

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14581

研究課題名（和文）犬種特異性の観点からイヌのCancer biologyを模索する

研究課題名（英文）Examining cancer biology from the aspect of breed specificity in dogs.

研究代表者

坪井 誠也（Tsuboi, Masaya）

東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・特任助教

研究者番号：20721963

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：イヌの腫瘍疾患は、特定の腫瘍が特定の犬種に好発する傾向がある。特定犬種に好発する腫瘍疾患について、犬種という軸から比較病態解析を行うことで、その背景に潜んでいる癌の発生メカニズムを探索できるのではないかと考えた。そこで本研究では、疫学調査によって国内の犬の腫瘍の発生状況を整理し、腫瘍の好発犬種を調査した。東京大学獣医病理学研究室の診断データベースや東京大学付属動物医療センターの診療情報を活用し、イヌの腫瘍疾患の犬種特異性について調査したところ、これまで知られていた海外の知見に加え、ミニチュアダックスフンドを含む特定の小型犬種で腫瘍疾患の発生頻度が有意に高いことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて最も興味深かったのは、抽出された好発腫瘍疾患の数が犬種によって顕著に異なっていた点である。例えば、ミニチュアダックスフンドにおいて悪性黒色腫、肛門嚢腺癌、軟骨肉腫、前立腺癌などの腫瘍疾患が多く抽出された一方で、トイ・プードルに好発する腫瘍疾患は極めて少なかった。これらはいずれも国内の飼育頭数が多い犬種だが、腫瘍の発生率に大きな違いがあり、犬種の遺伝的特性が腫瘍罹患率に深く関与している可能性が示唆された。このような犬種の違いを更に踏み込んで比較することで、「癌になりやすさ」に関する新たな知見が得られると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In dogs, specific tumors tend to occur in specific breeds. We hypothesized that comparative analysis of breed-specific tumors would allow us to explore the underlying mechanisms of cancer development. Therefore, we conducted epidemiological surveys and investigated the breeds of dogs with a high incidence of tumors. Using the diagnostic database of the Laboratory of Veterinary Pathology at the University of Tokyo and medical information from the Veterinary Medical Center, the University of Tokyo, we investigated the breed specificity of canine tumor diseases. We found that, in addition to previously known findings, the frequency of tumors was significantly higher in certain small dog breeds, including miniature dachshunds.

研究分野：獣医学

キーワード：疫学 腫瘍 獣医学 犬種特異性 比較腫瘍学 イヌゲノム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

伴侶動物の平均寿命の伸長により、腫瘍は、医学領域だけでなく小動物臨床領域でも頻りに遭遇する疾患となった。イヌの腫瘍は挙動や病態、がん種による転移パターンにヒトと類似した点が見られる他、外科切除、化学療法、放射線治療など、ヒトと同様の治療法が選択されることが多く、比較生物学な観点からヒトの腫瘍の病態を理解する上で有用な動物として近年注目されている。イヌの腫瘍疾患は「犬種」と密接な関わりを持つ。このような腫瘍の発生頻度の「偏り」は、犬種の遺伝子プールの小ささに起因すると考えられる。つまり、度重なる品種改良の結果、犬種間のゲノムの多様性が生まれる一方、犬種内では遺伝的多様性が失われ、秀でた形質として選抜される個体に潜在する有害な遺伝子異常が、同一犬種内に拡散してしまったためである。本研究では、犬種間の遺伝的素因の違いが腫瘍の表現型にどのような影響を及ぼすか検討し、犬種特異性の高い腫瘍疾患の Cancer biology を解明する。本研究を通じて、犬種ごとの腫瘍の病理組織学的・分子生物学的特性を明確にできれば、種々の悪性腫瘍に対して、犬種ごとに効率的な治療法を提案することが可能になる。

2. 研究の目的

犬種特異性の高い腫瘍の発生リスクを下げるためには、まず、犬種ごとに有害な遺伝子を特定する必要がある。そこで本研究では、疫学調査によって国内の犬の腫瘍の発生状況を整理し、腫瘍の好発犬種を調査した。

3. 研究の方法

東京大学獣医病理学研究室の診断データベースや東京大学付属動物医療センターの診療情報を活用し、イヌの腫瘍疾患の犬種特異性について調査した。

4. 研究成果

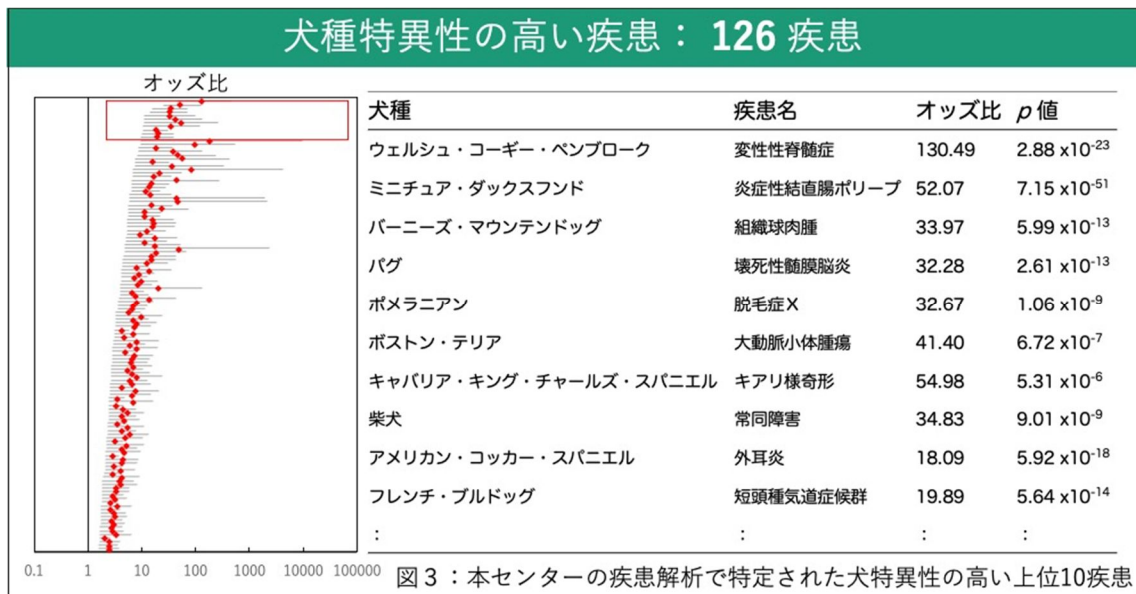
まず、東京大学獣医病理学研究室のデータベースを利用し、犬の皮膚腫瘍の発生状況に関する疫学的調査を調査した。合計 1,435 例の皮膚腫瘍を対象としたが、そのうち 813 例 (56.66%) が悪性、622 例 (43.34%) が良性であった。軟部肉腫 (18.40%)、肥満細胞腫 (16.24%)、脂肪腫 (9.69%)、毛包腫瘍 (9.34%)、良性脂腺腫瘍 (8.50%) が他の腫瘍種を上回っていた。頭部 (13.87%)、後肢 (10.52%)、前肢 (8.01%)、胸部 (5.78%)、頸部

Table 3. Breed, age, and female to male ratio of the 10 most common skin tumor types

Tumor type (n=number of cases)	3 most commonly affected breeds			Prevalence within breed, %	Age	Female to male ratio
	Breed	n	% of all affected breeds			
Soft tissue sarcoma (n=264)	Mix	52	19.70	6.78	Range=0-17	1:1.47
	Labrador Retriever	28	10.61	7.78	Median=11	
	Golden Retriever	22	8.33	6.59	Mode=11	
Mast cell tumor (n=233)	Labrador Retriever	30	12.88	8.33	Range=2-15	1:0.70
	Mix	29	12.45	3.78	Median=10	
	Pug	22	9.44	15.07	Mode=9	
Lipoma (n=139)	Mix	25	17.99	3.26	Range=1-15	1:0.99
	Miniature Dachshund	22	15.83	1.73	Median=10	
	Labrador Retriever	16	11.51	4.44	Mode=9	
Benign hair follicle tumor (n=134)	Mix	19	14.18	2.48	Range=1-16	1:0.91
	Toy Poodle	16	11.94	3.09	Median=9	
	Shih Tzu	14	10.45	3.30	Mode=9	
Benign sebaceous tumor (n=122)	Mix	23	18.85	3.00	Range=2-19	1:1.14
	American Cocker Spaniel	19	15.57	9.41	Median=12	
	Miniature Dachshund	16	13.11	1.26	Mode=14	
	Shih Tzu	16	13.11	3.77		
Squamous cell carcinoma (n=67)	Mix	12	17.91	1.56	Range=6-16	1:1.91
	Labrador Retriever	8	11.94	2.22	Median=11	
	Golden Retriever	7	10.45	2.10	Mode=13	
Hamartoma (n=62)	Mix	9	14.52	1.17	Range=1-19	1:1.21
	Labrador Retriever	8	12.90	2.22	Median=11	
	Miniature Dachshund	6	9.68	0.47	Mode=11	
Lymphoma (n=55)	Miniature Dachshund	11	20.00	0.87	Range=3-16	1:1.20
	Golden Retriever	7	12.73	2.10	Median=11	
	Mix	5	9.09	0.65	Mode=12	
Hemangioma (n=52)	Miniature Dachshund	10	19.23	0.79	Range=3-16	1:1.17
	Mix	7	13.46	0.91	Median=11	
	Golden Retriever	5	9.62	1.50	Mode=12	
Plasmacytic tumor (n=41)	American Cocker Spaniel	6	14.63	2.97	Range=2-15	1:1.73
	Mix	5	12.20	0.65	Median=11	
	French Bulldog	4	9.76	1.53	Mode=11	
	Jack Russell Terrier	4	9.76	2.60		

(5.57%)に腫瘍が多く見られ、腫瘍発症リスクは、11歳以上の犬で有意に増加した(P<0.001)。ミックスブリード犬(14.63%)、ミニチュアダックスフンド(9.90%)、ラブラドルレトリバー(8.01%)の3つの犬種が最も多く、ボクサー、バーニーズマウンテンドッグ、ゴールデンレトリバーはミックスブリード犬に比べて皮膚腫瘍の発症リスクが高かった(P<0.05)(表)。

東京大学附属動物医療センターの診療情報を利用し、更に大規模な疫学解析を試みた。本センターの電子カルテに登録された9,803頭の犬の診断情報を抽出し、各犬種における好発疾患を解析した結果、600,628個(4,516疾患×133犬種)の組み合わせのうち、788個が他の組み合わせと比較して罹患率が有意に高く、うち192個が腫瘍性疾患であった。多くの腫瘍疾患で犬種特異性が認められ、その中には「ミニチュア・ダックスフンドと前立腺癌」など、これまで知られていない組み合わせも多数抽出され、新規の犬種好発疾患である可能性が示唆された(下図)。



本研究を通じて最も興味深かったのは、抽出された好発腫瘍疾患の数が犬種によって顕著に異なっていた点である。例えば、ミニチュア・ダックスフンドにおいて悪性黒色腫、肛門嚢腺癌、軟骨肉腫、前立腺癌などの腫瘍疾患が多く抽出された一方で、トイ・プードルに好発する腫瘍疾患は極めて少なかった。これらはいずれも国内の飼育頭数が多い犬種だが、腫瘍の発生率に大きな違いがあり、犬種の遺伝的特性が腫瘍罹患率に深く関与している可能性が示唆された。このような犬種の違いを更に踏み込んで比較することで、「癌になりやすさ」に関する新たな知見が得られると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shinada Masahiro, Kato Daiki, Kamoto Satoshi, Yoshimoto Sho, Tsuboi Masaya, Yoshitake Ryohei, Eto Shotaro, Ikeda Namiko, Saeki Kohei, Hashimoto Yuko, Takahashi Yosuke, Chambers James, Uchida Kazuyuki, Kaneko Mika K., Fujita Naoki, Nishimura Ryohei, Kato Yukinari, Nakagawa Takayuki	4. 巻 9
2. 論文標題 PDPN Is Expressed in Various Types of Canine Tumors and Its Silencing Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Canine Malignant Melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1136 ~ 1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9051136	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 YOSHIMOTO Sho, KATO Daiki, KAMOTO Satoshi, YAMAMOTO Kie, TSUBOI Masaya, SHINADA Masahiro, IKEDA Namiko, TANAKA Yuiko, YOSHITAKE Ryohei, ETO Shotaro, SAEKI Kohei, CHAMBERS James, HASHIMOTO Yuko, UCHIDA Kazuyuki, NISHIMURA Ryohei, NAKAGAWA Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 in canine primary lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	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) 10.1292/jvms.20-0026	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 Hajime, Chambers James K, Kojima Mari, Goto-Koshino Yuko, Nakagawa Taisuke, Yokoyama Nozomu, Tsuboi Masaya, Uchida Kazuyuki, Tsujimoto Hajime, Ohno Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Variations in ATP7B in cats with primary copper-associated hepatopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Feline Medicine and Surgery	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) 10.1177/1098612X19884763	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 Yoshimoto Sho, Kato Daiki, Kamoto Satoshi, Yamamoto Kie, Tsuboi Masaya, Shinada Masahiro, Ikeda Namiko, Tanaka Yuiko, Yoshitake Ryohei, Eto Shotaro, Saeki Kohei, Chambers James, Kinoshita Ryohei, Uchida Kazuyuki, Nishimura Ryohei, Nakagawa Takayuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Immunohistochemical evaluation of HER2 expression in canine thyroid carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e02004 ~ e02004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e02004	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 KOK Mun Keong, CHAMBERS James K., Tsuboi Masaya, NISHIMURA Ryohei, TSUJIMOTO Hajime, UCHIDA Kazuyuki, NAKAYAMA Hiroyuki	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 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 0218382 ~ 0218382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 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 YOSHIMOTO Sho, KATO Daiki, KAMOTO Satoshi, YAMAMOTO Kie, Tsuboi Masaya, SHINADA Masahiro, IKEDA Namiko, TANAKA Yuiko, YOSHITAKE Ryohei, ETO Shotaro, SAEKI Kohei, CHAMBERS James Kenn, KINOSHITA Ryohei, UCHIDA Kazuyuki, NISHIMURA Ryohei, NAKAGAWA Takayuki	4. 巻 81
2. 論文標題 Detection of human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in canine anal sac gland carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1034 ~ 1039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.19-0019	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 Tsuboi Masaya, Sakai Kosei, Maeda Shingo, Chambers James K., Yonezawa Tomohiro, Matsuki Naoaki, Uchida Kazuyuki, Nakayama Hiroyuki	4. 巻 56
2. 論文標題 Assessment of HER2 Expression in Canine Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Veterinary Pathology	6. 最初と最後の頁 369 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0300985818817024	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 SON Nguyen V., CHAMBERS James K., SHIGA Takanori, KISHIMOTO Takuya E., KIKUHARA Shotaro, SAEKI Kohei, FUJIWARA Reina, TSUBOI Masaya, NISHIMURA Ryohei, UCHIDA Kazuyuki, NAKAYAMA Hiroyuki	4. 巻 80
2. 論文標題 Sarcomatoid mesothelioma of tunica vaginalis testis in the right scrotum of a dog	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1125 ~ 1128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0186	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 SUGIMOTO Satoko, MAEDA Shingo, TSUBOI Masaya, SAEKI Kohei, CHAMBERS James K., YONEZAWA Tomohiro, FUKUSHIMA Kenjiro, FUJIWARA Reina, UCHIDA Kazuyuki, TSUJIMOTO Hajime, MATSUKI Naoaki, OHNO Koichi	4. 巻 80
2. 論文標題 Multiple acquired portosystemic shunts secondary to primary hypoplasia of the portal vein in a cat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 874 ~ 877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.17-0648	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 Shingo, Tomiyasu Hirotaka, Tsuboi Masaya, Inoue Akiko, Ishihara Genki, Uchikai Takao, Chambers James K., Uchida Kazuyuki, Yonezawa Tomohiro, Matsuki Naoaki	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坪井誠也、中山裕之
2. 発表標題 東京大学動物医療センターにおける犬9,803例の疾病調査（2013-2018年）
3. 学会等名 第16回獣医内科学アカデミー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坪井誠也、中山裕之
2. 発表標題 犬の腫瘍疾患の犬種特異性に関する疫学解析
3. 学会等名 第7回日本獣医病理専門家協会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究成果【Researchmap】 https://researchmap.jp/masayatsuboi/published_papers</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
研究協力者	内田 和幸 (Ucihda Kazuyuki)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	渡邊 学 (Watanabe Manabu)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関