

# 日本獣医生命科学大学

## 生命科学総合研究センター 紀要

第1巻 令和2年度



*Research Center for Animal Life Science,  
Nippon Veterinary and Life Science University*

Year Book  
Vol.1 (2020)

# 目 次

## 紀要の初刊によせて

生命科学総合研究センター長 有村 裕 .....	1
--------------------------	---

## I. 研究部門

研究部門について、所属教職員について .....	4
脳研究分野(てんかんラボ)について .....	5
感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)について .....	6
がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)について .....	7
再生医療分野(幹細胞移植研究)について .....	8

## II. 研究支援部門

研究支援部門について、所属教職員について .....	10
バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)について .....	11

## III. 研究推進部門

研究推進部門について、所属教職員について .....	14
----------------------------	----

## IV. 共同研究室

共同研究室について、所属教職員について .....	16
---------------------------	----

## V. 研究概要、活動状況

脳研究分野(てんかんラボ) .....	18
感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫) .....	20
がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究) .....	25
再生医療分野(幹細胞移植研究) .....	29
バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理) .....	31
共同研究室 .....	35

## 紀要の初刊によせて

生命科学総合研究センター長 有村 裕

日本獣医生命科学大学生命科学総合研究センター紀要の初刊本をここにお届けします。本紀要は、令和2年度当研究センターの研究概要と活動状況を中心にまとめたものです。

当研究センターは、平成28年2月に優れた研究環境と高い研究水準を誇る国際研究拠点の形成、大学等の研究力強化の推進、イノベーション創出に向けた産学官連携の取り組みを推進する施設として整備、活用することを目的に設置されました。

令和2年5月、総合研究プラットフォームとして、本学独自の研究シーズの育成及び社会への発信を支援し、これらを支える研究業務に関わる人材の育成と活用に重点を置くことを理念に、研究部門、研究支援部門、研究推進部門、共同研究室、4部門等を配置した改組は、獣医学を専門とするメンバーを中心に、この研究分野の未来を担うことが期待されています。

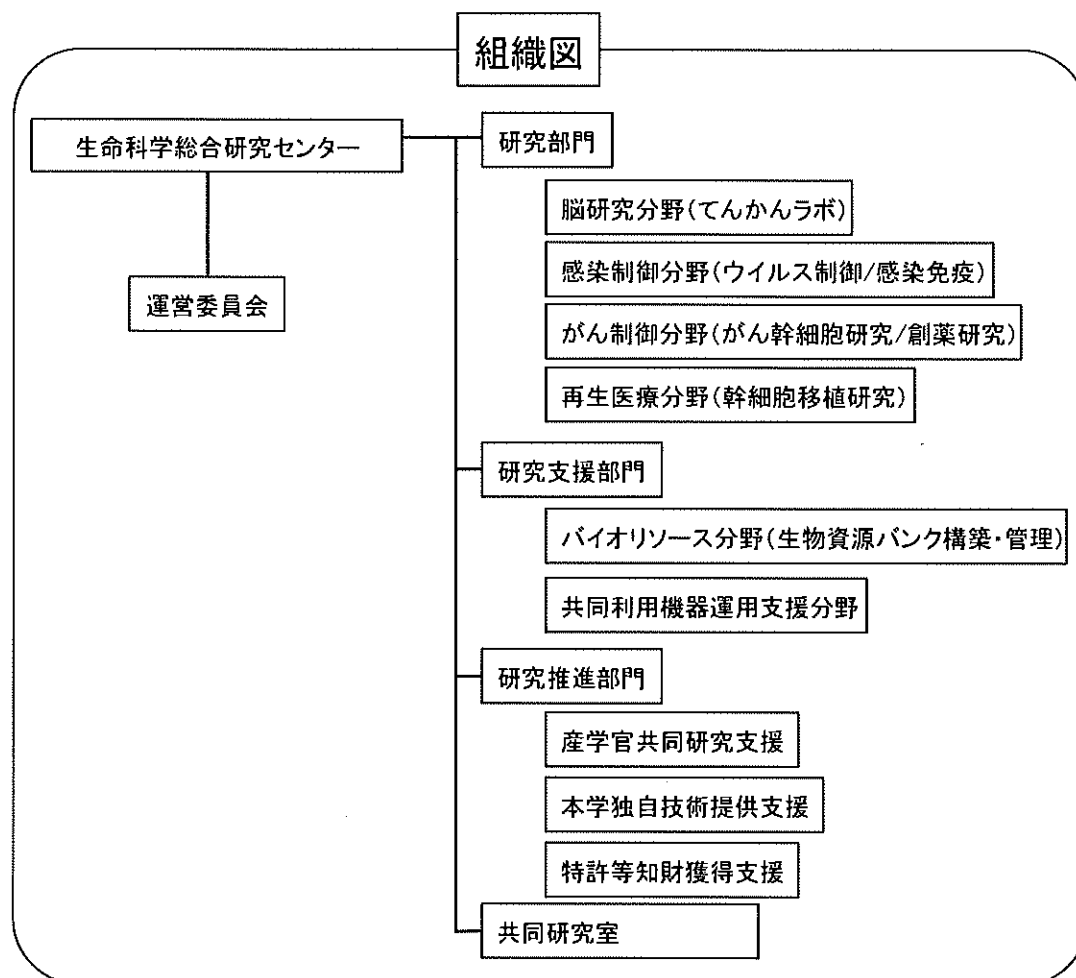
### ～動物の難病を解明するために挑戦しています～

(i) イヌやネコなどの伴侶動物は以前と比較すると寿命が大きく延びました。それに伴い、前には少なかった疾病も増え、例えばその代表は悪性新生物、即ち、癌です。少し前までは外科的に取り除くしか手立てがありませんでしたが、近年では、分子標的治療薬(抗がん剤)も利用できるようになりました。その背景には、癌の仕組みに関する理解が大きく深まったことがあり、本学でも伴侶動物の癌について多角的な研究が日夜進められ、多くの研究成果を発信しています。(ii) 脳神経疾患の研究も格段に進んでいます。特に本学の「てんかん」に関する研究は、自然発症ネコを解析して発作の仕組みの解明と新しい治療法に大きく貢献し、その研究レベルの高さが国際的にも広く認められています。(iii) 感染症では、新型コロナのような新興感染症が発生し、現代においても未解決のものが多数存在します。動物にも様々な病原体があり、増殖機構や病原因子を理解することが、それらの制御のためには必須です。(iv) また手術に必要な輸血には血液型を正確に知る必要があります。そのための研究も進んでいます。(v) くわえて社会問題となっているアレルギーを予防・軽減するような、或いは腸管機能を整えるような食品成分の探索も行っています。(vi) さらに様々な臓器不全に対応するために幹細胞やiPS細胞を用いた再生医療の確立を試みています。(vii) 動物医療センターで検査のために採取したサンプルはバイオリソースとして蓄積し、今後の病態解析ならびにメタ解析に活用します。

総じて伴侶動物との生活をより安心・充実させるために、動物の医学・生命科学研究を発展させる私たちの研究は当研究センターを基盤に、研究コンソーシアムを構築するとともに、研究開発プラットフォームに産学官連携研究コンソーシアムの立ち上げを目指しています。

## 組織図

### 日本獣医生命科学大学 生命科学総合研究センター



(令和2年5月1日改組時)

# I . 研究部門

## 研究部門について

研究部門は、日本獣医生命科学大学に所属する研究者が得意とする研究手法を用いて、伴侶動物の様々な疾病を克服することを目的としています。現在、伴侶動物は人間の豊かな暮らしに欠かすことができないパートナーです。人間同様長寿化・高齢化が進み、様々な疾病を抱える伴侶動物の苦痛を取り除くことは、動物のみならず、寄り添う人間の QOL 向上にも寄与します。

我々日本獣医生命科学大学生命科学共同研究センター「研究部門」は、以下の研究分野で人間と伴侶動物のより良い共生をサポートします。

## 所属教職員について

### 脳研究分野(てんかんラボ)

教授 長谷川大輔(獣医学部獣医学科)

### 感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

教授 田中良和(獣医学部獣医学科)

教授 有村裕(応用生命科学部動物科学科)

教授 戸塚護(応用生命科学部食品科学科)

准教授 氏家誠(獣医学部獣医学科)

准教授 小柳円(応用生命科学部動物科学科)

### がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

准教授 道下正貴(獣医学部獣医学科)

准教授 落合和彦(獣医学部獣医学科)

講師 吉村久志(獣医学部獣医保健看護学科)

### 再生医療分野(幹細胞移植研究)

准教授 原田恭治(獣医学部獣医学科)

准教授 手嶋隆洋(獣医学部獣医学科)



## 脳研究分野(てんかんラボ)について

### ～犬猫の難治性てんかんおよび周辺疾患の包括的研究～

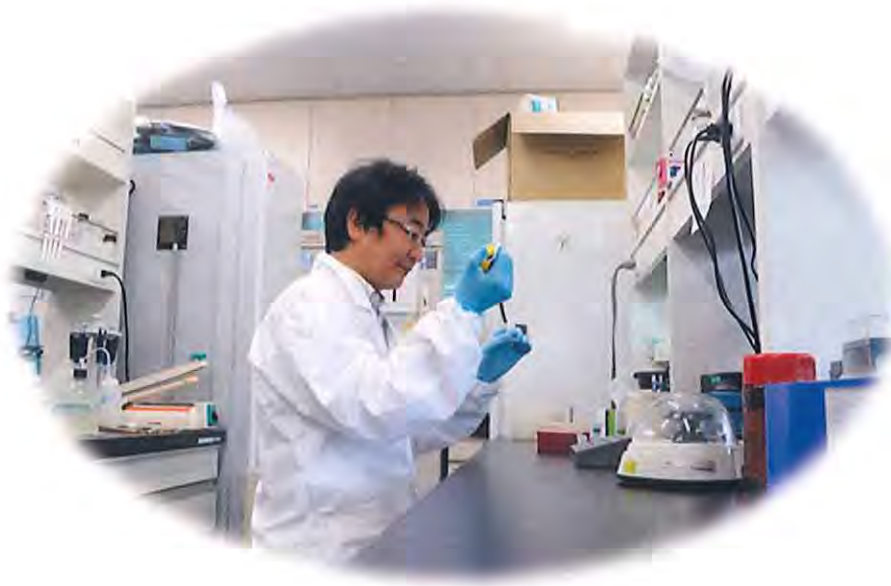
てんかんは脳を有する全ての動物種で起こりうる機能性疾患であり、人間と同様、伴侶動物として飼育されるイヌ・ネコでも最も遭遇頻度の高い脳疾患です。約 7 割の患者は抗てんかん薬を用いた内科的な治療管理により、発作をコントロールできますが、残り 3 割の患者は抗てんかん薬に反応しない難治性(薬剤抵抗性)てんかんであるといわれています。難治性てんかんのイヌ・ネコは、抗てんかん薬の過度な多剤併用と、その副作用によりQOLが低下し、安楽死される例も少なくありません。人間では、抗てんかん薬療法に加え、脳外科手術(てんかん外科)や食事療法といった代替療法が行われています。本研究ではイヌ・ネコにおける難治性てんかんに関する様々な病態解析および新規治療法としてのてんかん外科およびその他の代替療法について包括的な研究を行っています。またてんかんの周辺疾患として脳腫瘍、認知症、脳炎および先天代謝異常症について、他の研究分野と連携した研究活動を推進します。最終的には一般開業動物病院に向けた犬猫の脳疾患にかかる診断・治療に関するアドバイス、検査業務および治療(本学動物医療センターを含めた二次病院や専門医)への仲介事業に展開できればと考えています。



## 感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)について

### ～動物ウイルス感染症に対する新規診断技術の開発と抗ウイルス剤のスクリーニング～

動物感染症の中には致死性で治療法も確立されておらず、未だワクチン開発もできていないウイルス感染症が多く存在します。また、人獣共通感染症を含む新興・再興感染症への制御方法を開発する必要があります。ウイルス感染症に対する新規ワクチンや治療薬の開発を行うためには、標的ウイルスの細胞内増殖機構を明らかにすることが重要であり、その情報を基に複製過程への阻害剤のスクリーニングが可能となります。さらに、ウイルス増殖に伴う病原性発現機構の解析を行うとともに認可済み薬剤を利用した抗ウイルス効果の検証やゲノム編集技術を応用したより検出感度の高い診断技術法の開発を行い、関連企業へのシーズの提供を目指しています。

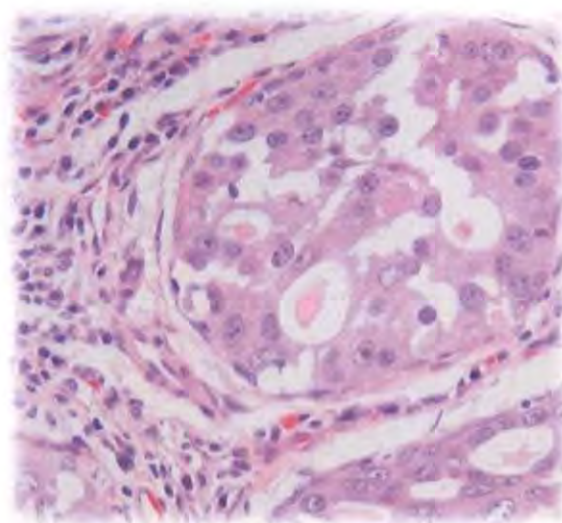
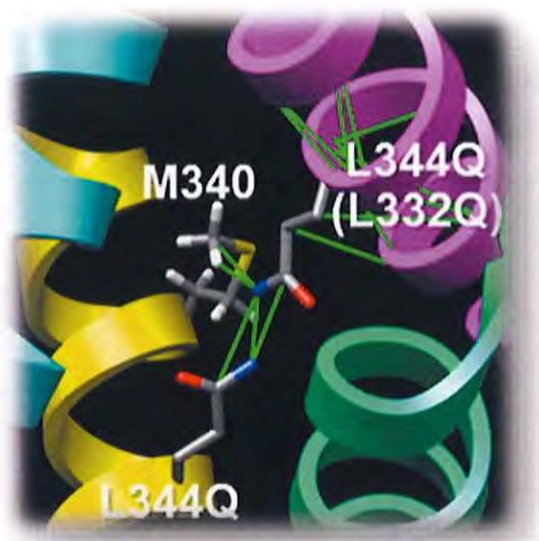




## がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)について

～伴侶動物における腫瘍性疾患(がん)制圧のためのシーズ発掘と事業化に向けた育成～

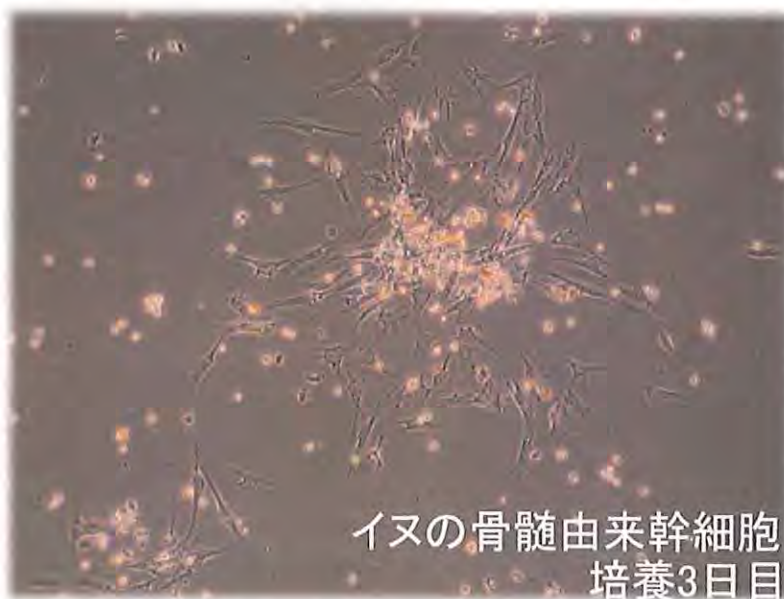
本学附属動物医療センターに来院する様々な難治性悪性腫瘍症例の病原因子を、病理学・分子生物学的アプローチで究明し、治療標的分子の探索を行っています。病理学的診断に基づく病型分類(道下、吉村)、腫瘍関連遺伝子変異検索(落合)と治療標的分子探索・前臨床研究(盆子原、田村)をシームレスに展開することにより、病因～症状～治療戦略パターンをデータ化し、個別腫瘍診断・治療プロトコルの作成を試みます。各プロトコルと連携企業・研究機関の新規治療戦略シーズのマッチングを行い、迅速な創薬 Proof of Concept (POC) 提供を目指します。



## 再生医療分野(幹細胞移植研究)について

### ～犬猫の難治性疾患に対する再生医療法の開発研究～

現在の生命科学研究において再生医療は重要な研究課題であり、現在の医療では治療困難な難治性疾患の治療方法として実用化が期待されています。イヌ・ネコを含む小動物獣医臨床においても iPS 細胞、胚性幹細胞、間葉系幹細胞などの幹細胞研究は活発に行われており、すでにその一部は臨床的に実用化されつつあります。生命科学総合研究センターでは、イヌ・ネコの iPS 細胞の樹立及び培養法の開発を大阪府立大学嶋谷真吾先生と共同研究しており、iPS 細胞の獣医臨床応用に向けた基礎研究を開始しています。また、本学附属動物医療センターにおいては、動物症例の骨髓(もしくは脂肪)由来間葉系幹細胞の自家移植を用いた再生医療法の治療効果に関する研究(対象疾患:骨癒合不全、脊髄損傷、肝不全、腎不全など)を開始しています(原田、手嶋、宮川)。特に、(株)オステオファーマと共同研究している「BMP 製剤を使用した骨再生治療法」に関しては特許取得も完了し、出資企業が見つければ商品化可能な段階となっています。



イヌの骨髓由来幹細胞  
培養3日目

## Ⅱ. 研究支援部門

## 研究支援部門について

研究支援部門は、生命科学総合研究センター研究部門で使用する共同利用機器を管理すること、本学付属動物医療センター来院患者から採材された貴重な生物資源を保存管理することを目的としています。臨床現場から得られる情報を総合的に管理し、効率よく運用することで、研究精度と速度の向上を目指しています。

## 所属教職員について

バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

教授 盆子原誠(獣医学部獣医学科)

教授 近江俊徳(獣医学部獣医保健看護学科)

講師 田村恭一(獣医学部獣医学科)



## バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)について

### ～伴侶動物の腫瘍組織サンプル収集と株化細胞の樹立～

獣医療の発達により長寿命化が進む伴侶動物では、人間と同様に腫瘍性疾病が増加傾向にあります。外科的切除により得られた様々な腫瘍組織を収集・解析し、その特徴をデータ化することで、これまで見えて来なかった予防・治療戦略の構築が可能となります。また、腫瘍性病変から株化細胞を樹立・活用することで、一貫したデータが得られ、再現性が高い研究展開が期待できます。当分野では、貴重なバイオリソースを用い、基礎～応用～臨床研究をシームレスに推進できる研究体制の構築を支援しています。

### ～伴侶動物の医療・福祉に役立つ遺伝情報の探求～

みなさん、ゲノムという言葉を知っていますか。ゲノム(genome)とは生物のもつ遺伝情報の全体を表す言葉です。その遺伝情報は、生物の細の核の中に存在するDNA分子です。私たちは、このゲノム情報を応用し、輸血不適合に関連する血液型のDNA検査法の開発や、盲導犬の適性に関連した遺伝子探索、DNA個体識別などの研究を行っています。遺伝情報を研究するには、その生物が遺伝的にもつ、形態、構造、行動、生理的特性や疾患などの表現型が明確な生物遺伝資源の構築がとても重要になります。







## Ⅲ. 研究推進部門

## 研究推進部門について

研究推進部門は、生命科学総合研究センター所属の研究者が新たに生み出した研究シーズの事業化に向けた支援、広報を目的としています。また、研究によって生じた知的財産の保護と特許獲得についても支援を行っています。本学で生まれる価値ある研究成果を一日でも早く社会に還元するため、研究者と連携しながら戦略的展開を目指しています。

研究シーズの事業化に向けた取り組みとして、生命科学総合研究センター所属教員と専任事務員は文部科学省「科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業」の一環である「多能工型研究支援人材育成コンソーシアム」(事務局:国立大学法人群馬大学)に参加し、研鑽を積んでいます。

## 所属教職員について

専任 辻村友里(生命科学総合研究センター 事務員)  
兼務 太子幹雄(事務局事務部研究推進課 事務員)  
兼務 富永智史(事務局事務部研究推進課 事務員)  
兼務 松田麻歩(事務局事務部研究推進課 事務員)  
兼務 大平幸子(事務局事務部研究推進課 事務員)

## IV. 共同研究室

## 共同研究室について

2020年5月、生命科学総合研究センターの改組により、生命科学共同研究施設は、共同研究室と改名され、センターに改組されました。センターでは、未知なる生命科学の解明には動物を用いた研究が重要との立場から、研究に用いる動物を集約的に飼育管理して、研究を支援する共同研究室を設置しました。共同研究室では、適正な動物実験の実現を目指して、飼育環境の整備はもとより、動物福祉へも最大限配慮した運営を基本としています。

## 所属教職員について

教授 袴田陽二(獣医学部獣医保健看護学科)

# V. 研究概要、 活動状況



教授 長谷川大輔(獣医学部獣医学科)

研究部門

脳研究分野(てんかんラボ)

脳研究分野(てんかんラボ)では、犬猫(もちろん人にもある)の脳疾患、特にてんかん、脳腫瘍、認知症についての基礎的・臨床的研究を行っています。現在は犬猫の難治性てんかんに対する外科治療＝てんかん外科について科研費による助成を受けて他大学との共同研究を中心に行っています。

しかし、残念ながら2020年度はCOVID-19による影響を受け、メインテーマであるてんかん外科に関しては、計画していた研究(特に基礎研究)が大幅に遅れてしまう事態となりました。少しでも早くこの遅れを取り戻したいと考えております。それでもそのような中、動物医療センターでは少数例ですが、てんかん外科手術が実施できました。来年度にはそれらの報告が行えるのではないかと予測しています。

一方で、今年度は我々の分野から以下3本の論文(①～③)と3本の共著論文(④～⑥)を公表することができました；

- ① Yu Y, Hasegawa D, Chambers JK, et al. Magnetic resonance imaging and histopathological findings from a Standard Poodle with neonatal encephalopathy with seizures. *Frontiers in Veterinary Science* 7:578936, 2020.
- ② Hasegawa D. An objection to “Congenital external hydrocephalus in a dog”. *Journal of Small Animal Practice* 61:714, 2020.
- ③ Wada M, Hasegawa D, Hamamoto Y, et al. Comparison of canine and feline meningioma using apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy. *Frontiers in Veterinary Science* 7:614026, 2021.
- ④ Tani H, Kurita S, Miyamoto R, et al. Nimstine treatment of 11 cases of canine histiocytic sarcoma. *Journal of American Animal Hospital Association* 56:146, 2020.
- ⑤ Takaichi Y, Chambers JK, Kok MK, et al. Feline Niemann–Pick disease with a novel mutation of SMPD1 gene. *Veterinary Pathology* 57:559–564, 2020.
- ⑥ Yu Y, Creighton EK, Buckley RM, et al. A deletion in GDF7 is associated with a heritable forebrain commissural malformation concurrent with ventriculomegaly and interhemispheric cysts in cats. *Gene* 11:672, 2020.



また、これもコロナ禍のため、数多くの学会が中止や延期となるなか、オンライン学会となりましたが、以下の発表を行うことができました；

1) 浅田李佳子, 濱本裕仁, 湯祥彦, 他. 犬の前側頭葉切除術 Anterior Temporal Lobectomy: 健常犬を用いた術式および合併症の検討. 第 163 回日本獣医学会学術集会 (2020 年 9 月 8～10 日).

2) 長谷川大輔. シンポジウム: てんかん重積発作に対する各施設の治療法; 獣医に次診療施設における治療の実際. 2020 年度日本獣医麻酔外科学会オンライン学術集会 (2021 年 1 月 18～24 日).



研究部門長

教授 田中良和(獣医学部獣医学科)

研究部門

感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

伴侶動物のウイルス感染症には未だ不治の病も多く、動物感染症がヒトのウイルス感染症モデルとなることもあります。このため、動物感染症に対する阻害剤をスクリーニングすることにより医学への応用も含めた研究を行っています。

ネココロナウイルスはネコに致死性の病気である猫伝染性腹膜炎(FIP)を起こすことが古くから知れており、数年前までワクチンも効果的治療薬もない状態でした。また、確定診断技術も向上し、現在、定量PCRによって診断できるケースも増えてきました。私たちは、これまでに定量PCR法によるウイルス絶対定量法の確立や様々な治療薬の発見を行ってきました。最近、GS-441524 製剤が FIP に著効を示すことが米国の研究者から報告されましたが、薬剤として未認可なものです。このため、我々はインターネット上で販売されている GS-441524 製剤の薬効を細胞毒性や培養細胞を用いた感染実験により検証しました。この結果、インターネット上で販売されている一部の製剤については、論文報告通り顕著なウイルス複製阻害効果があることを認めました。しかし、この製剤はATPのアナログでマウス肝炎ウイルスにおいて既に耐性ウイルスが出現するという報告があります。このため、更なる抗ウイルス薬のスクリーニングを行ない、いくつかの抗ウイルス効果があるものを同定しています。これらは既に薬剤として認可済みで、今後、FIP の治療薬として大いに期待できると予想されます。現在我々は、これらの薬の抗ウイルス機構を解析し、そのシグナル伝達経路に関与する因子の解析や更なる抗ウイルス薬のスクリーニングを行なっています。将来的には GS 製剤とこれらの薬剤を併用することで、副作用の軽減や耐性ウイルスの出現を抑えることが可能になると思います。

学会発表

市販 GS 製剤による猫コロナウイルス増殖抑制効果の検討

第 163 回 日本獣医学会学術集会 2020 年 9 月、田中良和 他



生命科学総合研究センター長  
教授 有村裕(応用生命科学部動物科学科)

研究部門  
感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

昔はアレルギーの人は殆どいなかったのに、現代では人も動物もアレルギーを発症するようになりました。昔と今を直接比べることは不可能ですが、何が変わったかをヒントにしてアレルギーの仕組みを少しでも解き明かしたいと思っています。

今年度は、アレルギーで中心的な役割を果たすマスト細胞の性状に関する研究と線虫に対する免疫応答についての研究を実施した。以前に、C57BL/6 および BALB/c マウス系統の骨髄由来マスト細胞では脱顆粒反応の効率が異なることを見出した。そこで脱顆粒効率が異なる原因を探るために、細胞内シグナル分子の発現レベルの比較を試みた。シグナル伝達の正の制御因子である Orai1 は BALB/c の方が C57BL/6 と比較して発現が高かったため、Orai1 は Ca チャネルを促進することから、BALB/c でカルシウム動員が起きやすいことが示唆された。その他の分子の比較も検討中である。線虫に対する免疫応答では、遺伝子改変が容易である線虫 *C. elegans* を死滅処理後にマウスに投与し、感染同様に IgE が産生することの再現性をまず確認した。続いて、投与された線虫がどのように認識、分解されて行くかを解析するために虫体をエバンスブルーで染色し、マウスに皮下投与し追跡した。1日後では、投与部位に形体を維持したまま残存していたが、5日後では形体はペースト状に変わり分解が進んでいくことが覗えた。線虫を投与されたマウスの抗血清中 IgE を用いてウェスタンブロットにより標的分子の検索を試みた。また免疫沈降後に銀染色した。その結果いくつかのバンドが検出され、これらの中に標的分子が含まれている可能性が示唆された。

Role of endocytosis and trans-endocytosis in ICOS costimulator-induced downmodulation of the ICOS Ligand. Aragonese-Fenoll L, et al. *J. Leukoc. Biol.* (in press).

Comparative Expression Analysis of Stress-Inducible Genes in Murine Immune Cells.  
Koyanagi M, Arimura Y. *Immunol. Invest.* 2020 Nov;49(8):907-925.





教授 戸塚護(応用生命科学部食品科学科)

## 研究部門

### 感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

食品科学の観点から、免疫系を調節する機構について研究を行っています。特に体内最大の免疫臓器ともいわれる腸管において、上皮細胞や免疫細胞の働きを食品成分がどのように変化させるのかを明らかにしたいと考えています。

研究活動としては、(1) 腸管オルガノイド技術を利用した新規腸管上皮細胞株の樹立、(2) 食用植物由来成分の腸管免疫系への作用解析、(3) フラボノイドによる制御性T細胞および制御性B細胞誘導機構の解析について取り組んできた。新型コロナ感染症が収まりを見せない中、食品による免疫機能の調節に関心が集まり、その話題についての学会・研究会での講演や、一般向け講演に招待される機会が多く、過去に執筆した関連総説の引用回数も多かった。

#### ・学会・研究会発表

- 戸塚護「免疫機能を整えるための食生活と牛乳乳製品の役割」2020年度全国栄養士大会・オンライン開催(主催:日本栄養士会、2020年8月)
- 戸塚護「食品による免疫・炎症反応の制御 ～「免疫力」について考える～」食品ニューテクノロジー研究会・オンライン開催(主催:日本食糧新聞社、2020年9月9日)
- 戸塚護「免疫を調節する食品の役割」第51回メディアミルクセミナー・オンライン開催(主催:Jミルク、2020年11月26日)

他3件

#### ・一般向け講演会

- 戸塚護「牛乳の健康機能 ～成長期からの牛乳摂取こそが強いカラダづくりのカギ!～」・オンライン開催(主催:日本乳業協会、2020年12月5日)

#### ・受賞

- 2020年 BBB Most-Cited Review Award(日本農芸化学会発行英文誌の2020年最多被引用総説論文賞、対象論文:Immunomodulation by food: impact on gut immunity and immune cell function, *Biosci. Biotech. Biochem.* 82(4): 584-599, 2018)



准教授 氏家誠(獣医学部獣医学科)

研究部門

感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

コロナウイルスやトロウイルス、インフルエンザウイルスの基礎研究を行っています。これらの研究をもとに、抗ウイルス薬やワクチン開発も行っています。

・論文発表

1. Characterization of Localization and Export Signals of Bovine Torovirus Nucleocapsid Protein Responsible for Extensive Nuclear and Nucleolar Accumulation and Their Importance for Virus Growth.  
Ujike M\*, Kawachi Y, Matsunaga Y, Etho Y, Asanuma H, Kamitani W, Taguchi F.  
J Virol. 2021 Jan 13;95(3):e02111-20. doi: 10.1128/JVI.02111-20.
2. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells.  
Matsuyama S\*, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, Shimojima M, Fukushima S. J Virol. 2020 Dec 9;95(1):e01648-20. doi: 10.1128/JVI.01648-20.
3. Recent Progress in Torovirus Molecular Biology.  
Ujike M\*, Taguchi F. Viruses. 2021 (in press)

・学会発表

1. 牛トロウイルスにおけるリバーシ・ジェネティクス系の確立  
江藤由佳、漆山尚也、田口文広、Luis Enjuanes、神谷亘、氏家誠  
第 163 回日本獣医学会学術集会 令和 2 年 9 月 (Web 開催)
2. コロナウイルス総論-コロナウイルス学の基礎-(シンポジウム・招待講演)  
氏家誠 第 163 回日本獣医学会学術集会 令和 2 年 9 月 (Web 開催)

・その他

日本語総説 3 編





准教授 小柳 円 (応用生命科学部動物科学科)

研究部門

感染制御分野(ウイルス制御/感染免疫)

ストレスによりアレルギーがひどくなる人、風邪をひきやすくなる人など、心理的ストレスと免疫は切り離せない関係があります。そのメカニズムは为什么呢？その辺りを研究しています。

現代社会は多くの人々が何らかの社会的ストレスを抱え生活している。精神と免疫の関係を我々は身を以て体験しており、一般にストレスがあると風邪を引きやすい(N Engl J Med 1991 325: 606)と言われ、その一方で、気が張っていると病気にならないとも言われ、心理的ストレスは免疫系に様々な影響を与えると考えられる。ストレス時に見られる免疫学的影響には、免疫抑制ないし感染の重症化、アレルギー疾患の増悪、自己免疫疾患の発症、さらに精神的緊張による免疫応答の賦活化などが考えられるが、これらがどのように生じるのか未解明な点が多い。このように、心理的なストレスが免疫系に与える影響の分子メカニズムを解明することで、感染症の予防や免疫疾患の重症化を予防することが可能になるのではないかと考える。

ストレス伝達には主に2種類の経路が挙げられる。一つ目は視床下部、下垂体、副腎系(HPA 軸)である。大脳辺縁系から視床下部に伝わり、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)が分泌され、CRH により下垂体から副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を分泌する。ACTHは副腎皮質から副腎皮質ホルモン(糖質コルチコイド、コルチゾール)を血液中に放出させる。第二の経路として交感神経を介し、副腎髄質からカテコールアミン(アドレナリン、ノルアドレナリン)を放出させる経路がある。

研究を遂行するにあたり、HPA 軸の下流にある糖質コルチコイド受容体はマウスの系統により配列が異なることに着目し、ストレスによる免疫応答への影響の個人差に結びつけることができるのではないかと考えた。まずは、ストレスにより免疫細胞において発現が誘導される分子を明らかにし、これらの分子の発現誘導の差異や、それに影響を与えると考えられる糖質コルチコイドの動態を明らかにしていく予定である。

#### 2020 年度業績

- 1) T-cell responses to sequentially emerging viral escape mutants shape long-term HIV-1 population dynamics. Akahoshi T, Gatanaga H, Kuse N, Chikata T, Koyanagi M, Ishizuka N, Brumme CJ, Murakoshi H, Brumme ZL, Oka S, Takiguchi M. PLoS Pathog. 2020 16:e1009177.
- 2) Comparative Expression Analysis of Stress-Inducible Genes in Murine Immune Cells. Koyanagi M, Arimura Y. Immunol Invest. 2020 49:907-925.





准教授 道下正貴(獣医学部獣医学科)

研究部門

がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

犬や猫に発生するがんにおいて幹細胞の特性をもった“がん幹細胞”が存在します。がん幹細胞を基盤とした研究を行い、がん発症機構の解明、がん幹細胞を標的とした治療法の開発に向けて取り組んでいます。

研究内容

がん組織は不均一かつ多彩な増殖パターンからなるがん細胞から構成される。特に、犬の乳腺腫瘍は、ヒトや猫の乳腺腫瘍とは異なり、腺上皮細胞だけでなく、筋上皮細胞増殖、さらに骨・軟骨腫瘍の増殖がみられる。また、猫の乳腺腫瘍はヒトや犬とは異なり、約 90% が悪性であり、臨床挙動が悪い。本研究は、多様性を示す犬の乳腺腫瘍の発症機構の解明を目指した研究、悪性度の高い猫の乳腺癌のがん幹細胞を標的とした新規分子標的阻害剤の探索を実施した。

論文発表

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

Sasaki N, Gomi F, Yoshimura H, Yamamoto M, Matsuda Y, Michishita M, Hatakeyama H, Kawano Y, Toyoda M, Korc M, Ishiwata T. FGFR4 Inhibitor BLU9931 Attenuates Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Invasion While Inducing Senescence: Evidence for Senolytic Therapy Potential in Pancreatic Cancer. Cancers (Basel). 2020. 12(10):2976.

Michishita M, Ishizaki Y, Konnai M, Machida Y, Nakahira R, Hatakeyama H, Yoshimura H, Yamamoto M, Soeta S, Ochiai K, Misawa K, Yugeta N, Azakami D. Primary Lymphangiosarcoma of the Urinary Bladder in a Dog. J Comp Pathol. 2020. 179:31–35.



准教授 落合和彦(獣医学部獣医学科)

研究部門

がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

伴侶動物のがん関連遺伝子について研究しています。イヌ・ネコのがんは、それぞれに特徴があり、深く掘り下げることで、ヒトや生物全般の生命現象を解き明かすカギになると考え、日々試行錯誤しています。

以下、2020 年度の主な業績

1. Tani H, Kurita S, Miyamoto R, Ochiai K, Tamura K, Bonkobara M.  
Canine histiocytic sarcoma cell lines with SHP2 p.Glu76Gln or p.Glu76Ala mutations are sensitive to allosteric SHP2 inhibitor SHP099.  
*Vet Comp Oncol.* 2020 Jun;18(2):161-168.
2. Uemura M, Ochiai K, Morimatsu M, Michishita M, Onozawa E, Azakami D, Uno Y, Yoshikawa Y, Sasaki T, Watanabe M, Omi T. (責任著者)  
The canine RAD51 mutation leads to the attenuation of interaction with PALB2.  
*Vet Comp Oncol.* 2020 Jun;18(2):247-255.
3. Guo J, Wang Z, Weng Y, Yuan H, Yoshida K, Ikegame M, Uchibe K, Kamioka H, Ochiai K, Okamura H, Qiu L.  
N-(3-oxododecanoyl)-homoserine lactone regulates osteoblast apoptosis and differentiation by mediating intracellular calcium.  
*Cell Signal.* 2020 Nov;75:109740.
4. Kawakami S, Michishita M, Sakaue M, Morimatsu M, Uemura M, Kashiwagi N, Maeda M, Machida Y, Azakami D, Egusa AS, Onozawa E, Ishioka K, Watanabe M, Tanaka Y, Omi T, Ochiai K. (責任著者)  
Novel canine isocitrate dehydrogenase 1 mutation Y208C attenuates dimerization ability.  
*Oncol Lett.* 2020 Dec;20(6):351.
5. Ochiai K, Sutijarit S, Uemura M, Morimatsu M, Michishita M, Onozawa E, Maeda M, Sasaki T, Watanabe M, Tanaka Y, Omi T. (筆頭・責任著者)  
The number of glutamines in the N-terminal of the canine androgen receptor affects signalling intensities.  
*Vet Comp Oncol.* 2020 Nov 10. Epub ahead of print.





講師 吉村久志(獣医学部獣医保健看護学科)

研究部門

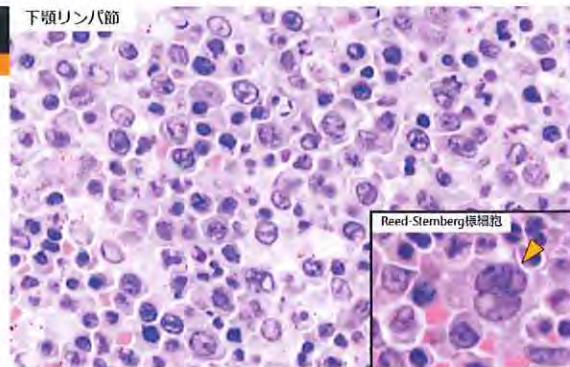
がん制御分野(がん幹細胞研究/創薬研究)

犬猫の乳腺腫瘍を中心に、病理診断学のおよび分子病理学的研究を行っています。また野生動物・動物園動物の病理症例を用いた比較腫瘍学的な研究も行っています。

#### 【今年度の研究内容】

今年度はコロナ禍で研究室活動が大きく制限されたなかでしたが、多くの動物園の先生方と調整を行ってきた『パラフィン ZOO プロジェクト(Paraffin Zoo Project)』—野生動物臓器のパラフィン包埋組織ブロックの収集・保管と、それを用いた野生動物の疾病の解明事業—を本格始動し、多彩な動物種の腫瘍をはじめとする様々な疾患の検体の収集を開始しました。

奄美大島等の稀少な野生動物の疾病調査も引き続き行っており、その中で見つかった日本固有種、天然記念物のケナガネズミに発生したリンパ腫の症例について獣医学会で発表を行いました。



- ✓ 腫瘍細胞は中～大型リンパ球様細胞で強い核膜不整と明瞭な核小体を認める
- ✓ 時にミライメージを示す2核細胞(Reed-Sternberg様細胞)が観察される(挿入図)

#### 【論文発表】

1. Genomic characterisation of Bovine papillomavirus types 1 and 2 identified in equine sarcoids in Japan.

Nanako Yamashita-Kawanishi, James K Chambers, Kazuyuki Uchida, Yumiko Tobari, Hisashi Yoshimura, Masami Yamamoto, Norio Yumoto, Hiroshi Aoki, Katsuaki

Sugiura, Tohru Higuchi, Shigeaki Saito, Takeshi Haga.

Equine Veterinary Journal in press

2. Severe Jackknife-like Kyphosis Malformation in the Fetus of a Free-ranging Sika Deer (*Cervus nippon*) .

Ayaka Hata, Yuto Suda, Midori Saeki, Tatsuki Shimamoto, Hisashi Yoshimura, Masami Yamamoto, Aki Fujiwara, Shinji Kamiya, Makoto Haritani.

Japanese Journal of Zoo and Wildlife Medicine 25(4) 141-145 2020

3. FGFR4 Inhibitor BLU9931 Attenuates Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Invasion While Inducing Senescence: Evidence for Senolytic Therapy Potential in Pancreatic Cancer.

Norihiko Sasaki, Fujiya Gomi, Hisashi Yoshimura, Masami Yamamoto, Yoko Matsuda, Masaki Michishita, Hitoshi Hatakeyama, Yoichi Kawano, Masashi Toyoda, Murray Korc, Toshiyuki Ishiwata.

Cancers 12(10) 2976 2020

4. Primary Lymphangiosarcoma of the Urinary Bladder in a Dog.

Masaki Michishita, Y. Ishizaki, Masaki Konnai, Yukino Machida, Rei Nakahira, Hitoshi Hatakeyama, Hisashi Yoshimura, Masami Yamamoto, Satoshi Soeta, Kazuhiko Ochiai, K. Misawa, Naoko Yugeta, Daigo Azakami.

Journal of Comparative Pathology 179 31-35 2020

#### 【学会発表】

1. ウサギの子宮平滑筋に出現する封入体の病理組織学的解析

吉村久志、鳥飼和史、高橋杏奈、岸本拓也、道下正貴、山本昌美、高橋公正、神谷新司

第8回日本獣医病理学専門家協会学術集会

2. 黄色ブドウ球菌感染症がみられたアマミノクロウサギの一部検例

山本昌美、近内将記、山邊英恵、吉村久志、青木博史、町田雪乃、道下正貴、播谷亮、伊藤圭子

第8回日本獣医病理学専門家協会学術集会

3. 多中心性リンパ腫がみられた奄美大島のケナガネズミ *Diplothrux legata* の一部検例

岸本拓也、伊藤優牙、吉村久志、山本昌美、伊藤圭子、青木博史、常盤俊大、森田達志、播谷亮、神谷新司

第163回日本獣医学会学術集会

4. イヌの乳腺癌細胞における長鎖 non-coding RNA H19 の発現

加藤瑠惟、渡邊由香、吉村久志、山本昌美、播谷亮、中川貴之、松田陽子、石渡俊行、神谷新司

第7回日本獣医病理学専門家協会学術集会





准教授 原田恭治(獣医学部獣医学科)

研究部門

再生医療分野(幹細胞移植研究)

私の専門は犬と猫の整形外科です。再生医療関連では骨と脊髄の再生に関する研究をしています。骨癒合不全症例に対するBMP-2を用いた骨再生治療では、実際の動物症例で非常に良い成績が得られています。

・論文発表

(1) Alterations in the ground reaction force of dogs during trot after immobilization of the stifle joint: An experimental study. Murakami S, Harada Y, Hara Y, J Vet Med Sci 2021 Mar 5;83(2):297-303. (2) Surgical treatment of rostrotentorial meningioma complicated by foraminal herniation in the cat. Kouno S, Shimada M, Sato A, Kanno N, Suzuki S, Harada Y, Hasegawa D, Hara Y, J Feline Med Surg 2020 Dec;22(12):1230-1237. (3) Biomechanical Effects of Tibial Plateau Levelling Osteotomy on Joint Instability in Normal Canine Stifles: An In Vitro Study. Shimada M, Takagi T, Kanno N, Yamakawa S, Fujie H, Ichinohe T, Suzuki S, Harada Y, Hara Y, Vet Comp Orthop Traumatol 2020 Sep;33(5):301-307. (4) Long-term outcome and progression of osteoarthritis in uncomplicated cases of cranial cruciate ligament rupture treated by tibial plateau leveling osteotomy in dogs. Shimada M, Mizokami N, Ichinohe T, Kanno N, Suzuki S, Yogo T, Harada Y, Hara Y, J Vet Med Sci 2020 Jul 10;82(7):908-916. (5) Effect of Limb Position on Measurements of the Quadriceps Muscle Length/Femoral Length Ratio in Normal Beagle Dogs. Murakami S, Nagahiro Y, Shimada M, Kanno N, Suzuki S, Yogo T, Harada Y, Hara Y, Vet Comp Orthop Traumatol 2020 Jul;33(4):279-286. (6) Segmental Femoral Osteotomy for the Reconstruction of Femoropatellar Joint in Dogs with Grade IV Medial Patellar Luxation. Nagahiro Y, Murakami S, Kamijo K, Shimada M, Kanno N, Suzuki S, Harada Y, Hara Y, Vet Comp Orthop Traumatol 2020 Jul;33(4):287-293. (7) Effects of intervertebral distraction screw fixation of the lumbosacral joint on the adjacent lumbar segments in Beagles. Tanoue H, Uchiyama R, Fukuda H, Ichinohe T, Kanno N, Suzuki S, Harada Y, Hara Y, Am J Vet Res 2020 Apr;81(4):367-374. (8) Analysis of passive tibio-femoral joint movement of Beagle dogs during flexion in cadaveric hind limbs without muscle. Ichinohe T, Kanno N, Harada Y, Fujita Y, Fujie H, Hara Y, J Vet Med Sci 2020 Feb 4;82(2):148-152



准教授 手嶋隆洋(獣医学部獣医学科)

研究部門

再生医療分野(幹細胞移植研究)

獣医臨床での幹細胞療法の実用化を目指しています。脂肪由来間葉系幹細胞がもつ様々な機能について、基礎研究から臨床研究まで幅広く取り組んでいます。

今年度は、科研費採択研究課題である「犬脂肪由来間葉系幹細胞が分泌するエクソソームの免疫調節機能に関する解析」について、「犬脂肪由来間葉系幹細胞のインスリン産生細胞への分化誘導」を中心に取り組みました。

エクソソームの免疫調節機能については、リンパ球系に与える影響を中心に解析を実施し、抗炎症・免疫調節において効果的な機能を発揮することが明らかになってきました。追加の実験が完了次第、学術論文にて発表できればと考えています。

インスリン産生細胞への分化誘導については、我々が確立した分化誘導法をさらに改良し、インスリン分泌能に優れた細胞へと効率的に分化させる誘導法を模索しています。将来的には、移植療法の確立を目指して今後も継続して取り組んでいきたいと考えています。

その他、猫の脂肪由来間葉系幹細胞に関する解析、脂肪由来間葉系幹細胞の培養上清の機能解析について共同研究を実施しております。

#### ・論文発表

Teshima T, Okamoto K, Dairaku K, Nagashima T, Michishita M, Suzuki R, Matsumoto H, Koyama H. Generation of Insulin-Producing Cells from Canine Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells International, 2020;2020:8841865.





研究支援部門長

教授 盆子原誠(獣医学部獣医学科)

研究支援部門

バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

動物の腫瘍性疾患について、分子病態の解明とそれに基づいた新規治療戦略の開発を進めています。この研究センターから新たな治療法を臨床の現場に提供することを目指しています。

#### 論文発表

Miyamoto R, Tani H, Ikeda T, Saima H, Tamura K, **Bonkobara M**. Commitment toward cell death by activation of autophagy with survivin inhibitor YM155 in two canine squamous cell carcinoma cell lines with high expression of survivin. *Res Vet Sci*. 2020. 31:S0034-5288(20)31063-8. Online ahead of print.

Maeda S, Nakazawa M, Uchida M, Yoshitake R, Nakagawa T, Nishimura R, Miyamoto R, **Bonkobara M**, Yonezawa T, Momoi Y. Foxp3+ Regulatory T Cells Associated With CCL17/CCR4 Expression in Carcinomas of Dogs. *Vet Pathol*. 2020. 57(4):497-506.

Tani H, Kurita S, Miyamoto R, Sawada H, Fujiwara-Igarashi A, Michishita M, Azakami D, Hasegawa D, Tamura K, **Bonkobara M**. Nimustine Treatment of 11 Cases of Canine Histiocytic Sarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2020. 56(3):146.

Gentilini F, Turba ME, Dally C, Takanosu M, Kurita S, **Bonkobara M**. The secondary KIT mutation p.Ala510Val in a cutaneous mast cell tumour carrying the activating mutation p.Asn508Ile confers resistance to masitinib in dogs. *BMC Vet Res*. 2020. 19;16(1):64.

Tani H, Kurita S, Miyamoto R, Ochiai K, Tamura K, **Bonkobara M**. Canine histiocytic sarcoma cell lines with SHP2 p.Glu76Gln or p.Glu76Ala mutations are sensitive to allosteric SHP2 inhibitor SHP099. *Vet Comp Oncol*. 2020 Jun;18(2):161-168.



教授 近江俊徳(獣医学部獣医保健看護学科)

研究支援部門

バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

研究理念は、人と動物の医療・福祉に役立つ遺伝情報の探求です。その一つに、血液型の研究があります。血液型は、集団遺伝学、輸血医療、疾患関連解析など幅広い領域に役立っています。まだまだ研究テーマが尽きることはありません。

#### 論文発表

- Examining multiple paternity in the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) in Japan using microsatellite analysis. Sugiura N, Ochiai K, Yamamoto T, Kato T, Kawamoto Y, Omi T, Hayama SI.J Vet Med Sci. 2020;82(4):479-482.
- Association of sarcoptic mange with kinship and habitat use in raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*).Sugiura N, Tanaka A, Ochiai K, Yamamoto T, Morita T, Kato T, Kawamoto Y, Omi T, Hayama SI.J Vet Med Sci. 2020;82(9):1306-1311.
- Concentrations of <sup>137</sup>Cs radiocaesium in the organs and tissues of low-dose-exposed wild Japanese monkeys.Omi T, Nakiri S, Nakanishi S, Ishii N, Uno T, Konno F, Inagaki T, Sakamoto A, Shito M, Udagawa C, Tada N, Ochiai K, Kato T, Kawamoto Y, Tsuchida S, Hayama SI. BMC Res Notes. 2020;13(1):121.
- The number of glutamines in the N-terminal of the canine androgen receptor affects signalling intensities.Ochiai K, Sutijarit S, Uemura M, Morimatsu M, Michishita M, Onozawa E, Maeda M, Sasaki T, Watanabe M, Tanaka Y, Omi T.Vet Comp Oncol. 2020.
- The canine RAD51 mutation leads to the attenuation of interaction with PALB2. Uemura M, Ochiai K, Morimatsu M, Michishita M, Onozawa E, Azakami D, Uno Y, Yoshikawa Y, Sasaki T, Watanabe M, Omi T.Vet Comp Oncol. 2020;18(2):247-255.
- Novel canine isocitrate dehydrogenase 1 mutation Y208C attenuates dimerization ability.Kawakami S, Michishita M, Sakaue M, Morimatsu M, Uemura M, Kashiwagi N, Maeda M, Machida Y, Azakami D, Egusa AS, Onozawa E, Ishioka K, Watanabe M, Tanaka Y, Omi T, Ochiai K.Oncol Lett. 2020;20(6):351.

#### 学会発表

- p53 変異イヌ乳腺腫瘍細胞株 CTB-m2 の性状解析

柏木 伸旭 落合 和彦 植村 光希 前田 まりか 道下 正貴 森松 正美

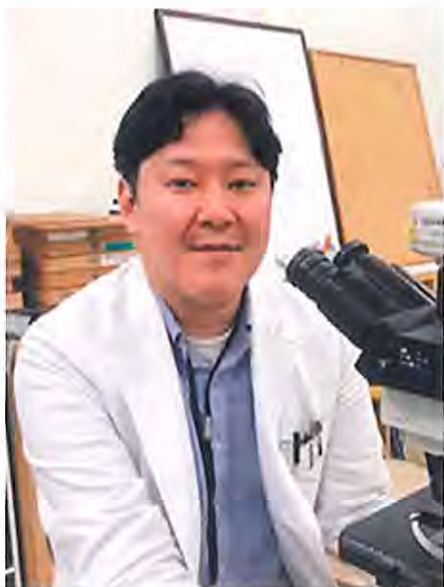
近江 俊徳 田中 良和 第 163 回日本獣医学会学術集会 2020 年 9 月

・盲導犬の適性に関連する新規遺伝子の同定

近江俊徳

第 17 回日本獣医内科アカデミー学術大会 2021 年 2 月





講師 田村恭一(獣医学部獣医学科)

#### 研究支援部門

バイオリソース分野(生物資源バンク構築・管理)

研究のための研究も面白いのですが、病める動物とそのご家族の心を少しでも癒すことに大きなやりがいを感じています。基礎研究で得られた成果を伴侶動物臨床の現場に還元することを目的に研究を行っています。

#### ・論文発表

Canine histiocytic sarcoma cell lines with SHP2 p.Glu76Gln or p.Glu76Ala mutations are sensitive to allosteric SHP2 inhibitor SHP099. Hiroyuki Tani, Sena Kurita, Ryo Miyamoto, Kazuhiko Ochiai, Kyoichi Tamura, Makoto Bonkobara. *Veterinary and comparative oncology* 18(2) 161 – 168 2020.

Big Insulin-like Growth Factor 2-Producing Tumor in a Hypoglycemic Dog. Syunya Noguchi, Yoshiaki Kubo, Mami Araki, Miki Koh, Yuji Hamamoto, Kyoichi Tamura, Hirotada Otsuka, Akiko Yasuda, Daigo Azakami, Masaki Michishita, Satoshi Soeta. *Veterinary pathology* 57(3) 432 – 436 2020.

Nimustine Treatment of 11 Cases of Canine Histiocytic Sarcoma. Hiroyuki Tani, Sena Kurita, Ryo Miyamoto, Harumi Sawada, Aki Fujiwara-Igarashi, Masaki Michishita, Daigo Azakami, Daisuke Hasegawa, Kyoichi Tamura, Makoto Bonkobara. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2020.

Genetic alterations of KIT during clonal expansion and subsequent acquisition of resistance to toceranib in a canine mast cell tumor cell line. Sena Kurita, Ryo Miyamoto, Hiroyuki Tani, Masato Kobayashi, Takashi Sasaki, Kyoichi Tamura, Makoto Bonkobara. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 42(6) 673 – 681 2019.

Melanoma-Derived Soluble DC-HIL/GPNMB Promotes Metastasis by Excluding T-Lymphocytes from the Pre-Metastatic Niches. Vijay Ramani, Takahiro Teshima, Kyoichi Tamura, Jin-Sung Chung, Masato Kobayashi, Ponciano D Cruz Jr, Kiyoshi Ariizumi. *The Journal of investigative dermatology* 138(11) 2443 – 2451 2018.



#### 共同研究室室長

教授 袴田陽二(獣医学部獣医保健看護学科)

共同研究室では、利用者の自由な発想で研究が展開できるように最大限、協力しますので、動物実験に関連する国内の法律、基準、指針ならびに学内規則等の遵守をお願いします。

#### 2020 年度年報

文部省科研費「小腸上皮オルガノイドにより創出した移植グラフトの機能解析」(研究代表者、杉本真也)の分担者として小腸オルガノイド移植したラットの作製ならびに特性解析を行った。移植オルガノイドはホストの生体内に長く生着し、小腸の機能を果たすことを明らかにした。

慶應義塾大学医学部内科学(循環器)との共同研究「ゲノム編集技術を駆使した肺高血圧関連遺伝子改変マウスの作製と解析」(代表、片岡雅晴)により、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術による RNF213 p.Arg4810Lys 変異マウスを作製し、低酸素飼育刺激によって、ヘテロ型マウスでは野生型マウスと比較して、右室収縮期圧・右室肥大を認めることを明らかにした。遺伝子発現解析によって、RNF213 シグナル経路で重要ないくつかの細胞周期調整・細胞増殖を制御する因子を同定することに成功した。

慶應義塾大学医学部内科学(循環器)からの受託研究「ラット慢性腎不全に対する水素ガス暴露の治療効果に関する業務」(代表、佐野元昭)により、水素ガスが交感神経の過度な活性化を抑制することで、降圧効果を発揮することを明らかにした。

#### 論文発表

1. Takahiro Hiraide, Toshiaki Teratani, Shizuka Uemura, Yusuke Yoshimatsu, Makoto Naganuma, Yoshiki Shinya, Mizuki Momoi, Eiji Kobayashi, Yoji Hakamata, Keiichi Fukuda, Takanori Kanai, Masaharu Kataoka. Pulmonary arterial hypertension caused by AhR signal activation protecting against colitis. Am J Respir Crit Care Med, 2020 Oct 14. doi: 10.1164/rccm.202009-3385LE.



2. Kazuhisa Sugai, Yoji Hakamata, Tomoyoshi Tamura, Masaharu Kataoka, Masahiko Fujisawa, Motoaki Sano, Eiji Kobayashi. A microsurgical technique for catheter insertion in the rat femoral artery. Acta Cir Bras., 2020 DOI: 10.1590/s0102-8650202001000000004
3. Kazuhisa Sugai, Tomoyoshi Tamura, Motoaki Sano, Shizuka Uemura, Masahiko Fujisawa, Yoshinori Katsumata, Jin Endo, Joe Yoshizawa, Koichiro Homma, Masaru Suzuki, Eiji Kobayashi, Junichi Sasaki, Yoji Hakamata. Daily inhalation of hydrogen gas has a blood pressure-lowering effect in a rat model of hypertension. Scientific reports. 2020 Nov 26;10(1):20173. doi: 10.1038/s41598-020-77349-8.



## 生命科学総合研究センター紀要 第1巻

---

令和3年3月30日発行

発行 日本獣医生命科学大学生命科学総合研究センター

編集責任者 有村 裕

〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1

TEL 0422-31-4151

---