

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03921

研究課題名(和文) 次世代シーケンシングを用いた動物の悪性腫瘍の病態解析

研究課題名(英文) Investigations of pathophysiology of malignant tumors in animals using next generation sequencing

研究代表者

辻本 元 (Tsuji moto, Hajime)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授

研究者番号：60163804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、これまで獣医学領域において主に病理組織学的探索を基に診断や治療方針を決定してきた悪性腫瘍に関して、次世代シーケンサーを用いて遺伝子発現プロファイルやゲノム異常を網羅的に探索するという分子生物学的な解析を加えることで新たな病態を明らかにした。特に犬の組織球性肉腫に関して精力的に解析を行い、上記のような網羅的解析から、個々の症例における分子生物学的な異常は様々であるものの、腫瘍細胞において特定のシグナル伝達経路に共通した異常があることを見出し、またその責任分子を標的とすることで新たな治療法を開発できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年動物においても悪性腫瘍が主な死因となっており、その治療成績の向上は急務となっている。本研究は、これまで獣医学領域において主に病理組織学的探索を基に診断や治療方針を決定してきた悪性腫瘍に関して、遺伝子発現プロファイルやゲノム異常といった分子生物学的探索を取り入れることで、より適切な診断や治療法選択を可能とすることを目指してきた。本研究から得られた成果によって犬の悪性腫瘍の新たな病態が明らかとなりまた新規治療法の可能性も見出された。この成果は獣医学領域のみならず人医学領域における臨床腫瘍学の発展にも貢献するものと考えている。

研究成果の概要(英文)：In veterinary medicine, diagnosis and treatment for malignant tumors have been determined based on histopathological examinations. In this study, we conducted molecular biological examinations that comprehensively analyzed gene expression profiles and genomic abnormalities by next-generation sequencing, and novel pathophysiology of canine malignant tumors were revealed.

In particular, we performed vigorous analysis for canine histiocytic sarcoma, and it was revealed that there were various molecular biological abnormalities in individual cases, but specific signal pathways were commonly dysregulated in tumor cells. In addition, it was suggested that novel effective treatments could be developed by targeting the responsible molecule in these signal pathways.

研究分野：獣医学

キーワード：分子病理学 RNAシーケンシング エキソーム解析 腫瘍 バイオインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍は人と同様に犬においても最も頻度の高い死因となっている。獣医学領域においては、これまで腫瘍性疾患に関してその診断は主に病理組織学的検査によって行われ、その診断に基づいて治療方針の決定や予後の予測が行われてきた。そのためその病態解析においても組織学的な細分類に基づいて行われてきている。しかしながら、分子生物学的事象の積み重ねによる腫瘍に関しては、病理形態学では捉えきれない事象が存在するため、しばしば診断が困難となることがあるとともに、同一疾患の中でも症例によって治療反応性や予後に大きな違いが存在する。

近年の分子生物学的解析手法における進歩によって、腫瘍性疾患におけるゲノム異常や遺伝子発現プロファイルの網羅的な解析が可能となってきた。これらの背景をもとに人医学領域においては「分子病理学」という新たな観点から腫瘍性疾患の病態解析が進んでいる。具体的には、腫瘍組織における細胞形態や組織構築といった病理組織学的な所見に加え、詳細な分子病態の解析を行うことにより、診断や分類さらには治療に関する新たな展開をもたらすことをめざしている。人医学領域において分子病理学的探索が疾患の分類に新たな概念を加えた代表的な例としてリンパ腫が挙げられる。本疾患には病理組織学的分類によるさまざまなサブタイプが存在し、その一つの型であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)は腫瘍細胞の遺伝子発現プロファイルによって2つの亜型に分けることができ、その亜型の間に統計学的に有意な予後の差が存在することが示された。

獣医学領域においてもこれまでの研究成果から、犬のリンパ系腫瘍、肥満細胞腫および組織球性肉腫に関しては、病理組織学的診断やそのサブタイプが同一であっても、特定の分子の変異や発現変化によってその治療反応性や予後が異なることが明らかとなってきた。我々の以前の研究では、犬のリンパ腫症例において化学療法耐性獲得に伴う遺伝子発現変化の網羅的解析を行った結果、化学療法耐性獲得時の遺伝子発現プロファイルの変化によって症例をグループ分けできることが明らかとなった。これらの成果から、同一の病理組織学的診断が下された症例群を対象として網羅的な分子生物学的解析を行うことにより新たな病態解明が解明され、実際の診療に有用な診断・分類法や治療法の開発が可能になることが期待されていた。加えて、イヌの全ゲノムのデータベースが利用可能となり、次世代シーケンサーの使用も一般化したことで獣医学領域においても網羅的な分子病理学的な探索が現実的になってきていた。しかしながら、イヌの悪性腫瘍に関しては多くが個々の分子に着目した病態解析であり、網羅的な分子生物学的解析は少数の報告が存在するのみであった。

2. 研究の目的

上記のような背景から、犬の悪性腫瘍の分子病理学的観点に基づいた病態解析を目的とした基盤的研究として、本研究では次世代シーケンサーを用いてゲノム異常や遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析することとした。その究極的な目標は動物の悪性腫瘍における治療成績の向上であるが、本研究に遂行によって犬に発生する悪性腫瘍の新たな病態を解明することで、より正確な治療選択や予後予測、さらには新規治療法の開発につなげることを目的としていた。

3. 研究の方法

本研究では犬に発生する悪性腫瘍のうち特に進行が早く予後不良な疾患である組織球性肉腫に関して精力的に解析を行ったため、本報告書ではその成果を記述する。

(1) 犬組織球性肉腫症例における DNA 配列異常の網羅的解析

組織球性肉腫に罹患した犬 8 例から摘出された腫瘍組織サンプルから DNA を抽出し、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行うことで、コピー数異常、遺伝子変異、および塩基配列の挿入/欠失を網羅的に抽出した。その際には、手術の際に得られた周囲正常組織や末梢血液から抽出した DNA をそれぞれの腫瘍サンプルとペアで解析することにより、腫瘍細胞が獲得した体細胞変異のみ抽出した。続いて、それぞれの腫瘍において一定の頻度以上で認められ、かつ翻訳されるタンパク質の機能に明らかな障害をもたらすと予測される、といった複数の条件を用いて、抽出された遺伝子変異の絞り込みを行った。さらに、抽出された遺伝子群に関してパスウェイ解析によってこれらの遺伝子群が関与する生物学的機能の解析を行った。

(2) 犬組織球性肉腫症例における遺伝子発現プロファイルの網羅的解析

組織球性肉腫に罹患した犬 4 例から摘出された腫瘍組織サンプルから RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いた RNA シーケンシングを行うことで、その遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析した。また、遺伝子発現プロファイルの比較対象として健康犬の末梢血液から分離した単球を用いることとし、同様の手法で RNA シーケンシングを実施した。得られた全腫瘍サンプルおよび正常単球サンプルの解析データに対し、クラスタリング解析を用いて遺伝子発現プロファイルの違いを見出し、続いて単球と比較して腫瘍組織中で有意に発現量が異なっていた遺伝子群を抽出し、Ingenuity Pathway Analysis を用いて、活性化あるいは抑制されている生物学

的機能などを探索した。さらに、これらの解析から特に組織球性肉腫の病態に重要な役割を果たしている可能性が示唆された分子に関しては、組織球性肉腫に罹患した犬 7 例から抽出された腫瘍組織サンプルと正常単球を用いてその遺伝子の発現量を qRT-PCR によって定量し、腫瘍組織と正常単球の間で発現量を比較した。

(3) 網羅的解析から示された分子病態に重要な役割を果たす責任分子とその阻害効果の検討

① TP53 遺伝子における変異によるその機能への影響と臨床的意義の検討

全エクソーム解析において変異が認められた遺伝子のうち TP53 遺伝子に関してさらなる検討を行った。まずは組織球性肉腫に罹患した犬 26 例の腫瘍組織を用いて、PCR-SSCP 法によってこの遺伝子における変異を検出し、変異を有する症例の頻度を探索した。また、各症例から得られた腫瘍組織をいくつかの部位に分けて各部位ごとに TP53 遺伝子の変異を探索し、変異を有する細胞が腫瘍組織内にどのように分布するか探索した。

またこのような解析の中で見出された、多くの症例で共通していた挿入変異に関しては、犬組織球性肉腫細胞株にその変異を導入することで TP53 タンパクの発現やその機能に及ぼす影響を *in vitro* で検討するとともに、組織球性肉腫に罹患した犬 64 例を用いて各種臨床所見と同挿入変異の有無との関連を検討した。

② 腫瘍組織中の FGFR1 タンパク発現の検討と FGFR1 阻害の効果の検討

全エクソーム解析および RNA シーケンシングの結果から、受容体型チロシンキナーゼである FGFR1 が特に組織球性肉腫の病態に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。そのため 13 例から得られた組織球性肉腫サンプルを用いて、同タンパクの発現を免疫組織化学染色によって検討した。また、犬組織球性肉腫細胞株に対して FGFR1 に対する特異的阻害剤や複数の既存の分子標的薬を投与することで、細胞内シグナル伝達経路における変化や細胞周期における変化、アポトーシス誘導効果などを検討し、各薬剤が抗腫瘍効果を示すかを検討した。

4. 研究成果

(1) 犬組織球性肉腫症例における DNA 配列異常の網羅的解析

まず全エクソーム解析によって犬組織球性肉腫における DNA 配列異常を網羅的に解析した。その結果、特にこれまでに腫瘍との関連が示唆されている遺伝子に着目すると、各症例からそれぞれ 3~5 遺伝子における変異が体細胞変異として同定され、各遺伝子がこれらの症例において組織球性肉腫の発生や病態に関与していることが予想された。一方で、解析に用いた症例群に共通するような遺伝子変異は認められなかった。しかしながら、バイオインフォマティクスを用いた解析により、PI3K-Akt 経路、MAPK/ERK 経路、p53 経路などの細胞内シグナル伝達経路に関わる遺伝子群に変異が集中していることが示唆され、これらの経路の破綻が本腫瘍の発生・病態に重要な役割をもつことが示唆された。

(2) 犬組織球性肉腫症例における遺伝子発現プロファイルの網羅的解析

次に、RNA シーケンシングによって、犬組織球性肉腫における遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析し、バイオインフォマティクスを用いて健常犬由来単球と比較したところ、こちらでも PI3K-Akt 経路や MAPK/ERK 経路が組織球性肉腫において活性化していることが示された。さらに、受容体型チロシンキナーゼからの刺激から始まる細胞内シグナル経路が活性化していることも示されたため、細胞内シグナル伝達に関わる受容体型チロシンキナーゼをコードする 19 遺伝子の発現量を探索したところ、FGFR1 遺伝子が正常単球に比べて腫瘍組織中で高発現していることが明らかとなった。

(3) 網羅的解析から示された分子病態に重要な役割を果たす責任分子とその阻害効果の検討

① TP53 遺伝子変異による機能への影響とその臨床的意義の検討

エクソーム解析において変異が認められた遺伝子のうち TP53 をコードする遺伝子における変異に関しては、より多くの症例でその頻度を検討したところ犬の組織球性肉腫の 46% で変異を有していることが明らかとなり、また変異を有する細胞の割合が同一症例の腫瘍組織内でも採取した部位によって大きく異なることから、犬の組織球性肉腫は腫瘍内不均一性を有する疾患であることを明らかにした。

また、組織球性肉腫に罹患した犬の 38% で共通する挿入変異を見出した。犬の組織球性肉腫細胞株に対してこの変異を導入することでその影響を検討したところ、変異を導入した TP53 遺伝子に関してはタンパク発現が認められず、それに伴って正常な TP53 が有する機能が失われることが明らかとなった。加えて、各種臨床検査所見とこの挿入変異との関連を調べたところ、同変異を保有する症例群では有意に転移病巣を有する症例が多いことが明らかとなった。

② 腫瘍組織中の FGFR1 タンパク発現の検討と FGFR1 阻害の効果の検討

次世代シーケンサーを用いた解析から得られた先述の結果をもとに、実際の組織球性肉腫症例から得た腫瘍組織において FGFR1 のタンパクレベルでの発現を探索した。すると、探索を行った 13 例全例において FGFR1 タンパクが高発現していることが明らかとなった。ここまでの結果

を受けて、この FGFR1 の活性化を阻害する特異的阻害剤や複数の既存の分子標的薬の効果に関して犬組織性肉腫細胞株を用いて *in vitro* で検証した。その結果、これらの薬剤により FGFR1 の下流シグナル伝達が阻害され、さらにある種の細胞株においては細胞周期停止およびアポトーシス誘導による抗腫瘍効果を認めた。これらの結果から FGFR1 が犬の組織性肉腫に対する治療の新たな分子標的であることが示された。

これまでに述べてきたように、本研究によって犬組織球性肉腫の新たな分子病態のみならず治療標的となる新規分子も同定されたことにより同疾患に対する新規治療法の確立に大きく貢献する成果が得られた。

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 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tani A, Seno T, Yokoyama N, Nakagawa T, Tomiyasu H, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H, Ohno K	4. 巻 82
2. 論文標題 Comparison of the efficacy of cyclosporine and leflunomide in treating inflammatory colorectal polyps in miniature dachshunds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 437 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.19-0560	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 Asada H, Tomiyasu H, Goto-Koshino Y, Ohno K, Tsujimoto H	4. 巻 80
2. 論文標題 Effect of a two-base insertion mutation of the TP53 gene on expression of p53 protein in canine histiocytic sarcoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 680 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2460/ajvr.80.7.680	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 Tomita A, Mochizuki H, Tsuboi M, Ogura I, Igarashi H, Goto-Koshino Y, Takahashi M, Ohmi A, Tomiyasu H, Ohno K, Nakagawa T, Uchida K, Nishimura R, Tsujimoto H	4. 巻 125
2. 論文標題 Development of canine X-chromosome inactivation pattern analysis for the detection of cell clonality by incorporating the examination of the SLIT and NTRK-like family member 4 (SLITRK4) gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Research in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 170 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rvsc.2019.06.004	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 Hirabayashi M, Chambers JK, Sugawara M, Ohmi A, Tsujimoto H, Nakayama H, Uchida K	4. 巻 5
2. 論文標題 Blastic natural killer cell lymphoma/leukaemia in a cat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports	6. 最初と最後の頁 2.05512E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2055116919863080	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 Kok MK, Chambers JK, Tsuboi M, Nishimura R, Tsujimoto H, Uchida K, Nakayama H	4. 巻 81
2. 論文標題 Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan. 2008-2017	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1133 ~ 1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.19-0248	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 Asada H, Tomiyasu H, Uchikai T, Ishihara G, Goto-Koshino Y, Ohno K, Tsujimoto H	4. 巻 14
2. 論文標題 Comprehensive analysis of miRNA and protein profiles within exosomes derived from canine lymphoid tumour cell lines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0208567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0208567	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 Son NV, Uchida K, Thongtharb A, Chambers JK, Kishimoto TE., Tomiyasu H, Ohmi A, Tsujimoto H, Nakayama H	4. 巻 17
2. 論文標題 Establishment of cell line and in vivo mouse model of canine Langerhans cell histiocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 345 ~ 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12476	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 Asada H, Tomiyasu H, Okada K, Chambers JK, Goto-Koshino Y, Uchida K, Kagawa Y, Ohno K, Tsujimoto H.	4. 巻 124
2. 論文標題 Clinical significance of the two-base insertion mutation in the TP53 gene in canine histiocytic sarcoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Research in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 57 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rvsc.2019.03.003	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 Asada H, Ichii O, Tomiyasu H, Uchida K, Chambers JK, Goto-Koshino Y, Ohno K, Kon Y, Tsujimoto H.	4. 巻 81
2. 論文標題 The intratumor heterogeneity of TP53 gene mutations in canine histiocytic sarcoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 353 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0419	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 Tomiyasu H, Doi A, Chambers JK, Goto-Koshino Y, Ohmi A, Ohno K, Tsujimoto H.	4. 巻 59
2. 論文標題 Clinical and clinicopathological characteristics of acute lymphoblastic leukaemia in six cats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Small Animal Practice	6. 最初と最後の頁 742 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jsap.12917	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 Matsumoto I, Nakashima K, Goto-Koshino Y, Chambers JK, Tsujimoto H, Nakayama H, Uchida K.	4. 巻 56
2. 論文標題 Immunohistochemical Profiling of Canine Intestinal T-Cell Lymphomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Veterinary Pathology	6. 最初と最後の頁 50 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1177/0300985818800015	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 Motegi T, Tomiyasu H, Goto-Koshino Y, Takahashi M, Hiyoshi-Kanemoto S, Fujino Y, Ohno K, Tsujimoto H.	4. 巻 79
2. 論文標題 Prognostic value of CD44 variant isoform expression in dogs with multicentric high-grade B-cell lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 961 ~ 969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2460/ajvr.79.9.961	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 Ohmura, S., Leipig, M., Schopper, I., Hergt, F., Weber, K., Rutgen, B.C., Tsujimoto, H., Hermanns, W. and Hirschberger, J.	4. 巻 15
2. 論文標題 Detection of monoclonality in intestinal lymphoma with polymerase chain reaction for antigen receptor gene rearrangement analysis to differentiate from enteritis in dogs	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 194 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12151	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 該当する

1. 著者名 Schopper, I., Ohmura, S., Rutgen, B., Tsujimoto, H., Weber, K. and Hirschberger, J.	4. 巻 15
2. 論文標題 Melting curve analysis in canine lymphoma by calculating maximum fluorescence decrease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 563 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12200	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 該当する

1. 著者名 Hara, K., Iio, A., Asahina, R., Takahashi, M., Mori, T., Nishida, H., Kamishina, H., Sakai, H., Kitoh, K., Mizuno, T., Tsujimoto, H. and Maeda, S.	4. 巻 88
2. 論文標題 Characterization of a novel canine T-cell line established from a dog with cutaneous T-cell lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 254 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.06.001	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 Ohmi, A., Ohno, K., Uchida, K., Goto-Koshino, Y., Tomiyasu, H., Kanemoto, H., Fikushima, K. and Tsujimoto, H.	4. 巻 79
2. 論文標題 Significance of clonal rearrangements of lymphocyte antigen receptor genes on the prognosis of chronic enteropathy in 22 Shiba dogs	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1578 ~ 1584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.16-0626	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 Suenaga, M., Tomiyasu, H., Watanabe, M., Ogawa, K., Motegi, T., Goto-Koshino, Y., Ohno, K., Sugano, S., Skorupski, K.A. and Tsujimoto, H.	4. 巻 228
2. 論文標題 Comprehensive analysis of gene expression profiles reveals novel candidates of chemotherapy resistant factors in canine lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Veterinary Journal	6. 最初と最後の頁 18~21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tvjl.2017.10.002	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 該当する

1. 著者名 Matsumoto, I., Uchida, K., Nakashima, K., Hiyoshi, S., Chambers, J.K., Tsujimoto, H. and Nakayama, H.	4. 巻 55
2. 論文標題 IgA Antibodies Against Gliadin and Tissue Transglutaminase in Dogs With Chronic Enteritis and Intestinal T-Cell Lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Veterinary Pathology	6. 最初と最後の頁 98~107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0300985817690212	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 Sato, M., Mochizuki, H., Goto-Koshino, Y., Fujiwara-Igarashi, A., Takahashi, M., Ohno, K. and Tsujimoto, H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Prognostic significance of hypermethylation of death-associated protein kinase (DAPK) gene CpG island in dogs with high-grade B-cell lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12395	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 Matsumoto I., Uchida, K., Nakashima, K., Goto-Koshino, Y., Chambers, J., Tsujimoto, H. and Nakayama, H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Pathological features of intestinal T cell lymphoma in Shiba dogs in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12396	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 Asada, H., Tsuboi, M., Chambers, J.K., Uchida K., Tomiyasu, H., Goto-Koshino, Y., Ohno, K. and Tsujimoto, H.	4. 巻 79
2. 論文標題 A 2-base insertion in exon 5 is a common mutation of the <i>TP53</i> gene in dogs with histiocytic sarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1721 ~ 1726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.17-0197	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16件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 福岡玲, 大参亜紀, 山本貴恵, 藤原玲奈, 富安博隆, 大野耕一, 辻本 元
2. 発表標題 リバーロキサバンの投与を行った血栓症の犬23 例の回顧的検討
3. 学会等名 第16回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷章禎, 富安博隆, 大参亜紀, 大野耕一, 辻本元
2. 発表標題 犬の全血輸血における副反応発生頻度およびその危険因子に関する検討
3. 学会等名 第16回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tani A, Tomiyasu H, Ohmi A, Ohno K, Tsujimoto H
2. 発表標題 Demonstration of clonal hematopoiesis in miniature dachshunds affected with nonregenerative anemia
3. 学会等名 Asian Meeting of Animal Medicine Specialties (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saegusa Y, Tani A, Ogawa K, Takeuchi Y, Tomiyasu H, Ohno K, Tsujimoto H
2. 発表標題 Application of a gene expression scoring system to predict chemotherapy sensitivity in canine lymphoma
3. 学会等名 Asian Meeting of Animal Medicine Specialties (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tani A, Tomiyasu H, Uchikai T, Matsumoto Y, Ishihara G, Goto-Koshino Y, Ohno K, Tsujimoto H
2. 発表標題 Genetic mutations detected in Miniature Dachshunds diagnosed with myelodysplastic syndrome (MDS) in Japan
3. 学会等名 American College of Veterinary Internal Medicine Forum (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井史花, 大参亜紀, チェンバース ジェームズ, 坪井誠也, 内田和幸, 富安博隆, 大野耕一, 辻本 元
2. 発表標題 犬のランゲルハンス細胞組織球症3 症例における臨床的・病理学的特徴の検討
3. 学会等名 第15回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島麻里, 中川泰輔, 横山 望, 大参亜紀, 富安博隆, 大野耕一, 辻本 元
2. 発表標題 犬の大細胞性胃腸管型リンパ腫に対するL- アスパラギナーゼ連続投与の有効性
3. 学会等名 第15回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原芽伊, 大参亜紀, 佐藤 茜, 佐野頼典, 坪井誠也, チェンバース・ジェームズ, 内田和幸, 富安博隆, 後藤(越野)裕子, 大野耕一, 辻本 元
2. 発表標題 T-cell-rich large B-cell lymphomaの猫の2 例
3. 学会等名 第15回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉浦 叶, 中川泰輔, 横山 望, 大参亜紀, 富安博隆, 大野耕一, 辻本 元
2. 発表標題 犬の大細胞性消化器型リンパ腫に関連した消化管穿孔に関する回顧的研究
3. 学会等名 第15回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hajime Asada, Takao Uchikai, Hiroataka Tomiyasu, Genki Ishihara, Yuko Goto-Koshino, Koichi Ohno, Hajime Tsujimoto
2. 発表標題 Comprehensive analysis of gene mutation in canine histiocytic sarcoma by whole exome sequencing
3. 学会等名 American College of Veterinary Internal Medicine Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久本真也, 山崎淳平, 茂木朋貴, 富安博隆, 後藤(越野)裕子, 辻本元, 稲葉睦
2. 発表標題 イヌDLBCLにおけるゲノムワイドDNAメチル化パターンと予後との関連
3. 学会等名 第14回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大参亜紀、大野耕一、横山望、中川泰輔、富安博隆、チェンパース・ジェームズ、内田和幸、辻本元
2. 発表標題 ジャックラッセルテリアにおける消化管腺癌の臨床的特徴と予後
3. 学会等名 第14回日本獣医内科学アカデミー学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本功、内田和幸、中島亘、後藤裕子、チェンパース・ジェームズ、大参亜紀、福島建次郎、大野耕一、辻本元、中山裕之
2. 発表標題 消化管T細胞性リンパ腫の犬種特異性に関する検討
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊学、田坂徹悟、坪井誠也、田中由衣子、湯祥彦、藤原亜紀、長谷川大輔、遠藤能史、中川貴之、内田和幸、中山裕之、辻本元、西村亮平、菅野純夫
2. 発表標題 次世代型シーケンサーを用いたイヌ腫瘍症例の臨床がんゲノム解析
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Asada Hajime, Ichii Osamu, Tomiyasu Hirotaka, Tsuboi Masaya, Uchida Kazuyuki, Goto-Koshino Yuko, Ohno Koichi, Kon Yasuhiro, Tsujimoto Hajime
2. 発表標題 A 2-Base Insertion Mutation of TP53 Gene and its Intratumor Heterogeneity in Canine Histiocytic Sarcoma
3. 学会等名 Veterinary Cancer Society Annual Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogawa Kotoko, Tomiyasu Hirotaka, Suenaga Miyu, Watanabe Manabu, Sugano Sumio, Moteji Tomoki, Takeuchi Yoshinori, Omi Aki, Goto-Koshino Yuko, Ohno Koichi, Skorupski Katherine, Tsujimoto Hajime
2. 発表標題 A Gene Expression Scoring System to Predict Chemotherapy Resistance Using Novel Drug Resistance Factors in Canine Lymphoma
3. 学会等名 Veterinary Cancer Society Annual Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学 獣医内科学教室 血液・腫瘍性疾患 研究チーム https://www.vetinternmed-oncology.com</p>

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	渡邊 学 (WATANABE Manabu) (70376606)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授 (12601)	
研究分担者	富安 博隆 (TOMIYASU Hirotaka) (70776111)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・助教 (12601)	
連携研究者	西村 亮平 (NISHIMURA Ryohei) (80172708)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授 (12601)	

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
連携研究者	内田 和幸 (UCHIDA Kazuyuki) (10223554)	東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・准教授 (12601)	
連携研究者	坪井 誠也 (TSUBOI Masaya) (20721963)	東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・特任助教 (12601)	