

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 川原井 麻子

獣医療においても人医療と同様、疾患対応は「治す」から「予防する」へシフトしつつある。予防医療は、疾患の発症予防と重症化予防に大別されるが、現状、家庭犬医療の発症予防は、ワクチネーション等の感染症対策が主流で重症化予防の柱である（定期的な）健康診断がようやく一部の飼い主に浸透し始めたところである。申請者は、自身が勤務するわが国最大のペット保険会社の保険データ等のビッグデータを用いて犬の疾病の予防啓発を目的とする疫学調査（1章）、発症予防として発生頻度の高い foreign body ingestion（異物誤飲）のリスク要因探索（2章）、重症化予防として犬乳腺腫瘍早期診断マーカーの探索（3、4章）を行い家庭犬における予防医療普及のための基礎的研究を行った。

1. ペット保険データによる犬の疾患統計

保険金支払いデータは、「ある母集団においてある時期にある理由で保険金の支払いを受けた」という情報をもった疫学データで、その情報を必要な方に効果的なタイミングと方法で届けることにより重症化予防だけでなく、発症予防も実現できる可能性がある。今回、0～12歳の保険加入犬 256,144頭を調査対象として、ペット保険データによる疾患統計を実施した。犬に多くみられる疾患として皮膚疾患 23.0%、耳疾患 15.4%、消化器疾患 14.7%、眼疾患 10.0%があげられた。季節変動で特徴的な傾向が見られた疾患は、皮膚疾患で、罹患頭数が7～9月に多く、1～3月に少ないという季節変動がみられた。皮膚疾患、耳の疾患、消化器疾患は0～12歳の全年齢で、眼の疾患および腫瘍疾患は7歳以降で10.0%以上の高い罹患率を示した。循環器疾患、腫瘍疾患は、加齢に伴って罹患率が増加する傾向があった。これらを

イギリス王立獣医大学疾病疫学調査の結果と比較した結果、耳疾患、皮膚疾患、症状については、日本の犬のほうが5%以上高い罹患率を示していた。飼い主が異変に気づきやすい疾患の罹患率は高く、その逆は低くなる。普段から犬の健康状態をチェックすることで、より早期の発見、来院につながる。こうした事象からペット疾患の予防医療発展に、保険金支払いデータは十分に活用可能であると考えられた。

2. 犬の異物誤飲リスク要因の探索

日本の家庭飼育犬において、異物誤飲の発生頻度は非常に多く、飼い主にとって心理的、経済的に大きな負担となっている。死亡事故につながるケースもあり、適切な飼育指導を行うことで予防対策を講じる必要がある。これまでその予防対策につながるリスク要因の探索は殆ど行われていない。今回、ペット保険データおよびアンケート調査により異物誤飲予防につながるリスク要因探索を行った。

他の年齢に比べて0～1歳、他の犬種と比較してフラットコーテッド・レトリバー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ビーグル、フレンチ・ブルドッグ、犬種グループとしてはレトリバーに多くの異物誤飲が起きていた。避妊去勢の実施は未実施に比べて異物誤飲発生との関連が高かった。犬で行動特性とされる13の気質の内、「追跡能力」「愛着行動」について、誤飲経験との関連が示唆された。また、誤飲内容として、「チョコレート」「エチレングリコール（不凍液）」「ナメクジ駆除剤」「殺鼠剤」「除草剤」「(団子や焼き鳥などの)竹串」のような危険性が認識されているものだけでなく、「靴下やタオルなどの布類」、「果物や梅干しの種」、「石や砂」、「ボール」「観賞用ユリ」のように生活空間に身近に存在するもの、「サプリメント」「犬用おやつ」「犬用ガム」など犬としては誤って口にしたものではないものも致命的な誤飲事故になっていることが明らかとなった。

これらリスク要因候補に対して、具体的なイメージが伝わるような予防啓発、個別要因に対する対策等を実施し、それらの効果を測定、検証、再実施

していくことで実質的な異物誤飲予防が期待できると申請者は結論している。

3. 犬の腫瘍罹患状況調査と乳腺腫瘍早期診断マーカーの探索

腫瘍ハイリスク群へのアプローチを目指し家庭犬の腫瘍罹患状況を調査し、乳腺腫瘍に対して、簡易な検査方法を模索することを目的に腫瘍マーカーの探索を行った。

犬（0～10歳）の腫瘍疾患の罹患率は、雄犬で6.4%、雌犬で7.9%と、雌の方が1.5%高かった。加齢に伴う罹患率の増加がみられ、特に6～7歳以降はそれ以前に比べて急激な増加傾向を示した。死亡契約前の請求に占める腫瘍疾患の割合は、10歳時で16.9%を占めた。飼育頭数の多い上位16品種および10kg未満の混血犬の中で最も高い腫瘍疾患の罹患率を示した犬種は、ゴールデン・レトリバーで15.4%であった。雌犬の乳腺腫瘍の罹患率は4歳で0.4%、その後加齢により増加し、11歳で3.9%であった。乳腺腫瘍の罹患率が犬全体0.7%よりも高い値を示していた犬種は、マルチーズ1.3%であった。

乳腺腫瘍マーカーを探索する目的で、乳腺腫瘍の手術適応となった犬の血液および摘出組織中の腫瘍関連遺伝子 p21、p53、erbB2、BRCA1 および BRCA2 の mRNA 発現量を測定した。これらの遺伝子は人乳腺腫瘍の一般的な遺伝子診断マーカーである。犬の乳腺腫瘍においては、どの遺伝子の発現も個体差が大きく疾病の悪性度との間に有意差（ $P < 0.05$ ）は認められなかった。近年、人乳腺腫瘍の診断において上記腫瘍マーカーにおける変異の有無が腫瘍発症や悪性化に影響を与えることが明らかとなっており、今後、mRNA 発現量だけでなく、変異の有無についての検討も必要であろうと申請者は結論している。

4. アディポネクチンの新規早期腫瘍診断マーカーとしての可能性

脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは、体全体のエネルギー代謝の

指標としての重要性が明らかとなっており、人のいくつかの腫瘍において、その血中濃度が減少するとの報告もあることから、犬乳腺腫瘍におけるアディポネクチン (adiponectin, APN) の血中濃度変化およびアディポネクチンに特異的なレセプターである AdipoR1 と AdipoR2 の mRNA の発現量の測定を行った。low APN 群の乳腺腫瘍の犬の 65% (17/26) は、正常コントロール値 ($30.9 \pm 10.6 \mu\text{g/ml}$) と比較して血清アディポネクチン濃度が有意に低かった ($14.3 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, mean \pm 95% C. I.)。犬の乳腺腫瘍組織においても AdipoR1 と AdipoR2 の mRNA の発現がみられ、AdipoR1 の mRNA の発現は AdipoR2 のそれよりも 2 ~ 4 倍高かった。low APN 群において、乳腺腫瘍組織の AdipoR2 の mRNA の発現は、high APN 群のそれと比べて低かったが有意差はみられなかった。循環アディポネクチン濃度の減少は、女性の閉経後乳腺腫瘍と同様に、犬の乳腺腫瘍の診断マーカーとなりうることを申請者は示唆している。

ペット保険データによる犬の疾患統計により、日本においてよくみられる疾患が数量的に明らかにし、性別、年齢、犬種などをより詳しく調査することで、それぞれの疾患の遺伝的、環境的要因の仮説を立てやすくなり、より根本的な疾患の発生や重症化を予防することができるようになることを示した。異物誤飲の発症予防および乳腺腫瘍の重症化予防に特異的な早期診断マーカーを開発し、それらの変動と保険データの相関を解析にすることが重要な疾患予防対策となりうることを申請者は示唆した。

以上のように、本論文は、ペット保険データの活用が家庭犬のいくつかの疾患予防に有用である可能性を明らかにし、予防獣医学という新たな学問分野を展開する先駆けとなる知見を提供し、学術上、応用上貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。