

—ワンヘルスの実践と今後の可能性 ～動物・人・自然環境(V)—

北海道大学 One Health Research Center の紹介と 最近の取組み

直 亨則, 松野啓太, 山崎淳平, 池中良徳[†], 澤 洋文, 堀内基広
(北海道大学 One Health Research Center)

概 要

感染症は、生態系、気候変動、あるいは社会経済の変化に起因して絶えず発生しており、人と動物の健康、社会経済を脅かしています。COVID-19 の出現が最たる例ですが、過去 30 年で 30 以上の新興感染症が出現しています。また、化学物質による環境汚染や人と動物の健康被害は、人間が生活の利便性を享受する限り絶えず発生する問題であり、現在、世界人口の 95% は汚染環境下で生活していると報告されています。感染症による人と動物の健康被害、化学物質による健康被害の発生には国境がなく、現代に生きるわれわれは、これら健康被害を引き起こすハザードから、人や動物の健全な生活環境を守り、社会経済的被害を最少に留める努力をするとともに、持続可能かつ健全な生活環境・生態系を次世代に引き継ぐ使命を有します。One Health の概念は、元々は人獣共通感染症の制圧を端に発していますが、進化し、人と動物を取り巻く環境の健康（保全医学）、あるいは「人と動物の病気の共通性から、医学・獣医学の連携は双方の健康の向上に繋がる」とする Zoobiquity（汎動物科学）の観点から、医学、獣医学、感染症学、環境化学等の一層の連携が求められています。

これらの問題に効率的に対応するためには国境、学問領域、行政区分等にとらわれない One Health アプローチが必要となります。北海道大学 One Health Research Center (OHRC) は、研究・教育のみならず、危機対応や社会貢献も含めこれらの問題に包括的かつ柔軟に対応するため、北海道大学の多様な部局から構成員を募り 2021 年 3 月 1 日に設置されました。

OHRC のミッション

OHRC には以下の 6 つのミッションがあります。

- 1 博士学位プログラムの One Health モジュール及び学院間・大学間共通特別教育プログラム「One Health Ally Course」の教育研究の推進
- 2 世界各地からさまざまな研修生を受け入れ、研修生のニーズに応じた各種研修プログラムの提供
- 3 試料バンク・データベース構築にかかる研究推進
- 4 特殊検査診断の提供
- 5 社会のニーズの調査及び産学官の共同研究の推進
- 6 その他の One Health フロンティア卓越大学院プログラムの推進に係る業務の推進

OHRC の組織体制 (Unit)

OHRC は、感染症のリスクを予測、潜在的な化学物質汚染状況の摘発、医療・獣医療の進展等に向けた明確なミッションを達成するために国際連携 Unit, Zoobiquity 推進 Unit, 開発研究推進 Unit などの Unit を構築し、研究プロジェクトを遂行しています (図 1)。

特殊検査診断の提供

OHRC のミッションにおいて、特に“4: 特殊検査診断の提供”では、外部資金を獲得し、収益を獲得できるよう、通常の検査サービスで提供されない特殊検査を附属動物病院とも連携しながら検査項目及び体制を構築しております。

特殊検査: 感染症

人や動物、物の移動が活発な現代は、感染症が容易に拡大し得る時代でもあります。また、近年発生している新興・再興感染症の多くは動物と人との間で伝播する人獣共通感染症であり、今後の感染症対策には、より迅速かつ効率的な対応が欠かせません。OHRC では従来大学の役割である研究・教育に加えて、特殊検査や後述の

[†] 連絡責任者: 池中良徳 (北海道大学 One Health Research Center)

〒060-0818 札幌市北区北 18 条西 9 丁目 ☎ 011-706-5102 FAX 011-706-5105
E-mail: ohrc@vetmed.hokudai.ac.jp

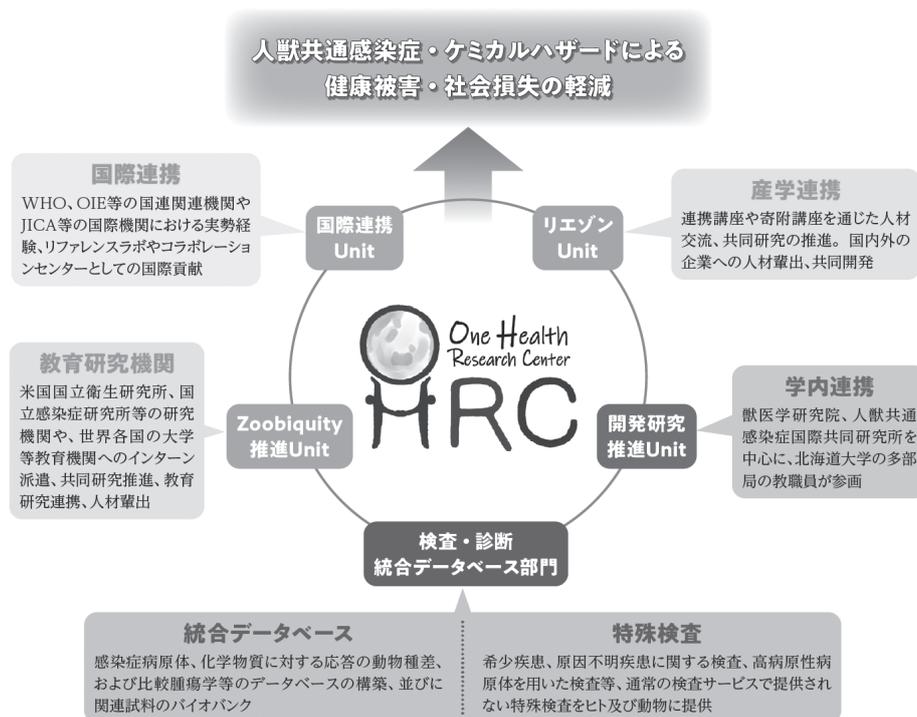


図1 OHRCの組織体制

病原体バイオバンク等を通じて、感染症対策に貢献できるよう準備を進めています。

感染症検査には病原体の抗原検出（イムノクロマト法等）、核酸検出（PCR法等）、及び病原体特異的抗体の検出（蛍光抗体法等）等が用いられています。研究レベルでは、既知の病原体に関してはさまざまな検査法が開発されています。一方、検査会社が商用として展開している検査や、臨床現場で使用可能な検査キットなど、広く利用可能な検査として実用化されている感染症検査は、一部の病原体、及び一部の検査方法に限られています。そのため、「検査を希望する感染症に関する検査が提供されていない」、「感染症を疑うが、通常の検査では原因が判明しない」等の場合、動物衛生研究所や国立感染症研究所などの行政機関、及び大学等の教育・研究機関での検査が必要となります。

北海道大学獣医学部、並びに人獣共通感染症国際共同研究所ではこれまでに、臨床機関や動物園等から動物検体、人検体を受け入れ、通常の検査サービスでは提供されていない感染症検査を実施してきました。その中には、ウイルス性重症呼吸器感染症が疑われた人新生児症例（アデノウイルス37型による感染症と判明）、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）が疑われた動物園チーター死亡例（SFTSウイルスを分離・同定）、ダニ媒介性脳炎（TBE）疑い人症例（三種病原体であるTBEウイルスを用いた中和試験により、TBEウイルス特異的抗体を検出）、ゾウヘルペスウイルス感染症が疑われた仔象死亡例（死亡個体からゾウヘルペスウイルス遺伝

子を同定）等、本学における特殊検査が原因究明に貢献した事例も少なくありません。さらに、既知の病原体だけではなく、2019年に、マダニ刺咬歴のある人発熱患者検体から未知のナイロウイルスを同定しました。のちにエゾウイルスと命名された本ウイルスは、既存のウイルスに対するPCR法では検出できず、培養細胞を用いたウイルス分離、高速並列シーケンサーを用いた網羅的解析を組み合わせることにより、ウイルスの同定が可能となりました。

OHRCではこれらの経験を生かして、「原因特定困難な感染症疑い症例」における、網羅的病原体解析、エゾウイルスやゾウヘルペスウイルスなど、検査可能機関が限定されている病原体検出検査、高度封じ込め施設（BSL3）を必要とする病原体を用いた検査を実施しています。また、感染症における病態把握のためには、原因病原体の同定だけではなく、原因病原体の亜型同定、遺伝子配列解析等が必要な場合もあります。しかし、ごく一部の主要な病原体を除いて、亜型分類や遺伝子配列解析は通常の検査では提供されておらず、研究等の一環として行われるに留まっています。OHRCでは病原体の亜型分類や遺伝子配列解析等、病原体の詳細解析についても、検査サービスとして提供することを目指して現在準備を進めております。

特殊検査：化学物質中毒診断

野生動物や家畜、伴侶動物の中毒原因となる農薬や医薬品等の有機化学物質、微量金属元素等の検査を実施し

ています。人以外の動物について、化学物質中毒を検査できる検査機関は、国内では極めて限られていることが現状です。われわれは、トリプル四重極型 LC/MS, 同 GC/MS, ICP/MS, 加熱気化水銀測定装置等の最先端の分析機器を所有し、広範囲の化学物質の検出系を構築してきました。特に、動物の中毒原因で上位に報告されている農薬や医薬品については、約 1000 化合物のライブラリを既に構築しており、原因物質の同定を可能にしております。また、2022 年度末には、より探索型の装置である LC/Q-TOF/MS も導入予定で、ライブラリに依存しない、中毒原因物質のノンターゲット検査も可能な体制を構築予定です。

これまでの実績として、犬や猫の虐待と考えられる不審死に着目した検査を実施してきました。司法解剖した際に採取した胃内容物 124 検体から、35 検体でカーバメート系殺虫剤であるメソミルが陽性であり、メソミルが動物虐待に高頻度で使用されている事を明らかに出来ました。

また、北海道内で特に多いと考えられている猛禽類の鉛中毒の検査も実施しており、2008 年から 2022 年にかけて 416 羽の猛禽類の鉛濃度の検査を実施し、70 検体以上で鉛中毒、もしくは鉛中毒が疑われる結果を報告してきました。

上記以外にも、殺鼠剤中毒や貝毒の様な自然毒を対象とした検査体制なども構築しており、幅広い中毒原因の解明に向けた検査体制を今後も構築していく予定です。

特殊検査：内分泌検査 薬物動態検査 遺伝子検査

OHRC では、特に犬や猫を対象とした内分泌検査（バイオマーカー検査）も実施しています。現在は、褐色細胞腫診断のための尿中メタネフリン・ノルメタネフリンの検査、血漿・尿及び唾液中のステロイドホルモン 26 種の検査、神経伝達物質であるモノアミン 4 種の検査体制を構築しています。

薬物動態検査では、希少動物を対象とした Pharmacokinetics 解析を実施しています。獣医療には、人医療のために開発された薬剤が応用される場合が多くありますが、動物種によって、薬物に対する感受性や薬物代謝能には大きな差があるため、系統的・進化学的な視点からデータベースを構築する必要があります。また、人では通常では使用されない使われ方をする場合もあるため、それぞれのケースに合わせた薬物動態解析を実施する事が重要です。これまでの実績では、離乳前の子ゾウに対する抗ウイルス薬であるアシクロビルの Pharmacokinetics 解析、殺鼠剤であるダイファシノンやワルファリンのウミガメや猛禽類における Toxicokinetics 解析等を実施してきました。これら、化学物質に対する感受性の種差や系統差に関する情報は、化学物質応答統合

データベースとして、体系的にまとめているところです。

さらに遺伝子検査として、犬や猫のリンパ腫の確定診断の一助となるリンパ球クローナリティ検査や動物種の判定検査等外部検査機関においても行われている一般的な検査に加え、OHRC 独自の検査の開発・追加に取り組んでいます。特に DNA メチル化研究の成果に基づく簡易・迅速検査系の提供を強みとしており、その実際例として DNA メチル化を用いたイヌの多中心型リンパ腫予後判定検査（特許出願：US63/287534）を開発し、すでに 2022 年 4 月に新規スタートしております。今後もさらなる項目の拡充を目標としています。

バイオバンク及びデータベース

バイオバンク：動物疾病統合データベース

近年の研究技術の発展によってゲノム・エピゲノム・プロテオーム解析が比較的容易に行われるだけでなくその解析数も大規模なものとなってきています。その結果、疾患関連遺伝子の同定やバイオマーカー開発が数多くなされ、さらなる知見を生み出すといった好循環もたらされています。この流れは犬や猫等の伴侶動物においても同様であり、その進捗状況に遅れはあるものの獣医学及び獣医療の発展には必要不可欠であると言って過言ではありません。しかし、大規模解析を行うにはそれに先立つサンプルを収集するといった労力が伴うことが大きな障壁であり、それぞれの研究者が個々に行うのは現実的ではありません。これを可能とするバイオバンクの構築は、幅広い獣医学研究及びトランスレーショナルリサーチを展開するための OHRC のミッションの一つとして重要な活動です。

そこでわれわれ北海道大学では附属動物病院に協力を要請し、当院に来院する症例を対象に、必要な検査に伴う残渣サンプルの収集を 2019 年 5 月に開始いたしました。おもに、全血、血清、尿、脳脊髄液、組織等が対象であり、その数は 2022 年 6 月時点で約 9000 サンプルに達しています（内訳：EDTA 全血 4354 件、血清 2365 件、尿 1654 件、脳脊髄液 384 件、組織 355 件）。

収集にはバーコード付きチューブを使用し、その入出庫が適切に管理できるようにされており、サンプルは全て -80℃ の専用ディープフリーザーにて収集されています。さらには附属動物病院側のカルテ情報とリンクさせることで、統合したデータを専用サイト (<https://ohrc.vetmed.hokudai.ac.jp/>) にて検索が可能のようにプラットフォームを構築しました（図 2）。

利用者（ユーザー）は、① Web 検索サイトによる状況確認、② 臨床研究倫理申請、③ サンプル依頼申請、④ 同意契約書（MTA）提出、⑤ 報告書提出、の手順に沿うことでバイオバンクの適切な使用と研究終了後のフォローアップを遂行します。すでにサンプル提供の要望が

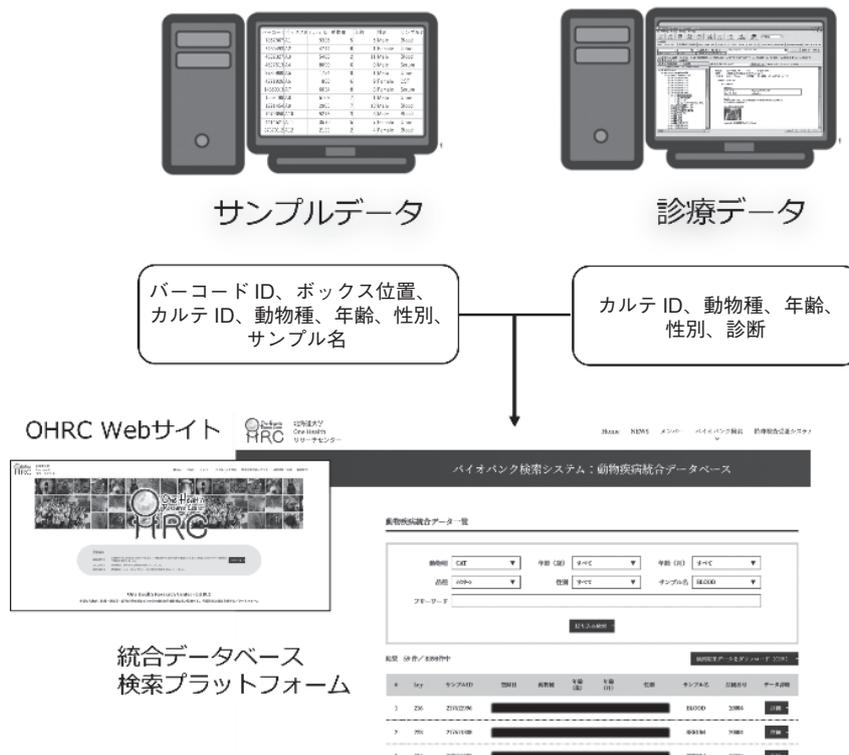


図2 動物疾病統合データベースの概要

増していることから、2022年度にはプレオープンとして北海道大学獣医学研究院及び人獣共通感染症国際共同研究所の研究者のみを対象とした分与を行っておりますが、翌年度以降外部公開を検討しております。

また将来的には、人のバイオバンクが「バイオバンクジャパン」として複数の施設を横断した活動を行っているのと同様に、他施設との協力・共同体制を構築することが重要であると考えています。そのため、日本国内における他大学・他施設と連携するコンソーシアム化に向けた取組みも必要な選択肢の1つであると考えています。

サンプルを使用した成果のオーサードキュメントの取り扱いやサンプル分与の際の費用、人件費を含めたバイオバンクの維持管理費など、問題点やこれから解決すべき点はさまざまありますが、本バイオバンクを運営しフィードバックを元にして改善を図り、バイオバンク活動を発展させていく予定です。

バイオバンク：病原体統合データベース

現在、国内では農業生物、培養細胞、がん関連試料等さまざまな分野でバイオバンクの整備が進められており、貴重な生物学的資源の長期保存、効率の利用が可能となっています。これらの一部は、文部科学省主導で、実験動植物や微生物等のバイオリソースのうち国が戦略的に整備することが重要なものについて、体系的な収集・保存・提供等の体制整備を行う「ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP)」によるものです。病

原体に関しても、病原真核微生物、病原細菌、人病原ウイルスについて、NBRPでバイオバンクとしての整備が実施されております (<https://nbrp.jp/resource-search/>)。北海道大学 OHRC では、2019年から、長崎大学・東京大学・大阪大学の各機関と共に、人病原ウイルスのバイオリソース整備に参画しています。

北海道大学内にも国内外からの貴重な病原体資料が多数保存されていますが、現状の個別の研究室における保存は限界を迎えつつあります。2018年9月6日に発生した北海道胆振地方東部地震による北海道全域の停電「ブラックアウト」等の災害等による損失、資料の蓄積による保存スペースの不足、研究室主催者の退官に伴い適切な管理が困難になる等の病原体資料の損失リスクや、保有研究室における資料保存のための負担増大等の課題が存在し、貴重な病原体の保存についての問題に直面しているのです。これらの問題に対応するため、OHRCでは非常用発電機を備えたフリーザー室(図3)を設置し、今後の特殊検査、他施設からの分与等で得られる病原体資料に加えて、既存の病原体資料に関して、保有者からの供託・承諾を受けた上で、保管及びデータベース化を行い、幅広く利用可能な病原体データベース、病原体バイオバンクの整備を進め、国内外における感染症研究・教育・開発に貢献することを目指します。

OHRC と国際連携

OHRC の機能として忘れてはならないのが国際連



図3 常用発電機を備えたフリーザー室

携・国際貢献です。われわれは、WHO や WOA H 等の国連関連機関や JICA 等の国際機関における実践経験、リファレンスラボやコラボレーションセンターとして現在も活動しており、今後とも国際貢献に尽力して行きたいと考えています。

今後の展望

OHRC で開発する先端の診断法やバイオバンクを用いて、動物園や水族館、農場、動物病院を含む国内外のさまざまな外部機関にその有効性を広報し、将来的には高度な専門知識によるコンサルティング業務による外部資金の獲得も目指す予定です。また、逆に外部機関からの研究ニーズを調査するニーズアセスメントの体制を構築

する事で、新たな検査法を開発し、検査業務に正の循環が生じるような体制を構築していきたいと考えています。

最後に OHRC は、上述の通り、教育・研究以外に経営的な側面がありますが、あくまで軸は知の追求であり、ニーズアセスメント、実践的開発研究、コンサルティングの過程の中から必然的に生まれてくる新たな知の芽生え（研究対象）を見逃さず育て上げる必要があります。また、この OHRC ならではのミッションを教員と学生が協力して実施することで、OHRC でしか達成する事ができない、学生と教員の関係、また教育と研究の統一が生み出される可能性があります。これは、他の組織では実現不可能な OHRC の特徴的な教育・研究スタイルとなり、OHRC で教育を受ける学生のキャリアパスの中で役に立つ可能性が高いと考えています。

OHRC は、まだまだ生まれたばかりの組織で解決すべき課題も数多くありますが、今後の展開をご期待ください。News や最新情報は以下のホームページに掲載されておりますので、お時間があるときには是非ご覧いただければ幸いです。



<https://ohrc.vetmed.hokudai.ac.jp/>



OHRC の主要メンバー

左から 直, 山崎, 池中, 澤, 堀内, 鈴木, 松野
竣工したばかりの人獣国際共同研究所 3 号棟の検査室内にて