

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03926

研究課題名(和文) イヌ腫瘍関連エクソソームとmicroRNA解析によるスマート診断・治療戦略の確立

研究課題名(英文) Establishment of smart-diagnosis&treatment for canine tumor by exosome

研究代表者

三浦 直樹 (Miura, Naoki)

鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・教授

研究者番号：80508036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腫瘍の診断治療法の開発を目的として、犬の腫瘍に特異的な変化をするsmall-non-coding RNA分子とmRNA分子と腫瘍特異的なエクソソーム分子の解析を行った。その結果、次世代シーケンス解析を利用して、複数の犬の腫瘍で特異的な変化を生じるRNA分子を発見した。また、犬の腫瘍のエクソソーム内の発現small-non-coding RNA分子も同定し、メラノーマの発生と転移に関連する可能性のある分子を確認した。また、犬の腫瘍で変化するRNA分子が、人でも同様な変化がみられる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍に特異的な変化を示すsmall-non-coding RNAは、人医療でも獣医医療でも、液体バイオプシー(Liquid Biopsy)として、早期の的確な診断を達成するために重要なテーマである。本研究の成果である犬の腫瘍(エクソソーム)特異的なこれらの分子の発見は、直接、獣医医療の発展に貢献する。さらに、人と犬の腫瘍の類似性をRNAレベルで比較することで、本研究の成果は獣医医療のみならず、人医療にも応用発展できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We studied the small-non-coding RNA and mRNA that change specifically in canine tumors to development for new diagnosis and treatment strategy. We also analyzed the tumor-specific exosome as well. As a result, we discovered RNA molecules that cause specific alternative expression in several different canine tumors using the next-generation sequence technology. We also identified the differentially expressed small-non-coding RNA in the exosome from melanoma. This differentially expressed pattern depends on the melanoma development and metastasis condition. Finally, we also found the similarities of RNA molecule expression pattern between humans and dogs with our transcriptome data.

研究分野：臨床獣医学

キーワード：ノンコーディングRNA マイクロRNA エクソソーム 腫瘍 犬 メラノーマ 肝細胞癌 乳腺腫瘍

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

この数年、人の腫瘍学では small RNA 分子である microRNA が重要な役割を担うことが知られている [Minju Ha, *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014]。獣医領域でも未だ少数であるが、乳腺腫瘍 [Boggs RM, *Mamm Genome* 2008]、メラノーマ [Noguchi S, *JVMS & Vet Comp Onc* 2011]、リンパ腫 [Uhl *EGenes Chrom Cancer* 2011]、膀胱腫瘍 [Vinal RL *Am J Vet Res* 2012] などに関する報告がある。申請者は若手研究(B)と基盤研究(B)の成果として、犬の腫瘍で特異的に発現変化する microRNA の存在や低酸素培養の影響などを報告している。さらに、人医療では血液癌マーカーとして microRNA が着目され、腫瘍特異的な血中 microRNA の報告は多くある。一方、獣医領域では、申請者が乳腺腫瘍で血中の microRNA-92a が増加することを報告したのみである [第 156 回日本獣医学会]。

血中 microRNA の多くはエクソソームと呼ばれる小胞体に含まれ、腫瘍を含む様々な細胞から分泌される。最近、人膀胱癌の新規マーカーとしても報告され、人腫瘍診断学に改革が生じている [Melo SA, *Nature* 2015]。近年では液体バイオプシー (Liquid Biopsy: 腫瘍組織バイオプシーに対して、体液 (血液、尿、脳脊髄液など) に含まれる物質を利用して病態を診断する) という新しい概念も確立された [Lim SH, *Can Lett* 2014]。Liquid biopsy で腫瘍を診断するためには、特定の腫瘍に限定的な分子の発見が必須である。つまり、血液中のエクソソームから特定の腫瘍由来のものを同定する必要がある。一方で、伴侶動物領域では未だ腫瘍に関連するエクソソームの報告すら無く、獣医療における早急な課題である。

2. 研究の目的

これまで申請者が行った犬腫瘍に関連する microRNA 解析研究 (若手研究(B)H22-23、基盤研究(B)H25-27)の成果として、犬の腫瘍特異的 microRNA の存在を明らかにしてきた。その結果を発展させ、スマートな (より選択的、より効率的) 腫瘍の診断・治療法を確立させることが目的である。そのために、さらに犬の各腫瘍に関連する microRNA やその他の small-non-coding RNA の発現パターンを解析する。同時に mRNA の発現解析と、microRNA との相関関係を解析する。さらに、腫瘍特異的なエクソソームを分離、含有 microRNA を詳細に解析する。特に、これまで報告されている表面抗原タンパクの検出とは異なり、腫瘍特異的な表面分子の発現パターンを解析する。また、症例腫瘍の細胞株から抽出したエクソソーム含有 microRNA の、培養条件の違いによる比較解析を行う。最後に治療を見据えて、犬の腫瘍細胞株への microRNA の導入とそれによる変化を観察する。

3. 研究の方法

犬自然発生腫瘍関連 small-non-coding RNA 解析のために、犬の症例から肝細胞癌、乳腺腫瘍、メラノーマなどを手術時に採材し、small RNA を含む RNA 分子を抽出した。抽出した RNA 分子は次世代シーケンス (RNA-Seq 解析) で発現配列の決定を行った。得られたシーケンスリードを CLC work bench ソフトで発現差、SNP、ゲノム上へのマッピングなどの解析を行う。次に、次世代シーケンスで腫瘍特異的な変化を生じる候補を選出し、各腫瘍での発現を TaqMAN プライマープローブでリアルタイム PCR で発現解析を行う。さらに、近年注目されている、より高感度に発現解析が可能なデジタル PCR で定量的に解析する。同時に症例の血液サンプルも採取して血中の変動も確認する。

犬の腫瘍特異的エクソソーム解析を行う。エクソソームは腫瘍細胞株培養上清、臨床血漿サンプルからエクソソーム回収・抽出する。腫瘍細胞株は犬の肝細胞癌、メラノーマ、リンパ腫を培

養し、上清中に分泌されるエクソソームを回収する。臨床サンプルである犬の腫瘍の血液中のエクソソームも採取する。腫瘍と血液をセットで採取して、病理検査結果を確認後、microRNA ターゲット探索と生物活性解析の情報、臨床例での解析にも利用する。エクソソームは、エクソソーム表面抗原 (CD9、TSG101 など) によるウエスタンブロット (WB) 法で確認する。抽出したエクソソームを用いて、レクチンアレイで発現している糖鎖パターンを解析する。腫瘍特異的なエクソソーム解析として、培養細胞株からエクソソームが分離されたら、含有されている samII-non-coding RNA の解析を次世代シーケンサで行う。

更に、犬の腫瘍細胞株を利用して、microRNA の遺伝子導入後のターゲット遺伝子の発現変化と、細胞の形質変化を観察する。

4 . 研究成果

犬の自然発症する腫瘍に関して、発現に差が生じる non-coding RNA 分子を複数の腫瘍 (肝細胞癌、メラノーマ、乳腺腫瘍) で同定できた。特に non-coding RNA の中でも microRNA に関しては、多くの変化とそれに対応する mRNA の *in silico* での同定を行えた。また、microRNA 以外の small-non-coding RNA に関しても、メラノーマを中心に発現の変化を確認した。

犬の肝細胞癌で特徴的に変化する microRNA を同定した。また、特に肝細胞癌で発現が減少する microRNA-1 とそのターゲットである MET 遺伝子が、増殖速度の異なる細胞株で発現に差があることを発見した (Lai YC, *Vet Comp Oncol* 2018)。この microRNA-1 と MET 遺伝子の発現は有意に相関していた ($r=-0.78$, $p<0.0001$)。犬の肝細胞癌では増殖の速いものと、遅いもの (つまり、進行度合いが異なる) がある。この結果は、

犬の肝細胞癌の臨床画像診断、病理学的観察では確認できないが、臨床重要である現象を捉えている可能性があり、今後臨床で確認したい。

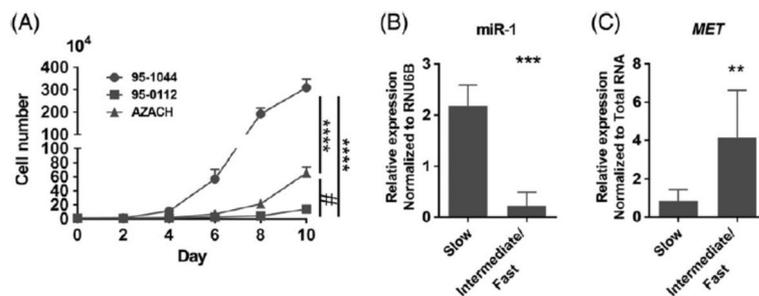


図 1 : 犬の肝細胞癌の細胞株で増殖が速い (95-1044 株、AZACH) と遅い (95-0112 株) で、microRNA-1 (miR-1) と MET 遺伝子の発現が逆転していることが示されている。

犬のメラノーマに関しては、microRNA おいては、microRNA-21、16、29b、34a、122、125b、140、190、204、223、301a、338、383、450b、542 等の上昇と microRNA-1、96、141、182、183、200b、205、375、429 の減少を確認した (Rhaman MM, *Int J Mol Sci* 2019; Ushio N, *Oncol Lett* 2019)。特に microRNA-450b のターゲットである PAX9 との関連性 (相関すること $r=0.74$, $p<0.0001$) に着目した。PAX9 は転写因子であり、さらに下流のターゲット遺伝子 BMP4 と MMP9 の発現にも変化が生じることを確認した。メラノーマは効率に浸潤・転移を生じる悪性腫瘍の代表であるが、この microRNA-450b-PAX9-BMP4-MMP9 が、浸潤・転移に関連する可能性を継続して検討している。

メラノーマでは small-non-coding RNA の中で、microRNA ではない、small-non-coding RNA に関しても、発現の変化を確認した。これらには、snoRNA、snRNA、piRNA、tRFs (tRNA の断片化した RNA 分子) が含まれるが、snoRNA (snoRA24)、snRNA (U1 snRNA)、piRNA (piR-972)、tRFs (Mt-

tRNA-ser(1) fragment) とのように、それぞれの代表的な small-noncoding RNA で発現に変化が見られた (Rhaman MM, *Vet Comp Oncol* 2019)。また、これらの変化はメラノーマの細胞株でも再現され、さらに、メラノーマの罹患犬の血漿中の変化とも傾向が合致していた。これらのことは、今後犬のメラノーマの新規バイオマーカーの可能性を示すことになる。非常に、興味深いことに、snoRNA(snoRA24)と snRNA (U1 snRNA)は、人のメラノーマの細胞株でも、犬の細胞株と同様な変化を生じていることを確認した。

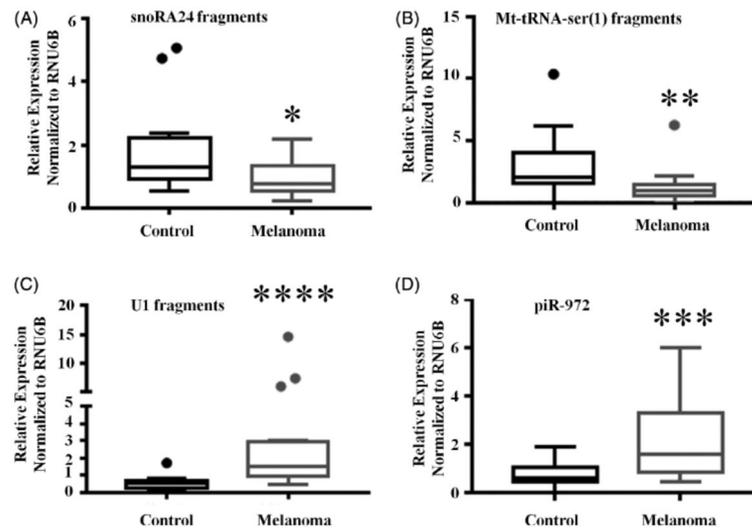


図. 2 犬のメラノーマで変化する small-non-coding RNA

人と犬のメラノーマには、非常に多くの共通点が見られることが病理学的には報告されている。本研究では、人のメラノーマとの類似性を mRNA の発現レベルで網羅的に解析した。その結果、人の悪性のメラノーマと犬のメラノーマは、非常に類似の発現パターンを示すことを発見した (Rhaman MM, *Oncol Report* 2018)。同時に、犬のメラノーマで mRNA の発現変化が効率に生じている染色体の同定などを行った。

エクソソームに関しては、細胞株と犬の症例の血漿中からエクソソームを抽出することに成功し、レクチンアレイでエクソソーム上の糖鎖修飾の変化を確認した。また、メラノーマ細胞株(原発巣細胞株と転移巣細胞株)と正常な犬の血漿からのエクソソーム内の small-non-coding RNA 解析から、腫瘍に特異的な変化、転移に依存した変化を示すものを数種類分けることができた。今後、これらの結果を実際の犬のメラノーマの症例の血液で確認することで、よりの確な診断が可能となると考えられる。

最後に、犬のメラノーマで変化のあった microRNA-microRNA-301a の阻害配列を含む核酸の細胞への導入が成功した。その結果、ターゲットの細胞内での microRNA-301a の発現を、抑制し、ターゲットの遺伝子である NDRG2 の発現が増加することを確認した。現在、microRNA 阻害核酸の導入法の効率的な方法を確認するとともに、遺伝子導入後の細胞の変化を確認している。この実験は、今後、新規のターゲット分子の同定のみならず、治療法への発展を考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Matsunaga Wataru, Ichikawa Misa, Nakamura Azumi, Ishikawa Takahiro, Gotoh Akinobu	4. 巻 38
2. 論文標題 Lentiviral Vector-mediated Gene Transfer in Human Bladder Cancer Cell Lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2015～202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.12440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Rahman Md. Mahfuzur, Lai Yu-Chang, Husna Al Asmaul, Chen Hui-Wen, Tanaka Yuiko, Kawaguchi Hiroaki, Hatai Hitoshi, Miyoshi Noriaki, Nakagawa Takayuki, Fukushima Ryuji, Miura Naoki	4. 巻 -
2. 論文標題 Aberrantly expressed snoRNA, snRNA, piRNA and tRFs in canine melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/vco.12558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Rahman Md. Mahfuzur, Lai Yu-Chang, Husna Al, Chen Hui-Wen, Tanaka Yuiko, Kawaguchi Hiroaki, Hatai Hitoshi, Miyoshi Noriaki, Nakagawa Takayuki, Fukushima Ryuji, Miura Naoki	4. 巻 43
2. 論文標題 Transcriptome analysis of dog oral melanoma and its oncogenic analogy with human melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 16～30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2019.7391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Rahman Md. Mahfuzur, Lai Yu-Chang, Husna Al Asmaul, Chen Hui-wen, Tanaka Yuiko, Kawaguchi Hiroaki, Miyoshi Noriaki, Nakagawa Takayuki, Fukushima Ryuji, Miura Naoki	4. 巻 20
2. 論文標題 Micro RNA Transcriptome Profile in Canine Oral Melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4832～4832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20194832	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Lai Yu-Chang, Lai Yu-Ting, Rahman Md Mahfuzur, Chen Hui-Wen, Husna Al Asmaul, Fujikawa Takuro, Ando Takaaki, Kitahara Go, Koiwa Masateru, Kubota Chikara, Miura Naoki	4. 巻 287
2. 論文標題 Bovine milk transcriptome analysis reveals microRNAs and RNU2 involved in mastitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1899 ~ 1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada Yoichiro, Kizuka Yasuhiko, Tokoro Yuko, Kondo Kiyotaka, Yagi Hirokazu, Kato Koichi, Inoue Hiromasa, Taniguchi Naoyuki, Maruyama Ikuro	4. 巻 593
2. 論文標題 N glycome inheritance from cells to extracellular vesicles in B16 melanomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 942 ~ 951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Mika, Harada Yoichiro, Suzuki Takehiro, Fukushige Tomoko, Yamakuchi Munekazu, Kanekura Takuro, Dohmae Naoshi, Hori Kanji, Maruyama Ikuro	4. 巻 580
2. 論文標題 Application of high-mannose-type glycan-specific lectin from <i>Oscillatoria Agardhii</i> for affinity isolation of tumor-derived extracellular vesicles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 21 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2019.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada Yoichiro, Suzuki Takehiro, Fukushige Tomoko, Kizuka Yasuhiko, Yagi Hirokazu, Yamamoto Mika, Kondo Kiyotaka, Inoue Hiromasa, Kato Koichi, Taniguchi Naoyuki, Kanekura Takuro, Dohmae Naoshi, Maruyama Ikuro	4. 巻 1863
2. 論文標題 Generation of the heterogeneity of extracellular vesicles by membrane organization and sorting machineries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 681 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2019.01.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Shusaku, Hirao Daiki, Miura Naoki, Iwanaga Tomoko, Kawaguchi Takae, Yoshimura Aritada, Omori Takahiro, Nagasato Tomoka, Maruyama Ikuro, Fukushima Ryuji	4. 巻 68
2. 論文標題 Comparison between blood coagulability in the intra-atrial and peripheral regions during the acute phase after rapid atrial pacing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 137 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.18-0100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Yoshifumi, Watanabe Manabu, Miyajima-Magara Nozomi, Igarashi Maki, Mochizuki Manabu, Nishimura Ryohei, Sugano Sumio, Sasaki Nobuo, Nakagawa Takayuki	4. 巻 61
2. 論文標題 DNA aneuploidy and centrosome amplification in canine tumor cell lines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tissue and Cell	6. 最初と最後の頁 67 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.tice.2019.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eto Shotaro, Saeki Kohei, Yoshitake Ryohei, Yoshimoto Sho, Shinada Masahiro, Ikeda Namiko, Kamoto Satoshi, Tanaka Yuiko, Kato Daiki, Maeda Shingo, Tsuboi Masaya, Chambers James, Uchida Kazuyuki, Nishimura Ryohei, Nakagawa Takayuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Anti-tumor effects of the histone deacetylase inhibitor vorinostat on canine urothelial carcinoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0218382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0218382	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Osaki Tomohiro, Hibino Shota, Yokoe Inoru, Yamaguchi Hiroaki, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Mikata Yuji, Tanaka Mamoru, Kataoka Hiromi, Okamoto Yoshiharu	4. 巻 11
2. 論文標題 A Basic Study of Photodynamic Therapy with Glucose-Conjugated Chlorin e6 Using Mammary Carcinoma Xenografts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 636 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.3390/cancers11050636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osaki Tomohiro, Takahashi Kiwamu, Ishizuka Masahiro, Tanaka Tohru, Okamoto Yoshiharu	4. 巻 24
2. 論文標題 Antimalarial Drugs Enhance the Cytotoxicity of 5-Aminolevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy against the Mammary Tumor Cells of Mice In Vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3891 ~ 3891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.3390/molecules24213891	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wataru Matsunaga, Misa Ichikawa, Takahiro Ishikawa, Akinobu Gotoh.	4. 巻 8
2. 論文標題 Lentiviral vector-mediated transfection of p53, p16 and PTEN genes against human renal cell carcinoma cell lines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Personalized Medicine Universe.	6. 最初と最後の頁 10 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misa Ichikawa, Wataru Matsunaga, Takahiro Ishikawa, Akinobu Gotoh.	4. 巻 8
2. 論文標題 Lentiviral vector-mediated gene transfer combined with cisplatin enhances tumor suppression in human bladder cancer cell lines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Personalized Medicine Universe	6. 最初と最後の頁 15 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ushio Norio, Rahman Md, Maemura Tadashi, Lai Yu Chang, Iwanaga Tomoko, Kawaguchi Hiroaki, Miyoshi Noriaki, Momoi Yasuyuki, Miura Naoki	4. 巻 17
2. 論文標題 Identification of dysregulated microRNAs in canine malignant melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1080-1088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lai YC, Ushio N, Rahman MM, Katanoda Y, Ogihara K, Naya Y, Moriyama A, Iwanaga T, Saitoh Y, Sogawa T, Sunaga T, Momoi Y, Izumi H, Miyoshi N, Endo Y, Fujiki M, Kawaguchi H, Miura N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Aberrant expression of microRNAs and the miR-1/MET pathway in canine hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vet Comp Oncol.	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/vco.12379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lai YC, Fujikawa T, Ando T, Kitahara G, Koiwa M, Kubota C, Miura N.	4. 巻 95
2. 論文標題 Rapid Communication: MiR-92a as a housekeeping gene for analysis of bovine mastitis-related microRNA in milk.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Anim Sci.	6. 最初と最後の頁 2732-2735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2527/jas.2017.1384.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki H, Miura N, Lai YC, Takahashi M, Goto-Koshino Y, Yasuyuki M, Nakaichi M, Tsujimoto H, Setoguchi A, Endo Y.	4. 巻 79
2. 論文標題 Effects of toceranib phosphate (Palladia) monotherapy on multidrug resistant lymphoma in dogs.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci	6. 最初と最後の頁 1225-1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.16-0457.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lai YC, Fujikawa T, Maemura T, Ando T, Kitahara G, Endo Y, Yamato O, Koiwa M, Kubota C, Miura N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Inflammation-related microRNA expression level in the bovine milk is affected by mastitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 0177182-0177182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki H, Lai YC, Tateno M, Setoguchi A, Goto-Koshino Y, Endo Y, Nakaichi M, Tsujimoto H, Miura N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Hypoxia-activated prodrug TH-302 decreased survival rate of canine lymphoma cells under hypoxic condition	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 0177305-0177305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 1件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Rahman R, Lai YC, Husna A, Chen HW, Nakagawa T, Fukushima R, Miura N
2. 発表標題 Transcriptome analysis of canine oral melanoma and its human analogy
3. 学会等名 9th Mildred Scheel cancer conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwanaga T, Miura N, Brainard B, Brooks MB, Goggs R
2. 発表標題 Evaluation of the Total-Thrombus Analysis System (T-TAS) in dogs at risk of bleeding
3. 学会等名 IVECCS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miura N
2. 発表標題 The application of small non-coding RNA in the veterinary field. Primarily focus the transcriptome analysis in canine tumor and bovine mastitis.
3. 学会等名 ASCon XXVI, BSVER (招待講演)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Matsunaga, W. Ichikawa, M. Ishikawa, T. Gotoh, A.
2 . 発表標題 Lentiviral vector mediated transfection of tumor suppressor genes.
3 . 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ichikawa, M. Matsunaga, W. Ishikawa, T. Gotoh, A.
2 . 発表標題 Combined effect of Lentiviral vector mediated gene transfer and cisplatin.
3 . 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ueno H, Nakatomi K, Anan S, Tancharoen S, Kikuchi K, Ito T, Maruyama I, Kawahara KI
2 . 発表標題 TNF-a induction by Histone H2A and H2B is mediated via ERK1/2 in RAW264.7 cells.
3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ikeda N, Kato D, EtoS, Yoshitake R, Yoshimoto S, Shinada M, Kamoto S, Fujita N, Nishimura R, Nakagawa T.
2 . 発表標題 NSAIDs inhibit IDO1 gene expression in canine transitional cell carcinoma cell lines.
3 . 学会等名 The 6th Asian Meeting of Animal Medicine Specialties, Shanghai, China(Shanghai Convention & Exhibition Center of International Sourcing) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Yano S, Kataoka H, Nishie H, Tanaka M, Osaki T, Okamoto Y, Nomoto A.
2. 発表標題 Sugar-linked chlorin e6 for photodynamic therapy
3. 学会等名 The 26th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rahman MM, Lai YC, Ushio N, Tanaka Y, Hatai H, Nakagawa T, Miyoshi N, Miura N.
2. 発表標題 microRNA-mRNA transcriptomic crosstalk of canine melanoma
3. 学会等名 ConBio2017(第40回日本分子生物学会年会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川原 幸一 (Kawahara Koichi) (10381170)	大阪工業大学・工学部・教授 (34406)	
研究分担者	福島 隆治 (Fukushima Ryuji) (10466922)	東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授 (12605)	
研究分担者	丸山 征郎 (Maruyama Ikuro) (20082282)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中川 貴之 (Nakagawa Takayuki) (40447363)	東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・准教授 (12601)	
研究分担者	畑井 仁 (Hatai Hitoshi) (40566535)	鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・准教授 (17701)	
研究分担者	岡本 芳晴 (Okamoto Yoshiharu) (50194410)	鳥取大学・農学部・教授 (15101)	
研究分担者	後藤 章暢 (Gotoh Akinobu) (70283885)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
研究分担者	原田 陽一郎 (Harada Yoichiro) (80464147)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・糖鎖オンコロジー部主任研究員 (84409)	