

⑮獣医再生医療での動物看護とバイタルモニタリング評価

○小金沢綾、藤本洋平、横関健昭、横山篤司

さくら動物病院

【はじめに】

ここ数年、動物病院において活性化リンパ球療法や幹細胞療法などの再生医療が取り入れられてきている。再生医療は未だ不明な部分が多い治療法であり、再生医療を受ける動物に対して（標準治療の場合よりも）より一層の配慮や安全性確保の取り組みが必要である。そのため、再生医療の実施にあたって、私たち動物看護師は治療動物の受入から退院、飼い主とのコミュニケーション、再生医療の実施補佐、治療動物の体調管理と細胞投与に関わる有害事象の兆候の発見などにおいて、再生医療に特有の視点を持つ必要がある。しかし、再生医療を受ける動物の看護についての説明や紹介などをする発表はこれまでなかった。

【方法】

これまで当院は幹細胞療法を中心に数多くの再生医療を実施してきている。本発表では当院の再生医療の実施における動物看護師の役割を紹介し、各実施過程において特に留意している点について記す。

【結果】

細胞投与の安全性確保について、これまで行った投与にあたって肺塞栓症やその他の重大な有害事象はみられなかった。また、犬への凍結他家幹細胞投与について、当院で集めてきたバイタルデータ（体温、心拍数、呼吸数）をまとめたところ、全体として投与中や投与後の上昇は認められなかった。このことから、細胞投与は基本的にバイタルデータに影響を及ぼすことはないと考えられる。個々のバイタルをモニターし、異常を検知することで、各有害事象を早期に発見できると考えられる。

【考察】

獣医再生医療において動物看護師の役割は特に決まっていない。そのため実施の方法や動物看護の役割は各動物病院で異なると思われる。本発表はあくまで当院における動物看護師の役割を紹介したものではあるが、この発表を通して多くの再生医療に携わる動物看護師の方々と意見交換をしたり、認識を共有することで、動物病院での再生医療の向上につなげていきたいと考えている。

※本年度に公表された「犬及び猫における再生医療及び細胞療法の安全性確保に関する指針」により、他家幹細胞療法では投与に際する有害事象やバイタルモニタリングの報告が必要となっている。当院の動物看護やバイタルモニタリング実施の経験が参考になれば幸いである。

⑯動物病院での間葉系幹細胞の筋肉内投与に関する検討

○横関健昭、藤本洋平、横山篤司

さくら動物病院

【はじめに】

間葉系幹細胞（MSC）療法は、MSC から分泌される抗炎症および組織修復/保護サイトカインのために様々な難治性疾患の新たな有望な治療法と期待されている。犬や猫に対する MSC 療法のほとんどは静脈点滴投与を採用しているが、実施には様々な苦勞が伴う。それらには、留置確保が必要、動物の性格によっては留置確保や投与が困難、投与スペースや点滴台の確保が必要、投与に時間がかかる、肺塞栓症のリスクがある、などがあげられる。これらは病院業務の圧迫や動物と飼い主の不利益・不便さにつながる。静脈点滴投与以外の簡便な投与方法は、上述の苦勞を解消につながる可能性がある。

少量の MSC 溶液の筋肉内投与は上述した苦勞を伴わず、動物病院および動物・飼い主ともに利便性が高い可能性がある。しかしながら、MSC の筋肉内投与の治療効果は不明瞭な点が多い。そのため、犬に対する MSC の筋肉内投与症例について基礎的なデータを取得した。

【方法】

犬（トイ・プードル、体重 5.0 kg）に対して 1×10^6 個（ 0.2×10^6 個/kg）もしくは 5×10^6 個（ 1.0×10^6 個/kg）の他家脂肪組織由来 MSC を含む生理食塩液を臀部筋肉内に投与した。投与から 6 日後まで毎日、犬から血清を調製し、 -80°C で凍結保存した。全ての検体を収集したのち、血清中のサイトカイン濃度を ELISA により解析した。

【結果】

血管内皮増殖因子（VEGF）は血管新生を促進する組織修復性のサイトカインである。本検討に用いられた脂肪組織由来 MSC の VEGF 分泌能は *in vitro* 培養（ 1×10^5 個播種、0.5 mL 培養液、1 日培養）において約 2,800 pg/mL であった。この犬の通常時（MSC 投与前）の血清 VEGF の濃度は 15 pg/mL であった。 5×10^6 個（ 1.0×10^6 個/kg）の MSC を筋肉内投与した後の血清では VEGF の濃度が徐々に上昇し、数日以上にわたって持続した（最大 37.7 pg/mL）。一方、 1×10^6 個（ 0.2×10^6 個/kg）を投与した後の血清では上昇はほとんど見られなかった。

【考察】

最近、マウスを用いた研究で、後肢筋肉内への MSC 投与は対側後肢（遠位）の炎症を投与 MSC が分泌した抗炎症性サイトカインを介して抑制する可能性が示されている。本検討とあわせて、MSC の筋肉内投与は血中サイトカインの上昇を介して組織修復や抗炎症などの治療効果を一定程度発揮すると考えられ、対象症例の状態によっては MSC 療法実施の利便性向上につながる可能性がある。しかしながら、詳細に関しては不明な点が多く、今後、さらに検討が必要である。

⑰混合型肝細胞癌の不完全摘出後に 活性化リンパ球療法のみを行った 1 例

鈴木克洋

つるまき動物病院

【はじめに】

イヌの肝細胞癌は一般的に高分化型で孤立性の腫瘍であれば、切除により良好な予後が期待できる。一方胆管細胞癌は臨床的挙動が極めて悪いといわれている。いずれも治療としては外科的摘出が適応となり、化学療法や放射線療法は効果が薄いとされている。今回、単一腫瘍内に肝細胞癌と胆管細胞癌の成分が混在する混合型肝細胞癌の症例で、活性化リンパ球療法を行い、良好な経過を得ているので報告する。

【症例と経過】

秋田犬 5 歳 10 ヶ月令 去勢オス 体重 35kg 既往歴：膿皮症、甲状腺機能低下症
食欲不振、活動性低下を主訴に来院。身体検査で可視粘膜の蒼白が見られ、各種検査により肝臓の腫瘍性病変および腹腔内出血が認められた。CT を撮影したところ、外側左様に 9×10×9cm 大の腫瘍を確認した。術中所見として、大網や門脈との重度の癒着や、腫瘍のところに破裂、出血が見られた。肝葉の部分切除ならびに癒着の剥離にて腫瘍を摘出し、閉腹となった。

病理組織検査では混合型肝細胞癌、核異型は中等度、核分裂は 3～5/HPF であった。

術後は順調に回復し、術後 14 日目から活性化リンパ球療法（CAT）を 2 週ごとに 6 回、その後 1 ヶ月ごとに 3 回、計 9 回実施した。

現時点で血液検査、超音波検査上の再発は確認されていない。

【考察】

混合型肝細胞癌はヒトでは原発性肝癌のうち 0.77%とされ、予後も不良と言われている。イヌにおいては発生が極めて稀であり、挙動についても明らかになっていないが、今回の症例では術中所見や病理学的所見より転移、再発の可能性が高いと言わざるを得ない。今回と同様に手術以外の治療効果が期待できない腫瘍で、不完全切除となった場合や播種が懸念される場合、活性化リンパ球療法が転移、再発のリスクを軽減する有効な治療法となるか、今後の症例の蓄積が望まれる。

大会長開会挨拶

2月2日（土曜日）第1日目 12:50 ～ 13:00

一般社団法人 日本獣医再生医療学会

理事長 稲葉俊夫



一般社団法人日本獣医学再生医療学会会員の皆様におかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

日本獣医再生医療学会は平成 30 年 4 月 1 日をもって日本獣医再生・細胞療法学会と合併し、その後、司法書士による定款認証手続と登記申請が速やかに行われ、同年 6 月 1 日に「一般社団法人日本獣医再生医療学会（The Japanese Society for Veterinary Regenerative Medicine, JSVRM）」として発足することとなりました。

本法人は、営利を目的としない非営利法人ですが、利益を出資者などに配当しなければ年次大会での収益事業を営むことが許容されています。法人化されて社会的に評価されることは、参加学会の信頼性が高まり、活動や財政などが公開化されるなど会員の皆様におかれましても有益性が高まることとなります。

第 14 回年次大会では、「細胞療法でご家族に笑顔を届ける」をテーマにして、特に双方向性の全員参加型発表形式を企画しております。先日は細胞療法の分野から日本人がノーベル医学生理学賞という快挙が報じられていましたが、加速度的にどんどん見つかる新知見から、本大会において細胞を用いた新しい治療法を模索する活発で自由な場になることを願ってやみません。

本大会では主として以下の三つのコンセプトのもとに開催いたします。

① 獣医再生医療の発展において企業との連携が必須ですが、本大会では、さまざまな協賛企業と豊富な展示ブースで活気あふれる大会となるよう、最大限の努力を行いたいと存じます。

② また、実技講習(無料)にて細胞培養の基礎からテクニックを磨くことができる大会にしたいと思います。

③ さらに、インターナショナルセッションを企画し、海外の方にもご講演していただき、日本の獣医再生医療が世界の獣医再生医療と連携していく大会にしたいと思います。

つきましては、この日本獣医再生医療学会 第 14 回年次大会をより実り豊かな意義深いものとするため、多くの会員の皆様のご出席を心からお待ちしております。

日本獣医再生医療学会 第 14 回年次大会
大会長 稲葉俊夫

学歴・職歴

1974 年 3 月 大阪府立大学農学部獣医学科卒業
1976 年 3 月 大阪府立大学大学院農学研究科修士課程修了
1976 年 4 月 大阪府立大学大学院農学研究科博士後期課程入学
1978 年 4 月 米国ワシントン大学医学部(St. Louis, MO)へ留学 (2 年間)
1980 年 3 月 大阪府立大学大学院農学研究科博士後期課程中退
1980 年 4 月 大阪府立大学農学部 助手
1982 年 4 月 農学博士 (大阪府立大学)
1987 年 4 月 米国ワシントン大学医学部(St. Louis, MO) 客員研究員 (1 年間)
1992 年 1 月 大阪府立大学農学部 講師
1992 年 1 月 大阪府立大学大学院農学生命科学研究科 助教授
2001 年 4 月 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 教授
2017 年 4 月 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 名誉教授・客員教授
2017 年 4 月 株式会社 J-ARM 研究開発部 顧問
2020 年 4 月 岡山理科大学獣医学部 教授 (就任予定)

学会顧問挨拶

2 月 2 日 (土曜日) 第 1 日目 13:00 ~ 13:05



石田 卓夫
TAKUO ISHIDA DVM, PhD,
(赤坂動物病院/日本獣医再生医療学会顧問)

日本獣医再生医療学会 第 14 回年次大会 開催祝辞

出展企業 CM

2月2日（土曜日）第1日目 13:15 ~ 13:40

学術倫理基礎講習会 I 第一部

2月2日（土曜日）第1日目 13:40 ～ 14:10

再生医療を行う前にやるべきこと ～トラブルを回避する為の倫理とインフォーム～

○牛草 貴博¹、福田 威¹ （¹動物再生医療センター病院）

再生医療は、未知の領域が多くありつつも将来有用な医療になりうる可能性を持っている。しかし、的確な診断や明確な治療根拠の乏しい状況で乱用されるようなことがあれば、再生医療が命を奪うことにもなりうることを我々は、常に忘れてはならない。実際に人医療領域では、再生医療が社会の理解を得て科学的に、倫理的に、そして適正に実施及び推進されるように、法律や指針が整備されている。

一方、獣医療では獣医師が再生医療・細胞療法を実施する際には、整備された指針が存在しなかった。そのため、再生医療・細胞療法の適用・裁量については結局、獣医師の良心に過度に委ねられ、特に期待される効果が得られない時や、万が一の有害事象が起こった時には獣医師個人に責任が重くのしかかることになっていた。

そこで平成 30 年 4 月 1 日に、日本獣医再生医療学会 日本獣医再生・細胞療法学会 ガイドライン作成委員会により、「犬及び猫における 再生医療及び細胞療法の安全性確保に関する指針」が公開・施行された。（日本獣医再生医療学会 HP:<http://jsvrm.jp/>）

この指針は臨床獣医師が、幹細胞や培養免疫細胞などを用いる再生医療・細胞療法を治療として安全に提供するために重要なツールであり、犬および猫を守り、飼い主を守り、そして日々難治性疾患と対峙する臨床獣医師を守ることを目的としている。すなわち、犬及び猫における再生医療・細胞療法実施者が遵守すべき基本事項が定められている。

本セッションでは、上記指針もふまえて運営されている動物再生医療センター（横浜市中区）において幹細胞治療を実施する際の具体的な流れや事例を紹介し、再生医療を実施する前に行うべきこと、臨床獣医師が心得ておくべきこととは何かを会場のみなさまと一緒に考えていきたい。



牛草 貴博 TAKAHIRO USHIGUSA 獣医師、博士(獣医学)

1999年：宮崎大学卒業
1999年：東京都足立区 梅島動物病院
2004年：横浜市中区に関内どうぶつクリニック開業
2015年：TEAM HOPE 関東 地区委員、学術委員長
2015年：(公財) 結核予防会 新山手病院 客員研究員
2016年：セルトラスト・アニマルセラピューティクス (現)
2016年10月：関内どうぶつクリニック 顧問 (現)
2016年10月：動物再生医療センター病院 院長、現顧問 (現)
2018年3月：大阪府立大学大学院修了、博士 (獣医学)

2018年4月：インターズー顧問

学術倫理基礎講習会 I 第二部

2月2日（土曜日）第1日目 14:10 ～ 15:00

細胞治療の実用化に向けたセルトラストの取り組み

○久保雄昭、鳥居こず恵、岩木義英

セルトラスト・アニマル・セラピューティクス株式会社

化学的な薬剤投与を中心とする既存の治療法とは異なり、細胞治療は投与細胞が疾患部位の微小環境の異常に反応して喚起されるパラクライン効果によって病変部位の組織や細胞レベルでの再生や治癒能力を高めることを目的としている。実際に動物に投与する際にこのような生きた細胞ならではの特性を期待する場合、投与する培養細胞の品質の規格が均一化され、かつ安全性の高い細胞を準備して治療に使用するという QC（Quality Control）が不可欠である。

獣医療分野における細胞治療の普及、実用化を進めていくことを目的として、当社ではイヌの他家皮下脂肪由来間葉系幹細胞（cMSC）の製造において、細胞の均質性を担保し、細胞の機能特性の解析や安全性を保証するための細胞の品質目標の設定、また培養・加工の SOP 整備、品質文書管理、培養施設のクリーン度の管理などから成る細胞の品質保証体制の構築を行い、cMSC 製造における「品質マネジメントシステム（QMS）」を構築している。

また、本細胞を用いて臨床研究を実施し、細胞治療の有効性の検証を併せて進めている。細胞治療効果を正しく判断するためには、疾患の統一性や適用の妥当性などを担保するための確定診断や検査の実施が必須である。当社では、既存の獣医療分野の治療では対応が難しい複数の疾患を適用として、確定診断、組入基準、除外基準、臨床症状の評価などを含めた細胞治療効果の評価項目（主要、副次）を定めた計画書を策定し、臨床研究を実施している。

本講演では、当社が実施した臨床研究において、難治性の乾性角結膜炎（KCS）、並びに慢性腸症（CE）のそれぞれの疾患に関して、cMSC の奏功結果についても紹介する。投与方法、適用症例の判断、作用機序など、さらなる検討が必要な項目もあるが有効性もみられていることから、細胞治療が、従来の標準治療では効果のなかった症例に対する新たな治療法の選択肢となりうることを報告し、議論を行いたい。

久保 雄昭 TAKEAKI KUBO 博士(理学)

2002 年 神戸大学大学院 自然科学研究科 博士（理学）取得

同年 米国 Washington University in St. Louis, Department of Biology

ポストドクトラルフェロー

2004 年 日本學術振興會特別研究員

2007 年 京都大学大学院 生命科学研究科 特任研究員

2010 年 株式会社 J-ARM 研究開発部

2016年 セルトラストアニマルセラピューティクス株式会社

細胞培養開発部門 部門長

学術倫理基礎講習会 II

2月2日（土曜日）第1日目 15:20 ～ 16:30

腫瘍免疫の基礎と応用

－ 免疫チェックポイント阻害剤を用いたイヌ腫瘍治療の試み －

前川 直也（北海道大学）

腫瘍に対する免疫応答の存在は古くから認識されていましたが、それを利用した免疫療法が外科治療、抗がん剤治療、放射線治療に次ぐ第4の治療としての地位を確立したのはつい最近のことです。Science誌のBreakthrough of the year 2013に「がん免疫療法」が選出されたことや、また2018年に京都大学の本庶教授が免疫チェックポイント阻害によるがん免疫療法の発見の功績によりノーベル医学生理学賞を受賞したことは記憶に新しいと思います。「腫瘍と免疫」は今まさにホットな、注目を集める研究領域です。本講演では腫瘍に対する免疫応答の基礎から、最新のヒト腫瘍の免疫療法の話題を紹介します。さらに免疫療法のイヌの腫瘍治療への応用例として、北海道大学において開発したイヌ用免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-L1抗体）を用いた臨床研究について、時間の許す限りご紹介したいと思います。

<プロフィール>

前川 直也 Naoya Maekawa 獣医師、博士（獣医学）

2017年12月 北海道大学大学院獣医学研究科 博士課程修了

2018年1月－6月 北海道大学大学院獣医学研究院 博士研究員

2018年7月－ 現職

<所属>

北海道大学大学院獣医学研究院

先端創薬分野

特任助教

060-0818 北海道札幌市北区北18条西9丁目

Tel: 011-706-5216（内線5216）

Fax: 011-706-5217

