫瘍細胞に対して選択性を有することから，治療において高い抗腫瘍効果と低い副作用が期待されている。分子標的薬の標的分子は，主にチロシンキナーゼ型受容体や細胞表面分子であり，標的分子を攻撃する物質としては低分子化合物やモノクローナル抗体などがある。モノクローナル抗体はヒト化抗体であるため動物への適用は難しいが，低分子化合物は動物への適用が可能である。イマチニブはチロシンキナーゼ型受容体を阻害する低分子化合物型分子標的薬の代表的存在であり，人において慢性骨髄性白血病（CML）や消化管間質腫瘍（GIST）などの治療成績を飛躍的に向上させた。現在では CML や GIST をはじめ，いくつかの腫瘍で標準的治療薬として用いられている。

【イマチニブの作用機構】 イマチニブは人の CML の治療薬として開発された薬である。CML では染色体の間で相互転座が起こり，フィラデルフィア染色体と呼ばれる特殊



グレード	Downing et al.			Webster et al.			Zemke et al.			頻度 (%) (ITD+Del)
	n	ITD (+)	頻度 (%)	n	ITD (+)	頻度 (%)	n	ITD (+)	Del (+)	
I	11	1	(9)	8	0	(0)	24	0	0	(0)
II	77	42	(55)	45	4	(9)	58	4	4	(14)
III	17	9	(53)	7	5	(71)	6	4	0	(67)

ITD: エクソン11重複配列挿入変異, Del: エクソン11欠失変異

な染色体の形成が見られる。そこから作られるタンパク質はBCR/ABLと呼ばれ、恒常的なチロシンキナーゼ活性を有し、これがCMLの発生メカニズムと考えられている。イマチニブは、このBCR/ABLのチロシンキナーゼを選択的に阻害する低分子化合物として開発され、CML患者で劇的に治療成績を上げた。また、イマチニブは人のGISTにおいても高い抗腫瘍効果を示す。CMLと異なり、GISTではKITがイマチニブの標的分子となる。KITはc-kit遺伝子にコードされるIII型のチロシンキナーゼ受容体で、幹細胞因子(SCF)の結合により、二量体を形成し、チロシンのリン酸化を介して細胞の分化・増殖などを誘導する。正常なKITはSCFの結合により、はじめてチロシンのリン酸化が引き起こされる。GISTでは、しばしばc-kitエクソン11に変異が発生しており、これによりKITの細胞膜近傍領域のアミノ酸配列が変化し、SCFの結合なしにチロシンのリン酸化が起こる。この恒常的な自己リン酸化、すなわち細胞増殖シグナルの恒常的な伝達が細胞の腫瘍性増殖を引き起こすと考えられている。GISTにおいて、イマチニブはKITのATP結合部位(ATPポケット)に入り込み、ATPの結合を阻害することでリン酸化を抑制する。これにより増殖シグナルが絶たれ、標的細胞は増殖が停止し細胞死が引き起こされる。

【肥満細胞腫とc-kit変異】Letardら¹⁾の報告では、犬の肥満細胞腫191頭中、26.3%の症例で変異が認められている。変異のタイプは様々であるが、c-kitエクソン11(16.8%)に好発し、ついでエクソン8(4.7%)およびエクソン

9(4.2%)で認められる。これらの変異は人のGISTと同様にKITの恒常的な自己リン酸化を引き起こすことが示されており、いずれも腫瘍細胞増殖の重要なメカニズムと考えられている。

c-kitエクソン11の変異と組織グレードの関連についてはいくつかの論文で検討されている^{2),3),4)}。いずれの論文でも検査に用いたグレードIIIの症例数は少ないが、これらの報告からグレードが高くなる程c-kitの変異を有している割合が多いと考えられる。一方、グレードIではほとんどの場合、変異を有していないと考えられる。

【犬の肥満細胞腫におけるイマチニブの効果】肥満細胞腫の犬21症例にイマチニブ(10mg/kg SID)を投与し、腫瘍の反応を評価した⁵⁾。21症例中、10症例でイマチニブの投与により腫瘍の著しい縮小が認められ(CRあるいはPR)、11症例では明らかな効果は見られなかった。21症例中、c-kitエクソン11の変異は5症例で検出された。これら変異を有する5症例では、5症例すべてで効果が見られた。

また、興味深い事に変異が認められなかった16症例中5症例においても、変異が見られた症例と同様に腫瘍の縮小が認められた。以上の結果から、c-kitに変異が見られる場合はイマチニブの効果が期待できると考えられる。また、c-kitの変異が検出されない症例でもイマチニブの効果が見られる場合があり、これらの症例では他のリン酸化亢進を引き起こす異常があると考えられる。さらに近年、c-kitエクソン8およびエクソン9⁶⁾に変異を有する症例そ

Patients and responses to imatinib mesylate

Case	Tumor Size ^a (cm)	Location	Multiplicity	Histologic Grade	Lymph Node		Prior Treatment/s	Exon 11 ITD Mutation	Response	
					Metastasis	Mastocytemia ^b			Day 7	Day 14
1	1.2	E	S	II	-	-	Surgery/VBL/CCNU/prednisolone	Y	-	CR
2	6.1	T	M	III	N	N	Surgery	Y	PR	PR
3	23.5	N/T/I	M	C	Y	N	ND	Y	PR	PR
4	12.2	T	S	II	Y	N	Surgery/VBL/prednisolone	Y	PR	PR
5	6.0	T	S	C	Y	-	Prednisolone	Y	-	PR
6	7.2	N/T/E	M	C	Y	Y	ND	N	PR	PR
7	9.1	T/I	M	II	Y	-	Surgery/prednisolone	N	-	PR
8	10.5	N	M	III	Y	Y	Surgery/prednisolone	N	PR	PR
9	2.5	T/E	M	II	-	N	ND	N	PR	PR
10	19.8	H	S	C	Y	N	ND	N	PR	PR
11	8.0	N/E	M	C	Y	Y	ND	N	SD	SD
12	25.3	T/I/E	M	C	Y	Y	Surgery	N	SD	-
13	4.0	N	S	II	Y	N	Surgery	N	SD	-
14	5.4	N/T/E	M	II	Y	N	Surgery	N	PD	-
15	8.7	T/I/E	M	C	-	Y	Surgery	N	PD	PD
16	2.5	H	M	III	Y	Y	Surgery	N	SD	-
17	1.0	N	S	C	-	N	ND	N	SD	-
18	4.7	E	M	C	Y	N	ND	N	SD	-
19	2.0	E	S	II	N	N	ND	N	SD	SD
20	7.5	T/E	M	C	Y	N	ND	N	SD	SD
21	9.0	T	S	C	N	N	ND	N	SD	SD

f, female; m, male; H, head; N, neck; T, trunk; I, inguinal region; E, extremity; S, solitary; M, multiple; C, cytology; Y, yes; N, no; -, not examined; VBL, vinblastine; CCNU, lomustine; ND, not done; Y, yes; N, no; CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease; -, not examined; ND, not done.

^a Sum of the longest diameters.

^b Examined by buffy coat analysis.

れぞれ1症例においてイマチニブの効果が見られた。このことから、これらの変異を有する場合においてもイマチニブは有益ではないかと考えられた。

【イマチニブに対する耐性】肥満細胞腫のイマチニブに対する耐性に関しては、今のところまとまった報告はなされていない。イマチニブによる治療過程において耐性を経験することは多く、犬では治療初期に顕著な効果を現すが1ヶ月程度で耐性が見られることもある。人のGISTではc-kitの二次変異が耐性獲得の主要なメカニズムであることが知られているが、犬および猫の肥満細胞腫におけるイマチニブ耐性獲得のメカニズムは今のところ不明である。これまで二次変異の存在を検索したが、少なくとも我々が調べた範囲では二次変異は見つかっていない。今後、耐性獲得メカニズムの解明が必要と考えられる。また耐性の獲得をできるだけ避け、さらに治療効果を向上させる上でも他の抗癌剤と組み合わせた多剤併用プロトコールを確立することが重要と考えられる。

【引用文献】

- 1) LETARD, S., YANG, Y., HANSENS, K., et al. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. *Mol Cancer Res.* **6** : 1137-1145, 2008.
- 2) DOWNING, S., CHIEN, M.B., KASS, P.H., et al. Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of c-kit in mast cell tumors of dogs. *Am J Vet Res.* **63** : 1718-1723, 2002.
- 3) WEBSTER, J.D., YUZHANSKIYAN-GURKAN, V., KANEENE, J.B., et al. The role of c-KIT in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumors. *Neoplasia* **8** : 104-1011, 2006.
- 4) ZEMKE, D., YAMINI, B., YUZHANSKIYAN-GURKAN, V. Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. *Vet Pathol.* **39** : 529-535, 2002.
- 5) ISOTANI, M., ISHIDA, N., TOMINAGA, M., et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med.* **22** : 985-988, 2008.
- 6) YAMADA, O., KOBAYASHI, M., SUGISAKI, O., et al. Imatinib elicited a favorable response in a dog with a mast cell tumor carrying a c-kit c.1523A>T mutation via suppression of constitutive KIT activation. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011 in press.

国産山羊産品の需要検証と市場開発及び生産システムの構築に関する研究

小澤壯行

(日獣大・動物科学科 システム経営学教室 准教授)

【はじめに】手元に一冊の古ぼけた本がある。その背表紙には「山羊詳説」(村上榮著, 養賢堂刊)と煤けた金文字で記されている。昭和16年(1941年)11月, ちょうど太平洋戦争開始の一ヶ月前に刊行されたこの書籍の巻頭言に, 7年間に亘る本研究の端緒がある。

平成14年の夏休みにふと開いたこの本の序言には次のような記述があった。『乳用山羊の飼育の盛んなこと全国の双壁と言われる長野, 群馬の両県の実情に付て観るに山羊は他の家畜が農業用家畜として飼育せられるのとは異なつて, 従来主として養蚕地方又は山村に於ける栄養, 保健の為という見地から, 農家の自覚に基づいて自発的に飼育して来たものである。即ち山羊乳は農山村に於ける育児用として, また一般人の栄養補給用として欠くべからざる必需品となつておるのであつて, この事実は正に農山村の生活やその保健衛生等を論ずるものにとって厚生上見落とすことのできない事柄であると思ふ』(著者注: 本文は旧仮名遣い)。若干冗長な引用であつたが村上が記すように,

今を遡ること60有余年前の戦前・戦中期日本における山羊飼養は「盛況」であり, それは「農家の自覚に基づいて自発的に」飼育された家畜であつたことがわかる。さらに栄養補給用物資として「欠くべからざる必需品」であり, このことは「厚生上見落とすことができない」事実であることも指摘している。まさに当時の日本人の貴重な動物性蛋白質供給源として, 山羊が食料生産に占める地位は今からすれば隔世の感があることに驚愕した。そしてこの本との出会いが筆者を, 連続2回, 6年間に亘る科研費受給「山羊産品の生産システム確立に関する実証的研究」と「乳用山羊飼育は定着するか?—山羊ミルク生産システムの実証的研究—」へと導くこととなる。

さて, 全国40万haにも上る耕作放棄地の解消および食料自給率の向上には, 喫緊の対策を講じる必要がある。この点に関しては, 飼料自給率向上を柱とした畜産業が大きな役割を担っていることに多言を要しない。

食料・農業・農村白書では, 今後のわが国畜産業の展開

方向として『地域の条件や経営実態に応じた多様な経営展開を推進し、生産コストの削減や省力化を図ることが必要』としながら『具体的には、耕作放棄地や転作田、林地等の放牧による有効活用』が強く示唆されている。

一方、わが国における従来の畜産生産システムでは高度経済成長期に「選択的拡大」の名目の下に急速に展開した乳用牛および肉用牛に代表される大家畜飼育および養豚、養鶏等の中小家畜、家禽飼育がそのメインストリームとなる反面、山羊に代表される農家庭先飼育家畜が衰退する事態を招来した。その結果、わが国畜産は土地と乖離し「加工型畜産」と揶揄されるような状況に陥ってしまっている。農業白書が示唆する『地域の条件や経営実態に応じた多様な経営展開』からは大きくかけ離れてしまった実情にあることは否めない。

このような悲惨な状況を打破し、農業白書の目指すところに到達するには、わが国の国土・風土に合致した新しい畜産生産システムの確立とそれに呼応した家畜（山羊）の選択が不可欠である。つまり、現行で個別分散的に営農展開がなされている「新しい」山羊飼養の事例を集積し、同時に未知の分野の基礎研究を固め、両者をシステムとして確立させる方法論と具体的手順の開拓が急務となっている。

このたび筆者は、平成23年梅野信吉賞という本学の誇りある賞を受けることができた。選考・審査にあたられた諸先生方には心から感謝を申し上げたい。同時に本賞の受賞は私の人生において大きな喜びでもある。本学においてこの「古くて新しい家畜」である山羊の研究が許され、僅かながらも我が国畜産業に貢献できたことを嬉しく思っている。

以下にはこの間、筆者が手掛けた山羊研究の概要を示した。少しでも読者各位がこの愛すべき家畜に興味を抱いてくださり、参考文献に記した論文にお目通しいただいたら筆者として望外の喜びである。

【研究の概要】 山羊はいわゆる「貧者の牛」と称されるように、経済的に発展途上にある地域において牛に代替される家畜として広く飼養されている。わが国においても山羊は戦前および戦後回復期において、農村生活のみならず都市住民においても有用な家畜として重要視されてきた。しかし、その後の専門的畜産経営の展開過程において山羊飼養は過去の遺物的存在とされ、代わって相対的に安価な輸入穀物飼料に支えられたウシ、ブタ、ニワトリを代表される家畜・家禽にその地位を譲って久しい。

しかし、平成の世の中に入って小さな変化が生じつつある。それは山羊飼養の見直しと若干の頭数回復である。この背景には山羊乳の組成が母乳に相似していること及びエ

スニックフードとしての山羊産品需要の高まりがある。しかるにこの動きと相反して、山羊産品の市場化に向けての需要測定と商品開発及びマーケティングに係る実証研究が少ないため、経営確立へ隘路となっている現状がある。

本研究はこの山羊産品の需要開発に係る基礎的な知見を得るとともに、将来的に畜産経営として成立しうるだけの市場性が存在することについて実証的に明らかにした。この一連の研究成果は以下のとおりである。

1) 消費者の山羊産品受容性に関する研究

山羊飼養が畜産経営として確立するには、その主産物たる山羊肉および山羊乳の商品としての需要度を把握することが不可欠である。そこで山羊肉と山羊乳に関してそれぞれの消費者受容性を把握するための調査ならびに官能試験を実施した。

山羊肉に対する消費者（主婦層 n=98）の関心は「家庭消費では一般的ではない未知の食肉であるが、適切な価格および購入機会が提供されれば、購入してみたい」と回答する者が過半であることが示され、潜在的な山羊肉需要の存在が検証された（文献①）。この結果を踏まえて上記主婦層の子弟に該当する20代層（n=172）に対して山羊肉の官能試験を実施したところ、過半の被験者が食味で「普通」以上の評価を下した。さらに部位別では牛肉、豚肉等と同様にヒレ肉、ロース肉、モモ肉の順位で受容度の優位性が示され、山羊肉においてもいわゆる「上位部位」の嗜好性が高いことが示された（文献②）。これに加えて、これら被験者へのアンケート実施と都内に営業する全ての沖縄料理店に対する山羊肉料理販売実績調査結果を精査した結果、1) 未利用資源の利用による山羊肉肥育方法の確立による風味の改善、2) いわゆる日本型食生活に合致した山羊肉を用いた新たなレシピ開発が山羊肉需要を喚起するには必須であることを明らかにした（文献③）。

同様に山羊乳に対する消費者受容性の把握について、いわゆる中産階級世帯（n=275）に対してアンケートを実施したところ、1) 3割の回答者が若齢期に山羊乳の飲用経験があり、2) 山羊乳飲用への関心は高いものの、購買意欲が脆弱であることが示された。これらの結果を踏まえて、山羊乳は牛乳に代替する競合飲料として位置づけるべきでなく、むしろその栄養特性を活かした乳製品へと加工することにより、消費者へ販売訴求すべきであることを提言した（文献④）。

2) 自給飼料給与を基本として製造された国産山羊産品受容性の比較検討

自給飼料基盤の拡充による飼料自給率の向上は喫緊の社会的課題であり、とりわけ山羊飼養において放牧システム導入による経営コスト削減効果は、ニュージーランド酪農

経営との比較において明らかである（文献⑤）。これを踏まえ、山羊製品の作出に係る畜産経営モデル策定においても、我が国畜産形態の代名詞である「加工型畜産形態」と同じ轍を踏まないように配慮することが肝要となる。そこで国産山羊全粉乳をイ）放牧飼養による山羊乳利用、ロ）配合飼料給与による山羊乳利用によるものの2種類を製造した。またこれら国産山羊粉乳と競合関係にあると思慮されるハ）米国産およびニ）ニュージーランド産の市販山羊全粉乳を実験区に、ホ）牛乳を対照区として中産階級主婦層（n=31）に対して官能試験を実施した。その結果、国産山羊粉乳品の嗜好性が有意に低く、とりわけ放牧飼養によるものが、その独特な生草の風味に起因して低い評価を得ることとなった。このことを踏まえると、いわゆる自給飼料（放牧）多給による山羊乳の直接飲用形態による家庭への消費普及は、山羊が生理的に有する臭いと生草給餌に依る風味から困難と言わざるをえず、新たに山羊乳を利用した商品展開の必要性が認められた（文献⑥）。

3) 山羊産品市場開拓に係る製品開発およびマーケティング

前述の1) および2) の結果を踏まえると、山羊産品はその潜在的受容は存在するものの、新たな製品開発とマーケティング手法の確立が必須であることが確認されたことより、新たな製品の一環として、水の代替として山羊乳を使用した石けんを製造し、その受容性および実効性について20代前半女性29名を被験者として試験を行った。その結果、山羊乳配合による皮膚水分含有率への直接的な影響は認められなかったものの、使用感の上昇が認められたため、山羊産品製造開発の一助として石けんが有効であることの方向性が示唆された（文献⑦）。さらに新たな山羊乳製品としてミルクジャムを製造開発し、これを官能試験に供したところ（n=394）、市販の牛ミルクジャムよりも有意に評価が劣ったものの、被験者の7割以上が山羊ミルクジャムの総合評価に「普通」以上と下していることから、今後山羊ミルクジャムの商品化が十分に実効性を有するものであることが示唆された（文献⑧）。その際、山羊乳が有する栄養成分の優位性を十分告知することが、消費者の受容意識を醸成させることも明らかにした（文献⑨）。また山羊肉に関しては、名称を「シェパード・ミート」として商品展開することを提言した。実際に沖縄県下では同名称の利用による山羊肉の流通が広範に行われている（文献⑩）。

以上、梅野信吉賞受賞対象となったこれら一連の研究成実は、全国に点在し次第にその数を増やしつつある山羊飼養者が、従来の「余暇副業的山羊飼養者」から「専門的畜産経営者」として転換する道筋を示唆するものである。今

後の山羊飼養の広がりが待たれてならない。

【謝辞】本研究の遂行にあたっては、本邦で唯一の山羊飼養研究機関である独立行政法人家畜改良センター茨城牧場長野支場の関係者に心から御礼を申し上げます。皆様のお力添えなしには何一つ研究を進めることができませんでした。さらに本学とも学術提携関係にあるニュージーランド・マッセイ大学のHugh Blair教授、Nicolas Villalobos-Villalobos准教授には、山羊飼養先進国の立場から貴重なご助言と英文校閲を頂きました。また何よりも山羊研究をテーマとして取り上げ、種々の研究協力、アドバイスをくださった西谷次郎先生および当教室の素敵で優秀な学生諸君に衷心より感謝します。

【参考文献】

- ① OZAWA, T., LOPEZ-VILLALOBOS, N., BLAIR, HT. 2004. A survey of goat meat acceptability in Japan. *The Proceedings of New Zealand Society of Animal Production* **64**, 208-211.
- ② OZAWA, T., LOPEZ-VILLALOBOS, N., BLAIR, HT. 2005. Is goat meat acceptable to Japanese youth? The first goat meat taste survey in Japan. *The Proceedings of New Zealand Society of Animal Production* **65**, 256-260.
- ③ OZAWA, T., NISHITANI, J., ODAKE, S., LOPEZ-VILLALOBOS, N., BLAIR, HT. 2005. Goat meat acceptance in Japan : Current situation and future prospects. *Animal Science Journal* **76** (4), 305-312.
- ④ OZAWA, T., MUKUDA, K., FUJITA, M., NISHITANI, J. 2009. Goat milk acceptance and promotion methods in Japan—The questionnaire survey to middle class households—. *Animal Science Journal* **80** (2), 212-219.
- ⑤ OZAWA, T., LOPEZ-VILLALOBOS, N., BLAIR, HT. 2005. Dairy farming financial structures in Hokkaido, Japan and New Zealand. *Animal Science Journal* **76** (4), 391-400.
- ⑥ OZAWA, T., TAKADA, R., NISHITANI, J., FUJITA, M., BLAIR, HT. 2010. A comparative analysis of acceptance by Japanese females and price for goat milk from different sources. *Animal Science Journal* **81** (2), 271-275.
- ⑦ 小澤壯行, 田口雄一, 木口怜香, ヒュー・ブレア, 藤田 優, 西谷次郎. 2007. ヤギ乳石けんの実効性と将来性—乳用ヤギ飼育定着のために—. 関東畜産学会報 **第58巻1号**, 1-6.

- ⑧ 小澤壯行, 平井智恵, LOPEZ-VILLALOBOS, N., 西谷次郎. 2010. 山羊ミルクジャムの試作と受容性—新たな山羊産品による需要開発—. 日本畜産学会報 **第81巻第2号**, 199-205.
- ⑨ OZAWA, T., NISHITANI, J., LOPEZ-VILLALOBOS, N., BLAIR, HT. 2008. The Acceptability of Goat Milk to Young Japanese Adults. *Journal of Applied Animal Research* **33**, 113-116.
- ⑩ OZAWA, T., LOPEZ-VILLALOBOS, N., BLAIR, HT. 2006. “Chevre meat” (goat meat) impressions and taste responses by Japanese. *The Proceedings of New Zealand Society of Animal Production* **66**, 360-362.