

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H05043

研究課題名(和文)腫瘍細胞と微小環境のクロストークに着目した化学療法耐性機構の解明と治療への応用

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanisms of chemotherapy resistance based on interactions between tumor cells and tumor microenvironment

研究代表者

富安 博隆(Tomiyasu, Hiroataka)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・助教

研究者番号：70776111

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 18,800,000円

研究成果の概要(和文):本研究では細胞外小胞であるエクソソームを介した腫瘍細胞と免疫細胞の相互作用に着目し、腫瘍における化学療法耐性に関する分子病態の解明に挑戦した。まず犬リンパ腫細胞由来のエクソソームが内包する分子プロファイルを網羅的に解析し、抗がん剤感受性株と耐性株の間で含有量が異なる核酸およびタンパクを明らかとし、特にCD82タンパクに関しては腫瘍を抑制する機能を持つ可能性を示した。また腫瘍細胞由来エクソソームは単球およびリンパ球の炎症性サイトカイン発現量を変化させ、特に細胞傷害性T細胞に対しては細胞死を誘導することも明らかにした。  
本成果は腫瘍性疾患の分子病態に関する全く新たな知見を提供するものと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍に対する化学療法において抗がん剤に対する耐性獲得は治療に限界をもたらす主要な要因となっているが、未だその分子機構の解明やその克服には至っていない。これまでの当該分野の研究では主に腫瘍細胞自身に起こる変化に着目してきたが、本研究では腫瘍細胞と周囲の微小環境、特に免疫細胞との相互作用という全く新たな着眼点からその分子病態を解析したものである。本研究から得られた成果は腫瘍性疾患の分子病態に関する新たな知見を提供するものであり、獣医学領域のみならず人医学領域における研究にも貢献するものと考えている。

研究成果の概要(英文): In this study, I focused on the interactions between tumor cells and immune cells via extracellular vesicles, exosomes, and investigated the molecular mechanisms involved in chemotherapy resistance in tumors. First, the molecular profiles of exosomes derived from canine lymphoma cells were comprehensively analyzed, and I identified the nucleic acids and proteins whose amounts within exosomes were different between chemotherapy agent-sensitive and resistant cells. In addition, it was suggested that CD82 protein has the functions to suppress the progression of tumors. Furthermore, it was revealed that tumor cell-derived exosomes significantly changed the expression levels of inflammatory cytokines in monocytes and lymphocytes and cell death was induced in cytotoxic T cells.

I believe that these results provided novel insights that contribute to the elucidation of the molecular pathology of neoplastic diseases.

研究分野：獣医学

キーワード：エクソソーム 化学療法耐性 miRNA 腫瘍微小環境 腫瘍免疫

## 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する治療法として化学療法は重要な選択肢の一つであり、特定の悪性腫瘍に対しては一定の治療効果をもつことが知られている。しかしながら獣医学領域において悪性腫瘍に罹患した症例に化学療法を行っても完治に至ることは困難である。その原因として化学療法実施中あるいは実施後に腫瘍が抗癌剤に対する耐性を獲得してしまうことが挙げられる。そのため化学療法耐性獲得機構に関する研究が人医学領域および獣医学領域において精力的に行われているもののその解明および克服には至っていない。

人医学領域における悪性腫瘍の病態解明を目指したこれまでの研究から、腫瘍の発生・進行には腫瘍細胞の異常のみならず腫瘍組織中における腫瘍細胞と周囲の微小環境の間の相互作用が重要な役割を果たしていることが明らかとされてきた。この相互作用においては腫瘍細胞と周囲の微小環境に存在する細胞の間での情報伝達が肝要であり、この細胞間情報伝達の様式として膜タンパク質を介した直接的な伝達や成長ホルモン、サイトカインなどの情報伝達物質によるものが古くから知られていたが、これらに加えてエクソソームなどの細胞外小胞を介した情報伝達も腫瘍の病態において重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。

エクソソームはあらゆる細胞から分泌され、その膜表面タンパク質および内部の mRNA、miRNA、タンパク質などの分子を介してドナー細胞からレシピエント細胞に情報を伝達しその表現型をコントロールする。生理学的には細胞が炎症など様々なストレスにさらされた際に、放出するエクソソーム内部の分子を選択し周囲の細胞に情報を伝達することで生体の恒常性維持に関与すると考えられている。このような情報伝達は様々な疾患の病態にも関与することが知られており、固形腫瘍においては腫瘍細胞が放出したエクソソームが周囲微小環境や遠隔組織に影響を及ぼし、腫瘍細胞の増殖や転移に有利な環境を整えることが示されてきた。さらに、エクソソームを介した情報伝達では、膜表面タンパク質を用いてエクソソーム産生細胞が標的とする細胞に特異的に情報を伝達する可能性があり、また内部の分子が脂質二重膜に内包されているため膜外の影響を受けにくい、といった特徴が明らかとされてきた。こういったエクソソームの特徴が他の様式とは異なる効率的かつ安定した細胞間情報伝達を可能にしている。したがって血液腫瘍においても、腫瘍組織中での腫瘍細胞と周囲微小環境との間での情報伝達に関してエクソソームが重要な役割を果たしていることが推察された。しかしながら腫瘍の病態におけるエクソソームの役割はこれまで主に固形腫瘍の転移および浸潤との関連において盛んに研究が行われてきており、血液腫瘍においては腫瘍細胞由来エクソソームの機能に関する研究が乏しい状況であった。

本研究の代表者はこれまでに犬および人のリンパ系腫瘍に焦点を当て、化学療法耐性をもたらす分子機構に関する研究を行い多くの研究成果を挙げてきており、その中で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うことで、犬のリンパ腫症例が化学療法耐性を獲得した時点では感受性であった時点と比べて腫瘍組織中における免疫応答や炎症反応が低下していることを明らかとしていた。この成果から化学療法耐性獲得には腫瘍組織中における免疫反応の制御が関与しており、その制御には腫瘍細胞と周囲微小環境との間でのエクソソームを介した相互作用が大きな役割を果たしているという仮説が立案された。

## 2. 研究の目的

上記のような仮説に基づき、エクソソームを介した腫瘍細胞と周囲微小環境の相互作用という新たな観点から犬のリンパ系腫瘍の病態、特に化学療法耐性機構を解析することを本研究の目的とした。具体的には、1) リンパ系腫瘍細胞株由来エクソソームが持つ分子プロファイルを網羅的に解析すること、2) 腫瘍細胞が抗癌剤耐性を獲得した際のその分子プロファイルにおける変化を解析すること、3) リンパ系腫瘍細胞由来エクソソームが免疫細胞に与える影響の検討とその責任分子を同定すること、の3点を目的として研究を遂行した。

## 3. 研究の方法

### (1) リンパ系腫瘍細胞株由来エクソソームが持つ分子プロファイルの網羅的解析とその比較

エクソソームの分子プロファイルに関してはこれまでに特定のタンパク質やRNAに着目して解析したものが多く、網羅的に解析された研究はこれまでにほとんど行われていなかった。特に獣医学領域においては腫瘍の病態におけるエクソソームの役割に関する報告はこれまでになかったため、まずは犬のリンパ系腫瘍細胞株由来エクソソームが持つ分子プロファイルを網羅的に解析することとした。

犬リンパ系腫瘍由来細胞株のうち、化学療法感受性細胞株2株と耐性細胞株2株の培養上清からそれぞれエクソソームを分離した上で内包されるRNAおよびタンパク質を抽出し、RNAに関しては次世代シーケンサーを用いたRNAシーケンシングによって、タンパク質に関してはLC-MS/MSによってそれぞれプロファイルを網羅的に解析した。また、それぞれの親細胞に対しても同様の方法によってRNAプロファイルを解析しエクソソームが持つRNAプロファイルと比較した。

また、エクソソームが持つ分子プロファイルに関して、化学療法感受性細胞株と耐性細胞株の

間で比較を行い、エクソソーム内に含まれる量が異なっていた RNA およびタンパク質に関しては、RT-qPCR およびウェスタンブロット法にてその違いを詳細に検討した。

## (2) リンパ系腫瘍細胞由来エクソソームが免疫細胞に与える影響の検討とその責任分子の同定

次に、リンパ系腫瘍細胞由来エクソソームを先述のように分離し、健康犬由来の末梢血単球および活性化させた CD8+細胞障害性 T 細胞と共培養することで、免疫細胞におこる遺伝子発現プロファイルの変化およびサイトカイン放出能における変化を検討した。遺伝子発現プロファイルに関しては RNA シーケンシングおよび RT-qPCR によって解析し、サイトカイン放出能に関しては ELISA 法によって解析した。また CD8+細胞障害性 T 細胞に関してはエクソソームとの共培養による細胞生存率の変化についても解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) リンパ系腫瘍細胞株由来エクソソームが持つ分子プロファイルの網羅的解析とその比較

#### ①エクソソームと由来する親細胞の間での RNA プロファイルの比較

まず4つのリンパ系腫瘍細胞由来のエクソソームが含有する RNA プロファイルを網羅的に解析し、その親細胞が持つ RNA プロファイルとの比較を行った。特にエクソソームに多く含まれる RNA 種である miRNA に着目して検討した結果、エクソソームに含有される miRNA のプロファイルは、由来する親細胞のプロファイルに類似しており、特に let-7f, let-7g, miR-7, miR-30d, miR-92a といった miRNA に関しては4細胞株に共通してエクソソームおよび親細胞の両方で多く含有されることが明らかとなった。しかしながらさらに詳細な解析を行った結果、エクソソームと親細胞の間で含有量が異なる miRNA が見いだされ、特に miR-350 は親細胞に比べてエクソソーム内の含有量が多いことが明らかとなった。これは親細胞内の分子がエクソソーム内に受動拡散によって輸送されるのではなく能動的に特定の分子が輸送されている可能性を改めて示すものである。

#### ②化学療法感受性細胞株と耐性細胞株の間でのエクソソーム内分子プロファイルの比較

次にエクソソームに含まれる miRNA プロファイルを細胞株間で比較した。エクソソームに多く含有されていた miRNA に関しては上記のように4細胞株においてそのほとんどが共通していたが、詳細な解析によって化学療法感受性細胞由来のエクソソームと耐性細胞由来のエクソソームの間で含有量が異なっていた miR-151, miR-8908a-3p, miR-486 といった複数種の miRNA が同定された。これらの miRNA は、腫瘍細胞の増殖などに関与する細胞内シグナルに関わるタンパク質の発現を制御するものであった。

次にエクソソームに含有されるタンパク質についても解析した結果、やはり特に多く含有されるタンパク質は4細胞株においてほとんどが共通しており、アクチンやチューブリンなど細胞骨格に関わるタンパク質などが含まれていた。しかしながら、より詳細な解析によって化学療法感受性細胞由来のエクソソームと耐性細胞由来のエクソソームでは CD82 タンパクの含有量が明らかに異なることが示された。

#### ③CD82 タンパクが持つ機能の解析

上記のように、化学療法感受性細胞由来のエクソソームと耐性細胞由来のエクソソームでは CD82 タンパクの含有量が明らかに異なることが示された。このタンパク質は腫瘍細胞の転移などその挙動に関与することが明らかとなってきた分子であったためその生物学的機能の解析を試みた。まずこのタンパク質をノックアウトした細胞株の樹立を試みたところ、ノックアウトによって腫瘍細胞の生存率が劇的に低下することが明らかとなりその後の解析が困難となった。これは CD82 の発現が腫瘍細胞の生存・増殖に不可欠である可能性を示唆するものと考えた。この結果に基づき、このタンパク質をノックダウンした細胞株を樹立し、その発現量低下に伴う遺伝子発現プロファイルの変化を検討した。その結果、CD82 の発現量を低下させることで、特に細胞内シグナル伝達経路の一つである Smad 経路に関わる遺伝子群の発現が活性化することが示された。また、ケモカイン受容体の一つである CCR2 の発現が上昇することも見出した。これらの結果は CD82 が CCR2 の発現を抑制することで、免疫細胞などから分泌される CCL2 およびその腫瘍細胞側の受容体である CCR2 を介したリンパ腫細胞の増殖や走化性を抑制する可能性を示唆するものと考えられた。また、化学療法感受性細胞と耐性細胞の間でエクソソーム内の含有量が異なっていたことから CD82 が上述のような機能により化学療法耐性獲得に関与している可能性も考えられる。

### (2) リンパ系腫瘍細胞由来エクソソームが免疫細胞に与える影響の検討とその責任分子の同定

次に、リンパ腫細胞由来のエクソソームを末梢血由来単球および細胞傷害性 CD8+T 細胞にそれぞれ添加することで起こる遺伝子発現プロファイルの変化を探索した。その結果、まず単球においては腫瘍細胞由来エクソソームを添加することで NF- $\kappa$ B 経路および TNF $\alpha$  シグナリング経路がそれぞれ活性化し、特に IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  といった炎症性サイトカインの発現が上昇することが示された。

さらに CD8+T 細胞においては、腫瘍細胞由来エクソソームを添加することで単球同様に種々の炎症性サイトカインの発現量に変化が起こるだけでなく、CD8+T 細胞の生存率が低下すること、さらにその一部はアポトーシス誘導によるものであることが示された。

ここまで述べてきたように、本研究からエクソソームを介した腫瘍細胞と免疫細胞の分子生物学的相互作用を明らかにする成果を挙げることができた。この成果は全く新たな観点から血液腫瘍の病態を明らかにしたものであり、特に化学療法耐性に関与する可能性がある新規分子も同定されたことから、新規治療法の開発にも大きく貢献するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 2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 Chen W, Liu I, Tomiyasu H, Lee J, Cheng C, Liao AT, Liu B, Liu C, Lin C	4. 巻 254
2. 論文標題 Imatinib enhances the anti-tumour effect of doxorubicin in canine B-cell lymphoma cell line	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Veterinary Journal	6. 最初と最後の頁 105398
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tvjl.2019.105398	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 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 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 Kimura H, Imura Y, Tomiyasu H, Mihara T, Kaji N, Ohno K, Unno T, Tanahashi Y, Jan TR, Tsubone H, Ozaki H, Hori M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Neural anti-inflammatory action mediated by two types of acetylcholine receptors in the small intestine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-41698-w	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, 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 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 Maeda S, Tomiyasu H, Tsuboi M, Inoue A, Ishihara G, Uchikai T, Chambers JK, Uchida K, Yonezawa T, Matsuki N.	4. 巻 18
2. 論文標題 Comprehensive gene expression analysis of canine invasive urothelial bladder carcinoma by RNA-Seq.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4409-3	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 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 TP53 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 -

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 -

〔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 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 伊藤智, 安達明, 山崎淳平, 富安博隆, 後藤裕子, 岡本まり子, 岩花倫生, 佐原弘益, 塚本篤士
2. 発表標題 犬リンパ系腫瘍におけるオルサラジンのDNAメチル化阻害作用ならびに抗腫瘍効果
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 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 リバーロキサパ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 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 伊藤 智, 佐久間百絵, 安達 明, 山崎淳平, 衛藤翔太郎, 中川貴之, 富安博隆, 納谷裕子, 荻原喜久美, 猪股智夫, 塚本篤士
2. 発表標題 犬メラノーマ細胞株におけるジゴキシンの抗腫瘍効果
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 Asada Hajime, Ichii Osamu, Tomiyasu Hiroataka, 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, Motegi 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

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、チェンバース・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

〔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  <a href="https://www.vetinternmed-oncology.com">https://www.vetinternmed-oncology.com</a></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
--	---------------------------	-----------------------	----