

論文の内容の要旨

獣医学専攻

平成 29 年度博士課程進学

氏名 山田 良子

指導教員名 武内 ゆかり

論文題目 イヌにおける問題行動の予防と早期治療に向けた疫学的研究

近年の獣医療では、内科疾患と外科疾患に加えて行動疾患、いわゆる問題行動が診療対象となっている。問題行動とは、攻撃行動や自傷行動など人間と共に暮らす上で支障となる動物の行動である。問題行動が発現すると動物と飼い主の生活の質が低下し重症例では飼育放棄や安楽死にも直結するため、問題行動は獣医学的観点のみならず福祉的観点からも看過できない事象である。問題行動は発症してから時間が経つと治療が難しくなるため、発症予防や早期治療を積極的に行うことが望ましい。効果的な予防や治療を進めるためには、以下に示す3つの要素が重要であると考えられる。1つ目は、獣医師が予防指導を行うために、問題となりやすい行動と各行動を発現しやすい動物の特徴を明らかにすることである。問題となりやすい行動は国によって異なると報告されているものの、日本における問題行動の疫学調査は殆ど行われていない。2つ目は、より抜本的な問題行動の予防を進めるために、問題行動の遺伝的要因を解明することである。問題行動発症の原因となるゲノム変異の同定は、発症の遺伝的素因を持つ個体を減らすための繁殖管理や遺伝子検査による発症リスクの早期把握などの根本的な予防医療に繋がる。3つ目は、効果的な問題行動治療

のために、有効な治療方法を確立することである。問題行動の治療は行動療法と抗うつ・抗不安薬の投与により行われることが多い。しかし、近年では抗てんかん薬など行動診療では通常使用されない薬物による問題行動の改善報告もあり、問題行動の新たな治療方法を検討する余地があると考えられる。本研究では、日本における問題行動の予防と早期治療に向けて、日本で飼育頭数が多く天然記念物として文化的にも重要な柴犬に着目し、1) 日本における問題行動の発症状況と問題行動を発現しやすい動物の特徴、2) 問題行動の遺伝要因、3) 問題行動の新たな治療方法としての抗てんかん薬と脳波測定の有用性を明らかにすることを目的とした。

本論文は5章から構成される。第1章の総合緒言では本研究の背景と目的を論じ、第2章から第4章では実施した解析について記述した。第5章では得られた成果をもとに総合的な考察を行った。

第1章では、イヌと人間の関係、問題行動の定義と問題行動がもたらす影響、獣医療と問題行動の関わりについて概説し、本研究の目的を述べた。

第2章では、問題行動の重症例が集まる大学病院の行動診療科に来院したイヌと一般家庭で飼育されているイヌを対象として、問題となっている行動と各行動を発現しやすい個体の特徴を明らかにした。まず、2017年から2020年に東京大学附属動物医療センター行動診療科に来院したイヌ114頭の診察前調査票から来院理由を集計した。主訴として多かった行動は「攻撃行動 (57.9%)」、「尾追い行動 (12.3%)」、「吠え (8.8%)」であった。柴犬の来院数は24頭と全犬種中最も多く、主な来院理由は「攻撃行動 (50.0%)」であった。次に、オンラインアンケート調査により2,050人の飼い主から回答を得て、広く一般家庭における25種類の問題行動の発症状況を調査した。86.0%の飼い主が愛犬の行動に困っていると回答し、困っている人が多かった行動は「家の中の物音に対する吠え (41.1%)」、「来客に対する吠え (38.4%)」、「異嗜 (34.9%)」であった。回帰分析により25種類の行動の発現と動物の一般情報 (犬種、年齢、性別、不妊・去勢手術、入手経路、住居形態、同居犬の頭数) の関連を解析したところ、全項目が1つ以上の行動の発現に関与しており、行動毎に異なる要因が関連していた。日本で飼育頭数が多い4犬種 (柴犬、トイプードル、ミニチュアダックスフンド、チワワ) は異なる問題行動を発現しやすく、柴犬では「尾追い行動」とその中でも深刻な「尾への攻撃性や自傷を伴う尾追い行動」のオッズ比がそれぞれ他犬種の3.5倍、3.3倍と高かった。この結果を受け、「尾への攻撃性や自傷を伴う尾追い行動」のより詳

細な症状と発症要因を明らかにするため、新たに本行動を1日1回以上示す柴犬（疾患群）と示さない柴犬（対照群）の飼い主199人からイヌの一般情報、尾追い行動の詳細、日常生活におけるイヌの行動を書面で聴取した。初発時期や併発疾患など症状の特徴を調査するとともに、イヌの行動に関する回答を因子分析して行動及び感覚特性（接触過敏、探索多動、易興奮性、恐怖不安）を評価し、回帰分析によりこれらと一般情報の発現への関与を解析した。その結果、疾患群では83.7%が1歳以下で初発を迎え、人間に対する攻撃行動を併発しやすいこと、接触過敏性及び探索多動傾向の高さとペットショップからの入手が本行動の発現と有意に関連することが明らかとなった。本章の結果から、攻撃行動、吠え及び異嗜への予防指導や早期対応が重要と考えられた。また、各行動の発現に動物の特徴が関連しているため、個体に応じた問題行動の対策が必要と考えられた。さらに、柴犬における「尾への攻撃性や自傷を伴う尾追い行動」の特徴と関連要因が明らかとなり、併発症状を含めた包括的なケアが必要と考えられた。本章で扱った行動の中でも「攻撃行動」と「尾への攻撃性や自傷を伴う尾追い行動」は周囲の人間やイヌ自身の怪我に繋がりやすく、特に発症予防や早期治療が重要な問題行動であると考えられた。

第3章では、第2章の結果を受けて、柴犬の「攻撃行動」と「尾への攻撃性や自傷を伴う尾追い行動」の遺伝的要因を解析した。「家族に対する攻撃行動」、「他人に対する攻撃行動」、「他犬に対する攻撃行動」、「自傷や尾への攻撃性を伴う尾追い行動」を対象として発症とゲノム上に存在する約10万個の一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism：SNP）の関連を網羅的に解析するゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study：GWAS）を行った。解析した行動のうち「他犬に対する攻撃行動」に関して1番染色体上に発症と有意に関連するSNP（ $P = 1.78 \times 10^{-7}$ 、オッズ比14.6）が検出された。本章の結果から、今回同定されたSNPや近傍に存在する遺伝子が「他犬に対する攻撃行動」の発症に影響している可能性が示唆された。将来的に、発症の遺伝的素因を持つ個体の産出防止や遺伝子検査による発症リスク評価のためのマーカーとして今回同定したSNPを利用できる可能性があると考えられた。

第4章では、問題行動の新たな治療方法の開拓を目的として、抗てんかん薬の投与と投与判断のための脳波測定の有用性を検討した。本研究では、定量的かつ客観的に行動評価を行いやすい尾追い行動を解析対象とする回顧研究を行った。まず、本行動を主訴として東京大学附属動物医療センター行動診療科に来院しゾニサミドが投与された柴犬7頭の治療反応性を評価した。投薬後の尾追い行動の回数が投薬前の25%未満に減少した場合を改善

ありと評価したところ、ゾニサミド投与で改善した個体は存在せず、5頭で副作用または症状の悪化が認められた。その後ゾニサミドの投与が中止され、2頭にフェノバルビタール、3頭にガバペンチンが投与されたところ、5頭全頭で症状が改善した。投与された抗てんかん薬の種類により治療反応性に差があり（フィッシャーの正確確率検定、 $P < 0.05$ ）、ゾニサミドは尾追い行動を改善しない一方でフェノバルビタールとガバペンチンは治療薬となる可能性が示唆された。次に、同診療科に来院し問題行動を示すイヌ102頭（柴犬43頭、他犬種59頭）を対象として脳波解析を行い、てんかんを示唆する脳波異常が検出されるかについて調査した。その結果、6頭（いずれも柴犬以外）で異常波が検出されたが、尾追い行動がフェノバルビタール及びガバペンチンで改善した柴犬7頭では異常が認められなかった。本章の結果から、尾追い行動を示す症例にフェノバルビタールもしくはガバペンチンの投与を検討する価値はあるが、投与を判断するための脳波測定の有用性は低いと考えられた。今後多くの症例を収集しこれらの薬物に対する臨床試験を行うことで、より効果的な治療方法の確立に繋がると期待される。

第5章では総合考察を行った。本研究では日本における問題行動の予防と早期治療に向けて、1) アンケート調査による問題行動の発症状況と発症要因の解析、2) GWAS による問題行動の遺伝的要因の探索、3) 症例を用いた回顧研究による抗てんかん薬の投与と脳波測定の有用性の検討を行った。成果として、1) 攻撃行動、吠え、異嗜が日本で問題となっていること、動物の特徴に応じて各問題行動の発症のしやすさが異なること、柴犬が発現しやすい「尾への攻撃性や自傷を伴う尾追い行動」は8割以上の個体が1歳以下で初発を迎え、ペットショップからの入手と探索多動傾向及び接触過敏性の高さが本行動の発現に関連すること、2) 柴犬の「他犬に対する攻撃行動」の発症に1番染色体上の SNP や近傍の遺伝子が関与している可能性があること、3) 脳波測定の結果に依らずフェノバルビタール及びガバペンチンの投与が尾追い行動の改善に繋がる可能性があることが明らかとなった。欧米で飼育頭数が多い大型犬についてはこれまでに問題となりやすい行動やその発症に関連する環境及び遺伝的要因が報告されてきたが、日本では和犬や小型犬の飼育頭数が多くそれらの研究成果を問題行動診療に活かすことが困難であった。日本における問題行動発症の要因について多角的に解析した本研究は、本国において問題行動の予防と治療を発展させていくための基盤的知見になると考えられる。今後、本研究成果を発展させて問題行動の原因究明を進め治療方法の選択肢を増やしていくことで、問題行動に苦しむイヌと飼い主を減らし、動物と人間の両者にとって暮らしやすい社会の構築に繋がることが期待される。